

QST-R-8
HIMAC-146

平成 29 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

2017 Annual Report of the
Research Project with Heavy Ions
at NIRS-HIMAC

2018 年 9 月
September, 2018

放射線医学総合研究所
〒 263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1
National Institute of Radiological Sciences
9-1 Anagawa 4-chome, Inage-ku, Chiba 263-8555, JAPAN

平成 29 年度 HIMAC 共同利用報告書 巻頭言

HIMAC は、平成 28 年 4 月に国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所へと移行し、さらなる展開を図っています。重粒子線治療の基礎・臨床研究を軸足に、HIMAC の多彩な高エネルギー重イオンビームの特徴を活かした物理・工学、放射線生物学等、基礎科学研究が推進され、異分野融合の新領域研究が展開できる場としても HIMAC の重要性はますます大きくなっています。今回、放医研関係者の皆様、課題採択・評価部会委員会の皆様のご協力のもと、平成 29 年度 HIMAC 共同利用報告書を発刊することとなりました。

新機構への移行に伴い、共同利用旅費に関して大変厳しい状況にありながらも、順調に共同利用研究が実施されたことは、HIMAC 共同利用研究推進室の多大なご尽力と、共同利用研究者の皆様の深いご理解によるものであり、課題採択評価部会委員として深く感謝申し上げます。HIMAC 関係者による装置高度化、円滑な共同利用運営のご尽力のもと、年々、共同利用もますます活発になっています。

平成 29 年度は重粒子線治療開始から干支で数えれば二回りの年に当たり、外部の共同利用研究員が 635 名、所内参加者が 91 名、また、外国人ユーザーの数も 147 名と多く、国際的にも開かれた研究所として学術研究の拠点としての役割を担っています。国内では重粒子線治療施設が既に 5 施設が施設治療を開始し、今後大阪重粒子線センターが治療を開始する予定です。この様な状況の中で、HIMAC の共同利用研究は重粒子線がん治療の研究拠点として役割は重要であり、またそれに関連した研究者の育成のためますます発展されることを祈念致します。

平成 29 年度 HIMAC 共同利用運営委員会 課題採択評価部会・委員
鬼塚昌彦

2017年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況

Operation of HIMAC in 2017

加速器エンジニアリング(AEC)

川島 祐洋、甲斐 聡

Abstract

The operation time of HIMAC during FY 2017 totaled 5991 hours. The upper and lower rings supplied the beams to the users for 4618hours and 2952hours respectively. The unscheduled breakdown was 152 hours in total.

2017 年度の HIMAC の運転状況は以下のとおりである。2017 年度入射器および主加速器運転状況を図 1 に、2017 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 5991 時間で、シンクロトロンへの供給は 5825 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 419 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 4618 時間、

下シンクロトロン 2952 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)477 時間、垂直コース(上 HEBT)は治療の利用なく 0 時間であった。下 HEBT の実験利用は 2253 時間、上 HEBT の実験利用は 1346 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 2396 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。

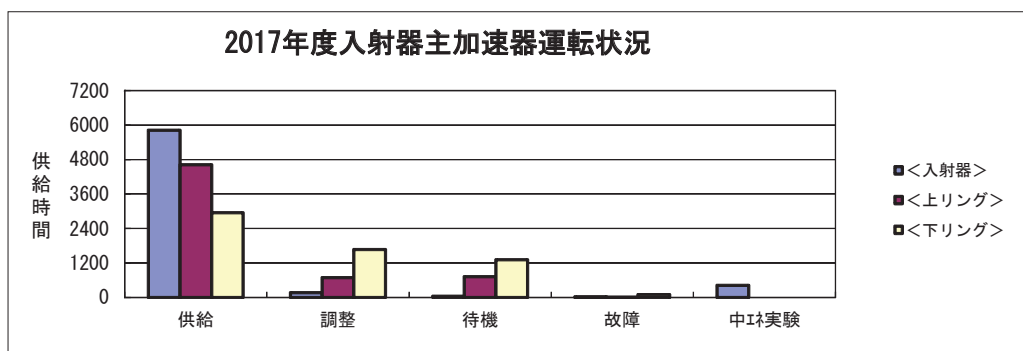


図 1. HIMAC の入射器および主加速器運転状況。「中エネ実験」に関しては、タイムシェアリング運転により主加速器供給中に供給を行っている関係で別途集計している。

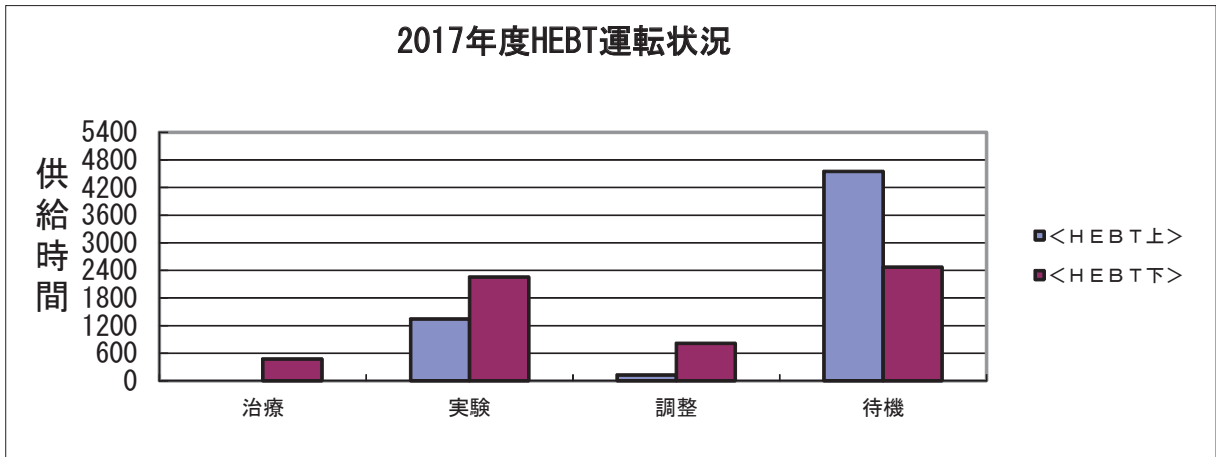


図 2. 高エネルギービーム輸送系 (HEBT) の運転状況

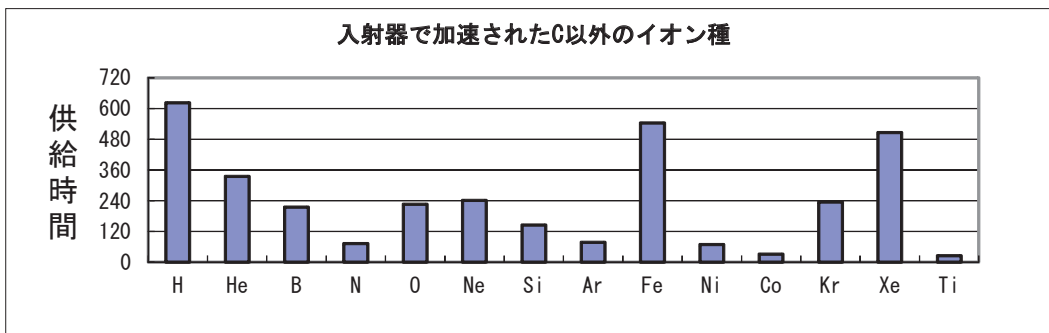


図 3. 入射器で加速されたC以外のイオン種

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、上下シンクロトン、HEBT を合わせて延べ 152 時間(約 0.7%)であり、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 9300 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 5959 時間(64.1%)となっている。その他に加速されたイオン種は図3に示す通りである。

今年度は装置老朽化対策としての機器更新は行っていないが、主加速器上リングで、新棟治療時に発生する慢性的な異常 (PAUSE/RERUN 不具合) について、改修の検討をメーカーと実施、試作版のテストまで行う事ができた。今後各種試験による確認は必要であるが、異常発生を抑えら

れる物となるよう改修を進める。また、新棟 R&D の対応では次年度以降のマルチイオン照射試験に向けてイオン源及び制御系の実験対応準備を進めている。

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となっている。今年度、F C V (中エネ) の故障、DTL_HPLT 電源内のパルストランス破裂の不具合により実験中止が発生している。また、電源内の部品で供給終了した物があり、代替品の検討を進めている。現用機器もさることながら、補修にまつわる部品の供給状況を含めた維持管理を引続き実施していく。

運用について、次世代照射への対応も含め今後もトラブルの少ない、安定したビーム供給が維持できるよう努める。実験対応では Ti の同位体を 2 晩にわたって供給することができた。

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

加速器エンジニアリング (AEC)

2017 (平成 29) 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 FY2017

濱野毅^A、甲斐聡^B、近藤貴律^B

Abstract

Proposals of 119 were accepted in FY2017 at HIMAC. The beam time of 4191 hours was supplied to the project. Scientific papers and proceedings reported this year was 48. More than 635 researchers, including 147 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29年度(2017年度)までの実施課題数の推移である。2017年度に実施された課題は119課題であった。1997年位からは120~160課題で推移している。

HIMAC 共同利用研究では、採択やマシンタイムを編成の都合から、全ての課題を(1)治療・診断班、(2)生物班、(3)物理・工学班、の3つに分けている。治療・診断班は主に重粒子線治療の結果の解析や、治療方法、用具の開発、診断方法の開発研究等を行なう。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。最近ではそれ以外の生物試料、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、その後は様々なイオン種(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、附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るのが特徴である。原子核物理の研究や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、生物室の利用希望者が増加しているのも近年の特徴である。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。こういった利用が増えていくようであれば、分類の方法の変更や、実験室の整備方針に関して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。原則、火曜日から金曜日の昼間は治療のためにビームが使わ

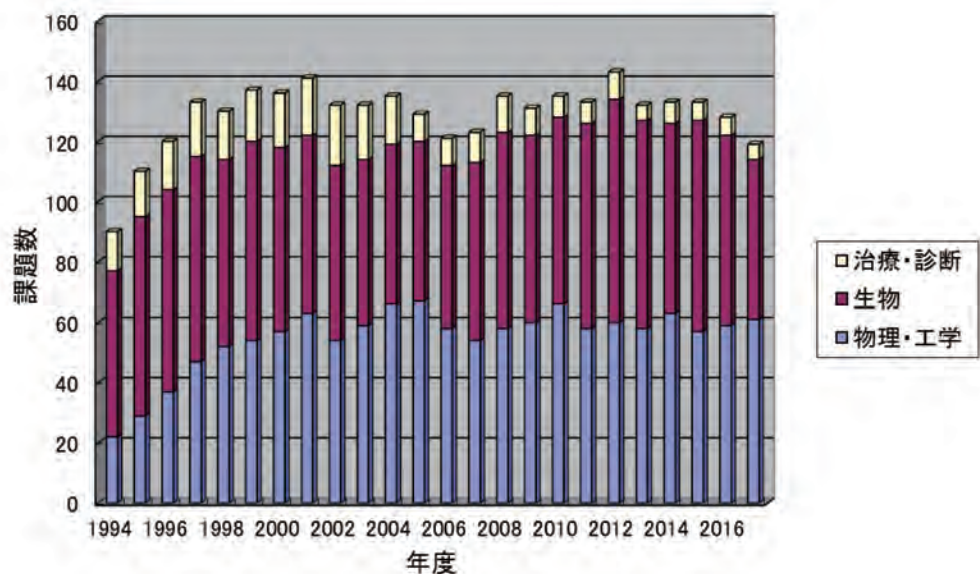


図1. HIMAC 共同利用研究課題数

れており、共同利用実験は、主として夜間と週末に実施されている。また月に一回程度は日曜日にも連続運転をしている。

HIMAC 共同利用研究に提供されたマシンタイムの時間数を、年度毎に示したのが図 2 である。HIMAC ではシンクロトロンリングが 2 台あり、更に入射器のビームを直接利用することも可能であるので、独立した三つの課題に同時にビームを供給できる。イオン源 3 台を利用すれば、それぞれの課題に違った種類のイオンを提供することが可能である。そのため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。

2017 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 4191 時間であった。この他に治療照射のために 2873 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。

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。2011 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。

2017 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 792 時間、物理・工学関係で約 3400 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可能な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。ここ 1~2 年、治療人数の増加に伴い、実験への供給開始時間が遅れており、実験に供する時間が若干減少気味であるが、まだ、実験の遂行に大きな支障となるまでには至っていない。

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

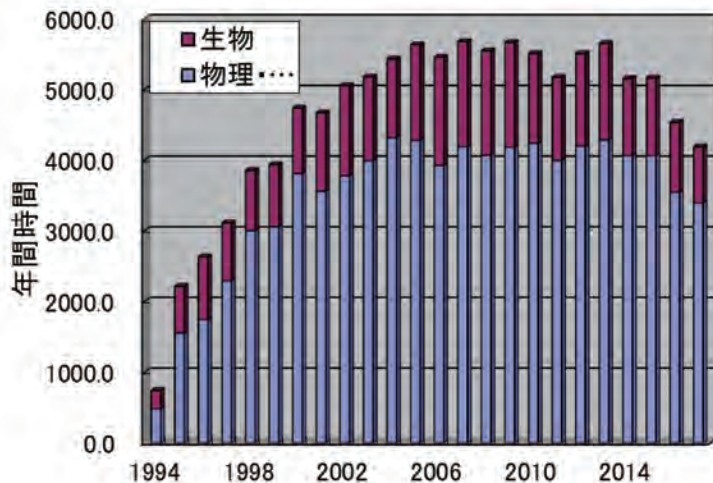


図 2. HIMAC 共同利用研究マシンタイム延べ時間数

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。

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、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事がある。このため、複数年にわたる累積数を計算するとき、単純に加算すると二重にカウントされる場合があるので注意して欲しい。また、発表年は年度ではなく、刊行された年に基づいて分類している。今回報告漏れの分については、次回の報告書に反映させていく予定であり、今後もリスト上の数が変わる可能性がある。

2017 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 39 篇、プロシーディングス 9 篇、口頭発表 298 篇、その他 65 篇が報告されている。

これらの研究成果を年毎にまとめて示したのが図 3 である。年毎の推移を見ると、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、今回の報告では修士論文と 4 年生の卒業研究を合わせ、2017 年 47 編、2018 年（主として 2017 年度卒業）33 編が報告されている。

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まだ報告されていない分もあると思われる。

4. 参加研究者数

2017 年度に共同利用研究者として研究に参加した所外の研究者数は 635 名であった(図 4 参照)。これ以外に、客員研究者や客員協力研究者の身分で参加されている方が若干名おられる。

参加者の内、二割強の 147 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 28 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。

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(共用品の新規購入や不用品の廃棄等)、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。

生物実験関係では、実験者の利用しやすい動物照射容器を新規製作し、運用を開始した。

設備の利用状況としては、利用者が集中した場合、インキュベータ、クリーンベンチの割り当てが難しい場合もあったが、なるべく要望に沿った形で割り振った。インキュベータについては、添

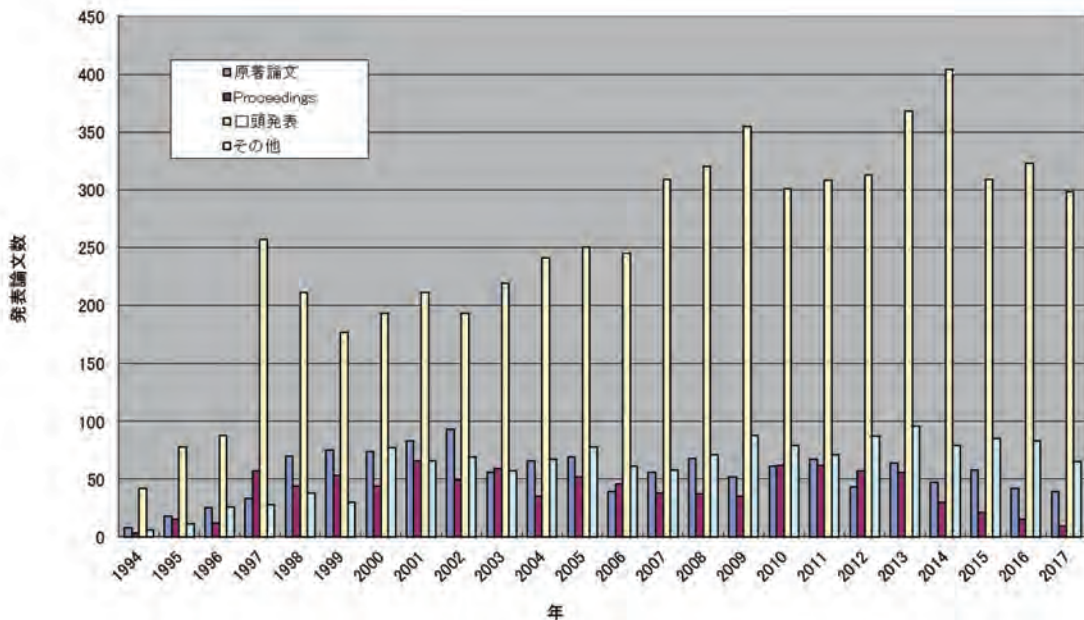


図 3. HIMAC 共同利用研究成果

5. 共同利用研究への対応と実験室の環境整備

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

物理・工学では、定常的な電力、冷却水などの供給と共に、必要に応じてビームラインの大気開放を行い、実験装置が接続できる環境を提供している。また、2次ビームライン機器(ターゲット等)の交換作業は、HIMAC 運転スケジュールとの調整が必要となる作業である。

準備に要する期間、機器、面積は、課題により大きく異なるため、実験室、準備室利用に関するスケジュール管理も重

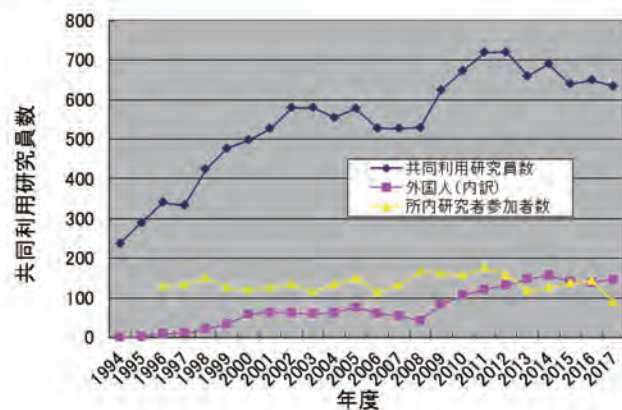


図 4. HIMAC 共同利用研究参加者数

加物のない滅菌水の交換を行っていたが、数回カビの発生が見受けられたため、添加剤を用いた運用に戻した。その他、オートクレーブや、コーンターカウンターの点検や修理の対応も引き続き実施している。

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。

マシンタイムスケジュールについて、2017年度Ⅰ期に新棟利用による実験開始時間の遅延が頻発した為、2017年度Ⅱ期より、生物実験でマシンタイム開始時間を遅らせて、治療、実験とも成立できる様スケジュール編成を行った。また、マシンタイム期間中の変更要望について、実験時間を可能な限り有効利用出来るよう調整、連絡を行っている。

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 放医研加速器工学部

B AEC

目次

治療・診断班 Clinical Study and Diagonosis

16L099	今井礼子	仙骨脊索腫重粒子線治療後、局所再発症例のMRI画像の検討 The analysis of MRI signal intensity after carbon ion radiotherapy for sacral chordoma	3
16L102	小藤昌志	頭頸部腫瘍に対する炭素イオン線治療後の口腔 - 鼻副鼻腔瘻の危険因子に関する研究 Risk factors for radiation-induced oroantral or oronasal fistula after carbon-ion radiotherapy for head and neck tumors	5
16L104	小此木範之	婦人科腫瘍に対する重粒子線治療における晩期有害事象と線量体積分布に関する研究 The relationships between late toxicities and dose volume histogram in carbon-ion radiotherapy for gynecologic tumors	7
17L105	牧島弘和	脈絡膜悪性黒色腫における回転ガントリーの有用性に関する研究 Evaluation of the Use of Rotating Gantry in Carbon-ion Therapy for Ocular / Choroidal Malignant Melanoma	9
17L106	粕谷吾朗	重前立腺癌 4 回照射に向けた治療計画シミュレーション Treatment planning simulation of 4-fractionated irradiation for prostate cancer	11

生物班 Biology

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	15
15J104	VARES, Guillaume	Targeting cancer stem cells with miRNA-based strategies and particle radiation therapy	18
16J111	DURANE, Marco	Immunologically augmented cancer treatment using a drug - radiation combination protocol	20
16J112	泉佐知子	炭素イオン線による新しい乳癌治療法開発のための基礎研究（薬物療法との併用） Combination of Carbon-Ion Radiotherapy and pharmacotherapy on Human Breast Cancer Cell	22
16J114	高橋豊	免疫チェックポイント阻害剤とサイトカインを併用した腫瘍免疫療法における重粒子線の役割の解明 Combined effect of heavy ion irradiation with immune checkpoint blockade and cytokines on antitumor immunotherapy	24
16J116	Rodriguez- Lafrasse, Claire	Role of HIF-1a in the response of Head-and Neck-Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) cancer stem cells after carbon ion exposures	26
17J118	長谷川正俊	悪性神経膠腫を標的とした重粒子線と抗 VEGF 抗体併用の有効性 Efficacy of Combination of Heavy Ion Beams and Anti-VEGF antibody for Malignant Gliomas	28
17J119	中島菜花子	腫瘍免疫活性化因子発現の線質依存性応答の解析 High LET irradiation increases the expression level of the tumor immune activation factor in tumor cells	30

17J120	PARK, Woo-Yoon	Role of Fused toes homolog (FTS) and Notch signaling in cancer stem cell survival by carbon ions in cervical cancer cells	32
17J121	SHAO, Chunlin	Identification of radioresistance biomarkers in cancer cells toward ionizing radiation of different LETs	34
17J123	崔星	移植腫瘍モデルを用いた重粒子線治療適応拡大のための基礎研究 Basic Research Using Xenograft Tumor Models for Combination Chemotherapy to Expand Heavy-Ion Radiotherapy Indication	35
17J124	谷口英樹	ヒト癌オルガノイドを対象とした重粒子線の感受性評価 Establishment of a carbon-ion therapy model for human pancreatic cancer using cancer organoids	38
16J132	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	40
17J175	下川卓志	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	42
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	44
17J265	森田隆	DNA 修復遺伝子の変異による哺乳動物細胞への重粒子線の影響の解析 Effect of heavy ion particles to mouse ES cells with mutations in DNA repair genes at NIRS-HIMAC	46
17J287	吉岡公一郎	「重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発」—ウサギ心筋に対する粒子線の長期的影響— Effect of targeted heavy ion irradiation for the atrial fibrillation in aged and hypercholesterolemic rabbits	48
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	50
16J296	中島徹夫	硫黄化合物のマウスにおける重粒子線感受性修飾に関する研究 Modifying effects of sulfur-containing compounds in mice exposed to heavy-ion radiation.	52
16J298	高井伸彦	重粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析 Analysis of peripheral NMDA receptor affecting carbon-beam irradiation	54
17J299	高橋昭久	正常脳組織におよぼす重粒子線の生物影響研究 Biological effect of the heavy ion in normal brain tissue	56
16J301	MOELLER, Ralf	Intercomparison study of astrobiological model systems in their response to major components of the galactic cosmic radiation	58
16J307	KIM, Eun Ho	Radiosensitization of zoledronic acid to low and high LET radiation	60
15J314	KATO, Takamitsu	高 LET 放射線における G2 期の潜在的致死損傷修復 Potentially lethal damage repair in G2 phase after high LET radiation exposure	62
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	65
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	67

16J320	LU, Dong	Protective effects of yeast beta-glucan against the biological damage induced by heavy ion radiation and its related mechanism	69
16J321	劉翠華	炭素線照射後の生体応答に対する低酸素環境の役割に関する基礎研究 Biological response of hypoxic condition after irradiation with carbon ion beam	71
17J326	ZHOU, Guangming	Evaluation of POLY-MVA as a new radio-protectant against high LET particle irradiation	73
17J327	森田明典	細胞死制御剤による重粒子放射線防護効果のマウス個体レベルでの検討 Evaluation of cell death regulatory agents for protecting heavy ion irradiated mice	75
17J328	小林亜利紗	COX-2 を指標とした炭素線誘発バystander 応答に対する線量および LET 依存性の解析 Analysis of dose and LET dependence of carbon ion induced bystander response by COX-2 induction	77
17J329	ZHOU, Guangming	Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects.	79
17J376	松本英樹	重粒子線がん治療における低線量被ばくによる組織幹細胞の動態解明 Elucidation of Normal Tissue Stem Cell Responses Irradiated with Low-Dose of Heavy Ion Particles	81
15J386	XUE, Lian	Differential processing of low and high LET radiation induced DNA damage: Investigation of switch from ATM to ATR signaling	83
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	85
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	87
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	89
16J417	松本義久	ヒト細胞における重粒子線の DNA 損傷と修復の分子生物学的解析 Molecular Biological Studies on Heavy Ion-Induced DNA Damage And Its Repair in Human Cells	92
16J418	藤森亮	宇宙放射線による生体ゲノム DNA 損傷および突然変異の可視化と定量に関する研究 Visualization of In Vivo DNA damage responses to galactic cosmic radiation	94
16J419	于 暁	糖転移フラボノイドの重粒子線に対する防護メカニズム Radioprotective effects of Glycosylated Flavonoids on heavy ion beams	96
17J420	SAWAKUCHI, Gabriel	Optimizing intensity modulated particle therapy via rational combination of physical and biological approaches	98
17J421	鈴木雅雄	炭素イオン以外の重イオンビームによるがん治療の可能性を探るための生物学的基礎研究 Fundamental studies for the quantum scalpel of cell-killing effect on normal/tumor cell lines irradiated with different ion species and LET values.	100
17J422	MOELLER, Ralf	Determination of the collaborative efforts and interaction of different mechanisms in the DNA repair of low and high LET radiation induced damage in <i>Bacillus subtilis</i> spores	102

16J424	伊藤敦	高 LET 粒子線トラック構造の免疫染色法による可視化と粒子種依存性 Distribution of 8-OHdG, an oxidation product of DNA, induced by high-LET radiations	104
17J425	HADA, Megumi	Biological Effects of Mixed Beam Exposure in Human Fibroblasts	106
16J462	LE SECH, Claude	Study of HeLa cell death rate loaded with combination of platinum salts, betamethasone, deoxyglucose irradiated by fast C6+ atomic ions	108
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	110
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.	112
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	114
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	116
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	119
16J502	西原昌宏	重粒子線照射が植物・きのこに与える影響に関する研究 Study on the effect of the heavy ion irradiation to plants and fungi with NRIS-HIMAC	121
17J503	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.	123
物理・工学班 Physics and Engineering			
16H005	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	127
16H028	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	129
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	131
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	133
17H138	山内知也	エッチング型飛跡検出器の閾値に対する化学的クライテリオンの確立 Chemical criterion for the detection thresholds of etched nuclear track detectors	135
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	137
16H180	中川清子	重イオン照射によりアルコール中に生成するラジカル量の研究 Yields of radicals produced in alcohol irradiated by heavy ions	139

16H186	鷲尾方一	重イオンビームによる機能高分子材料の創製 - 核種・LET を高度に応用したエネルギー付与特性による新材料創製 - Fabrication of functional polymer materials using high-energy heavy ion irradiation - New material fabrication by energy deposition characteristics with sophisticatedly application of nuclides and LET -	141
17H189	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	143
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	145
17H238	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	147
17H248	PINSKY, Lawrence	Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space Radiation Dosimetry Applications	149
15H252	執行信寛	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	152
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	154
16H277	中嶋大	XARM 搭載 X 線 CCD 素子・ASIC 素子の放射線耐性 Radiation Tolerance of X-ray CCD and ASICs Developed for X-ray Astronomy Recovery Mission	156
17H281	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	158
17H285	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	160
17H290	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	162
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	164
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	166
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 Inelastic scattering in inverse kinematics using active target	171
16H315	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	173

16H319	ROSENFELD, Anatoly	In field and Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams at HIMAC facility	175
16H320	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	177
16H322	HIRN, A.	On -ground calibration of silicon detector telescope systems with energetic heavy ions	180
17H335	清水森人	カロリメータによる粒子線水吸収線量標準および第 3 者出力線量評価技術の開発 Development of primary standard and independent peer review technique of absorbed dose to water in particle beams using a calorimeter	182
17H337	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.	184
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 Scintillating Glass GEM for high resolution dose imaging detector for hadron beam therapy	186
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	188
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	190
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 in space use	192
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	194
15H350	魚住裕介	重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定 Measurements of charged-particle-production cross sections from heavy-ion reactions	196
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	198
16H356	越水正典	放射線誘起蛍光体における LET 効果の解析 Analysis on LET Effects in Radiation-induced Luminescence	200
16H358	BARILLON, Remi	Radiation damage mechanism at molecular level approached with physicochemical technologies	202
16H359	小森雅孝	重粒子線照射による微弱光画像を用いた線量分布測定 Dose estimation by luminescence image during heavy-ion irradiation	204
16H360	大野雅史	超伝導転移端センサによる重粒子線カロリメトリ Calorimetry of Heavy Charged Particle by superconducting transition edge sensor	206
16H362	矢向謙太郎	核破碎反応による高スピンアイソマービームの開発 Development of producing high-spin isomer beam by fragmentation reactions	208
16H363	KIM, Jong-Ki	Comparison study of therapeutic nanoradiator dose by traversing proton and heavy ion beam	210

16H364	上野遥	ダイヤモンド半導体の重粒子に対する応答の研究 Response of diamond semiconductor to heavy ions	212
16H365	森口哲朗	固体水素標的を用いた不安定核のスキン厚導出手法の開発 Development of Method for Deducing the Skin Thickness of Unstable Nuclei using Solid Hydrogen Target	214
16H368	松本晴久	宇宙機搭載放射線観測装置の研究 Research of light particle telescope on board spacecraft	216
16H370	錦戸文彦	有機フォトダイオード検出器の重粒子線に対する応答 Feasibility study of organic photodiode detector for heavy ion beams	218
17H373	BENTON, Eric	Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment	220
17H374	BURMEISTER, Soenke	Space Radiation Dosimetry—Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions	222
17H376	KUSHIN, Vladimir	A complex study of the bio-dosimeter response in wide LET range	224
17H377	PLOC, Ondrej	CZENDA - The CZech Experimental Novel Dosimetry Assembly	226
17H378	郡司修一	宇宙ステーション搭載用ガンマ線バースト偏光度検出器 LEAP の基礎性能評価 Estimation of Basic Performance for Gamma-ray Burst Polarimeter LEAP toward installation on ISS	228
17H379	東明男	二次電子モニターにおける材質による電荷収集改善 Charge Collection Improvement by Material in Secondary Electron Monitor	230
17H380	百田佐多生	中間エネルギーにおける破砕反応メカニズムの研究 Study of the Reaction Mechanism of Fragmentation at Intermediate Energies	232
17H381	島添健次	酸化物半導体を用いたアレイ状重粒子検出器の研究 Research of pixel oxide semiconductor detector for heavy ion beams	234
17H383	萩原雅之	He ビームを用いた医療用 RI の製造技術にかかる基礎研究 Feasibility study on a medical radioisotope production using He beam	236
17H384	片寄祐作	重粒子ビームを用いた遷移放射過程による電波の研究 Study of radio waves in transition radiation process using heavy ion beam	238
17H385	小林俊雄	大きなダイナミックレンジを持つ陽子・重イオン同時計測用位置検出器の開発 Development of position detectors for coincident measurement of protons and heavy ions with large dynamic range	240
17H386	NASCIMENTO, Luana	Radioluminescence studies of Al ₂ O ₃ :C and Al ₂ O ₃ :C,Mg in hadron beamsrange	242
17H387	福田祐仁	レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギー spektromēタの開発 Development of the energy spectrometer using stacked CR-39 track detectors for laser-accelerated ions	244
17H388	市川裕大	三次元飛跡検出器 HypTPC の高ビームレート試験	246
17H389	榊泰直	重粒子線による輝尽性蛍光体検出器の LET 依存性に関する研究 Study on LET dependence of Imaging Plate by heavy particle beam	247

17H390	錢廣十三	大強度重 RI ビーム粒子識別のための検出器開発 Detector development for particle identification of high-intensity heavy RI beam	249
17H391	STUHL, Laszlo	Study of the Gamow-Teller transitions in ^6He with PANDRA system	251
研究成果一覧 List of Publications			253
平成 29 年度共同利用課題一覧 List of Proposals in 2017			279
平成 29 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会 2017 Annual Meeting			287

治療・診断班

Clinical study and Diagnosis

仙骨脊索腫重粒子線治療後、局所再発症例の MRI 画像の検討 (16L099)
The analysis of MRI signal intensity after carbon ion radiotherapy for sacral chordoma

今井 礼子^a

Reiko Imai

Abstract

Background and purpose: Since 1996 carbon ion radiotherapy (C-ion RT) for unresectable sarcomas has been organized and treated cases have been accumulated. The most major sarcoma treated with C-ion RT was sacral chordoma. This study aimed for investigating that the findings of MRI images at the time of local recurrence and those after re-irradiation predict prognosis.

Material and Methods: Between 1996 and 2013, 188 sacral chordomas without prior surgery were treated with C-ion RT. Among 188 cases, 41 had local recurrence. We measured: A) the ratio of the lowest value in the recurrent tumor and the value in the muscle on T2WI images (A). B) the lowest value of recurrent tumor on the DWI images (B). We evaluated the correlation between A, B and survival after re- C-ion RT and between A, B and local control after re-C-ion RT.

Results: Among 41 local recurrent cases 20 cases received re-C ion RT and assessed. The MRI images taken 6-12 months after C-ion RT was evaluated.

Using t-test, B had a significance between the local recurrence cases and the local control cases. Between $A > 6.5$ and < 6.5 , 3-year overall survival rate at 88% and 49%, respectively had a significance.

Conclusion: The ratio of the lowest values in the recurrent tumor and in the muscle on T2WI images, and the lowest value of recurrent tumor on the DWI images could predict the prognosis after recurrence and after re-C-ion RT.

1. 研究目的とバックグラウンド

切除非適応骨軟部肉腫に対する重粒子線治療は1996年から開始され、9501および9901プロトコールにおいては、2016年2月までに700例以上を登録した。最多の組織型は脊索腫で、仙骨脊索腫は2013年2月までに188例治療された¹⁾。5年局所制御率77.2%、5年生存率81%であった。188例のうち41例が局所再発した。この41例の再発時のMRI画像を検討すると、T2強調画像で低信号、ADC値が低値の症例で予後不良傾向にあることに気づいた。そこで、2016年度は再発時MRI画像のT2強調画像とdiffusion画像を検討した。

その結果、予後の予測ができる可能性があると考えられた。

2. 今年度の研究内容

目的：前年度の結果から、再発し再照射した症例において再照射部位の局所制御を予測できるかどうか、および再照射群の予後について解析した。

対象：1996年6月から2013年2月までに治療した仙骨脊索腫症例188例のうち局所再発をきたした41例。

方法：A) T2WI 画像において腫瘍が最も低信号に見える場所のROI値を骨盤内筋肉（大腰筋）ROI値で除した値。B) 再発時MRI画像における拡散強調画像のADC-mapにおいて腫瘍内の最低値。

3. 解析結果

前回、Aに関しては腫瘍筋肉値比の中央値6.5であり、6で2群に分けた場合、生存期間に有意差がみられた。Bに関してはADC値の中央値1107であり1000で2群に分けた場合生存期間に有意差がみられた。

今回、41例のうち再照射された症例は22例であった。評価MRIは治療後半年から1年の間に撮影されたものとした。

2名は閉所恐怖症等の理由でMRIなし、1名は治療終了時PDであったのでその画像を用いた。A、Bの評価可能であった症例20例のうち4例が再照射野内再発を生じた。表1のように再発あり群はA、Bともに低値になる傾向が

あった。Bについては再照射後再発についてt検定で有意差があった。再照射日からの2年、5年生存率は67%、53%であった。再照射後の予後は、A>6.5の9症例は3年88%とA<6.5の11症例では3年49%で生存期間に有意差があった。A>6.5は全例ADC>1000であった。

4. まとめ

再照射後、半年～1年のMRI画像にて局所制御、およびその後の予後予測ができる可能性があると考えられた。

5. 文献

1) Imai R, Kamada T, Araki N, et al.

Carbon Ion Radiation

Therapy for Unresectable Sacral Chordoma: An Analysis of 188 Cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016; 95: 322-7.

a. 放射線医学総合研究所病院

Hospital of the National Institute of Radiological Sciences, Quantum and Radiological Science and Technology

表1

再照射後	A 平均値	B 平均値
再発あり	5	1255
再発なし	8	1719
t 検定	p=0.14	p=0.04

Risk factors for radiation-induced oroantral or oronasal fistula after carbon-ion radiotherapy for head and neck tumors

(16L102)

小藤昌志、高木亮、林和彦、伊川裕明

Masashi Koto, Ryo Takagi, Hiroaki Ikawa, Kensuke Naganawa

放射線医学総合研究所病院

Hospital of the National Institute of Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and Radiological Sciences and Technology

Abstract

Purpose: The purpose of this study is to determine the risk factors for developing radiation-induced radiation-induced oroantral or oronasal fistula after carbon-ion radiotherapy.

Materials and Methods: Sixty-two patients with oral or sinonasal tumors who were followed up more than 5 years after carbon-ion radiotherapy were included in this study. Carbon-ion radiotherapy was delivered to 57.6 Gy or 64.0 Gy (RBE) /16 fractions. The clinical factors for the radiation-induced oroantral or oronasal fistula were analyzed using multivariate logistic regression model.

Results: The median follow up period was 88.8 months. Twenty-three patients (37%) developed the radiation-induced oroantral or oronasal fistula. Multivariate logistic regression analysis showed that the number of the teeth in the volume receiving more than 50 Gy (RBE) was a significant risk factor (odds ratio 2.782). Of the 62 patients, 46 without maxillary invasion were re-analyzed to clarify the effect of the dose-volume factors of the maxilla. The data of maxillary V10-60 and D1-5 were added to the multivariate logistic regression model. Consequently, the number of the teeth in the volume receiving more than 50 Gy (RBE) was a significant risk factor (odds ratio 2.466).

Conclusions: The presence of the teeth was the strongest predictive factor for developing oroantral or oronasal fistula.

1. 研究の目的とバックグラウンド

頭頸部領域から発生する非扁平上皮癌は炭素イオン線治療の良い適応であり、これまで治療が困難であった症例についても良好な治療成績が報告されている。しかしながら長期生存が得られるに従い治療後の Quality of life (QOL) の維持が重要な課題となっている。

当院での治療対象疾患のおよそ7割が鼻副鼻腔、口腔原発である。その為、骨障害の発生部位として上顎骨の頻度が高い。特に口腔内と鼻副鼻腔に瘻孔を形成すると、摂食、発声に於いて患者の QOL が大幅に低下する。最近、我々は腫瘍による上顎骨浸潤の無い症例に対する炭素イオン線治療後の上顎骨の骨障害 (Grade1 以上) を来す危険因子が照射野内に含まれる歯牙の有無と 50 Gy (RBE) 以上照射された上顎骨の体積であることを報告した。しかし、エンドポイントを実際の臨床で重大な問題となる瘻孔形成、また対象疾患を上顎骨浸潤例にも広げるとこの結果は異なる可能性が有る。

この研究の目的は頭頸部腫瘍における炭素イオン線治療後の口腔鼻副鼻腔瘻発生の危険因子を明らかにし、有効な予防対策を明らかにすることである。

2. 昨年度の研究内容

2006年以降根治的な炭素イオン線治療が行われた80歳以下の口腔、鼻副鼻腔がん症例で、5年以上生存が確認された症例は72例中、顎骨評価が不十分な4例、再発で顎骨の評価困難であった1例、照射野に顎骨が含まれない3例、術後症例1例を除いた62例を解析対象とした。多重ロジスティック回帰分析を用い口腔 - 鼻副鼻腔瘻発生の危険因子を検討した(検討項目:年齢、性別、腫瘍部位、T分類、顎骨浸潤、病理、腫瘍体積、総線量、PTV内の歯牙内の歯牙本数、50 Gy (RBE)以上照射された歯牙本数、40 Gy (RBE)以上照射された歯牙本数、化学療法)。経過観察期間中央値は88.8ヶ月(60.6-120.7ヶ月)。瘻孔形成は23例(37%)に観察された。多重ロジスティック回帰解析の結果より50 Gy (RBE)以上照射された歯牙本数が有意な危険因子 odds rate 2.782であることを明らかにした。

3. 今年度の研究内容

今年度は顎骨浸潤の無い46症例に対して、新たに顎骨のDose-volume histogram (DVH)解析を追加し、口腔 - 鼻副鼻腔瘻の危険因子を解析した。上記の因子に加えV10-60(10-60Gy RBE以上照射された顎骨の体積)、D1-5(顎骨体積の1-5mlに照射された最低線量)のDVHデータを加え多重ロジスティック回帰解析を行った(顎骨浸潤症例は治療時に既に一部顎骨が腫瘍により消失しており顎骨のDVH解析が困難であるため除外した)。その結果やはり50 Gy (RBE)以上照射された歯牙本数が有意な危険因子 odds rate 2.466であった。

4. まとめ

上顎骨への照射が行われた口腔癌或いは鼻副鼻腔癌のうち5年以上経過観察が可能であった62例で口腔鼻副鼻腔瘻発生の臨床的なリスクファクターを検討した。50 Gy (RBE)以上照射された歯牙本数が危険因子であった。また顎骨への線量体積評価を評

価可能な顎骨浸潤のない46例で行ったが、同様に50 Gy (RBE)以上照射された歯牙本数が唯一の危険因子であった。口腔鼻副鼻腔瘻発生に歯牙の影響が大きいことが明らかとなった。

婦人科腫瘍に対する重粒子線治療における晩期有害事象と線量体積分布に関する研究
The relationships between late toxicities and dose volume histogram in carbon-ion
radiotherapy for gynecologic tumors

(16L104)

小此木範之^a

Noriyuki Okonogi

Abstract

This study aimed to determine the predictive factors for late morbidities in the rectum, bladder and bone after carbon-ion radiotherapy (C-ion RT) for uterus carcinomas. Between June 1995 and January 2010, 134 patients with uterus carcinomas were treated by C-ion RT with curative intent. Of these, 132 who were followed up for >6 months were analyzed. Dose-volume histogram (DVH) statistics were recalculated using recent planning software (Xio-N). The median follow-up period was 38 months (range: 6-251 months). The correlations of clinical and dosimetric parameters; V10–V60, D_{5cc}, D_{2cc}, and Dmax with incidence of morbidities were retrospectively analyzed. The 3-year actuarial occurrence rates of ≥grade 2 proctitis and cystitis were 18% and 11%, respectively. Regarding the DVH data on the rectum, the D_{2cc}, and Dmax in patients with ≥grade 2 proctitis were significantly higher than in those with grade 0–1 toxicity. In addition, the D_{5cc} for the bladder in patients with ≥grade 2 cystitis was significantly higher than in those with grade 0–1 morbidity. The bone inflammation occurred the most in sacral bones. DVH data on the sacral bone, the V10 and V20 in patients with ≥grade 1 bone inflammation were significantly higher than in those without bone inflammation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

照射線量と晩期有害事象の関連について、X線治療においては Emami ら (Int J Radiat Oncol Biol Phys.

1991)、あるいは Marks ら (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010) によって、網羅的に報告されているが、重粒子線治療での解析はほとんどなく、また、それらの解析は旧式の治療計画装置 (HiPLAN) によるデータ解析であり、線量評価の不正確さが懸念される。本研究では、最新の治療計画装置 (Xio-N) により、これまでに当院で治療した婦人科腫瘍患者の線量体積分布 (dose volume histogram: DVH) を再度算出し、重粒子線単独治療症例での有害事象の発生率と照射線量の関係を明らかにし、骨盤部領域の重粒子線治療における線量制約を確立する事を目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果

当院で、1997年12月から2010年3月までに重粒子線治療を受けた、計99例の子宮頸癌および子宮体癌の患者について、Xio-NでDVHを再度作成し、直腸および膀胱の晩期有害事象との関連を解析した。本年は更に症例数を追加し再検証した。

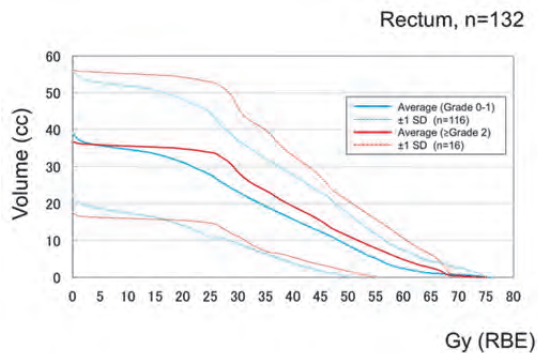
3. 今年度の研究内容

当院で、1995年6月から2010年3月までに重粒子線治療を受けた、計134例の子宮頸癌および子宮体癌の患者について、Xio-NでDVHを再度作成し、直腸、膀胱、骨の晩期有害事象との関連を解析した。尚、有害事象の確認には当院診療データベース (AMIDAS) で情報を抽出した後、全例で診療録により整合性を確認した。

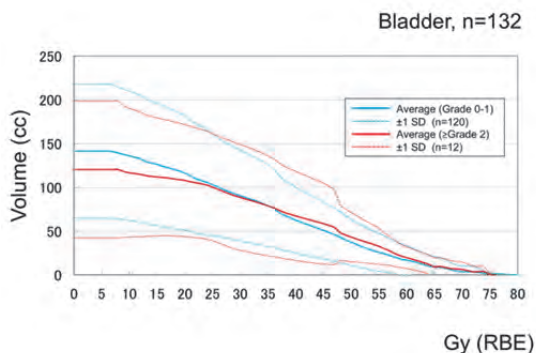
4. 今年度の研究成果と解析結果

計 134 例中、6 か月以上の経過が追えた 132 例で、直腸および膀胱の有害事象と DVH データとの関連を解析した。解析した患者 132 名の治療後観察期間の中央値は 38 か月（幅：6-251 か月）であった。直腸および膀胱の Grade 2 以上の 3 年時有害事象発生率は、それぞれ 18% および 11% であった。

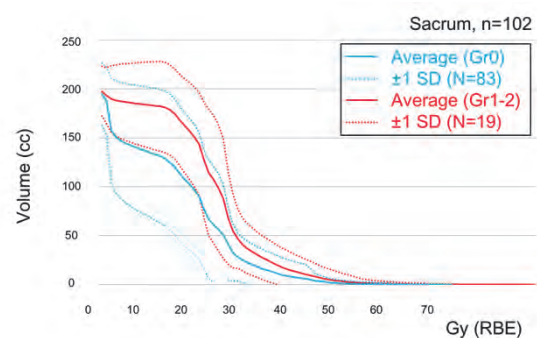
直腸に関して、Grade 2 以上の直腸有害事象発生群と、Grade 1 以下の直腸有害事象発生群において、D2cc は $61.2 (\pm 5.7)$ 対 $55.9 (\pm 7.2)$ Gy (RBE) ($p=0.006$)、Dmax は $69.6 (\pm 3.4)$ 対 $66.4 (\pm 5.6)$ Gy (RBE) ($p=0.028$) と、統計学的有意差を示した。一方、V10-V60 での比較では統計学的有意差は認められなかった。



膀胱に関して、Grade 2 以上の膀胱有害事象発生群と、Grade 1 以下の膀胱有害事象発生群において、D5cc は $66.8 (\pm 4.1)$ 対 $62.3 (\pm 7.3)$ Gy (RBE) ($p=0.039$) と、統計学的有意差を示した。一方、V10-V60、D2cc、Dmax での比較では統計学的有意差は認められなかった。



更に今年度は照射後の骨障害についても検討を進めた。6 か月以上の経過が追えた 132 例の中で、再照射歴がなく、定期的に画像評価が行われていた 102 例を対象とした。最も多く骨障害が見られたのは仙骨で、Grade 1 以上の骨障害は 19 例で見られた。仙骨について、骨障害を認めた群（以下 Gr1-2 群）と骨障害を認めなかった群（以下、Gr0 群）の仙骨の V10 は、それぞれ $183.2 (\pm 44.3)$ 対 $134.9 (\pm 66.3)$ cc ($p=0.003$)、V20 は $143.8 (\pm 52.4)$ 対 $90.5 (\pm 64.6)$ cc ($p=0.001$) と統計学的有意差を認めた。



重粒子線治療においては、直腸においては Dmax や D2cc、膀胱においては D5cc、骨については V10-20 のように、それぞれの臓器特有の線量体積効果が見られる事が示された。更に、それぞれの臓器における耐用線量は、光子線のそれとは異なる事が示唆された。

a. 放射線医学総合研究所病院治療課

脈絡膜悪性黒色腫における回転ガントリーの有用性に関する研究
Evaluation of the Use of Rotating Gantry in Carbon-ion Therapy for
Ocular / Choroidal Malignant Melanoma
(17L105)

牧島弘和^a、辻比呂志^a、粕谷吾郎^a、早乙女直也^a、坂間誠^a、米内俊介^b、兼松伸幸^a、鎌田正^a
H. Makishima, H. Tsuji, G. Kasuya, N. Saotome, M. Sakama, S. Yonai, N. Kanematsu, T. Kamda

Abstract

Purpose

To evaluate the advantage of use of rotating gantry and energy scanning carbon-ion beams for choroidal malignant melanoma and prepare for clinical use.

Materials and Methods

Dose distribution were evaluated by dose-volume histograms and 3D dose distribution.

Quality assurance and control (QA / QC) methods were also evaluated. Linear energy transfer (LET) of energy scanning, accuracy of spot depth, position, and dose were evaluated using an in-house built jig.

Immobilization devices, position confirmation and beam control systems were also checked for treatment.

Results

Evaluation of dose distribution showed improvement in doses to risk tissues compared to passive scattering beams, but with higher maximum dose. The higher maximum dose was evaluated clinically insignificant.

Lower LET was observed in energy scanning. Dose converting for lower energies were offset by XX%. Spot position accuracy was obtained by using rescanning techniques.

Immobilization devices were confirmed to fit in the new treatment room. Position confirmation was possible using a head phantom. Patient monitoring and beam control systems functioned properly with minor modifications.

Conclusion

Energy scanning with the rotating gantry showed to be equal to superior compared to passive scattering. We have successfully constructed a workflow for QA / QC and is ready for clinical application.

1. 研究の目的とバックグラウンド

眼球脈絡膜悪性黒色腫の標準治療は手術、強膜縫着照射、粒子線治療の大きく3つである。欧米ではすでに陽子線やヘリウム線照射で4000例以上の眼球脈絡膜悪性黒色腫に対する粒子線治療報告があり、その局所制御率は96%以上で5年生

存率は約60~85%という優れた成績が得られている[1, 2]。当施設においては、2001年より眼球脈絡膜悪性黒色腫に対する重粒子線治療を5回分割で施行しており、局所制御率93%、5年生存率80%と良好な成績が得られている[3]。一方で、緑内障の発生など、晩期の有害事象は改善の余地があると考えられる。

これを実現するためにエネルギースキャンと回転ガントリーを組み合わせることで、従来では叶わなかった、いかなる角度からも照射が可能となる。このことにより従来の治療では避けることのできなかった、角膜や毛様体への照射線量を下げ、有害事象を減らすことができると想定される。

本研究においてはG室での脈絡膜悪性黒色腫の治療を目指し、治療計画、線量分布の検討から、その有用性を評価し、固定具等、治療関連器具の調整を経て、G室を使用した脈絡膜悪性黒色腫に対する重粒子線治療の臨床試験の準備を行う。

2. 今年度の研究内容

治療計画、線量分布検討

過去の実症例の治療計画CTにおける眼球内の様々な部位に仮想腫瘍を設定した模擬例について、エネルギースキャン照射と従来のパッシブ照射を比較検討すること、およびエネルギースキャンによる至適照射角度を検討した。同様に、実臨床例でも同様の検討を行った。

固定具、位置照合、照射制御検証

現在パッシブ照射で用いている固定具及び凝視点装置がG室でそのまま使用可能なのかを確認を行った。また頭部ファントムを用いて、位置照合の確認を行い、骨照合による位置合わせとマーカーの可視性の確認を行った。さらに照射中の眼球位置監視、および照射制御の確認を行った。

線量計算、ビーム制御

パッシブ照射とのLETの違いに伴う線量の修正を行った。ビームのスポット配置精度の確認を行った。

コミッショニング、患者QA

深部方向、および側方線量の確認、さらに患者QAを行う方法の確認を行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

治療計画、線量分布検討

検証を行った模擬例および実臨床例において、エネルギースキャン照射による計画では同一PTVに対して作成したパッシブ照射による計画と比較して、リスク組織への線量は同等かそれ以

下に抑えられたことを線量体積ヒストグラム及び3次元線量分布で確認した。スキニング照射ではパッシブ照射で用いている患者コリメータを使用しないため、ペナンプラの拡大による線量集中性の劣化が懸念されていたが、G室での照射によるペナンプラの拡大の影響は回転ガントリーを用いることによる照射方向の最適化により、臨床問題とならない変化であった。これを達成する代償として、最大線量の増加が見られたが(処方線量 68Gy (RBE), D95 65Gy (RBE), Dmax 118%)、こちらも臨床問題のない範囲と考えられた。また、各照射方向から PTV 全体を照射する single field uniform dose から全照射方向を合成して PTV の線量を確保する intensity modulated particle therapy(IMPT)に計画方法を変更することで、さらにリスク組織に対する線量を低減することができるケースが確認された(図1)。

固定具、位置照合、照射制御検証

現在パッシブ照射で用いている固定具及び凝視点装置はそのまま G 室に設置、治療可能であることを確認した。また、位置照合が可能であることを、眼球に逢着する金属マーカーを組み込んだ頭部ファントムを用いて確認した。また眼球監視画像やビームの出力状況を制御室からモニタリングできる環境を整備した。

線量計算、ビーム制御

異なる照射装置及び治療計画装置を利用するにあたって、従来治療との線量や RBE の整合性の検証を行い、3%の生物線量の乖離を生物線量に合わせる形で必要な修正を行った(図2)。またビームのスポット配置位置の確認を、照射ログを用いて検証した。照射野が極めて小さいため、フィードバック制御がかかる前に照射が完了してしまう問題が確認され、リスクキャンを行うことで疑似的にスポット数を増やしてこれに対応した。

患者 QA

深部方向の線量の確認を Markus 型電離箱で、側方の線量の確認を Pinpoint 電離箱で、患者 QA を Bragg Peak chamber で、深さや field size の異なる直方体照射野 5 照射野、および臨床例 6 例で行った。結果、低エネルギー領域での計算値と実測値の線量に最大 10%超の乖離が見られ、これを修正するために線源データの見直しを行い、誤差を概ね 3%以内に修正した(図3)。これを実現するために新たに治具を開発し、深さ 3mm から測定可能な治具を構築した(図4)。

参考文献

1. Caujolle, J.P., et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 78(1): p. 98-103.
2. Egger, E., et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. 51(1): p. 138-47.
3. Toyama, S., et al., Int J Radiat Oncol Biol

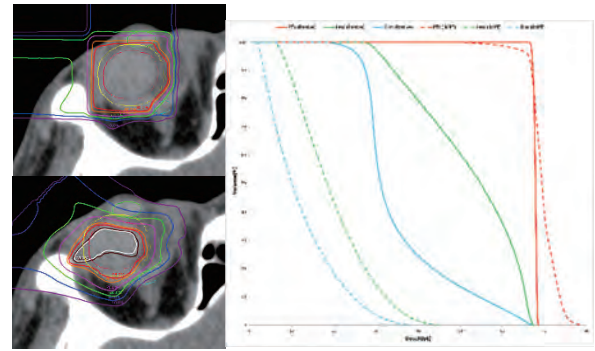


図1: IMPTにより線量分布を最適化した一例
左上: パッシブ照射、左下: IMPT、右: DVH

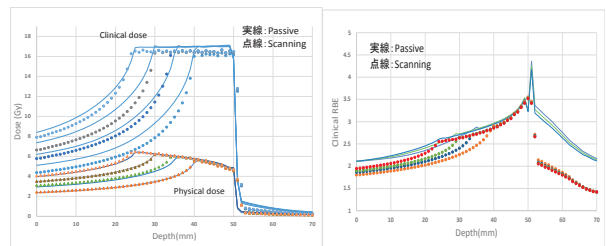


図2: 従来治療との線量や RBE の整合性の検証

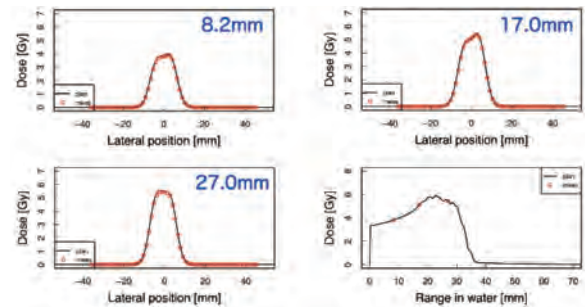


図3: 治療を模擬した照射実験による治療計画の精度検証



図4: 治療照射や品質保証のために開発した治具及び設置した線量計

- a. 放射線医学総合研究所臨床研究クラスター
- b. 放射線医学総合研究所加速器工学部

前立腺癌 4 回照射に向けた治療計画シミュレーション

Treatment planning simulation of 4-fractionated irradiation for prostate cancer (17L106)

粕谷吾朗^a、牧島弘和^a、松藤成弘^b、深堀麻衣^b、辻比呂志^a

G. Kasuya^a, H. Makishima^a, N. Matsufuji^b, M. Fukahori^b, H. Tsuji^a

Abstract

Because appropriate irradiation angle combination for prostate cancer patients treated with carbon-ion radiotherapy has not been evaluated, we carried out the treatment planning simulation using 6 angle combinations in 5 cases prior to initiation of 4-fractionated clinical trial. Statistical analyses revealed that the averages of dose-volume histogram parameters for femoral head in the angle combination of 90 and 270 degrees had strong tendency of high dose irradiation compared with other angle combinations. These results suggest that the 0, 90 and 270 degrees which are the second most simple angle combination in this study can be used without serious problem for the 4-fractionated carbon-ion radiotherapy for prostate cancer.

1. 研究の目的とバックグラウンド

前立腺癌に対する炭素イオン線治療は、これまでどのような方向から照射するのが適切か、具体的に検討されてこなかった。本研究の目的は、2018年度から計画されている前立腺癌に対する炭素イオン線治療4回照射の臨床試験開始を前に、適切な照射角度を決定することである。

2. 昨年までに得られている結果

本研究は今年度開始された研究である。

3. 今年度の研究内容

過去に炭素線イオン治療を行った症例の Planning target volume (PTV: 前立腺+精嚢基部) に対し、異なる6種の固定角度(2・3・4方向でそれぞれ2種ずつ:Ang. 1~6)を用いた治療計画を作成した(表1、図1)。

表1. 6種の固定照射角度

Angle	No. of field	Radiation field angle
Ang. 1	2	90, 270
Ang. 2	2	75, 285
Ang. 3	3	0, 90, 270
Ang. 4	3	0, 75, 285
Ang. 5	4	50, 90, 270, 310
Ang. 6	4	75, 90, 270, 285

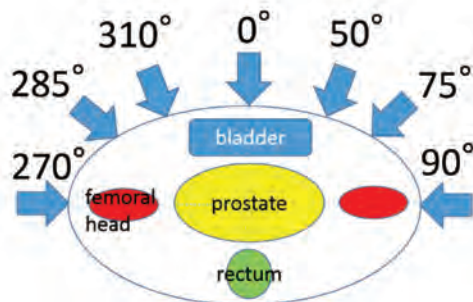


図1. 照射角度の概念図

なお、表1において、Ang.1は現行の51.6

Gy (RBE)/12 回照射にて(1)、また Ang.3 はそれ以前に実際に用いられてきた照射角度である(2-3)。また、90° ~270° は直腸線量が上昇すると考えられたため、検討しなかった。

全5症例に対し、それぞれ Ang. 1~6 について、PTV、膀胱、直腸、尿道、尿道球部、大腿骨頭の dose volume histogram (DVH) パラメータを算出した。PTV への高い coverage と、正常臓器への低い被曝線量を実現するためには、Ang.1~6 の中でどれが適切かを検討した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

各症例の PTV ならびに正常臓器(直腸、膀胱、尿道、尿道球部、大腿骨頭)の DVH パラメータを算出し、その後 Ang. 1~6 に対する、各 DVH パラメータの全 5 症例の平均値について有意差検定を行なった。有意差検定は、Shapiro-Wilk 検定により正規性の有無を確認後、Kruskal-Wallis 検定または one-way ANOVA を用いた。P < 0.05 を有意とした。

表 2 より、大腿骨頭以外の全ての DVH パラメータについて Ang. 1~6 の間に有意差を認めなかった。大腿骨頭については、Ang.1~6 の 2 組ずつを比較するため Steel-Dwass の多重比較を行なった。その結果、すべての組み合わせで有意差はなかったものの、Ang.1 はその他の 5 種と比較し、全ての組み合わせで P < 0.1 の強い傾向で大腿骨頭に高線量被曝させることが示された。

以上より、Ang.2-6 の 5 種の照射角度の組み合わせでは、PTV coverage と全ての正常臓器被曝線量に差が無いことが示唆された。この 5 種類のなかで最も単純な 0°・90°・270° の組み合わせは、他の組み合わせと比較して、

		P-value
PTV	V _{95%}	0.081 ¹
直腸	D _{0.1cc}	0.983 ²
	D _{1cc}	0.954 ²
	D _{2cc}	0.848 ¹
膀胱	D _{0.1cc}	0.734 ²
	D _{1cc}	0.962 ¹
	D _{2cc}	0.997 ¹
	D _{5cc}	0.981 ¹
尿道	D _{0.1cc}	0.965 ¹
	D _{0.5cc}	0.981 ²
尿道球部	D _{0.1cc}	0.681 ¹
	D _{0.5cc}	0.902 ¹
大腿骨頭	V _{20%}	<0.001 ¹
	D _{max}	<0.001 ¹

表 2. Ang. 1~6 に対する各 DVH パラメータの有意差検定

1. Kruskal-Wallis 検定、2. one-way ANOVA

腫瘍制御および安全性について差がないと考えられた。また、0°・90°・270° (Ang.3) を用いた照射は、回転ガントリーのないスキヤニング照射施設においても、寝台を傾斜させることなく施行できる。本研究により、前立腺癌に対する根治的炭素イオン線 4 回照射を、将来的に他施設にて行う場合においても、照射角度を 0°・90°・270° と設定する根拠を得ることができた。

参考文献

1. Nomiya T et al. Br J Cancer. 2014;100:2389-95.
2. Kasuya G et al. Cancer Sci. 2017;108:2422-2429.
3. Kasuya G et al. Cancer. 2016 15;122:3225-3231.

a. 放医研 病院治療課

b. 放医研 加速器工学部

生 物 班
Biology

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)

崔星¹、琴雄變²、滝澤和也¹、鈴木雅雄¹、藤森亮¹、山田滋²、鎌田正²

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

Sei Sai¹, Woong Sub Koom², Kazuya Takizawa¹, Masao Suzuki¹, Akira Fujimori¹, Shigeru Yamada², and

Tadashi Kamada²

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a typical gastrointestinal cancer. In this study we investigated how effective on killing CRC cells by carbon ion beam alone or in combination with 5-fluorouracil (5-FU) in vitro. Carbon ion beam dose-independently suppressed HCT116 and HT29 cell viability and in combination with 5-FU (5 μ M) significantly enhanced its action. Spheroid formation ability of cancer stem like CD133+ cells was significantly inhibited by carbon ion beam combined with 5-FU in HCT116 cells. Apoptosis analysis showed that the percentage of apoptotic cells was increased after carbon ion beam alone with 3Gy and it was extremely increased when combined with 5-FU. Quantitative real time PCR analysis showed that expression of apoptosis-related BAX and autophagy-related ATG7 was significantly enhanced by carbon ion beam alone, and in combination with 5-FU significantly further enhanced expression of those genes compared to carbon ion beam, 5-FU alone. In conclusion, carbon ion beam combined with 5-FU has superior potential to kill CRC cells including CSCs with enhanced apoptosis.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is currently the most common gastrointestinal malignancy and half of patients still suffer recurrence, presumably

because of disseminated micrometastasis present at the time of surgery. We have treated more than 11000 patients with various human cancers by HIMAC, and achieved promising results to date. However, there are lack of basic biological studies about effects of carbon ion beams in combination with anticancer drugs on CRC cells. On the other hand, it has been reported that CSC subpopulations are relatively radioresistant compared with non-CSC subpopulations. In the present study, we try to investigate the effects of carbon ion beam alone or in combination with 5-fluorouracil (5-FU) on CRC cell survival, CSC spheroid formation ability, and expression changes of various genes compared to that of X-ray irradiation.

Materials and Methods

The CRC cells HCT116 and HT29 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. Cell viability and spheroid formation, apoptosis assays as well as gene expression analyses were performed. Antibodies of CD133-PE, CD44-PE and ESA-FITC were used.

Results

Cell viability after carbon ion beam alone or in

combination with 5-FU

Figure 1 showed that HCT116 and HT29 cell viability was dose-dependently decreased by carbon ion beam irradiation alone, and it was predominantly decreased after in combination with 5 μ M 5-FU.

Spheroid Formation Ability of non-CSCs and CSCs After Carbon Ion \pm 5-FU

To examine the effects of 5-FU on radiosensitization to carbon ion beams, spheroid formation ability of cancer stem-like CD133+ cells and non-cancer stem-like CD133- cells after irradiation with carbon ion beam alone or in combination with 5-FU were performed. As shown in Figure 2, the carbon ion beam alone reduced spheroid size and number, and in combination with 5-FU remarkably enhanced this action.

Real time RT PCR Analysis of Various Gene Expression

To quantitatively examine apoptosis- and autophagy-related gene expression changes in CRC cells, real time RT PCR analysis was performed according to the manufacture's protocol. The data shows that treatment with a carbon ion beam combined with constant treatment with 5 μ M of 5-FU for 72 h significantly increased the expressions of apoptosis-related BAX expression. In addition, carbon ion beam combined with 5-FU significantly increased autophagy-related ATG7 expression compared to carbon ion beam, 5-FU alone (Figure 3).

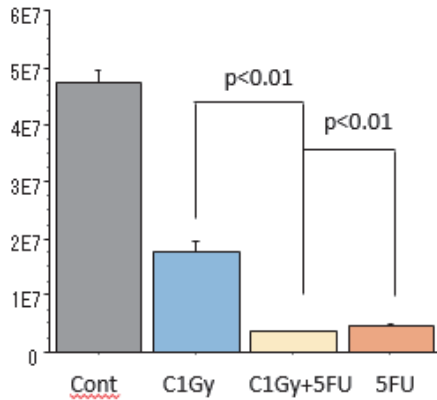
Discussion

In the present study, the HCT116 cell viability after irradiation with carbon ion beam alone was

dose-dependently decreased, and it was predominantly decreased after in combination with 5-FU. Colony and spheroid formation analysis showed that CD133+ cells have a significantly higher possibility compared to CD133- cells which sorted from HCT116 cells, indicating that CD133+ cells exactly have CSC properties. We also examined and confirmed that CD44+/ESA+ cells have CSC properties compared to CD44-/ESA- cells which sorted from HT29 cells based on its high spheroid formation ability (data not shown). It has been reported that 5-FU radiosensitize CRC cells are accompanied with apoptosis and autophagy. In the present study, we found that carbon ion beam irradiation alone decreased spheroid formation capability of CRC derived CSCs, and in combination with 5-FU dramatically enhanced this action, suggesting that carbon ion beam in combination with 5-FU has advantage to kill CRC CSCs. We also found that carbon ion beam alone significantly induced expression of apoptosis-related BAX gene and autophagy-related gene ATG7, and in combination with 5-FU further increased expression of those genes, implying that carbon ion beam combined with 5-FU may have more power to induce multiple cell death. In conclusion, carbon ion beam combined with 5-FU may have more potential to kill CRC cells including CSCs because of increased induction of apoptosis compared to a carbon ion beam alone.

1. 量研機構・放医研・障害治療
2. 量研機構・放医研・病院

HCT116



HT29

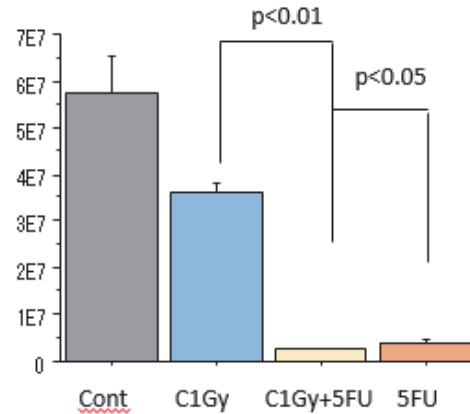


Figure 1. Cell viability analysis was performed by CellTiter-Glo luminescent cell viability assay. HCT116 cell and HT29 cell viability was showed 4 days and 6 days after carbon ion beam alone or in combination with 5-FU (5 μ M).

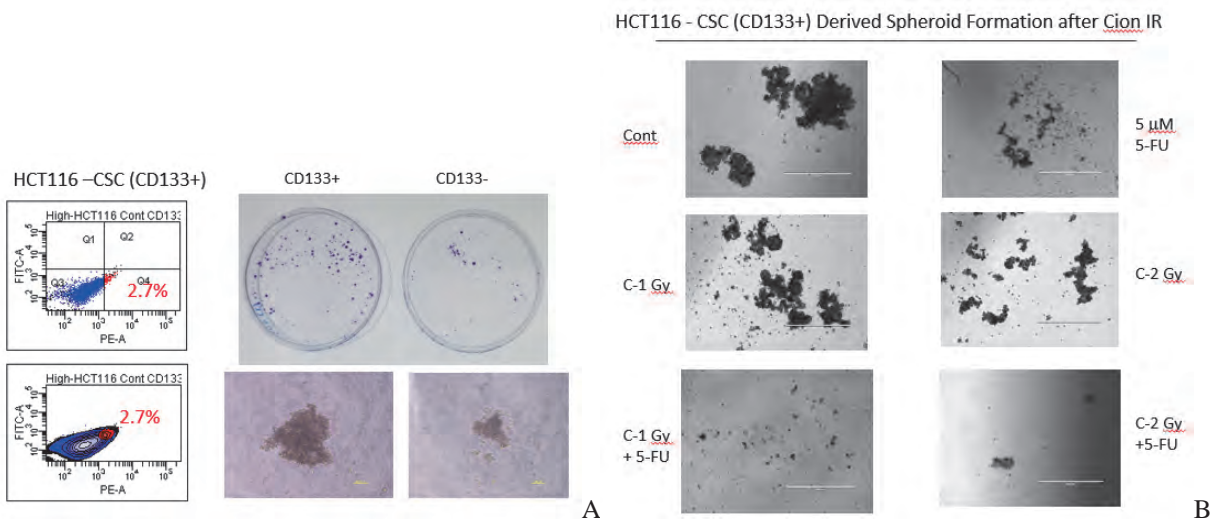


Figure 2. A. Colony and spheroid formation of CSCs (CD133+) and non-CSC (CD133-) cells sorted from HCT116. B. Spheroid formation of CSCs after carbon ion beam alone or in combination with 5-FU (5 μ M).

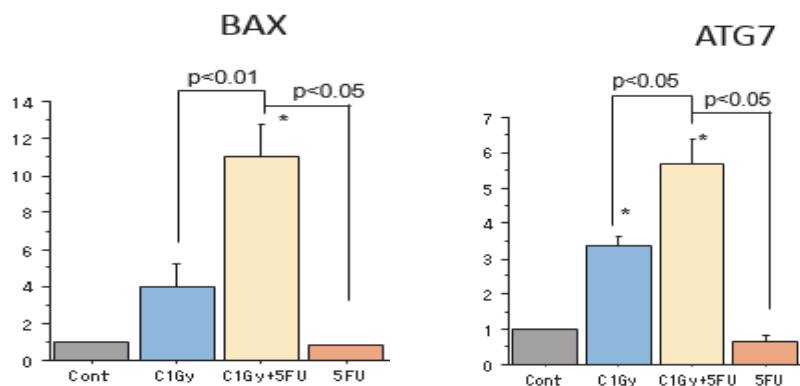


Figure 3. Real time RT-PCR analysis of expression of apoptosis- and autophagy-related genes after carbon ion beam alone or in combination with 5-FU (15 μ M) in HCT116 cells.

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

G. Vares^{ac}, Y. Saintigny^b, F. Chevalier^b, C. Lepleux^b, M. Temelie^d, H. Hoh^a, V. Jallet^a, S. Sai^c, H. Sugawara^a, T. Nakajima^c

Abstract

Treatment resistance and relapse in challenging cancer models might be related to the presence of a small population of radio-resistant cancer stem cells. We have tested *in vitro* an approach combining high-LET carbon-ion therapy and CSC-targeted therapy, based on the modulation of micro-RNA expression by specific oligonucleotides (micro-RNA mimics) and molecular inhibitors, in three experimental models (pancreatic cancer, chondrosarcoma and triple-negative breast cancer). We have identified several molecular treatments capable of improving carbon-ion therapy efficiency by targeting radioresistant CSCs in those models.

1. Background and objectives

Remarkable progress has been made in the understanding and treatment of human cancer, resulting in greatly improved survival for many patients. However, such achievements remain incomplete or out of reach for some hard-to-treat cancers, such as pancreatic cancer or triple-negative breast cancer. Chondrosarcoma is resistant to conventional radiation therapy and to chemotherapy. Innovative approaches focusing on those challenging cancer models are therefore highly expected.

Cancer treatment failure, relapse or metastasis have been linked to cancer stem cells (CSCs). CSCs are more radio-resistant than their non-CSC counterparts and have a distinct molecular signature. CSCs and differentiated cancer cells seem to coexist in a dynamic equilibrium influenced by the micro-environment and by specific micro-RNA expression patterns.

The development of new therapeutic strategies (such as micro-RNA modulating strategies) that selectively target CSCs is currently receiving increasing attention. Particle radiation therapy (such as carbon-ion therapy) is effective at treating various radioresistant tumors and has already achieved promising results. Approaches combining high-LET radiation therapy and CSC-targeted therapy have been suggested for tumors with bad prognosis.

2. Results

a) Characterization of Cancer Stem Cells

We have isolated cancer stem cells (CSCs) from three challenging experimental models: pancreatic

cancer, chondrosarcoma and triple-negative breast cancer. CSCs were identified based on cell surface marker expression (CD133, CD44, CD24) or intrinsic activity (ALDH) in cultured cancer cell lines. Because ALDH+ cells exhibited properties similar to cell surface markers, we used ALDH as a main sorting characteristic for subsequent experiments. Sorted CSCs were more radio-resistant (Fig. 1) and exhibited increased tumorsphere formation abilities. In chondrosarcoma, both CD133+ and ALDH+ populations had CSC properties.

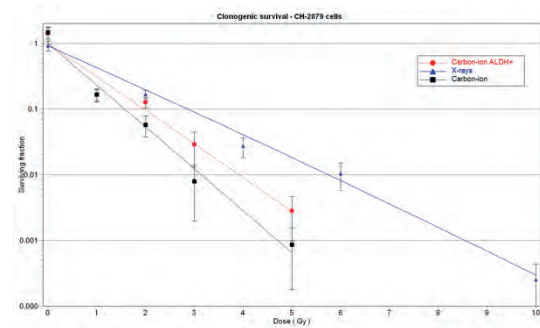


Figure 1: Dose-response curves for clonogenic survival of CH-2879 cells. CH-2879 cells and sorted ALDH+ cells were exposed to various doses of X-rays or SOBP carbon-ion beam. Lines represented fitted curves according to linear (carbon-ion) or linear-quadratic (X-rays) regression. Results are representative of at least three independent experiments. Error bars represent standard deviation. Statistical significance of the difference between dose-response curves ($p < 0.05$) was performed using two-way Analysis of Variance (ANOVA) with Dunn-Šidák correction for pairwise group comparisons.

b) Targeting of CSCs with micro-RNA modulating strategies and carbon-ion therapy

We have previously shown that miR-29 downregulation is necessary to maintain CSC phenotype in triple-negative breast cancer cells (Vares *et al.*, 2015). When combined with carbon-ion radiation, miR-29 mimic administration resulted in decreased proportions of CSCs and increased radiation-induced cell death (Fig. 2ab). In accordance with the finding that miR-29 activity is directly correlated with CSC-associated properties, cells treated with miR-29 mimic exhibited increased lower sphere formation and invasion abilities (Fig. 2cdf). Increase ROS scavenging abilities in ALDH+ CSCs led to lower ROS levels in those cells, but this effect was counteracted after administration of miR-29 mimic (Fig. 2e).

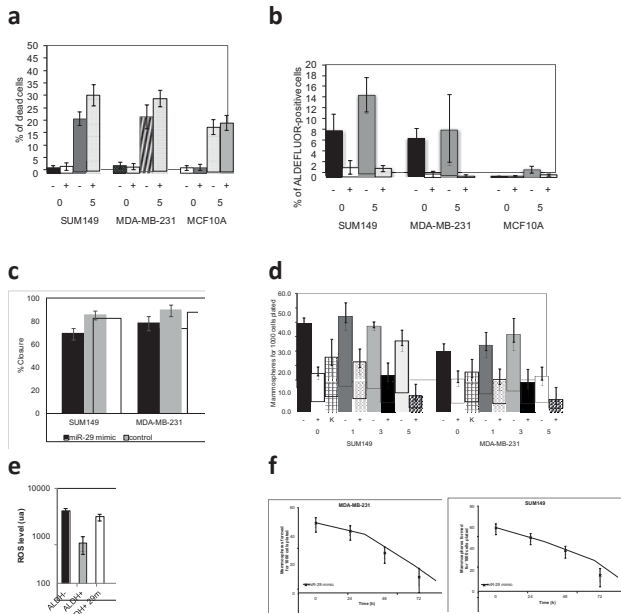


Figure 2: Targeting breast cancer stem cells. The percentage of dead cells (a) and ALDH+ CSCs (b) as well as sphere formation abilities (c, f) were measured after exposure to 0-5 Gy carbon-ion beam and/or treatment with miR-29 mimic (+) or Klf4 siRNA (K). Scratch invasion assay (d) was performed after miR-29 mimic administration. ROS levels (e)

Based on those first results, we have applied the same strategy in other experimental models (pancreatic cancer, chondrosarcoma) using additional micro-RNA mimic and molecular inhibitor treatments. miR-34 is a well-known tumor-suppressor transcriptionally activated by p53, which has been associated with cancer stem cell homeostasis in other models. In chondrosarcoma cells, miR-34 mimic administration was also capable of improving carbon-ion efficiency by reversing CSC phenotype (Fig. 3).

We successfully tested other molecular treatments in several experimental models. Molecular analysis (RNA-Seq and mass spectrometry) is in progress.

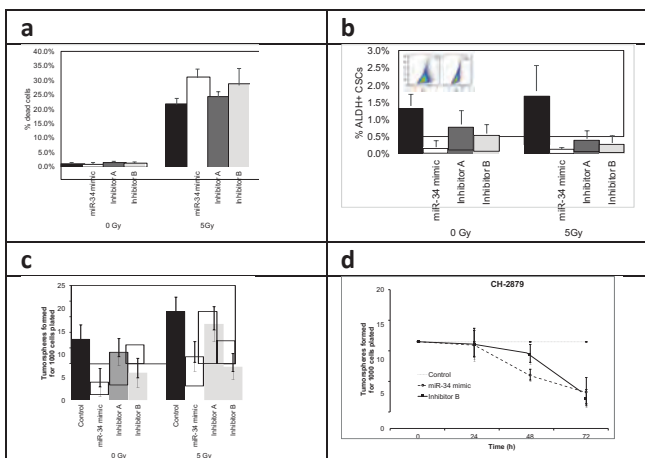


Figure 3: Targeting breast cancer stem cells. The percentage of dead cells (a) and ALDH+ CSCs (b) as well as sphere formation abilities (c, d) were measured after exposure to 0-5 Gy carbon-ion beam and/or treatment with miR-34 mimic.

c) Interactions between CSCs and their microenvironment

As expected, mesenchymal stem cells (MSCs) were highly radio-resistant. In order to better understand the interactions of MSCs and cancer cells in the tumor microenvironment, we have co-cultured MSCs and cancer cells. Indirect co-culture of MSCs and CH-2879 cells did not significantly alter CSC phenotype, suggesting that direct contact might be required. Furthermore, in order to test the hypothesis according to which transformed MSCs are the cell of origin in chondrosarcoma, we have prepared long term cultures of irradiated MSCs. DNA sequencing is scheduled.

d) Characterization of chondrosarcoma cells and their interactions

Chondrosarcoma cells showed a similar response to carbon-ion beam in HIMAC as previously observed at the GANIL accelerator (Caen, France). Irradiated chondrosarcoma cells were able to produce bystander factors, inducing a response in non-irradiated chondrocytes.

e) micro-RNA mimic treatment in mouse xenografts

Administration of a miR-34 mimic treatment in a human chondrosarcoma xenograft model in mice resulted in an inhibition of tumor growth. Histology and molecular analyzes are in progress.

3. Perspectives

We aim at identifying and testing new combination therapies for chondrosarcoma and pancreatic cancer, with an emphasis on new CSC-targeting and TME-related molecular targets. For that purpose, we will establish 3D *in vitro* normal and tumor models as well as animal models.

Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University (OIST).

French Atomic Energy Commission (CEA).

National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST).

Horia Hulubei National Institute for R&D in Physics and Nuclear Engineering (IFIN-HH).

Details withdrawn until publication.

Immunologically augmented cancer treatment using a drug-radiation combination protocol

(16J111)

A. Helm^a, W. Tinganelli^a, P. Simoniello^b, A. Bisio^c, R. Azuma^d, D.K. Ebner^{d,e}, S. Yamada^d, T. Kamada^d, T. Shimokawa^d and M. Durante^a

Abstract

The abscopal effect describes a phenomenon of regression of metastases outside the radiation field, owing to a radiation-induced immune response. Charged particle therapy is believed to trigger immunogenic reactions more effectively than conventional X-rays do. A combination with immunotherapeutic drugs may comprise a powerful therapy for the treatment of metastases. This study will investigate the potential of carbon ions and protons in combination with immunotherapeutic drugs.

1. Background and purpose of the study

Metastasis is the major cause of cancer mortality. The progress that has been made in the treatment of cancer metastasis has barely improved the overall survival. Success in treating cancer metastasis is mainly due to new anti-cancer drugs, especially neutralizing antibodies countering immune suppression or growth factors [1]. A combination of a local therapy (e.g. radiotherapy) with a systemic one such as immunotherapy (IT) is needed. Several immunotherapeutic strategies are available which boost the host's immune system to inactivate cancer cells especially in metastases. They target e.g. immune checkpoints with antibodies, leading to their inhibition and a subsequent increased immune response. A large variety of IT drugs with different mechanisms of action is available and many clinical trials are currently carried out [2, 3]. As for local therapy, radiotherapy (RT) is certainly of great importance since about 50% of all cancer patients receive radiation. Among radiotherapies, charged particle therapy (CPT) is gaining interest, which is not least indicated by the growing amount of centers in Japan, Europe and the USA. Proton therapy is the most applied form within CPT. Carbon ions are

applied less often, predominantly in Japan and Europe, but have proven to be highly efficient in tumor treatment [4, 5]. RT may be immunogenic as reported in several clinical cases. The clustered-type damage in the cells induced by traversing particles may render CPT more immunogenic than a conventional RT [6]. The regression of metastases out of the radiation field of a primary tumor has been reported after CPT and pre-clinical data suggest immune responses following CPT [6, 7]. However, to ensure a strong and persistent immune response, a concurrent treatment with immunotherapeutic adjuvants is essential. Such combination of RT with immunotherapeutic drugs has been reported in several studies to lead to metastasis regression in patients [e.g. 8]. Yet, data for CPT plus IT are virtually not available.

We have been applying a mouse model consisting of a primary and an abscopal tumor to test the potential of the described combination. Tumors investigated were both melanoma and osteosarcoma. Carbon ions and protons were and will be tested in combination with Celecoxib (COX inhibitor) and Bardoxolone (triterpenoid synthesis inhibitor), Ipilimumab (anti-CTLA-4), Nivolumab (anti-PD-L1) and SCH58261 (adenosine-A2A receptor antagonist), in order to boost the immune response and mitigate immune suppressive signaling.

2. Studies in 2017

Osteosarcoma (LM8) and melanoma cells (B16), were injected in the left limb of C3/He or C57BL mice, respectively, mimicking a primary tumor. At a later time point, cells were injected in the right hind limb simulating a small, metastasis-like tumor (abscopal tumor). After a time span of 7 days, mice were anesthetized and the left tumor was irradiated with 10 Gy of carbon ions at HIMAC, NIRS. The right

tumor was kept out of the radiation field simulating a distal metastasis. The effects of the following drugs/antibodies were tested: Celecoxib, Bardoxolon, Ipilimumab, Nivolumab. Tumor volume was measured thrice a week and 21 days after radiation, mice were sacrificed and both tumors in the hind limbs, spleens and lungs (only osteosarcoma/C3H/He) were extracted for further analysis of histology. Metastasis formation was assessed in the lungs (osteosarcoma/C3H/He). Spleen size, weight and volume was determined.

3. Brief highlights of results obtained in 2017

- Celecoxib and Bardoxolone were found not to be appropriate in the tested model systems since toxicity for mice was high and neither of them affected the growth of the abscopal tumors
- Ipilimumab and Nivolumab administered before and after exposure to carbon ion therapy was found highly promising, i.e. it resulted in a reduced growth of the abscopal tumor in the osteosarcoma (Fig. 1) and melanoma model
- The same regimen resulted in a reduced spontaneous formation of lung metastases in the osteosarcoma model

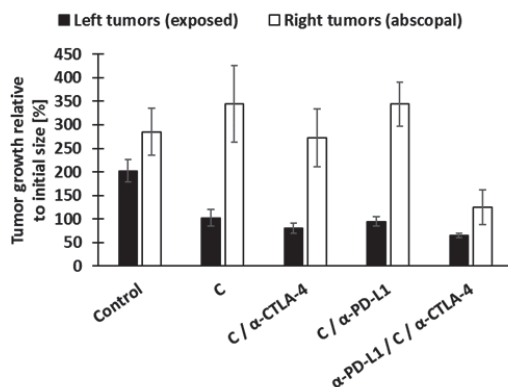


Fig. 1 Relative growth of osteosarcoma in C3H mice after treatment with carbon ions and/or antibodies. The left tumors of the mice were irradiated with carbon ions (C) and mice were treated with antibodies (α -CTLA-4, α -PD-L1) after and/or before and compared to sham-irradiated, untreated mice (control). Tumor size is displayed as relative growth 21 days after exposure to carbon ions.

References

1. Massagué and Obenauf, Nature, 2016, 529:298-306
2. Mahoney et al., Nat Rev Drug Discov, 2015, 14:561-84
3. Topalian et al., Nat Rev Cancer, 2016, 16:275-87
4. Loeffler and Durante, Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10:411-24
5. Kamada et al., Lancet Oncol, 2015, 16:e93-100
6. Durante et al., Trends Mol Med, 2013, 19:565-82
7. Shimokawa et al., Int J Part Ther, 2016, epub ahead of print
8. Postow et al., N Engl J Med, 2012, 366:925-31

Affiliations

- ^a TIFPA-INFN, Trento, Italy
^b University of Naples Parthenope, Naples, Italy
^c Center for Integrative Biology, Trento, Italy
^d NIRS QST, Chiba, Japan
^e Brown University Alpert Medical School, RI, USA

炭素イオン線による新しい乳癌治療法開発のための基礎研究 (薬物療法との併用)

Combination of Carbon-Ion Radiotherapy and pharmacotherapy
on Human Breast Cancer Cell
(16J112)

泉 佐知子^a、藤田真由美^b、今留香織^b、唐澤 久美子^a
S. Izumi, M. Fujita, K. Imadome, and K. Karasawa

Abstract

Introduction: There are only a few studies on the carbon-ion (C-ion) radiosensitivity of breast cancer cell lines in combination with the pharmacotherapy. We have showed that C-ion beams were effective against MCF-7 cell line with relatively low dose estrogen inhibitor (Tamoxifen (TAM)) exposure.

Methods: Four human breast cancer cell lines with different subtypes, Luminal A type (MCF-7, T47D, ZR75-1), Luminal B type (BT474) were used. Each cell lines were treated by X-ray (0,1.5, 2, 3 or 6 Gy) or C-ion (0.5, 1, 2, or 3 Gy) irradiation, and incubated for 3 days with or without TAM (1uM). The surviving fractions were assessed with high-density survival (HDS) assay 5 days later. DNA microarray was used to elucidate superior key molecules on the MCF-7 cell line under the treatment of irradiation and TAM.

Results: All Luminal type cell lines were suppressed after C-ion irradiation with TAM exposure, and the level of reduction was higher in relatively low dose irradiation. On the contrary, all cell lines were not suppressed after low dose X-ray irradiation with TAM exposure. Microarray analysis showed that the treatment of X-ray irradiation was related with several cell cycle related genes and PI3K gene. Further consideration will be needed to yield any findings about the mechanism.

Conclusion: In contrast to X-ray irradiation, C-ion irradiation was effective in cell killing for Luminal type cell lines with TAM exposure.

1. 研究の目的とバックグラウンド

これまでに炭素イオン線治療は種々のがん腫で有用な局所療法であることが証明されており、乳癌に関しても平成 25 年度より乳房局所炭素イオン線治療の第 I 相臨床研究が開始されている。現在、乳癌に対する実臨床では、内分泌療法や分子標的薬などの各種薬物療法との併用は欠かせない治療となっている。また実臨床での乳癌は、エストロゲン受容体や HER2 受容体などの発現の有無によりサブタイプに分類され、それぞれのサブタイプにより、内分泌療法を含めた薬物療法の効果や、予後が異なることが知られている。これまでに薬物療法と X 線照射の併用の基礎研究では、Tamoxifen (TAM) 同時併用で放射線感受性の低下がみられるとの報告

(Paulsen ら、Acta Oncol.1996) や、アロマターゼ阻害薬同時併用での放射線感受性の増強など (Azria ら、Breast Cancer res. 2005) が報告されている。しかし乳癌細胞株に対する炭素イオン線照射の基礎的な研究報告はいまだ少なく、薬物療法併用における炭素イオン線の感受性の検証の報告はない。我々はこれまでに、乳管癌 4 サブタイプや非浸潤性乳管癌の乳癌細胞に X 線と炭素イオン線照射を行い、生存曲線を比較してきた。その結果、炭素イオン線が乳管癌のサブタイプに関わらず、すべてに効果的で、であると推察された。また 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いことを報告した (J cell Sci Ther.2014. 5:59)。しかし乳癌に対する薬物療法の研究・開発においては一つの細胞株のみの検討では、有効性の判断が必ずしも十分ではない、と Hollida らも警鐘しており、同じサブタイプでも複数の細胞株を用いて検証を重ねることが必要である。そのため、種々のサブタイプの乳癌細胞を用い、炭素イオン線照射を薬物療法併用下で行い、X 線照射による効果と比較検討し、更にそのメカニズムを探索することは、乳癌に対する炭素イオン線の有用性を基礎的に裏付けるために、必要であると考えた。

2. 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:

下記のヒト乳癌由来培養細胞株を使用した。
MCF-7 (ER (+) PgR (+) HER2 (-) Luminal A)
T47D (ER (+) PgR (+) HER2 (-) Luminal A)
ZR75-1 (ER (+) PgR (+) HER2 (-) Luminal A)
BT474 (ER (+) PgR (+) HER2 (+) Luminal B)
MDA-MB-468 (ER (+) PgR (+) HER2 (-) Basal Like)

照射ビームの種類:

HIMAC (生物照射室、粒子数: 2.0×10^9 pps) を使用し、290 Mev 炭素線 0.5~3 Gy (MONO、LET: 80Kev) を各培養細胞に照射した。

3. 前年度の結果

前年度はヒト乳癌細胞株に対するエストロゲン阻害剤 (TAM) と、アロマターゼ阻害剤 (Anastrozole) の細胞増殖阻止作用を確認した。MTS 法での 50% 細胞増殖阻止濃度 (IC50) は、TAM で MCF-7 は 15.7 uM、T47D は 12.6 uM、MDA-MB468 で 40.6 uM であり、Anastrozole ではすべての細胞株で 100

uM 濃度まで IC50 は得られなかった。TAM 併用下での X 線および炭素イオン線に対する細胞の感受性を比較検討では、ER 陽性細胞である MCF-7 に TAM の IC50 の 1/1~1/10 量を 3 日間曝露し、High-density survival assay (HDS) 法を行い、生存曲線を作成した。MCF-7 では、TAM1 uM~5 uM 併用で X 線照射では増感効果はみられず、1.5 Gy の低線量域での照射では細胞生存率が上昇する傾向が認められた。一方で、炭素線照射では、0.5 Gy の低線量域で TAM による増感効果が確認され、X 線による効果と異なっていた。MDA-MB468 では TAM 併用・非併用時で違いは認められなかった。

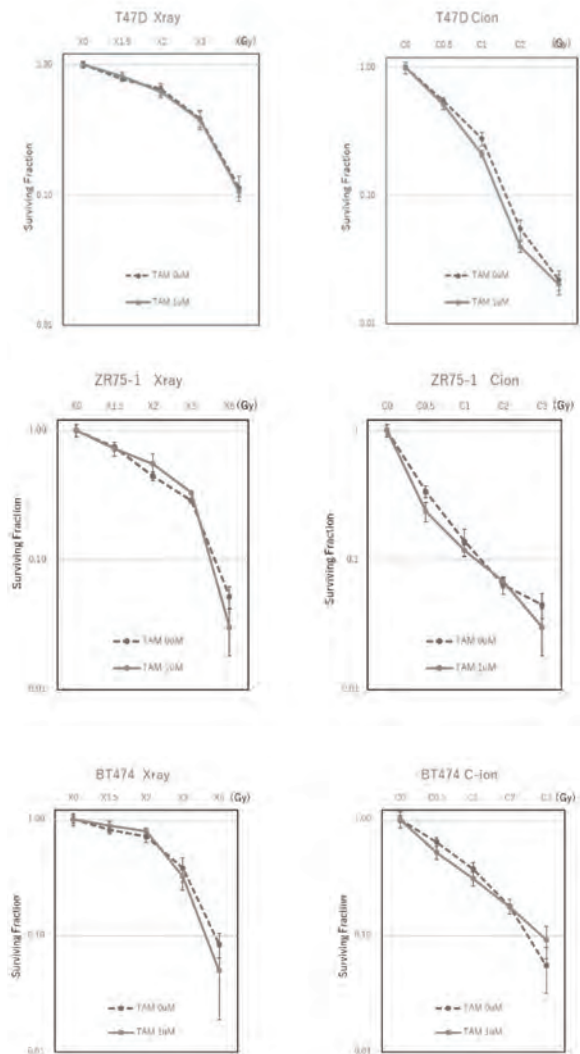
4. 今年度の研究成果と解析結果

①MCF-7 以外の Luminal A タイプの細胞株 (T47D、ZR75-1) と Luminal B タイプの細胞株 (BT474) を用い、HDS 法にて TAM1 uM 併用下で、炭素イオン線と X 線の生存曲線を作成し、感受性を検証した。結果、T47D、ZR75-、BT474 いずれの細胞株でも、X 線照射では TAM 併用による増感効果はみられず、1.5 Gy 以下の低線量域ではむしろ細胞生存率が上昇する傾向が認められた。一方で炭素線照射では、0.5 Gy から 1 Gy の低線量域では TAM 併用下で細胞生残率が低下する傾向が認められ、MCF-7 と同様の結果であった。(図 1)

②X 線と炭素線での TAM 併用による感受性が異なる結果のメカニズムを解明するために、MCF-7 を炭素線 (0.5 Gy、1 Gy) と X 線 (1.5 Gy、3 Gy) 照射後に TAM (1uM) 曝露・非曝露下で 3 日間細胞培養を行い、DNA マイクロアレイ解析を行った。エンリッチメント解析の結果では、細胞周期関連遺伝子の Aurora Kinase A・B、CDK1・2、CHK1・2 などで、X 線で線量依存性に低下がみられ、TAM 併用下でより低下していたが、炭素線では線量依存性の効果はみられなかった。また Cip1、MDM2 では X 線でも炭素線でも増加傾向がみられたが、X 線での線量依存性がより高くみられた。Apoptosis 関連では FAS、BAX は X 線・炭素線で双方とも線量依存性に増加がみられたが、X 線での差が大きかった。PI3K-Akt 経路では X 線単独では PIK3R1、PIK3R3 の 2 倍以上の増加がみられたが、TAM 併用と炭素線では軽度の増加傾向のみであった。TAM 併用の影響は、TGF-β、HER2 では X 線・炭素線ともに併用での増加がみられ、KRT13、MPPED1 では、炭素線では特に高度の線量依存性の増加がみられた。なお、X 線と炭素線で差がみられた細胞周期の解析に関しては、今年度は測定機器装置不良により適切に判定できなかったが、今後解析を予定している。

③エストロゲン阻害剤の中で核内 ER に作用する Fulvestrant の影響について MCF-7 を用いて検討した。MTS 法での 50%細胞増殖阻止濃度 (IC50) は 11.2 uM であり、Fulvestrant 1 uM を用いて HDS 法をおこなった。結果は、X 線 1.5 Gy 以下、炭素線 0.5 Gy 以下の低線量域で Fulvestrant 併用により細胞生残率の低下がみられた。今後、他細胞株も用いた追試を予定している。

図 1. X 線・炭素線照射後の TAM 1 uM 曝露下での細胞生残率 (T47D、ZR75、BT474)



-
- a. 東京女子医大放射線腫瘍科
Tokyo Women's Medical University,
Dept. of Radiation Oncology
 - b. 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
放射線障害治療研究部
National Institutes for Quantum and Radiological Science
and Technology, QST
Dept. of Basic Medical Sciences for Radiation Damages,

謝辞: 本研究の実験に御協力頂いた 荘司好美さんに感謝いたします。

免疫チェックポイント阻害剤とサイトカインを併用した
腫瘍免疫療法における重粒子線の役割の解明

Combined effect of heavy ion irradiation with immune checkpoint blockade and cytokines
on antitumor immunotherapy
(16J114)

高橋 豊^a、安井智洋^b、皆巳和賢^b、林和彦^c、小泉雅彦^b、下川卓志^d、小川和彦^a
Y. Takahashi^a, T. Yasui^b, K. Minami^b, K. Hayashi^c,
M. Koizumi^b, T. Shimokawa, and K. Ogawa^a

Abstract

Carbon ion beams have strong cytotoxicity and has been utilized even for X-ray resistant tumors. However, control of distant metastasis has been still a major challenge in carbon ion therapy. We investigated whether carbon ion irradiation combined with dual immune checkpoint blockade (anti-PD-L1 and anti-CTLA-4 antibodies (P1C4)) enhances anti-tumor efficacy both for local and distant sites. A mouse osteosarcoma cell line (LM8) or a mouse fibrosarcoma cell line (Meth-A) was inoculated into both leg of C3H or Balb/c mice, assigned to four groups, no treatment (NoTx), P1C4, carbon ion irradiation (Cion) to the leg of one side, and combination (COMB) groups. The tumor growth delay was observed not only in the irradiated tumors but also unirradiated tumors in the Comb group. Notably, complete response for unirradiated tumor was observed in 50% of the mice in the Comb group, while only 8% of mice in the P1C4 groups experienced complete response. Accordingly, overall survival was significantly prolonged in the Comb group. Cytotoxic T cells (CD8+ GzmB+) and CD4+ helper T cells were significantly increased in the unirradiated tumors in the COMB group compared with in the NoTx group. CD8 blocking antibody abolished the enhanced antitumor response in the unirradiated in the COMB group. These results suggest that carbon ion therapy may enhance the P1C4 efficacy for osteosarcoma both for primary tumor and distant metastases.

1. 研究の目的とバックグラウンド

種々の免疫細胞の中で T 細胞は抗腫瘍免疫の中心的な役割を果たす。しかし、その T 細胞の機能にブレーキをかける PD-1 や CTLA-4 などの免疫チェックポイント分子の発現と活性化により、抗腫瘍免疫が破綻し、腫瘍形成や遠隔転移を引き起こす。

近年、免疫チェックポイント阻害剤の出現により、腫瘍免疫療法は注目されているが、実際には限定された症例でのみ効果が得られている状況である。

放射線治療は局所に限局して照射すれば有効な局所治療であるが、広範囲の照射は免疫抑制に働くことが知られている。一方で、最近では免疫増強に寄与していることが報告され、非照射領域の腫瘍に対しても抗腫瘍効果を引き起こす「アブスコパル効果」を惹起することが明らかになり、腫瘍免疫療法との併用が有効である可能性が示唆されている。私たちはこれまでに X 線抵抗性である骨肉腫に着目し、免疫チェックポイント阻害剤と X 線の局所照射を行い、高率に照射野外の腫瘍に対しても増殖遅延効果（アブスコパル効果）が得られ、転移の抑制、生存率の延長が得られることを見出した（Takahashi Y et al. PLoS One 12 (12), e0189697）。さらに、同じモデルで IL2 と IL2 モノクローナル抗体（S4B6）の複合体（IL2/S4B6）と X 線を併用することで、一時的ではあるが腫瘍の増殖遅延、IL2 を投与したことで誘導される Treg の増加が観察されないことを明らかにした。（Takashi Y et al. Anti Cancer Res 37, 6799-606, 2017）。放射線は腫瘍免疫療法に非常に重要な役割を果たしており、免疫チェックポイント阻害剤と放射線、あるいはさらに IL2 と IL2 モノクローナル抗体（S4B6）の複合体（IL2/S4B6）を加えることで、抗腫瘍免疫効果をさらに増強できると考えた。

腫瘍免疫療法における重粒子線の意義は十分に解明されておらず、本研究では、最初に免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線の併用による局所および遠隔効果に及ぼす影響を研究した。さらに、重粒子線照射

による腫瘍上のその分子メカニズムを解明することを目的とする。

2. 前年度までに得られている結果

平成 28 年度から平成 29 年度にかけて、炭素線と抗 PD-L1 抗体および抗 CTLA-4 抗体 (P1C4) を併用し、原発巣と転移巣の制御、そのメカニズム解明の足掛かりをつかむための実験を行った。全体的な実験の流れを図 1 に示す。炭素線は SOBP の中心に、細胞またはマウスの腫瘍をセットアップした。290MeV 炭素線を用い、これまでに行ってきた X 線の実験と等価な細胞生存率を与える炭素線の線量 (5.3 Gy) を用い、以下の点を明らかにしてきた。

- (1) In vitro 実験では、照射 72 時間後に LM8 細胞上に免疫チェックポイント分子 (PD-L1) の発現が著明に増加していた。
- (2) In vivo 実験では、腫瘍接種 27 日後では P1C4 投与群では約 30% (図 2 上段右)、炭素線と P1C4 併用 (COMB) 群では約 70% のマウスで非照射腫瘍の増殖遅延がみられた。
- (3) 炭素線単独群よりも COMB 群で照射腫瘍の縮退も大きい傾向があった。
- (4) COMB 群ではより強力な遠隔転移抑制、生存期間の延長傾向がみられた

3. 本年度の照射実績

今年度は 4 回のマシントイムを頂き、そのうち 3 回を LM8 マウス骨肉腫細胞または Meth-A マウス線維肉腫細胞の照射実験、3 回を LM8 細胞を C3H マウスまたは Meth-A 細胞を Balb/c マウスの両脚に移植し、片脚のみに照射する動物照射実験を行った。照射はすべて、290MeV 炭素線で、フラスコの細胞付着面または動物の腫瘍が SOBP 中心に位置するように設置して行った。

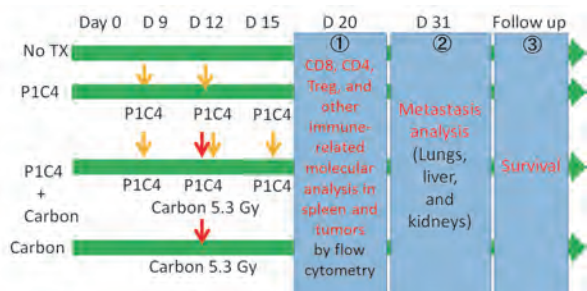


図 1. 本研究の全体像。

4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度は、以下のことを明らかにするこ

とを目的に検討をおこなった。

- ①前年度の実験のサンプル数を増やし、統計的な有意差検定をおこなう
 - ②腫瘍内の免疫担当分子の解析
 - ③アブスコパル効果のメカニズム解析
- 以下に結果の概要を示す。

(1) 炭素線と P1C4 の併用による抗腫瘍効果

図 2 (a) に骨肉腫移植モデルの腫瘍接種 39 日後の照射腫瘍に対する炭素線単独と COMB 群の治療効果を、図 2 (b) に非照射腫瘍に対する治療効果を示す。P1C4 を併用することで、局所腫瘍の炭素線増感効果が得られ、さらに、非照射腫瘍に対する効果も COMB 群で有意に高いことが明らかになった。また、P1C4 に比べ、COMB では有意な生存期間の延長が得られた。一方、線維肉腫モデルでは P1C4、COMB 両群とも 90% のマウスで腫瘍の完全消失がみられた。

(2) 照射腫瘍、非照射腫瘍における活性型殺細胞性 T 細胞 (CTL) とヘルパー T 細胞、制御性 T 細胞 (Treg) の局在の変化

照射腫瘍では炭素線単独に比べ、有意に CTL が増加していた。一方、非照射腫瘍では No Tx 群に比べ、COMB 群で唯一有意に CTL およびヘルパー T 細胞が増加していた。

また、CD8 抗体を投与することで非照射腫瘍の抗腫瘍効果が有意に弱くなったことから、アブスコパル効果が CD8 介在性であることが示唆された。

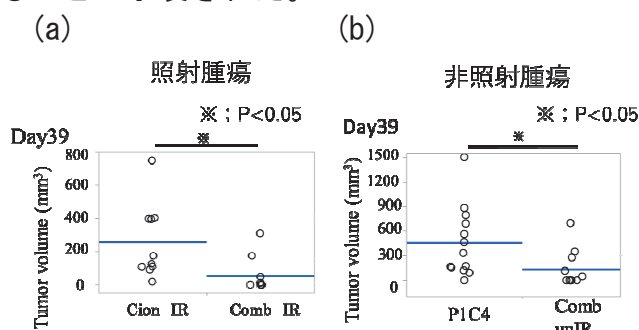


図 2. 抗 PD-L1 抗体と抗 CTLA-抗体 (P1C4)、または片側腫瘍にのみ炭素線照射、またはそれらの併用療法 (COMB) における 39 日目の腫瘍体積。略語: IR; 照射、Un-IR; 非照射

- a. 大阪大学大学院医学系研究科 放射線治療学教室
- b. 大阪大学大学院医学系研究科 医用物理学講座
- c. 放医研 臨床研究クラスター病院治療課
- d. 放医研 放射線障害治療研究部

Role of HIF-1 α in the response of Head-and Neck-Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) cancer stem cells after carbon ion exposures (16J116) 2nd year

AS Wozny^{1,2}, G. Vares^{3,4}, G. Alphonse^{1,2}, A. Fujimori³, T. Nakajima³ and C. Rodriguez-Lafrasse^{1,2}

¹Univ Lyon, University Lyon 1, UMR CNRS5822 /IN2P3, IPNL, Molecular and Cellular Radiobiology, Lyon Sud Medical School, France ²Hospices Civils de Lyon, Lyon-Sud Hospital, France ³NIRS, Chiba, Japan ⁴OIST, Okinawa, Japan

Abstract

The survival rate of patients with HNSCC remains low due to recurrences. Metastasis, but also cancer stem cells (CSCs), located in hypoxic niches, play a key role in these relapses. HIF-1 α protein (Hypoxia Inducible Factor 1 α), stabilized by hypoxia and reactive oxygen species (ROS) induced by ionizing radiation, is involved in the radio-resistance to photons but also in the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT). While X-ray may promote the migration/invasion of cancer stem cells (CSCs), carbon ions (C-ions) decrease these processes (Moncharmont *et al*, *Oncotarget* 2015). In this work, it was demonstrated in two HNSCC-CSCs that C-ion irradiation decrease the migration/invasion processes whatever the tension of oxygen, contrary to photons. While no activation of the three main signaling pathways upstream HIF-1 α (Akt/mTor, STAT3, and ERK/p38/MSK) was observed in response to C-ions, the majority of kinases were phosphorylated in response to photons. Monte Carlo simulation allowed us to confirm the different spatial distribution of ROS in response to both types of irradiation. Consequently, we present a new paradigm where the spatial ROS distribution could explain the differential effects of X-ray and C-ion irradiation on metastases formation.

Background and previous results

Previous experiments led us to conclude that HIF-1 α plays a key role in the differential response of cells to photon and C-ion irradiation under hypoxia (Wozny *et al*, *Br J Cancer*, 2017). Indeed, compared with photons, the oxygen effect is canceled after carbon ion exposure (OER=1) and no stabilization of HIF-1 α was observed under normoxia. However, when hypoxia is associated to C-ions, HIF-1 α is expressed. In the previous NIRS report, we highlighted that photon irradiation increases invasion/migration processes under normoxia whereas C-ions decrease them significantly.

Objective of the experiments

In this work, we focused on the invasion/migration processes and the signaling pathways involved in EMT. For that purpose, two HNSCC cell lines (FaDu and SQ20B) and their CSC sub-populations (FaDu-CSCs and SQ20B-CSCs) were exposed to X-ray or C-ion exposure, in hypoxic and normoxic conditions. The role of HIF-1 α in the radioresistance mechanisms (DNA damage induction and repair) is currently investigated (Beam Session 2018).

Activities and results

Contribution of HIF-1 α to the invasion/migration processes: Boyden chamber experiments were used to quantify cell migration and invasiveness, after 2Gy X-ray or C-ions under both oxic conditions. The four subpopulations were transfected or not with a plasmid targeting HIF-1 α . The results are only presented for FaDu-CSCs in Fig.1 (Student t test ***p<0.001).

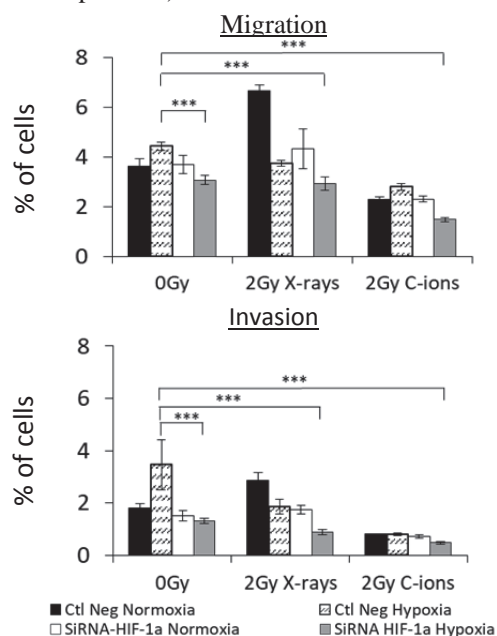


Fig.1: Invasion/migration processes measured using Boyden Chambers in normoxic and hypoxic conditions in response to 2 Gy X-ray or C-ions after HIF- α inhibition or not

Photon irradiation increases invasion/migration processes under normoxia but not under hypoxia. On the contrary, C-ions decrease them significantly, in both oxic conditions. The inhibition of HIF-1 α did not modify significantly the proportion of migrating and invading cells in the absence of irradiation under normoxia. In hypoxic control cells, inhibiting HIF-1 α decreased significantly both migration and invasion.

The combination of a 2Gy X-ray irradiation with HIF-1 α siRNA abolished the peak of migration/invasion always highlighted in irradiated cells under normoxic conditions. The same results were observed but at a lower level in hypoxia. After C-ion irradiation in normoxia, HIF-1 α inhibition did not modify significantly the proportion of migration/invasion processes compared with negative control cells irradiation. Under hypoxic conditions, HIF-1 α inhibition associated with C-ions led to a significant reduction of the cell migration and invasion essentially linked to the effect of hypoxia. These results demonstrate that the participation of HIF-1 α in the migration/invasion processes in response to photon and C-ion irradiation depends on the conditions of oxygenation.

MMP2 activation depending on HIF-1 α : To go further in the understanding of the EMT process in response to radiation, the expression of MMP2, a metalloproteinase inducing extracellular matrix dissociation secondary to HIF-1 α stabilization, was quantified in CSCs at 2 and 6h following both types of radiations and the different oxic conditions (Fig.2). Contrary to hypoxia or X-ray where MMP2 expression is increased, C-ions decreased significantly MMP2 expression regardless of the oxygen concentration. This decrease is coupled

with an important decrease of invasion/ migration previously observed.

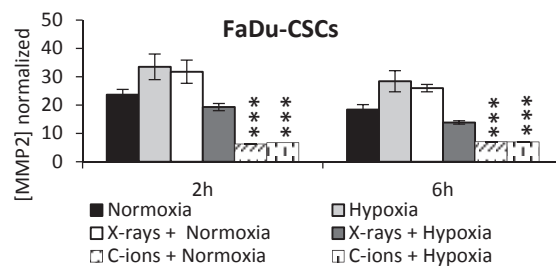


Fig.2: MMP2 expression in FaDu-CSCs

Upstream HIF-1 α signalling pathways involved in EMT: The activation of the kinases involved in the three main signaling pathways of EMT (Akt/mTor, MEK/p38/JNK, and STAT3) was studied 6h after irradiation in both oxygenation conditions, using the Human Phospho-kinase Array® (R&D) in SQ20B and SQ20-CSCs (data not shown). These experiments enabled us to determine which signaling pathways activate EMT in response to C-ion and photon irradiation (schematic representation in Fig.3) (Wozny *et al*, submitted).

Monte Carlo simulation allowed us to confirm the different spatial distribution of ROS (uniform after photons and localized in the track after C-ions) in response to both types of irradiation (data not shown). Consequently, we present a new paradigm where the spatial ROS distribution could explain the differential effects of X-ray and C-ion irradiations on metastases formation.

Future plans

The role of HIF-1 α in the detection of DNA lesions and DNA repair, especially the Non-Homologous-End Joining and Homologous Recombination, is currently studied.

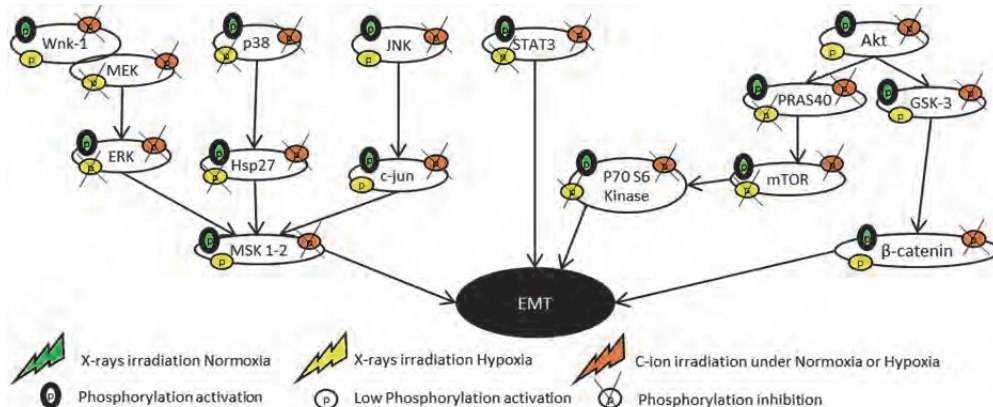


Fig.3: Schematic representation of the three main signaling pathways involved in the EMT after irradiation

The different kinases are activated in response to photons in hypoxic and even more in normoxic conditions, contrary to C-ion exposure, in response to which, they are not phosphorylated.

悪性神経膠腫を標的とした重粒子線と抗 VEGF 抗体併用の有効性

Efficacy of Combination of Heavy Ion Beams and Anti-VEGF antibody for Malignant Gliomas (17J118)

長谷川正俊^a, 森英一朗^b, 藤谷信将^a, 三浦幸子^a, 若井展英^a,
井上和也^a, 大野達也^c, 吉田由香里^c, 石内勝吾^d, 小此木範之^e, 村上健^e
M. Hasegawa^a, E. Mori^b, N. Fujitani^a, S. Miura^a, N. Wakai^a
K. Inoue^a, T. Ohno^c, Y. Yoshida^c, S. Ishiuchi^d, N. Okonogi^e, T. Murakami^e

Abstract

To evaluate the efficacy of the combination of high-LET carbon ion beams and anti-VEGF antibody for high grade gliomas, two human brain tumors (an ependymoblastoma with wild-type p53 and a glioblastoma with mutant-type p53) were transplanted into nude mice subcutaneously. Those tumors were treated with 1) Anti-VEGF antibody (Bevacizumab 20mg/kg, Chugai), 2) 2 Gy or 16 Gy of carbon ion (CI) beams (290 MeV/u, 6 cm spread-out Bragg peak), or 3) combination of 1) and 2). Tumor diameters were measured by calipers for 6 weeks to evaluate tumor regression and growth delay following the treatment. Tumors were excised for histological examination 6, 48 hours or 6 weeks after the treatment. A part of each tumor was fixed in formalin and embedded in paraffin for immunohistochemistry (CD133, CD44, Nestin, p53, PTEN, Ki67, GFAP and CD31 expressions). Further examination is in progress.

1. 研究の目的と背景

悪性腫瘍の中でも膠芽腫に代表される悪性神経膠腫は極めて治療抵抗性で、現在の標準治療（術後にテモゾロミドと放射線治療を併用）では、生存期間中央値は2年未満、5年生存率も10%程度で、未だに非常に予後不良である。重粒子線は空間的線量分布が良好なだけでなく、生物学的効果比（RBE）が大きく、難治性悪性腫瘍における有用性が期待され、さらに治療抵抗性の幹細胞に対する有効性も議論されている。しかし、その一方で、実際の臨床においては（他の難治性腫瘍に対する有効性と異なり）、悪性神経膠腫に対する重粒子線の有用性はほとんど明らかになっていない。

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い、さらに26年度から28年度は、神経系腫瘍幹細胞に注目して研究を続けてきた。特に治療抵抗性の神経系腫瘍幹細胞等に対する重粒子線（高LETの炭素イオン線）の影響について、細胞死、細胞生存、分化等に関与する遺伝子発現の変化をX線と比較し、*in*

*vivo*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きたが、臨床同様、*in vivo*の実験でもその優位性はまだ明らかになっていない。

近年、抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）抗体の膠芽腫に対する有効性（無増悪生存期間延長、QOL維持）が示唆され、併用治療の有用性も注目されるが、一方でやや否定的な報告もあり、その有効性、有害事象等をさらに慎重に見極めていく必要がある。（Chinot OL, et al. N Engl J Med 2014, Gilbert MR, et al. N Engl J Med 2014, Yang SB, et al. Oncotarget 2017）

本研究は、放射線抵抗性の悪性神経膠腫に対する重粒子線（特に炭素イオン線）の影響について、重粒子線治療の有効性とその効果的な併用療法、特に炭素イオン線、抗VEGF抗体併用療法を解析して臨床応用することを目的とした放射線生物学的な研究である。

2. 昨年度までに得られている結果

平成29年度からの新しい研究課題であるが、以下のような関連分野の研究を実施してきた。

平成28年度までのHIMAC共同利用研究では、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- κ B, I κ Ba, 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野生型の上衣芽腫では、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。残存していた大型の細胞は、明瞭にCD133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、16Gy照射後でも再増大を示した腫瘍ではKi67 LIの再上昇を認めた

3. 今年度の研究内容

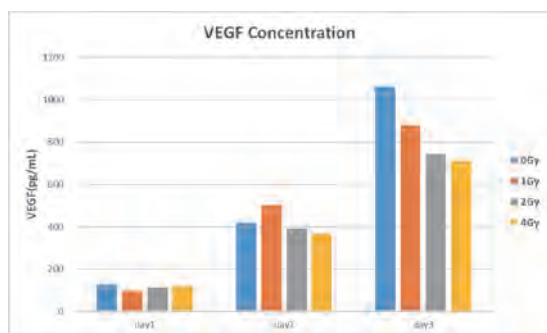
(1) *in vitro* の予備的検討：*in vitro*では二次元におけるグリオーマ培養細胞 (U-251 MG) にX線照射を行い、X線1, 2, 4Gy照射後のday1~day3に上清を回収し、VEGF濃度をELISAで測定して、腫瘍細胞からのVEGF濃度の検討、mRNAの検討、さらに抗VEGF抗体 (Ab00715-10.3, ABA)による腫瘍細胞の増殖抑制の検討を行った。

(2) *in vivo*での検討：p53野生型の上衣芽腫およびp53変異型の膠芽腫をヌードマウス皮下に移植して、①：抗VEGF抗体Bevacizumab (中外) 20mg/kg, ②：炭素イオン線 (290MeV/u, 6 cm-SOBP), 2Gy, 16Gyの1回照射, ③：①及び②の併用を行ない、1) 治療後の増殖遅延 (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, 内皮細胞マーカーCD31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安定液内に保存中)については近日中にcDNAアレイ解析を実施予定である。

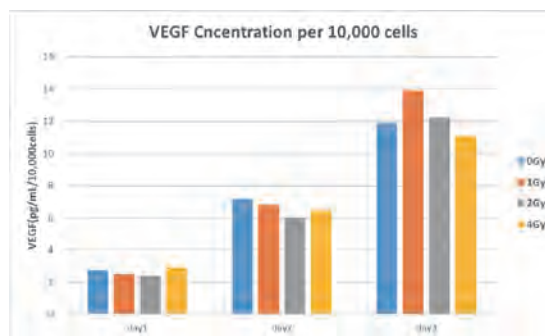
4. 今年度実施結果と解析結果

(1) *in vitro*：照射後のVEGF濃度およびmRNAの変化は以下のとおりである。

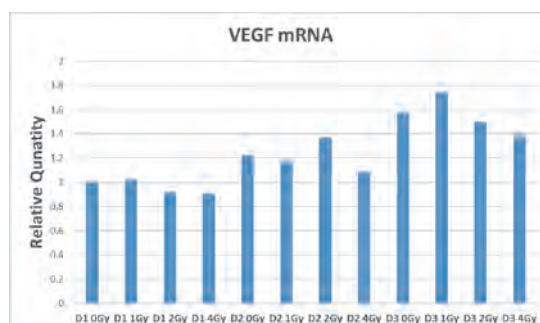
U-251 MG VEGF secretion with radiation treatment



上清中 VEGF 濃度 (pg/mL)



上記データを細胞数で補正 (pg/mL)



U-251 MG VEGF mRNA with radiation treatment

なお、抗VEGF抗体によるU-251MGの有意な増殖抑制は認められなかった。

(2) *in vivo*：ヌードマウス皮下に移植した上衣芽腫、膠芽腫に、①：抗VEGF抗体Bevacizumab 20mg/kg, ②：炭素イオン線 (290MeV/u, 6 cm-SOBP), 2Gy, 16Gyの1回照射, ③：①及び②の併用を行ない、1) 治療後の増殖遅延 (6週間まで), 2) 照射から、6時間, 48時間, 6週間後の組織標本 (ホルマリン固定, パラフィン包埋切片)を作成中で、近日中に免疫組織化学的検討を実施予定である。RNA安定液に保存中の腫瘍組織についても、cDNAアレイ解析を近日中に実施予定である。

- a 奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学講座
- b 奈良県立医科大学 未来基礎医学講座
- c 群馬大学大学院医学系研究科
- d 琉球大学医学部 脳神経外科学
- e 放射線医学総合研究所

High LET irradiation increases the expression level of the tumor immune activation factor in tumor cells

(17J119)

中島 菜花子、飯島 茂異人、李 恵子、長谷川 純崇

Nakako Izumi Nakajima, Moito Iijima, Huizi Li, Sumitaka Hasegawa

Abstract

MICA (Major histocompatibility complex class I Chain-related gene A), which is expressed on human tumor cells, is one of the tumor immune activation factors. Irradiation upregulates the expression level of MICA on tumor cells through the DNA damage pathway.

We previously found that the phosphorylation of Chk1 (Check point kinase 1) regulates the transcription of MICA in tumor cells. We also reported that high LET irradiation induces a high level of phosphorylation of Chk1.

Here, we analyzed the influence of LET and the kind of particles on the expression level of MICA on tumor cells. The ratio of IR-induced MICA expression on human osteosarcoma cells: U2OS cells were enhanced with LET dependently. However the ratio of the increase of MICA expression peaked at ~70 keV/μm. The difference in kinds of particles did not affect the ratio of the increase of MICA expression.

These results suggest that the current irradiation condition of carbon therapy is the optimum for tumor immune activation.

[研究の目的とバックグラウンド]

放射線療法は局所制御効果においては十分な治療成績が得られているものの、遠隔転移の治療が課題の一つとして残されている。一方で放射線治療において、照射野の腫瘍のみならず照射野外の腫瘍にも効果を及ぼす「アブスコパル効果」と呼ばれる現象が報告されており、放射線によって腫瘍免疫の賦活化することが示唆されている (Park et al., *Int. J. Mol. Sci.* 2014)。我々は、アブスコパル効果の作用機序を明らかにし、人為的制御することで、放射線治療の二次効果を高める治療法の開発を目指している。放射線応答で発現する免疫因子の中で、本研究では特に放射線応答が高い因子 MICA (Major histocompatibility complex class I Chain-related gene A) に着目している。MICA は腫瘍細胞に高発現する傾向が認められている膜貫通型蛋白であり、ウイルス感染・放射線応答および DNA 複製ストレスによって発現増加

する。MICA/B は、NKG2D (Natural Killer Group 2 member D) のリガンドとして同定された分子である。NKG2D は腫瘍免疫のエフェクター細胞である NK、CD8 陽性 T 細胞等に発現している活性化型受容体であり、MICA/B は NKG2D に結合しエフェクター細胞の細胞傷害活性を高める (DH. Raulet et al., *Nat. Rev. Immunol.* 2009)。すなわち MICA は放射線治療によって腫瘍排除能を活性化する機構の主要な役割を有し、MICA 発現の人為的制御によってアブスコパル効果を高められると期待される。我々は、MICA の転写制御の中で、DNA 損傷応答性に活性化される Chk1 が重要な役割を担っていることを明らかにしつつある。また我々は、「重粒子線による DNA 損傷が、X 線等の光子による傷と比較して複雑で修復効率が悪いこと (Nakajima and Shibata et al., *PLoS One* 2013)」、「重粒子照射後の Chk1 のリン酸化レベルが X 線より高いこと (J494 課題)」を明らかにしている。これらのことから、重粒子線は従来の放射線治療よりも効率的に MICA 発現を誘導し、免疫活性を高めることができると期待され、本課題では MICA を介した腫瘍免疫賦活化のための至適照射条件を検討した。

[今年度の研究内容]

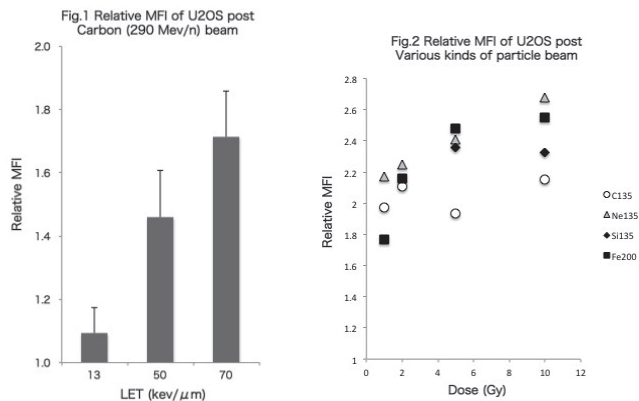
本年度は、腫瘍細胞における放射線応答性 MICA 発現増加の LET 依存性・各種による応答の違いを明らかにした。

骨肉腫細胞株 U2OS 細胞に種々の LET 及び核種の重粒子線を照射し、MICA 発現の放射線応答の変化を解析した。増殖中の培養細胞に X 線及び炭素 (135, 290 MeV/n, LET ~13, 50, 70 keV/μm)、シリコン (135 MeV/n, LET ~128 keV/μm)、ネオン (135 MeV/n, LET ~70 keV/μm)、鉄 (200, 500 MeV/n, LET 200, 441 keV/μm) イオンビームを照射し、照射後の MICA の発現強度を計測し、LET と核種の違いによる発現増加パターンへの影響を解析した。

[今年度の研究成果と解析結果]

U2OS 細胞の MICA 発現と、放射線応答による発現増強効果は、線量依存的に増加が認められ、

また 1~5Gy の線量では LET に比例して増加する傾向が認められた。しかし 10Gy 以上及び ~70keV/um 以上では核種に関わらず、MICA の発現増強効果に有為な差は認められなかった。高線量・高 LET では細胞死が増加するためと考えられる。すなわち、現在炭素線治療で用いられている照射条件は腫瘍免疫活性化においても適していることが示唆された。



Role of Fused toes homolog (FTS) and Notch signaling in cancer stem cell survival by carbon ions in cervical cancer cells

Project No: (17J120)

¹Prabakaran D. S, ²Takashi Shimokawa, ¹Woo-Yoon Park

Abstract:

Purpose: Previous reports from our laboratory suggest Fused Toes Homolog (FTS), a cervical oncoprotein involved in radio-resistance and involved in radiation induced EGFR signaling. Here, we explored the role of FTS and Notch signaling molecules by carbon ions (C-ions), and the effect on spheroid formation, stem cell markers and clonogenic ability by C-ions combined with FTS-silencing in human uterine cervical cancer cells.

Materials and Methods: Human cervical cancer cell lines (HeLa, ME180, CaSki) were treated with C-ions in FTS intact and silenced cells. Western blot was done to see protein expression. Spheroid formation assays was performed. Cells were irradiated with C-ion beams of 290 MeV/n with average LET 50 keV/ μ m and a dose rate of 3 Gy/min.

Results: Protein expression of Notch 1, 2, 3 and FTS was increased after C-ion beam irradiation in cell line dependent manner. Protein expression of γ -secretase complex and Hes1 was reduced by FTS-silencing combined with C-ions. The spheroid formation ability was significantly reduced by FTS-silencing combined with C-ions.

Conclusion: Carbon ion irradiation combined with FTS-silencing has a potential to target Notch signaling molecules in cervical cancer cells.

Background and objectives:

Background:

Evolving evidences suggest that the Notch signaling pathway plays a key role in mediating radiation resistance in tumor cells. Our previous research finding revealed FTS is a potential target for Notch – mediated resistance upon X-ray irradiation in some cervical cancers. Here we explored the effect of FTS-silencing combined with carbon-ion treatment on Notch mediated signaling and cancer stem cells.

Objectives:

- To delineate the role of FTS and Notch signaling molecules by C-ions in cervical cancer cells.
- To assess spheroid formation and stem cell markers by FTS-silencing combined with C- ions.
- To discover the cellular pathways of Notch signaling by C-ion.

Activities and results in FY 2017:

First we explored the expression of Notch1, Notch2, Notch3 and FTS in three cervical cancer cell lines (HeLa, ME180 and CaSki) at three different doses of C-ions (1, 2 and 4 Gy). We found a time and dose dependent increase of Notch1, 2 and 3 expressions in cell line dependent manner. Also, we found a prominent increased expression of Notch signaling molecules at 1 Gy- 24 h time point. The activated form of Notch i.e, cleaved Notch1 expressed only in ME180 and CaSki cell lines. Then we explored the expression pattern of γ -secretase complex in time and dose dependent manner after C-ion irradiation. C-

ions did not affect the γ -secretase complex molecules in ME180 and CaSki cell lines.

Next we assessed the role of FTS on radiation-induced Notch activation. To address this question we silenced FTS gene using siRNA based approach in ME180 and CaSki cells. Silencing of FTS greatly reduced the expression of Notch1 and 3. Moreover cleaved Notch1 also was significantly decreased in FTS-silenced cells. To investigate a role of FTS in the activation of γ -secretase complex, FTS was silenced and the expression of γ -secretase complex components was studied. Western blot data revealed γ -secretase complex and Notch downstream target Hes1 were greatly reduced by FTS-silencing combined with C-ions.

Then, we studied the sphere forming ability in ME180 and CaSki cells by C-ion treatment combined with FTS-silencing. The cells were cultured in ultra-low attachment dishes supplemented with EGF and bFGF growth factors. The results showed by C-ions combined with FTS-silencing the spheroid formation ability was reduced significantly in both the cervical cancer cell lines.

Summary and Conclusion:

- C-ion beam increases the protein levels of Notch1 and FTS.
- FTS-silencing combined with C-ion radiation reduces the protein expression of Notch1 and Hes1 in ME180 and CaSki cells.
- FTS-silencing combined with C-ions reduces the spheroid formation ability.
- FTS can be a target to increase the efficacy of C-ion radiation and Notch-mediated radio-resistance in some cervical cancers.

Future plan of the study:

We have a plan to do immunoprecipitation and immunofluorescence assay to see the interaction between FTS and Notch in C-ion mediated signaling. Also we're planning to see the clonogenic ability and stem cell markers by C-ions in FTS intact and silenced cervical cancer cells.

¹Department of Radiation Oncology, Chungbuk National University, College of Medicine, Cheongju, 28644, Republic of Korea

²Dept. of Basic Medical Sciences for Radiation Damages, NIRS, Chiba, 263-8555, Japan

Identification of radioresistance biomarkers in cancer cells toward ionizing radiation of different LETs

(17J121)

Lin Zhu^a, Junlin Zhang^a, Hang Zhang^a, Yan Pan^a, Teruaki Konishi^b, Cuihua Liu^b, Yoshiya Furusawa^b and Chunlin Shao^a

Abstract

High-LET irradiation is now considered as an ideal method of radiotherapy, but the underlying molecular mechanisms and its ability to reduce cellular radioresistance remain unclear. Here, we established two radioresistant sublines from CNE1 and U87 cells toward γ -radiation, and investigated how these sub-cell lines would respond to carbon ion radiation. Although the radioresistant lung cancer cell line toward γ -ray is still under establishment, our pilot results showed that CNE1-R was still more radioresistant than CNE1, however, U87-R is more radiosensitive than its parental counterpart when exposed to carbon ion radiation.

Background and objectives

Radiation therapy (RT) has proved its benefits on overall survival in numerous types of solid tumors, however, due to the intrinsic radioresistance, the outcome of RT via conventional photon radiation such as X-rays and γ -rays presents disadvantages. The aim of the study is to investigate the differences in the cellular responses, especially the radiosensitivity after cells being exposed to high- and low-LET radiation, and to identify the gene-tag or biomarker for cellular radioresistance after low-LET radiation, to localize the genes closely related to radiosensitivity toward high-LET radiation and to study the underlying molecular mechanisms.

Activities and Results in 2017

Two different cell lines were used to establish radioresistant sublines toward γ - or X-ray radiation, CNE1 and U87. CNE1 cells were fractionally exposed to 60 Gy of γ -radiation, and U87 to 40 Gy of X-ray, and cells were passaged and screened until a stable resistant cell lines were established as CNE1-R and U87-R.

The radiosensitivity of these cells were then tested toward γ -radiation, and their survival curves were plotted using colony formation assay. As shown in Fig.1A, CNE1-R was more radioresistant than CNE1, and CCK8 assay also showed that the viability was increased in CNE1-R cells. For U87-R, Fig.1C showed that its radiosensitivity was similar when exposed to x-ray radiation lower than dose of 4 Gy, but when the radiation dose increased, U87-R was more radioresistant than its parental cell line U87.

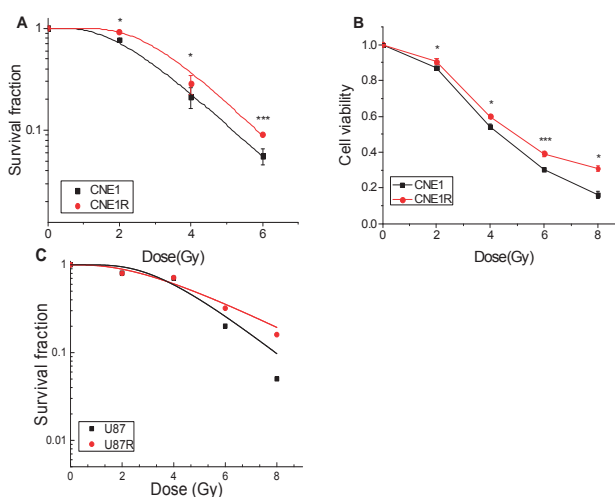


Fig.1 CNE1-R and U87-R is more radioresistant than its parental cell lines CNE1 and U87 toward photon radiation

Then we exposed these cells to carbon ion radiation in Nov. 2017. Interestingly, we found that CNE1-R and U87-R showed different pattern of radiosensitivity. As shown in Fig.2, CNE1-R was still more radioresistant than CNE1, however, U87-R was radiosensitive to X-ray radiation and was more radiosensitive than the parental counterpart when exposed to carbon ion radiation, suggesting that high-LET radiation could eliminate the radioresistance established from U87 cells exposed by photon radiation.

But the underlying molecular pathways and biomarkers need to be further investigated, and so far, the protein samples of these cells have been collected and ready for using.

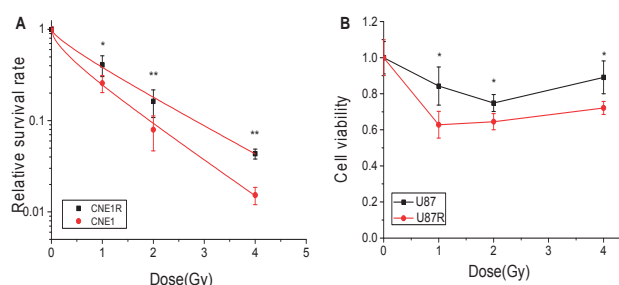


Fig.2 The radiosensitivity of CNE1-R and U87-R toward carbon ion radiation

a: Institute of Radiation Medicine, Fudan University, China.
b: National Institute of Radiological Sciences, Japan

移植腫瘍モデルを用いた重粒子線治療適応拡大のための基礎研究(17J123)

崔星¹、山田泰寿²、平川博一¹、鈴木雅雄¹、藤森亮¹

Basic Research Using Xenograft Tumor Models for Combination Chemotherapy to Expand Heavy-Ion Radiotherapy Indication

Sei Sai¹, Taijiu Yamada², Kazuhiro Hirakawa¹, Yaqun Fang¹, Futaba Maruyama¹, Keiko Ito¹, Masao Suzuki¹, Akira Fujimori¹

Abstract

Malignant mesothelioma (MM) is extremely aggressive and a typical refractory cancer. In this study we investigated how effective on control MM xenograft tumor by carbon ion beam alone or in combination with cisplatin (CDDP) in vivo. We found that MESO1 xenograft tumor growth is slow (12 weeks after injection of the cells the tumors reach around 10 mm), whereas H226 xenograft tumor growth is relatively fast (4 weeks after injection of the cells the tumors reach around 10 mm). Thus we used H226 xenograft in this study. Carbon ion beam irradiation with 15Gy effectively suppressed H226 xenograft tumor volume and in combination with CDDP (5.0mg/kg ip) significantly enhanced its action. Carbon ion beam alone with high dose (25Gy) significantly reduced tumor volume but CDDP (5mg/kg ip) alone did not. Histopathological analysis showed that carbon ion beam with 25 Gy significantly induced tumor cell fibrosis, cavitation and necrosis compared to that of irradiated by carbon ion beam with 15 Gy or CDDP alone. The analysis of combination treatment of carbon ion beam and CDDP is undergoing. In conclusion, high dose of carbon ion beams or relatively low dose of carbon ion beam combined with CDDP has superior potential to control MM xenograft tumor.

Introduction

Malignant mesothelioma (MM) has a long latency period and usually detected at the disease has already reached the advanced stages. Therefore the prognosis for patients with MM is often very poor; the 1-year survival rate for MM patients is about 40 % and the 5-year survival rate is approximately 10 %. More than 11000 patients with various radioresistant cancer types have been treated by HIMAC, and achieved promising results to date. However, some typical refractory cancer like MM, we still have not started clinical trials yet. In the present study, we investigate the effects of carbon ion beam alone or in combination with cisplatin (CDDP) on MM xenograft tumor compared to that of X-ray irradiation.

Materials and Methods

The malignant mesothelioma (MM) cancer cells MESO1 and H226 were cultured in DMEM with 10% FBS. The MM cells were subcutaneously injected to left leg of mice and the xenograft tumor grow to around 10 mm then irradiated with carbon-ion (290 MeV/n, 50KeV/ μ m, 6-cm, SOBP) or X-rays. Histopathological analysis of xenograft tumor samples using hematoxylin and eosin (HE) staining was performed.

Results

Xenograft Tumor of H226 and MESO1

Figure 1 showed morphological and histopathological features of H226 and MESO1 xenograft tumor. We found that it takes almost 1 months to grow 10 mm for H226 xenograft tumor, whereas more than 3 months for MESO1. Both of them are epithelioid type.

Morphological and Histopathological Changes of H226 Xenograft Tumor after Carbon ion Beam Irradiation

We found that MM xenograft tumors were significantly shrunked and almost impalpable 3 week after carbon ion beam irradiation with either 15 Gy or 25 Gy (Figure 2). However, some of tumors were relapsed 5-6 weeks later in carbon ion beam with 15 Gy irradiated group.

Histopathological analysis showed that carbon ion beam with 25 Gy significantly induced tumor cell fibrosis, cavitation and necrosis compared to that of treated with 15Gy (Figure 3). The analysis of combination treatment of carbon ion beam and CDDP is undergoing.

Discussion

In the present study, we found that it takes almost 1 months to grow 10 mm for H226 xenograft tumor, whereas more than 3 months for MESO1 xenograft after subcutaneous injection. The MM xenograft tumors were significantly shrunked and almost impalpable 3 week after carbon ion beam irradiation with 15 Gy and 25 Gy (Figure 2) alone. However, CDDP alone treatment did not reduced tumor volume. Histopathological analysis showed that carbon ion beam with 25 Gy significantly induced tumor cell fibrosis, cavitation and necrosis compared to that of treated by carbon ion

beam with 15Gy, CDDP alone (Figure 3). In conclusion, MM xenograft tumors are sensitive to carbon ion beam, and the analysis of combination treatment of carbon ion beam and CDDP is undergoing.

1. 量研機構・放医研・障害治療
2. 量研機構・放医研・病院

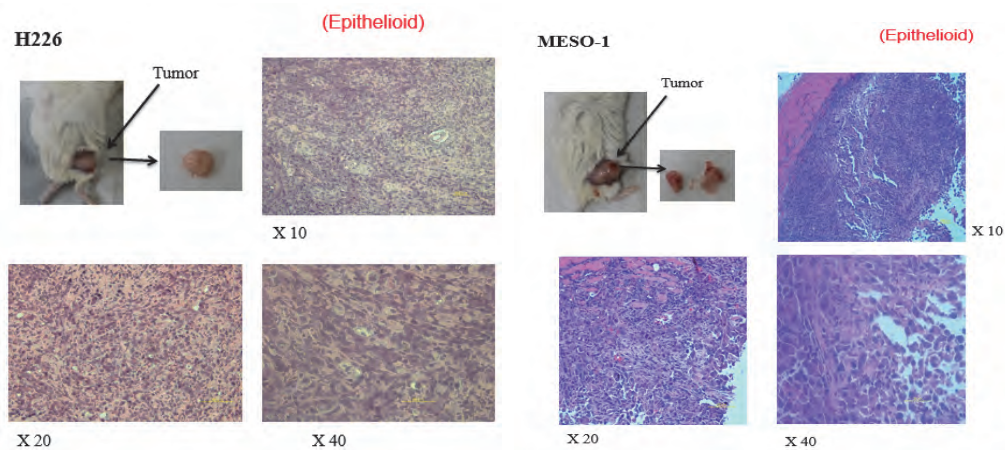


Figure 1. Morphological and histopathological feature of H226 and MESO-1 xenograft tumor

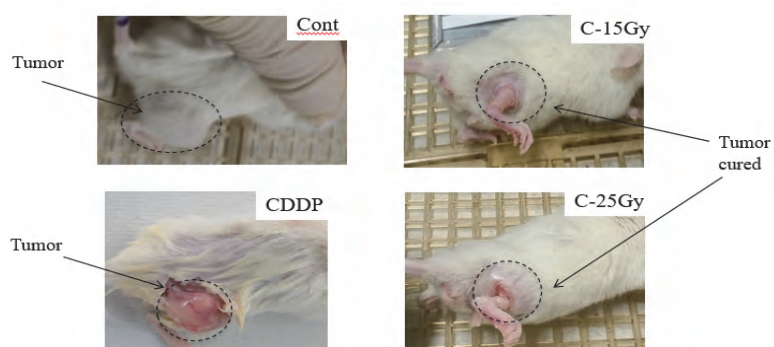


Figure 2. Morphological changes of H226 xenograft tumor after carbon ion beam irradiation alone and CDDP (5.0 mg/kg) ip alone.

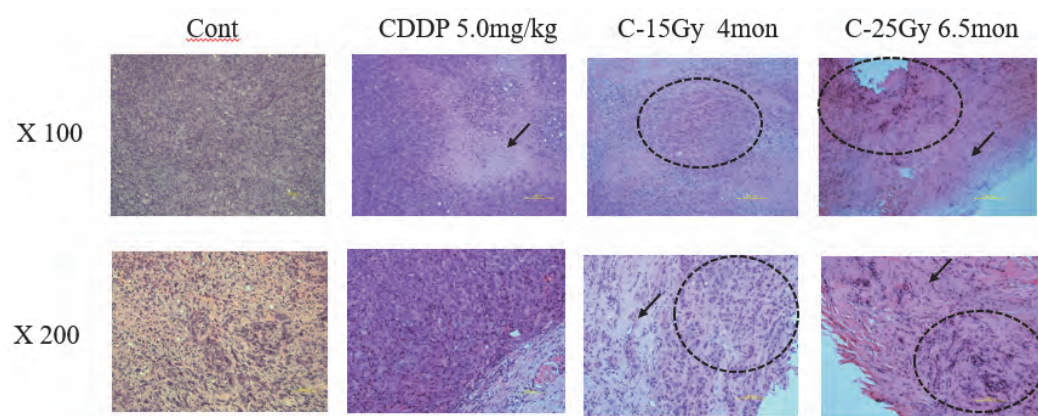


Figure 3. Histopathological changes of H226 xenograft tumor after carbon ion beam irradiation alone, CDDP alone treatment.

ヒト癌オルガノイドを対象とした重粒子線の感受性評価

Establishment of a carbon-ion therapy model for human pancreatic cancer using cancer organoids

課題番号： 17J124

上野康晴¹、関根圭輔¹、奥田諒¹、林紗代¹、金子千夏¹、碓井彩華¹、崔星²、谷口英樹¹

¹横浜市立大学大学院医学研究科・臓器再生医学、²量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 放射線障害治療研究部

Yasuharu Ueno¹, Keisuke Sekine¹, Ryo Okuda¹, Sayo Hayashi¹, Chinatsu Kaneko¹, Ayaka Usui¹, Sai Sei², Hideki Taniguchi¹

¹Department of regenerative medicine, Yokohama City University, ²Medical physics research program, research center for charged particle therapy, national institute of radiological sciences.

Abstract: (200 語以内)

Pancreatic cancer is one of the most fatal malignant tumors, with a 5-year survival rate of <8%. Development of an effective treatment for pancreatic cancer is required, but sufficient treatment has not been established. Pancreatic cancer has abundant stroma. The cancer stromal microenvironment is thought to impact drug resistance and cancer cell behavior. However, it was difficult to reconstruct the pancreatic tumor microenvironment of human pancreatic cancer.

Recently, we have established a novel stroma-rich pancreatic cancer organoid culture system that recapitulates multilineage cellular interactions between cancer, endothelial and mesenchymal cells. These stroma-rich pancreatic cancer organoids generate a pancreatic cancer with morphological features similar to primary pancreatic cancer tumor than stroma-deficient pancreatic cancer organoids. In addition, stroma-rich pancreatic cancer organoids exhibit anti-cancer drug resistance when compared to stroma-deficient organoids in vitro and in vivo in xenograft mouse models.

In this study, we evaluated the resistance of pancreatic cancer organoid to carbon-ion therapy, and evaluate the characteristics of pancreatic cancer cells remaining in pancreatic cancer organoids after carbon-ion treatment.

研究内容と成果：

【目的】

間質を伴うヒト膵癌オルガノイドの重粒子線感受性を評価する。また、重粒子線照射後に残存する膵癌細胞の特性を評価する。これにより、治療抵抗性を示す細胞の特性を明らかにし、有効な治療レジメンの開発に向けた知見を得る。

【背景】

膵癌は様々な癌の中でも特に予後不良な難治癌である。膵がんにも有効な治療法の開発が喫緊の課題であるが、十分な効果を示す治療法の確立に至っていない。創薬開発ではがん細胞株を用い薬剤感受性評価

により化合物の絞り込みが行われるが、がん細胞の薬剤感受性は *in vitro* と *in vivo* で大きく異なっており、創薬における重要な課題と位置づけられている。すなわち、既存の *in vitro* 薬剤評価では、スクリーニングの過程で *in vivo* において高い治療効果を示す薬剤が抽出できておらず、有効な創薬に至っていない可能性が考えられる。

膵癌は豊富な間質を有する特徴を持つが、近年、膵癌の治療抵抗性に膵癌間質において形成される癌微小環境が重要な役割を持つことが明らかとなった。膵癌細胞の薬剤感受性を正確に評価するためには、癌間質での微小環境を再現する必要があることが明らかとなっている。一方、我々は、iPS細胞研究において間質を伴うヒト器官原基(オルガノイド)を再構成するための手法を確立している(Takebe T, Taniguchi H et al., *Nature*, 2013, *Cell Stem Cell*. 2015, *Nat Protocol*, 2014, *Cell Reports*, 2018)。また、この細胞操作技術を癌研究に応用し、間質を伴うヒト膵癌組織(膵癌オルガノイド)を人為的に再構成するための手法を確立している(腫瘍組織再現法:特願 2017-001445)。我々のこれまでの検討において、間質を有する膵癌オルガノイドは、膵癌細胞のみから構成される癌凝集体や平面培養された膵癌細胞と比べて、*in vitro* および *in vivo* の双方の環境において抗癌剤に対して高い治療抵抗性を示すことが確認されている。

膵癌オルガノイドを用いて薬剤評価を行うことにより、従来手法よりも精度高く抗癌剤の有効性を評価できるものと考えられる。一方で、膵癌オルガノイドの炭素線照射に対する治療抵抗性は未知数である。本研究では膵癌オルガノイドの炭素線照射に対する治療抵抗性を評価するとともに、治療後の膵癌組織の評価を進めている。

【照射条件】

・照射対象物の種類と数：膵癌患者の手術検体より分離し、拡大培養を行ったヒトプライマリ膵癌シストをヒト間葉系細胞およびヒト血管内皮細胞と三次元的に共培養し、ヒト膵癌オルガノイドを再構成した。なお、対象群としてヒト膵癌細胞のみのサンプルを設けた。これらのサンプルを免疫不全マウスに移植してゼノグラフトを作製した後、炭素線照射実験(15Gy)に用いた。炭素線照射後に腫瘍サイズの変化を検討した。

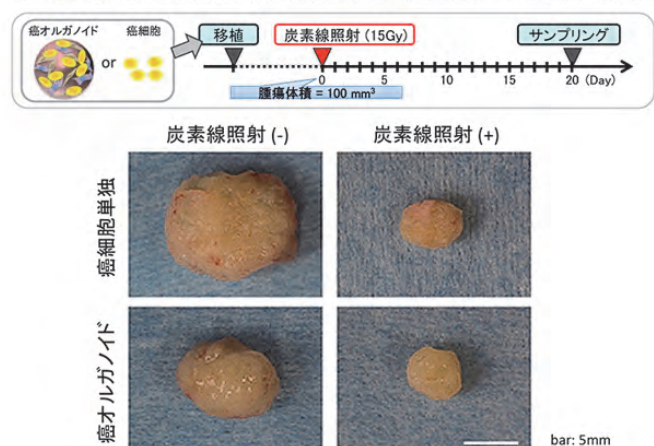
・照射ビームの種類：核種:C、エネルギー:290 MeV/u、ピーク幅(mm):SOBP60、照射野サイズ:10cm、照射セッティング:300mm

【結果】

炭素線照射後の腫瘍サイズを評価したところ、癌オルガノイド移植群、癌細胞単独移植群のいずれにおいても15Gyの炭素線照射後に腫瘍サイズの抑制が生じていた。今回の検討より、膵癌に対する炭素線照射の優れた治療効果が確認され、プライマリヒト膵癌オルガノイドを用いた炭素線治療モデルの確立に至った。

現在、治療後の組織の特性解析をすすめている。

膵癌オルガノイド由来ゼノグラフトの炭素線感受性評価



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
(16J132)

小泉 雅彦^a, 皆巳 和賢^a, 足立 孝則^a, 近藤 梨加^a, 下川 卓志^b
M. Koizumi, K. Minami, T. Adachi, R. Kondo and T. Shimokawa.

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 low dose irradiation of X-ray increased the mRNA level of SUN1 variant 888, on the other hand, carbon ion beam did not. The migration capabilities of SUN1 variant 888 knock down cells were not enhanced by X-irradiation. These data suggested that SUN1 variant 888 have important role to X-ray induced metastatic potentials.

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 X 線と炭素イオン線の細胞応答の違いを明らかにすることで、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、膵癌細胞株、肺癌細胞株において炭素イオン線照射による RhoA の不活性化が遊走能を抑制する事を明らかにした。一方、血管新生能抑制機序の解明のために、接着能に関わる分子 integrin のタンパク発現を解析し、炭素イオン線照射による接着能亢進と integrin 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 Sad1-UNC84 (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

高浸潤性ヒト乳癌細胞株 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。さらに、X 線および炭素イオン線照射により変化がみられた、SUN1 variant 916 および 888 をノックダウンさせた細胞を用いて X 線照射後の遊走能を検討したところ、888 をノックダウンした細胞の遊走能は X 線を照射されても亢進しないことが分かった。そこで、SUN1 variant 888 をノックダウンした細胞を用いて、炭素イオン線を照射したところ、variant 888 ノックダウン細胞と negative control の間に有意な差はみられなかった。

これらの結果から、核膜タンパク SUN が X 線照射による細胞遊走・浸潤能の亢進に関与することが示唆された。また、炭素イオン線は、SUN の発現を抑制し、細胞遊走・浸潤能を抑制するメカニズムが存在する可能性が示唆された。

3. 対象と方法

対象:MDA-MB 231(高浸潤性ヒト乳癌細胞株)

方法:MDA-MB 231 が持つ SUN1 variant 888 をノックダウンし, X 線(4MV)および, 炭素イオン線(290MeV/u, 6cmSOBP)を照射した. 細胞の actin stress fiber の形成を 4 群(negative control 細胞の照射 / 非照射群, SUN1 variant 888 ノックダウン細胞の照射 / 非照射群)に分け照射 24 h 後, 免疫染色にて観察した. 次に, 細胞骨格と関連し, 細胞運動の制御に関わる因子を照射 24 h にライセート回収し, western blotting により評価した.

4. 結果

SUN1 variant 888 をタンパクレベルでノックダウンしたことを確認し(Fig. 1A), X 線 0.5 Gy および, 炭素イオン線 0.1 Gy を照射した. 照射 24 h 後の細胞において, actin stress fiber の形成は, SUN1 variant 888 がノックダウンされていると, 照射, 非照射群に関わらず, その形成能が抑制されていることが分かった(Fig. 1B).

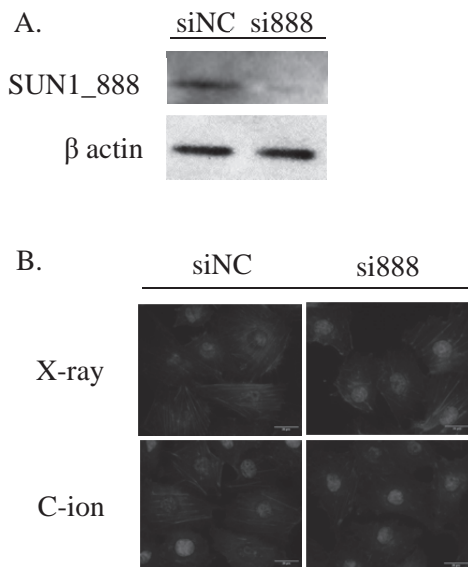


Fig. 1 ヒト乳がん細胞株 MDA-MB-231 における SUN1 variant 888 の actin stress fiber 形成能に与える影響

次に, 細胞骨格と関連し, 細胞運動の制御に関わる因子を western blotting により評価した.(Fig. 2).

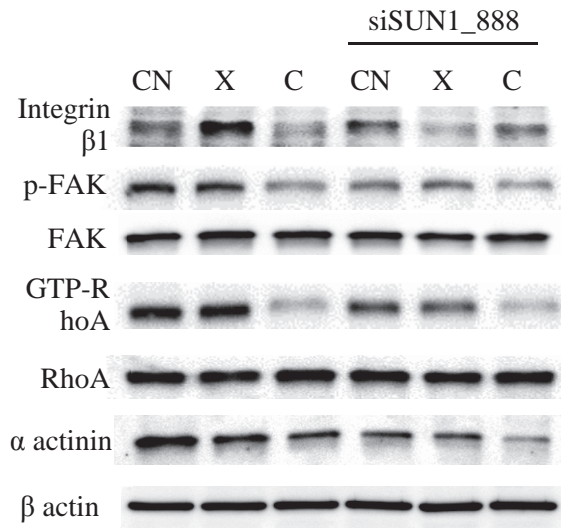


Fig. 2 SUN1 variant 888 ノックダウン細胞の放射線照射 24 後のタンパク発現変化(CN:非照射細胞(コントロール), X: X 線 0.5 Gy 照射細胞, C: 炭素イオン線 0.1 Gy 照射細胞)

その結果, 炭素イオン線照射細胞では, Integrin beta1, p-FAK, GTP-RhoA, alpha actinin の発現が非照射細胞に比べ有意に抑制されていた. また, SUN1 variant 888 をノックダウンすることで, 非照射細胞においても, 炭素イオン線照射細胞と同様のタンパク発現の変化を示した.

これらの結果より, 炭素イオン線照射された細胞は核膜タンパクの遺伝子発現変化を通し, actin stress fiber の形成を阻害することで, 細胞運動に関わるタンパク発現を抑制し, その結果として, 細胞運動能を抑制する可能性が示された.

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

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
(17J175)

下川卓志¹、謝琳²、東梨佳子^{1,3}、上野恵美¹、松本謙一郎¹
T. Shimokawa¹, L. Xie², R. Azuma^{1,3}, M. Ueno¹, K. Matsumoto¹

Abstract

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-bearing mouse models. However, the combination therapy might not be enough to induce total systemic elimination of all disease.

To improve outcomes of Carbon-ion RT, we investigate mechanisms of unresponsiveness and evaluate impact of combination with immune checkpoint inhibitors. Our results clearly showed C-ion irradiation to local tumor induced drastic changes in the irradiated tumor and systemic immune reactions.

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。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すすめてきた。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を用いて、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(Ohkubo et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 78:1524-31)、樹状細胞の投与方法の至適化および併用療法の分子機構(Ando et al. J Radiat Res, 2017) について報告して

きた。これらの結果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。

2. 昨年度までに得られている結果

炭素イオン線と樹状細胞との併用による転移抑制が複数のがんの種類およびマウス系統で起こることを示した。さらに併用効果を誘導できなかったマウスモデル (Colon26移植BALB/cモデル) の解析により、併用効果が起こらないモデルでは照射されたがん細胞による樹状細胞の活性化がおこないこと、宿主の遺伝的背景が影響していることを明らかにした。さらに樹状細胞の投与において、静脈注射でも効果が誘導できること、炭素イオン線が光子線より低線量でより効果的に併用効果が誘導できる機構について明らかにしてきた。加えて、免疫チェックポイント阻害剤との併用により、免疫チェックポイント不応マウスモデルの遠隔非照射腫瘍に対して、治療効果を誘導できることを示した。

3. 照射対象物の種類と数、照射ヒームの種類

前期5回、後期6回の照射時間を配分されたが、そのうち前期2回、後期1回はそれぞれ異なる事情によりキャンセルした。本年度は、免疫機能を有するマウス (C3H/He, C57BL/6J, BALB/c) の片足または両下肢に同系統マウス由来のがん細胞を移植するマウスモデルを用いて解析を行った。移植した腫瘍のうち、一方の下肢に対して炭素イオン線 (290 MeV/n, SOBP 6 cm) を、1-10Gy 照射した。また、対照実験としての細胞照射は、炭素イオン線 (290 MeV/n, Mono, LET 60-80keV/μm) で行った。

4. 今年度の解析結果のまとめ

結果 1：腫瘍局所照射による遠隔腫瘍への影響の解析

H28 年度までの解析により、炭素イオン線が光子線より低線量から免疫細胞死を誘導すること、免疫チェックポイント阻害剤との併用により照射されていない遠隔腫瘍に対しても治療効果を及ぼせることを示した。一方で、それらの解析は非常に限局的であった。そこで、照射後の腫瘍と非照射遠隔腫瘍における変化を網羅的に解析するために、あえて細胞毎に分離せずに各腫瘍から RNA を調整し、NGS を用いて遺伝子発現解析を行った。非照射腫瘍、照射腫瘍、照射個体の非照射遠隔腫瘍を遺伝子発現を指標として比較したところ、PD-L1 の発現亢進や HIF-1 の発現低下などが照射腫瘍でのみ認められた。一方で、免疫応答の亢進を示す変化は、強弱の差はあったが照射個体の両腫瘍にて認められた。現在、更なる詳細な解析を進めている。

結果 2：TCR レパトア解析

先に記述したように、腫瘍局所への照射は免疫応答を誘導する。先行研究において、T 細胞レパトア (T 細胞受容体多様性) が、放射線治療後に大きく変化することが報告されている。そこで、本併用療法に伴う宿主の免疫細胞の局在変化を明らかにすることを目的として、X 線または炭素イオン線照射後の腫瘍ならびに、免疫チェックポイント阻害剤との併用による効果が判定できた腫瘍より RNA を調整し T 細胞レパトア解析を行った。現在、得られたデータの解析を進めている。

結果 3：PET を用いた腫瘍内免疫応答の解析

抗 PD-1 抗体や抗 CTLA-4 抗体といった免疫チェックポイント阻害剤と炭素イオン線の併用療法では、治療効果の判定に 10 日程度必要となり、また治療効果の個体差が極めて大きいため、早期の応答の解析が困難である。そこで、 $[^{64}\text{Cu}]$ で標識した抗体と PET イメージングを用いることにより同一個体で早期変化の解析と最終的な治療結果の診断を行えるようにし、治療早期における個体内での変化と治療効果の関係について解析した。標識抗体の分布は、抗体の特異性により、それぞれ異なる分布を示した。現在、治療効果と標識抗体分布の関連性について解析、ならびに複数の方法による結果の検証を進めている。 $[^{64}\text{Cu}]$ PD-L1 抗体を用いた実験では、照射腫瘍において、照射後に照射腫瘍内への顕著な蓄積が認められた。他方、非照射腫瘍への取り込みには変化が認められなかった。この結果は、細胞や腫瘍を用いた先行研究とも一致しており、本手法が正確に生体内での変化をモニターできていることを確認できた。

1. 放医研・放射線障害治療G・障害分子T Quantitative RedOx Sensing Team (QRST), Dept. of Basic Medical Sciences for Radiation Damages, NIRS, QST
2. 放医研・標識薬剤 Dept. of Radiopharmaceuticals Development, NIRS, QST
3. 東邦大・院・理学研究科・生物分子科学専攻 Toho U., Grad. School of Science.

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}、鳥 正幸^{a,b}、吉留克英^{a,b}、辻本正彦^b、
 野々村祝夫^c、古澤佳也^d、鶴澤玲子^d
 T. Nomura^a, H. Ryo^a, S. Adachi^a, Y. Sakamaki^{a,b}, M. Tori^{a,b}, K. Yoshidome^{a,b}, M. Tsujimoto^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>>He>X in lung cancer, C>He=X in prostate cancer, C>He=X in pancreatic cancer, C>>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）および X 線のヒトがん組織への直接治療効果（有効性）を調査研究するとともに、移植ヒト正常組織への組織障害（安全性）を調査することにより、有効かつ安全な重粒子線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）、前立腺がん組織（415）、膵がん組織（175）、乳がん組織（502）、ヒト正常肺組織、甲状腺組織を医薬基盤・健康・栄養研究所（医薬健栄研）にて、C3H/HeJ/NOs-*scid*;LPS⁻ マウスの両下腿部に皮下移植し、重粒子線センターにて炭素線、ヘリウム線の照射、医薬健栄研にて X 線照射を行い、医薬健栄研にて飼育観察を行った。炭素線照射条件は、C290MeV/μm、SOBP60mm、φ10cm、3.596E-5 Gy/count、ヘリウム線照射条件は、150MeV/μm、SOBP60mm、φ10cm、3.537E-5 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 25~28 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、乳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、肺腺がんの RBE は、C ; 約 5、He ; 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 線に差はなかった (Fig. 2)。

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

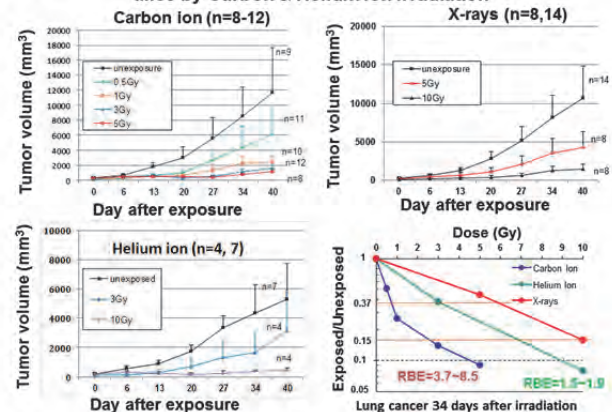
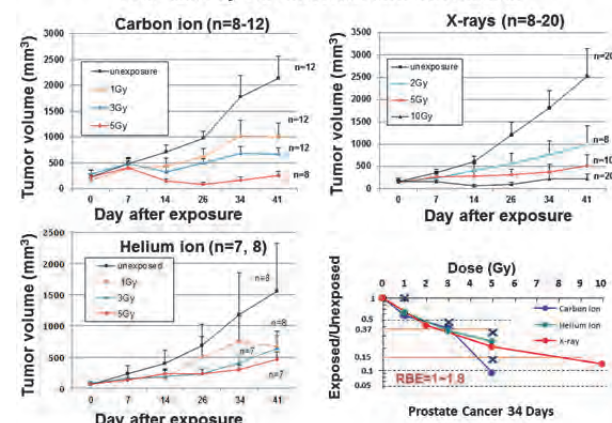


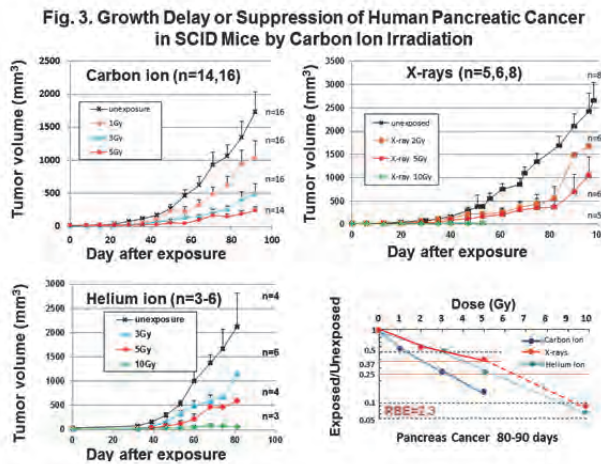
Fig. 2. Growth Delay or Suppression of Human Prostate Cancer in SCID Mice by Carbon & Helium Ion Irradiation



また、高線量 X 線（8~10 Gy）によりマウス照射部位の脱毛・脱色が 14 匹中 11 匹にみ

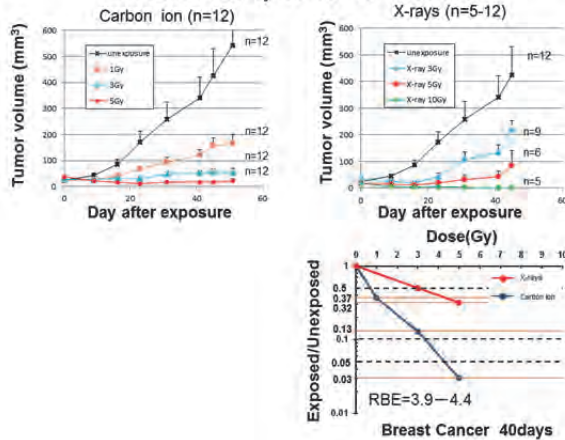
られた（毛根色素細胞の死）。しかし、炭素線 5 Gy では、10 匹中 2 匹にしか見られなかった。

ヒト膵がんにおいては、炭素線では RBE ; 2.3、ヘリウム線では、ほぼ 1 であった



乳がん（502）に対する腫瘍増殖抑制の効果を、Fig. 4 に示した。炭素線による増殖抑制効果の RBE は 3.9~4.4 であった（照射後 45 日）。

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



3. 今年度の研究内容

29 年度は、患者病理組織像をよく保った浸潤性乳管がん（1265）および肺扁平上皮癌（1171）への炭素線の抑制効果を調べた。

4. 今年度の研究成果と解析

乳管がんおよび肺扁平上皮がんへの炭素線の腫瘍増殖抑制の効果を、Fig. 5 および Fig. 6 に示した。乳管がんは炭素線および X 線により強い増殖抑制効果が見られたが、炭素線との差はなく、RBE は 1 に近かった。肺扁平上皮癌はよく抑制されているが、X 線の 2~3 倍であった。（照射後 65 日）。

【今後の方針】

4 臓器 6 種のがん組織で重粒子線の影響を調べた。並行して陽子線の影響を調査していたが、炭素線、X 線で見られた線量効果は見られず、後日、発生装置の故障と判明したため破棄し、重粒子線、X 線のみでの論文作成を急ぐ。

Fig.5. Growth Delay or Suppression of Human Breast Cancer in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation

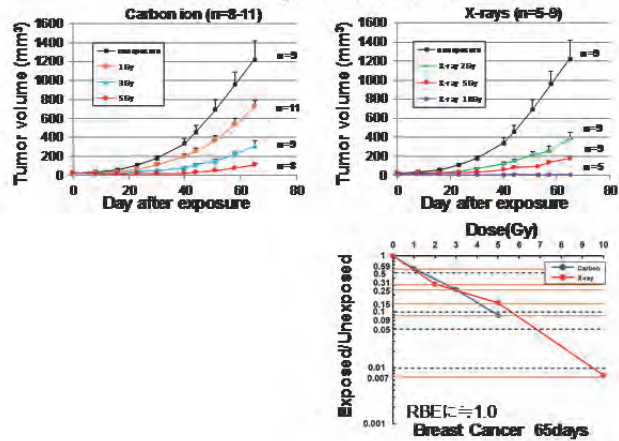
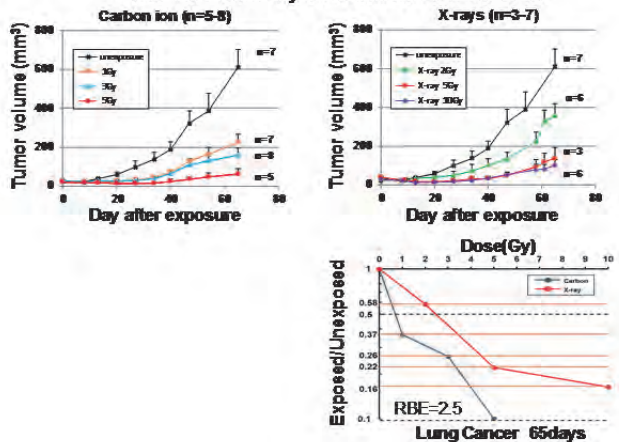


Fig.6. Growth Delay or Suppression of Human Lung Cancer in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation



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. 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 28 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 47-49, 2017.

- 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

DNA修復遺伝子の変異による哺乳動物細胞への重粒子線の影響の解析
Effect of heavy ion particles to mouse ES cells with mutations in DNA repair
genes at NIRS-HIMAC
(17J265)

吉田佳世^a、江口-笠井清美^b、森田隆^a
K. Yoshida^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 May of 2017.

This year we analyzes the effects of space radiation to gene expression of mouse ES cells using RNA sequencing assay.

1. 研究の目的とバックグラウンド

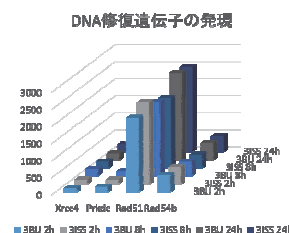
宇宙放射線の影響を解析することは、長期的な有人宇宙飛行、有人火星探査などを想定する場合、リスクの評価および防御対策の策定に重要である。我々は、マウス ES 細胞を凍結させ、国際宇宙ステーションに打ち上げて、数年凍結保存した後、地上に戻し、放射線による細胞生存率の低下、DNA 損傷、染色体の異常、さらに、受精卵に移植後の発生を調べ、長期滞在へのリスクを評価することを計画した。2013 年 3 月にマウス ES 細胞をスペース XII 号機で国際宇宙ステーション (ISS) に ES 細胞を打ち上げ、2014 年 5 月には、約 1 年経過し、宇宙放射線に被曝したサンプルが冷凍状態で回収された。

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。2016 年 5 月には、3 回目回収され、2017 年には 4 年目のサンプル回収が予定された。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。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度は、ISS に約 3 年間冷凍保存したマウス ES 細胞と地上 (つくば) で保存したサンプルについて、遺伝子発現をジーンチップを用いて比較した。3 年経過した ES 細胞を融解後、2 時間、8 時間、24 時間後に、細胞を集め、RNA を抽出した。それぞれの RNA について、Agilent chip mouse hole genome のチップを用いて、全ゲノム遺伝子発現を比較した。その結果、(1) 2 時間から 8 時間とさらに 24 時間への時間経過で全般的に遺伝子発現の増加がみられるが、ISS と地上群で、ほとんどの遺伝子でとくに発現の変化がみられる遺伝子は少なかった (図 1)。(2) この傾向は主たる DNA 修復関連遺伝子についても同様で、哺乳動物細胞では放射線による修復遺伝子の転写の顕著な誘導があまり見られないことと一致した。

図 1



3. 今年度の研究内容

今年度の研究は、粒子線のなかでも、重要と考えられる陽子線と鉄線について、マウス E S 細胞に照射し、その影響を染色体異常、 γ H2AX 抗体によるフォーカス形成、遺伝子発現などで解析し、宇宙放射線を被ばくしたサンプルとの比較を行うための実験サンプル作製を行った。マウス E S 細胞で、ヒストン H 2 A X 遺伝子の野生型細胞、ヘテロ、ホモについて、Fe 線 (500 Mev/u) 及び陽子線で、0.2 Gy および 1 Gy で照射実験を行った。また同様の実験を Si (490 Mev/u), Ne (400 Mev/u), He (150 Mev/u), C (290 Mev/u) でも行った。これらのサンプルは現在、凍結中である。平成 29 年 7 月に回収された、宇宙保管 4 年目のサンプルの回収と同時に、地上でのコントロールとして解析を始める。

4. 今年度の研究成果と解析結果

Fe で 3 Gy, 0 Gy 照射したマウス ES 細胞を 2, 8, 24 時間培養後、RNA を抽出して、遺伝子発現を RNA sequencing により解析した遺伝子発現の解析

今年度は、DNA array では、相対的な遺伝子発現の変化は検出できるが、絶対的な転写量については、プローブにより差があることがあり、定量的解析には、再度 RT-PCR などの解析が必要となることがある。そこで、ほぼ同じ費用で、RNA-sequence を網羅的に行う解析により、転写量を反映した解析のできる RNA-sequence による重粒子線による影響解析について検討した。Fe 線の非照射と、3Gy 照射したサンプルで比較した。照射後の時間を 0、2、8、24、48 時間

で比較した結果の例を図 2 に示した。多くの遺伝子で転写は、細胞融解後 2-8 時間で増加し、24 時間、48 時間後には、低下する傾向が見られた。DNA 修復遺伝子の中で 3Gy の照射により、遺伝子発現が顕著に増加するものは見られなかった。前回、ISS と地上でも修復遺伝子での発現変化は少なかった。しかし、解析した遺伝子のなかには、3Gy の照射で RNA 量が増加するものもあり、それらについて、時間的変化や、宇宙サンプルでの発現変化について、さらに解析する予定である。

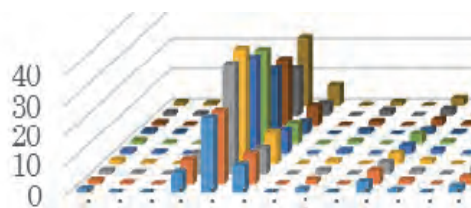


図 2. Fe で 3 Gy, 0 Gy 照射したマウス ES 細胞を 2, 8, 24 時間培養後、RNA を抽出して、遺伝子発現を RNA sequencing により解析した。手前から 0 Gy, 3 Gy の組合せで、奥に向かって、培養後、0, 2, 8, 24, 48 時間で RNA を回収して解析した結果の一例である。

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。

「重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発」

—ウサギ心筋に対する粒子線の長期的影響—

Effect of targeted heavy ion irradiation for the atrial fibrillation
in aged and hypercholesterolemic rabbits (17J287)

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、下川卓志³、平山亮一³、古澤佳也³
M. Amino¹, K. Yoshioka¹, S. Tanaka², N. Kawabe², Y. Ikari¹,
T. Shimokawa³, R. Hirayama³, Y. Furusawa³

Background: We have previously reported that a single targeted heavy ion irradiation (THIR; 15 Gy) to rabbit hearts decreased a reduction of vulnerability to ventricular arrhythmias after myocardial infarction and atrial fibrillation in the aged hypercholesterolemic model. However the effect of THIR for heart at the delayed phase after THIR are not known.

Objective: The purpose of this study was to investigate the adverse effects of THIR for heart.

Methods: New Zealand white rabbits aged 42 months (n = 12) were used. Single THIR, 15 Gy, was applied for 6 rabbits (HIMAC, Chiba, Japan). The other 6 rabbits without THIR were used as controls. *In vivo* examinations were performed for the rabbits 6 months after THIR; and echocardiograms, late potential in signal averaged ECG. Two of them in each group, coronary angiography was performed.

Results: The findings of echocardiograms were not different between two groups in the parameters of left ventricular dimensions / contractility / diastolic function. Analysis of atrial late potential showed no significant change by THIR. Coronary angiography displayed no distinct coronary stenosis.

Conclusion: THIR for rabbit hearts did not provide the cardiac dysfunction, depolarization abnormality, and coronary stenosis at least 6 months after irradiation. The continuous

monitoring will be planned.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々はウサギを用いて心筋梗塞モデル、加齢モデル、高脂血症モデルなどを作成し、単回重粒子線照射 (targeted heavy ion irradiation ; THIR) による心室不整脈 (VT/VF) および心房細動 (AF) の抑制作用を明らかにしてきた。しかし、重粒子線が心臓照射へおよぼす長期的な影響は明らかではない。一般に放射線が心臓に与える有害事象として、ヒトにおいては10-15年の経過で冠動脈狭窄あるいは心筋線維症を発症することが知られている。今回は健常のウサギを用いて重粒子線照射を行い、長期観期間における心筋の有害事象について検討する。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度までは高齢の NZW ウサギを用いた高脂血症モデルを対象に、THIR 15Gy (290MeV/u) 単回照射を施行した。電気生理学検査による評価では、心房細動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。心電図解析の結果から照射後の心房興奮伝導の改善が明らかとなった。

3. 今年度の研究内容

健常の NZW ウサギ(3歳6カ月齢)、12匹を対象とする。ウサギにおいては比較的高齢

となるが、ヒトに換算して 40 歳程度の想定とした。

12 匹中 6 例に重粒子線照射をおこない、残りの 6 例は非照射モデル（対照群）とする。2 群において

- 1) 照射後 0.5 年（ヒト換算 44 歳程度）
- 2) 照射後 1 年（ヒト換算 48 歳程度）
- 2) 照射後 1.5 年（ヒト換算 52 歳程度）
- 3) 照射後 2 年（ヒト換算 56 歳程度）

の時点で①心臓超音波を用いた心機能評価、②加算平均心電図を用いた電気生理学評価を行う。各々の段階で 2 匹ずつ、心臓を摘出し③冠動脈造影による冠動脈評価、および④コネキシンたん白の免疫染色を施行する。

放射線影響の詳細な解析を目的に健常マウス(C57BL/6J) 8 週齢の胸部局所に炭素イオン線照射を行い、線量依存性、経時変化、LET 依存性について検討を実施する。

4. 今年度の研究結果

マシンタイムは計 3 回、合計 6 匹のウサギに照射を行った（5 月 25 日、7 月 6 日、10 月 12 日）。対照群を含めた 12 匹のウサギのうち、照射後 0.5 年時点での心機能評価を終えたものは 8 匹である（非照射 n=4, 照射 n=4）。

体重は、非照射群で 4.5 ± 0.39 kg, 照射群で 4.6 ± 0.32 mg/dL であった (n.s)。

心臓超音波を用いた心機能評価において、非照射群で EF; $76.6 \pm 5.6\%$, FS; $44.0 \pm 6.2\%$, E/A 1.3 ± 0.4 , DT; 89.6 ± 7.7 ms に対して、照射群で EF; $77.2 \pm 5.9\%$, FS; $50.2 \pm 5.9\%$, E/A 1.3 ± 0.4 , DT; 82.9 ± 8.1 ms と両群で有意差は認められなかった。

加算平均心電図を用いた心房遅延電位の計測においては、非照射群で P width; 92.3 ± 14.6 ms, RMS20; 1.7 ± 1.2 μ V に対して、照射群で P width; 89.7 ± 13.1 ms, RMS20; 9.0 ± 1.4 μ V と後方で改善傾向を呈した（統計学的有意差なし）。

非照射群、照射群のそれぞれ 2 匹を安楽死のうでで心臓を摘出し冠動脈造影による冠動脈評価を行った。現時点で両群ともに有意狭窄病変は認められない。摘出心筋では、コネキシンたん白 (Cx40, Cx43) 染色を施行し、

発現量の定量解析を現在施行中である。

マウス実験に関してはウサギに比べ照射対象が小さいことから、まずは照射条件の検討を進めた。照射の影響を指標とした結果については、現在解析中である。

5. 結語

ウサギに対する重粒子線照射後の長期観察を施行中である。照射後半年の時点では、明らかな心機能低下、脱分極異常、冠動脈狭窄は認められていない。今後も注意深く継続観察とする。

マウス実験は現在解析中であり、今年度の実験で早期における線量・LET と心臓組織での生物効果の関係について検証する。

東海大学循環器内科¹、生命科学統合支援センター²、放射線医学総合研究所³

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

成果報告なし

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^a、梅田禎子^a、三浦太一^a、小池幸子^b、中山文明^a
M. Kawano, S. Umeda, S. Koike, T. Miura 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クリプトアッセイにより検討し、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細胞内移行型 FGF1 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

(1) 照射線量の検討

ガンマ線を用いた研究で腸管障害に対する防護効果が示されている細胞内移行型 FGF1 が重粒子線による腸管障害に対しても同様の効果を有するか評価するため、重粒子線による腸管障害誘導線量を検討した。クリプトアッセイにより防護効果を検討したところ、8.0 Gy の炭素イオン線を照射した場合、細胞内移行型 FGF1 は野生型 FGF1 に比べて優位に高い防護能を示す一方、7.5 Gy の照射では防護効果に違いは見られなかった。

(2) FGF 投与時期の検討

照射 24 時間前の投与では野生型 FGF1 および細胞内移行型 FGF1 による重粒子線腸管障害防護能は同等であったのに対し、照射 12 時間前の投与では、細胞内移行型 FGF1 が野生型 FGF1 に比べて優位に防護能を示し、その効果も 24 時間前投与に比べて高かった。

(3) アポトーシス解析

炭素イオン線 8.0 Gy の照射 12 時間前に 10 μ g または 100 μ g の野生型 FGF1 または細胞内移行型

FGF1 を腹腔内投与し、照射 24 時間後の腸管におけるアポトーシスの頻度を TUNEL アッセイにより解析したところ、野生型 FGF1 は 100 μg 投与した場合のみ、クリプトあたりのアポトーシス細胞の減少が見られたのに対し、細胞内移行型 FGF1 においては、10 μg の投与でも優位にアポトーシスを抑制し、更にその効果は濃度依存的であることが示唆された。

3. 今年度実施した実験条件

重粒子線障害マウスモデルを用いた重粒子線腸管障害に対する FGF 防護能の検討

(1) DNA 二重鎖切断の検討

野生型 FGF1 または細胞内移行型 FGF1 を BALB/c マウス (8 週齢、♂) の腹腔内に投与し、12 時間後に炭素イオン線 (290 MeV/u, 6 cm-SOBP, 13 KeV/um) 8.0 Gy を照射し、照射後 2 時間、4 時間、6 時間目の空腸を採取し、 γ -H2AX 染色により、DNA 二重鎖切断を評価した。

(2) 照射線量の再検討

野生型 FGF1 または細胞内移行型 FGF1 を BALB/c マウス (8 週齢、♂) の腹腔内に投与し、12 時間後に炭素イオン線 (290 MeV/u, 6 cm-SOBP, 13 KeV/um) 6.0-8.5 Gy を照射し、腸管障害の防護効果をクリプトアッセイにより再検討した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

重粒子線障害マウスモデルを用いた重粒子線腸管障害に対する FGF 防護能の検討

(1) DNA 二重鎖切断の検討

前年度までの実験結果から、炭素イオン線 8.0 Gy の照射により、重粒子線腸管障害マウスモデルが構築され、防護効果の検討が可能となった。また、細胞内移行型 FGF1 が重粒子線による腸管障害に対する防護能を有し、アポトーシスを抑制していることが示唆された。今年度はまず、DNA 二重鎖切断またはその修復に対して細胞内移行型 FGF1 が効果を有するかどうか検討するため、炭素イオン線 8.0 Gy を照射後 2 時間、4 時間、6 時間目の空腸における γ -H2AX 染色を行い、DNA 二重鎖切断を評価した。照射後 2 時間目において、野生型 FGF1 投与群では非投与群と程度にクリプトあたりの γ -H2AX 陽性細胞数が増加したのに対し、細胞内移行型 FGF1 投与群におけるその増加は緩やかであった。照射後 4 時間目では、野生型

FGF1 投与群におけるクリプトあたりの γ -H2AX 陽性細胞数は非投与群に比べ陽性細胞数が有意に減少し、6 時間目においては、非投与群・野生型投与群・細胞内移行型投与群ともに減少していた。

以上の結果から、細胞内移行型 FGF1 は炭素イオン線 8.0 Gy 照射による DNA 二重鎖切断を抑制または照射後早い段階で修復している可能性が示唆された。

(2) 照射線量の再検討

平成 28 年度課題評価結果において、「重粒子線腸管障害に対する防護効果について、野生型 FGF1 に対する細胞内移行型 FGF1 の有意性が、8.0 Gy 特異的なものであり、7.5 Gy で消失する現象のメカニズムはどのようなものであるのか？」とのコメント頂いたことを踏まえ、細胞内移行型 FGF1 による防護効果の線量依存性を再検討した。その結果、7.5 - 8.5 Gy における防護効果にバラつきがみられた。9.0 Gy 以上の照射では、腸管におけるクリプト数は 10% 以下まで減少することを確認済みであることから、より低線量での検討が必要であると考え、6.0 Gy と 8.0 Gy との比較を行ったところ、6.0 Gy においても 8.0 Gy と同様に細胞内移行型 FGF1 投与による防護効果が認められた。再現性を含め、現在慎重な解析を進めている。

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.

^a 放医研・放射線障害治療研究部

^b 放医研・加速器工学部

硫黄化合物のマウスにおける重粒子線感受性修飾に関する研究

Modifying effects of sulfur-containing compounds in mice exposed to heavy-ion radiation.

(16J296)

中島徹夫¹、二宮康晴¹、Guillaume Vares²、王冰¹、勝部孝則¹、田中薫¹、岩井妙子¹、佐久間恭子¹、新井ひろみ¹、根井充¹

Tetsuo Nakajima¹, Yasuharu Ninomiya¹, Guillaume Vares², Bing Wang¹, Takanori Katsube¹, Kaoru Tanaka¹, Taeko Iwai¹, Kyoko Sakuma¹, Hiromi Arai¹, Mitsuru Neno¹

(Abstract)

Radiation induces many molecular alterations in organisms. Particularly, in space, we are exposed to many kinds of particle radiation. To protect astronauts from radiation damages, biological markers for health check and radio-protective agents are needed. In addition, radio-protective agents which are easily taken and have no side effects are expected. We have already evaluated one of garlic oil components, diallyl disulfide, has characteristics to reduce radiation effects in some cases. Here, to investigate biochemical changes and DADS-induced effects on radiation damages by Fe-ion irradiation, mice irradiated at 0.1, 0.5 and 2 Gy with administrated DADS or not were analyzed. We have elucidated that TNF α induction is detected even one month after radiation in the case of Fe-ion beams not X-rays. The induction was inhibited in mice administered DADS. Moreover, we have also started to evaluate effects of ferulic acids on particle-radiation effects.

(研究の目的とバックグラウンド)

本研究課題は粒子放射線のリスク評価・防護のための研究である。今後、宇宙での長期滞在を計画している中で粒子線の影響評価、防護法の開発は重要な課題である。X線のような光子放射線との違いに着目しながら影響評価の指標となる生化学的な変化を肝臓、骨髄等を分析することで解析する。

そしてそのような変化を軽減しうる放射線防護剤を探索する。主にマウスを用いて粒子放射線の生体影響の解析を行なう。肝臓は様々な毒性の評価にも使用される臓器で有り、放射線影響についても多く報告があるため、生化学的变化を中心に評価する。骨髄では骨髄由来細胞のDNA損傷を解析する。そして、これら生体内の変化に対する粒子線に対する放射線防護物質の評価を行うことを目的として本研究課題を申請した。

(今年度の研究内容)

本計画では硫黄化合物あるいは硫黄代謝を活性化物質として diallyl disulfide(DADS)とフェルラ酸を評価する。DADS はにんにく油の硫黄含有物の主成分(DADS は7割程度を占める)として知られ効用も明らかにされつつある。効用として硫黄代謝酵素の活性化、がんの増殖抑制やアポトーシスの誘起などが報告されている。またフェルラ酸は米糠成分の1種であり、我々はこれまでに日本酒に含まれている米糠由来成分に放射線防護作用があることを示唆する結果を得ている(1)。GSHのような細胞内の硫黄代謝物生成を活性化させることも知られる。硫黄代謝の活性化は放射線防護に関わると考えられ(2),実際にニンニク油はこれまでに注射による投与で低LET放射線について放射線防護作用があることも報告されている。我々は経口摂取によるDADSの効果をX線で明らかにした(論文投稿準備中)。またフェルラ酸についてはX線での評価の報告はあるものの重粒子線での報

告はない。ここでは宇宙空間での防護を想定して、被ばくした場合にはリスクの大きい高LETの鉄粒子線の防護効果の検討を対象として行う。

・今年度実施された分で照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

Fe 粒子線(500MeV/u、mono-beam)

1回分の種類 個体数

条件 線量	非投与 (ミネラルオイル等)	試薬投与 (DADS0.5%等)
0Gy	6(匹)	6(匹)
0.1Gy	6(匹)	6(匹)
0.5Gy	6(匹)	6(匹)
2Gy	6(匹)	6(匹)

2016年度 5回/年 2017年度 2回/年

(今年度の研究成果と解析結果)

DADS(0.5%), DADS(0.2%)投与したマウスについて0.1Gy, 0.5Gy, 2Gyの粒子放射線照射を行い、肝臓、骨髄等を1ヵ月後以降に採取し、解析を進めた。昨年度は遊離アミノ酸量、硫黄代謝酵素の発現の変化などを評価したが、今年度はX線での炎症性因子の検討と粒子線での効果の比較を行い、X線照射では炎症性因子は照射1ヶ月後では検出できないが、鉄線照射1ヶ月後ではTNF α の誘導が検出できることを明らかにした。さらにDADSがその上昇を抑制した。この結果は慢性的炎症を軽減する意味ではDADSは粒子放射線での有効であることを示唆した。さらに我々は放射線による慢性的炎症に関わるマーカーを以前報告しているため(3)、その変化を調べる予定である。一方でマウス骨髄細胞を用いたDNA損傷については鉄線照射での照射1ヶ月後では小核形成の上昇が今回の評価系では見いだせなかった。今後は観察時期を早めること等を検討し、進める。

本計画は2年目に入った。今年度から評価対象としているフェルラ酸は炎症を抑えることが報告さ

れているため、DADSのように重粒子線被ばくでの効果も期待できる。今年度の照射は1-2月であり現在サンプリング等を実施中である。

(参考文献)

- 1) Tetsuo Nakajima, Guillaume Vares, Bing Wang and Mitsuru Neno. Chronic intake of Japanese sake mediates radiation-induced metabolic alterations in mouse liver. PLoS One 11(1): e0146730, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0146730
- 2) Tetsuo Nakajima. Roles of sulfur metabolism and rhodanese in detoxification and anti-oxidative stress functions in the liver: responses to radiation exposure. Medical Science Monitor. 2015; 21:1721-1725 DOI: 10.12659/MSM.893234.
- 3) Tetsuo Nakajima, Bing Wang, Tetsuya Ono, Yoshihiko Uehara, Shingo Nakamura, Kazuaki Ichinohe, Ignacia Braga-Tanaka III, Satoshi Tanaka, Kimio Tanaka, and Mitsuru Neno. Differences in sustained alterations in protein expression between livers of mice exposed to high-dose and low-dose rate radiation. Journal of Radiation Research 2017 Jul 1;58(4):421-429. doi: 10.1093/jrr/trw133.

¹ 量研機構・放医研 (National Institute of Radiological Sciences, National Institutes of Quantum and Radiological Science and Technology), ² 沖縄科学技術大学院大学 (Okinawa Institute of Science and Technology)

重粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析

Analysis of peripheral NMDA receptor affecting carbon-beam irradiation
(16J298)

高井伸彦^a, 大神正次^a, 鶴澤玲子^b, 平山亮一^b, 中村沙織^a, 大庭義史^a
N. Takai^a, M. Ohgami^b, A. Uzawa^b, R. Hirayama^b, S. Nakamura^a, Y. Ohba^a

Abstract

The intestinal crypt stem cells in gut have a high growth potential and radiosensitivity, it is dose-dependently reduced by heavy-ion irradiation and intestinal death occurs by arrest of epithelial cells supply in high dose area. The radiation to abdominal cancer, for example uterus and bladder, could give impairments not only on tumor but also on gut nearby target. Therefore, the development of radioprotective agents for gut may contribute to more effective and less harmful heavy-ion therapy. N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) is one of glutamate receptors and NMDAR antagonist has been reported to prevent the radiation-induced injuries in the central nervous system. Thus, we examined whether the peripheral NMDAR activation is a possible cause of gut injuries in mice irradiated with carbon-ion beam. We compared the dose-dependent change in the number of crypts after irradiation between treated MK-801 (0.1 mg/kg), a noncompetitive NMDAR antagonist, and untreated mice in order to confirm a MK-801 radioprotective effect on crypts. Compared with sham group, the number of crypts in MK-801 group was significantly increased at 12.0 Gy or over. The radiolabeled [³H]MK-801 was intravenously injected with C3H female mice received 9 Gy whole body irradiation (290 MeV/u, 20 keV/μm). The significant increase was observed in [³H]MK-801 at 24 hr and 48 hr after irradiation, followed by decrease thereafter. These results suggest that intestinal NMDAR are most activated at 48 hr after carbon-ion irradiation. Thus, we conclude that it would be possible to inhibit radiation-induced gut injuries by NMDAR antagonists as radioprotective agents until 48 hr after carbon-ion exposure.

1. 研究の目的とバックグラウンド

(a) 腸管クリプト幹細胞は、高い増殖能があり放射線感受性細胞の1つである。重粒子線の照射により、クリプト幹細胞は線量依存的に減少し、高い線量域においては腸管上皮細胞の供給が停止することにより腸管死を引き起こすことが知られている。腸管の放射線障害は、依然として腹部がんの放射線治療において注意しなければならない重要臓器である。N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体は、興奮性アミノ酸の受容体の一つであり、NMDA 受容体の阻害剤が中枢における放射線障害を抑制したという報告がある。一方、末梢性 NMDA 受容体は、腸管の粘膜下神経叢 (Meissner's plexus) や腸筋神経叢 (Auerbach's plexus) に分布していることが報告されているが、その生理学的な役割や細胞障害の機序への関与は未だ解明されていない。

我々はこの NMDA 受容体が放射線による腸管障害の原因の一つではないかと考えており、NMDA 受容体阻害剤の一つである MK-801 を投与し炭素線照射によるクリプト幹細胞の生存実験を行ったところ、炭素線をマウス腹部に 12 Gy 照射した場合、MK-801 を投与していない群 (sham) では、照射 84 時間後にクリプト細胞は約 90% 以上減少しているが、MK-801 投与群では約 40% 程度の減少に留めており、顕著な炭素線防護作用を見出してきた (Fig. 1)。今回、この研究課題「重粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析」では、腸管防護作用に関与する末梢性 NMDA 受容体を、種々のトレーサー実験によって、NMDA 受容体の活性化が生じる線量及び活性化時期を調べることを第一目標とし、また種々の NMDA 受容体阻害剤を用いて、腸管防護薬の探索と最適な投与方法の開発を行うことを目的とする。2016 年後期に課題採択され 1 年が経過した。2017 年後期に 3 回の照射実験を行い、炭素線照射による腸管 NMDA 受容体の *in vivo* 並びに *in vitro* 解析を実施しているところであり、照射 12 時間後、24 時間後、48 時間後、84 時間後の NMDA 受容体数の変動を測定した。

(b) 2016 年度第二期申請課題 (2 年目)

(c) マシントイム 3 回

2. 昨年度までに得られた研究成果

炭素線をマウスに 12 Gy 全身照射した場合、NMDA 受容体阻害薬である MK-801 を投与していない群 (sham) では、照射 84 時間後にクリプト細胞は約 90% 以上減少しているが、MK-801 照射 30 分前投与群では約 40% 程度の減少に留めており、顕著な炭素線防護作用を見出してきた (Fig. 1)。これは NMDA 受容体の活性化によって生じる Ca^{2+} イオンの異常流入を MK-801 が防いだ結果だと推察される。そこで腸管死につながる NMDA 受容体の活性化を検出するため、腸管 NMDA 受容体の *in vivo* 並びに *in vitro* 解析を実施した。その結果、 3H -MK801 トレーサーを用いた *in vivo* 解析により、照射 24-48 時間後に最大活性を示すことが認められた。(fig. 2)、この *in vivo* 結合実験による集積増大は、NMDA 受容体数 (B_{max})、受容体親和性 (K_d)、トレーサーと受容体の二分子結合定数 (k_{on}) などの要因が含まれているため、*in vitro* 結合実験によって詳細に B_{max} 及び K_d を計測し、*in vivo* における集積増大の要因を明らかにする必要がある。今後、*in vitro* での解析を加えることで、より詳細な炭素線照射後の腸管障害機序が推定されると考えられた。

3. 今年度の研究内容

照射対象物：C3H/HeMsNrsfICR mice ♀20 匹
 炭素線 (290 MeV/u, 20 keV/ μ m, 1 Gy/min)
 マシントイム 3 回 (3 回目は、2/3 実施)
 炭素線照射後の腸管 NMDA 受容体の *in vitro* 解析
 および MK-801 の照射後投与実験

4. 今年度の研究成果と解析結果

炭素線照射後の腸管障害の機序を明らかにするため、 3H -MK801 トレーサーを用いて *in vitro* 解析によって腸管の NMDA 受容体の受容体数および親和性の変化を測定したところ、照射 12-84 時間後までの間では、照射 12 時間後に NMDA 受容体の親和性亢進と考えられる集積増大が認められ、*in vivo* 解析の結果よりも 12 時間早く NMDA 受容体の親和性亢進が生じている可能性が示唆された。また現在、 3H -MK801 トレーサーを用いた *in vivo* 解析結果から、照射 48 時間後まで防護できる可能性が推察されたことから、NMDA 受容体阻害薬 MK-801 を照射 30 分前投与、照射 30 分後投与、照射 24 時間投与群を作成し、腸管クリプト数を指標とした解析を実施しており、合わせてグルタミン酸受容体の一つでもある AMPA 受容体阻害薬による防護効果を検討中である。

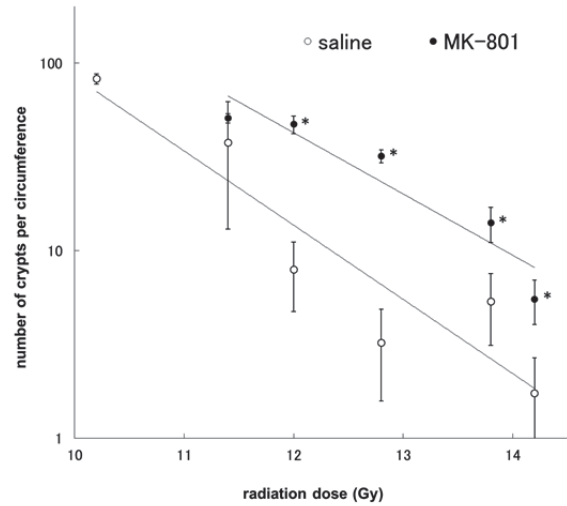


Fig. 1 炭素線照射後の腸管クリプト細胞数に与える NMDA 受容体阻害剤の影響

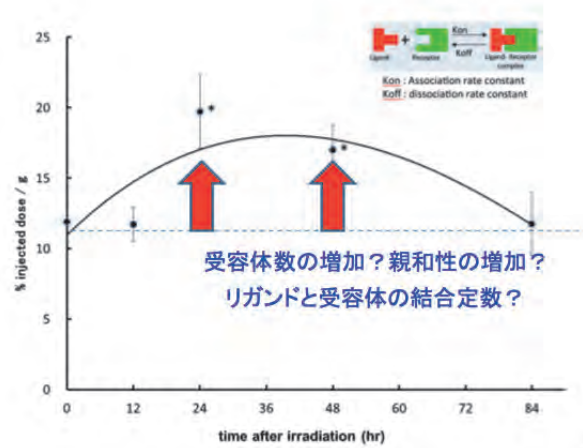


Fig. 2 炭素線照射後の腸管の 3H -MK801 の *in vivo* 集積動態

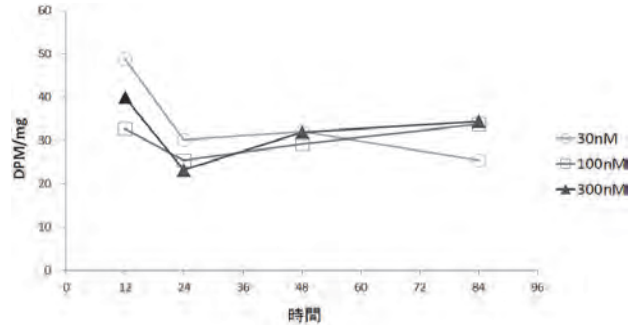


Fig. 3 炭素線照射後の腸管の 3H -MK801 の *in vitro* 集積動態

a. 長崎国際大学薬学部

b. 放医研 (放射線がん生物学研究チーム)

正常脳組織におよぼす重粒子線の生物影響研究
Biological effect of the heavy ion in normal brain tissue
(17J299)

吉田由香里^a, 下川卓志^b, 高橋昭久^a
Y. Yoshida^a, T. Shimokawa^b and A. Takahashi^a

Abstract

Astronauts are able to stay for long periods (0.5–1 year) on the International Space Station (ISS); future missions are now being planned to go to the Moon and Mars. It will not be long before we can enjoy space travel. During long-term stays in space, astronauts and travelers are constantly exposed to high-energy protons and heavy ions.

For the assessment and management of human health risks in space, it is necessary to obtain more basic data of the effects on radiation. The aim of this study is to obtain the normal tissue damage for heavy ions (in particular, brain).

1. 研究の目的とバックグラウンド

人類が地球を飛び出し、大気圏を越えた先には高いエネルギーの宇宙放射線に曝される。宇宙放射線は、X線やγ線などの電磁波のほか、陽子、中性子、電子、アルファ線、重粒子線など、実に様々な種類の放射線の複合環境が特徴である。人類は、再び月へ、さらに火星へと夢は尽きない。人類が安全に宇宙に進出して、健やかに活動するためには、宇宙放射線の内、生物影響の大きい重粒子線(特にFeイオン)の影響を正しく評価することが緊詰の課題である。そこで、本課題では、Feイオンが脳正常組織及び細胞に及ぼす影響を調べるためのモデルとして、ラット小脳および海馬から組織切片標本作製し、組織学的変化および機能変化を詳細に調べる。また、マウスを用いた動物実験により行動変化を調べることを目的とした。本研究を遂行することにより、*in vitro*で得られるミクロな結果と*in vivo*で得られるマクロな結果とを体系的に解釈することで、放射線が正常脳に与える影響を総合的に理解・解明できると期待される。

2. 昨年度までに得られている結果

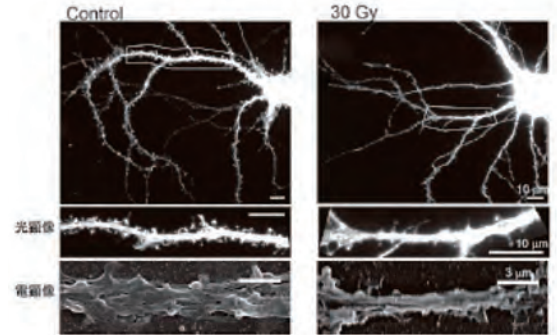


図 1. X線による神経スパインの減少

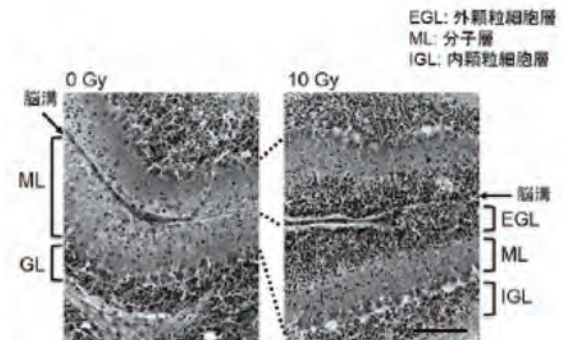


図 2. X線による小脳発達の阻害

初年度のため重粒子線による実験結果はない。これまでに、高線量のX線による正常脳への急性期の影響について研究を積み重ね、①記憶の源である海馬の神経細胞とこれを支持しているグリア細胞をマウスの胎児から取り出して共培養し、グリア細胞は幼若・成熟いずれもアポトーシス誘導するのに対して、神経細胞は成熟するとアポトーシス誘導が見られなくなること¹⁾、②神経ネットワークを構築するために非常に重要な役割をしているスパイン構造が減少すること(図1)^{2,3)}、③小脳の外顆粒細胞の遊走を支持しているグリア細胞が変性することで、小脳皮質の発達が阻害されること(図2)⁴⁾を明らかにしてきた。

3. 今年度の研究内容

1) 組織切片培養

組織培養切片は *in vivo* と同様の生理的活性を保っているため、*in vivo* に近い現象を捉えることが可能である。また、実際には *in vitro* なので、*in vivo* に比べて実験を行うことが容易であるという利点、経時的な観察をしやすいという利点がある。生後 3 日目または 21 日目の ICR マウスから小脳および海馬を取り出し、それぞれ 600 μm に薄切した。その切片をミリセルという培養皿の底が膜になっているディッシュの上に置き、底の膜を介して培養液を吸わせるような形で、32 $^{\circ}\text{C}$ 培養した。500 MeV/n Fe イオン線モノビームを用いて、培養後 1 日目の切片を 1 Gy または 10 Gy 照射し、その後は再びインキュベータに戻して、培養を続した。

2) 照射方法の確立

切片はミリセルから単離することが困難である。そこで、切片をミリセルに乗せたまま照射できるような照射方法を確立するための検討を行った。シリコン樹脂で数種類の押さえを作成した(図 3A~E)。これらの押さえを用いて、切片ができるだけ滑り落ちないように固定して水平ビームにて照射を行った(図 3F)。

4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度は 2 回のマシンタイムを用いて前述の照射実験を実施した。照射 1 週間後の切片を 4% パラホルムアルデヒドで固定後、脱水、脱脂してパラフィン包埋した。作製した包埋切片を 10 μm に薄切してヘマトキシリンエオジン(HE)染色を行った。照射後の培養中に、菌によるコンタミネーションが認められたため、実際に包埋できた切片は約半数であった。

HE 染色を行い、顕微鏡下で観察した結果、非照射群と照射群において変化は認められなかった。これまでに我々は、量子科学技術研究開発機構高崎量子応用研究所の炭素線を用いて、同様な実験を行った際、炭素線 10 Gy でラット小脳皮質の発達遅延を認めた。このことから考えると、鉄線においても何らかの変化が認められることが予想される。したがって、次年度も継続して更なる詳細な解析を実施していく予定である。

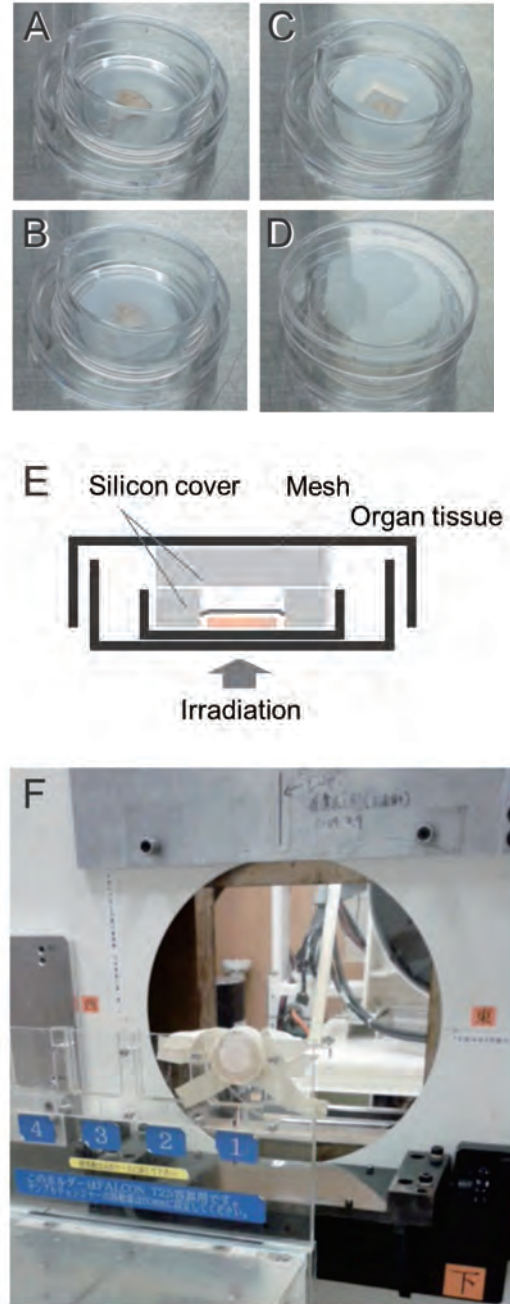


図 3 器官培養切片を水平ビームにて照射した際のセッティングの写真

参考文献

1. Kudo S, et al. *Exp Ther Med* 8:754-8, 2014
2. Okamoto M, et al. *Radiat Res* 172:718-24, 2009
3. Shirai K, et al. *Radiat Res* 179:630-6, 2013
4. Yoshida Y, et al. *J Radiat Res* 53:87-92, 2012

- a. 群馬大学重粒子線医学研究センター
- b. 放射線医学総合研究所

[16J301] Intercomparison study of astrobiological model systems in their response to major components of the galactic cosmic radiation (STARLIFE project)

Ralf Moeller^a, Akira Fujimori^b, and the STARLIFE research consortium

Abstract

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, a set of different astrobiological model systems has been studied within different irradiation campaigns. In 2012, we established the STARLIFE consortium in order to determine and investigate a selection of previously and presently used as well as planned astrobiological model systems for ground-based ionizing radiation experiments.

The aim of the STARLIFE group is to investigate the responses of different astrobiological model systems to the different types of ionizing radiation (X-rays, γ -rays, heavy ions) representing major parts of the galactic cosmic radiation spectrum. Low- and high-energy charged particle radiation experiments have been conducted at the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) facility at the National Institute of Radiological Sciences (QST/NIRS) in Chiba, Japan.

All samples were exposed under identical conditions to the same dose and qualities of ionizing radiation (i) allowing a direct comparison between the tested specimens and (ii) providing information on the impact of the space radiation environment on currently used astrobiological model organisms.

Selected results and overview of STARLIFE

The objective of STARLIFE was to study the responses of different model systems to increased doses of heavy ions, mimicking representatives of the HZE component of galactic cosmic radiation. They included six irradiations with heavy ions at the HIMAC facility of the QST/NIRS, using helium (150 MeV/n), argon (500 MeV/n), and iron (500 MeV/n), covering an LET range in water from 2 to 200 keV/ μ m and doses up to 3 kGy. For comparison, low-LET radiation was provided at the German Aerospace Center (DLR, Cologne, Germany) with X-rays up and at Beta-Gamma-Service GmbH (BGS, Wiehl, Germany) with gamma-rays.

Survivability of the cryptoendolithic black fungus *Cryomyces antarcticus* CCFEE 515 to heavy ion radiation – as STARLIFE example

C. antarcticus was isolated from the McMurdo Dry Valleys in Antarctica, considered as Mars analog due to cold temperatures, dryness and high UV irradiation. In this experiment *C. antarcticus* has been tested, with other astrobiological models, with accelerated Helium (150 MeV/nucleon) up to 1 kGy, as part of space-relevant ionizing radiations tested in the STARLIFE irradiation campaign. The fungal response, after irradiation in dried condition, was assessed by (i) cultivation test (CFU number), (ii) membrane damage assessment (PMA-qPCR), (iii) metabolic activity (XTT assay), (iv) DNA integrity (single gene PCRs and fingerprinting analysis), and (v) ultrastructural damage (TEM analysis).

Survival was not affected after irradiation at 50 Gy (**Fig. 1**). From 100 Gy onward, a progressive increase of mortality was recorded with the increasing of irradiation doses; yet, *C. antarcticus* retained the colony-forming ability after all treatments and 65% of vitality with the respect to the laboratory control was still maintained at the highest dose applied (1000 Gy).

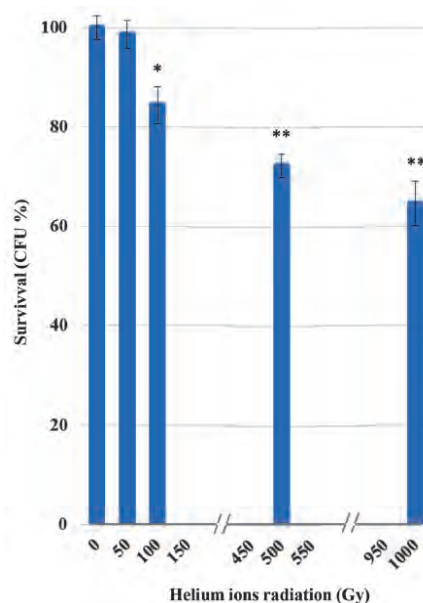


Fig. 1 Cultivation test after helium ions radiation.

The XTT results demonstrated a decrease in *C. antarcticus* metabolic activity, with the increasing of helium ions irradiation doses (Fig. 2). This substance is cleaved to formazan by the succinate dehydrogenase system of the mitochondrial respiratory chain. Only living cells, possessing an intact mitochondrial membrane and also an intact cell membrane, do have active dehydrogenase. The first significant reduction was measured at 100 Gy (77%). However, 66% of metabolic activity compared to the laboratory control is still maintained at the highest doses, confirming the cultivation tests results and showing a good preservation of cell machinery after treatments.

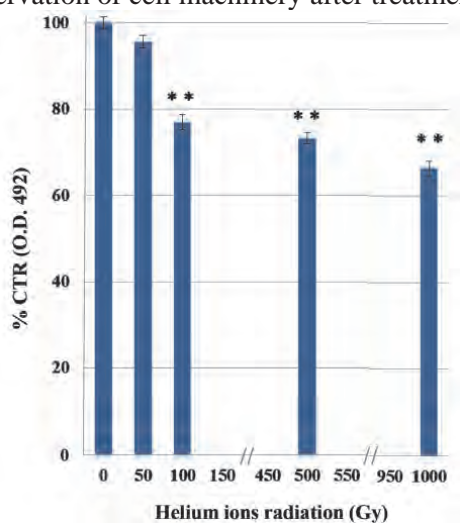


Fig. 2 Effects of irradiation on metabolic activity of *C. antarcticus* cells by XTT assay after helium ions radiation.

Despite the dehydration treatments, control cells were perfectly preserved (Fig. 3A,B), with well-organized cytoplasm and cell membrane integrity (Fig. 3A, right black arrow). Nucleus and vacuole (Fig. 3A, black arrow) were well-visible.

Even samples treated with 500 Gy were rather well-preserved (Fig. 3C–F). Cell membranes were always maintained (Fig. 3C–F, black arrows) except for cell on the right, Fig 3D, white arrow, where also cytoplasm organization was lost; organelles as nuclei, vacuoles and lipid bodies were also visible in most of the cells (Fig. 3C,D, black arrow).

Membrane integrity and cytoplasm organization were maintained also at the highest dose of 1000 Gy (Fig. 3G,H black arrows), while plasmolysis and amorphous cytoplasm are evident in the cell documented in Fig. 3G, white arrow. These results support data recorded with

cultivation test, proving that a very good vitality was maintained even at the highest dose applied.

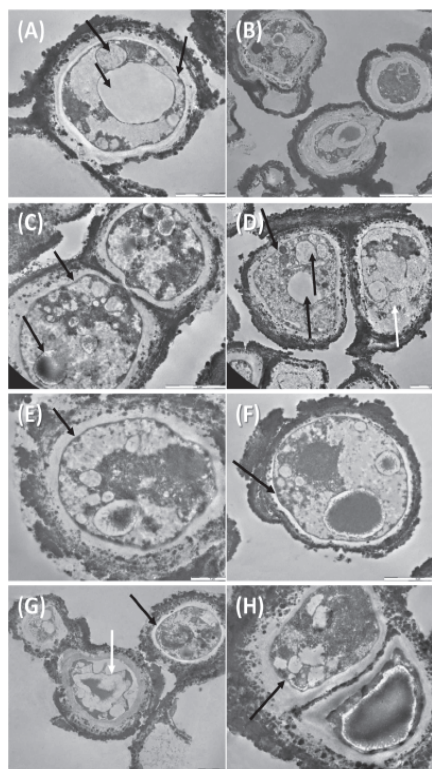


Fig. 3 Ultrastructural damage assessment (TEM imaging) observations of *C. antarcticus*: Control (A,B); 500 Gy irradiation, (C–F) cell membrane and organelles are perfectly preserved (black arrows, C–F), damaged membrane (white arrow, D); 1000 Gy irradiation (G,H) plasmolysis and amorphous cytoplasm (white arrow, G) well-preserved membrane (black arrow, G,H).

Results showed that the fungus maintained high survival and metabolic activity with no detectable DNA and ultrastructural damage, even after the highest dose irradiation. These data give clues on the resistance of life toward space ionizing radiation in general and on the resistance and responses of eukaryotic cells in particular.

To our knowledge, STARLIFE is the first joint international approach to directly and cooperatively determine the effects of heavy ion radiation on currently used model systems in the astrobiology community. These data will enhance our knowledge on the correlation of physiological state of the different extremophilic biological species and relevant astrobiological stressors.

^aGerman Aerospace Center, Radiation Biology Department, Cologne, Germany; ^bNational Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

Radiosensitization of zoledronic acid to low and high LET radiation (16J307)

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

Abstract

To overcome low LET radioresistance in the treatment of osteosarcoma, a primary malignant tumor of the bone, C-ion radiotherapy is treated for better clinical results. The purpose of this study is to investigate a third-generation bisphosphonate, zoledronic acid (ZOL), as a radiosensitizer for osteosarcoma to obtain more sensitizing effect with C-ion. We found that exposure of KHOS/NP osteosarcoma cells to 20 μ M ZOL decreased the γ -radiation dose needed to kill 90% of cells. This C-ion radiosensitizing effect of ZOL was mediated through decreased mitochondrial membrane potential, increased DNA damage (as assessed by counting γ -H2AX foci), decreased abundance of proteins involved in DNA repair pathways (ATR, Rad52, and DNA-PKcs), and decreased phosphorylation of PI3K-Akt and MAPK pathway proteins (Raf1, MEK1/2, ERK1/2, and Akt), as compared to C-ion alone. Cells treated with ZOL plus C-ion showed impaired cell migration and invasion and reduced expression of epithelial-mesenchymal transition markers (vimentin, MMP9, and Slug).

Background and Objectives

Osteosarcomas (OSs) are primary malignant bone tumors identified by the production of osteoid or immature bone. Early treatment paradigms for OS in the 1960s entailed amputation, but modern approaches are multidisciplinary, and have resulted in enhanced overall survival and preservation of organ/limb function. Current treatment approaches generally consist of intensive neoadjuvant chemotherapy followed by resection. Ionizing radiation (IR) therapy may also be part of OS treatment to prevent damaging the surrounding normal tissue. However, recent reports have shown that radiotherapy for the local treatment of OS is limited because of radioresistance. Thus, when patients with OS are treated with radiotherapy, it is usually administered in combination with radiosensitizers. Bisphosphonates (BPs) are pyrophosphate analogs commonly prescribed to treat osteoclast-mediated bone diseases, including osteoporosis, Paget's disease, malignancy-associated hypercalcemia, bone metastases, and bone disease related to multiple myeloma. BPs may influence the differentiation and recruitment of osteoclast precursors or change the ability of mature osteoclasts to resorb bone by altering the permeability of the osteoclast membrane to small ions. BPs are taken up by osteoclasts and induce the specific inhibition of ATP-dependent enzyme systems and apoptosis by inhibiting the mevalonic acid pathway, thereby disrupting the biochemical process that leads to bone destruction. Recently, preclinical studies have suggested that the combination of ZOL and IR might be an effective anticancer treatment in patients with breast cancer, prostate cancer, myeloma, lung cancer, renal cell cancer, and other cancers. However, it is unknown how ZOL treatment affects the sensitivity of OS to IR including gamma-ray and C-ion. Therefore, we investigated whether ZOL has a radiosensitizing effect on OS cells with 2 modality radiation.

Results

Radiosensitive effect on C-ion and carbon beams in OS cells.

To examine the effects of ZOL on OS cell lines, we used the MTT assay (Figure 1a). Various doses of ZOL were administered for 72 h to determine the optimal ZOL concentration, and 20 μ M ZOL showed the most effective cytotoxicity among the tested concentrations, inhibiting cell growth by about 25% after 72 h exposure. Figure 1b shows the dose-response curves of 2 OS cell lines irradiated with γ -ray and carbon beams with SOBP LET value (\sim 50 keV/ μ m) in the presence of ZOL. In this study, we used the optimal ZOL concentration, corresponding to an inhibitory concentration of 25% at 48h exposure to ZOL. The cell viability decreased in ZOL-treated cells after carbon-ion irradiation compared to the controls.

ZOL enhances C-ion-induced apoptosis

We next investigated whether the reduced cell viability by combined treatment of ZOL and γ -ray. Carbon-ion irradiation combined ZOL was associated with induction of apoptosis. We observed enhanced PARP cleavage on treatment with ZOL in combination with carbon beam compared to the groups treated with either ZOL alone (Fig2). The intensity of the cleaved PARP-1 band increased up to 48 h after exposure to ZOL and carbon beam.

Influence of ZOL on C-ion-induced DNA damage

To further analyze the effect of ZOL 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 24h after treatment. As shown in Figure3, prolonged and increased levels of γ H2AX were observed after carbon-ion irradiation in the presence of ZOL(Fig. 3).

Effects of ZOL+C-ion on the abundance of proteins in the PI3K-Akt and MAPK pathways

Concordant with previous reports, ZOL inhibited the prenylation of Ras in a dose-dependent manner. In KHOS/NP cells, ZOL dose-dependently decreased phosphorylation of MEK1/2, Erk1/2, and Akt. Phosphorylation of these proteins was noticeably inhibited by ZOL+IR treatment compared with ZOL or IR treatment alone. (Fig. 4).

The effects of ZOL and C-ion on invasion

As expected, our results showed that ZOL and carbon beam irradiation inhibit cell invasion as shown by the increase of E-cadherin and N-cadherin, which are involved in the epithelial-mesenchymal transition. (Fig. 5).

Fig1. The radiosensitizing effects of zoledronic acid (ZOL) on osteosarcoma (OS) cells treated with C-ion.

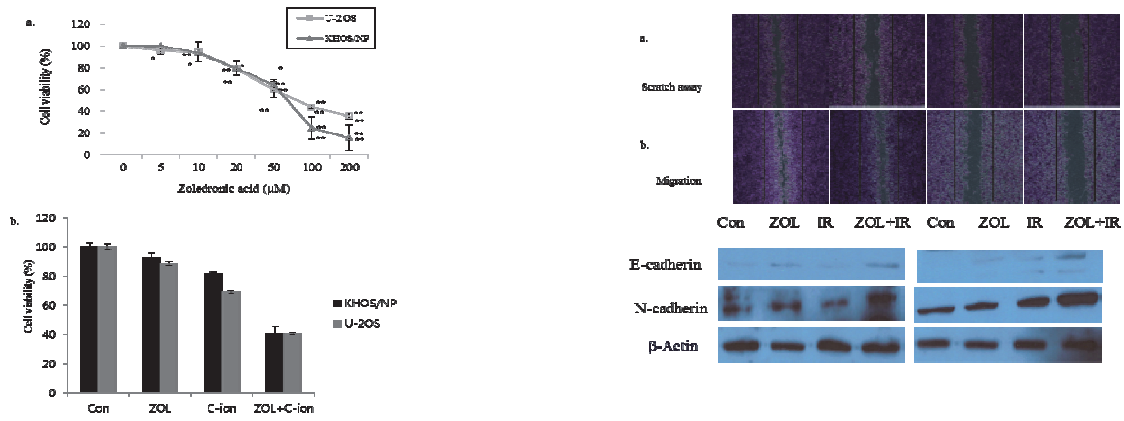


Fig2. Apoptosis in OS cells treated with zoledronic acid and C-ion

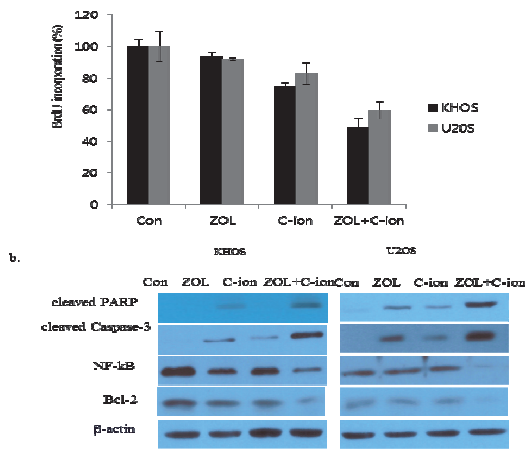


Fig3. Influence of zoledronic acid on C-ion-induced DNA damage

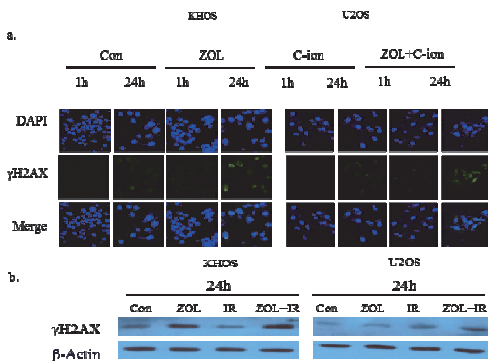


Fig4. PI3K-Akt and MAPK expression after ZOL and C-ion treatment of OS cells.

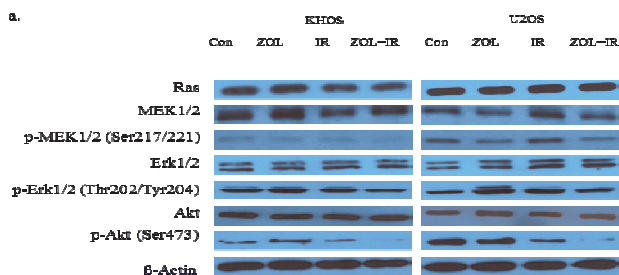


Fig5. The effects of zoledronic acid and C-ion on invasion

References

1. Ta HT, Dass CR, Choong PF, Dunstan DE. Osteosarcoma treatment. State of the art. *Cancer Metastasis Rev.* 2009; 28: 247-263.
2. Schwarz R, Bruland O, Cassoni A, Schomberg P, Bielack S. The role of radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer Treat Res.* 2009; 152: 147-164.

Discussion

Our results provide evidence that ZOL may represent a future strategy to enhance the effects of carbon-ion beam radiotherapy. It will be necessary to compare the sensitizing effects of ZOL between low-LET (γ -radiation) and high-LET (carbon ion beams) IR to enhance the efficiency and safety of these forms of IR in OS patients. And we must in the meantime study the interaction between ZOL and carbon-ion radiation in normal tissue 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.

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

高 LET 放射線における G2 期の潜在的致死損傷修復
Potentially lethal damage repair in G2 phase after high LET radiation
exposure
(15J314)

Junko Maeda¹, Cathy Su¹, Dylan Buglewicz¹, Yoshihiro Fujii², Shigeaki Sunada³, Hiroto Yoshikawa⁴, Kenichi Takata⁵, Mitsuru Uesaka³, Hirokazu Hirakawa⁶, Akira Fujimori⁶ and **Takamitsu Kato**¹

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. On contrary to low LET radiation exposure, arrested in G2-phase wild type CHO cells displayed no radiation mitigation in cell kill over cells released immediately from G2 after irradiation. The PLD repair capability in G2 after high LET radiation was only observed in two cell lines of non-homologous end joining (NHEJ) mutants but absent in one NHEJ mutant, two homologous recombination (HR) mutants, a PARP deficient mutant cells. G2-NHEJ mutant cell lines were found to be very sensitive to gamma-ray exposure when compared to G2-HR mutants. Survival fraction of synchronized cell population was obtained by mitotic shake off method to confirm this observation. Our investigation suggests that following irradiation during G2, the NHEJ mechanism is responsible for the majority of non-PLD repair and determine radiosensitivity, and conversely, that the HR mechanism is responsible for repair of PLD in G2 when NHEJ is not available.

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?
3. Confirm cell cycle dependent radiosensitivity by mitotic shake off method.

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 FY2017

(1) Cell lines used in this study

We used 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.

(2) 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/μm and 200keV/μm, 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).

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

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.

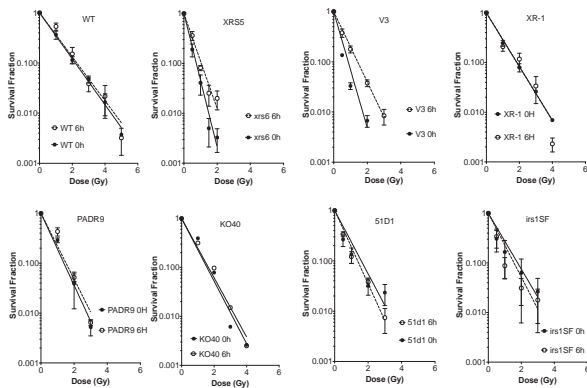


Figure 1. G2 Survival after iron-ion exposure.

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.

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

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. No cell lines showed any PLD repair after high LET radiation exposure.

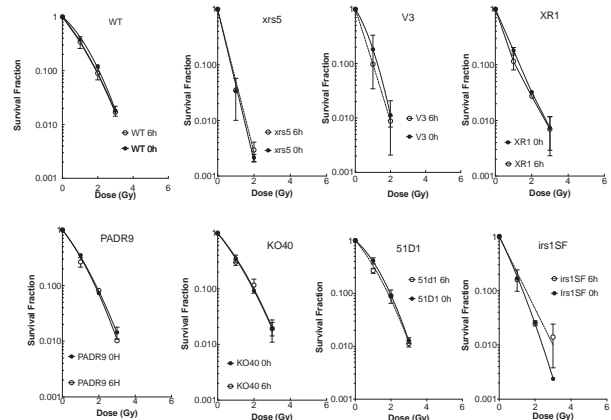


Figure 2. G1 survival after iron-ion exposure.

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.

(5) Cell Survival in the synchronized cell population by mitotic shake off.

Mitotic shake off method isolated G1(2-6 hours, S(8-12 hours) and G2/M (12-14 hours). Survival fraction after Carbon-ion SOBP irradiation was illustrated in Figure 3.

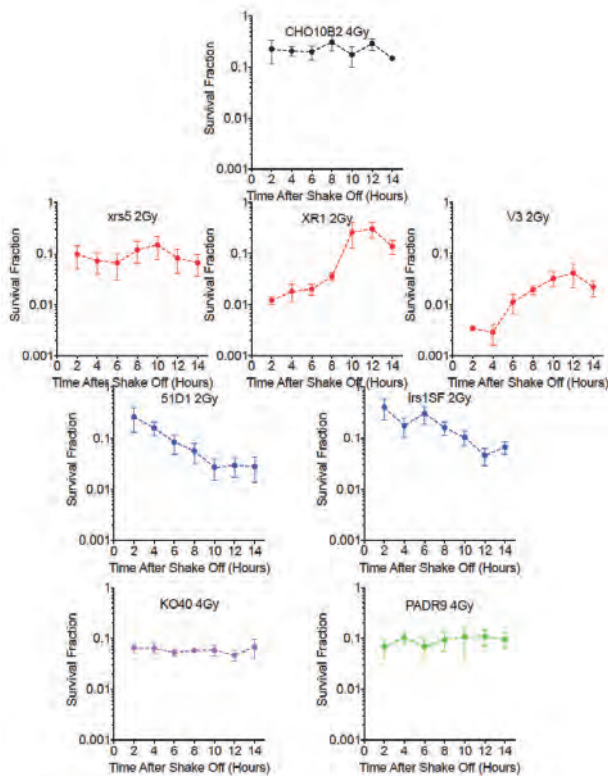


Figure 3. Survival after carbon-ion exposure.

As we have observed in PLD experiment, survival fraction for NHEJ deficient cells were suppressed in G1, and that of HR repair deficient cells were suppressed in S/G2. It was clear that loss of HR resulted in not uniform radiosensitivity throughout cell cycle but sensitization during S/G2.

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.

1. Colorado State University, 2. Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, 3. University of Tokyo, 4. North Carolina State University, 5. University of Texas, 6. QST

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、鈴木基史^a
R. Hirayama^a, A. Uzawa^a, M. Suzuki^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 12, 50 and 93 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 30 h after neon ions. Tumor reoxygenation might be accelerated after high LET radiations.

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

昨年度は本課題にとって2年目であり、He-、C-、Ne-SOBP 中心位置で腫瘍細胞生存率が1%になる線量 (16.4、10.3、8.2Gy) 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)。LET値はHe-、C-、Ne-SOBP 中心でおおよそ10、50ならびに90 keV/μmである。データ数が少ないが、Paired survival curve assayによるHFの算出が行えた (例、C線照射54時間後では、HFは約20%であった)。

3. 今年度の研究内容

本年度は3年計画の3年目に該当する。He-、C-、Ne-SOBP 中心位置で各D₁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前年度に引き続き算出した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

図1にNe線8.2Gyを照射し、30時間経過したのちにマウス群をNormoxic群とHypoxic (腫瘍をClamp) 群に別け、X線照射後の細胞生存率を示す。Ne線を照射し、X線を照射しない場合は、細胞生存率は約0.01を示した。これはNe線照射後、アッセイまでの30時間では細胞の障害回復がほとんど無かったことを意味している。よって、*in vivo*でのPLD回復 (潜在的致死損傷回復) は高LET放射線照射後ではあまり観察されないことがわかった。X線を8、10、12、14Gy照射し、コロニー形成法で細胞生存率を求めると、hypoxic群ではnormoxic群よりも細胞生存率が高くなった。これはX線照射時に生き残っていた低酸素細胞の一部に再酸素化が起り、放射線感受性が増したため、2群間で感受性に差が現れた

と考えられる。この 2 つの生存率曲線から Paired survival curve assay により、HF を求めると約 30%であった。Ne 線を照射すると 30 時間後には再酸素化が起こっていることが明らかになった (n=2)。今後は実験回数を増やし、データの信頼度を高め、統計学的に評価する予定である。

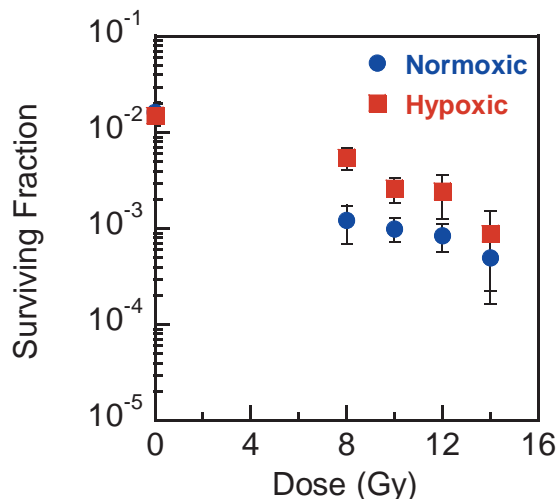


図 1 Ne 線 SOBP ビームの中心位置で腫瘍を 8.2Gy 照射後、30 時間経過したのちに X 線を照射した。Ne 線照射後にマウスを 2 群に別け、1 群はマウス大腿部を Clamp することにより腫瘍を低酸素状態にして、X 線照射を行った (Hypoxic 群)。

He, C および Ne 線のデータを図 2 に示す (X 線データを含む)。Ne 線 (10 keV/ μ m) 照射後 18 時間までは腫瘍内の低酸素分画 (1 回目の照射後に生存している低酸素細胞) は 100% (再酸素化は起きていない) であるのに対し、30 時間経過した時点では腫瘍内の低酸素分画は 60% 程度まで減少した。その後、さらに時間が経過した後、低酸素分画を調べると 54 時間後にはまた低酸素分画が 100% まで戻っていた (再低酸素化)。C 線 (50 keV/ μ m) や Ne 線 (90 keV/ μ m) 照射では照射後 6 時間では有意に低酸素分画の減少は確認できなかったが、その後は再酸素化が起こり、低酸素分画は減少する傾向を示した。Ne 線照射では照射後 30 時間で低酸素分画の約 70% が再酸素化することがわかり、高 LET 放射線は腫瘍再酸素化に非常に有効な放射線であることが示唆された。

今後は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調べていく予定である。

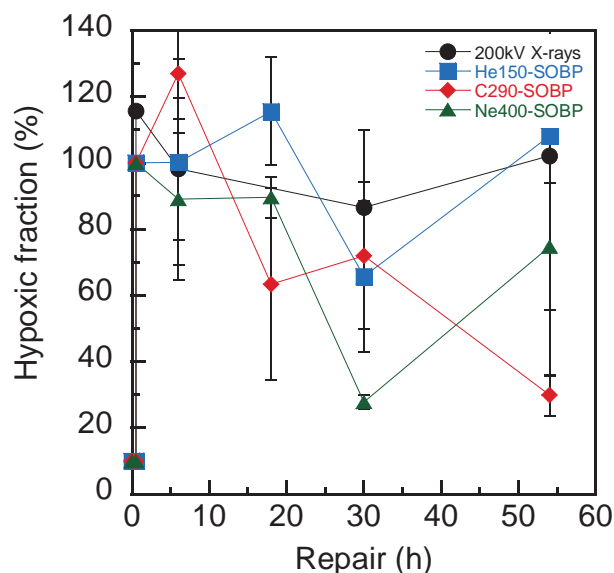


図 2 X 線、He 線、C 線および Ne 線照射後の腫瘍再酸素化の経時的変化

a. 量研機構・放医研 (NIRS, QST)

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、手塚諒哉^a、下川卓志^b、平山亮一^b
AJ. Nakamura^a, R Tetsuka^a, T Shimokawa^b 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。

そこで、本研究では、重粒子線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。また、昨年度までの実験から高 LET の重粒子線に対しては Tempol の放射線防護効果が認められない可能性が示唆されたことから、今年度は Tempol より抗酸化力が強い天然由来成分でもあるレスベラトロール類似体である Piceatannol についても検討を開始した。

2. 昨年度までに得られている結果

正常細胞に対する抗酸化剤 Tempol の効果を明確にするために、ヒト胎児肺線維芽培養細胞 TIG-3 を用いた実験を行った。TIG-3 細胞を Tempol 50 μ M を含む培地で 1 週間培養したのちに、重粒子線（炭素線、シリコン線、アルゴン線、鉄線）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。その結果、鉄線照射後いずれのタイムポイントにおいても DNA 損傷レベルに Tempol 処理の有無による違いは認められなかった。X 線に対しては Tempol 添加による DNA 損傷抑制効果が検出されていることから、LET の高い重粒子放射線に対しては Tempol の効果が認められない可能性が示唆された。

3. 今年度の研究内容

今年度は昨年度照射したサンプルについて DNA 損傷レベルの解析をすべて行った。また、Tempol より強い抗酸化作用を持ち、DNA 損傷修復タンパク質の活性化作用なども示されている Piceatannol について、重粒子線照射に対する防護効果を検討した。TIG-3 細胞を Piceatannol 1.25uM を含む培地で 1 週間培養したのちに、LET 24 keV /um の炭素線 (500 MeV / u) LET 55.2 keV / um のシリコン線 (490 MeV / u)、LET 90 keV /um のアルゴン線 (500 MeV/u)、を 1 Gy 照射した後の DNA 損傷レベルの検証を行った。また、重粒子線照射後 1 時間のタイムポイントで Piceatannol を添加することで、照射後の DNA 損傷修復機能への効果を検討した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

重粒子線照射後の 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 処理細胞では、炭素線照射後の DNA 損傷レベルがわずかながら減少していた。LET の高い鉄線照射に対しては DNA 損傷抑制効果がほとんど認められなかったことから、Tempol は高 LET 放射線に対しては放射線防護効果が低いことが示された。一方、Piceatannol を処理した細胞では、シリコン線 (図 1)、アルゴン線 (図 2)、鉄線 (data not shown) のいずれの照射においても DNA 損傷レベルの抑制が認められた。

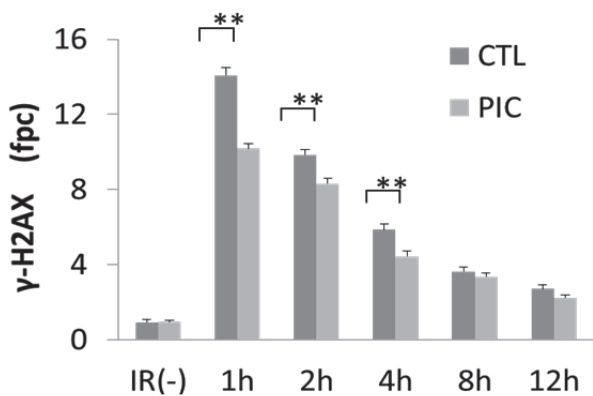


図1:シリコン線 1Gy 照射後の DNA 損傷レベル変化 Student t-test による有意差検定

さらに、重粒子線照射後に Piceatannol を添加した細胞では、照射後 12 時間における γ -H2AX フォーカスレベルが非添加細胞

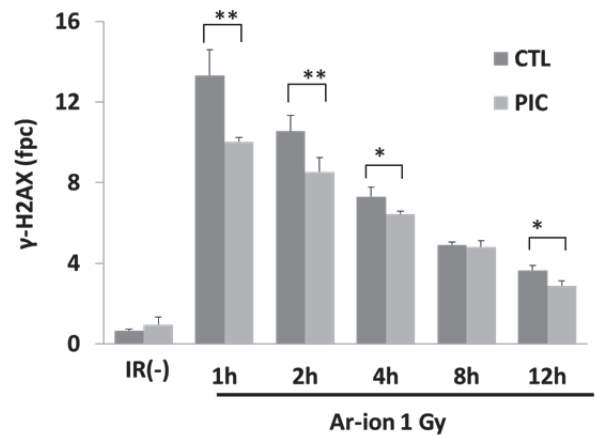


図2:アルゴン線 1Gy 照射後の DNA 損傷レベル変化

Student t-test による有意差検定

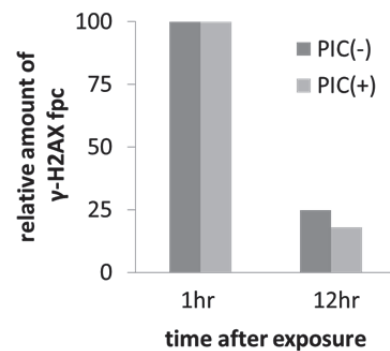


図3:鉄線 1Gy 照射後の DNA 損傷レベル変化 照射後 1 時間における γ -H2AX フォーカス数を 100 としたときの相対値を示す。

に比べて顕著に減少していた (図 3)。 γ -H2AX フォーカスは DNA 損傷の修復とともに消失していくことから、Piceatannol 添加により、DNA 損傷修復効率が上昇したことが予想された。

以上のように、Piceatannol は抗酸化作用による高 LET 重粒子線が誘発する DNA 損傷の抑制効果に加え、DNA 損傷修復効率の上昇をもたらす可能性が示されたことから、重粒子線治療を含めた幅広い放射線に対する防護効果が期待される。

今後、LET 依存的な Tempol の放射線防護作用についてこれまでの研究成果をまとめて論文発表を行うとともに、Piceatannol の放射線防護メカニズムについてさらに解析していく予定である。

- a. 茨城大学理学部
College of Science, Ibaraki University
- b. 量研機構・放医研
NIRS, QST

Protective effects of yeast beta-glucan against the biological damage induced by heavy ion radiation and its related mechanism

Experiment Number: 16J320

¹Lu Dong, ¹Liu Fang, ²Furuwawa Yoshiya, ²Konishi Teruaki, ²Kobayashi Alisa

¹Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences

²National Institute of Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

Abstract

How to effectively reduce the effect of radiation to human is a very important issue. Based on the heavy ion beam, this project is to study the protective effects of yeast β -glucan against heavy ion radiations on the cultured mammalian cells; further to explore the relationship between this protective effect and mammalian cells proliferation related signal pathway. We expect the results of this project could provide valuable experimental data for the development of a safe, effective radiation protection health food. Previous reports showed that β -glucan have the ability to enhance the immunomodulation activities of mammals and showed the potential of anti-infections. In this study, we explored whether β -glucan protects against the damage induced by heavy ions irradiation. Human vascular endothelial cells were treated with 10 μ g/ml β -glucan for 24h before 2Gy carbon ions irradiation. We measured the cell survival and at the 1h after irradiation we measured the DNA damage. The β -glucan showed protective effects against carbon ions irradiation.

Background and objectives of the experiment

Outer space countered two major radiation sources: solar particle events (SPE) and galactic cosmic rays (GCR), which includes protons, electrons, and heavy ion radiation. Heavy ion is high-LET radiation charged particle, which was different from the conventional radiation like X-ray, γ -rays. Heavy ion radiation has higher relative biological effectiveness (RBE), higher lethal effects, and has a decreased ability to repair radiation injury when compared to their repair abilities in response to low LET radiation. So the exposure of astronauts to space radiation remains a significant health risk.

β -glucan are kind of polysaccharides which consisting of D-glucose monomers, and are cell wall constituents of bacteria, yeast, fungi, algae and plants. β -glucan can be recognized by the innate immune system as the pathogen-associated molecular pattern by pattern

recognition receptors. So we want to investigated the effect of β -glucan treatment on the heavy ions irradiation induced cells injury.

Activities and results in FY 2017

Human lung normal epithelial cell line Beas-2b cells were cultured in RPMI 1640 containing 10% FBS. Human vascular endothelial cells (HVECs) were cultured in DMEM (high glucose) containing 20% fetal bovine serum(FBS).

β -glucan were dissolved in culture medium with FBS at a concentration of 10 μ g/ml, and cells were administrated with β -glucan for 24h before irradiation. The carbon ions irradiation dose was 2Gy at a LET of 13.4 keV/ μ m.

After exposure, cells were counted with a coulter counter and were plated in 60mm tissue culture dishes at density of 2000 cells. Plates were stained and colonies were counted two weeks later.

The cell samples were collected at the 1h after irradiation. 4% paraformaldehyde and ethanol-fixed samples were rehydrated in PBS and incubated over night with anti- γ H2AX rabbit polyclonal antibody at 4°C. Samples were washed by centrifugation and resuspended for one hour in secondary Alexa-488 conjugated goat anti-rabbit IgG at room temperature. Then the samples were measured by a flow cytometer (BD Biosciences, USA) using the blue laser of 488nm excitation. For each sample 30000 cells were taken.

Analysis of DNA DSB was performed by immunofluorescent visualization of phosphorylated histone 2AX binding to DSB within the nuclei. At each time point after irradiation, media was removed, and samples were rinsed with phosphate buffered saline (PBS) and fixed with 4% paraformaldehyde for 10 min at room temperature. Then samples were re-fixed with precooled methanol for 20 min at -20°C. Cells were permeabilized for 1 h with 0.5% Triton X-100 in PBS, then blocked for 2 hours with PBS+0.5% Triton X-100+5% skim milk powder.

Cells were then incubated with 1:1,000 mouse anti-human γ -H2AX antibody (cat. no. 05-636; Millipore) followed by incubation with 1:1,000 goat anti-mouse Alexa Fluor 488 (cat. no. Z25002; Thermo Fisher) respectively conjugated secondary antibody. Cell nuclei were counterstained with Hoechst.

As the Fig. 1 shown, β -glucan treatment before irradiation significantly increased the survival fraction for cells which were exposure to 2Gy carbon ions.

It was well known that DNA damage is the most serious threat to cells because it results in the loss or rearrangement of genetic information, eventually leading to cell death. So we measured the γ H2AX in cells in order to detect the DNA double-strand breaks. We found that 2Gy carbon ions irradiation caused serious DNA damage, and the β -glucan treatment significantly decreased the DNA damage at the 1h after irradiation.

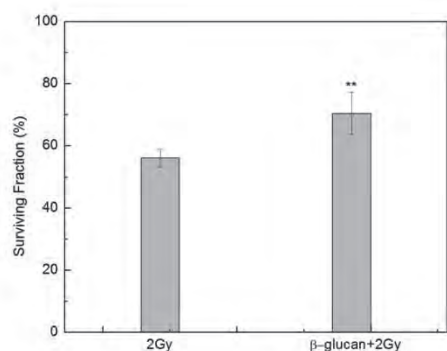


Fig. 1. The surviving fractions of 2Gy and 2Gy with β -glucan treatment group(mean \pm SD). ** $p < 0.01$ vs the 2Gy group.

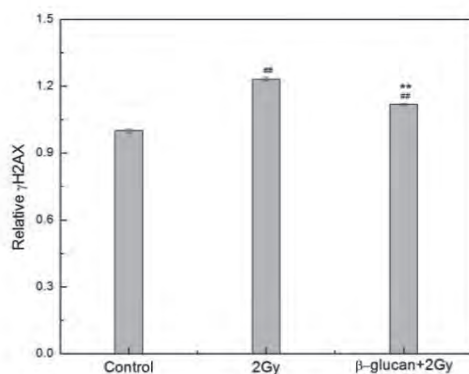


Fig. 2. The γ -H2AX relative to unirradiated cells(mean \pm SD) at the 1h after irradiation. ## $p < 0.01$ vs control group, ** $p < 0.01$ vs 2Gy group.

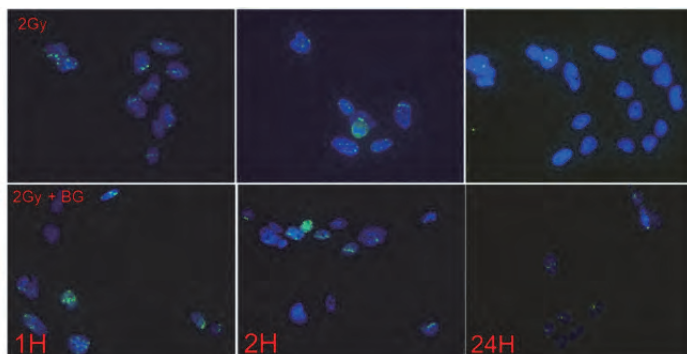


Fig. 3. Immunofluorescent of γ H2AX after irradiation

As shown in Fig. 3, β -glucan can reduce γ -H2AX foci in cells after irradiation

This study demonstrated that β -glucan had protective effects against cell damage induced by carbon ions irradiation. The results showed that the β -glucan treatment before irradiation enhanced cell survival and alleviated DNA damage. So the β -glucan might be useful as a potential agent to protect cells from high-LET heavy ion irradiation. And the mechanisms of these should be further studied.

炭素線照射後の生体応答に対する低酸素環境の役割に関する基礎研究
Biological response to hypoxic condition after radiations with heavy ion beam
(16J321)

劉翠華、平川 博一、平山 亮一、藤森 亮

Cuihua Liu, Hirakawa Hirokazu, Ryoichi Hirayama, Akira Fujimori

Abstract

Human glioblastoma cells (T98, U87) and mouse kidney primary culture cells were used in this study. Cells were cultured in 1% or 20% oxygen conditions and irradiated with heavy-ion beams. Irradiated cells were plated and cultured in different conditions with different concentration of oxygen. The survival fractions cultured in hypoxic conditions were higher than those cultured in normal oxygen conditions in all of three kinds of cells.

Chromosome aberration frequency using FISH method analyzed in mouse kidney cells is lower in hypoxic conditions than in 20% oxygen conditions. These results indicated after radiation, oxygen maybe effects to chromosome repair fidelity.

1. Research purpose and background

Oxygen effect, which is a peculiar biological effect to radiation, is due to oxygen acting as a sensitizer of radiation during irradiation. The irradiated cells are in the presence of oxygen, leading to a biological response different from that in hypoxia environment (Hirayama *et. al.* J. Radiat. Res. 2005). The oxygen enhancement ratio (OER) is higher for low LET radiations, but it becomes smaller as LET increased. The OER approaches 1.0 when LET is extremely high (500 keV/um) (Tinganelli, Hirayama *et. al.* Sci Rep. 2015). Those results indicated that the oxygen effect was LET dependent during irradiation.

Moreover, there are some of different biological response when cultured irradiated cells under normal atmosphere oxygen or hypoxia conditions.

Oxygen concentration was known that would influence various physiological conditions such as gene expression, in general, cells are cultured under a normal oxygen environment (~ 20% oxygen). In fact, the oxygen concentration not only in cancer tissues but also in normal tissues is just about several percentage, so it is extremely important for the future development of radiotherapy biology to investigate what kind of factor is

involved in radiation response under hypoxic condition in vivo.

Studies using low LET radiation such as X-rays have suggested that hypoxic condition reduces the expression of various DNA repair genes (Norman Chan *et. al.* American Association for Cancer Research. 2015; Yuan *et. al.* Cancer Res. 2000), but it has not been clarified for hypoxic conditions on DNA damage repair response to high LET radiation such as carbon ion beams.

In this study, we investigated the cellular responses under different oxygen concentration conditions after irradiation with heavy ion beams.

2. Past work until last year

Three kinds of cells (A172, HFL-I and mouse kidney primary culture cells) were used in this study in 2016 year. Cells were cultured in 20% oxygen incubator and irradiated with heavy-ion beams then cells are plated and cultured in different conditions with different concentration of oxygen. The D_{10} values calculated from survival fraction with LQ model for kidney cells are higher cultured in hypoxic conditions (1%, 3%) than those in 20% oxygen concentration conditions, but for A172 and HFL-I cell lines, the D_{10} values almost are same even cultured in different oxygen concentrations conditions.

Cell cycle distributions of mouse kidney primary cells were analyzed at 36 hours, the percentage of G_0/G_1 phase cells in 20% oxygen conditions is higher than those cultured in hypoxic conditions.

3. Work for this year

3.1. Materials and methods

Cells: Mouse kidney primary cells come from RaDR mouse and two kind of human Glioblastoma Cell (T98, U87) are used in this study. Cells were cultured in MEM medium (sigma) supplemented with 10~15% fetal

bovine serum and antibiotics, and they were maintained at 37°C in a humidified atmosphere of a 5% CO₂ incubator with different oxygen conditions.

Irradiation: Confluent Cells were irradiated with carbon ion beams (13keV/um, 80keV/um) or iron ion accelerated by the HIMAC. All irradiations were carried out at room temperature.

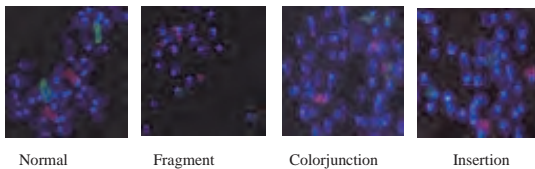
Cell survival fraction assay and culture conditions:

The irradiated cells were immediately trypsinized and cultured in different conditions with different concentration of oxygen (20%, 3%, 1% O₂) for two weeks.

Cell cycle analysis by flow cytometry: Briefly, irradiated cells were plated in 100 mm dishes, after incubation, the cells were collected and fixed using 70 % ethanol. The DNA histograms were analyzed graphically to determine the population of G₀/G₁, S, and G₂/M cells with a flow cytometer.

FISH analysis:

Chromosome samples were hybridized in situ with fluorescent whole chromosome painting probes 1 (Spectrum green) and 3 (Spectrum red) using the procedures recommended by the manufacturer and analysis chromosome aberrations.



3.2 Results obtained in this fiscal year 2017:

3.2.1. Survival fraction:

Survival fractions of Glioblastoma cell lines (U87, T98) irradiated by low or high LET carbon ions are higher in hypoxia conditions than those in 20% oxygen conditions.

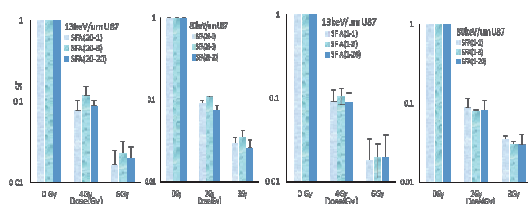


Figure.1.The survival fractions of U87 cells cultured in different oxygen conditions

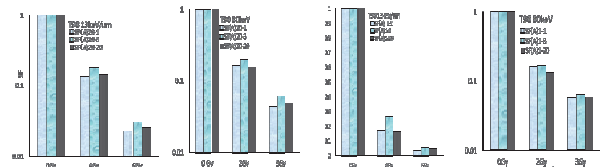


Figure.2.The survival fraction of T98 cells cultured in different oxygen conditions.

The survival fractions of mouse kidney cells irradiated by iron ions cultured in hypoxic conditions are higher than those in 20% oxygen concentrations conditions.

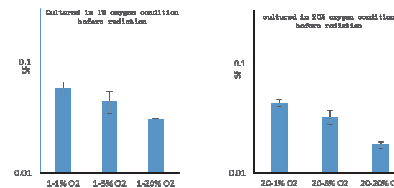


Figure.3.The survival fraction of mouse kidney primary cells cultured in different oxygen conditions irradiated by ion ions.

3.2.2 Chromosome aberrations analyzed for mouse kidney cells:

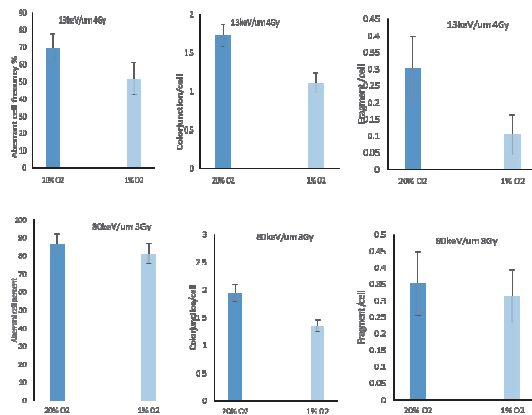


Fig.4.Chromosome aberration cultured in different oxygen conditions after carbon ion radiations

To clarify chromosome repair fidelity to oxygen condition, Chromosome aberration were analyzed. Fig.4.showed the chromosome aberration of mouse kidney cells cultured in different oxygen conditions. After radiations, Chromosome aberrant cells, exchange and fragment frequency are lower cultured in hypoxic conditions than that cultured in normoxic conditions (20% O₂).

a) Dept. of Basic Medical Sciences for Radiation Damages, National Institute of Radiological Sciences; National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology.

Evaluation of POLY-MVA as a new radio-protectant against high LET particle irradiation (17J326)

Guangming ZHOU¹、王冰²、平山亮一²、Anqing WU¹、Wentao HU¹、Jian ZHANG¹、Ziyang GUO¹、
劉翠華²、勝部孝則²、根井充²、Bingyan LI¹、Hailong PEI¹

(1. 中国蘇州大学·放射線医学防護学院、2. 量研機構·放射線医学総合研究所)

Abstract: POLY-MVA, a commercially available health supplement containing α -lipoic acid palladium complex, was evaluated for its potential to protect mice from radiation-induced inflammation. Treatment of 8 Gy X-ray-irradiated mice with POLY-MVA before and after exposure increased the survival rate from 60% to 100% 30 days after irradiation. The best effect was based on adequate absorption of POLY-MVA by a healthy mouse intestine. A dose higher than 8 Gy X-rays or 5.5 Gy carbon ions induced serious intestinal injury, which caused impediment to absorption of POLY-MVA. POLY-MVA treatment alone was ineffective to rescue mice exposed to a dose higher than 5.5 Gy of carbon ion irradiation. However, the synergistic effect of POLY-MVA and amifostine was excellent on 9 Gy X-ray-irradiated mice. Combined administration of POLY-MVA and amifostine is expected to be used for treating high LET particle induced injury.

1. Background and objectives of the experiment

Before the human exploration of the Mars or the Moon or other long-duration missions in outer space, the risk of cancer and other diseases induced by space radiation must be accurately estimated and mitigated. On the other hand, accelerated carbon ions and protons have been successfully used for clinical tumor therapy and meanwhile, their damages to normal tissues are also of concern. Therefore, high LET particles are severely risky not only to manned long-term outer space exploration but also to the patients experiencing particle radiotherapy^[1,2].

At present, the main treatment agents for ionizing radiation damage are free radical scavenging drugs, antioxidant drugs or growth factors, and so on. However, few reports are available about successful treatment for patients with severe bone marrow and intestinal type of acute radiation sickness, therefore, the basic research on drug and program is important.

Amifostine^[3] is the only drug approved by the US FDA to reduce the side effects of medical radiotherapy. Its main function is to eliminate the free radicals produced by ionizing radiation. However, the metabolism of amifostine in the body is very fast and the effective time is short. Moreover, it can not effectively treat the ulcers and inflammation induced by ionizing radiation. POLY-MVA, a commercially available diet supplement, is formulated with palladium α -lipoic acid complex, which is a kind of nutrition approved by the Chinese FDA, containing trace amount of molybdenum, rhodium, ruthenium, thiamine, riboflavin, cyanocobalamin, N-acetyl cysteine and N-formyl methionine, with abilities such as resisting inflammatory, promoting ulcer wound repair, accelerating necrotic tissue loss. It can be used in the treatment of scalds, burns, ulcers, bed sore, and so on, but its effect on radioprotection remains unclear^[4,5].

2. Summary of the previous year(s)

From September 2016 to March 2017, we have achieved some positive data with X-ray irradiation. All the mice survived 8 Gy X-rays

after taking POLY-MVA but only 60% of the control mice survived (Fig.1), implying that POLY-MVA is a promising radio-protectant. It is well known that amifostine is a very effective radioprotectant in clinic due to its antioxidant activity. But in our previous study, it was not enough to protect mice from high dose X-ray irradiation. After 9 Gy of X-ray irradiation, just 1% mice survived in 30 days. Also POLY-MVA administration was not effective for 9 Gy X-rays. However, the combination of POLY-MVA with Amifostine to treat 9 Gy X-rays was very effective and the mouse survival rate was 100% in 30 days (Fig. 2). We took for granted that the combination of the two drugs in treating heavy ion irradiation was feasible as well.

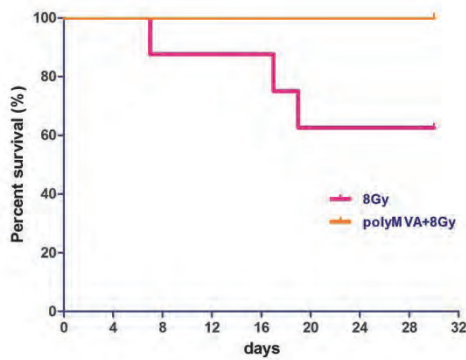


Fig. 1 Survival rates of C57BL/6J mice. Whole body irradiation was performed with 8 Gy X-rays. Dose of POLY-MVA was 10 mL/kg once a day, and the drug was administered 4 days before and 4 days after exposure for 8 consecutive days totally.

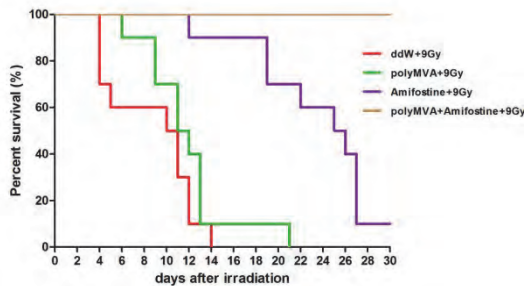


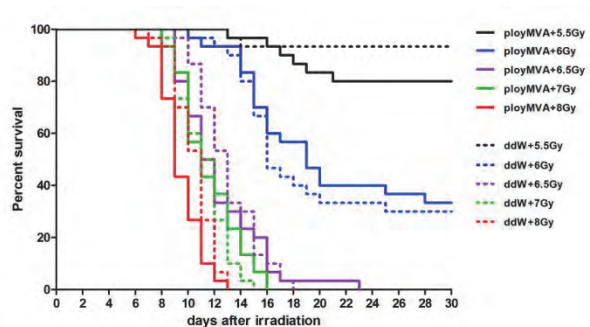
Fig. 2 Survival rates of C57BL/6J mice. Whole body irradiation was performed with 9 Gy X-rays. Dose of POLY-MVA was 10 mL/kg once a day, and the drug was administered 4 days before and 4 days after exposure for 8 consecutive days totally. Amifostine (AF) was intraperitoneal

injected 1 h prior to whole-body irradiation in a dose of 150 mg/kg.

3. Activities and results in FY 2017

Based on the data on X-rays, we made the research plan on heavy ions in April 2017 and went to NIRS to do this experiment in November. Firstly, we wanted to know the radio-protective effect of POLY-MVA administration. After 6.5 Gy, 7 Gy, or 8 Gy of Carbon ion irradiation, mice treated with or without POLY-MVA all died within 30 days. As to the survival rate after 6.5 Gy irradiation, POLY-MVA group was 33.3% while control was 30%. No significant difference between two groups was observed. Similarly, POLY-MVA administration failed to increase the mouse survival rate in 5.5 Gy irradiated group (Fig. 3). When we dissected the dead mice, we found that the intestines of all mice were seriously injured, indicating that the mice exposed to more than 5.5 Gy carbon ions suffered gastrointestinal syndrome. Similar to 9 Gy X-ray irradiation, these mice did not have good digestion and absorption of POLY-MVA. In that case, unabsorbed POLY-MVA was ineffective to protect the mice from carbon ion irradiation.

In our next HIMAC run, we will try to test the radioprotective effects of the combination of POLY-MVA with amifostine against carbon ion irradiation. Very possibly, this combined treatment will generate a good synergistic effect the same as it does to the 9 Gy X-ray irradiation.



細胞死制御剤による重粒子放射線防護効果のマウス個体レベルでの検討
Evaluation of cell death regulatory agents for protecting heavy ion irradiated mice
(17J327)

森田明典^a、王冰^b、新井ひろみ^b、田中薫^b、勝部孝則^b、根井充^b、下川卓志^b、山川知晃^a
Akinori Morita^a, Bing Wang^b, Hiromi Arai^b, Kaoru Tanaka^b, Takanori Katsube^b, Mitsuru
Nenoi^b, Takashi Shimokawa^b, and Tomoaki Yamakawa^a

^aTokushima University, ^bNational Institutes for Quantum and Radiological Science and
Technology

Abstract

The remarkable progress toward high-precision radiation therapy has been made in recent years. However, in order to prevent adverse events occurring in organs at risk, the risks of radiation injury in the normal tissues still determine the limits of the tolerable dose. We explored some compounds that target p53, and found several radioprotectors that control p53 activity. On the other hand, it is known that high LET radiation above 85 keV/μm shows a p53-independent cell killing effect on some cultured cells; however, there is no report so far about the radioprotective effects of p53 regulatory agents on heavy ion-irradiated mice. In this study, we used two p53 regulatory agents. One is a p53 inhibitor, sodium orthovanadate (vanadate), which has a potent radioprotective activity for bone marrow death in total body irradiated mice, and the other a transcriptional modulator for p53, 5-chloro-8-quinolinol (5CHQ), having a potent radioprotective activity for gastrointestinal death in abdominally irradiated mice. We would examine the effects of these radioprotectors on heavy ion-irradiated mice. In this fiscal year, we actually found that vanadate protects total body irradiated mice with carbon ion beams. The radioprotective effect of 5CHQ on heavy ion-irradiated mice is currently under investigation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

粒子線治療を始めとする高精度放射線療法
の進展は目覚ましく、線量集中性の向上によ
って高い治療効果が得られるようになった。
しかしながら、周辺のリスク臓器に有害事象
が生じるため、依然として正常組織障害が
投与線量の限界、すなわち耐容線量を決
めている。申請者らは、p53 標的創薬研
究を推進し、p53 活性を

制御することで正常組織の耐容線量を
高めるいくつかの放射線防護剤を発見
した。粒子線細胞死については、85
keV/μm 以上の高 LET 放射線では
p53 依存性を示さないことが固形腫瘍
由来培養細胞を用いて明らかにされて
いるが、急性応答において感受性組織
となる骨髄や腸管の放射線高感受性を
再現できる適切な培養細胞系はなく、
マウス個体の生存率および組織解析が
最も適切な防護活性評価方法となる。
また、これら高感受性組織の重粒子線
感受性に関する報告は未だない。そこ
で本研究では、骨髄死に有効な「p53
阻害剤」としてオルトバナジウム酸ナ
トリウム (バナデート) を、また、腸
死に有効な「p53 転写制御剤」として
放射線抵抗性に関わる p53 標的遺伝
子を上方制御する 5-クロロ-8-キノ
リノール (5CHQ) を主として用い、
重粒子放射線に対するこれら化合物の
有効性を検討する。尚、線質について
は、培養細胞を用いた感受性試験で
p53 依存的な致死作用を示した炭素
イオン線 (13 keV/μm、平成 29 年
度下半期から試験開始) と、p53 非
依存的な致死作用を示した鉄イオン線
(200 keV/μm、平成 30 年度以降
予定実験) を対照として用い、マウ
ス個体の骨髄や腸管における p53 制
御による放射線防護の有用性を検討
する。

2. 昨年度までに得られている結果

2017 年度下半期から開始した新規研究課題
のため、検討した 2 つの防護剤の重粒子線防護
効果に関する研究結果は 2016 年度以前には得
られていない。

低 LET 放射線に対するマウス防護効果につ
いては、バナデートは 2010 年の報告 (参考文
献 1)、5CHQ については 2018 年の報告 (参考
文献 2) を参照されたい。

3. 今年度の研究内容

2017 年度下半期に行った 2 回の実験では、
炭素イオン線 (290 MeV/u, mono-beam, LET
約 13 keV/μm) を用いた。

第1回炭素線照射試験では、バナデートの防護効果について検討した。全身照射試験(6.0 Gy、6.5 Gy、7.0 Gy、7.5 Gy)と腹部照射試験(9 Gy、12 Gy、15 Gy、18 Gy)を8週齢の雌性ICRマウス(各照射群12匹)に対して実施し、60日生存率の観察を完了した。

第2回炭素線照射試験では、5CHQの防護効果について検討した。全身照射試験(6.0 Gy、6.5 Gy、6.75 Gy、7.25 Gy)と腹部照射試験(11 Gy、14 Gy、15 Gy、16 Gy)を8週齢の雌性ICRマウス(各照射群12匹)に対して実施し、60日生存率について観察中である。

4. 今年度の研究結果と解析結果

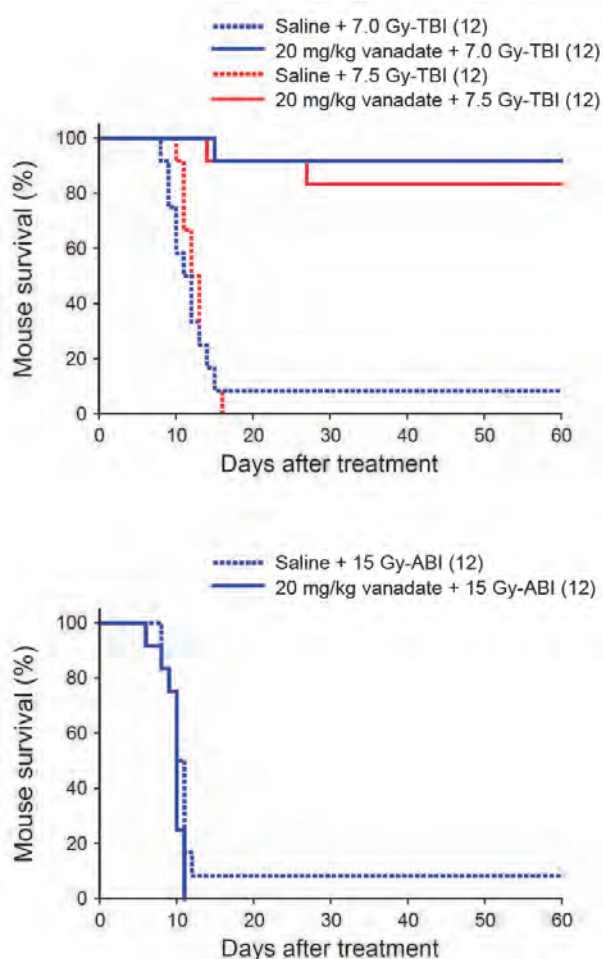


図1 バナデートによる炭素線照射マウス防護効果

8週齢の雌性ICRマウスを用いた(括弧内は匹数)。バナデートは、照射30分前に20 mg/kg腹腔内投与した。骨髄死相当線量の炭素線を全身照射(total body irradiation; TBI)したマウスでは、7.0 Gyで92%、7.5 Gyで83%生存し、有意な放射線防護効果が認められた($p < 0.0001$)。一方、腸死相当線量の炭素線を15 Gy腹部照射(abdominal body irradiation; ABI)

したマウスでは、防護効果が認められなかった。

得られた結果は、炭素線全身照射マウスにおけるバナデートの骨髄死防護効果を明確に示しており、粒子線障害に対するp53制御の有効性が明らかとなった。一方、炭素線腹部照射マウスにおいては、防護効果が全く認められなかった。12 Gy腹部照射マウスは、溶媒投与群、バナデート投与群のいずれも100%生存し、15 Gy腹部照射マウスでは、バナデート投与群は0%生存、溶媒投与群で8.3%生存であった。今回実施しなかった12-15 Gy間の線量でバナデートの有効性が認められる可能性もあるが、その防護活性はあったとしてもごく僅かであると考えられた。

以上の結果から、p53阻害性の細胞死制御剤であるバナデートは、炭素線による骨髄抑制に有効であることが明らかとなった。来年度以降は、鉄イオン線に対する防護効果等、さらに防護活性の評価試験を進めたい。

もう一方の、p53転写制御剤である5CHQについては、炭素線による消化管障害に有効であることが期待されるが、まだ第2回炭素線照射試験の60日生存率を観察中であり、今後の結果を待ちたい。

参考文献

1. [A. Morita](#), S. Yamamoto, [B. Wang](#), [K. Tanaka](#), N. Suzuki, S. Aoki, A. Ito, T. Nanao, S. Ohya, M. Yoshino, J. Zhu, A. Enomoto, Y. Matsumoto, O. Funatsu, Y. Hosoi, and M. Ikekita. Sodium orthovanadate inhibits p53-mediated apoptosis. *Cancer Res.* 70, 257-265, 2010.
2. [A. Morita](#), I. Takahashi, M. Sasatani, S. Aoki, [B. Wang](#), S. Ariyasu, [K. Tanaka](#), T. Yamaguchi, A. Sawa, Y. Nishi, T. Teraoka, S. Ujita, Y. Kawate, C. Yanagawa, K. Tanimoto, A. Enomoto, [M. Neno](#), K. Kamiya, Y. Nagata, Y. Hosoi, T. Inaba, A chemical modulator of p53 transactivation that acts as a radioprotective agonist. *Mol. Cancer Ther.* 17, 432-442, 2018.

a. 徳島大学

b. 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

COX-2 を指標とした炭素線誘発バイスタンダー応答に対する線量およびLET 依存性の解析

Analysis of dose and LET dependence of carbon ion induced bystander response by COX-2 induction

(17J328)

Alisa Kobayashi¹, Daisuke Ohsawa¹, Yoshiya Furusawa¹, Nahathai Dukaew²

Tengku Ahbrizal Fabrizal Tengku Ahmad³, Jun Wang⁴, Teruaki Konishi¹

Abstract

In radiation cancer therapy, heavy ion will be penetrating the surface of the body to the targeted cancer region, which results various LETs of ions exposed in the patient's body. Bystander effect of different LETs as well as radiation quality should be a taken into concern for radiation risks. In this study our aim is to evaluate LET dependence of bystander response focused on cyclooxygenase-2 (COX-2) as one of the mediator for bystander effect. For this fiscal year, we obtained survival curves for two LETs (13 keV / μm and 70 keV/ μm) of 290 MeV/n carbon ion beam to confirm the induction of cell inactivation. Secondly, we measured the induction of COX-2 in both target and bystander cells by western blot analysis.

As a result, COX-2 protein expression showed a gradual increase to 8 hrs post irradiation only with 70 keV/ μm and not with 13 keV/ μm . COX-2 in irradiated cells were 1.6 folds compared to the control. As for the bystander cells, we found that COX-2 increased only in the bystander cells co-cultured with the cells irradiated with LET 70 keV/ μm , which was 1.4 folds compared to the controls.

We have irradiated various doses with above two LETs and collected proteins. The COX-2 protein expression in both irradiated and bystander cells are currently under analysis, and the results will be reported in near future.

研究の目的と背景

放射線誘発バイスタンダー効果の機序や頻度は、照射細胞が受けた線質に依存することが報告されている。重粒子線がん治療において、炭素イオンビームは体表面から入射され、ターゲット領域であるがん患部へ到達するまでの過程において非ターゲット

領域である正常な体内組織は被ばくする。またその領域は、低 LET から高 LET へと連続的上昇を示す。つまり、ターゲット領域と非ターゲット領域の周囲にいた非照射細胞では、バイスタンダー応答によって受ける影響が異なるを考える。我々はバイスタンダー因子の産生源の一つとして報告されているシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) を指標として、バイスタンダー応答の LET 依存性を評価することとした。本研究課題では、重粒子線がん治療におけるバイスタンダー応答の線量・LET 依存性を評価することを目的として、高 LET (ターゲット領域) と低 LET (非ターゲット領域) の炭素イオン照射による照射細胞と非照射細胞 (バイスタンダー細胞) の COX-2 を指標としたバイスタンダー応答の測定を行うこととした。

今年度の研究内容

本課題は、今年度後期より開始し、C イオン (290 MeV/n) のマシンタイムを 3 回 (4 時間/回) 配分していただいた。本年度は、ヒト肺がん由来 A549 細胞に異なる LET 13 keV/ μm と 70 keV/ μm を照射し、同一の生存率を示す線量に対するバイスタンダー効果を明らかにすることを目的とした。そのために、これら LET における細胞致死効果を測定し、得られた生存率曲線を取得した。そして、照射細胞の COX-2 タンパク質発現量および発現の経時的変化を測定ならびに、照射細胞と共培養したバイスタンダー細胞の COX-2 発現量を測定した。

今年度の研究成果と解析結果

1) 細胞致死効果の測定

炭素イオン線 (290 MeV/n、LET: 13 keV/ μm と 70 keV/ μm) の線量に対する生存率を取得した。Linear Quadratic Model [$S = \exp(-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2)$]を用いて生存

率曲線（図1）を求め、生存率10%と1%を示す線量 D_{10} 、 D_1 を算出した。X線についても同様に生存率曲線を取得し、炭素イオン線（290 MeV/n、LET 約 13 keV/ μm と 70 keV/ μm ）の RBE 値を算出した（表1）。

2) COX-2 発現の経時的变化の測定（照射細胞・バイスタンダー細胞）

生存率20%を示す線量（ D_{20} ）で両 LET による COX-2 発現を比較した（図2）。照射細胞においては LET 13 keV/ μm の 3 Gy 照射条件は COX-2 の増加はみられず、むしろコントロールより減少する傾向が見られた。LET 70 keV/ μm の 1 Gy 照射条件は照射4時間後に非照射コントロールに対して約 1.6 倍の COX-2 の増加が見られ、その後減少した。バイスタンダー細胞においては LET 13 keV/ μm の 3 Gy 照射条件は COX-2 の増加はみられず、むしろコントロールより減少する傾向が見られた。LET 70 keV/ μm の 1 Gy 照射条件は照射後4時間にコントロールに対して約 1.4 倍の COX-2 の増加が見られ、その後減少した。このことから、炭素イオン照射による照射およびバイスタンダー細胞の COX-2 発現は LET によって異なることが分かった。

現在、各 LET および線量での照射細胞、ならびに、共培養したバイスタンダー細胞の COX-2 発現の LET・線量依存性について、解析をすすめている。

また、データの再現性を確認する必要があるため次年度においても継続して照射実験を実施する。

謝辞

本研究成果の一部は科学研究費補助金 若手研究 B(17K16496)ならびに、放医研国際オープンラボラトリー（NIRS-IOL）の助成を受けて実施した。

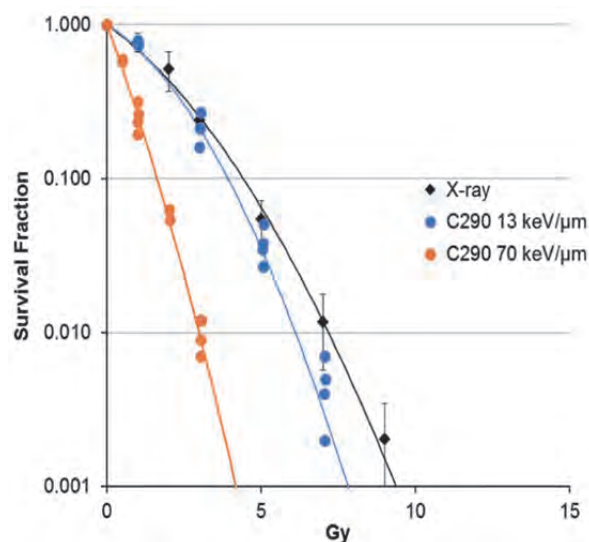


図1：炭素イオン（●13 keV/ μm ；●70 keV/ μm ）と X線（●）照射後の A549 細胞の生存率曲線

	α	β	D_{10}	D_1	RBE (D_{10})
C290 13 keV/ μm	0.28	0.08	3.93	6.10	1.10
C290 70 keV/ μm	1.27	0.09	1.63	3.00	2.70
X-ray	0.33	0.04	4.42	7.20	1.00

表1：A549細胞の炭素イオン（13 keV/ μm ；70 keV/ μm ）と X線の α 、 β 、 D_{10} 、 D_1 、RBE 値

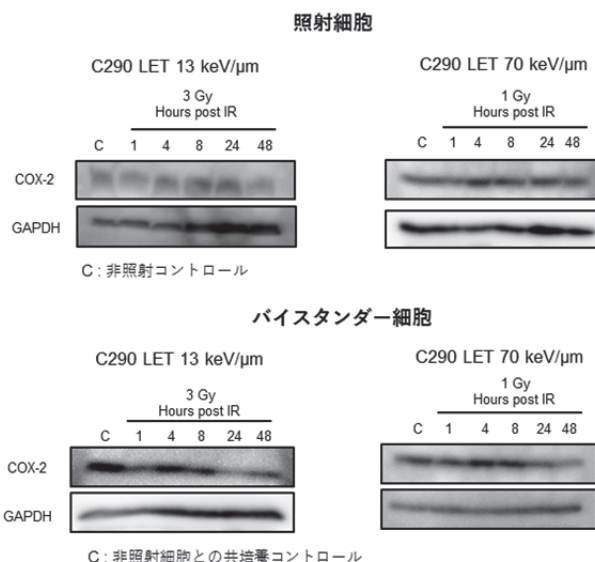


図2：COX-2 タンパク質量の経時的变化

1. 放医研, NIRS
2. チェンマイ大学, Chiang Mai University,
3. マレーシア原子力庁, Malaysian Nuclear Agency,
4. 中国科学院, Chinese Academy of Sciences

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

(17J329)

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

Abstract: The dynamic interchange between monomeric globular actin (G-actin) and polymeric filamentous actin filaments (F-actin) is fundamental to cell motility and cytokinesis. However, there are few literatures elucidating the regulation of long noncoding RNAs (lncRNA) in β -actin dynamic. Here we characterize a lncRNA: LNC CRYBG3 and we confirmed a physical and functional interaction between LNC CRYBG3 and β -actin which suppresses G-actin polymerization. During HIMAC experiment, we found a heavy ion radiation sensitized *LncRNA CRYBG3* and its overexpression caused tumor cells' survival rate decreased for 72%. Therefore, we hypothesized that *lncRNA CRYBG3* regulates heavy ion induced apoptosis by targeting Actin-MAL-SRF 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 2017:

■ Through deep sequencing, we found 464 lncRNAs after exposure to Carbon ion radiation. LNC CRYBG3, that is involved in regulating cell cycle progression. Fluorescent in situ hybridization (FISH) assay demonstrated that the overexpression of LNC CRYBG3 led to the production of binucleated cells to $40.89\% \pm 3.90\%$, which implies that LNC CRYBG3 might arrest cells at G2/M phase due to incomplete cytoplasmic division.

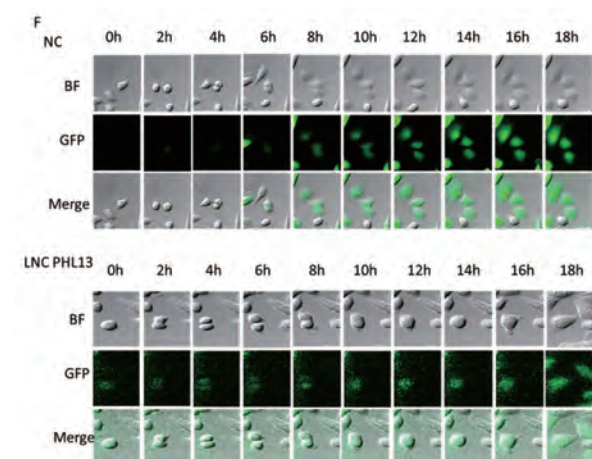


Figure 1 The cell mitosis after overexpressed with LNC NC or LNC CRYBG3.

■ Overexpressed *lncRNA CRYBG3* inhibited cell mitosis.

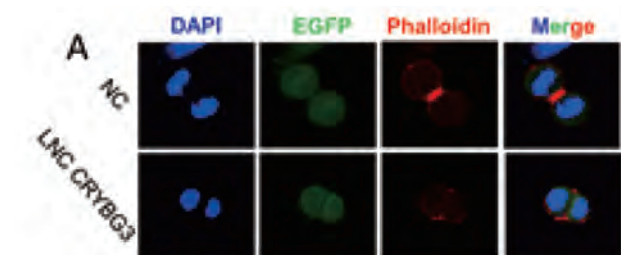


Figure 2 *LncRNA PHL13* inhibits contractile ring formation .

Using a cell-free system, we monitored the dynamics

of the interaction of LNC CRYBG3 and actin. As shown in Fig. 3, LNC CRYBG3 inhibited the assembly of G-actin. Actin (0.1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) was monitored using time-based fluorimetry. Additional components were: 20 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ LNC CRYBG3 in vitro transcription product. Pyrene-labelled actin was monitored using time-based fluorimetry.

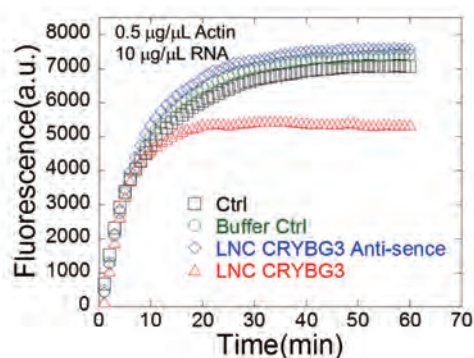


Figure 3 *In vitro* polymerisation of pyrene-labelled actin.

■ lncRNA CRYBG3 blocks MAL nuclear accumulation.

MAL is known as a co-activator of SRF whose transcriptional activity responds to G-actin. Since LNC CRYBG3 inhibits the G-actin polymerization, we further tested the effects of LNC CRYBG3 on MAL subcellular localization and SRF activity. As shown in Fig. 5A, in negative control group, MAL evenly distributed in both cytoplasm and nucleus. LNC CRYBG3 overexpression inhibited nuclear accumulation of endogenous MAL, whereas Jasplakinolide efficiently induced nuclear accumulation of MAL. Swinholide A, which promotes F-actin depolymerization, induced accumulation of MAL in cytoplasm instead of nucleus.

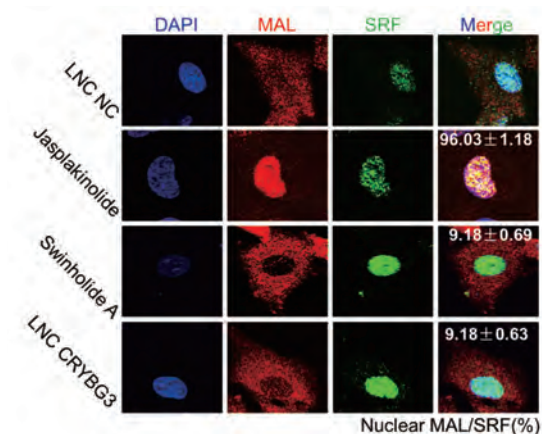


Figure 4 LNC CRYBG3 induced alterations in actin dynamics induce MAL nuclear accumulation and affect the activity of SRF.

It's quite important for revealing the mechanism of heavy ions' lethal effects to tumor cells. Cytoskeleton collapse is likely to be a good starting point.

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

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 (17J376)

松本英樹^a、鶴澤玲子^b、平山亮一^b、古澤佳也^b
H. Matsumoto^a, A. Uzawa^b, R. Hirayama^b, Y. Furusawa^b

Abstract

PURPOSE

To investigate how normal tissues, in particular tissue stem cells, respond to irradiation with 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, 6 cm-SOBP) at 1 to 10 Gy, but mice were laid out short of SOBP. The bone marrow cells were prepared 1, 7 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. Then the exposure dose of bone marrow stem cells were estimated using the calibration curve.

RESULTS

The estimated exposure doses of bone marrow stem cells on Day 1 after SOBP irradiation at 1 ~ 10 Gy were 40% ~ 60% of the SOBP doses. Likewise, the estimated exposure doses on Day 7 were 40% ~ 50% of the SOBP doses. However, on Day 14, the estimated doses were 0 after irradiation at 1 ~ 5 Gy and that was about 10% of the SOBP dose at 10 Gy.

DISCUSSION

These findings indicate that bone marrow stem cells can be regenerated and recovered by Day 14 after irradiation, when the exposure dose of bone marrow stem cells was less than 5 Gy. However, when the SOBP dose was more than 10 Gy, the exposure dose of bone marrow stem cells was estimated about 1.2 Gy, suggesting that adverse events may be induced. 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。この様な背景を踏まえて、重粒子線がん治療における正常組織の被ばくの安全性を担保することを目的として、炭素線がん治療時における正常骨髄幹細胞および前駆細胞の被ばく線量を生物学的に推定した。

2. 昨年度までに得られた結果

(1) 炭素線照射による大腿骨骨髄幹細胞/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 照射 1 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率

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 照射 14 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率

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。

(2) 炭素線被ばくした大腿骨骨髄幹細胞/前駆細胞での遺伝子発現

照射 1 日後の骨髄細胞において、0.1 Gy 以上の照射により Homologous Recombination Repair に関

与するタンパク質の遺伝子発現が特異的に抑制されていた。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においては Homologous Recombination Repair が優先的に機能していることが示唆され、低線量超感受性の一因が相同組換え修復の優先性であることが明らかとなった。つまり、休止期にある骨髄幹細胞を培養系に移して生存率を測定しているので細胞周期が同調されているため、細胞のほとんどが G₁ 期にあり、Homologous Recombination Repair が作用できないので低線量超感受性を示すことが示唆された。

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。

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)をブラッグピーク手前の平坦部に配置して炭素線(290 MeV/u, 6 cm-SOBP)を SOBП 中央で 1.0 ~ 10.0 Gy となるように単回全身照射した。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) 骨髄細胞の調製

照射後 1、7 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。

(3) MethoCult 培地を用いたコロニー形成法による生存率の解析

炭素線を全身に 1.0 ~ 10.0 Gy 照射し、1、7 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/前駆細胞の生存率を解析した。これらの生存率から被ばく線量検量線を用いて骨髄幹細胞/前駆細胞の被ばく線量を推定した。

4. 今年度に得られた研究成果

(1) 照射 1 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量

照射 1 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量は SOBП 中央の線量の 40% ~ 60% であった(表 1 および図 1)。

(2) 照射 7 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量

照射 7 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量は SOBП 中央の線量が 2 Gy 以上において照射線量の 40% ~ 50% であった(表 1 および図 1)。

(3) 照射 14 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量

照射 14 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量は SOBП 中央の線量が 10 Gy の時のみ推定でき、その線量は 1.18 Gy であった(表 1 および図 1)。

以上の結果より、正常骨髄幹細胞/前駆細胞の被ばく線量が 5 Gy 以下の場合には正常骨髄幹細胞/前駆細胞が再生されて回復していることが示された。しかしながら、SOBП 線量が 10 Gy 以上の場合には 14 日後においても照射線量の約 10% の被ばくが推定され、骨髄幹細胞/前駆細胞に何らかの有害事象が誘発される可能性が示唆された。

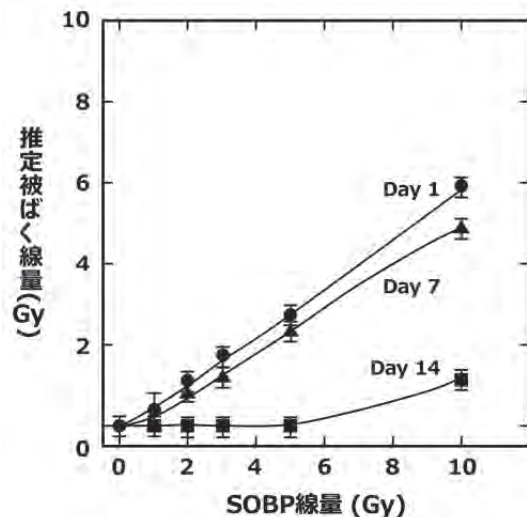


図 1. 骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量の推移

- a. 福井大学医学系部門放射線基礎医学分野
- b. 放射線医学総合研究所

表 1. 照射 1, 7 および 14 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量.

SOBП Dose (Gy)	Estimation Dose at Day 1 (Gy)	Estimation Dose at Day 1 (%)	Estimation Dose at Day 7 (Gy)	Estimation Dose at Day 7 (%)	Estimation Dose at Day 14 (Gy)	Estimation Dose at Day 14 (%)
0.0	—	—	—	—	—	—
1.0	0.41	40.64	0.00	0.00	0.00	0.00
2.0	1.12	56.21	1.03	51.50	0.00	0.00
3.0	1.75	58.37	1.21	40.33	0.00	0.00
5.0	2.74	54.89	2.32	46.40	0.00	0.00
10.0	5.93	59.28	4.90	49.00	1.18	11.80

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, Cuihua Liu^c, Yasuharu Ninomiya^c, Yoshiya Furusawa^c, Akira Fujimori^c, Bing Wang^c

(15J386)

Abstract

In the past HIMAC experiments, we proved that besides ATM, ATR signaling also participated in the early G2/M checkpoint after ionizing radiation. ATR pathway was found to be more efficiently activated by heavy ion beams compared with X rays in not only ATM deficient/mutant cells but also normal cells. As ATR pathway is overactivated in hepatocellular carcinoma, we further explored whether inhibition of ATR pathway can exhibit radiosensitive effects under different types of radiation (low and high LETs) in hepatocellular carcinoma. Last year, we did some experiments with hepatoma carcinoma cells-HepG2 (p53 wild type), Hep3B (p53 null) and Huh7 (p53 mutant), which indicated that ATR inhibitor had radiosensitizing effects in hepatoma carcinoma cells with different p53 background under different types of radiation. Meanwhile, ATR inhibitor could induce more apoptosis in hepatoma carcinoma cells under X ray irradiation.

1. Research background

Heavy ions (carbon ions) are considered currently as a better way in tumor radiotherapy owing to their advantages in the physical and biological properties. However, the difference between the mechanisms for X ray and heavy ions are not fully clear. There's still more work for further exploration on the mechanisms

concerning DNA damage, checkpoint regulation, DNA repair, etc., which are specific in particle radiation. In this way, more reasonable dose design and the protection of normal tissue can be carried out in the processes of tumor radiotherapy by heavy ions in the near future.

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 was regarded as the main regulator of the early G2/M checkpoint, ATR pathway could 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 also normal cells.

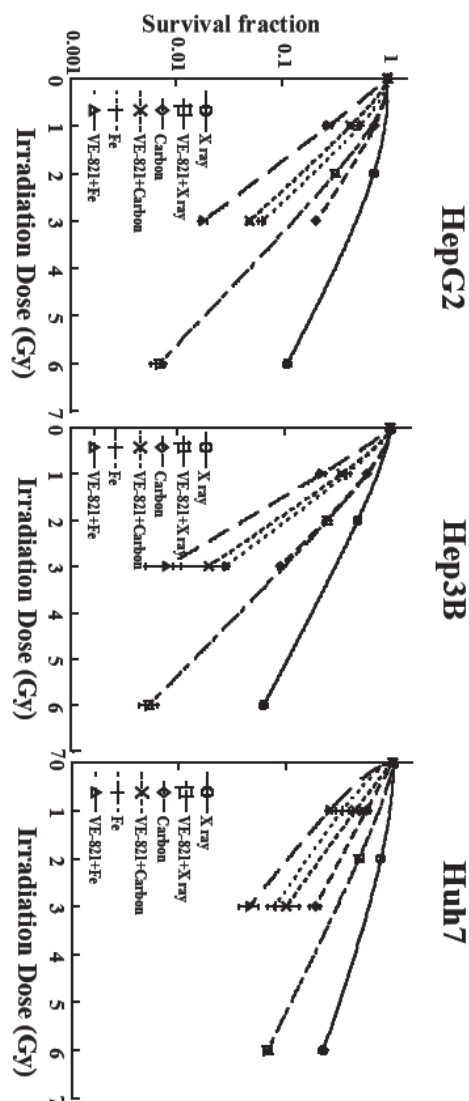
3. Last year's work

3.1. The radiosensitizing effects of ATR inhibitor on hepatoma carcinoma cells

As it is generally accepted that the protein level of ATR is higher in hepatocellular carcinoma than that in the peripheral normal tissue, we first chose hepatoma carcinoma cells to detect the effects of ATR inhibitor, VE-821. Fig.1 indicated that there was a radiosensitizing effect in three hepatoma carcinoma cells,

HepG2 (p53 wide type), Hep3B (p53 null) and Huh7 (p53 mutant) with different p53 backgrounds by inhibition of ATR pathway. The radiosensitizing effects are more obviously in HepG2 and Hep3B than in Huh7.

Fig 1



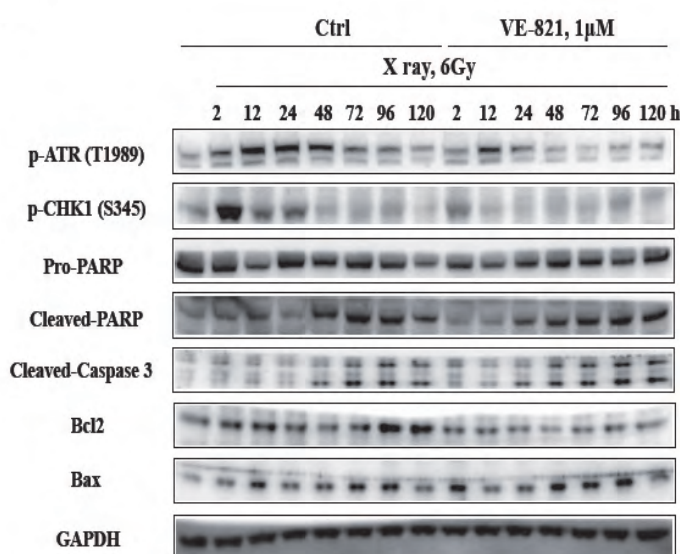
3.2. The radiosensitizing effects of the ATR inhibition with VE-821 might be contributed to apoptosis

To find out the reasons for the radiosensitizing effects of VE-821, we first tried to detect the apoptosis. We got the similar results in three cell lines and HepG2 was chosen as an example. As Fig.2 showed that ATR pathway as indicated as the phosphorus ATR (T1989) and CHK1 (S345) could be

activated at very early time after X ray irradiation, which could gradually diminish. VE-821 could efficiently inhibit the activation of ATR pathway.

The data with Cleaved-PARP and cleaved caspase 3, the markers of apoptosis demonstrated that VE-821 could induced more apoptosis in HepG2 cells exposed to X ray. The mechanism of apoptosis was related to Bcl2 and Bax.

Fig 2



We proved this time that inhibition of ATR pathway may exhibit the radiosensitizing effects in hepatoma carcinoma cells with different p53 status under different types of radiation. The mechanism may concern with apoptosis.

^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 National Institute of Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, 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 and Akira Fujimori^b

Background, motivation and objectives of insight-REPAIR

In a variety of space experiments, spores of *Bacillus subtilis* have been used as biological dosimeters at the μm scale to determine radial biological efficiency along the trajectories of individual HZE particles. DNA double-strand breaks (DSBs) are the most severe type of damage induced by HZE particles in microorganisms. Microorganisms possess several mechanisms to repair DNA DSBs induced by HZE particles. Among the diverse types of DNA damage, DNA double-strand breaks (DSBs) are the most hazardous, being lethal to dividing cells if they are not repaired in a timely fashion. Two main pathways deal with these lesions: the error-free homologous recombination (HR), in which a second intact double-stranded copy provides the template for DNA synthesis across the break; and the non-homologous end joining (NHEJ), active mainly when one chromosomal copy is available, and whereby the DNA ends are directly rejoined. The proposed research project insight-REPAIR is/was aimed to study the two major DNA strand break repair mechanisms of *B. 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, were 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.

Approach to study DNA repair in germinating and outgrowing spores

The *recA* (for HR) and *ku* (for NHEJ) genes fused to the *yfp* and *gfp* genes, respectively, were integrated into the native locus. These *B. subtilis* strains were routinely cultivated on Luria Bertani (LB) agar plates. Spores were prepared by cultivation in double-strength liquid Schaeffer sporulation medium with vigorous aeration at 37 °C until >95% sporulation was achieved. Harvested spores were purified by repeated washing steps using sterile

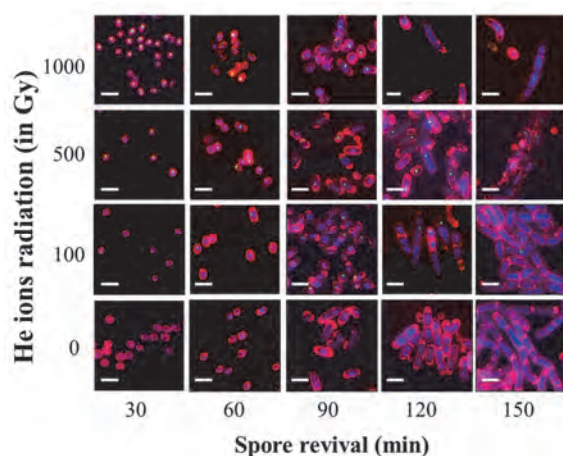
water followed by polyethylene glycol (PEG) 4000 purification treatment for removal of remaining vegetative cells and cell debris. Spore preparations were free (>99%) of vegetative cells, germinated spores, and cell debris as verified by phase-contrast microscopy. Spores in water were irradiated either with He or Fe ions at the HIMAC (QST-NIRS). Spore survival was determined by a standard colony forming unit (CFU) assay. To address the level of RecA and Ku proteins on IR pre-treated spores, we measured RecA-YFP and Ku-GFP focus formation in reviving *B. subtilis* spores. Irradiated and non-irradiated spores, bearing the *recA-yfp* or *ku-gfp* variant, were microscopic analyzed. Cell membranes and nucleic acids were stained. Images were captured immediately using Nikon Eclipse 90i microscope. Images were processed and foci counts were evaluated using Image J software and the Bio-Format plugin. To calculate percentage of foci formation at least 300 reviving spores were calculated for each germination time point, treatment condition and replicate.

Results of insight-REPAIR

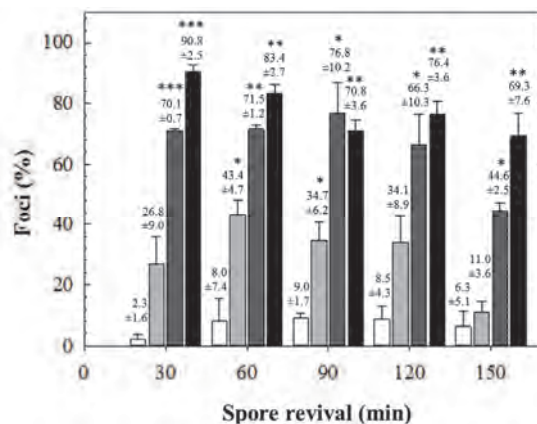
Spore survival data altogether suggest that both Ku and RecA play an active role in spore recovery after irradiation with He or Fe ions, but how these processes are regulated is poorly understood. To gain insight into the mechanisms that influence the selection of NHEJ and how this process is regulated during spore revival, the fates of Ku-GFP (initial player in NHEJ) and RecA-YFP (central player in HR) were studied upon spore revival.

To study the role of Ku and RecA in the presence of pre-existing DSB, mature spores were exposed to heavy ion radiation, and upon synchronizing revival time-course microscopy was employed to track Ku-GFP or RecA-YFP variants. After irradiation mature *ku-gfp* spores showed survival curves similar to wild-type, indicating the presence of a functional protein fusion. Ku-GFP foci were located in the center of the spore core, where the DNA is found. Upon exposure to an array of molecules that trigger germination, the spore undergoes

rehydration. A characteristic step ensuing with spore rehydration is the transition from a phase-bright to a phase-dark spore, which can be observed by phase contrast microscopy. After the phase-transition, no morphological change was evident 60 min into spore revival (germination and ripening period), but at 90 min into revival, cell and nucleoid size increased (outgrowth period). Ku-GFP foci formation was observed in spores treated with all tested doses of He ions and increased dose-dependently. When mature spores were exposed to a dose of 100 Gy, which only reduced ~20% spore viability, Ku-GFP formed a discrete focus in ~27% of ripening spores (30 min). The number of DSBs when mature spores were exposed to 100 Gy of He ion radiation is unknown. Ku-GFP foci formation peaked at 60 min (~43%) to decrease at later times (bell-shaped curve), suggesting that Ku activity and/or recruitment to DSBs was positively (during ripening) and negatively (during outgrowth and transition to vegetative cells) regulated by unknown (a) factor(s). Alternatively the focus disassembles after the ends are reconnected. Here, only ~11% of total spores showed a discrete Ku-GFP foci at the late outgrowth stage (150 min). Foci intensity (gray value) and size (pixel distance) was measured using ImageJ plot profiles. Non-fluorescent cells were used for background subtraction. Mean values, standard deviations and significances were calculated.



Time-course microscopy of Ku-GFP upon He ion irradiation during spore revival. Ku-GFP localization in outgrowing *B. subtilis* spores in untreated or IR challenged dormant spores. Ku-GFP is shown in green, the cell membrane stained with FM4-64 in red, and nucleic acids stained with DAPI in blue. Scale bars represent 2 μm .



Comparison of percentage of cells showing Ku-GFP foci in untreated spores (white bars) or after treatment with 100 (light grey), 500 (dark grey) and 1000 Gy (black) of He ion irradiation in the dormant state. The mean \pm SD is denoted. P-values of 0.05 (*), 0.01 (**) and 0.001 (***) are indicated.

The number of DSBs when mature spores were exposed to 100 Gy of He ion irradiation is unknown, but the percentages of cells showing RecA-YFP foci following exposure to 100 Gy of ionizing radiation were very similar in exponentially growing *E. coli* and *B. subtilis* cells, data obtained from literature, and in *E. coli* cells (~1.65 genomes/cell) exposed to 90 Gy of IR, the number of DSBs was ~0.36 DSBs per cell. It is likely that 100 Gy of He ion radiation correspond to ~0.24 DSBs per haploid genome at least at early times. After irradiation with 500 Gy, spore viability was reduced to ~20%, and cell elongation with subsequent cell division was slightly delayed compared to untreated control. When mature spores were exposed to a dose of 1000 Gy (~1% of viable spores), the Ku-GFP forms a discrete focus that occupied >80% of the nucleoid in ~90% of ripening spores at 30 min. At later stages, when the nucleoid is enlarged, the size of the Ku-GFP fluorescence focus did not increase.

Here, we propose that NHEJ is favored for DSB repair in the absence of replication, provided that Ku levels are high. By contrast, low Ku and increased RecA levels contribute to recombination-dependent DNA replication.

Outlook

Additional work on the precise level of the heavy ion irradiation-induced spore DNA damage is required to obtain a complete understanding on spore resistance to space radiation.

^aGerman Aerospace Center, Radiation Biology Department, Cologne, Germany; ^bNational Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

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,b}、村山千恵子^c、辰野佑哉^b、鎌田晃平^b、成澤拓海^b、
松本謙一郎^d、平山亮一^d
K. Yogo^{a,b}, C. Murayama^c, Y. Tatsuno^b, K. Kamada^b, T. Narusawa^b,
K. Matsumoto^d, R. Hirayama^d

Abstract

D-methionine, a dextrorotatory isoform of a sulfur-containing amino acid, can prevent oral mucositis or salivary hypofunction resulting from carbon ion beam irradiation during treatment of head and neck cancers in mice. Previous reports revealed that D-methionine yielded similar levels of protection against carbon ion-induced plasmid DNA damage to L-methionine and DMSO. Here, we aimed to find other candidate radioprotector amino acids by investigating how the presence of various amino acids affects DNA damage induced by carbon ion irradiation, comparing their effects with those of methionine. 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. Amino acids that contain sulfur or a ring structure in the side chain showed the same radiation protection effect as methionine and could be candidates for radioprotectors. We found that the yields of both SSBs and DSBs correlated with the scavenging capacity of hydroxyl radicals in bulk solution. These data indicated that the radioprotective effect of amino acids against plasmid DNA damage induced by carbon ion irradiation could be mainly explained by the scavenging capacity of hydroxyl radicals. Among the several amino acids tested, tryptophan was of particular interest. Preliminary results showed that the protective effect on DSBs by tryptophan was higher than other amino acids both in PBS and TE buffer. One plausible explanation is that tryptophan chemically repairs the DNA as well as scavenging radicals to protect from breakage. Further detailed study is necessary to confirm this.

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-メチオニンとは低 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炎・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、作用機序の解明を目指したい。本年度は、メチオニン以外の代表的なアミノ酸について、重粒子線誘発 DNA 損傷に対する保護効果を調べ、メチオニンと比較した。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度は、まずメチオニンに着目し、protection factor (G 値(防護剤なし)/G 値(防護剤あり)) のデータを固めた。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、DMSO の濃度依存性とは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。

3. 今年度の研究内容

本年度は、メチオニン以外の他の代表的なアミノ酸に着目し、データを固めることにした。アミノ酸は、側鎖に硫黄を持つシステイン(Cys)、環状構造を持つトリプトファン(Trp)やフェニルアラニン(Phe)、バリン(Val)、アラニン(Ala)をテストした(すべて L 体)。放射線保護効果を、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、比較した。

プラスミド DNA(supercoiled pBR322 plasmid

DNA)と各種薬剤を混合したバッファー溶液を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。バッファー溶液は、10 mM Tris, pH 7.5, 1 mM EDTA (TE)、もしくはリン酸緩衝溶液(PBS, pH 7.5)を用いた。アミノ酸濃度は、TEの場合;17 mM、PBSの場合;0.17 mMとした。

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、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。

4. 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、アミノ酸の添加あり/なしで変化した(とくに Cys, Trp, Phe)。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、アミノ酸の添加で抑えられた。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、アミノ酸の添加で同様に抑えられた。

SSB および DSB に対する G 値とアミノ酸の scavenging capacity(OH ラジカルとの反応定数×アミノ酸濃度)との間に相関が見られた(図 1)。OH ラジカルとの反応定数は Buxton *et al.*, Journal of Physical and Chemical Reference Data 17, 513 (1988)から引用した。これらのデータは、重粒子線誘発のプラスミドDNA損傷に対するアミノ酸の保護効果が、OH ラジカルの消去作用で説明できることを示唆している。

(SSB)/G(DSB)を求めたところ、テストしたアミノ酸のほとんどで、溶液条件によらず約 30 となった(図 2)。炭素イオン照射による DNA 損傷の G(SSB)と G(DSB)に相関が見られることから、SSB と DSB に対する保護効果は、同じメカニズムによると考えられる(OH ラジカル消去)。しかし、トリプトファンは、30 を越える値を示しており、DSB に対する保護効果が SSB よりも高い(図 2)。トリプトファンは、OH ラジカルの消去以外のメカニズムで、炭素イオン照射による DSB を効果的に抑えている可能性がある。

トリプトファンは、他のアミノ酸に比べ、グアニン塩基ラジカルに対する chemical repair の能力が高いことが知られている。一つの仮説として、炭素イオン照射によって塩基損傷が密に生じること(クラスター損傷)で、二本鎖損傷に至る過程があると考

え、トリプトファンは、この過程を効果的に抑えている可能性が考えられる。

4. まとめ

本年度は、メチオニン以外のアミノ酸に着目し、実験を行った。とくにトリプトファンは、OH ラジカルの消去以外のメカニズムで、炭素イオン照射による DSB を効果的に抑えている可能性があり、興味深い結果を示した。

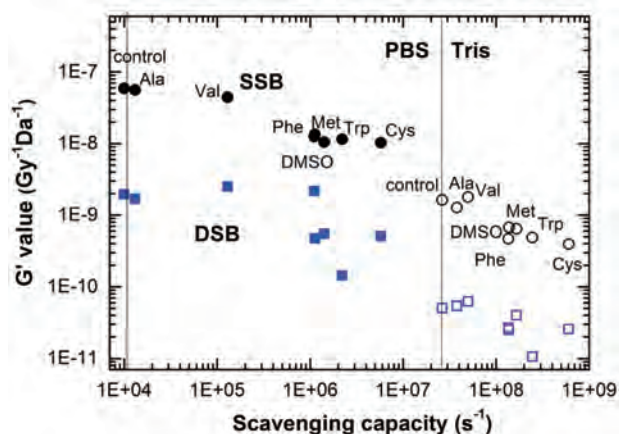


図 1. アミノ酸の OH ラジカル消去能力と DNA 損傷の関係 ; cysteine (Cys), tryptophan (Trp), methionine (Met), phenylalanine (Phe), valine (Val), alanine (Ala), dimethylsulfoxide (DMSO).

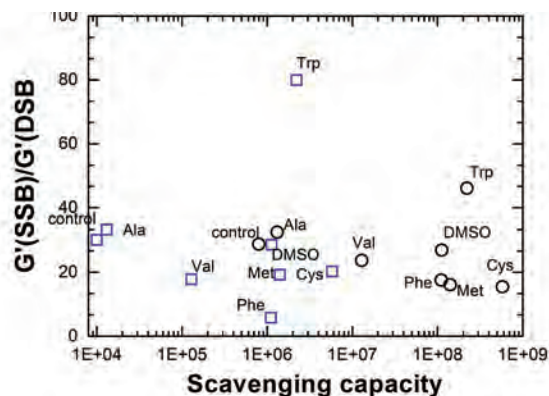


図 2. ラジカル消去能と $G'(SSB)/G'(DSB)$ PBS ; circle と Tris buffer ; square

- a. 広島がん高精度放射線治療センター
- b. 北里大学大学院医療系研究科
- c. 東海大学医学部
- d. 放射線医学総合研究所

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 Förster 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 and Fe ion beam with LET of ~90 and ~200 keV/μm, respectively. As a result, we found that these ions tend to produce more clustered AP sites compared with ⁶⁰Co γ-rays.

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、国内外でその修復性についての知見が集りつつある[1]。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[2]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[3]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

損傷部位にD,A標識を施したDNA

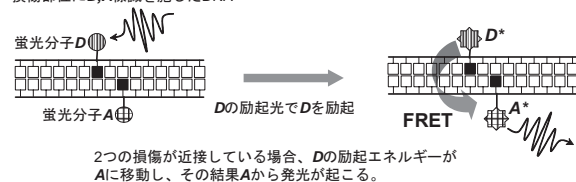


図1. FRETを用いたクラスター損傷研究の概念

DとAが異種分子の場合「hetero-FRET」、同種の場合、「homo-FRET」という。

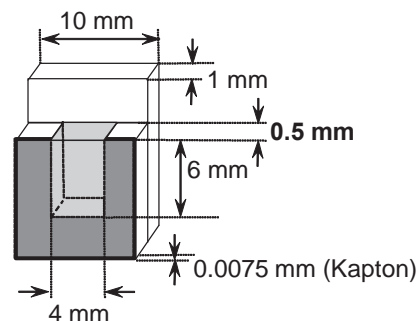


図2. DNA水溶液用照射ホルダー(上面以外PMMA製)

動(FRET)を利用した方法(図1のhetero-FRET)により、損傷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[4]、乾燥DNA薄膜試料において炭素イオンビーム(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[5,6]。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(10nm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)

DNAには、pUC19を制限酵素SmaIで切断して直鎖状にしたものを用い、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)の水溶液(10μg/μL, 0.2M Tris-HCl, pH7.5)とした。また、DNA水溶液の厚みが0.5mmとなるように図2のようなホルダーを自作し用いた。重粒子線は、炭素線135MeV/u及びFe線500MeV/uを使用した。炭素線はBFによってLETを平均~90keV/μmに調整、Fe線はBF無し(~200keV/μm)で室温照射した。照射試料溶液の入ったホルダーを鉛遮蔽容器に入れて冷凍庫で保管後、試料溶液を回収し、エタノール沈殿によって精製した。沈殿はTEに溶解し凍結乾燥した(-20°C保管)。

3. 照射DNAを用いた研究内容(今年度)

(1) 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20μLを2×蛍光標識用緩衝液20μLを加え、AP反応性蛍光剤(Alexa488, 10mM/DMSO)4μLを加え、35°Cで反応させた(1日間)。エタノール沈殿によって精製した後、Alexa488標識DNA試料の平均損傷密度:λ(千塩基対あたりの平均損傷数)をAlexa488の蛍光強度から算出した。

(2) FRET 法による AP 損傷の局在性評価

評価には (1) 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[5]。

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、Fe 線照射物の他に、コバルト 60 γ 線、及び熱・酸処理した DNA (AP がほぼランダムに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) クラスタ-損傷評価法の確立 (homo-FRET)

まず、クラスタ-AP 損傷を homo-FRET で評価できるかどうかを理論と実験の両面から調べた。熱・酸処理した DNA をランダム AP 損傷のモデルとし、損傷間隔が指数分布する (損傷がランダムに分布する) 場合の理論曲線と比較した。その結果、実験値は理論曲線に一致することが分かった。このことより、homo-FRET の値、即ち損傷の「かたまり具合」を蛍光異方性 $\langle r \rangle$ で評価できることを確認した[6]。一方、コバルト 60 γ 線の場合も $\langle r \rangle$ を測定してみたが、興味深いことに、 γ 線で生じる AP 損傷はランダムではなく、指数分布の場合の理論曲線と比較して有意にかたまりやすいことが分かった (図3)。さらに、DNA 損傷性化学物質である MMS (メチルスルホン酸メチル) 及び NCS (ネオカルチノスタチン) にも適用してみた。その結果、NCS と DNA の反応1回でクラスタ-AP が生じることは殆どないが、 λ が増加するにつれ、蛍光異方性が急激に減少する、即ち AP のかたまり具合が急激に上がることがわかった (図3) [6]。以上の結果は、homo-FRET 法が放射線や化学物質の安全性評価にも利用できることを示唆している。また、今後の重粒子線の結果を考察する上で重要な知見といえる。

(2) 照射 DNA 試料中の AP 損傷量

炭素線 (~90keV/ μ m) Fe 線 (~200keV/ μ m)、 γ 線ともに線量増加に比例して λ が増加することを確認した (図4)。吸収線量あたりの AP 損傷量は γ 線より粒子線のほうが低いが、炭素と Fe は同程度であった。

(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

同じ AP 平均損傷密度における蛍光異方性 $\langle r \rangle$ を線種間で比較すると、炭素及び Fe 線の $\langle r \rangle$ は γ 線より低いことが明らかとなった (図5)。直接効果の場合[5,7]ほど顕著ではないが、細胞模擬条件下 (直接

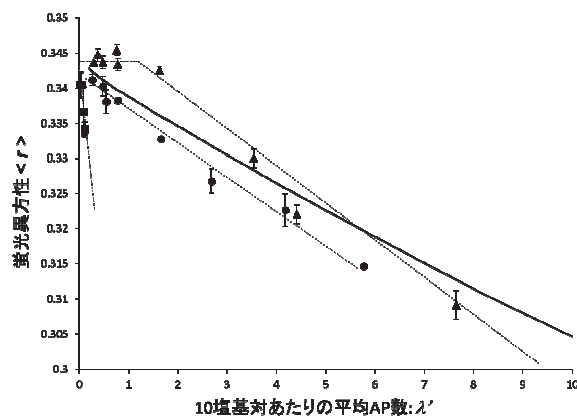


図3. Alexa488 標識された AP 損傷 DNA の蛍光異方性と AP 損傷量 (λ') の関係。コバルト 60 γ 線(●)、メチルスルホン酸メチル(▲)、ネオカルチノスタチン(■)、太線は AP がランダムに分布する場合の理論曲線[6]

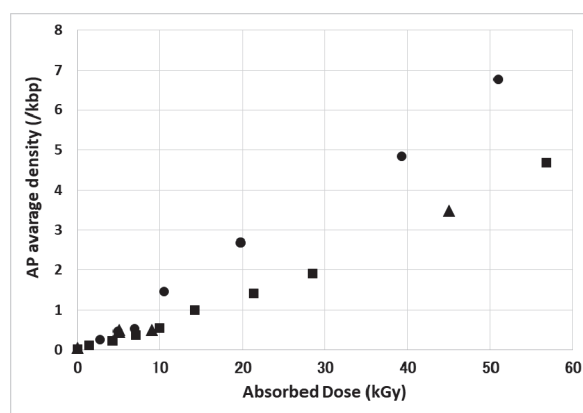


図4. γ 線(●)、炭素線(▲)、及び Fe 線(■)照射 DNA の吸収線量と AP 損傷量 (λ' : 千塩基あたりの平均 AP 損傷数) の関係 (但し Fe 線の吸収線量は正副モニタのカウント比より求めた参考値)

効果+間接効果)においても、炭素及び Fe では AP 損傷が「かたまり」やすいといえる。また、炭素より Fe の方が $\langle r \rangle$ が低い傾向があるが、Fe の方が炭素より 2 倍程度 LET が高いことを反映した結果といえる。

一方、放射線トラッカー本で生じるクラスタ-損傷が、「クラスタ-損傷」の本来の定義であるが、その評価には図5の各グラフを y 軸まで外挿し y 切片を見ればよい。y 切片は γ 線では 0.343~0.344 であるのに対し、炭素及び Fe では 0.337 程度である。また、LET が違うので単純に比較できないが、直接効果のみの場合 (炭素線 Bragg ピーク近傍、~760keV/ μ m、@TIARA)、その値は 0.317 程度 (AP 間隔に換算して 5~6 nm) と、極めて低かった (データは示していない)。細胞模擬条件下の実験であるからラジカル消去能は極めて高いが (一辺 2nm の立方体中に平均 1 個の Tris 分子がある状態)、DNA 近傍で生じた OH ラジカルは Tris と反応する前に DNA と接触しうる。しかしながら、2つ以上の OH ラジカルがほぼ同時に DNA と反応してクラスタ-AP を作る (間接効果のみでクラスタ-損傷が生じる) 確率は極めて低いと考えられる。図5で観察された $\langle r \rangle$ は様々な AP 間

隔 i に対応する r_i の「重みつき平均値」であるから、間接効果による単独 AP 損傷（クラスター化していない）が多くを占める分、直接効果によるクラスター AP の影響 ($\langle r \rangle$ を下げる効果) が $\langle r \rangle$ に反映されにくくなったと考えられる。

以上の考察から炭素や Fe などの高 LET 放射線では、低 LET の γ 線と比較してクラスター損傷の生成確率（頻度）が直接・間接効果の比率の影響を受けやすいと考えられる。一方、生細胞の核内では、細胞周期や遺伝子発現状況によって DNA 分子近傍のラジカル消去能が著しく変化するだろう（直接・間接効果の比率が変わる）。図 5 のように粒子線の種類・エネルギーによる損傷分布の特徴を FRET 等によって詳細に把握することは、ある放射線損傷構造と細胞応答を対応づける研究に寄与できるだけでなく、オーダーメイドの重粒子線がん治療や放射線リスク評価の最適化につながるといえる。

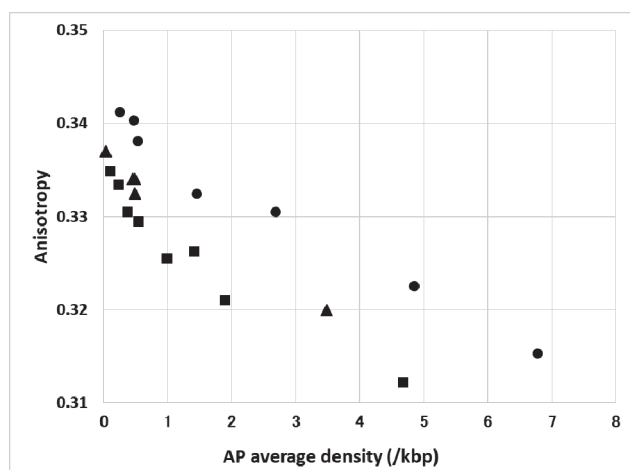


図 5. γ 線 (●)、炭素線 (▲) 及び Fe 線 (■) 照射 DNA の蛍光異方性: $\text{anisotropy} \langle r \rangle$ と AP 平均損傷密度の関係

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] E.Sage, N.Shikazono, *Free Radiacal Biol. Med.*, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.008.
- [2] H.Fujimoto *et al.*, *J. Comput. Chem.*, **26** (2005) 788-798.
- [3] N.Shikazono *et al.*, *Mutat. Res.*, **749** (2013) 9-15.
- [4] K.Akamatsiu and N.Shikazono, *Anal. Biochem.*, **433** (2013) 171-180.
- [5] K.Akamatsu *et al.*, *Radiat. Res.*, **183** (2015) 105-113.
- [6] 赤松 憲、*放射線と産業* **143** (2017) 21-25.
- [7] K.Akamatsu *et al.*, *Anal. Biochem.*, **536** (2017) 78-89.

-
- a. 量研機構・関西 (KPSI, QST)
 - b. 感染研 (NIID)
 - c. 放医研重粒子 (NIRS)

ヒト細胞における重粒子線の DNA 損傷と修復の分子生物学的解析 Molecular Biological Studies on Heavy Ion-Induced DNA Damage And Its Repair in Human Cells (17J417)

松本 義久^a、島田 幹男^a、土屋 尚代^a、加瀬 直也^a、
山崎 あかね^a、塚田 海馬^a、平山 亮一^b、下川 卓志^a
Y Matsumoto^a, M Shimada^a, H Tsuchiya^a, N Kase^a,
A Yamasaki^a, K Tsukada^a, R Hirayama^b, T Shimokawa^b

Abstract

This study sought to clarify the characteristics of heavy ion-induced DNA damage and its repair in comparison to γ -ray or X-ray. We have generated knockout cells for DNA double-strand break repair (DSBR)- or DNA damage response (DDR)-related genes from cultured human cells, HCT116 and U2OS, using CRISPR/Cas9 technology. We have also generated induced pluripotent stem (iPS) cells from normal human diploid fibroblast NB1RGB. In this study, we examined the expression and status of DSBR- or DDR-related proteins in these cells after heavy ion irradiation.

1. 研究の背景と目的

本研究は、ヒト細胞における重粒子線の DNA 損傷と修復の分子生物学的特徴を明らかにすることを目的として、平成 28 年度から開始した。

我々は、DNA 損傷、特に DNA 二重鎖切断の認識・修復の分子機構の解明と癌診断・治療への応用を目標として研究を行っている。放射線によって生じるさまざまな DNA 損傷の中で、DNA 二重鎖切断は最も重篤であり、放射線の生物影響に最も密接に関わると考えられている。DNA 二重鎖切断は主として、非相同末端結合(NHEJ)と相同組換え(HR)の二つの機構によって修復される。

NHEJは空間的に最も近接する DNA 末端同士を連結する反応と考えられる。NHEJ においては、DSB の認識に関わる Ku70、Ku86 (Ku80)、DNA-PKcs、DSB の連結に関わる DNA ligase IV、XRCC4、XLF (Cernunnos)、PAXX (XLS, C9orf142)が中心的な役割を担う。一方、HR による DSB 修復は、DSB 部位周辺と相同なもしくは同一の配列を鋳型とした合成によって行われる。HR においては、resection に関わる CtIP、Nbs1/Mre11/Rad50 複合体、ExoI/BLM 複合体、一本鎖 DNA 結合タンパク質 RPA、鎖交換タンパク質 Rad51 および RPA と Rad51 の置換に関わる BRCA1、BRCA2、PALB2 などが重要な役割を担う。また、Nbs1/Mre11/Rad50 複合体、RPA はそれぞれ ATM、ATR を介した細胞周期チェックポイントシグナルにも重要である。

我々は、XRCC4 の Ser320 のリン酸化状態を特異的に認識するウサギポリクローナル抗体を作製し、このリン酸化が放射線照射後に DNA-PK によって起こることを示した(Sharma et al. JRR 2016)。現在、ヒ

ト大腸癌細胞 HCT116 から、CRISPR/Cas9 法により、XRCC4 をはじめとする DNA 二重鎖修復(DSBR)遺伝子や p53 をはじめとする DNA 損傷応答(DDR)遺伝子欠損細胞の作製を行っている。

本研究では、これらを用いて、重粒子線に対する DSBR および DDR 関連分子の挙動を調べ、 γ 線などの低 LET 放射線とどのように異なるかを明らかにすることを目的とする。

2. 今年度の研究内容

本年度はヒト結腸がん細胞 HCT116 あるいは骨肉腫細胞 U2OS から DSBR および DDR 遺伝子欠損細胞を作製し、重粒子線照射を行い、蛍光免疫染色法、ウェスタン・ブロッティング法などにより、DSBR および DDR の挙動を調べた。

HCT116 から昨年作製した XRCC4、XLF 欠損細胞に加え、4 種の DSBR 遺伝子欠損細胞の作製を試みた。これらについては、一方のアリルのみに変異が入ったクローンしか取れておらず、文献的にも両アリルを欠損すると致死になる可能性も考えられた。一方、HCT116 および U2OS から p53 欠損細胞を作製し、シーケンシングによって欠損を確認することができた。これらを用いて照射実験を行った。

また、ヒト正常二倍体線維芽細胞 NB1RGB から RNA を用いたリプログラミングによって作製した iPS 細胞における DDR の予備的検討を行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

図 1 に HCT116、U2OS およびこれらから作製した p53 欠損細胞についての実験結果を示す。HCT116、U2OS とも野生株では 5Gy の炭素線照射 2 時間後に p53 タンパク質の若干の増加が見られた。p53 欠損細胞では、予想通り、放射線照射の有無によらず、p53 のバンドは検出されなかった。今後、野生株と p53 欠損細胞における p21、BAX、Hdm2 など p53 標的遺伝子群の発現変化の解析を行いたいと考えている。また、最近、p53 欠損細胞に GFP-p53 融合遺伝子を導入した細胞を作製した。この細胞に γ 線を照射した場合、照射後 30 分程度から GFP 蛍光強度の増強(p53 の分解抑制による蓄積を反映していると考えられる)が確認できていることから、今後、重粒子線照射後の蛍光強度変化を観察したいと考えている。

図 2 に iPS 細胞についての実験結果を示す。炭素

線 1-5Gy の照射によって KAP1 Ser824 および p53 Ser15 のリン酸化の顕著な亢進が見られた。KAP1 Ser824 のリン酸化は 1Gy 照射後に比べ、3Gy、5Gy 照射後で若干の増強とともに、バンド位置のわずかな変化が認められ、別の部位におけるリン酸化や他の翻訳後修飾などの可能性が考えられた。p53 Ser15 のリン酸化は 1Gy 照射後と 5Gy 照射後でほとんど違いが見られなかった。1Gy 照射によって p53 Ser15 のリン酸化が飽和するかどうかについては、今後の繰り返し実験が必要である。また、今後、リプログラミング前の細胞や、神経などに分化させた細胞と比較することにより、iPS 細胞の DDR の特性を明らかにしたいと考えている。

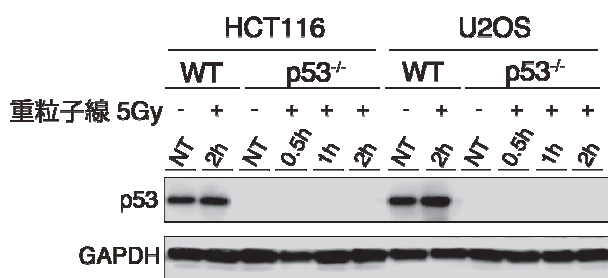


図 1 HCT116、U2OS 細胞における重粒子線照射後の p53 の挙動。ローディングコントロールとしてグリセルアルデヒド 3 リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) を同時に解析。

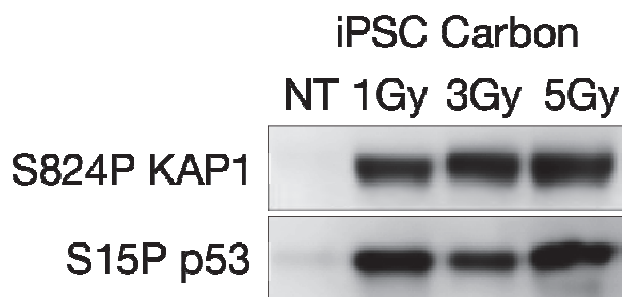


図 2 iPSC 細胞における重粒子線照射後の KAP1 Ser824 および p53 Ser15 のリン酸化状態。

- 東京工業大・科学技術創成研究院 (Tokyo Inst. Tech., Inst. Innovative Res.)
- 量研機構・放医研 (QST, NIRS)

宇宙放射線による生体ゲノム DNA 損傷および突然変異の可視化と定量に関する研究

Visualization of *In Vivo* DNA damage responses to galactic cosmic radiation

(16J418)

藤森 亮¹、劉 翠華¹、平川博一¹、

A. Fujimori, C. Liu, H. Hirakawa

Abstract

Galactic Cosmic Rays (GCR) include various high energy charged particles (HZE) in addition to photons (UV and gamma rays). The complex space radiation environment is an important factor that makes space different from the environment on earth. Increasing risk of delayed radiation effects such as carcinogenesis have been reported and concerned people who will stay for extended periods of time in this vast realm of space. It has been hypothesized that cancers are mechanistically caused by the accumulation of mutations within several distinct genes (TP53, ATM, BRCA1/2, etc.) which normally guard cellular genomic integrity from any internal and external genomic stresses (i.e. DNA damages by ionizing radiation). In animal tissue exposed to GCR, those mutations can be generated by immediate repair of on-site DNA lesions in those genes (“targeting” effects), and also can be induced indirectly by “non-targeting” effects through unknown epigenetic mechanisms. In the present project (J418), we are investigating the process of IR-induced mutation in various tissues in the mice irradiated with heavy ion particles using a novel animal model system (RaDR mice) in order to understand how “non-targeting” radiation effects contribute to the mutagenesis of the mammalian life “in Space”.

1. 研究の背景と目的

宇宙の電離放射線にはγ線に加え、さまざまな重粒子線成分が含まれる。前者に比べて後者は生物学的効果が大きいため生体への影響が無視できない。宇宙大衆化時代に向けて、宇宙放射線への被ばくのリスク、特に発がんなど晩発影響の科学的理解と合理的な被ばく線量等の管理が重要である。DNA相同組換え機構 (HR) はDNA二重鎖切断の修復に不可欠な一方、これを過剰に抑制または亢進させる遺伝的ストレス・環境ストレスは「ゲノム不安定性」を高め、ゲノム上の無差別な遺伝子突然変異頻度の増加を通じてがん遺伝子の活性化（またはがん抑制遺伝子の不活化）を促し、体細胞のがん化や悪性転化を招くと説明されている。しかしこれまで、高等動物の生体組織の中で実際にこうしたゲノム不安定性の誘導がリアルタイムに観察された例はなかった。近年米国マサチューセッツ工科大学の研究グループが、GFPの緑色蛍光を指標に生体のゲノム不安定性を評価するモデル実験動物 (RaDRマウス) を開発した。本研究の目的は、多様な宇宙放射線の中で生体効果が大きい鉄イオン線に着目し、これに曝された野生型または放射線感受性マウスの個体レベルで、様々な組織に誘導されるゲノム不安定性を評価し、宇宙放射線被ばくに特徴的な生体応答を細胞遺伝学的ならびに組織学的に明らかにすることである。

2. 昨年度までの研究内容

生体組織にユビキタな発現を示す *Rosa26* 遺伝子座位に直列の HR 基質 (*Rosa26* Direct Repeat-GFP) が導入されたトランスジェニックマウス (RaDR マウス) を、米国マサチューセッツ工科大学より放医研に導入した。RaDR マウスは、生体内で HR が生じると (2つの変異 EGFP 遺伝子が、互いの欠損部位を補う結果、緑色蛍光シグナルを発する。 *In Vivo* モデル動物による本課題研究に先立ち、同様の HR 基質がヒト大腸がん由来細胞株 (HT118) に組みこまれた *In Vitro* のシステム (RKO 細胞) を用いて「ゲノ

ム不安定性の一つの指標とされる「遅延性の DNA 相同組換え (DHR = delayed homologous recombination)」の発生頻度を測定した(課題 11J495)。垂致死線量の X 線と炭素イオン線は照射後 1 週目と 2 週目までは DHR を亢進させるが、3 週目にはバックグラウンドのレベルに戻ることが明らかになり、このときの結果が今年度の Radiation Research 誌に報告された(原著論文 1)。

3. 今年度の研究内容

ATM+/- (ヘテロ接合) RaDR (ホモ) の親どうしの自然交配によって出生した F1 マウスを SPF 動物施設で 6-8 週齢になるまで飼育し、0、0.5、1、1.5、2 Gy の γ 線、あるいは 0、0.2、0.5、1、2 Gy の鉄イオン線 (ATM+/-, N=3) または炭素イオン線 (ATM+/-, N=5~8) による全身照射を行った(表 1)。照射後さらに 1 ヶ月間実験動物棟 P1A 施設で飼育したマウス (10-12 週齢) を解剖し、脾臓、胸腺、骨髄 (大腿骨) の単核球細胞を回収してフローサイトメータ

(FCM) による解析 (10^6 細胞) を実施した。また、肝、膵、腎は固定後凍結保存し、切片標本の作製ならびに蛍光顕微鏡による画像解析を実施している。単核球細胞 (10^6 細胞) の GFP 陽性細胞の頻度(図 1) と切片の面積当たり GFP 陽性コロニーの数と面積の分布のデータの一例を示す(図 2)。放射線による間接的 HR 誘導には個体差が大きいため、さらに個体数を追加して、統計的な考察を行う必要がある。単核球の FCM 解析データから HR の自然突然変異率は 10^{-6} レベルと顕著に低く、 γ 線による誘導はせいぜい数倍であった。したがって臓器の蛍光計測において、組織全体を網羅的かつ客観的に観察する方法を検討した(図 3)。

照射時週齢 8w			
炭素線 (130 keV/ u)	0Gy	0.5Gy	1Gy
C57BL σ^7 _RaDR_ATM+/-	2	2	—
C57BL σ^7 _RaDR_ATM+/-	2	4	4
C57BL σ^7 _RaDR_ATM+/-	2	2	—
C57BL σ^7 _RaDR_ATM+/-	2	4	4
C57BL σ^7 _RaDR_ATM+/-	1	—	1

表 1. 本年度の照射実験と標本作製

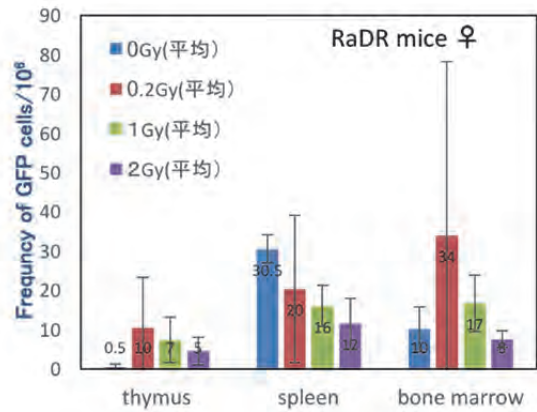


図 1. FCM 解析によるデータ。放射線による間接的 HR 誘導には個体差が見られる。

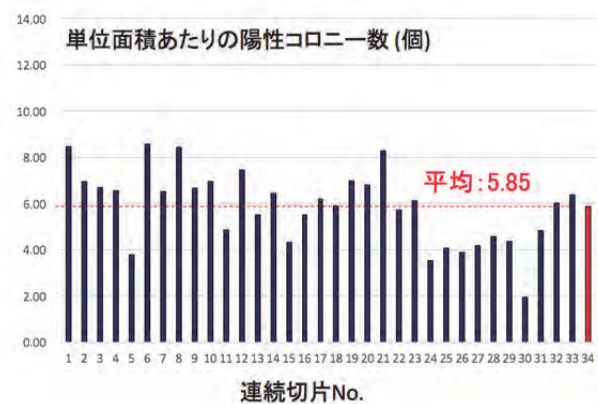


図 2. 蛍光顕微鏡による画像解析 (肝、2Gy) の結果。GFP 陽性コロニーのスライス毎の分布を示す。

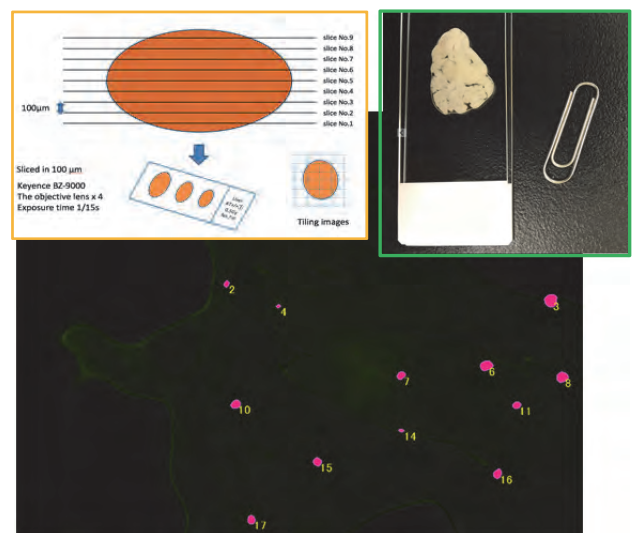


図 3. 蛍光顕微鏡画像解析。臓器は通常 100 μ m の厚切りでスライスし、偽シグナルを客観的に排除して自動カウントする条件を確立した。膵臓 (右上) については、臓器まるごとスライドガラスで挟んだ試料で、網羅的な GFP 蛍光の自動計測が可能である。

糖転移フラボノイドの重粒子線に対する防護メカニズム

Radiation protection effects of glycosylated flavonoids on heavy ion beams

(16J419)

于 嵩¹, 山下 真一¹, 上坂 充¹, 村上 健²

H. Yu¹, S. Yamashita¹, M. Uesaka¹, T. Murakami²

Abstract

Flavonoids are known as antioxidants, which reduces oxidative stress, and expected as radioprotective agent as well because of their ability to scavenge reactive oxygen species (ROS) including oxidative radicals. Glycosylation technique is recently utilized to improve solubility of flavonoids in water. Radioprotective ability of flavonoids, including glycosylated ones, toward different types of radiations must be different but still not well clarified. In this study, we focus to clarification of the radiation protection mechanism of glycosylated flavonoids under heavy ion irradiation.

Pulse radiolysis method, which a time-resolved absorption spectroscopy, was carried out at the electron beam accelerator facility LINAC of the University of Tokyo. The initial processes within a few hundreds of microseconds were observed directly.

Dilute aqueous solution of plasmid DNA was irradiated with X-rays and C ions and resultant fixed damage such as single-strand break (SSB), double-strand break (DSB) and base lesions were detected by electrophoresis.

1. 研究の背景と目的

代表的な抗酸化剤であるフラボノイドは高い抗酸化能をもち、同時に、高い放射線防護効果も期待されている。水溶性が低いフラボノイドの体内への取り込み向上のため、糖転移技術の利用が試みられている。糖転移とは、酵素による脱水縮合でグルコースをフラボノイドに導入する技術であり、体内での残留時間が長くできると報告されている [Shimoi, K., *et al.*, *J. Agric. Food Chem.* **51**, 2785 (2003)]。しかし、糖転移がフラボノイドの放射線防護効果に与え

る影響はまったく調べられていない。そこで本研究では重粒子線照射に対するフラボノイドの放射線防護作用について、ナノ秒からミリ秒にかけて起こる現象に着目することで、糖転移フラボノイドのメカニズムを明らかにすることを目指している。

昨年度はプラスミド DNA の希薄水溶液中で生じる DSB (二本鎖切断) を指標とし、X 線および重粒子線を照射した際の DSB 収率のフラボノイド微量添加による変化を調べた。

2. 今年度の研究内容

抗酸化剤としては MG ルチン (天然フラボノイドであるルチンにグルコシル基が 1 個導入されたもの) を用いた。

まず、時間分解吸収分光であるパルスラジオリシス法を東京大学原子力専攻 (東海村) の電子線加速器施設 LINAC で実施し、糖転移フラボノイドの放射線防護メカニズムのうちナノ秒からミリ秒にかけて起こる初期過程を直接観測した。フラボノイドによる OH ラジカル ($\cdot\text{OH}$) の捕捉は糖転移によって若干速くなった。また、DNA のユニット分子 (ヌクレオチド) であるデオキシグアノシンーリン酸 (dGMP) を対象とし、 $\cdot\text{OH}$ によって一度酸化された安定化前の dGMP ラジカルのゆるやかな還元 (化学回復) も明瞭に観測することができた。

次に、プラスミド DNA の希薄水溶液を用い、一本鎖切断 (SSB)、二本鎖切断 (DSB)、塩基損傷といった安定化した変異を、電気泳動法により検出および定量する取り組みも始めた。プラスミド DNA は通常 super coiled と呼ばれる状態になっているが、SSB が生じると open circular に、DSB が生じると linear にそれぞれ形状が大きく変化するため、電気泳動により容易に分離することができ、定量の精度及び感度が高い。さらに、塩基損傷も塩基除去修復酵素

(Nfo, Nth, Fpg)の基質特異性に応じて SSB に変換することで検出できる。

プラスミド DNA は、大腸菌 (*E. coli* JM109) を培養して準備した。一般的なプロトコルでは抽出過程でイソプロパノールやエタノールを、冷凍保存で Tris-EDTA バッファをそれぞれ使用する。これらの物質はすべて $\cdot\text{OH}$ と高い反応性があり、除去しない限りは微量の抗酸化剤の添加効果が見えてこない。そこで、抽出したプラスミド DNA のバッファを透析によりリン酸バッファへと置換し、添加する抗酸化剤以外の $\cdot\text{OH}$ 捕捉剤を除去することに取り組んできた。

3. 今年度の研究成果

50 μs 以内の光吸収変化を追跡することにより、 $\cdot\text{OH}$ の MG ルチンとの反応の速度定数を決定した。

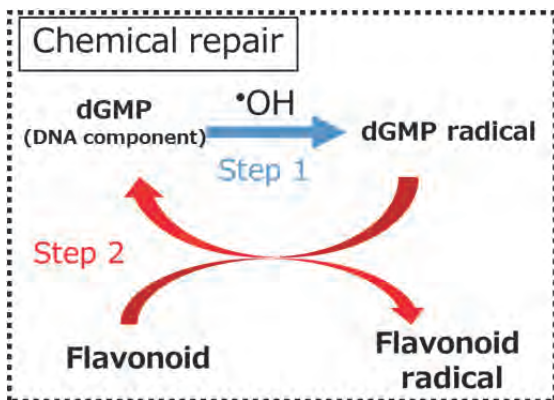


Fig. 1: A scheme of chemical repair of oxidized dGMP by a flavonoid (MG-Rutin) observed by pulse radiolysis.

化学回復を観測する際には、まず $\cdot\text{OH}$ が確実に dGMP と反応するよう、MG ルチンの濃度は dGMP に対して十分低くした (図 1 のスキームを参照)。具体的には dGMP 濃度を 1.5 mM、MG ルチン濃度を 50-100 μM とした。この結果、まず数マイクロ秒以内に dGMP と $\cdot\text{OH}$ との反応が観測でき、この生成物がその後数十マイクロ秒の間にゆっくりと還元されていく様子が観測できた。これは、 $\cdot\text{OH}$ に酸化された dGMP が、MG ルチンにより還元され、つまり、化学反応で回復したと言える。

図 2 には希薄水溶液中で X 線照射した際の、プラスミド DNA の線量-効果曲線を示してある。透析により大幅に放射線感受性が向上 (G_{SSB} : $2.4 \times 10^{-11} \rightarrow 2.6 \times 10^{-9}$ mol/J) できていることが分かる。抗酸化剤の微量添加の機能を正しく評価するためには、こうした透析が重要であることが分かる。なお、縦軸が $1/e = 37\%$ になる線量 D_{37} Gy から、標的モデルに基づいて SSB 収率 G_{SSB} mol/J が次の式から $\circ\circ$ mol/J と算出された。

$$G_{\text{SSB}} = [\text{DNA}] / (\rho D_{37}) \quad (1)$$

ここで ρ kg/dm³ は試料の密度。[DNA] mol/dm³ はプラスミド DNA の (分子としての) 濃度である。

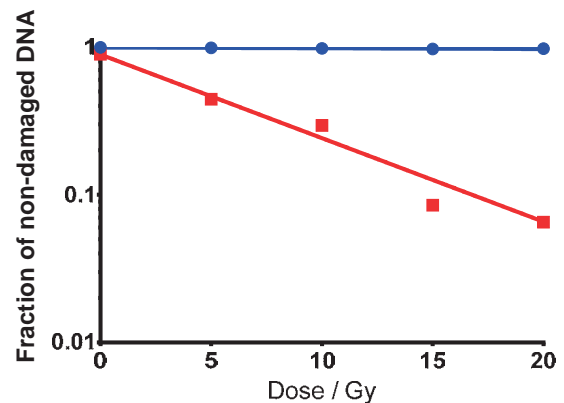


Fig. 2: Dose response of plasmid DNA in dilute aqueous solutions under X-ray irradiation. Red and blue symbols are data with and without dialysis.

今後は透析手法を確立し、その上で化学回復を含めた糖転移フラボノイドの放射線防護効果を明らかにしていく。

¹ 東大院・工 (Sch. Eng., Univ. Tokyo)

² 量研機構・放医研 (NIRS, QST)

Optimizing intensity modulated particle therapy via rational combination of physical and biological approaches (17J420)

G. O. Sawakuchi^a, C. H. McFadden^a, D. B. Flint^a, S. J. Bright^a, Y. Furusawa^b, S. Kodaira^b and Teruaki Konishi^b

Abstract

The goal of this project is to evaluate the role of deficiencies in DNA repair pathways and particle therapy (PT) response. We exposed five cell lines (M059J, M059K, H1299, H460 and BxPC-3) to 6 MV x-rays, protons (100 MeV: 1.3, 2.8 and 11.1 keV/μm), He-ions (150 MeV/u: 2.2, 6.9 and 13.4 keV/μm) and C-ions (290 MeV/u: 13.5, 28.1 and 61.4 keV/μm) for clonogenic cell survival assessment. The response of the cell lines were then characterized in terms of the relative biological effectiveness (RBE). The RBE of these cell lines ranged from 0.86-1.5 for protons, 0.9-1.3 for He-ions, and 0.76-3.3 for C-ions. Our data on RBE indicated that different cell lines respond widely differently to PT beams. We further demonstrated that DNA repair deficiencies play a major role in the response of cell lines to PT beams. Particularly, our data suggest that high-LET inactivates non-homologous end joining repair making cells rely more on homologous recombination repair.

1. Background and objectives

Toxicity to critical structures near target volumes limits the curative potential of radiotherapy (RT). Currently there are no patient-specific biological strategies to reduce toxicity while preferentially increasing the radiation kill effect within the target. This proposal describes one such strategy by synergistically exploiting the biophysical properties of particle therapy (PT) beams and homologous recombination repair (HRR) deficiency (HRR⁻), with HRR⁻ resulting from either pharmacologic inhibition or tumor mutations.

Current PT in clinical practice uses proton or carbon- (C) ion beams. Ion beams such as C- and He- ions inherently produce very high microscopic energy depositions at the tumor location and hence are characterized by high linear energy transfer (LET). Recent studies suggest that the relevance of HRR over non-homologous end joining repair (NHEJR) increases as a function of LET.¹⁻⁶ We hypothesize that the different responses of cells to different LETs can be exploited in PT by precisely producing regions of high-LET in the tumor volume and low-LET in healthy tissue.⁷⁻⁹ We believe that manipulating the LET will allow us to manipulate the physical proximity of DNA lesions and inactivate NHEJR within the tumor volume but not in healthy tissues. This would make tumors rely more on HRR allowing to combine PT with HRR deficiency to enhance tumor control without detriment to healthy tissue. Also, if HRR is indeed more relevant in tissues exposed to higher-LET, then patients with tumors deficient in this pathway (e.g. those with BCRAness or germline BCRA1/2 mutations) would respond better to PT than to conventional RT with x-rays. Our long-term goal is to combine PT with HRR⁻ to improve tumor control and reduce toxicity. During the first year of this proposal we acquired relative biological effectiveness (RBE) data of cell lines that are from different histologies and have different mutations in DNA repair genes.

2. Activities and results in FY 2017

2.1 Irradiations

We performed experiments with mono-energetic He 150 MeV/u and C 290 MeV/u beams at HIMAC. For each beam we exposed cells to 3 LET values including 2.2, 6.9 and 13.4 keV/μm (He 150 MeV/u) and 13.5, 28.1 and 61.4 keV/μm (C 290 MeV/u). For reference, we also exposed the cell lines to proton 100 MeV beams (1.3, 2.8 and 11.1 keV/μm) and 6 MV x-rays at the MD Anderson Cancer Center.

2.2 Cell lines

We used M059J, M059K, H1299, H460 and BxPC-3 cell lines to correlate known anomalies in their DNA repair pathways with their response to PT. These cell lines were from sarcoma, brain, pancreas, and lung that are (1) HRR⁻; (2) defective in NHEJR; or (3) overexpress RAD51 or BRCA1. Cell lines have been authenticated and tested for mycoplasma contamination prior shipping to HIMAC.

2.3. Clonogenic cell survival

We plated the cells in either 6-well plates or T12.5 flasks at least 8 h prior to irradiations. Cells were then irradiated with absorbed doses ranging from 0 to 5 Gy. After incubation for 7-14 days, cells were fixed, stained and colonies with ≥ 50 cells were counted.

2.4. Results

To determine the role of NHEJR we used isogenic glioblastoma M059K and M059J cells, proficient and deficient in DNA-PKcs, respectively. We calculated the sensitization enhancement ratio at 10% survival fraction, which was defined as the ratio of the efficiencies to reduce the survival fraction to 10% for a given knockdown (KD) relative to the wild type: $SE_{10\%} = (0.1/D_{10\%}^{KD}) / (0.1/D_{10\%}^{wild})$. $SE_{10\%}$ characterizes the sensitivity of a knockdown relative to the wild-type. NHEJR-deficient cells are more sensitive to radiation than NHEJR⁺ cells (Fig. 1A). $SE_{10\%}$ decreases as LET increases indicating that the radiosensitization effect due to NHEJR⁻ becomes smaller. Additionally, we calculated $RBE_{10\%} = D_{10\%}^{x-ray} / D_{10\%}^{LET}$, where $D_{10\%}^{x-ray}$ and $D_{10\%}^{LET}$ are the doses to reduce the surviving fraction to 10% for 6 MV x-rays (reference radiation) and 61.4 keV/μm C-ions, respectively. $RBE_{10\%}$ characterizes the cell sensitivity relative to x-rays. We found that $RBE_{10\%}$ of NHEJR⁻ cells (M059J) varies less as a function of LET than NHEJR⁺ cells (M059K) (Fig. 1B). To further determine the role of NHEJR and HRR in radiation-induced damage, we used the HT1080 knockdown cells to investigate the role of NHEJR and HRR in cell survival after proton irradiation. The $SE_{10\%}$ trend for the HT1080 NHEJR⁻ cell qualitatively agrees with that for M059J (NHEJR⁻) cell showing a decrease in radiosensitization as LET increases (Fig. 1C). Additionally, our data shows that the $SE_{10\%}$ is constant for HRR⁻ cells (Fig. 1C) and that HRR⁻ cells are

less sensitive than NHEJR⁻ cells. We found that the RBE of HRR⁻ cells are higher than that for NHEJR⁻ cells and that the RBE increasing rate is also higher for HRR⁻ cells than that for NHEJR⁻ cells (Fig. 1D). These indicate that the contribution of HRR increases as LET increases – even for proton beams. These results indicate that NHEJR is the main repair pathway for low-LET radiations^{4,10} but our data also shows that the yield of NHEJR decreases as LET increases while HRR remains constant. Thus, as the LET increases the relevance of HRR over NHEJ increases.

In Table 1 we listed the cell lines according to

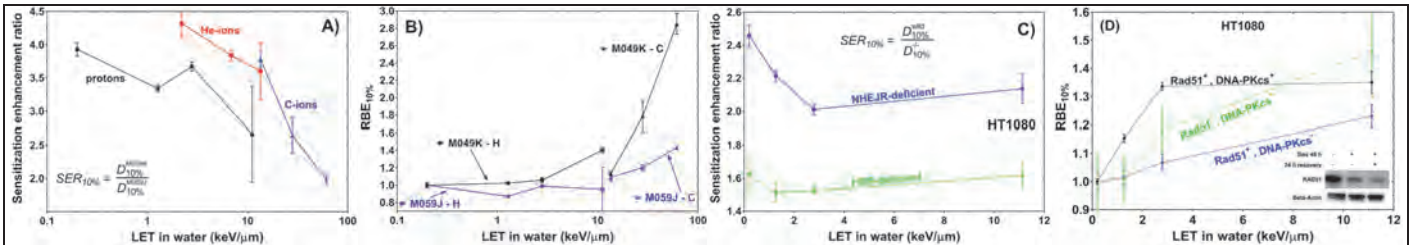


Fig. 1. Sensitization enhancement ratio (defined in the text) for: A) M059K,J isogenic cells exposed to 6 MV x-rays, protons and 61.4 keV/μm C-ions; and C) HT1080 cells exposed to 6 MV and x-rays and protons. RBE calculated for 10% survival fraction ($RBE_{10\%}$) for: C) M059K,J; and D) HT1080, HT1080 (DOX) and HT1080-DNA-PKcs^{-/-}. HT1080 (DOX) cells were incubated for 48 h with 0.1 μg/ml doxycycline in cell medium, which provided partial depletion of RAD51.

Table 1: Dose to reduce the survival fraction to 10% ($D_{10\%}$) for 6 MV x-rays, and RBE for 10% survival fraction ($RBE_{10\%}$). Cell lines are listed according to ascending $D_{10\%}$ values for the 6 MV x-rays. X-rays and protons experiments were performed in triplicates and repeated at least four times. C-ions experiments were performed at least in duplicates and repeated two times. Colonies with more than 50 cells were counted using an in-house developed imageJ plugin that is optimized for each cell line.

Cell	$D_{10\%}$ (Gy)					$RBE_{10\%}$					
	x-rays	x-rays	Proton 100 MeV			He 150 MeV/u			C 290 MeV/u		
	0.2 keV/μm	0.2 keV/μm	1.3 keV/μm	2.8 keV/μm	11.1 keV/μm	2.2 keV/μm	6.9 keV/μm	13.4 keV/μm	13.5 keV/μm	28.1 keV/μm	61.4 keV/μm
M059J	1.442 ± 0.016	1.00 ± 0.02	0.87 ± 0.02	0.99 ± 0.02	1.0 ± 0.3	1.11 ± 0.05	1.14 ± 0.02	1.19 ± 0.03	1.09 ± 0.04	1.20 ± 0.03	1.43 ± 0.02
H460	4.48 ± 0.06	1.00 ± 0.02	0.955 ± 0.015	1.04 ± 0.02	1.29 ± 0.05	1.12 ± 0.02	1.136 ± 0.017	1.32 ± 0.03	1.40 ± 0.02	1.60 ± 0.03	2.33 ± 0.04
M059K	5.67 ± 0.13	1.00 ± 0.03	1.02 ± 0.024	1.06 ± 0.03	1.40 ± 0.03	1.01 ± 0.02	1.17 ± 0.03	1.29 ± 0.15	1.13 ± 0.03	1.79 ± 0.18	2.85 ± 0.12
H1299	6.4 ± 0.2	1.00 ± 0.05	0.86 ± 0.04	0.90 ± 0.04	1.41 ± 0.08	0.98 ± 0.08	0.90 ± 0.04	0.90 ± 0.04	0.76 ± 0.09	1.14 ± 0.11	1.73 ± 0.06
BxPC3	6.9 ± 1.1	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.02 ± 0.19	1.08 ± 0.18	1.2 ± 0.5	1.4 ± 0.3	2.3 ± 0.6	3.3 ± 0.6

^aDepartment of Radiation Physics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ^bNational Institute for Quantum and Radiological Science and Technology, Chiba, Japan.

- Olsson G, Czene S, Jenssen D, Harms-Ringdahl M. Induction of homologous recombination in the hprt gene of V79 Chinese hamster cells in response to low- and high-LET irradiation. *Cytogenet Genome Res* 2004;104:227-31.
- Grosse N, Fontana AO, Hug EB, et al. Deficiency in Homologous Recombination Renders Mammalian Cells More Sensitive to Proton Versus Photon Irradiation. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 2014;88:175-81.
- Liu Q, Ghosh P, Magpayo N, et al. Lung Cancer Cell Line Screen Links Fanconi Anemia/BRCA Pathway Defects to Increased Relative Biological Effectiveness of Proton Radiation. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 2015;91:1081-9.
- Gerelchuluun A, Manabe E, Ishikawa 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.
- Fontana AO, Augsburg MA, Grosse N, et al. Differential DNA repair pathway choice in cancer cells after proton- and photon-irradiation. *Radiother Oncol*

2015;116:374-80.

6. Liu Q, Underwood TSA, Kung J, et al. Disruption of SLX4-MUS81 Function Increases the Relative Biological Effectiveness of Proton Radiation. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 2016;95:78-85.

3. Conclusions

We corroborated data on RBE indicating that different cell lines respond widely differently to PT beams. We further demonstrate that DNA repair deficiencies play a major role in the response of cell lines to PT beams. Particularly, our data suggest that high-LET inactivates NHEJR making cells rely more on HRR.

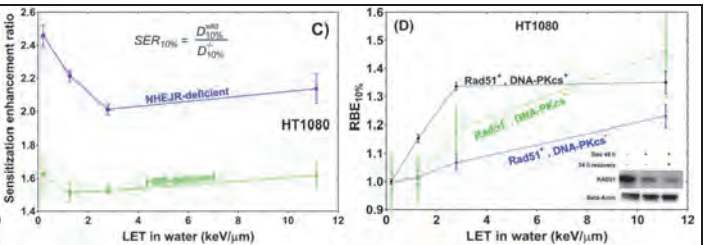


Fig. 1. Sensitization enhancement ratio (defined in the text) for: A) M059K,J isogenic cells exposed to 6 MV x-rays, protons and 61.4 keV/μm C-ions; and C) HT1080 cells exposed to 6 MV and x-rays and protons. RBE calculated for 10% survival fraction ($RBE_{10\%}$) for: C) M059K,J; and D) HT1080, HT1080 (DOX) and HT1080-DNA-PKcs^{-/-}. HT1080 (DOX) cells were incubated for 48 h with 0.1 μg/ml doxycycline in cell medium, which provided partial depletion of RAD51.

Table 1: Dose to reduce the survival fraction to 10% ($D_{10\%}$) for 6 MV x-rays, and RBE for 10% survival fraction ($RBE_{10\%}$). Cell lines are listed according to ascending $D_{10\%}$ values for the 6 MV x-rays. X-rays and protons experiments were performed in triplicates and repeated at least four times. C-ions experiments were performed at least in duplicates and repeated two times. Colonies with more than 50 cells were counted using an in-house developed imageJ plugin that is optimized for each cell line.

Cell	$D_{10\%}$ (Gy)					$RBE_{10\%}$					
	x-rays	x-rays	Proton 100 MeV			He 150 MeV/u			C 290 MeV/u		
	0.2 keV/μm	0.2 keV/μm	1.3 keV/μm	2.8 keV/μm	11.1 keV/μm	2.2 keV/μm	6.9 keV/μm	13.4 keV/μm	13.5 keV/μm	28.1 keV/μm	61.4 keV/μm
M059J	1.442 ± 0.016	1.00 ± 0.02	0.87 ± 0.02	0.99 ± 0.02	1.0 ± 0.3	1.11 ± 0.05	1.14 ± 0.02	1.19 ± 0.03	1.09 ± 0.04	1.20 ± 0.03	1.43 ± 0.02
H460	4.48 ± 0.06	1.00 ± 0.02	0.955 ± 0.015	1.04 ± 0.02	1.29 ± 0.05	1.12 ± 0.02	1.136 ± 0.017	1.32 ± 0.03	1.40 ± 0.02	1.60 ± 0.03	2.33 ± 0.04
M059K	5.67 ± 0.13	1.00 ± 0.03	1.02 ± 0.024	1.06 ± 0.03	1.40 ± 0.03	1.01 ± 0.02	1.17 ± 0.03	1.29 ± 0.15	1.13 ± 0.03	1.79 ± 0.18	2.85 ± 0.12
H1299	6.4 ± 0.2	1.00 ± 0.05	0.86 ± 0.04	0.90 ± 0.04	1.41 ± 0.08	0.98 ± 0.08	0.90 ± 0.04	0.90 ± 0.04	0.76 ± 0.09	1.14 ± 0.11	1.73 ± 0.06
BxPC3	6.9 ± 1.1	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.02 ± 0.19	1.08 ± 0.18	1.2 ± 0.5	1.4 ± 0.3	2.3 ± 0.6	3.3 ± 0.6

- Krämer M, Scholz M. Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose. *Phys Med Biol* 2000;45:3319-30.
- Wilkens JJ, Oelfke U. Fast multifield optimization of the biological effect in ion therapy. *Phys Med Biol* 2006;51:3127-40.
- Giantsoudi D, Grassberger C, Craft D, Niemierko A, Trofimov A, Paganetti H. Linear energy transfer-guided optimization in intensity modulated proton therapy: feasibility study and clinical potential. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:216-22.
- Takahashi A, Kubo M, Ma H, et al. Nonhomologous End-Joining Repair Plays a More Important Role than Homologous Recombination Repair in Defining Radiosensitivity after Exposure to High-LET Radiation. *Radiat Res* 2014;182:338-44.

炭素イオン以外の重イオンビームによるがん治療の可能性を探るための生物学的基礎研究
Fundamental studies for the quantum scalpel of cell-killing effect on normal/tumor cell lines
irradiated with different ion species and LET values.

(17J421)

鈴木雅雄、 崔星

M. Suzuki, S.Sai

We have been studying the biological effects on normal human cells and tumor cell lines irradiated with different ion beams, such as helium, carbon, neon, oxygen and silicon ions. Our final goal is to identify ion species for highly profitable heavy-ion radiotherapy as the quantum scalpel. The first year of the project we focused on the radio-sensitivity of normal human cells and tumor cell lines irradiated with the split-dose irradiations for 3 consecutive days at 24-hour intervals. Two different normal human fibroblasts and 8 tumor cell lines with different origins were irradiated with the doses, which obtained 30-50% of the survivals by the single irradiation doses, using carbon ions (13keV/μm, 73keV/μm), oxygen ions (21keV/μm), neon ions (30keV/μm, 80keV/μm) and silicon ions (55keV/μm, 80keV/μm). After irradiations, cells were assayed by the colony-forming method and detected as a reproductive cell death. The preliminary results showed the surviving fractions each ion and LET value were reduced exponentially during 3 consecutive irradiations and the different trend in radio-sensitivities for each cell line was observed at the beams with comparatively higher LET values (73-80keV/μm) among carbon, neon and silicon ions.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重イオンによるがん治療の最適な治療スケジュール構築のためには、重イオン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、現段階において生物実験データを基にしたスタンダードと成り得る分割照射法の知識は乏しい。また、生物学的基礎研究という観点からも、重イオン照射可能な実験施設の制約や実験施設ごとに異なるビームの特性のわずかな違いが生物影響へ大きく反映するために、重イオンに対する放射線生物学的効果の一般化された見解が得られていると言いは難しいのが現状である。

本研究課題は平成 28 年度までの研究成果を引き継ぎ、炭素イオンによるがん治療の更なる高度化及び炭素イオン以外の核種によるがん治療の可能性を明らかにすべく、ヒトがん細胞株の致死効果とヒト由来正常細胞の致死効果と晩発効果(遺伝子突然変異)の二面から、よりよくがん細胞を殺傷しかつ正常細胞への悪影響

を最小限度に抑える量子メス照射法(イオン種・エネルギー・分割法など)を確立するに必要不可欠な生物学的基礎実験データを集積することを目的として計画した。実験は、種々の核種のイオンビームの致死効果を放射線損傷の修復性ととも解析し、がん治療に適した核種の検索、核種・エネルギーと腫瘍の種類との特異性の解明を目指す。そのために必要な分割照射法として、(1) 24 時間間隔の長時間分割照射に対する生物効果、(2) 0から3時間程度の短時間分割照射に対する生物効果(Elkind recovery)、を感受性の異なるヒト由来のがん細胞株および正常細胞を用いて明らかにする。同時に正常細胞の遺伝子突然変異を指標として重粒子線の晩発影響を調べ、がん細胞を効率よく殺傷しかつ正常細胞への晩発影響を最小限度に抑える照射法を明らかにする。がん細胞に関しては、特に難治がんである以下に示すヒト由来がん細胞株を用いて、

- 1) 放射線難治がんである脳中枢神経系腫瘍に対する炭素イオン以外のイオン種を用いたがん治療の可能性
 - 2) これまでの拡大ブラッグピークを用いた炭素イオンビーム照射法では治療適用外であった悪性胸膜中皮腫に対する回転ガントリーと三次元スポットスキニング照射法による多門最適化法の新しい治療法としての可能性
- を明らかにするための重イオン照射効果を検証する。

2. 前年度までに得られている結果のまとめ

本研究課題は、平成 29 年度を初年度としてスタートした。そのため今年度を得られた実験結果は次項に記載する。

3. 今年度の研究内容及び結果

平成 29 年度に配分された 3 日間の連続照射(24 時間間隔の分割照射)に関して、炭素イオン(290MeV/n)、酸素イオン(350MeV/n)、ネオンイオン(400MeV/n)、シリコンイオン(490MeV/n)それぞれバイナリーフィルターを用いて異なる 2 種類の LET 値のビーム(酸素イオンについては 1 種類)に対して単一照射で細胞生存率が 30-50%となるように一回線量を設定し、その線量を 24 時間間隔で 3 日間連続照射した。細胞致死効果は、コロンニ形成法による増殖死を検出した。用いた細胞は、

すべて公的な細胞バンクより購入したヒト由来正常細胞 2 種、脳中枢神経系腫瘍由来細胞株 2 種、悪性胸膜中皮腫由来がん細胞株 5 種、その他 1 種を用いた。イオンビームは、炭素イオンが 13keV/μm (binary filter 0 mmH₂O 厚)と 73keV/μm (binary filter 146.15 mmH₂O 厚)、酸素イオンが 21keV/μm (binary filter 0 mmH₂O 厚)、ネオンイオンが 30keV/μm (binary filter 0 mmH₂O 厚)と 80keV/μm (binary filter 130.95 mmH₂O 厚)、シリコンイオンが 55keV/μm (binary filter 0 mmH₂O 厚)と 80keV/μm (binary filter 101.99 mmH₂O 厚)、をそれぞれ用いた。

今年度はそれぞれのイオン種について 1-2 回のマシントイム配分だったため、プレリミナリーなデータではあるが、得られた結果を図 1 に示す。何れのイオン種・LET・細胞腫に対しても 1-3 連続照射による細胞生存率

は指数関数的に減少していることが判った。各イオン種に対して用いた細胞種にバラツキがあるため明確なことを言うことは出来ないが、比較的高 LET 値(73-80keV/μm)の炭素、ネオン、シリコンイオンを比較すると、細胞間の変動はネオンイオンが小さい傾向にある。平成 30 年年度以降実験回数を増やし、がん細胞の修復性(Elkind recovery)や正常細胞の遺伝子突然変異の実験データと合わせて総合的にイオン種・LET 値と各細胞株の感受性を比較検討し、がん治療に適した核種の検索、核種・エネルギーと腫瘍の種類との特異性の解明を目指す。

放医研放射線障害治療研究部粒子線基礎医学研究 T

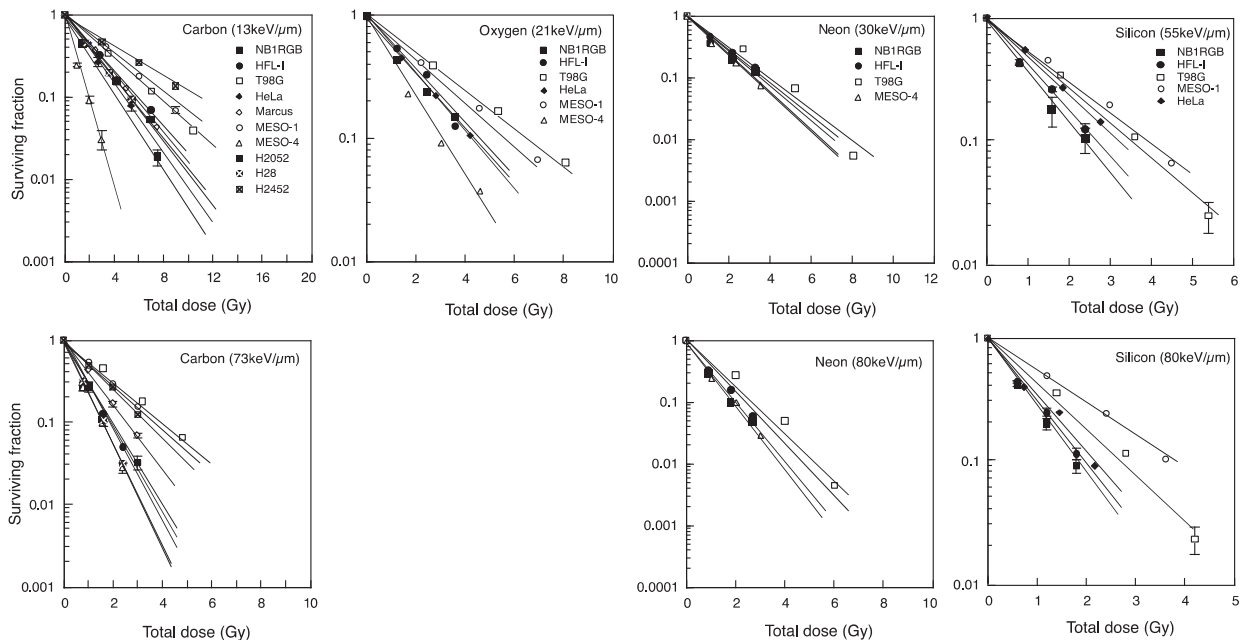


図 1. 起源の異なるヒト正常細胞とがん細胞株に対する 3 日間の連続照射 (24 時間間隔の分割照射) の細胞致死効果。イオンビームは、炭素イオンが 13keV/μm (binary filter 0 mmH₂O 厚)と 73keV/μm (binary filter 146.15 mmH₂O 厚)、酸素イオンが 21keV/μm (binary filter 0 mmH₂O 厚)、ネオンイオンが 30keV/μm (binary filter 0 mmH₂O 厚)と 80keV/μm (binary filter 130.95 mmH₂O 厚)、シリコンイオンが 55keV/μm (binary filter 0 mmH₂O 厚)と 80keV/μm (binary filter 101.99 mmH₂O 厚)を示す。エラーバーが付いたデータは、2 回の独立したマシントイムの平均値とその標準偏差を示す。

[17J422] Determination of the collaborative efforts and interaction of different mechanisms in the DNA repair of low and high LET radiation induced damage in *Bacillus subtilis* spores (CO-REPAIR)

Ralf Moeller^a and Akira Fujimori^b

Background, motivation and objectives of CO-REPAIR

All terrestrial organisms have evolved mechanisms to maintain genomic integrity in the face of extreme environmental stresses. One class of microorganisms (the so-called extremophiles) is known to survive extreme environmental (and even extraterrestrial) conditions including of high doses of ionizing radiation. The results reinforced the notion that survival after high doses of ionizing radiation does not depend on a single mechanism or process, but instead is multifaceted. Many identified genes affect either DNA repair or the cellular response to oxidative damage. However, contributions by secondary and even tertiary mechanisms or pathways involved in other key physiological processes are also evident.

Within the research project CO-REPAIR is aimed to study the several DNA repair mechanisms (e.g., spore photoproduct lyase (SP lyase), nucleotide excision repair (NER), base excision repair (BER), recombinational repair (HR), DNA integrity scanning protein (DisA), phosphodiesterase activity, translesion synthesis (TLS), transcription-coupled repair (TCR), interstrand cross-link (ICL) repair), mismatch repair, MMR) as single knockout cell lines as combined with an additional mutation in NHEJ. A major focus will lay on the identification of the collaborative and supporting efforts of other DNA repair mechanisms in the process of NHEJ as the major DNA double strand break (DSB) repair pathway. With this project, spores of *Bacillus subtilis* 168 (from wild-type and selected knockout mutants) will be used to systematically analyze their impact in spore survival, germination and outgrowth behavior (e.g., DPA release) and repair kinetics (e.g., DNA DSB repair via electrophoresis).

For studying the DNA repair of irradiated spores, an integrated systems approach will be 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 radiation exposure. Two heavy ions, such as Helium (high LET) and Iron (high LET) ions will be used to study spore

survivability, changes in the genome arrangement (mutagenesis) and analyses of the germination capability.

This is attributable to the formation of clusters of damage that result in two or more DNA lesions along the tracks, i.e., the physical path of the applied ionizing radiation in a cell (Fig. 1).

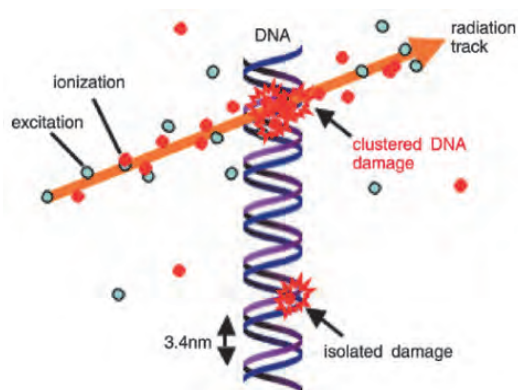


Fig. 1 DNA is damaged due to ionization or excitation caused by high LET radiation.

Materials and methods

For studying the DNA repair by spore photoproduct lyase (SP lyase), nucleotide excision repair (NER), base excision repair (BER), recombinational repair (HR), DNA integrity scanning protein (DisA), phosphodiesterase activity, translesion synthesis (TLS), transcription-coupled repair (TCR), interstrand cross-link (ICL) repair), mismatch repair (MMR) or non-homologous end joining (NHEJ) of *B. subtilis* spores after exposure to low and high LET particles during germination and outgrowth an integrated systems approach will be used. With this project, spores of *B. subtilis* 168 (from wild-type and selected knockout and deletion mutant strains) is and will be used to systematically analyze their impact in spore survival and repair kinetics.

Results of CO-REPAIR

Our first preliminary data show that DNA repair mutant spores, lacking in both non-homologous end joining (NHEJ) and base excision repair (BER), are more sensitive to He

particle radiation than the respective single (NHEJ or BER) repair-deficient strain (**Fig. 2**).

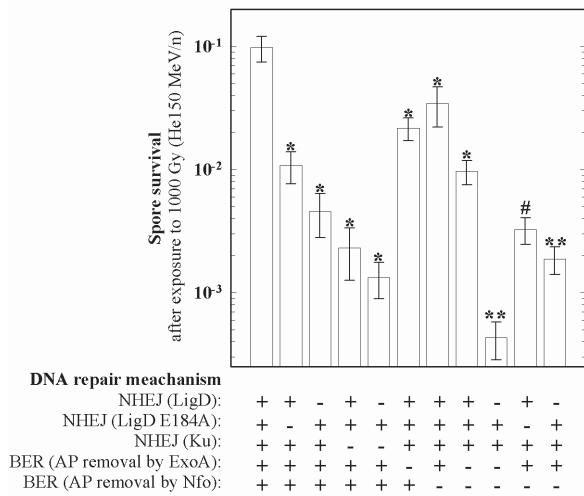


Fig. 2 Spore survival of LigD E184A (catalytic residues responsible for the ligation activity of LigD in NHEJ), Δ LigD (DNA repair polymerase/ligase, NHEJ), Δ Ku (DNA-end-binding protein, NHEJ), Δ ExoA (apurinic / apyrimidinic endonuclease, BER), Δ Nfo (spore-specific AP endonuclease IV, BER) deficient strains after exposure to 1000 Gy of He particle irradiation (150 MeV/n, LET: 2.2 keV/ μ m). * significant different than the wild-type, ** significant different than the Δ LigD and Δ ExoA-Nfo strains, # significant different than the LigD E184A strain (P value of 0.05).

The absence of ExoA and/or Nfo in deletion mutant strains of *B. subtilis* sensitized the spores to He radiation that damage spore DNA through generation of AP sites and strand breaks, suggesting that BER should be active to repair the lesions during spore germination and outgrowth that have accumulated during spore dormancy. The action of these AP endonucleases on AP sites renders a gap; accomplishment of AP site repair would require a polymerization step to close the gap with a ligase activity to seal the final nick. Here LigD could potentially participate in BER since this enzyme has shown to efficiently fill a single nucleotide gap on AP-DNA (de Ory et al., 2016). The ligation functions of LigD could be necessary and sufficient for ‘short patch’ BER of AP sites during spore germination and outgrowth together with the *B. subtilis* AP endonucleases Nfo and/or ExoA. Therefore, the bacterial LigD complex had been exclusively involved in the repair of DSB through the NHEJ pathway; the results presented here are suggestive of a potential participation of this protein in bacterial BER as

well. Altogether, our first results suggest that the role of the ATP-dependent ligase domain is not restricted to the final strand closure after HZE particle irradiation and paving the way to future works aimed to decipher the interplay with other DNA repair proteins of the NHEJ and/or BER pathway after irradiation.

The research project CO-REPAIR is designed to provide new insights in interaction and teamwork on spore-specific and universal DNA repair mechanisms.

Previous studies have indicated that in both pro- and eukaryotic cells or under highly scavenging conditions mimicking those for ROS scavenging in the cell, one fourth of the lesions induced in DNA by low LET radiation can be ascribed to direct effects increasing up to 80% for high LET particles. Lethal and mutagenic effects induced by ionizing radiation are thought to be the result of DNA damage caused during the course of irradiation. Spore DNA resides in the innermost spore compartment, the core, and dormant spores of *B. subtilis* possess a complex arsenal of protective attributes in the core.

Spore DNA damage can also be repaired during germination via a number of different pathways; however there has been no systematic study of the relationship and “teamwork” between different DNA repair mechanisms in spores’ resistance to low and high LET radiation.

Outlook

Additional / future experiments testing HZE particle irradiation with particles carrying energies in the range of 150 – 500 MeV/n are needed to analyze the regulation and interaction of the global response during early and late stages of spore germination and outgrowth, where DNA repair genes interacting the restoration of the genomic integrity.

Also further studies on the nature of the heavy ion irradiation-induced damage (differentiation of direct versus indirect caused) to the spore are needed to obtain detailed information on spore ionizing radiation resistance.

^aGerman Aerospace Center, Radiation Biology Department, Cologne, Germany; ^bNational Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

高 LET 粒子線トラック構造の免疫染色法による可視化と粒子種依存性
Distribution of 8-OHdG, an oxidation product of DNA, induced by high-LET radiations
(16J424)

伊藤 敦^a、古橋亜司^a、大内章央^a、平山亮一^b、富田雅典^c、古澤佳也^b
A. Ito^a, A. Furuhashi^a, F. Ouchi^a, R. Hirayama^b, M. Tomita^c, and Y. Furusawa^b

Abstract

The observation of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) distribution using an immuno-staining method was carried out for a DNA-lipid complex sheet in expecting to estimate the contribution of the penumbra area with low LET characteristics in a track structure of heavy ions. By irradiating DNA sheet set parallel to ion beams, fluorescence dots originated from 8-OHdG were clearly detected along a beam path with discontinuous pattern. This observation supports that low LET damage is actually produced and contributes to biological effects of high LET radiation. Since the 8-OHdG was generated discretely, we defined two parameters, size (the width of fluorescence dots) and interval (the distance between adjacent dots). The LET and ion species dependence of these parameters showed that with increasing atomic weight the size and interval increased. Further comparison at a constant LET also confirmed this observation. The increase of the size probably reflects the larger penumbra area for high atomic weight ions. However the larger distance between adjacent dots for higher atomic weight ions seems difficult to interpret.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本課題は、高 LET 放射線の生物作用がそのトラック構造と密接に関係しているとの観点から、高 LET 放射線の特徴をトラック構造に沿って生成される DNA 放射線産物（塩基損傷及び二重鎖切断）を可視化した画像に基づいて検討を行う。このために 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG と略記) 及び DNA 二重鎖切断 (dsb と略記) に関与する抗体を用いた免疫染色を培養細胞、DNA フィルムについて試み、それらの分布を、粒子種及び LET に依存した生物作用と関連づけることを目的とする。

高 LET 放射線のトラック構造は、一般に電離密度の高い中心部の core と周辺部の低 LET 領域である penumbra に分けて考えられている。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。我々は LET が 440keV/μm の高 LET 領域において、OH ラジカル

に由来する間接作用が致死の約 50%¹⁾、LET が 1298 keV/μm の超高 LET においても細胞死の 39%²⁾が間接作用に帰することを報告したが、これらの結果は penumbra の寄与の重要性を示唆している。penumbra の領域を粒子種、LET に依存して特定できれば、より直接的に高 LET 線の生物作用と penumbra の関係を知ることができる。これまでに、penumbra 領域を可視化するために、OH ラジカルによる DNA 酸化的損傷 8-OHdG 生成の空間分布を免疫染色法によって求める方法の開発を行ってきた。試料として水不溶性の DNA シート (DNA と脂質の複合体シート)³⁾と培養細胞を用い、均一な DNA シート作製法の開発、照射した DNA シートでの 8-OHdG 検出法の工夫、培養細胞での 8-OHdG と dsb の同時観察法の検討などを行った。その結果、粒子トラックに由来すると考えられる蛍光ドットを観察することができた。

1) A. Ito et al., *Radiat. Res.*, **165**, 703 (2006).

2) R. Hirayama et al., *Radiat. Res.*, **171**, 212 (2009).

3) 岡畑恵雄、川崎剛美、*未来材料*, **3**, 46 (2003).

2. 昨年度までの結果

1) DNA シートにおける 8-OHdG 由来蛍光ドットの定量化

DNA シートに対し垂直に照射することによって、粒子由来と思われる 8-OHdG の蛍光ドットが観察される。蛍光ドットの強度とサイズ (面積) の定量化を画像処理ソフト (Image-Pro Plus, Media Cybernetics, Inc.) を用いて試み、それらの計測値の粒子種及び LET 依存性を求めた。予備的ではあるが、“同一粒子種では LET の小さい方が、同一 LET では軽い粒子の方が蛍光強度が大きい”傾向が見られた。LET の小さい方が OH ラジカル由来の損傷が大きいと解釈できるが、粒子種、LET を増やして確認する必要がある。

2) DNA シートにおける粒子飛跡に沿った

8-OHdG 生成の検出

DNA シートに対して水平に照射して粒子飛跡に沿った 8-OHdG 生成分布を観察した。Ar と Ne について検出でき、重い Ar の方が生成がより離散的であることがわかった。

3. 今年度の研究内容と成果

今年度は水平照射による飛跡に沿った損傷検出について実験を集中した。非常に薄い DNA シートに水平に入射する粒子の確率を増やすため、昨年度より大幅に照射線量を増やした（粒子によるが 400~800Gy）。その結果、以下の粒子種、LET について飛跡に沿った 8-OHdG 生成を確認することができた。

C (290MeV/u)	LET : 13, 80 keV/μm
Ne (400MeV/u)	LET : 30, 200 keV/μm
Si (490MeV/u)	LET : 55keV/μm
Ar (500MeV/u)	LET : 90, 200 keV/μm
Fe (500MeV/u)	LET : 200 keV/μm
Fe (200MeV/u)	LET : 440 keV/μm

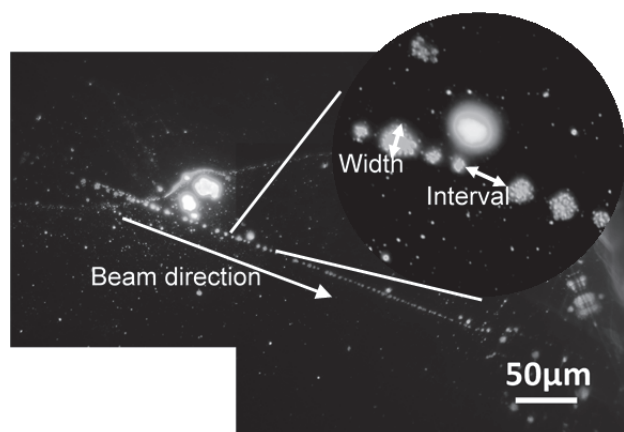


Fig. 1. Discrete generation of Fluorescent dots originated from 8-OHdG along incident beam in DNA sheet irradiated with ions of an LET of 440 keV/μm. Inserted picture shows enlarged part of a beam. The definition of interval and width of fluorescence dots is also illustrated in the inserted picture.

図 1 は Fe ビーム (LET 440 keV/μm) についての画像である。ビームに沿って離散的に蛍光ドットが観察された。これは 8-OHdG が離散的に生成されていることを示している。その一部を拡大した画像を右上に挿入した。蛍光ドット内にはさらによく見るとドットが集積していることがわかる。蛍光ドット間隔と蛍光ドットの

大きさ (幅) を図のように定義し、粒子種と LET ごとに計測した結果を図 2 まとめた。

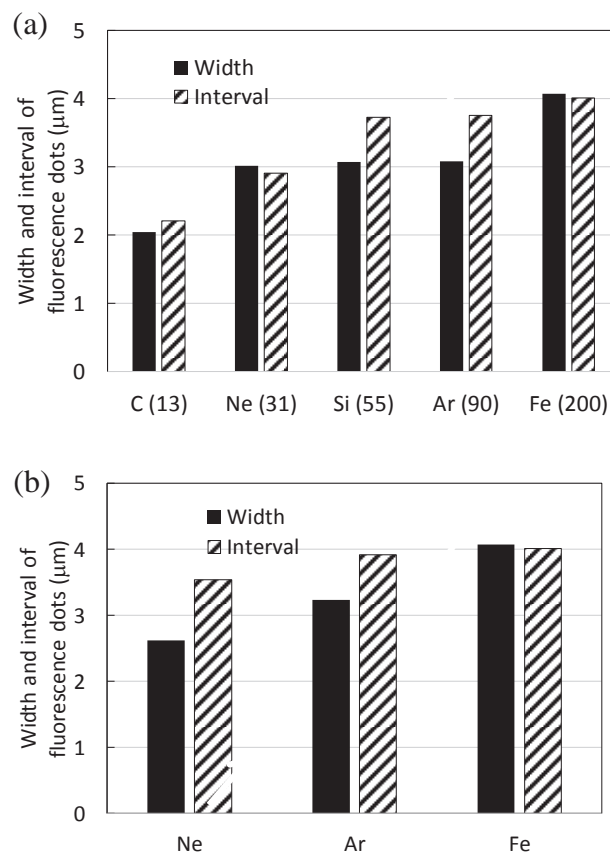


Fig. 2. Width and interval of fluorescence dots in DNA sheet irradiated with various LET and ion species. (a) Ion species and LET dependence under the condition without binary filers (values in the parentheses indicate LET); (b) Ion species dependence at a constant LET of 200 keV/μm

重い粒子種の方が、蛍光ドットの大きさも間隔も大きくなることが判明した。大きさの増大は、penumbra 領域の増大によって説明可能であるが、間隔については、LET の増大によって間隔はむしろ短くなるのが想定されたため、放射線化学の研究者とも連携して原因を探りたい。

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

Biological Effects of Mixed Beam Exposure in Human Fibroblasts (17J425)

M. Hada^a, A. Takahashi^b, Y. Furusawa^c and P. Saganti^a

Abstract

On future missions to Moon and Mars, exposure to galactic cosmic rays (GCR) and solar particle events (SPE) are significant concerns for astronauts' health. High-LET heavy ions are particularly significant in causing various biological effects, including cell inactivation, genetic mutations and cancer induction. Although the effects of individual ion species on human cells have been investigated extensively, little is known about the effects of exposure from mixed beam irradiation. To address this, we exposed human fibroblasts cells to helium ions followed by C-ions and analyzed chromosomal damage using the whole-chromosome fluorescence *in situ* hybridization (FISH) technique during the first cell division after irradiation. We also studied repair kinetics of DNA double-strand breaks induced by mixed beam.

1. Background and objective

The yield of chromosomal aberrations (CA) has been shown to increase in the lymphocytes of astronauts after long-duration missions of several months in space (1-3). Chromosome exchanges, especially stable translocations, are positively correlated with lymphoma, leukemia and some solid tumors, and are therefore a potential biomarker of cancer risk associated with radiation exposure (2-5). Extensive studies have been carried out on the induction of chromosomal aberrations by low- and high-LET radiation in human lymphocytes, fibroblasts, and epithelial cells exposed *in vitro* (6-9). The results, which are consistent with computational model predictions, establish chromosome aberrations as an LET-sensitive tool for predicting damage from single ion exposures (10-11). However, there is a lack of data on chromosome aberrations induced by mixed field beams such as those expected in space. Such expanded studies with mixed beams with mission equivalent-low doses are needed to help assess radiation risks for astronauts.

NASA has been interested in Galactic Cosmic Ray (GCR) simulation exposure with mixed beams of several ion species; there is a great interest to expose sample with 2 beams simultaneously or sequentially to predict space radiation. We have tried proton plus Fe-ion and proton plus Si-ion mixed beam exposure experiment in NASA Space Radiation Laboratory (NSRL) in Brookhaven National Laboratory, NY, USA during 2016. Preliminary results show that chromosome aberrations with sequential exposure of 2 beams are more than additive of single beams. Since it is not feasible to give two beams simultaneously at NSRL, we exposed samples with proton first then switch beam to Fe- or Si-ions. Switching beams took 2-5 mins.

We have known that fractionated exposure between

2 exposures give us different results than continuous exposure. Previous experiments with relatively high dose of proton plus Fe ions showed more than additive effects with 30 min interval exposure (12), and fractionated low dose Fe beam exposure showed synergistic effects with 0.5- 4 hr intervals (9). It is not clear that our preliminary results obtained at NSRL in 2016 are due to the effect of mixed beams or the effect of fractionated exposure. Therefore we are eager to utilize the opportunity at HIMAC to expose samples with 2 beams with switching beam with different time intervals to collect more information about the mixed beam exposure effects on human cells.

Our major objective in this study is to assess the effect of mixed beam on induction of CA in human fibroblast, whether additive or synergistic effect. We tested helium and carbon-ions (2 hr intervals between the exposures), with the beam ratio of the doses predicted to receive in a typical 3 years Mars mission. Experimental results of the proposed investigation are expected to provide the knowledge to develop and utilize mixed field irradiation protocol (GCR-simulation) and that can combine with single beam studies to validate and further improved cancer risk models for assessing the radiation risk to astronauts in future missions.

2. Research activities in FY2017

We exposed human 82-6hTERT normal skin fibroblast cells to helium ion (150 MeV/n) or carbon ions (290 MeV/n) with several doses to get dose response for each ion. For the mixed beam, cells were exposed to helium-ions followed by carbon-ions with 2 hr intervals.

Machine time: December 2, 2017

He (1hr) and C-ion (1hr)

2.1. Chromosome aberrations study

Cells were grown as a monolayer in T25 flasks and exposed in horizontal position. Exposure dose and combinations are shown in Table 1. A total of 20 samples were collected. Chromosomes were collected with the premature chromosome condensation method in the first mitosis. CA yield was measured with 3-color fluorescent *in situ* hybridization (FISH) chromosome painting.

Table1. Exposure doses of He- and C-ion exposure for chromosome collection.

Exposure	Dose (Gy)
Control	0
He(150 MeV/n)	0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4
C (290 MeV/n)	0.01, 0.03, 0.06, 0.09, 0.12, 0.2, 0.4
He + C	0.1+0.03, 0.2+0.06, 0.3+0.09, 0.1+0.12, 0.4+0.12

2.2. DNA repair study

Cells were exposed in chamber slides with 5 degree angle. Exposure dose and combinations are shown in Table 2. Cells were fixed at 0.5, 3 and 6 hrs after exposure. A total of 18 samples were collected.

Table 2. Exposure doses of He- and C-ion exposure for DNA repair study.

Exposure	Dose (Gy)
Control	0
He(150 MeV/n)	0.1, 0.4
C (290 MeV/n)	0.12
He + C	0.1+0.12, 0.4+0.12

3. Results

3.1. Chromosome aberrations

Figure 1 shows the example of FISH images of human fibroblast cells. Sample analysis is in progress. Preliminary results from the samples which have been analyzed is shown in figure 2. For each sample, at least 1,000 cells were scored. The frequency of chromosome aberrations in the painted chromosomes are evaluated as the ratio between aberrations scored and total cells analyzed. Standard errors for aberration frequencies will be calculated assuming Poisson statistics. This preliminary result indicates that sequential exposure of He- and C-ion in 2 hr intervals does not show additive nor synergistic effects.

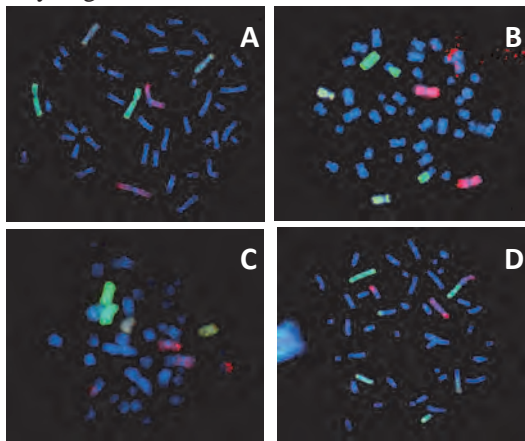


Fig. 1. Example of FISH image of human fibroblasts exposed to C-ions. Chromosome 1 – red; chromosome 2 – Green; chromosome 4 – Yellow. Normal cell (A), simple exchange (B) simple exchange-dicentric (C) and complexed exchange (D).

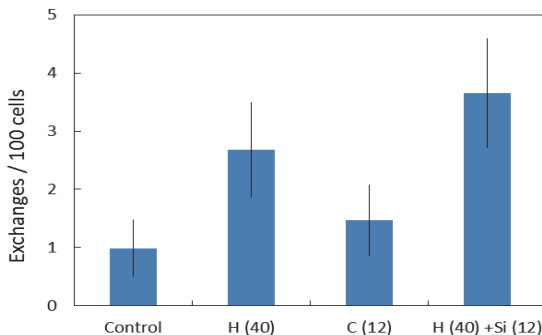


Fig. 2. Whole genome equivalent frequency of chromosome aberrations detected with 3 color FISH technique in human

fibroblast exposed to He- and C-ions. Data is presented as means \pm standard errors.

3.2. DNA repair

Chamber slides were stained with the probes of several DNA damage repair proteins, such as γ H2AX and p53BP1. Analysis of the chamber slides are in progress.

4. Future plan

- 1) Analysis of all chromosome samples will be completed and dose response slopes for each ion will be obtained.
- 2) Statistical analysis will be performed to investigate whether mixed beam has additive or synergistic effects.
- 3) DNA repair kinetics will be compared of the damages induced by single beam to the mixed beam.

5. References

1. George, K.A. et al (2001) *Radiat. Res.* 156, 731-738.
2. George, K.A. et al (2005) *Radiat. Res.* 156, 731-738.
3. George, K.A. et al (2013) *Mutat. Res.* 756, 165-169
4. Alpen, E.L. et al (1993) *Radiat. Res.* 88, 132-43.
5. Bonassi, S. et al (2008) *Carcinogenesis* 29, 1178-83.
6. George, K.A. et al (2009) *Radiat. Res.*, 171, 752-763.
7. Hada, M. et al (2011) *Mutat. Res.* 716, 76-83.
8. George, K.A. et al (2013) *Radiat. Res.*, 180, 25-33.
9. Hada, M. et al (2014) *Radiat. Res.* 182, 368-379.
10. Plante, I. and Cucinotta, F.A. (2011) In Mode, C.B. (ed) *Medicine and Other Fields of Science* ISBN 978-953-307-427-6. InTech, Rijeka, Croatia. doi: [10.5772/15674](https://doi.org/10.5772/15674)
11. Ponomarev, A.L. et al (2014) *Radiat. Res.* 181, 281-292.
12. Hada, M. et al (2007) *Radiat. Environ. Biophys.* 46, 125-129.

^aPrairie View A&M University, Radiation Institute for Science & Engineering, ^bGunmaUniversity, Heavy Ion Medical Center, ^cNIRS

Study of HeLa cell death rate loaded with combination of platinum salts, betamethasone, deoxyglucose irradiated by fast C⁶⁺ atomic ions

16J462 (February 2018)

Usami^a, Y. Furusawa^b, R. Hirayama^b, K. Kobayashi^a, C. Le Sech^c

Abstract

Loading cancerous cells with molecules able to potentiate the effects of radiation therapy, for the therapeutic purpose in the treatment of cancer, has been proposed since a long time ago. Many studies are presently devoted to investigate the possibility to induce a significant radiosensitization by molecules, or nano-particles, made of high-Z atoms - gold or platinum -.

Some years ago we have shown that the combination with heavy atoms like platinum, gold or gadolinium and irradiation by fast ions - C⁶⁺ or He²⁺ - augment the induction of damages in biomolecules, like DNA, or increases the cell death rate of HeLa cell line. In this approach the augmented cell injuries are mainly mediated by additional free radicals HO^o creation. Further details are available in the references [1, 2, 3, 4, 5]. Alternative approach to achieve the cell radiosensitization, using X-rays, based on a metabolic target have been proposed. Among them the decrease of the ATP production by 2-deoxyglucose - 2DG - or inhibition of the nuclear factor NF-kB have been reported [6]. The metabolic approach offers the benefit that the inhibition of ATP or NF-KB is relatively specific to the cancerous cells.

1 Purpose

The aim of the present work is investigate the possibility to augment the cell death by combinations of molecules containing a high-Z atom platinum salt : chloroterpyridine platin -PtTC - with a glucocorticoid : betamethasone - BM - ,which is known to inhibit NF-KB, and 2-deoxyglucose 2-DG, an inhibiteur of cell glycolysis.

HeLa cells line, have been loaded, before irradiation, with two by two combinations of BM, 2-DG molecules and - PtTC- .

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.

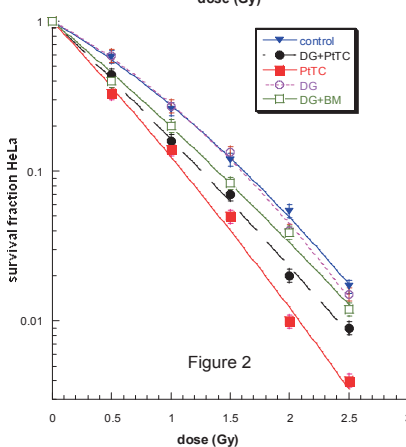
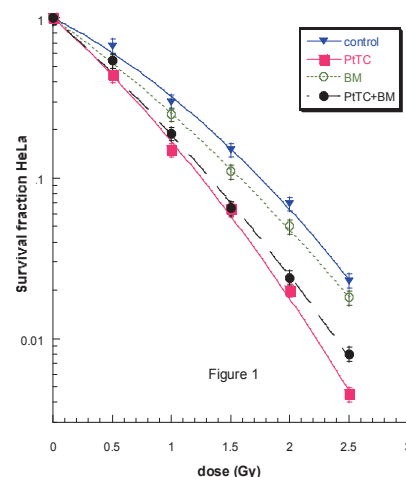
Cervical cancer cell line HeLa have been incubated with PtTC salt - 350 μ M - before irradiation during 6 hours or (and) betamethasone 0.2 μ M, and 2-DG at a larger concentration of 6 mM.

No toxicity at the cellular level was observed in presence of the different molecules.

Irradiation at HIMAC. Irradiations of cells by C⁶⁺ ions with initial energies set at 290 MeV/amu and LET around 70 keV/ μ m were performed in the SOBP mode. For irradiation, the flasks were fixed in a sample holder, perpendicularly to the beam and irradiated under atmospheric conditions at room temperature. More details concerning the experimental conditions can be found in [4, 5] and references therein.

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 figures 1, 2 illustrate the enhancement of the cell death rate of HeLa in presence of platinum salt (PtTC 350 μ M , filled red circles) irradiated by carbon beam ions at 290 MeV/amu-. Open squares represent the cell death rate with betamethasone alone 0.2 μ M. The filled black circles display the

result for the combination of PtTC + betamethasone in fig 1 and PtTC + 2-DG in fig 2.

The results demonstrate that the larger enhancement induced in the cell death is obtained in presence of PtTC molecules, compared to the smaller enhancement, but significant, observed with betamethasone about twice less than with the platinum salt. It is of interest to point out that betamethasone is currently used in medical treatment.

The presence of deoxyglucose does not augment the cell death compared to the control.

An interesting finding is relative to the combinations of molecules PtTC + BM or PtTC + 2-DG. In both combinations the survival fraction is larger than when only PtTC is added. Combination of two molecules, that present separately a role of radiosensitizers by different mechanisms, induces less radiosensitizing effects in total compared to situation when only one molecule –PtTC- is present.

4 Discussion

Proposed Interpretation. The increase in the cell death rate when PtTC is present is related to the Auger effect in the high-Z atom induced by secondary electrons along the ion track. The emission of the secondary electrons produces a dense cluster of water radicals HO° in the close atom vicinity. The large oxydative stress has been proposed to explain the increase of the cell death rate when high-Z atoms are present [5]. Experiments made in presence of the free radical scavenger DMSO confirm that the cell death is in its major part free radical HO° mediated.

The current enhancement observed with betamethasone is in favour of the consequence of the inhibition of NF-Kappa-B. The decrease of the cell defences appears to be an interesting possibility to induce a radiosensitization of this cell line.

To interpret the unexpected result relative to the combination of molecules we make the hypothesis that any molecule added to the cell behave also as a scavenger. Radiosensitization is a competition between radiosensitizing effects $\text{EF}(A)$ of a molecule -A- and its scavenging rate. This can be written $\text{EF}(A) = \text{RS}(A) - \alpha[\text{HO}^\circ]$ where RS is the rate of radiosensitization and $\alpha[\text{HO}^\circ]$ stand for the scavenging rate, including concentration of A and rate constant of the capture reaction ($A + \text{HO}^\circ$). $\text{EF}(A) > 0$ when A is a radioenhancer. If a larger concentration [HO] is achieved by combination with another molecule -PtTC- the free radical concentration augment $[\text{HO}^\circ] \gg [\text{HO}]$ as a result $\text{EF}(A) < 0$. Molecule A behaves as a protector in presence of the PtTC and the rate of the cell death is less than when only PtTC is present.

5 Projects

Experiments have been proposed for 2018 aiming for the decrease of cell defences by

inhibition of the ATP production. It is well known that cancerous cells necessitate more glucose to produce the ATP by glycolysis pathway (Warburg effect). We plan to combine cells with bromopyruvate that is known to inhibit the glycolysis. Hence this molecule will perturb the energy production, preferentially in cancerous cell. This allow a metabolic targeting of the cells. The cell line that will be considered is HeLa.

6 Conclusion

The present study shows that the combination of salts containing platinum atoms, potentiate irradiation by carbon ions in HeLa cell line. Significant enhancement of the cell death rate can be obtained with the combination of the corticoid betamethasone, though at smaller efficiency.

The combination of platinum salt and corticoid does not give an augmented radiosensitization. This reveal an interesting finding : a molecule might behave as a radiosensitizer or a protector via scavenging effects depending on the HO° concentration i.e. of the ionizing particles. Benefit of radiosensitizers should be more important with low LET radiations like gamma-rays or proton.

^aPhoton Factory KEK, ^bNIRS, ^cParis Sud Univ (France)

References

- [1] N. Usami, K. Kobayashi, Y. Furusawa, and C. Le Sech
Nanobiomaterials in Cancer Therapy Chapter 14
Edited by A Grumezescu, Elsevier (2016)
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-42863-7.00014-1> 471
- [2] K. Kobayashi, N. Usami, E. Porcel, S. Lacombe, C. Le Sech. *Mutation Research* 704, 123–131 (2010).
- [3] C. Le Sech, K.Kobayashi, N.Usami, Y. Furusawa, E. Porcel and S.Lacombe. *Nanotechnology* 23, 078001 (2012).
- [4] 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)
- [5] N. Usami, Y. Furusawa, K. Kobayashi, S. Lacombe, A Reynaud-Angelin, E. Sage, Ting-Di Wu, A. Croisy, J-L. Guerin-Kern and C. Le Sech, Mammalian cells loaded with platinum-containing molecules are sensitized to fast atomic ions. *IJRB* 84 603-611 (2008).
- [6] Magne N, Toillon R -A, Bottero V, Didelot C, Van Houtte P, Gérard J-P, Peyron J-F 2006 NF-kB modulation and ionizing radiation: mechanisms and future directions for cancer treatment. *Cancer Letters* 231 158–168

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、鈴木基史^a、鶴澤玲子^a、劉 翠華^a、松藤成弘^a
R. Hirayama^a, M. Suzuki^a, A. Uzawa^a, C. Liu^a, 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 90-438 keV/ μ m 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 Ar-, Si- and C-ions at 90 keV/ μ m. Similarly, we checked it using Fe-, Ar- and C-ions at 196 keV/ μ m and using 500 MeV/n Fe - and 200 MeV/n Fe-ions at 438 keV/ μ m. 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

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 90、196 ならびに 438 keV/ μ m にした場合での粒子種の違いによる細胞生存率の結果では、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、統計的な解析は実験回数不足により至っていない。

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、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 2 種での粒子種依存性は無い可能性がある。

3. 今年度の研究内容

平成 29 年度は計画 3 年目にあたるが、今年度は実験を実施しなかったため、過去 2 年分のデータをまとめた。

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

これまでに得られた 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。LET 値は PHITS コードにより計算した。各 LET で複数の粒子種を使用し、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/ μ m)	H27-28 年利用粒子種
90	C290, S490, Ar500
196	C290, Ar500, Fe500
438	Fe500, Fe200

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した。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 90、196 ならびに 438 keV/ μ m 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 1-3 にまとめた。LET 値にかかわらず、oxic および hypoxic 下での粒子種の違いや初期加速エネルギーの違いによる生物効果は、生存率曲線の形からは観察されなかった。LET が 90 keV/ μ m を超えるような高 LET 領域では粒子種・加速エネルギーの違いによる細胞致死効果は観察されなかったため、今後はさらに低 LET 領域での放射線の線質影響を調べていく予定である。

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 依存性な OER の変化を粒子種間で比較した (図 4)。同一 LET において、粒子種間の OER 値に違いが観察された (統計的な検定は行っていない)。傾向としては軽い粒子種の方が、同一 LET 値において小さい OER 値を示した。

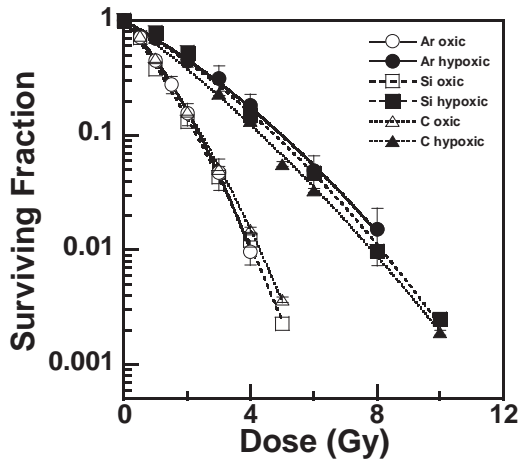


図 1. 同一 LET 値 (90 keV/μm) における粒子種依存性。黒塗りシンボルは低酸素下での照射実験。Mean ± s.d.

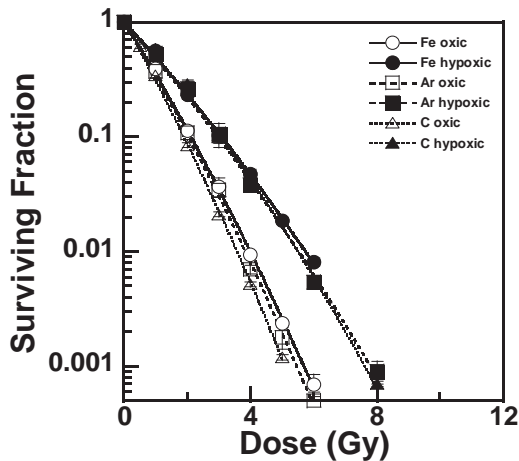


図 2. 同一 LET 値 (196 keV/μm) における粒子種依存性。黒塗りシンボルは低酸素下での照射実験。Mean ± s.d.

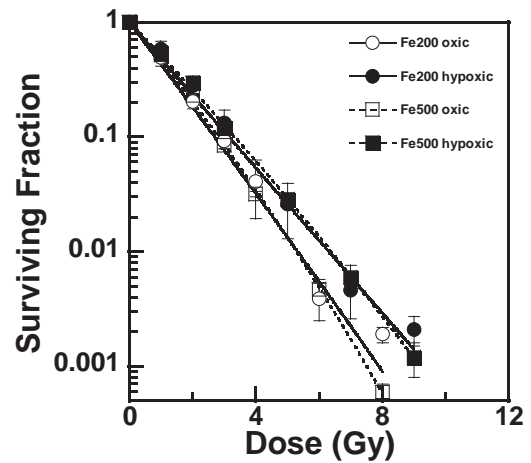


図 3. 同一 LET 値 (438 keV/μm) における初期加速エネルギーの違う粒子線効果。黒塗りシンボルは低酸素下での照射実験。Mean ± s.d.

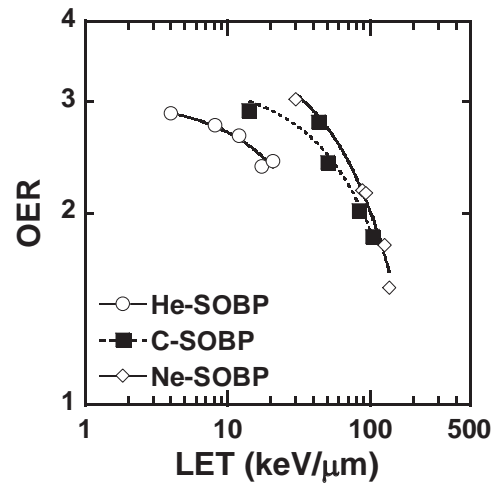


図 4. SOBP ビームによる細胞生存率から求めた OER の LET 依存性。Mean ± s.e.

^a 量研機構・放医研 (NIRS, QST)

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、下川卓志^b、清水喜久雄^c

Y.Matuo^a、T.Shimokawa^b、K.Shimizu^c

Abstract

It has been established that irradiation with higher linear energy transfer (LET) increases lethality and mutagenicity more than that with lower LET. However, the characteristics specific to carbon ion beam have not yet been elucidated. 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). Carbon ion beam was generated from synchrotron in HIMAC.

We examined the spectrum of mutations induced by carbon ions with an LET of 13 and 25 keV/μm and compared the results with our previous ones obtained with an LET of 107 keV/μm. Our findings showed a tendency for not only high-LET but also low-LET carbon ions to cause more small deletions or insertions than gamma-ray irradiation.

We also examined the spectrum of mutations induced by carbon ions with an LET of 13 and 25 keV/μm and compared the results with our previous ones obtained with an LET of 107 keV/μm. Our findings showed a tendency for not only high-LET but also low-LET carbon ions to cause more small deletions or insertions than gamma-ray irradiation.

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。

粒子線照射による生体効果の研究、特に細胞致死及び突然変異生成に関する基礎的なメカニズムの解明のために、炭素粒子線照射による酵母細胞の *URA3* 遺伝子座での突然変異の頻度および変異スペクトルの分析を中心に研究を行ってきた。これまでに炭素粒子線が、低 LET 放射線であるガンマ線と比較して、細胞致死効果や突然変異率が高く、また変異の内容が異なることを示してきた。また、ガンマ線と炭素粒子線では LET が異なることによって *ura3* 突然変異のスペクトルが異なることを明らかにし、また、突然変異が誘発される部位とヌクレオソーム構造との間に関係があるという仮説をたてた¹⁾。今年度は出芽酵母(*S.cerevisiae*) S288c 株の細胞や DNA を対象として、LET の異なる炭素粒子線による生存率・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違いや特徴について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) 重粒子線による酵母細胞の生存率・突然変異誘発率；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 および 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。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、LET が 107 keV/μm の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、この条件での炭素線ではガンマ線とは異なり変異部位が主にヌクレオソーム構造でのリンカーDNA 領域に局在して生じることが示された。

実験 2) ポリメラーゼ反応を利用した DNA 損傷の評価；電離放射線を照射した DNA の損傷

量を評価するために、照射した DNA を PCR の鋳型として、リアルタイム PCR 法を用い評価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²⁾。

3. 今年度の研究内容

実験 1) 出芽酵母細胞(S288c 株)をセルロースフィルター上に配置し、重粒子線がん治療装置(HIMAC)において炭素イオンビーム(Total energy: 290 MeV, LET: 13 および 25 keV/ μ m)を照射した出芽酵母細胞について、5-FOA を含む選択培地を用いて、*URA3* 遺伝子の変異体(*ura3*)を選択し、突然変異誘発率を得た。より高い LET の条件として、高崎量子応用研究所 イオン照射研究施設 (TIARA) において炭素イオンビーム(Total energy: 220 MeV, LET: 107 keV/ μ m)を照射した場合と比較した。Fig.1 に炭素およびネオンイオンを照射した場合の *URA3* 突然変異誘発率を示す。炭素イオンビームについては LET の上昇に伴って *URA3* 遺伝子座の突然変異誘発率が上昇し、かつ 100Gy で突然変異率が最大と

なる傾向がみられた。

表 1 に炭素粒子線およびガンマ線を照射した場合の *URA3* 突然変異スペクトルを示す。炭素粒子線の特徴のひとつはガンマ線に比べて比較的挿入および欠失変異が多い傾向が示された。一方で炭素線ならびにガンマ線では、グアニンの酸化によって生じる 8-oxodG が要因となる G:C to T:A のトランスパーション突然変異の割合が、置換変異の中でも高い。

実験 2) DNA サンプルに対し、放射線医学総合研究所 HIMAC にて炭素粒子 (290 MeV, LET: 50 keV/ μ m) およびネオン粒子(400MeV, LET: 38 keV/ μ m)を照射した場合の未損傷の鋳型 DNA 量についてリアルタイム PCR により解析を進めている。2 月のマシンタイムで実験を実施し、結果を整理する。

- [1] Y. Matuo, et, *Mutat. Res.*, 602, 7-13 (2006)
 [2] K. Shimizu, et al: *Radiat. Prot. Dosim.* 146, 62-64 (2011)
 [3] Y. Matuo, et, *Mutat. Res.*, in press (2018)

- a. 福井大学学術研究院工学系部門
 b. 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター
 c. 大阪大学 ラジオアイソトープ総合センター

Fig.1 炭素粒子線およびガンマ線を照射した場合の *URA3* 突然変異スペクトル

	Carbon ion (LET: 13 keV/ μ m)	Carbon ion (LET: 25 keV/ μ m)	Carbon ion* (LET: 107 keV/ μ m)	Gamma-rays*
	Number [%]	Number [%]	Number [%]	Number [%]
Transition				
G:C to A:T	10 [20.0]	7 [17.5]	7 [13.7]	6 [20.0]
A:T to G:C	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]
Transversion				
G:C to T:A	10 [20.0]	5 [12.5]	21 [41.2]	13 [43.3]
G:C to C:G	6 [12.0]	2 [5.0]	12 [23.5]	3 [10.0]
A:T to T:A	12 [24.0]	3 [7.5]	1 [2.0]	4 [13.3]
A:T to C:G	0 [0.0]	1 [2.5]	1 [2.0]	0 [0.0]
Deletion/ Insertion	12 [24.0]	22 [55.0]	9 [17.6]	4 [13.3]
Total	50 [100.0]	40 [100.0]	51 [100.0]	30 [100.0]

Data for 107 keV/ μ m taken from [1].

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, 垣内大志^a, 金本僚太^a, 平山亮一^b, 鶴澤玲子^b
H. Ide^a, T. Nakano^a, T. Kakiuchi^a, R. Kanamoto^a, 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 produced two types of DPC that differed according to their rate of removal from the genome. To assess the generality of these findings, we irradiated cultured HeLa cells with X-rays and analyzed the repair of DPCs. Consistent with the result with mouse tumors, two types of DPC were produced that differed according to their repair rate. We also showed that radical-generating agents such as hydrogen peroxide and *tert*-butyl hydroperoxide produce DPCs in HeLa cells. Analysis of proteins present in radiation-induced DPCs is important to assess the biological effects of DPCs. In the present study, we developed the method to identify proteins in DPCs by western blot.

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

マウス SCCVII 移植腫瘍および HeLa 細胞を X 線および炭素イオン線 (SOBP) で照射し、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 倍多く、逆に DSB 生成量は 1/2.4 に低下する。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示された。酸素による DPC 生成阻害は、前駆体である DNA ラジカルあるいはタンパク質ラジカルの過酸化による不活性化に由来すると考えられる。
- (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 (SOBP) 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。LETの高い炭素イオン線では、高密度にDNAあるいはタンパク質ラジカルが生成し、これらの再結合が効率よく起こる可能性が示唆された。また、酸化ラジカルを生成する過酸化水素およびtert-ブチルヒドロペルオキシドでもゲノムにDPCが生成することを示した。

(3) 移植腫瘍およびHeLa細胞いずれにおいても、修復速度の速いDPCと遅いDPCが生成する。その結果、照射後18時間でも約60%のDPC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、マウス移植腫瘍および培養細胞(HeLa細胞)において、X線および炭素イオン線が誘発するDPCの生成と修復に関する知見が得られた。DPCの生物影響を明らかにするには、クロスリンクによりDNAに不可逆的に固定化されるタンパク質を同定し、さらにこれらを含むDPCの複製・転写影響や修復機構を明らかにする必要がある。また、放射線治療においては、DPC修復阻害剤の併用による放射線増感を目指した研究の展開が可能である。そこで本研究では、X線および炭素イオン線が誘発するDPCに含まれるタンパク質をwestern blotで同定するための準備を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

DNAは、折り畳みに関わるヒストンタンパク質、複製関連タンパク質、転写関連タンパク質などが結合している。放射線は、DNA(あるいは結合タンパク質)にラジカルを誘発し、このラジカルが結合タンパク質(あるいはDNA)と反応することにより架橋過形成される。放射線は非特異的にラジカルを生成することから、最も結合量の多いタンパク質であるヒストンとの間でDPCが形成されやすいと予想した。

コアヒストン(H2A, H2B, H3, H4)およびリンカ

ーヒストン(H1)をwestern blotで同定するための条件検討を行った。それぞれのヒストンタンパク質標品をSDS-PAGEで分離後、膜に移し、一次抗体反応/二次抗体を用いてタンパク質を化学発光で検出した。一次抗体をスクリーニングし、適切な抗体を選ぶことにより、すべてのコアヒストン成分(H2A, H2B, H3, H4)およびリンカーヒストン(H1)を検出することができた(図1)。また、western blotのシグナルは、タンパク量に比例して増加した。

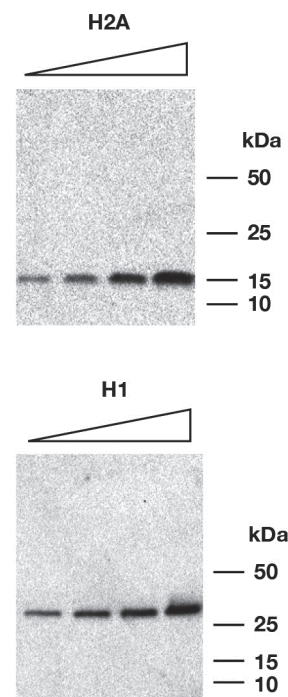


図1 Western blotによるヒストンの検出

現在、X線照射したマウス移植腫瘍および培養細胞(HeLa細胞)からゲノムDNAを精製し、DPCにヒストンが含まれているか検討している。

^a 広島大学大学院理学研究科

^b 放医研重粒子医科学センター

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, 古澤佳也^b, 平山亮一^b
H. Terato^a, Y. Furusawa and R. Hirayama^b

Abstract

Ionizing radiation leads all organisms a serious consequence such as temporary dysfunction, death, and carcinogenesis. This injurious result usually starts from DNA damage induced by ionizing radiation. We know that heavy ion beams have more malignant effect than gamma-rays or X-rays, we aim to elucidate the character and biological process of DNA damage induced by heavy ion beams. 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 cells were irradiated by carbon, silicon, argon, and iron ion beams, and then subjected by agarose gel electrophoresis. The CBD yields decreased with increasing LET of the radiations. Then, we examined post-irradiation dynamics of CBD and investigated the derived mutations for elucidation of the biological process of the clustered DNA damage and its participation in the biological effect of heavy ion beams.

1. Objective and background

Heavy ion beams show more severe biological consequence than gamma-rays or X-rays, and this result is thought to be from the LET (and its sick track structure). Because DNA is the primary target in the 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. On the other hand, NER is a major DNA repair pathway for DNA adducts induced by ultraviolet light and some chemicals. Ionizing radiation also produces DNA adducts, and NER might play a role for radiation damage process. 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. DNA damage directly inhibits DNA replication leading cell death, and it also results via mutagenesis. The mutation spectra induced by heavy ion beams are the guidepost for elucidation of derivation damage.

2. Results in the previous years

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.

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.

Finally, we 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. These cells were irradiated by carbon, silicon, and iron ion beams (LETs: 13, 55, and 200 keV μm^{-1} , respectively), and the survival fractions for the irradiated cells were estimated by colony formation. The mutant cell line lacking NER activity became more sensitive to various radiations than the wild type. These sensitivities seem to be increase with the LET increments. We also prepared the irradiated cell samples for DNA damage analysis with SFGE. 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.

3. Result in this years

We mainly investigated the mutation spectra with heavy ion beam irradiation. The

purified plasmid DNA in 10 mM Tris, pH 7.5 with 1 M dimethylsulfoxide were irradiated carbon ion beams. The LET was 13 keV μm^{-1} . The irradiated DNA was introduced into the competent *Escherichia coli* cells for cloning. Because the cells harboring the plasmid having mutation in its lacZ α region showed white color instead of the intact blue color, we chose the mutant ones and investigate the sequence change. We also used gamma-rays irradiation for comparative controlled study.

The major mutations induced by carbon ion beams were transition and deletions. The major C \rightarrow T transition might be derived from 5-hydroxycytosine, an oxidative cytosine damage. On the other hand, gamma-rays only induced transversion types. The most of those mutations might be derived from 8-oxoguanine, an oxidative guanine damage. The deletions were only shown on carbon irradiation. The result suggest that the damage induced by carbon ion beams is more complicated form such as clustered DNA damage. The machine time in this year is below:

C290MONO Φ 10: 5/25/17

Table 1. The mutation spectra of lacZ α of pUC19 irradiated by gamma-rays and carbon ion beams.

Radiation/Dose		0Gy	Gamma 25Gy	Gamma 50Gy	Carbon 25Gy	Carbon 50Gy
Survival		100%	32.5%	9.9%	33.6%	2.0%
Mutation rate		0.9%	1.2%	3.1%	7.4%	54.9%
Transition	A \rightarrow G					1
	C \rightarrow T				3	5
Transversion	G \rightarrow T			4	2	
	G \rightarrow C			3		
	C \rightarrow A			2		
Deletion	1 nt				8	2
	2 nt				1	
Sum		0	0	9	14	8

4. Conclusion in this three year-study

Our three year-study achieved important information about the involvement the specific DNA damage in the biological effect of heavy ion beam irradiation. We need to continue this endeavor to elucidate the molecular

mechanism.

^aAnalytical Research Center for Experimental Sciences, Saga University, ^bResearch Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences

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、岩田修^c、上田仁悦^d、櫻井健二^e、西原昌宏^f、齋藤太郎^g、堀江智明^h、富永晃好ⁱ、野口拓也^j

T. Shimokawa^a, Y. Hirose^b, K. O. Iwata^c, J. Ueta^d, K. Sakurai^e, M. Nishihara^f, T. Saito^g, T. Horie^h, A. Tominagaⁱ
and T. Noguchi^j

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, eight collaborative groups have joined this project and we have irradiated 56 samples including seeds and seedlings.

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が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言いがたい。

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。

2. 昨年度までに得られている結果

初年度(H27)は6グループの種子や休眠枝など22サンプルに対して、次年度(H28)は同じく6グループより送られてきた28サンプル(種子7、休眠枝5、培養物2、藍藻類11、菌類3)に対し、BF=0で1-300Gyを照射し、発芽率または生存率に関するデータを収集した。初年度は5-100Gyで開始したが、対象物が放射線抵抗性であることが多く、実験結果に基づき最大300Gyまで照射線量を拡大し、ほぼすべての対象で照射の影響を確認することができた。

3. 今年度の研究内容

前期 6 回 (Fe 500MeV/u, Ar 500MeV/u, Ne 400MeV/u, C 290 MeV/u x2 回, C135 MeV/u)、後期 5 回 (Fe 500MeV/u, Ar 500MeV/u, Ne 400MeV/u, C 290MeV/u, C 135MeV/u) の利用時間の配分を受けた。ただし 1 月以降の照射分 (Fe, Ar, C290) については、現在解析中である。

8 名の課題分担者 (共著者) より送られてきた 56 サンプル (種子 45、穂木 1、培養個体 2、藍藻類 1、菌類 7) に対し、BF=0 で 1-300Gy (C135 は LET80) を照射し、返送後、各分担先でその影響について発芽率などを指標に測定した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

本年度は照射サンプルの多く (70%) は後半の実験で、照射枠を 12 月後半以降に集中させたため、ほとんどの照射実験は報告書提出時には成果がまだ得られていない。

種子を対象とした照射実験としては、愛媛農水研の廣瀬らから、昨年に引き続きデルフィニウムの種子で発芽率の結果が示された。昨年までとは異なる品種の種子を用いた実験により、品種による感受性の違い並びに LET の影響の違いが示唆された。信州大の堀江らからは、イネとオオムギ種子の C130MeV での発芽率について報告があった。立教新座中学・高等学校の齋藤らからは種子 3 種での発芽実験について報告があり、放射線ホルミシス様効果について言及がなされていた。

秋田大学の櫻井らからは、ニホンナシ培養個体での生存率について報告があった。更に炭素イオン線照射個体の継代についても順調に進展しているとの説明があった。

藻類、菌類を対象とした照射実験では、一部測定がうまくいかなかった対象もあったが、凍結サンプル照射によっても照射の影響を評価できることが確認された。東レの野口らから菌類 2 種に

ついて 2 核種での生存率が報告された。

更に穂木を対象とした昨年度照射実験の成果について秋田県果樹試験場の上田らから追加の報告があった。高線量域で発達不良や枯死が認められているが、低線量域は成長を続けており、引き続き観察を続けている。

今年度より参加者/照射サンプルが急激に増えた事による運用上の不安があったが、問題なく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は運営できた。加えて、データ報告の形式の統一化に向けて書式変更を行い、実施情報管理に FileMarker を用いることにより個人情報保護と公開性の両立を進めている。

-
- a. 量研機構放医研・放射線障害治療
 - b. 愛媛県農林水産研究所・農業研究部・作物育種室
 - c. 株式会社ユーグレナ・研究開発部
 - d. 秋田県果樹試験場・品種開発部
 - e. 秋田県立大学・生物資源科学部・生物生産科学科
 - f. 岩手生物工学研究センター・園芸資源研究部
 - g. 立教新座中学・高等学校
 - h. 信州大学・繊維学部・応用生物科学科
 - i. 静岡大学・農学部・地域フィールド科学教育研究センター
 - j. 東レ株式会社・先端融合研究所

重粒子線照射が植物・きのこに与える影響に関する研究

Study on the effect of the heavy ion irradiation to plants and fungi with NRIS-HIMAC (16J502)

西原昌宏^a、渡辺藍子^a、根本圭一郎^a、坂本裕一^a、阿部弘^b、川村浩美^b、浅川知則^b、
佐々木真人^b、下川卓志^c

M. Nishihara, A. Watanabe, K. Nemoto, Y. Sakamoto, H. Abe, H. Kawamura, T. Asakawa, M. Sasaki,
T. Shimokawa.

Abstract

Pollen of Japanese gentian lines was irradiated by C and Fe ion beam at doses ranging from 5 to 30 and 1 to 25 Gy, respectively. After irradiation, the germination rates of the irradiated pollen were measured by *in vitro* germination test. The germination rates of irradiated pollen were not significantly changed compared with non-irradiated control. Several pink-flowered lines were obtained *in vitro* flowering from originally blue-flowered gentian from previous C and Ne ion beam irradiation treatments. Pollen of apple tree 'Beni Iwate' was also exposed to C ion beam at 1 and 2 Gy of Fe ion. After self-pollination, the fruit bearing percentage was measured. The value was slightly repressed compared with non-irradiated control.

Protoplast of *Lenitnula edodes* monokaryotic strain SR-1pp40 and fruiting bodies of *L. edodes* dikaryotic strain H600 and SR-1 were irradiated by Ar and Fe ion beam at doses 250 and 450 Gy (Ar), 175 and 250 Gy (Fe). More than 500 mycelia were isolated from the irradiated protoplasts of each dose. Totally 92 mycelia were isolated from irradiated fruiting bodies by regeneration hyphae from fruiting body tissue.

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生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、モデル植物以外の園芸植物、特に多年生植物やきのこ類への応用例は極めて少ない。我々のグループでは HIMAC を用いて幼植物体や植物組織、きのこ類へ重イオンビームを照射することで、短期間で突然変異体を獲得するための検討を続けている。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。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に 5 種類（C, Ne, Ar, Si, Fe）の照射を実施し、照射個体から継代した後、脇芽の成長率の調査を行った。また、リンゴ穂木へのイオンビーム照射した場合の生物影響についても C, Ne, Ar, Si, Fe で実施し、接ぎ木後の生育が影響される照射強度を決定した。リンドウは無菌培養の状況で継代し、開花した花を観察中である。シイタケにおいては、C, Ne, Ar, Fe, Si イオンビーム照射を実施した。これまでに、菌糸及びプロトプラストに照射した結果、それぞれ 100 Gy 以上で菌糸の伸長量に影響が出ること、Fe が最も影響が強いことが明らかになった。現在、DNA への影響を調べるために、プロトプラストに照射して回収後の全菌体から DNA を抽出しているところである。

3. 今年度の実施内容

・リンドウについては 10 系統の花粉を照射材料として用いた。岩手県農業研究センター50mL チューブに密封したリンドウ花粉に C 290 MONOΦ 10 (BF=0, LET 計算値: 13 keV/μm)、Si 490 MeV/u MONOΦ10 (BF=0, LET 計算値: 54 keV/μm)、Fe 500 MeV/u MONOΦ10 (BF=0, LET 計算値: 185 keV/μm) を用いてそれぞれ 5, 10, 15, 20, 30, 50 Gy、

1, 2, 5, 8, 10, 15, 25 Gy となるように照射を行った。花粉を発芽培地に塗布し、6h~24h 培養後、発芽率を測定した。また、一部の花粉を交配に用いて種子を採種した。さらに、昨年度までに照射したリンドウ培養物を増殖し、*in vitro* 開花により花の観察を行った。

・リンゴについては岩手県育成品種である‘紅いわて’の花粉に Fe (同上) を用いて 1, 2 Gy となるように照射を行った。照射後の花粉を自殖して、栽培し、結実率を調査した。また、リンゴ穂木(大夢、ふじ)については、Fe (同上) 1, 2, 3, 4Gy での照射を行い、接ぎ木を行った。昨年度までに穂木に照射した品種とともに現在、養成中である。

・シイタケにおいては Ar (250Gy と 450Gy) と Fe イオン (175Gy と 250Gy) の照射を行った。プロトプラストへの照射後は再生した菌糸の回収を行い、各条件 500 株程度ずつ菌糸を回収した。今後は得られた菌株から DNA を抽出し、特定遺伝子に変異の生じた菌株の選抜を進める。Ar 及び Fe イオンを照射した子実体については、組織分離を行い、再生した菌糸の回収を行った。

4. 今年度の解析結果

13 系統のリンドウ花粉に C 及び Fe イオンビームを照射し、発芽率を調査した。その結果、花粉の発芽率はイオンビーム照射の影響をうけず、未照射の場合と比較して、いずれの照射区でも同等の発芽率を示した (表 1)。培養器内で増殖させ開花したリンドウ培養個体の中に花色が青色からピンク色に変化した系統が Ne 5Gy と 7Gy, C 10Gy 照射区から得られた。温室で栽培したところ、安定してピンク花色を示した (Fig. 1)。さらに、昨年度までに半数体リンドウ培養物に C イオンの照射を行い、現在、経過観察中であるが、今のところ花色変化個体は得られていない。

リンゴ品種 ‘紅いわて’ 花粉に Fe イオンビーム照射し、自殖後に結実率生物影響を評価した (表 2)。その結果、結実率は未照射 5.7% に比較して、1Gy で 1.1%, 2Gy で 2.4% に留まった。栽培を続け、最終的に 0Gy で 2 果、2Gy で 1 果収穫した。今後、種子を採取予定である。これまでに照射した穂木は接ぎ木し、圃場で養成中である。

シイタケ一核菌株である SR-1pp40 のプロトプラストに Ar 及び Fe イオンビームを照射して、再生した菌糸を各条件 500 株ずつ程度回収した。現在回収した菌糸から DNA を抽出している最中である。シイタケ二核菌株体である H600 株及び SR-1 株の子実体に Ar 及び Fe イオンビームを照射した。照射した子実体から組織分離を行い、再生した菌糸より、子実体発生を行い、表現型を観察した。Fe 照射した菌株からは、傘が開かない菌株、及び傘の色が薄い菌株が得られた (Fig. 2)。

今後は表現型の再現について調査を進める予定である。

表1. 重粒子線(C, Fe)照射のリンドウ花粉発芽率への影響

炭素(C) Gy	0	5	10	15	20	30	50
発芽率(%)	51.5	39.7	53.9	56.3	43.6	45.5	53.3
鉄(Fe) Gy	1	2	5	8	10	15	25
発芽率(%)	44.3	46.6	63.2	41.4	44.7	42.7	48.8

表2 重粒子線(Fe)照射の結実率に及ぼす影響 (リンゴ品種 紅いわて)

No.	0Gy				1Gy				2Gy			
	着花数		結実数		着花数		結実数		着花数		結実数	
	中心花	側花	中心花	側花	中心花	側花	中心花	側花	中心花	側花	中心花	側花
1	1	4	0	0	1	5	0	0	1	3	0	0
2	1	3	0	0	1	3	0	0	1	3	0	0
3	1	4	0	1	1	3	0	0	1	3	0	0
4	1	3	0	0	1	3	0	0	1	3	0	0
5	1	3	1	0	1	4	0	0	1	3	0	0
6	1	3	0	0	1	3	0	0	1	3	0	0
7	1	5	0	3	1	3	0	0	1	3	0	0
8	1	3	0	0	1	4	0	1	1	3	0	0
9	1	3	0	0	1	3	0	0	1	3	0	0
10	1	3	0	0	1	4	0	0	1	4	0	2
11	1	3	0	0	1	4	0	0	1	4	0	0
12	1	3	0	0	1	3	0	0	1	3	0	0
13	1	3	0	0	1	3	0	0	1	3	0	0
14	1	3	0	0	1	3	0	0	1	4	0	0
15	1	3	0	0	1	3	0	0	1	4	0	0
16	1	3	0	0	1	4	0	0	1	3	0	0
17	1	4	0	0	1	3	0	0	1	3	0	0
18	1	4	0	0	1	4	0	0	1	3	0	0
19	1	3	0	0	1	3	0	0	1	3	0	0
20	1	4	0	0	1	4	0	0	1	3	0	0
計	20	67	1	4	20	69	0	1	20	64	0	2
全果結実率(%)	5.7				1.1				2.4			

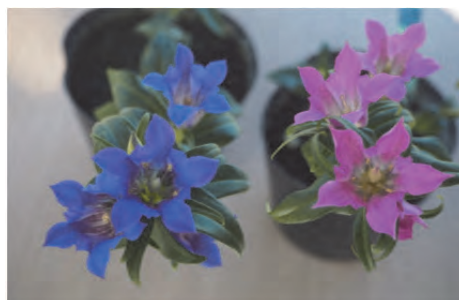


Fig. 1 C イオンビームにより得られたピンク変異体リンドウ 左 元系統 右 変異体

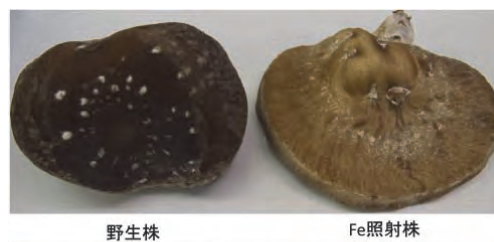


Fig.2 Fe照射株から得られた変異体

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

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

^c 量研機構 放医研; National Institute of Radiological Sciences, QST

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.

(17J503)

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 mutation breeding.

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と同時に変異体の育種利用についても検討する。

2. 今年度の研究内容

カンキツ類には、1つの種子から複数の実生が生じる多胚性のものがあり、母系のクローンである。これらを利用した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。照射区は炭素イオンビーム (290MeV/u、LET 13-20keV/ μm) 10、20、30、40、50、60、75、100、200Gy とした。地上部のみへの照射を行うために、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、根の損傷による成長不良を回避した照射体群を作出した。その結果、10~40Gy はそのまま生育するが、50Gy で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。75Gy~は枯死することも分かった。よって、50Gy 辺りの照射区について検討したところ、矮化・極小化した変異体 503 が得られた。これらはカラタチ・ヒリュウを台木とする接ぎ木により系統維持を図った。このうち 503 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、多型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。

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た。このうち、M1植物の育成を経たM2植物（幼植物体）での由来のプールから、明瞭な欠失タイプの変異を有する系統の選抜を進めた。

3. 今年度の研究成果と解析結果

カンキツ類：シキキツ照射体503のDNA多型検出し、照体の根はコントロールと同パターンであることから、変異が地上部のみ起きていることが示された。地上部のDNA多型は複数の枝から採取した葉でも同じ結果となり、キメラ（モザイク）性はない、ないしは低いと判断し、接ぎ木による増殖実験を開始した。現時点でも順調に生育しており（図1A）、DNA多型も保存され（図1B）、キメラ（モザイク）性は回避されていることが示された。

イネ科植物：これまでに80種の改良プライマーと200Gy照射区由来の12系統を供試し、DNA多型を進めた。現時点でシグナル強度の低下やバンドの検出はあったが、明瞭なDNAマークは得られていない。

4. 今後の展開

シキキツ照射体503系統は野生型に比べ、葉の形に違いが認められ、今後調査を進める。

イネではM2植物体を中心に、点変異ではなく、欠失領域由来のDNAマークを付与された系統のスクリーニングを進める。得られれば、最終段階の形態・形質調査に供する予定である。

参考文献

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

- a. 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

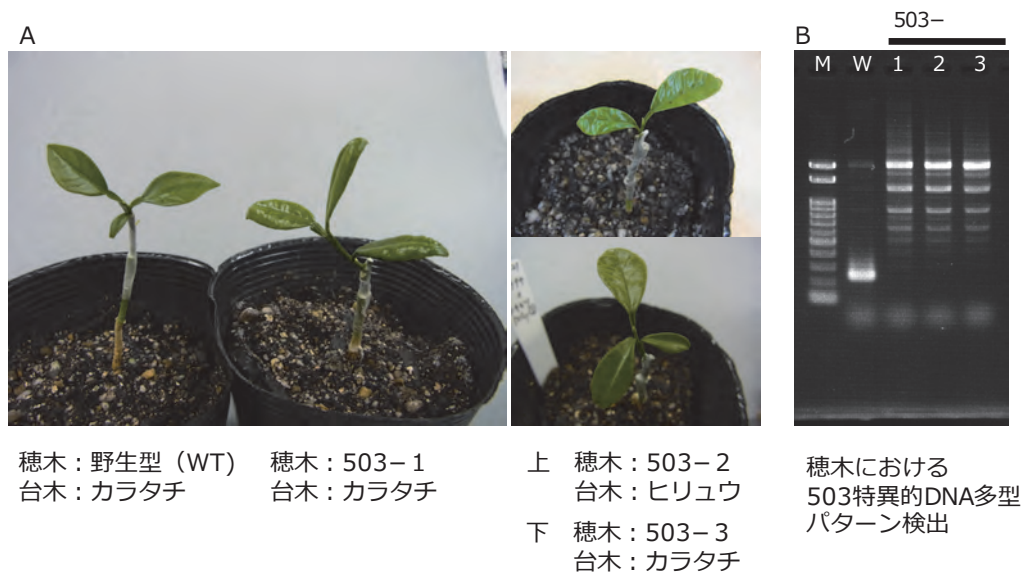


図1 接ぎ木によるDNA変異検出系統（503系統）の増殖(A)とDNA多型の確認（B）
台木としては、耐寒性・矮化性を付与するカラタチおよびヒリュウを用いた。
503-1～3は異なる枝から得た穂木による接ぎ木を施したクローン系統。

物理 · 工学班

Physics and Engineering

重粒子線治療照射法に関する総合的研究

General Study on Heavy Charged Particle Irradiation System for HIMAC Clinical Trial

(16H005)

松藤成弘、岩田宗磨ⁱ、稲庭拓、大田朝宏ⁱⁱ、兼松伸幸、古場裕介、小林寛幸ⁱⁱⁱ、坂間誠、佐野大河ⁱⁱⁱ、
原洋介、福田茂一、古川卓司、村田将ⁱⁱⁱ、米内俊祐^{ほか}

N. Matsufuji, S. Iwataⁱ, T. Inaniwa, T. Ohtaⁱⁱ, N. Kanematsu, Y. Koba, H. Kobayashiⁱⁱⁱ,
M. Sakama, M. Sanoⁱⁱⁱ, Y. Hara, S. Fukuda, T. Furukawa, S. Murataⁱⁱⁱ, S. Yonai *et al.*

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 beam data needed in the treatment planning system for the scanning irradiation on the superconducting rotating gantry. 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

- ・回転ガントリーの照射野整備
- ・線量測定用電位計の影響調査
- ・線質の照射野サイズ依存性
- ・水等価型多層電離箱の開発 など

3. 今年度の研究内容と成果

【ダイヤモンド検出器の炭素線応答】

ダイヤモンド検出器は半導体検出器の一つであり、非常に小型にできることから位置分解能に優れてい

る。また、漏れ電流も小さく優れたエネルギー分解能を有するため、マイクロドシメトリー等への応用も期待できる。本実験では、炭素線治療における線量・線質測定を目的として、ダイヤモンド検出器の炭素線応答を実験的に試験した。本年度は、C室水平コースにおいて、バイナリーフィルターを使用し、深さ線量分布及び深さ毎のエネルギー付与分布を取得した。深さ線量分布では、治療のリファレンス線量計として用いている平行平板電離箱とよい一致を示した(図1)。また、エネルギー付与分布に関して定性的には深さ毎のLET分布の特徴をよく示しているが、今後さらなる測定等により定量的な評価を行っていく予定である。

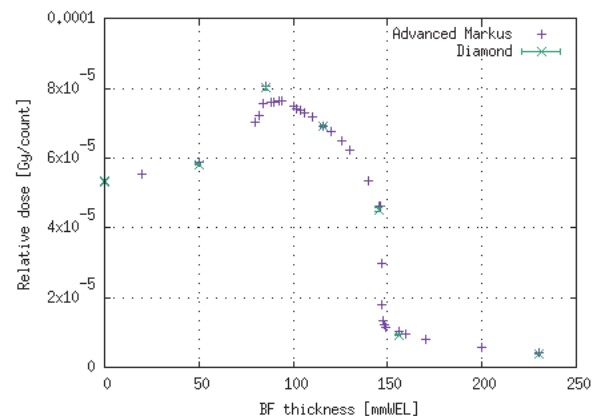


図1 平行平板電離箱とダイヤモンド検出器の深部線量分布の比較 (290 MeV/u, SOBP60)

【水等価型多層電離箱(MLIC)の開発】

現在開発を進めているPMMAで銅板を挟んだ水等価型多層電離箱(MLIC)には連続照射時や日を

違った測定において想定結果の変動が生じていた。前年度までにその原因が湿度変化に伴う基板変形と読み出し基板部へのビーム照射にあることを突き止めた。

そこで今年度は、PMMA を水等価性の保持およびエネルギー吸収体としてのみ用いることとし、収集電極を形成する基板材質に LCP (Liquid Crystal Polymer) を用いた新たな水等価 MLIC を開発した。LCP は低吸湿性の物質であるため、湿度の変化による変形が小さい。LCP はフレキシブル基板材としてよく用いられているもので、微細な回路のプリントに適している。今回、読み出しパターンの細さを従来の 0.5mm から 0.1mm にまで細くできた。

この基板を積層した LCP 基板試験ベンチを製作し、性能評価を行った。水等価性は従来の水等価 MLIC と同様に非常に良い水等価性を達成することができた。図 2 から測定日の異なる線量測定値間の変動は±0.5%、図 3 から連続照射時の測定値変動は±0.1%しかなく、水等価 MLIC で生じていた 2 つの不安定性を大幅に改善できた。

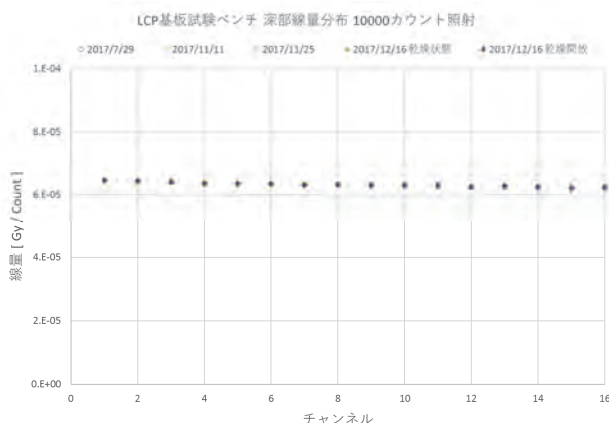


図 2 LCP 試験ベンチの測定日の異なる線量測定値

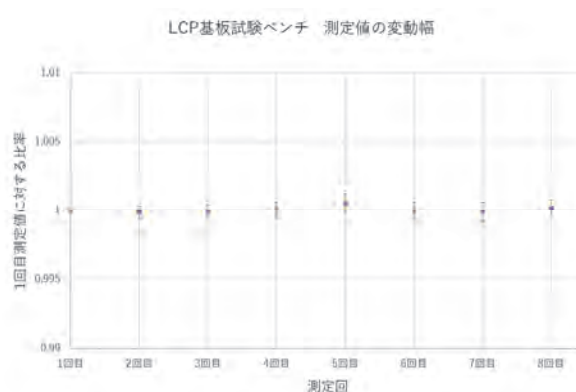


図 3 LCP 試験ベンチの連続照射時の測定値変動

【円筒形電離箱の実効中心の評価】

円筒形電離箱の実効中心は放射線の線質に依存することが知られているが、治療域の炭素線について定まった値はない。そこで Markus 型平行平板電離箱との深部線量分布測定結果を比較することで、炭素線場における円筒形の Farmer 型電離箱の実効中心を評価した。表 1 に結果を示す。今回得られた結果は、標準計測法 12 での便宜的な推奨値 0.75r (r は電離箱の半径) よりも全てのビームについて大きい値となった。SOBP 幅が同じ場合エネルギーが大きい方が実効中心の値は大きく、エネルギーが同じ場合 SOBP 幅が短い方が実効中心の値が大きくなるという結果になった。一方モノピークに関しては有意なエネルギー依存性は見られなかった。

表 1 Farmer 型電離箱の実効中心

Beam Type	実効中心 (r=3.05mm)	
mono 290 MeV/u	0.87r	±0.03r
mono 400 MeV/u	0.86r	
SOBP60 290 MeV/u	0.83r	
SOBP60 400 MeV/u	0.87r	
SOBP30 290 MeV/u	0.87r	

今年度は簡易的な線質計測システムの原理検証などを実施した。

放医研、i AEC、ii 首都大学東京、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
(16H028)

白井敏之^a、水島康太^a、原 洋介^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、野田耕司^a、藤本哲也^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 studied the compensation method of the asymmetric beam from the synchrotron for the rotating gantry. We have carried out the beam adjustment for the rotating gantry at NIRS using this technique.

らず、図2に示すとおりであり、アイソセンターで水平・垂直の β 関数を同一にすることで、丸いビームにしている。

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) 水平・垂直ビームエミッタンスの平準化
放医研に設置された回転ガントリーを用いて、22.5度おきのガントリー角度と、26種類のビームエネルギーにおいて、散乱体を用いた水平・垂直エミッタンス平準化法を適用し、この手法が有効であることを確認した。これにより、四重極電磁石によるスポットサイズ調整が全く不要になったわけではないが、大きく作業量を減らすことができた。

3. 今年度の研究成果

4-1. 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ある。重粒子線がん治療の普及において、この調整時間の短縮化は重要な課題であるため、これまで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、ビーム光学系をガントリー角度によらず一定にする研究を進めてきた。

去年度までに図1に示す重粒子線回転ガントリーにおいて、ビームを用いた検証実験を進めてきた。今年度はその成果を受け、臨床運用で必要となるビーム調整を進めている。回転ガントリーのビーム光学系は、ガントリー角度によ

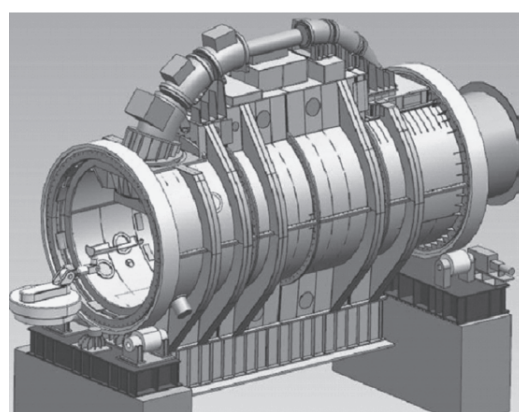


図1：重粒子線回転ガントリー模式図。

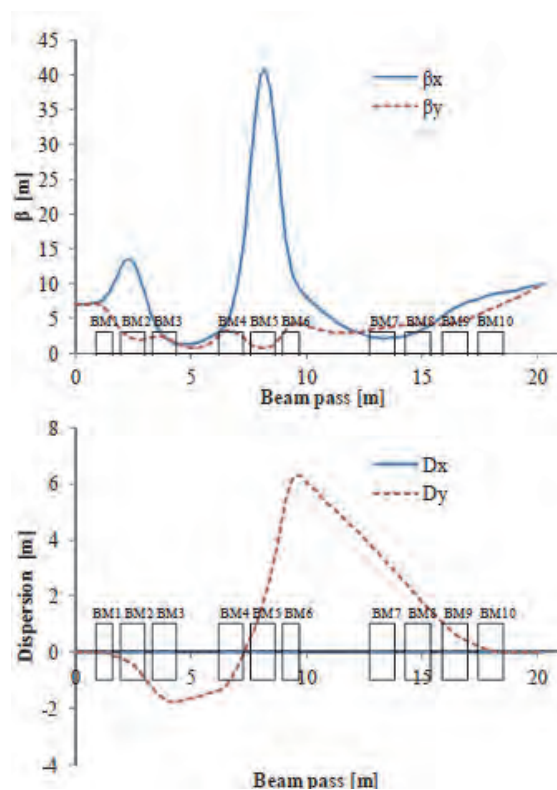


図2：回転ガントリーのビーム光学系

回転ガントリーでは、使用エネルギーが 430MeV/u から 56 MeV/u まで 201 種類、ガントリー角度が 360 度 (1 度刻みなら 360 種類) と非常に多いため、エネルギー方向に関しては水中飛程 1.2cm ほどの 26 エネルギー段について手動で調整を行い、その間は $B\rho$ 値に応じた内挿により磁石の励磁パラメータを求めた。同様に角度方向に関しても 8 角度について調整を行い、その他の角度は内挿により励磁パラメータを決定することにした。

まず、回転ガントリー入口の β 関数を最適化した後、8 種類のガントリー角度で 201 種類のビームエネルギーに対し、QM05 (BM5 内蔵の四重極電磁石) によるビームサイズ調整、またステアリング電磁石によるビーム位置調整を行った。例としてガントリー角度 45° での結果を図 3 に示す。 σ_x と σ_y の差が 10% 以下に十分収まり、丸い対称的スポット形状が得られていることが分かる。

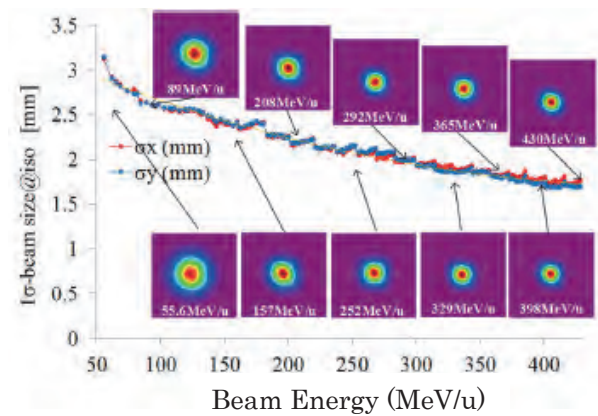


図 3： 201 個のビームエネルギーに対する、アイソセンターにおける水平・垂直ビームサイズ。ガントリー角度は 45 度。

次に、ガントリー角度の内挿により、16 種類のガントリー角度について、電磁石パラメータを決定し、実際のビームを用いて、アイソセンター位置でのビームサイズ、位置を確認した。図 4 はビームエネルギー 430MeV/u のときの、アイソセンターにおける水平・垂直ビームサイズの 16 種類のガントリー角度依存性示したものである。多少のガントリー角度依存が見られるが、目標である $\Delta\sigma < \pm 5\%$ に収まる調整が出来ていることがわかる。430MeV/u 以外のエネルギーにおいても、この基準に収まることを確認している。

放医研においては、当面 5 度刻みで回転ガントリーのコミッショニングをおこない、運用をおこなう予定である。現在までにコミッショニングが完了して、2017 年度下半期に臨床運用に入っている角度を図 5 に示す。これらの角度については、上記の内挿による方法が有効であった。

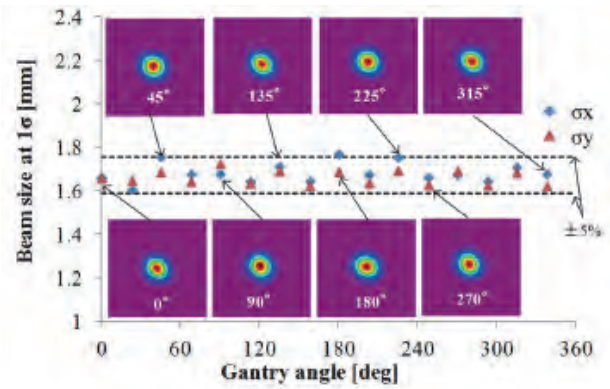


図 4： 430MeV/u での、アイソセンターにおけるビームサイズのガントリー角度依存性示

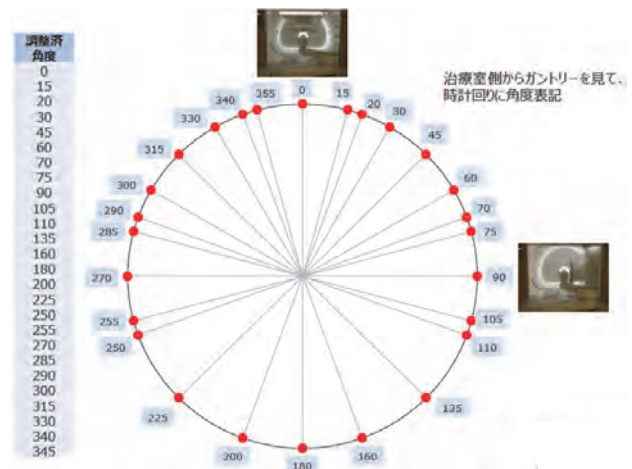


図 5： コミッショニングを終了したガントリー角度

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] 藤本 哲也 (加速器エンジニアリング), 岩田 佳之, 藤田 敬, 佐藤 眞二, 白井 敏之 (放医研), Beam commissioning for carbon-ion radiotherapy by a rotating gantry, Proc. of 14th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan, p.897 (2016).

a. 放医研重粒子、b. AEC

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, 大西康介^a, 杉原貴信^a, 八木翔一^a, Ronja Kehl^a,
柳原陸斗^a, 三原基嗣^a, 松多健策^a, 泉川卓司^e, 本間彰^b, 池田彩夏^b, 神田直人^b, 親跡和弥^b,
山口滉太^b, 富田瑞樹^b, 茂住圭一^b, 降幡瑞貴^b, 宮瀬巧^b, 大坪隆^b, 藤井朋也^c, 横田健次郎^c, 坂上護^c,
荒川裕樹^c, 小林孝彰^c, M. Nassurlla^c, 鈴木健^c, 山口貴之^c, 町田聖寛^d, 森口哲朗^h, 鈴木伸司^h,
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, K. Onishi, T. Sugihara, S. Yagi, Ronja Kehl,
R. Yanagihara, M. Mihara, K. Matsuta, T. Izumikawa, A. Honma, A. Ikeda, N. Kanda,
K. Chikaato, K. Yamaguchi, M. Tomita, K. Mozumi, M. Furihata, T. Miyase, T. Ohtsubo,
T. Fujii, K. Yokota, M. Sakaue, H. Arakawa, T. Kobayashi, M. Nassurlla, T. Suzuki, T. Yamaguchi,
M. Machida, T. Moriguchi, S. Suzuki, S. Momota, S. Fukuda, S. Sato, and A. Kitagawa

Abstract

Reaction cross sections for unstable nuclei ${}^{6,8}\text{He}$, ${}^{13,14,15}\text{B}$, ${}^{13,14,15,16,17}\text{C}$, ${}^{16-18}\text{N}$ 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 500A-MeV ${}^{58}\text{Ni}$, 480A-MeV ${}^{86}\text{Kr}$, and 420A-MeV ${}^{132}\text{Xe}$ primary beams, and secondary beams from those primary beams.

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 Glauber 計算を確かなものとするために、安定核 ${}^{12}\text{C}$ やさらに、密度分布が比較的良好にわかっている不安定核 ${}^{11}\text{Be}$ などについて反応断面積をHIMACにおいて系統的かつ精密に測定してきた。その結果、改良した Glauber 計算により補正なしでこのエネルギー領域の反応断面積を非常によく再現できることが明らかになった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。

- ① 中性子過剰同位体ビーム (${}^{6,8}\text{He}$, ${}^{13,14,15}\text{B}$, ${}^{13,14,15,16,17}\text{C}$) の Be, C, Al, CH_2 標的に対する反応断面積から陽子・中性子密度分布を導出。
- ② ${}^{16-18}\text{N}$ の反応断面積測定と ${}^{16}\text{N}$ アイソマーの反応断面積測定。
- 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、RIBF実験用大面積IC, 全反射型チェレンコフ TOF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。

今年度の研究内容

今年度はまず、C 同位体のデータ解析をまとめた。図 1 に導出された陽子・中性子(核子)密度分布を示す。 ${}^{13,14}\text{C}$ ではテールのない陽子・中性子密度で陽子標的を含む反応断面積実験値をよく再現することができ、陽子と中性子で密度分布にほとんど差は見られなかった。また、図 2 に示されるように、本研究による核子の平均2乗半径と電子散乱による陽子分布平均2乗半径はよく一致している。一方で、 ${}^{15}\text{C}$ になると上記の ${}^{14}\text{C}$ をコアとして $2s_{1/2}$ 軌道にバレンス中性子が結合エネルギー実験値 $S_n = 1.218$ MeV で入っているとしたときの密度分布で反応断面積実験値をよく説明できている。これに対し、 ${}^{16}\text{C}$ では

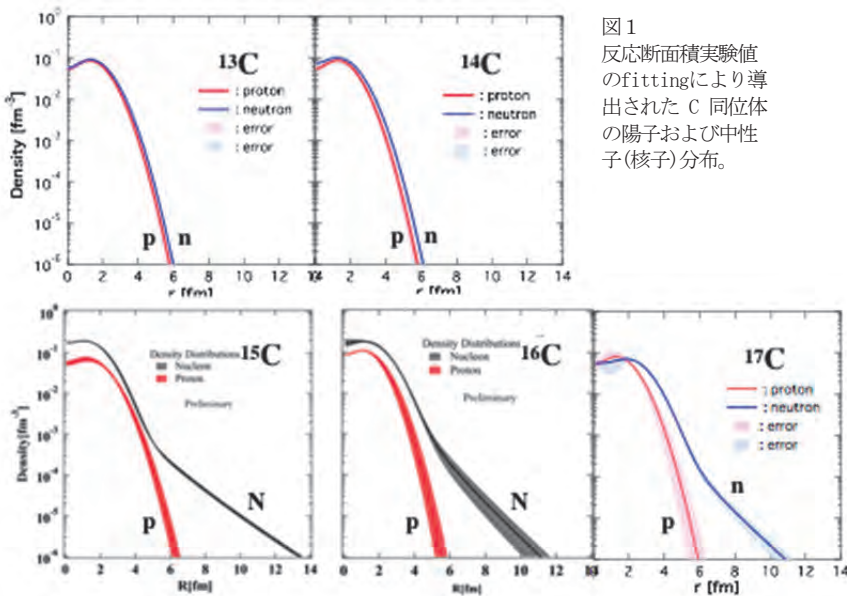


図1 反応断面積実験値のfittingにより導出されたC同位体の陽子および中性子(核子)分布。

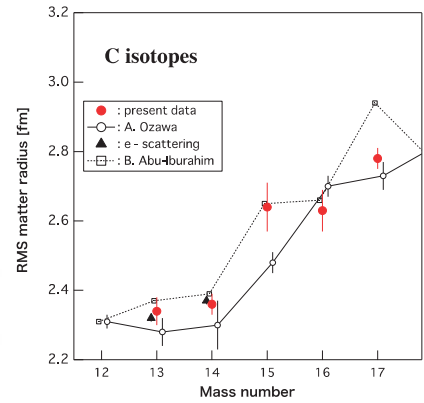


図2 図1の測定値から導出されたC同位体の核子分布平均2乗半径。理論計算³⁾、高エネルギー実験値⁴⁾などとの比較。

バレンス中性子が d と s に半々程度, ¹⁷C では $1d_{5/2} : 2s_{1/2} = 7:3$ のときに実験値を最も良く再現するという結果が得られた。¹³⁻¹⁶C は Abu-Ibrahim et al.³⁾ の計算値がよく再現しているが, ¹⁷C だけは合っていない。これは彼らの計算が $2s_{1/2}$ のバレンス中性子を仮定しているためと考えられる。

理研RIBFでの中性子スキン研究との関連で、荷電変化断面積の測定とその測定値の計算による再現を試みた。現在、よく議論されているのは陽子分布だけを考慮した Glauber 計算が荷電変化断面積を記述できるのではないかとという点であり、補正因子を考慮すればこの方法で再現できるとする研究もある⁵⁾。しかし、我々の理研RIBFにおける研究では、A/Z の広い範囲では必ずしも十分な精度でその方法が成立していない可能性が出てきた。そこで、図3に示すようにHIMACの⁹⁻¹³Cのデータから荷電変化断面積を導出し、上記の Glauber計算値に陽子蒸発モデルによる補正を加えたもの(実線)と比較した。このモデルでは陽子密度分布として電子散乱によるものまたは、我々の陽子標的によるものが用いられている。図からわかるようになりに良く再現できている。

最後に、重イオン用リングイメージングチェレンコフ検出器について以下に述べる。1mm厚合成石英ラジエータ

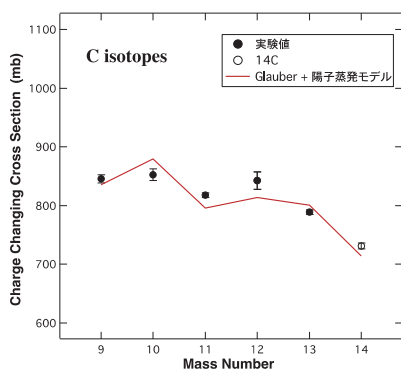


図3 HIMACにおけるC同位体荷電変化断面積の測定値と計算値の比較。¹⁴Cはref 6)より。

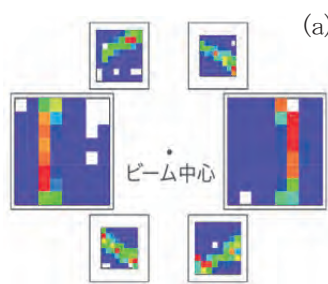
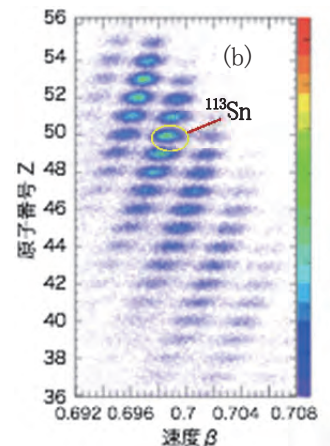


図4 (a) ¹³²Xe 420A MeV 1次ビームのチェレンコフ光リング(積算)。(b) 2次ビームの粒子識別に用いた結果。



と6本の8x8 マルチアノードPMTからなるシステムを構築し、420A MeV ¹³²Xe ビームによるテストを行ったところ、 $\Delta\beta/\beta = 0.049\%$ (σ)という極めて高い速度分解能を達成した。このときのチェレンコフ光リング(積算)の様子を図4(a)に示す。また、これを¹³²Xeから生成される2次ビームに対して用いた場合のスペクトル(横軸: β , 縦軸: ΔE)を(b)に示す。Sn(Z=50)の領域で隣の質量数との間が7 σ 近くも分離できている。

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.
- 3) B. Abu-Ibrahim et al., Phys. Rev. C 77, 034607(2008).
- 4) A. Ozawa et al., Nucl. Phys. A 691, 599 (2001).
- 5) T. Yamaguchi et al., Phys. Rev. Lett. 107, 032502(2011).
- 6) T. Yamaguchi et al., Phys. Rev. C 82, 014609 (2010).

- 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 新潟大学アイノープ総合センター
- f 高知工科大学
- g 放射線医学総合研究所
- h 筑波大学数理工学

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)

水田 栄一^a, 仲田 祐希^a, 新藤 浩之^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

In the recent consumer parts industry, advanced semiconductor devices are developed one after another and improvement performances, the competition gets violent. Even in space equipment, to expand space mission, developing higher efficiency devices are required immediately. Compound materials, like Silicon Carbide(SiC) and Gallium Nitride(GaN), are very attractive because they improve characteristics, losses and power consumption, compared with Silicon. However, these materials are few reports due to most advanced and the characteristics of material are different from Silicon, it is needed to examine appropriately and sufficiently including evaluating methods for space application.

In this study, we irradiated heavy ions to commercial off-the-shelf(COTS) semiconductor devices and aim for elucidating failure mechanism by radiation.

1. 研究目的

昨今の民生部品業界では、次々と最先端半導体部品が開発され、その性能向上による競争が激化している。宇宙用機器においてもミッションの幅を広げるためには、更なる高効率低損失のデバイスが求められており、その開発が急務となっている。炭化ケイ素(SiC)や窒化ガリウム(GaN)等の化合物材料は、従来の Si 半導体に比べて、損失を大幅に低減することが可能として非常に期待されている。しかしこれらの材料は、最先端ゆえに報告も少ないうえに、従来の Si 半導体とは材料特性が異なるといったことから、宇宙適用に向けては、評価方法を含め十分な検討を行う必要がある。

本研究では、民生用化合物半導体デバイスに対し放射線を照射し、宇宙で発生しうる故障メカニズムの解明を目的としている。

2. これまでの研究成果

図 1 に示す通り、過去の研究成果では GaN-HEMT は SiC-MOSFET に比べて耐放射線性があり、より高い電圧まで使用可能であることが判明した⁽¹⁾。これ

は、MOSFET の最大の特徴である酸化膜が放射線に対し敏感であるため、例え SiC であっても MOS 構造である以上、その影響を大きく受けてしまうのに対し、GaN デバイスでは酸化膜を使用していないため、破壊の起点となる電流リークの増加が生じにくいと考えられる。本報告書では次世代の候補として期待されている化合物半導体デバイスのうち、高い耐放射線性を期待できる GaN デバイスのシングルイベント効果の詳細検討の結果を報告する。また、実宇宙環境下で使用することを正確に再現するため、放射線入射方向を変化させた実験も行った。その結果も報告する。

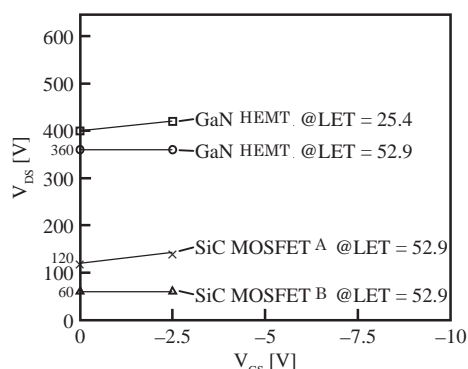


図 1. GaN-HEMT および SiC-MOSFET の放射線照射環境下における安全動作領域

3. 今年度の研究成果

3-1. 実験方法・条件

本実験に供したデバイスの特性および構造を表 1 および図 2 に示す。本実験において定格電流は、故障を判断する閾値としている。また、使用した重粒子線核種とエネルギーは表 2 に示す通りである。

表 1. 評価した

GaN-HEMT の特性	
Item (25 °C)	特性
V _{DSS min.} V	600
I _{D max.} A	10
R _{on typ.} mΩ	140
I _{DSS max.} μA	39

表 2. 評価に用いた Ion 各種と特性

Ion species	Energy [MeV]	LET _{surface} [MeV*cm ² /mg]	Range [μm]
¹³² Xe	22849	9.8	2370
	16435	12.0	1400
	5147	25.4	241

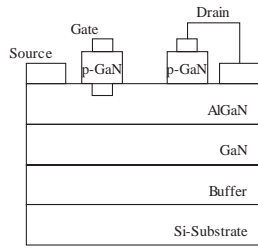


図2. 本研究で用いた GaN-HEMT の構造

3-2 実験結果と考察

図3に我々の GaN-HEMT 照射実験において定常的に観測される電流リーク(ドレインソース間電流 I_{DS} , ゲートソース間電流 I_{GS})の変化を示す. 図3(a)は横軸を照射量とした各電圧の電流リークの変化を示しており, その照射量は各電圧 3×10^5 [p/cm²]である. 同図は, ステップ的に昇圧したドレインソース間電圧 V_{DS} が 340 [V]までは I_{DS} が変化を示さず, 360 [V]で規格値を逸脱する結果を示している. 次に, 図3(a)の各電圧照射後の最終点を LET=25.4 としてプロットし, さらに, 異なるエネルギー (LET=9.8 [MeV*cm²/mg])の Xe を照射した際のリーク電流の変化もプロットした結果を図3(b)に示す. LET 25.4 [MeV*cm²/mg]の Xe では 360 [V]で規格値を逸脱しているのに対し, LET の低い Xe (9.8 [MeV*cm²/mg])では, 印加電圧を昇圧しても電流リークは異常増加することもなく, 定格 600 [V]を印加した状態でも規格値を逸脱しなかった. このように破壊電圧やリーク電流の LET 依存性が確認できる.

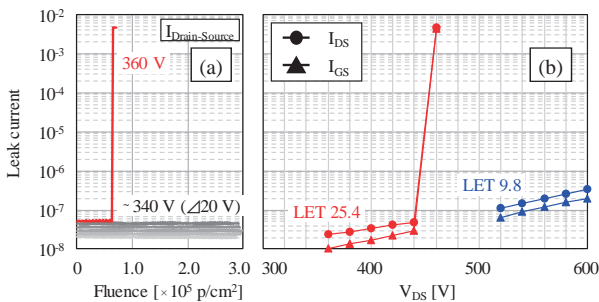


図3. 照射中における GaN-HEMT の電流リーク量の変化

次に, 放射線が入射する方向を変え検討を行った. 実宇宙環境においては, 放射線の入射する方向は, 一意に決まらず, ランダムに様々な方向から入射する. そこで, 図4のようにデバイスの側面から入射するような構成を構築し, 実験を行った.

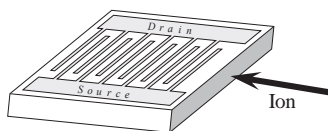


図4. チップに対し平行方向($\theta=90^\circ$)とした場合のイオンの入射方向

図5に, 入射方向を側面 ($\theta=90^\circ$)とした際の, I_{DS}

および I_{GS} の電流リーク変化を示す. 図5の各電圧においては, 一定の電圧印加した状態で 1×10^6 [p/cm²]の量を照射している. 同図からわかるように, チップの側面から放射線を照射した場合の破壊電圧はデバイス表面から照射した場合と比べ大きく下がり, LET 9.8 [MeV*cm²/mg]の低いエネルギーであっても, 垂直照射時の LET 25.4 [MeV*cm²/mg]よりも低い 360 [V]で破壊するという結果が得られた. この原因については現在検討中であるが, デバイス内の通電方向とイオンの通過方向の関係性や, 各層の絶縁性能などが起因していると考えている.

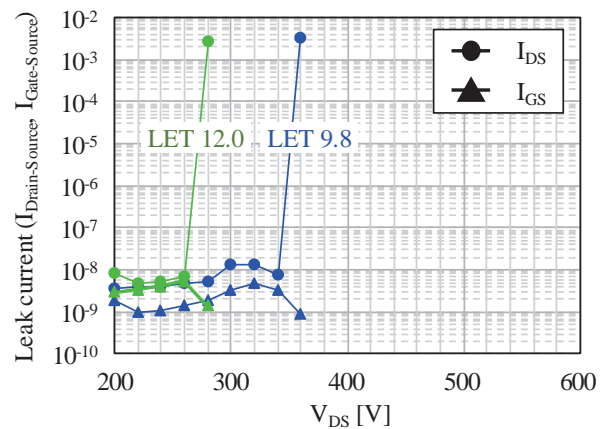


図5. $\theta=90^\circ$ での照射中における電流リーク量の変化

4. まとめと今後の予定

本報告書では, GaN-HEMT におけるシングルイベント現象の詳細検討結果について報告した. 本研究の結果から得られた GaN-HEMT の故障モードは, ある電圧において急激に破壊に至るモードであり, まさにシングルイベント効果であると言える. また, 照射角度を変更した結果からは, デバイス正面から照射した場合よりもはるかに壊れやすくなっており, この原因や角度閾値についてのさらなる検討が必要と考える.

今後もこれら化合物半導体デバイスの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な研究開発を進めていく.

Reference

(1) E. Mizuta et al., Proc., 11th RASEDA, 2015

- 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 加速器工学部
Dept. of Accelerator Engineering, NIRS

エッチング型飛跡検出器の閾値に対する化学的クライテリオンの確立

Chemical criterion for the detection thresholds of etched nuclear track detectors
(17H138)

山内知也^a、楠本多聞^{a,c}、寺下佳孝^a、東和樹^a、大谷拓也^a、酒井盛寿^a、金崎真聡^a、
小田啓二^a、小平聡^b、小西輝昭^b、レミ・バリオン^c

T. Yamauchi^a, T. Kusumoto^a, Y. Terashita^a, K. Azuma^a, T. Otani^a, M. Sakai^a, M. Kanasaki^a,
K. Oda^a, S. Kodaira^b, T. Konishi^b, and R. Barillon^c

Abstract

For typical polymeric etched track detectors of PET, PC, PI and PADC, chemical damage parameters of damage density (the amount of loss of considered functional groups per unit length of tracks), effective track core radius (the considered chemical groups are lost with that radius) and the radiation chemical yields, G values, for each group are evaluated, as a function of the stopping power. The response of these polymeric detectors has been also evaluated for each ion against the stopping powers. Difference in the structure of latent tracks in both sides of detection thresholds has been examined.

1. 研究の目的とバックグラウンド

エッチング型飛跡検出器は、ほとんどの放射線検出器が窒息する電磁パルス下や、高強度の電子やガンマ線との混成場であっても (< 100 kGy)、特定のイオンのみを弁別し得る。そのため、宇宙放射線計測や、中性子線量計測、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。特にイオン加速実験においては、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。高感度のポリアリルジグリコールカーボネート (PADC) だけでなく、高い検出閾値の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である。イオントラックに沿ったエッチング速度が、そ

れ以外の領域についてのバルクエッチング速度に比べて大きくなり、エッチピットが形成する閾値における損傷構造を明らかにする課題は、そのような検出器開発のためには避けることのできないステップである。1960年代から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認識され、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利用されてきた。いずれも二次電子の低エネルギー成分しか応答特性に関係する損傷形成に寄与しないとするモデルである。しかし、そのカットオフエネルギーは実験的に決定されるので、理論と言いつつも実体はフィッティングである。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ための化学的基準を明らかにする。この知見を新しい検出器開発に活用する。

2. 昨年までに得られている結果

PADC や PET、PC、PI 薄膜については 6 MeV/u 以下のエネルギーをもったプロトンと重イオンの飛跡検出器としての応答特性と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各官能基の損失量として定義した、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。また、それぞれの高分子材の特徴も明らかにしてきた。数 100 MeV/u 以上の高エネルギー条件での実験も開始しており、照射野を絞ったビームでの高フルエンスの実験 (10^{14}

ions/cm²) を遂行した。赤外顕微鏡によって薄膜試料の照射前の密度分布のばらつきも考慮した。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、ナイロン) にプロトンと B-11、O、N イオンを照射した。B-11 イオン照射は PET 及び PC の閾値周辺の潜在飛跡分析のために実施した。H と O、N イオンは、PADC 中潜在飛跡構造分析を目的とした。
- 2) 生物照射室において 290 MeV/u C を PADC と PET に照射した。PADC の閾値求め、PET 中の潜在飛跡構造と閾値との関係を調べた。
- 3) 物理照射室 PH1 において、大気中で 230 MeV/n Kr を PC と 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を行った。
- 4) ポリビニルアルコール (PVA) の薄膜を作成し、それに含まれるヒドロキシル基のモル吸光係数を決定した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

エッチング型飛跡検出器の検出閾値は、イオンのエネルギーを徐々に下げる際には、初めてエッチピットが形成される照射条件とされてきた。これに対して、イオンの垂直入射方向からエッチングした際にエッチピットが発生する点をもってそれとする厳密な定義を与えた。この定義にしたがって PADC に対するプロトンと He、C イオンの閾値を決定した。また、PET の閾値も B から Kr までの重イオンに対して与えた。

検出閾値の両側でプロトンのイオントラックの構造に現れている変化を PADC について検討したところ、検出閾値よりも阻止能の低い (エネルギーの高い) エッチピットが形成しない領

域では、図 1 に示す繰り返し構造内に損傷が限定されていることが明らかになった。これはイオントラックの径方向に 2 つ以上の繰り返し構造が損傷を受けている場合にエッチピットが生成すると表現することもできる。これを化学的クライテリオンと呼べるか否かの検討を He や C イオンに対して進めている。

ガンマ線や 28 MeV 電子線を用いた参照実験によると PADC 中のカルボニル (C=O) は、同じ繰り返し構造内のエーテルが損傷を受けた後にのみ損傷を受ける。すなわち、カルボニルの損傷には 2 個以上の 2 次電子が関与する。PADC の閾値に関与する損傷形成を、繰り返し構造にヒットする電子数で記述する可能性がある。発生電子のカットオフエネルギーが 7.4 eV である Geant4-DNA コードを用いて、PADC と密度を揃えた水中の 2 次電子の挙動をシミュレートした。フルエンスは球体の表面に入射した放射線の数をその大円の面積で除した値として定義されるが、イオントラックを記述する物理指標として、ある半径の円柱表面を通過した 2 次電子の数をイオントラック内径方向電子フルエンスとして提案し (図 2)、最初の計算結果は、2017 年 8 月にストラスブール大学で開催された固体飛跡検出器に関する国際会議で発表した。このような物理的クライテリオンの議論も開始した。

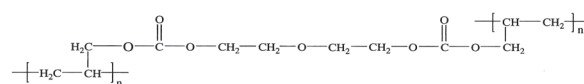


図 1 PADC の繰り返し構造。

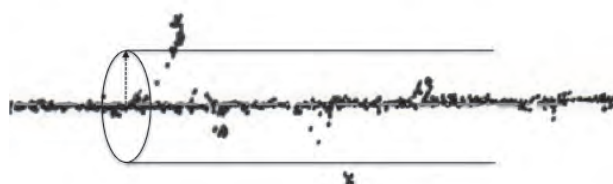


図 2 イオントラック中電子フルエンスの模式図。

^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,
青木涼平^a, 原田拓^a, 佐藤智仁^a, 横堀伸一^b, 吉田聡^c
K. Kobayashi^a, Y. Kebukawa^a, H. Gotoh^a,
R. Aoki^a, T. Harada^a, T. Sato^a, S. Yokobori^b and S. Yoshida^c

Abstract

Various kinds of Amino acids and some nucleic acid bases have been detected in carbonaceous chondrites. 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. Indigenous amino acid precursors were identified, which strongly suggested that amino acid precursors could be formed in ISD ice mantles. Another possible sites of abiotic formation of organic compounds are planetary atmospheres and primordial oceans. An aqueous solution simulating primitive seawater (with ammonium carbonate and Fe²⁺) were irradiated with heavy ions from HIMAC, and amino acids are detected in hydrolysates. Stability of amino acids and their precursors (e.g., aminonitriles and hydantoins) and nucleic acid bases were irradiated with heavy ions to examine their stability in space.

1. 研究の目的とバックグラウンド

地球上での生命の誕生に用いられた生体有機物の起源に関しては諸説がある。かつては主要と考えられていた原始大気中での生成は、生命誕生時の地球の大気が弱還元型であった場合には限定的と考えられ、地球外からの有機物の供給が注目されるようになった。例えば、隕石(炭素質コンドライト)中には多種類のアミノ酸や核酸塩基が存在することが知られており、それらの生成の場としては、分子雲中の星間塵アイスマントル中や小惑星内部などが考えられ、前者の場合は宇宙線、後者の場合は、²⁶Alからのガンマ線などが重要なエネルギーと考えられる。

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。その間に、宇宙線や太陽紫外線などによる変成を受けた

と考えられる。

さらに、原始惑星上での生成も考えられる。Garrisonらは原始海洋中での反応を模擬し、二酸化炭素と鉄(II)イオンを含む水溶液にヘリウム線を照射し、ギ酸などの生成を確認したが、窒素源が含まれていないため、アミノ酸などは検出されなかった。

本研究では、星間や原始海洋中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。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。

アミノ酸(グリシン、イソバリン)やその前駆体(ヒダントイン)などに重粒子線を照射し、その安定性を評価したところ、前駆体の方が安定であった。

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) 模擬星間アイスへの種々の炭素線照射によるアミノ酸前駆体合成とその解析:

実際の星間塵アイスマントルの組成を参考に、種々の組成の¹²C-/¹³C-メタノール・¹⁴N-/¹⁵N-アンモニア・水(モル比10:1:111など)の混合溶液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。その生成物の解析を陽イオン交換および逆相 HPLC, FT-IR, XANES などにより行った。

2) 模擬原始海洋への炭素線照射実験:

炭酸アンモニウムと Fe^{2+} を含む水に HIMAC からのヘリウムイオン線・炭素線を照射し、生成物中のアミノ酸分析を行った。

3) アミノ酸・アミノ酸前駆体・核酸塩基の重粒子線照射に対する安定性評価:

星間でアミノ酸前駆体が生成することが示唆されているが、その前駆体の種類は特定されていない。そこで、その分析を行うとともに、グリシンおよびその前駆体(ヒダントイン, アセトアミノニトリル, 陽子線照射で模擬星間物質から合成した高分子態アミノ酸前駆体(CAW))に重粒子線, 紫外線, X線, ガンマ線などを照射し、それらの宇宙環境下での安定性の比較を行った。アミノ酸前駆体は酸加水分解して、グリシンとして評価した。核酸塩基への重粒子線照射による安定性評価も行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

1) 模擬星間アイスへの種々の炭素線照射によるアミノ酸前駆体合成とその解析:

種々の組成のメタノール・アンモニア・水(モル比 10:1:111 など)の混合氷(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、もっともアンモニア・メタノール濃度が低く、実際の星間塵組成に近いと考えられる、モル比 10:1:111 のものからもグリシンなどのアミノ酸の生成が確認された。その生成量は概ね 3 成分の中で最もモル分率の低いアンモニア濃度に依存した。加水分解前の生成物を FT-IR で解析すると、ニトリルよりはむしろアミド結合を多く含むため、この系でのアミノ酸生成はこれまで主要な機構と考えられていた Strecker 反応でないことが示唆された。

2) 模擬原始地球海水への重粒子線照射:

炭酸アンモニウムと Fe^{2+} を含む水に HIMAC からのヘリウムイオン線・炭素線を照射し、生成物を加水分解することによりアミノ酸が検出されたが、結果がおおきくばらついたため。さらに確認するための実験を行っていく予定である。

3) アミノ酸前駆体の重粒子線照射に対する安定性評価:

重粒子線照射、ガンマ線照射、紫外線照射か

ら遊離のアミノ酸であるグリシンよりもアミノ酸前駆体であるヒダントインのほうが種々のエネルギーに対して安定であることが示唆された。また、複雑なアミノ酸前駆体であると考えられる CAW は種々のエネルギーでは分解されづらいたことが示唆された。さらに重粒子線照射や紫外線照射実験の結果からヒダントインはこれらのエネルギーに対して安定であった。

現在、国際宇宙ステーションきぼう曝露部でアミノ酸・アミノ酸の宇宙曝露実験(たんぼぼ計画)を行っているが、今回の地上実験の結果とたんぼぼ計画の分析結果で一部異なる結果が得られている。このことについて、今後検討して行く予定である。

核酸塩基は、アミノ酸やアミノ酸前駆体よりも重粒子線照射にたいしては安定であることがわかった。塩基の中ではチミンが他の塩基よりも不安定であった。

5. 今後の展望:

模擬星間条件で、アミノ酸前駆体や遊離の核酸塩基が生成することがわかっている。これらの分子が様々な宇宙環境(星間, 小惑星内部, 宇宙塵中)でも安定であることが今回の実験でわかってきた。高分子態のアミノ酸前駆体の構造に関しては、まだよくわかっていないので、その解明を進めていく予定である。

原始海洋中でのアミノ酸生成の可能性については追実験を行い、確認していきたい。

たんぼぼ計画の曝露実験の結果と、地上実験結果との比較検討をさらに進め、今後の宇宙実験の提案につなげていく予定である。

- -----
- a. 横浜国立大学大学院工学研究院・工学府
 - b. 東京薬科大学生命科学部
 - c. 量研機構

重イオン照射によりアルコール中に生成するラジカル量の研究 Yields of radicals produced in alcohol irradiated by heavy ions (16H180)

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 and 0.5 mol/L. Ne-ion (400 MeV/u), Si-ion (490 MeV/u) and Ar-ion (500 MeV/u) were irradiated and LET-values were 31 - 108 eV/nm for Ne-ion, 60 - 200 eV/nm for Si-ion, and 100 - 240 eV/nm for Ar-ion. The ratio between the spin adduct, PBN-OCD₃/PBN-CD₂OD obtained for 0.1 mol/L solution depends less effectively on the kind of ion especially at higher LET value. Moreover, the ratio obtained for 0.5 mol/L solution by Ne-ion irradiation was almost the same as that obtained by gamma irradiation.

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で、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受けるかがわかる。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。中でも、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してきた。さらに、重水素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中に生成するラジカル種の生成比についても検討する。

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²⁾。

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、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²⁾。

昨年度は、PBN 0.1 mol/Lを溶解したメタノール-d₄溶液に、炭素(290 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。

3. 今年度の研究内容

今年度は、PBN 0.1 mol/Lを溶解したメタノール-d₄溶液におけるケイ素イオンおよびアルゴンイオンでの再測定を行うとともに、0.5 mol/L溶液での測定も行った。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, 0.5 mol/L)を作成し、50 μL

を 2 mm φ の E S R 試料管に封入し、真空ラインで脱気した。H I M A C の生物照射室で、0.1 mol/L 溶液は、ケイ素イオン(490 MeV/u) およびアルゴンイオン(500 MeV/u)、0.5 mol/L 溶液はネオンイオン(400 MeV/u)を照射した。L E T は 31 - 108 (Ne), 60 - 200 (Si) および 100 - 240 (Ar) eV/nm であった。生成ラジカルの減衰の影響を抑えるため、照射時間は 25 分以内に設定し、線量で 30~120 Gy 照射した。生成したラジカルの測定には、MB 2 の E S R 装置を使用した。E S R 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 μT であった。イオンビーム照射は室温、E S R 測定は 263 K で行った。照射後の試料は、生成ラジカルの反応を抑えるため、液体窒素中に保管した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

0.1 mol/L 溶液での PBN-CH₂OH に対する PBN-OCH₃ の生成比および PBN-CD₂OD に対する PBN-OCD₃ の生成比の L E T 依存を図 1 - 2 に

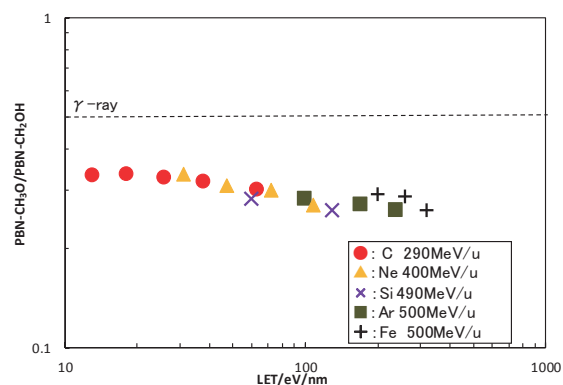


図1 CH₃OH(0.1mol/L溶液)から生成するラジカル比のLET依存

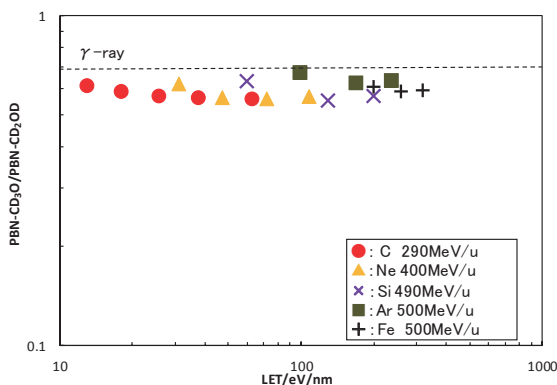


図2 CD₃OD(0.1mol/L溶液)から生成するラジカル比のLET依存

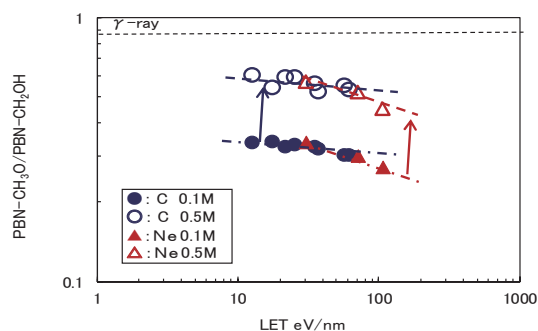


図3 CH₃OH(0.5mol/L溶液)から生成するラジカル比のLET依存

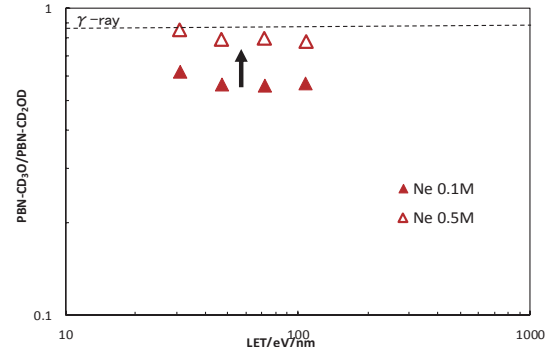


図4 CD₃OD(0.5mol/L溶液)から生成するラジカル比のLET依存

参考文献 1) S. W. Mao and L. Kevan, Chem. Phys. Lett., 24, 505 (1974).

2) S. Nakagawa and T. Murakami, Nucl. Inst. and Met. in Phys. Res. B, 356-357, 108 (2015).

- a 都産技研, b 神奈川県
c 放医研重粒子医科学センター

重イオンビームによる機能高分子材料の創製 -核種・LET を高度に応用したエネルギー付与特性による新材料創製-

Fabrication of functional polymer materials using high-energy heavy ion irradiation

- New material fabrication by energy deposition characteristics with sophisticatedly application of nuclides and LET -
(16H186)

鷺尾方一^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 were irradiated to perfluorinated polymers under vacuum at room temperature (RT). In the case of perfluorinated polymers, the Microfabricated Proton Exchange Membrane (M-PEM) is fabricated by ion beam covering a mesh and radiation graft polymerization technique. Tetra fluoro ethylene perfluoro alkyl vinyl ether copolymer (PFA) films covered by Ni mesh were irradiated by Ar ions. And PFA films irradiated ULEB before were also irradiated. After the irradiation, PFA was grafted with functional monomer in Waseda University. The structure and characteristics of fabricated membranes were evaluated by a laser microscope and SEM-EDX. In the fuel cell performance test under low moisture, M-PEM irradiated ULEB before (M-PEM(UL)) outperforms M-PEM and Nafion[®]212. It would be that M-PEM(UL) had flatter surface than M-PEM, and had higher IEC than Nafion[®]212.

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付与領域を微細制御した空間制御機能材料の創製と ULEB を用いた表面形状の改善を目的とする。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, PFA)、(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付与領域を微細制御した空間制御機能材料の創製、及び ULEB を用いた表面形状の改善を行う。

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、¹⁹F-NMR、ESR、DSC などにより、イオンの飛跡方向での局所的な化学構造ならびにモルフォロジー変化を評価してきた。その結果、各種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、SRIM2013 によって得られるブラッグカーブに概ね対応することを明らかにしてきている。また、イオン照射後、生成したラジカルを利用したグラフト反応が可能であることを示し、次世代のエネルギーデバイスである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、ステンシルマスクの形状に合わせて、親水部の膨潤が原因と考えられる格子状の凹凸があることが確認されたことから、膜表面を含めた全体の空間的な機能化を行うことで発電性能に優れた電解質膜が得られることがわかった。また、空間的に機能制御された再生医療用の温度応答性膜を合成したところ、細胞の接着剥離の領域制御することができた。

3. 今年度の研究内容

本年度は、燃料電池用電解質膜の親水/疎水部機能制御技術を用いた M-PEM について、事前に ULEB を照射することによって効率的なプロトン伝導路と寸法安定性を維持しながらも、表面形状を平滑にすることによる発電性能向上を試みた。フッ素系高分子のテトラフルオロエチレンパーフルオロアルキルビニルエーテル共重合体 (PFA) に対して、中エネルギー照射室にてビームサイズ $\phi 23\pm 2\text{ mm}$ に制御した各種イオンを室温真空中 ($5\times 10^{-4}\text{ Pa}$ 以下)、フルエンス 1×10^{11} で照射した。なお、イオン種は放射化のしにくさとブラッグピークを考慮した結果、今回は Ar を選択した。照射試料は、厚さ $50\text{ }\mu\text{m}$ の PFA フィルムを SRIM コードによる各種イオンの飛程分の膜厚になるように重ねあわせてスタック構造とし、Fig.1 に示した Ni メッシュ (200mesh, 開口幅: $72\text{ }\mu\text{m}$, 線幅: $50\text{ }\mu\text{m}$) を上に被せて照射した。また、同様の照射を、事前に加速電圧 50kV、60 kV (フルエンス 1×10^{11}) の ULEB を照射した PFA においても行った (Fig.2 参照)。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。

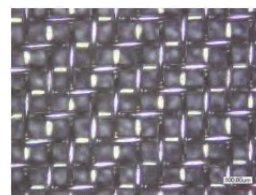


Fig.1 Nickel wire mesh (NI-318200, Nilaco)

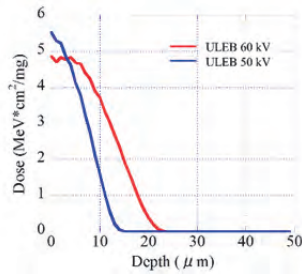


Fig.2 Depth-Dose profile of ULEB (Accelerating voltage: 50 kV or 60 kV) simulated by EGS5.

4. 今年度の研究成果と解析結果

まず、合成した PEM の物性を調べるため、各膜のグラフト率、含水膜厚、IEC(イオン交換容量)、寸法安定性を測定した。結果を Table.1 に示す。M-PEM(UL50)、M-PEM(UL60)は ULEB の加速電圧に応じた深度まで機能化されたため、M-PEM よりもグラフト率、IEC が高かった。一方で、表面改質により非電解質部の割合が減少し、かつ IEC が高いため、非電解質部が膨潤に耐えられず、寸法安定性が低下した。なお、作製した PEM は元の PFA フィルムや Nafion®212 よりも大きい膜厚となったが、これは基材内に詰まったグラフト鎖及びスルホン酸基が主鎖を押し広げたためである。

Table.1 Characteristics of each PEM

	DOG (%)	Thickness (μm)	IEC (meq/g)	Dimensional Stability (%)
N-PEM	19	61	1.04	31
M-PEM	16	93	0.85	28
M-PEM (UL50)	40	98	1.84	61
M-PEM (UL60)	51	101	2.32	72
Nafion212®	-	52	0.91	20

次に各 PEM の表面を、レーザー顕微鏡を用いて観察した。その時の画像を Fig.1 に、凹凸の高低差を Table.2 に示す。M-PEM と M-PEM(UL50)は表面に凹凸が存在したが、M-PEM(UL60)の表面の凹凸は 1μm 以下だった。各膜の高低差から、凹凸の抑制に対して ULEB 照射が有効であることと、加速電圧 60 kV において充分平滑な膜が得られることが分かった。

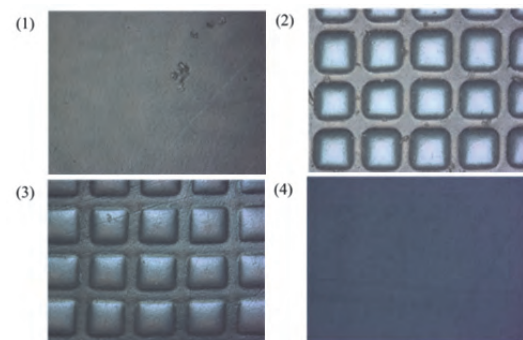


Fig.3 Surface images of (1)N-PEM, (2)M-PEM, (3)M-PEM(UL50), and (4)M-PEM(UL60)

Table.2 Difference in height of surface of each PEM

	Difference in height (μm)
N-PEM	~1
M-PEM	26
M-PEM (UL50)	9
M-PEM (UL60)	~1
Nafion212®	~1

また、各膜の膜平面方向、断面方向を SEM-EDX を用いて観察したところ、M-PEM(UL50)、M-PEM(UL60)の表裏面において、ULEB 照射による機能化領

域が見られた。M-PEM(UL50)、M-PEM(UL60)には電解質部と非電解質部が共存していることが確認された。しかし、M-PEM(UL60)の微細構造は少し不明瞭であった。これは、ULEB 由来の二次電子散乱が膜の深部まで影響を及ぼしたためである。

そして合成した各 PEM を、バインダーを付与した電極で挟み、ホットプレスにより圧着することで MEA を得た。発電条件を Table.3、各 PEM の発電性能一覧を Table.4、Cole-Cole プロットにて測定した電気化学特性を Table.5 に示す。M-PEM(UL50)と M-PEM(UL60)は Nafion®212 よりも優れた発電性能を示した。これは、Nafion®よりも高い IEC であり、かつ微細な構造を持つ事により抵抗値の減少ができた事に起因すると考えられる。M-PEM(UL50)と M-PEM(UL60)の低抵抗値について、膜抵抗に関しては、表面改質により表面の凹凸が抑制されることで反応に寄与する面積が増大すると共に、イオンビームと ULEB の両方が照射されている部分が高い IEC を持つため、プロトン伝導性が向上したのではないかと考えられる。また反応抵抗に関しては、表面改質された領域が反応で生成された過剰な水を保持することでフラットニングを抑制したのではないかと考えられる。

Table.3 The FC operating condition.

	Anode	Cathode
Gas	H ₂	O ₂
Temperature (°C)	60	60
Flow Rate (mL/min)	50	50
Relative Humidity (%)	16	0
Back Pressure (MPa)	0.2	0.2

Table.4 FC performance of each PEM

	OCV (mV)	Power Density (mW/cm ²)		Current Density (mA/cm ²)	
		at 500 mA/cm ²	Max	Max	Max
N-PEM	841	269	419	2027	
M-PEM	885	286	384	1607	
M-PEM (UL50)	904	303	474	1955	
M-PEM (UL60)	859	294	502	2244	
Nafion®212	956	304	459	1701	

Table.5 Electrochemical characteristics of each PEM

	R _{ohm} (mΩ*cm ²)	R _{ct} (mΩ*cm ²)	Proton conductivity (S/cm)
N-PEM	74	285	0.082
M-PEM	94	336	0.099
M-PEM (UL50)	73	294	0.134
M-PEM (UL60)	77	285	0.131
Nafion®212	85	277	0.061

5. まとめと今後の展開予定

本年度の実験によって、ULEB による凹凸の制御により発電性能向上することが分かった。今後は微細制御を行う付与領域について、微細加工の機能化部の有効面積の最適化と有効面積に伴う凹凸の増減による影響の調査を行う。また、線種におけるメッシュの形状の再現度、また、機能化部の線種毎の物性の違いを評価するために Z の異なる線種でグラフト重合した膜に対して、XRD による構造解析と発電評価を行うことで線種の最適化を図る。

- 早大理工総研, RISE, Waseda Univ.
- 量研量子ビーム高崎研, TARRI, QuBS, QST
- 東北大 高等教育開発推進センター, Tohoku Univ.
- 量研放医研物理工学部, HIMAC, NIRS, QST

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
(17H189)

寺沢和洋^{a,c}、岸本祐二^b、佐々木慎一^b、高橋一智^b、俵裕子^b、齋藤究^b、
身内賢太郎^d、永松愛子^c、勝田真登^c、榊田大輔^c、中村裕広^c、
松本晴久^c、込山立人^c、池田直美^c、布施哲人^c、藤田康信^c、谷森達^e、窪秀利^e、
明石小百合^g、北村尚^h、小平聡^h、寺門康男^f、桑田金佳^f、河本泰成^f
K. Terasawa^{a,c}, S. Akashi^g, T. Fuse^c, Y. Fujita^c, N. Ikeda, M. Katsuta^c, Y. Kishimoto^b,
H. Kitamura^h, S. Kodaira^h, Y. Kohmoto^f, T. Komiyama^c, H. Kubo^d, K. Kuwata^f,
D. Masuda^c, H. Matsumoto^c, K. Miuchi^d, A. Nagamatsu^c, Y. Nakamura^c, K. Saito^b,
S. Sasaki^b, K. Takahashi^b, T. Tanimori^e, H. Tawara^b and Y. Terakado^f

Abstract

An active space dosimeter named "Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber" (PS-TEPC) has been developed and we started the measurement with it inside the Japan Experimental Module of the International Space Station. The accuracy for dosimetry lower than ~30% was obtained by the irradiation experiment in the HIMAC and satisfied the recommendation of NCRP-142.

1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙飛行士の宇宙での滞在期間は、宇宙放射線による被曝線量により制限を受ける。その線量は年齢や性別に依存するが、数百~1000 mSv 以内に設定されている¹⁾。

国際宇宙ステーション (ISS) 上の日本人宇宙飛行士は受動型線量計を持っているものの、地上への帰還後しか実測結果はわからない。能動型線量計としては、NASA が標準検出器として採用している、Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC)²⁾が搭載されているのみで、吸収線量だけが測定されている。

人体への放射線影響は通常、線量当量 (吸収線量と線質係数の積で、線質係数は LET の関数として与えられている) で評価するため、LET を精度よく実測できることが線量計にとって肝要である。粒子が検出器内に付与したエネルギー ΔE と、検出器内での経路長 R を測定し、LET を $\Delta E/R$ として得ることができる。

TEPC 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大きな系統誤差 (円筒形で 51%) を伴い、宇宙滞在期間は、測定精度に依存するため実質的に半減する。National Council on Radiation Protection -142 (NCRP-142)等 で十分な精度 (検出器依存で $\sigma = 30\%$ 以内)³⁾をもって実測することを勧告・推奨しているが、TEPC ではそれを達成できない。

そこで、TEPC に位置検出機能を追加すること

で、経路長を測定し LET 値の実測を可能とした、PS-TEPC (Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber) の開発を本研究で開始した⁴⁾。

原理的には、例えばストリップ電極の一種で、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)を用いることで実現可能となる。

被曝線量の大半は、宇宙放射線中の銀河宇宙線で、主要な粒子は水素原子核 (陽子) から鉄であり、数百 MeV/n 付近にエネルギー分布のピークを持つ。HIMAC で照射可能なビームのエネルギー領域と合致し、銀河宇宙線を模擬する粒子として利用することができる。また、過去の実測で線量全体に対して、荷電粒子 8 割、中性子 2 割という結果もあるが^{6,7)}、中性子については実測のエネルギー範囲が狭いことや、その測定精度の悪さから (高々、factor 2 程度)、未だ十分な実測例はない。

本研究において、これまでにまだ行われていない μ -PIC を用いた検出器の荷電粒子に対する応答を調べ、最終的には、国際宇宙ステーション等での軌道上実証を行い、線量計としてインフラ化を目指す。

2. 昨年度までの取り組みと結果

既存の μ -PIC で面積が $100 \times 100 \text{ mm}^2$ の大きさの検出器を用いての照射実験の結果、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⁸⁾。続いて、宇宙船への搭載性を考慮し小型 (面積が $25 \times 25 \text{ mm}^2$) の μ -PIC を新たに開発した。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た。更に導電性の生体組織等価プラスチックで作られたドリフトケージを開発

a. 慶應義塾大学・医学部 (Keio Univ.)
b. 高エネルギー加速器研究機構・放射線科学センター (KEK)
c. 宇宙航空研究開発機構 (JAXA)
d. 神戸大学大学院・理学研究科 (Kobe Univ.)
e. 京都大学大学院・理学研究科 (Kyoto Univ.)
f. 明星電気 (株) (Meisei Electric Co. LTD.)
g. (株) エイ・イー・エス (AES Co. LTD.)
h. 放射線医学総合研究所 (NIRS)

し、検出器全体で生体組織等価性を高めた。

位置分解能については、400 μm ピッチの電極で隣り合う4本を接続し、x-y面それぞれ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。

当初、Arベースのガスを使用していたが、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^{9,10)}。

また、宇宙船への搭載化に向け、実機を想定した Bread Board Model (BBM) の製作を検出部について行い、更に、Flight Model (FM) を製作し、同等の測定精度を達成した。2016年12月にHTV-6号機で国際宇宙ステーションへ打ち上げを果たし、Japan Experimental Module (JEM) 与圧部内での実測を開始した。

3. 今年度の研究内容

ISS内に設置したPS-TEPCの写真についてFig.1に示す。宇宙放射線の3次元飛跡の取得、LET分布の実測等、軌道上での原理実証を行っている。また、実測と並行し地上実験も継続中である。銀河宇宙線のLET分布は広範にわたるため、通常は、陽子から鉄までの粒子の代表として、proton 230 MeV, Carbon 400 MeV/n, Silicon 800 MeV/n, Fe 500 MeV/nを照射している。

これまでは主に物理汎用照射室を利用し 5mm ϕ



Fig.1 Photo for the preflight model of the PS-TEPC inside the Japan Experimental Module (JEM) of the International Space Station. It consists of two detector units (upper side) and a control unit (lower side).

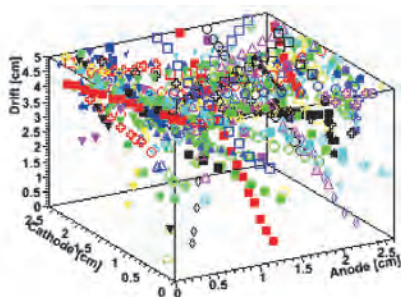


Fig.2 Typical three-dimensional tracks observed in the ISS with the PS-TEPC. The effective volume is $2.5 \times 2.5 \times 5.0 \text{ cm}^3$.

ほどの細かい profile のビームを使用していたが、生物照射室で幅広のビーム (70mm ϕ) による照射を初めて行い、一度に検出器全体へ照射し、各 μ -PICチャンネルのゲインのばらつきをより詳しく実測する検討を開始した。

また、軌道上で実測を共にやっている、受動型線量計 (PADLES、熱蛍光線量計と固体飛跡検出器の組み合わせ) や、開発中の小型能動型線量計 (D-shuttle、Si 検出器1枚のタイプ) 等との比較実験も一部開始している。

4. 今年度の研究成果と解析結果

ISS軌道上で得た宇宙放射線の3次元飛跡の例をFig.2に示す。軌道上では、極域に近づいた場合や、放射線帯の一部である南大西洋異常地域 (SAA) を通過するとイベントレートが増加するがそれらも観測され、実測・解析を継続中である。初期データとしてLET分布も取得し、過去のスペース・シャトル内でのSi検出器望遠鏡RRMD-III⁶⁾による実測例とも比較している。

RRMD-IIIがその一旦の完成までに改良を重ね、I、II、IIIとプロセスを経たことを考えると、PS-TEPCについても同様で、今後、まだ十分に行われていない中性子照射や、軌道上での実測を受けての各改良を検討している。

謝辞

本研究は、宇宙航空研究開発機構、(財)日本宇宙フォーラムが推進している「宇宙環境利用に関する地上研究公募」プロジェクト、並びに宇宙環境利用科学委員会研究班WG/RTよ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) JAXA・国際宇宙ステーション搭乗宇宙飛行士・放射線被ばく管理規定 (2013).
- 2) G.D. Badhwar et al., *Radiat. Res.*, 139 (1994) 344.
- 3) *NCRP Report No.142, Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements*, (2002).
- 4) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2005-12 (2005) 63.
- 5) A. Ochi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A471 (2001) 264.
- 6) T. Doke et al., *Radiat. Meas.*, 33 (2001) 373.
- 7) H. Matsumoto et al., *Radiat. Meas.*, 33 (2001) 321.
- 8) T. Nagayoshi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A581 (2007) 110.
- 9) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2011-8 (2011) 189.
- 10) 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, 梅本篤宏², 安達考洋¹, 阿美良平³, 小平 聡⁴

Ken'ichi Kuge¹, Tatsuhiro Naka², Atsuhiro Umemoto¹, Takahiro Adachi¹, Hiroki Tashiro³, Ryouhei Ami³, Satoshi Kodaira⁴

Abstract

Analyzing system for minute radiation tracks by silver-salt photographic materials using localized surface plasmon resonance on small metal clusters was developed. High resolution on the optical microscope than the normal observation was obtained and this was enhanced using polarized light. Line density of latent image specks instead of grain density was proposed for measuring system of energy loss from the tracks.

1. 研究の目的と背景

銀塩写真感光材料は放射線にも感度を有し、高い空間分解能と三次元記録が可能な特性により、原子核乾板として放射線飛跡検出に用いられている。荷電粒子のエネルギー付与により飛跡上のハロゲン化銀粒子に潜像核が形成され、現像処理で現像銀粒子となる。グレインデンシティ GD は飛跡の単位長さあたりの現像銀粒子個数であり、エネルギー付与が大きいほど多くなるので、ここからエネルギー付与を得て、粒子の同定がなされてきた。

大きなエネルギー付与では飛跡上のほとんどのハロゲン化銀粒子が現像銀となり、GD が飽和する。しかしこのときハロゲン化銀粒子上には複数の潜像核が形成されており、この個数もエネルギー付与の大小を反映している。この飛跡上の潜像核個数線密度は、GD の飽和する領域でもエネルギー付与を与える¹。

このときの個々の潜像核の検知は、現像によりそれぞれの潜像核から始まる銀への還元がハロゲン化銀粒子全体に及ぶ前に現像を途中で止めて微小な現像銀粒子を作る抑制現像や、潜像核に金原子を沈着して金微粒子を作る現像により行なった。これらの金属微粒子の観察は透過型電子顕微鏡で行なったが、観察に手間がかかるため大量の試料を迅速に観察するには向いていない。

光学顕微鏡は操作が容易であるが、その分解能は理論的な限界があり、これらの微小な粒子を検出するのは困難である。一方昨年、この検出に金属微粒子の示す局在表面プラズモン共鳴が有用であることを報告した。

2. 本年度の研究内容

光学顕微鏡観察により微細な金属微粒子を局在表面プラズモン共鳴を用いて観察したときの解像力を調べ、潜像核個数線密度によるエネルギー付与測定への適用について検討した。この輝点像には偏光情報、色情報などの種々の光学情報も含まれており、その解析はさらに多くの情報を与える。また、1個のハロゲン化銀粒子上に形成される潜像核個数の制御も試みた。

3. 実験方法

粒径 0.52 μm の AgBr 八面体粒子乳剤へ、潜像核分散剤としてチオ硫酸ナトリウムとテトラゾリウム化合物を用いて、潜像核の個数を増やす分散処理を加えた原子核乾板を作製した。露光の場合は乾板に 10^{-5} s の高照度露光を与えた。重粒子線露出を HIMAC により行った。これらの乾板に 200 倍に希釈した D-72 現像液による抑制現像や、金沈着現像を行い、微細現像粒子を潜像核上に形成した。

微細現像粒子の局在表面プラズモン共鳴像を、落射像観察の可能な蛍光顕微鏡を改良して観察した。透過像も同様に観察できる。光源側とカメラ側の 2 箇所偏光板を取り付け、2つの偏光板の方向を任意に変えた場合のプラズモン共鳴の応答変化を調べた。

電子顕微鏡用グリッドにのせた現像粒子を電子顕微鏡と光学顕微鏡の両方で観察し、マーカーをもとに同一箇所を特定して、解像能力を求めた。このとき偏光をかけた場合の変化も調べた。

これらの研究のために H ion(160 MeV/n; 1 回), He ion(150 MeV/n; 1 回), C ion(290 MeV/n; 2 回), Ar ion(500 MeV/n; 1 回), Fe ion(500 MeV/n; 2 回)を、 $10^4 \sim 10^7$ ions/cm² の密度で照射した。照射試料は上記乾板を積層したパックであり、合計 95 パックに照射した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

潜像核の分散処理の有無による 1 個のハロゲン化銀粒子あたりの潜像核個数の変化を示す電子顕微鏡写真を

Fig. 1 に示す。炭素イオンを高密度で垂直に打ち込んである。白く抜けたところがハロゲン化銀粒子の抜け殻であり、黒い点が潜像核上に形成された金微粒子である。分散処理を施した方が多くの黒点が形成されており、潜像核の個数が増したことを示す。

電子顕微鏡用グリッド上にある同一試料を、電子顕微鏡と光学顕微鏡でそれぞれ観察した写真を Fig. 2 に示す。左の像が電子顕微鏡写真で、右の 6 枚の像は偏光フィルターをとおして撮った光学顕微鏡写真である。偏光の角度を 30° ずつ変化させており、各図の左上の矢印は偏光の方向を示す。左の電子顕微鏡写真では、球形や楕円形の現像銀粒子が見えている。矢印 A で示す粒子は、電子顕微鏡写真では粒径 50 nm 程度で、光学顕微鏡では通常解像しないが、光学顕微鏡像でもプラズモン共鳴による輝点としてその存在が検知できる。矢印 B で示す 3 個の粒子のように、数個まとまった現像銀の群は同一のハロゲン化銀粒子(520 nm)上に形成されたものと思われる。光学顕微鏡でのプラズモン共鳴による像は 1 個の輝点として見えているが、偏光の方向を回転させると形状が変化する。また色も黄から緑色へと変化した。

矢印 C の間隔が 300 nm ほどの 2 個の粒子の組は、光学顕微鏡上では 1 個の楕円形粒子のようであるが、偏光角度により右半分は明滅が強く、左半分は弱く輝度を変えるので、2 つの粒子と認識できる。

光学顕微鏡では色情報を含めた観察が可能であり、同一粒子が偏光角度により黄～橙～緑と異なる色変化を示した。プラズモン共鳴による色は粒子のサイズや形状により変化する。ここで見られた色変化も、現像銀粒子のサイズや形状の違いによるものと思われ、偏光応答と組み合わせることで粒子のサイズや形状の特性が得られ、そこから個数情報の解析も可能になると考えられる。

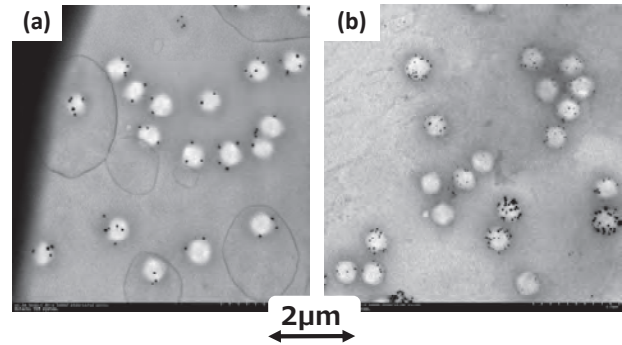


Fig.1 Electron micrographs of developed gold clusters formed on the latent image specks. White circles are capsules of silver halide grains. (a) without the treatment to enhance the dispersion of latent image specks on photographic emulsion, (b) with the treatment.

参考文献

1. Kubota H., Kuge K., Kodaira S., et al., J.Soc.Photogr.Imag.Jpn., 75, 334 (2012).

1.千葉大院融合, 2.名大院理, 3.千葉大工, 4.NIRS

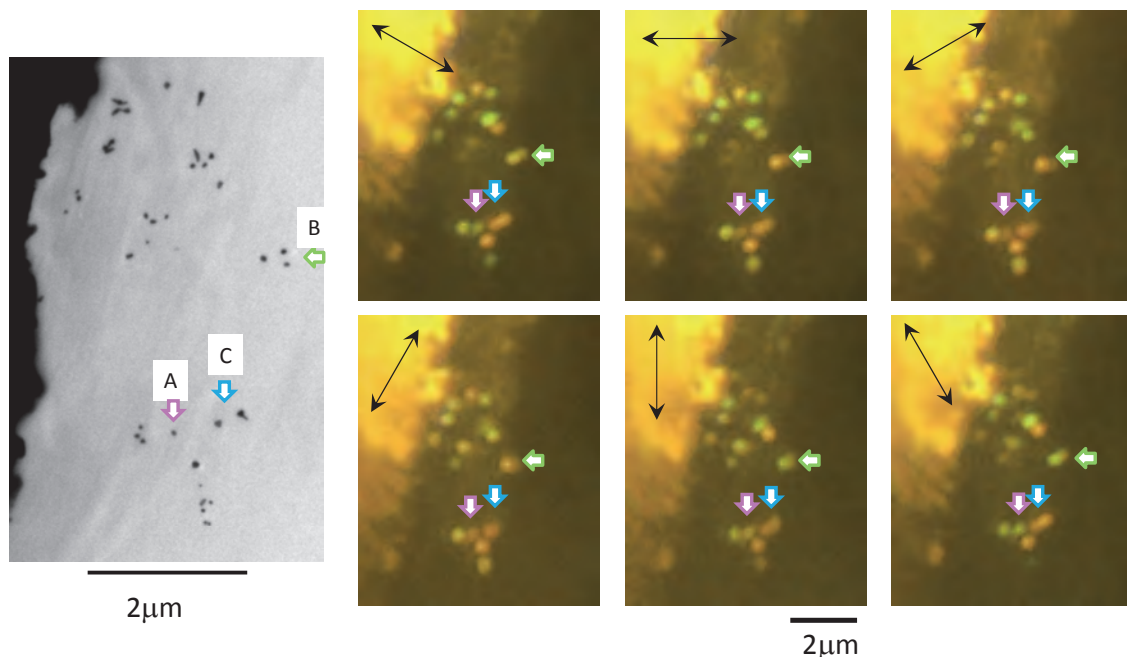


Fig. 2 Electron and Optical micrographs of the same area on a grid with developed silver clusters formed by arrested development. Left figure: Electron micrograph, right figures: reflected-light images with localized surface plasmon resonance observed through a polarized filter. Polarized angle is represented as the arrows on the left-top side.

不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究 Mössbauer Spectroscopic Study of Materials with Unstable Nuclear Beam (17H238)

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,
高濱矩子^b, 高橋賢也^b, 佐藤真二^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,
N. Takahama^b, K. Takahashi^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 calcium fluoride (CaF_2). A highly energetic ^{57}Mn ion beam at the HIMAC was introduced to the samples. Mössbauer spectroscopy was applied to elucidate the behavior of the extremely dilute impurity ^{57}Fe atoms implanted in the simple oxide.

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 , Al_2O_3 , and LiH [1-5]. ^{57}Mn ions with an energy of 240A MeV are implanted into a sample, and the 14.4 keV Mössbauer γ -ray from the daughter ^{57}Fe is detected (Figure 1).

We have been investigating simple binary compounds composed of light elements listed above since the poor penetrability of 14.4 keV Mössbauer γ -ray emitted by ^{57}Fe atoms in deep inside of a sample. This year we have chosen calcium fluoride CaF_2 as a starting sample of our three-year project of investigation of chemical and physical properties of ion atoms in superoxides and fluorides. Calcium fluoride is used for optical devices of high purity. Iron is known as one of the impurities unintentionally introduced in device preparation processes. It is important to know the chemical and physical states of extremely dilute amount of iron in

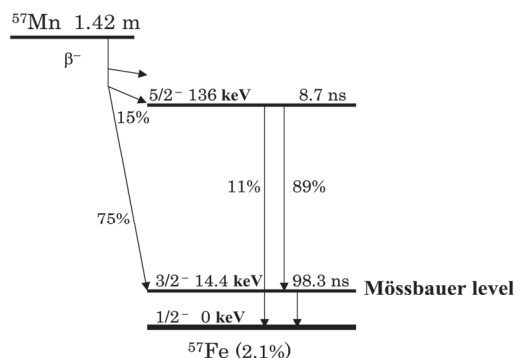


Figure 1. Level scheme of ^{57}Fe arising from ^{57}Mn .

calcium fluoride which would be revealed by Mössbauer spectroscopy.

2. Experiment

Commercially available CaF_2 single crystal of $20 \times 20 \times 2 \text{ mm}^3$ was placed in a cryostat capable of keeping temperatures from RT to 13 K. A specially designed parallel plate avalanche counter (PPAC) measuring conversion electrons emitted from the first excited state of ^{57}Fe produced by an incoming Mössbauer γ -ray from the sample enabled a high efficiency and selectivity to the Mössbauer γ -ray. Four plastic scintillation counters were placed around the sample for the detection of β -rays emitted from ^{57}Mn . One of them placed just in front of the PPAC also functioned as the β - γ anti-coincidence counter to reduce the background caused by energetic electrons [1]. Measurements were conducted at 7 temperatures from 20 K to 220k this year. Data accumulation required for about 6 - 17 hours of beam time depending on temperature which affected the recoil-less factor and spectrum complexity.

3. Results

The Mössbauer spectra of ^{57}Fe in CaF_2 measured are shown together with ones obtained in previous

years in Figure 2. All spectra were analyzed as a superposition of three Lorentzian doublets (D1, D2, and D3) and their Mössbauer parameters at 13K are listed in Table 1. DFT calculations with B3LYP CP(PPP) were carried out assuming various iron sites and chemical states. Comparison between experimental results and calculation suggests that component D1 is a high spin state $^{57}\text{Fe}^{2+}$ substituted at the Ca^{2+} site surrounded by eight F^- ions. D2 is also a high spin state $^{57}\text{Fe}^{2+}$ resides at an interstitial site surrounded by eight F^- ions. The site and chemical state of D3 is now being calculated.

Peak intensity ratio of D1:D2 is 3:1 at 13K, and 2:3 at 230K. This indicates that D2 state is more stable than D1: at higher temperatures, thermal annealing of lattice defects and distortions, and atomic rearrangements prefer the interstitial D2 site Fe^{2+} to the Ca^{2+} substituted D1 site Fe^{2+} .

Table 1. Mössbauer parameters at 13K.

	I.S. [mm/s]	Q.S. [mm/s]	Intensity [%]
D1	1.62(3)	3.22(8)	57.06
D2	1.62(5)	2.03(12)	24.46
D3	0.94(10)	1.85(20)	18.48

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).
- [5] Y. Sato et al., Hyperfine Int., 237, 74-81 (2016)

^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 東京理科大学 (Tokyo Univ. of Sci.)

^e 阪大院理 (Osaka Univ.)

^f 金沢大理 (Kanazawa Univ.)

^g 北陸大 (Hokuriku Univ.)

^h 放医研 (NIRS)

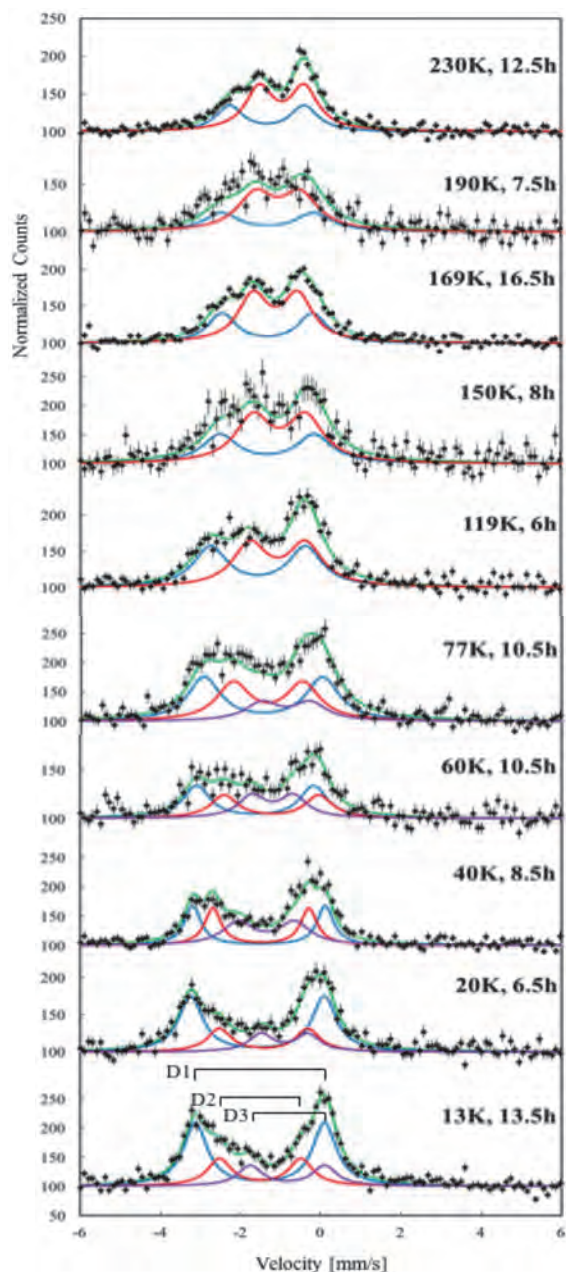


Figure 2. In-beam Mössbauer spectra of ^{57}Fe obtained on ^{57}Mn implantation in CaF_2 between 13 and 230K. The isomer shift is given relative to $\alpha\text{-Fe}$ at room temperature. The sign of velocity is opposite to the conventional absorption experiment.

Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space Radiation Dosimetry Applications (17H248)

L. Pinsky^a, S. M. Kroupa^c, T. Campbell-Ricketts^a, N. Stoffle^a, L. Tlustos^a, S. George^a, A. Empl^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 using the Time-Over-Threshold (TOT) technique 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, initially using the Medipix2 Collaboration's Timepix chip, for use in the field of space radiation monitoring and dosimetry. Seven of these Timepix 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 5 years including for the evaluation of the radiation environment in the BEAM (Bigelow Expandable Activity Module), and another such Timepix-based 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 evaluation of a multiple detector "Stack" version of the Timepix-based detectors was begun during FY2016 HIMAC running and continued into our FY2017 running. A similar device is currently deployed on the ISS. 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 continue to explore the properties of both the Timepix and The new Timepix3 from the Medipix3 Collaboration with both n-in-p and p-in-n Si sensors.

1. Background and Objectives

This project has been focused on 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 on the ISS (See Figure 1) and to evolve it towards the basis for future active radiation monitoring activities on Orion.

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.

Our FY 2017 HIMAC Beam time was exceptionally productive. We were able to identify issues with effects of higher beam fluxes on the static bias voltages on our Medipix-based devices with respect to lower fluxes that are similar to what our detectors see in the space radiation environment. The ability of HIMAC to provide sustained running with exceptionally *Feint* beams was crucial to that work.

Another area that saw significant breakthroughs was the final identification of the so-called *Volcano* effect we had seen in cases of very high LET particles. Data from our 2017 HIMAC runs was crucial in the development of an analysis algorithm that allows the accurate estimate of LETs as high as 500 KeV/um.

The FY 2017 HIMAC beam time also provided us with our first data from a *stacked* detector configuration. This provided us the opportunity to investigate solutions to the difficult problem of discriminating slow protons from slow He ions with the same LET for tracks having vertical trajectories in a 500 um sensor.

Finally, we were able to exercise the new Timepix3 detector with upgraded interfaces at the highest proton beam intensities to explore the limits of this technology, especially as it may have applications to therapy beam monitoring applications.

^a University of Houston, Houston, Texas, USA.

^b National Institute for Radiological Sciences, Chiba, Japan.

^c NASA Johnson Space Center, Houston, Texas, USA.

^d Institute for Experimental and Applied Physics, Czech Technical University in Prague, Czech Republic.

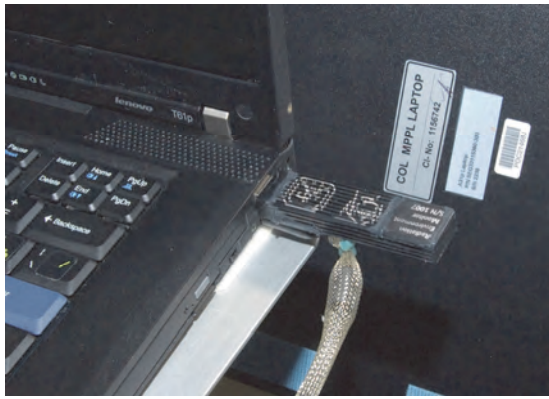


Figure 1. This shows one of the detector units attached to a USB port on one of the laptops onboard the ISS. This actual unit was calibrated at HIMAC.

3. Activities and Results in 2017

Our 2016 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 Timpix3 devices. In both cases these efforts continued into our 2017 HIMAC campaigns.

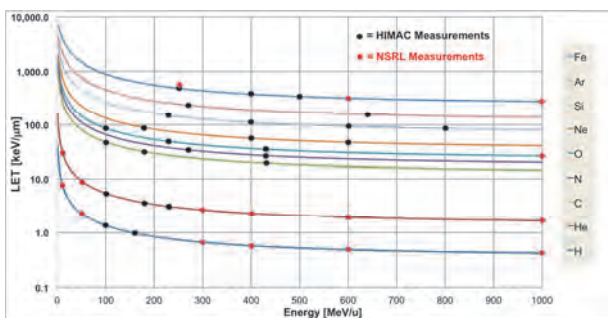


Figure 2. This presents a plot of nominal LET curves (logarithmic in LET) v. energy in MeV/μ . The black dots on the curves indicate beams that we have taken data with at HIMAC using the Timpix detectors, and the red dots are the corresponding points taken at NSRL.

The Timpix3 pixels possess both an Analog-to-Digital Convertor (ADC) and a Time-to-Digital Convertor (TDC) capability in each pixel with a time resolution of $\sim 1.6\text{ns}$. During one of our proton runs, we exercised a new USB 3.1 interface that, while only capable of reaching throughputs of pixel readouts about half of the Timpix3's design operating bandwidth, we demonstrated sustained operation in a flux of 10^7 protons/ cm^2s fully recording the time and deposited energy of each proton at normal incidence. In addition, by operating the Timpix3 in a pure counting mode, with special values for the control Digital to Analog Converters (DACs), we were able to obtain an accurate count by location of the number of protons that passed in a given time period up to a flux of 10^9 protons/ cm^2s . Such capabilities far exceed the maximum predicted fluxes for space radiation, but are of interest in characterizing the detailed particle-by-particle location in radiation therapy beams.

We continued to exercise at the 2017 HIMAC runs reported on here, a "Timpix Stack" of 2 coincident Timpix detectors with a gap in between to filled with a Pb absorber as shown in Figure 3, to provide a mechanism to discriminate between low energy protons and Helium nuclei to validate our Monte Carlo simulation and to measure potential background effects from nearby perpendicularly incident heavy ions. The compound device was provided by ADVACAM s.r.o. in Prague, Czech Republic, and a similar device was successfully deployed to the ISS this past Spring.

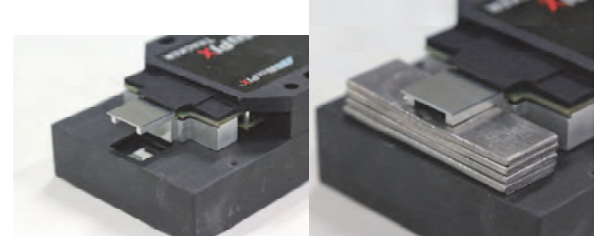


Figure 3 The picture on the left shows the top and bottom (through the square hole in the lower cover) Timpix detectors in the ADVACAM ModuPix 2-detector-stack. The picture on the right shows the device with 8 mm of Pb inserted between the two detectors as an absorber.

One of the most important accomplishments of our 2017 HIMAC running has been the final resolution of the so-called "Volcano" effect in clusters where the central regions reached the ultimate saturation point. In the past running with the highest LET beams, we used a beam flux that gave us multiple events in the same short frame time. We came to recognize that at such high

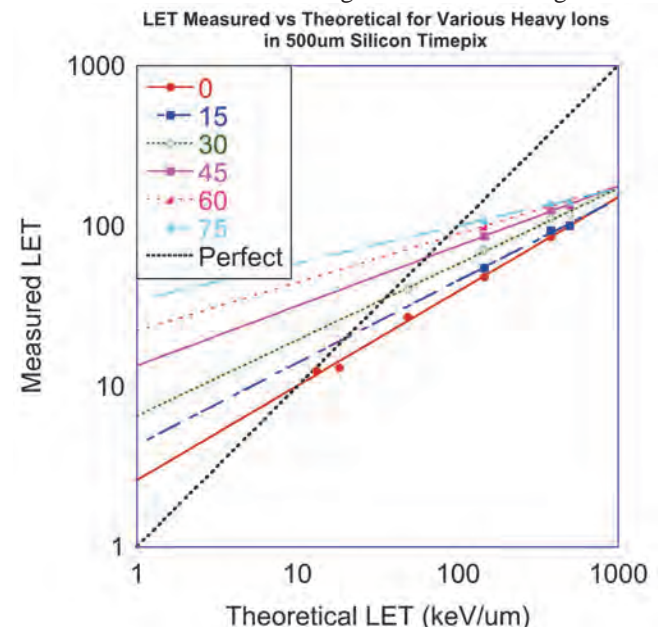


Figure 3. This presents a plot of nominal LET curves (logarithmic in LET) v. Then nominally measured LET in the raw data. The diagonal dotted line indicates the onset of the "Volcano" effect. The breakthrough that enables the correction for events to the right of that line is dependent on the polar angle of the incidence. With the angle-dependent correction algorithm, we have now demonstrated an ability to determine LET out beyond 500 $\text{KeV}/\mu\text{m}$

Fluences were responsible for sagging effects in the

sensor bias voltage. The capability of HIMAC to supply very well controlled beams at exceptionally low fluences (< 50 ions per spill) was crucial in giving us data that was consistent enough to yield the plots shown in Figure 4. We will continue to fill in data in future HIMAC runs to solidify this technique and determine the best resolutions for such high LET events.

4. Future Plan FOR 2018

The next generation of the original Timepix chip from the Medipix2 Collaboration, called the Timepix2, has recently been submitted to the foundry for an initial run. We hope to be able to begin a characterization campaign with this impressive new chip with the long-term goal of replacing the current Timepix devices with ones employing the Timepix2. We have learned many lessons over the years we have been fortunate to have access to HIMAC beams so that the characterization program can be substantially compressed when compared to our long-standing Timepix characterization effort.

Acknowledgments

Our work has been supported by Wyle Laboratories on a pass-through contract from NASA/JSC, We gratefully acknowledge support from the University of Houston and of course from the exceedingly helpful HIMAC staff. We would especially wish to acknowledge the participation of Satoshi Kodaira

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)

執行信寛^a、魚住裕介^a、Eunji Lee^a、徳元千隼^a、泉谷祥伍^a、梶本剛^b、佐藤大樹^c、
佐波俊哉^d、古場裕介^e、松藤成弘^e、Cheol Woo Lee^f、Tae-Sun Park^g、Seung-Woo Hong^g、
Koan Sik Joo^h

N. Shigyo^a, Y. Uozumi^a, E. J. Lee^a, C. Tokumoto^a, S. Izumitani^a, T. Kajimoto^b,
D. Satoh^b, T. Sanami^d, Y. Koba^e, N. Matsufuji^e, C. W. Lee^f, T.-S. Park^g,
S.-W. Hong^g and K. S. Joo^h

Abstract

In heavy-ion radiotherapy, lots of discussion has been attracted potential risk of second cancer by secondary particles. It is important to obtain energy-angle double-differential cross sections (DDXs) and thick target yields (TTYs) of neutron and photon in heavy-ion reactions. Since the radiation weighting factor for neutron reaches at its maximum around 1 MeV, measurements should cover this energy range. However, measurements have difficulties of energy spectra of neutrons in low energy range. Experiments for some combinations of beams and targets have been carried out at the PH2 course of HIMAC. In order to cover wide beam and energy range neutron measurements of the reaction of 290 and 100 MeV/u Si beam on a silicon target were performed in this year. Two sizes of liquid scintillator detectors were applied to cover wide neutron energy range. Neutron energy spectra were derived from the time-of-flight technique. The present results for neutron productions are in reasonable agreements with PHITS and Geant4.

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.

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 below 5 MeV. Moreover, there is no photon data from a thin target. We have succeeded to measure neutrons below 1 MeV.

Along the above context, we would like to perform experiments for energy-angle DDXs and TTYs of neutron- and photon-productions at NIRS-HIMAC. DDX data is for validation of nuclear reaction parts of radiation transport codes like PHITS and Geant4. TTY data is useful to estimate neutron yield as a source term in the shielding calculation.

Measurements by light ion beam at 100, 290 and 430 MeV/u for a carbon target have been performed. Neutron TTYs for 290 and 430 MeV/u C on a water phantom were also taken. To estimate neutron production in a new heavy ion accelerator facility, neutron DDXs and TTYs have been obtained for 290 and 800 MeV/u Ar, 500 MeV/u Fe and 800 MeV/u Si on a carbon target.

To cover wide beam target combinations neutron measurements from 290 and 100 MeV/u Si beam on Si target were performed in this year.

2. Research of this year

In this year, we made measurements of DDXs and TTYs for a ²⁸Si of 290 and 100 MeV/u induced on a silicon target to investigate neutron production form light element reactions. This reaction data is useful to shielding design of heavy ion accelerator facilities RAON in Korea. The typical experimental setup is shown in Fig. 1.

The beam spot size was about 10 mm in diameter on the target. The beam was extracted by the normal double knock-out mode. Since the beam intensity was low of about $3\text{-}6 \times 10^5$ particles / 3.3 sec, the number of incident particles was counted individually by two 0.5-mm thick plastic

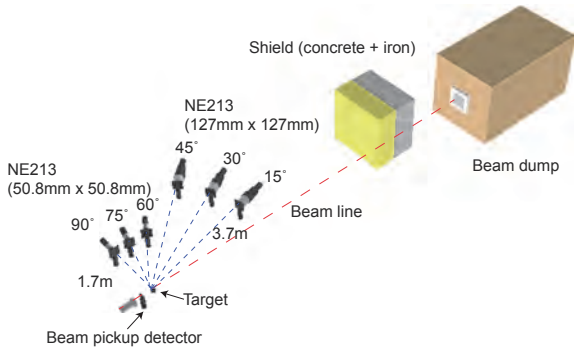


Fig. 1 Typical experimental setup.

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 (large and small) sizes of NE213 liquid organic scintillators by the TOF technique. The detectors as well as the target placed in atmosphere at six directions from 15° to 90°.

The neutrons from the beam dump was suppressed by a shield made of iron plates and concrete blocks located between the beam dump and detectors. Contribution of background neutrons were obtained by measurements with iron shadow bars between the target and the neutron detectors.

Neutron detection efficiencies of the scintillators are essential to obtain DDX and TTY.

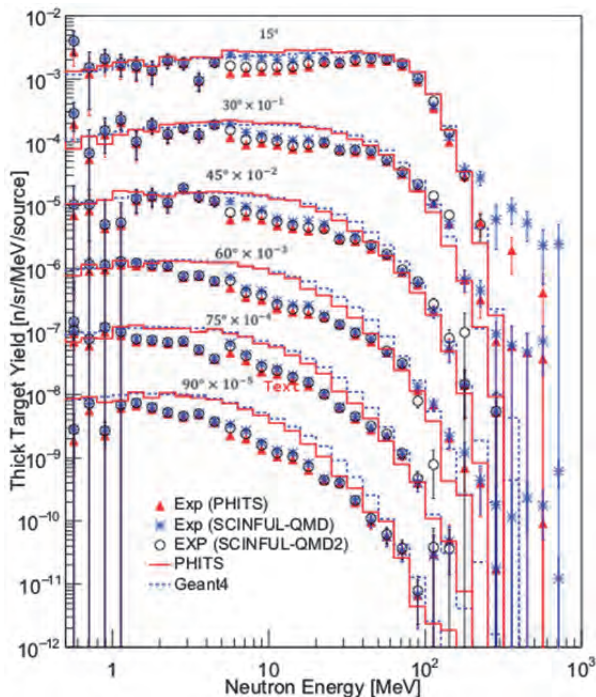


Fig. 2 TTYs by 3 kinds of detection efficiencies for 100 MeV/u Si incidence on Si with PHITS and Geant4 simulation.

SCINFUL-QMD and SCINFUL-QMD2 were used in previous experiments. For further improvement of detection efficiency, PHITS was applied to calculate nuclear reaction and energy deposition in the scintillator.

For example, tentative experimental TTYs above 0.5 MeV for 100 MeV/u silicon incidence on a silicon are presented in Fig. 2. The experimental results with detection efficiencies by SCINFUL-QMD, SCINFUL-QMD2 and PHITS are slightly different each other around 10 MeV and above 100 MeV. Experimental data are compared with PHITS and Geant4 results. Shape of energy spectra by both codes represent experimental data.

Figure 3 displays the angular distributions of TTYs of experimental data and PHITS and Geant4 calculations above 0.5 MeV. Discrepancy between experimental data and both codes increases with

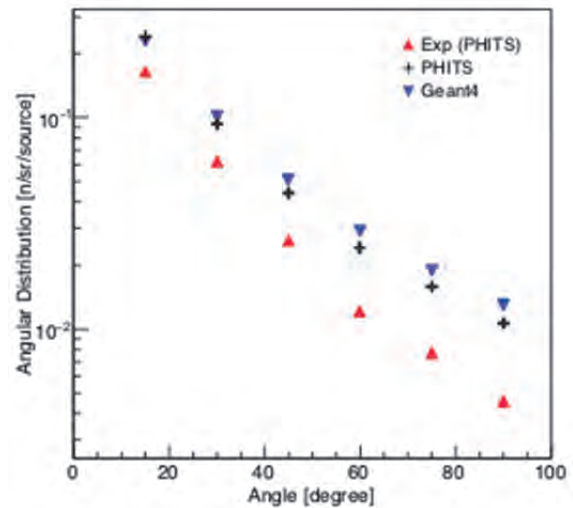


Fig. 3 Angular distributions of TTY above 0.5 MeV for 100 MeV/u Si on Si.

increase of the angle.

3. Summary

Measurements of neutron DDXs and TTYs for 290 and 100 MeV/u Si beam on a silicon target were performed. PHITS and Geant4 codes overestimate experimental data for high energy range. Analyses of γ -ray production cross sections and thick target yields are in progress.

- a. 九大院工
- b. 広島大工
- c. 日本原子力研究開発機構
- 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
- g. 成均館大学校
- h. 明知大学校

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 and Identification of Gap Symmetry
in Iron-based Superconductors by Means of Particle Irradiation
(15H262)

為ヶ井強^a、卞 舜生^a、伊藤 望^a、高橋歩夢^a、石田茂之^b、永崎 洋^b、伊豫 彰^b、今井基晴^c、
阿部英樹^c、寺嶋太一^c、一瀬 中^d

T. Tamegai^a, S. Pyon^a, N. Ito^a, A. Takahashi^a, S. Ishida^b, H. Eisaki^b, A. Iyo^b, M. Imai^c,
H. Abe^c, T. Terashima^c and A. Ichinose^d

Abstract

Critical current density (J_c) in newly discovered cation-ordered iron-based superconductor $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ has been characterized in pristine form and after incorporating defects by means of 800 MeV Xe irradiations. The self-field J_c at low temperatures is comparable to that in $(\text{Ba,K})\text{Fe}_2\text{As}_2$. By introducing pinning centers, J_c is found to be enhanced up to $\sim 13 \text{ MA/cm}^2$, again similar to the case of $(\text{Ba,K})\text{Fe}_2\text{As}_2$. When the field is applied parallel to the ab -plane, in-plane J_c is found to be very large, and a characteristic dip structure in J_c - H curve is observed. STEM observation clarified the presence of planar defects along the ab -plane, which can naturally explain the enhancement of J_c for $H//ab$ configuration.

1. Introduction

Since the discovery of superconductivity in $\text{LaFeAs}(\text{O,F})$ (1111) [1], various kinds of iron-based superconductors (IBSs) have been found, such as $(\text{Ba,K})\text{Fe}_2\text{As}_2$ (122) [2], FeSe (11) [3], LiFeAs (111) [4]. In addition, IBSs containing Perovskite blocks of various kinds are also confirmed [5]. In 2016, a new class of IBSs, $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ (1144), have been discovered. The crystal structure of $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ is similar to that of 122-system with ordered cations [6]. Namely, Ca and K alternately replace the Ba sites in BaFe_2As_2 along the c -axis. Fundamental properties including anisotropy of H_{c2} and specific heat of this new IBSs have been studied already, reporting properties similar to those in $(\text{Ba,K})\text{Fe}_2\text{As}_2$ [7].

In this study, we have investigated J_c characteristics of $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ single crystal ($T_c \sim 36 \text{ K}$) including its homogeneity and anisotropy. We also investigated the effect of 800 MeV Xe ion irradiation on J_c in this system. A nonmonotonic temperature dependence of J_c is found above $\sim 10 \text{ K}$ at high fields. After the

introduction of artificial defects, J_c is enhanced to $\sim 13 \text{ MA/cm}^2$. We also found that J_c for H applied parallel to ab -plane is very large, suggesting a special pinning centers operative in this configuration. Scanning transmission electron microscopy (STEM) images clarified the presence of planar defects along the ab -plane, which is consistent with the strong enhancement of J_c in $H//ab$ configuration.

2. Experiments

Single crystals of $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ are grown by FeAs flux method in Ta or Nb tube. Crystals are shaped into thin plates with no visible defects for magnetic evaluation of J_c . Extended Bean model is used to evaluate J_c from the measured irreversible magnetization. In order to reveal the homogeneity of superconductivity, magneto-optical imaging (MOI) is performed. Local magnetic induction profile produced by the shielding current in the sample is visualized by using the Faraday effect of an in-plane magnetized garnet film. The sample is cooled in a continuous-flow cryostat (Microstat-HR, Oxford Instruments). Light intensity reflected from the garnet film, which is in direct contact with the sample, is visualized by a cooled-CCD camera (ORCA-ER, Hamamatsu).

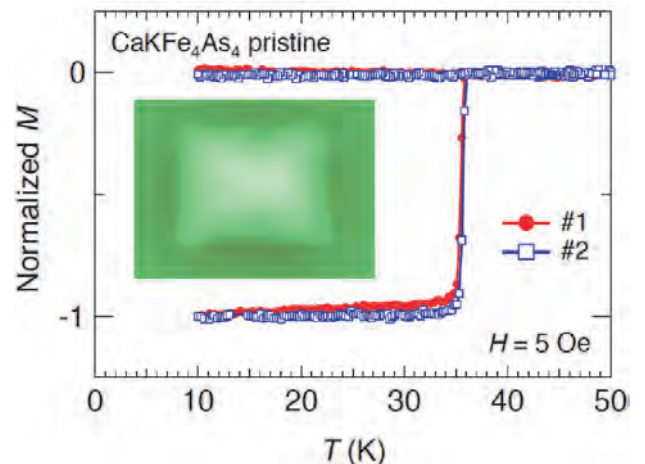


FIG. 1: Temperature dependence of normalized magnetization for two $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ single crystals. Inset shows an MO image in the remanent state at 30 K.

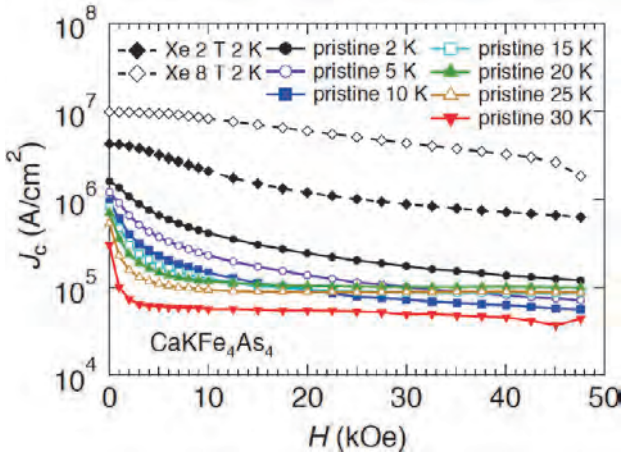


FIG. 2: Magnetic field dependence of J_c in pristine $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ from 2 K to 30 K, and in 800 MeV Xe irradiated $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ with $B_\Phi = 2$ T and 8 T at 2 K.

3. Results and discussion

Figure 1 shows typical temperature dependences of magnetization for $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ at $H = 5$ Oe applied parallel to the c -axis. A sharp onset of diamagnetism starting from ~ 36 K indicates high quality of the sample.

J_c as a function of magnetic field for $H//c$ -axis from 2 K to 30 K is shown in Fig. 2. The self-field J_c at 2 K is ~ 2 MA/cm², comparable to that in $(\text{Ba},\text{K})\text{Fe}_2\text{As}_2$ [8]. At temperatures below ~ 10 K, J_c decreases monotonically as H is increased, while $J_c - H$ curves start to cross to each other above ~ 10 K. Such behavior may indicate the presence of magnetic-field-induced pinning centers. To examine, if the sample is uniform at least macroscopically, MO images in the remanent state is captured after cycling the field up to 1 kOe and back to zero (inset of Fig. 1). Except for the presence of a small defect on the upper edge, the sample is homogeneous. In addition, J_c evaluated from the trapped field in the MO measurements roughly agrees with J_c evaluated in Fig. 2 from the magnetization measurements.

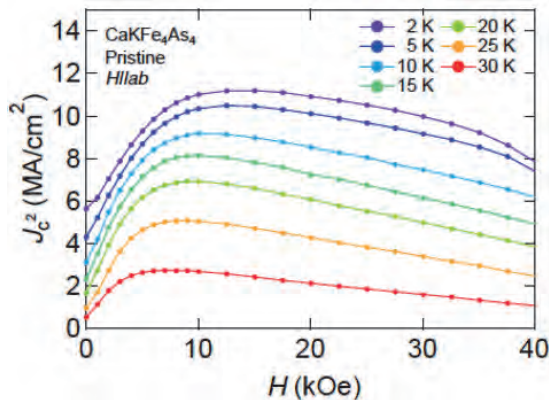


FIG. 3: Magnetic field dependence of in-plane J_c (J_c^2) for $H//ab$ -plane configuration in pristine $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$.

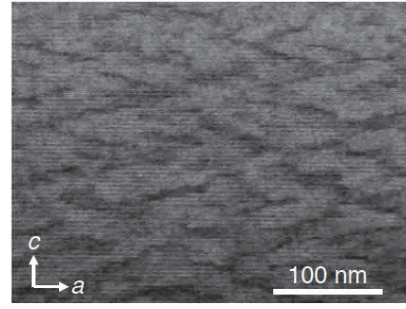


FIG. 4: STEM image of ac -plane of $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$, showing the presence of planar defects parallel to the ab -plane.

By irradiating 800 MeV Xe, J_c is strongly enhanced, reaching ~ 13 MA/cm² at $B_\Phi = 8$ T at 2 K as shown in Fig. 2.

When the magnetic field is applied parallel to the ab -plane, J_c has two components, parallel and perpendicular to the ab -plane. These two components can, in principle, be evaluated by measuring irreversible magnetization for two in-plane field directions. Thus evaluated in-plane J_c (J_c^2) as a function of magnetic field is shown in Fig. 3. Most notable here is the very large value of $J_c^2 \sim 11$ MA/cm² at 2 K. To investigate the possible origin for such a large value of J_c^2 , STEM observations have been performed. STEM image of the ac -plane of $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ is shown in Fig. 4. Clearly, defects elongated along the ab -plane are observed. Interestingly, the average spacing between such defects is roughly equal to the spacing of vortex lattice at the characteristic field for the dip of J_c^2 of ~ 10 kOe, suggesting that geometrical matching is responsible for the dip structure and strong enhancement of J_c^2 .

References

- [1] Y. Kamihara *et al.*, JACS **130**, 3296 (2008).
- [2] M. Rotter *et al.*, PRL **101**, 107006 (2008).
- [3] F. C. Hsu *et al.*, PNAS **105**, 14262 (2008).
- [4] X.C. Wang *et al.*, Solid State Commun. **148**, 538 (2008).
- [5] X. Zhu *et al.*, PRB **79**, 220512 (2009).
- [6] A. Iyo *et al.*, JACS **138**, 3410 (2016).
- [7] W. R. Meier *et al.*, PRB **94**, 064501 (2016).
- [8] T. Taen *et al.*, Supercond. Sci. Technol. **28**, 085003 (2015).

- a. 東京大学工学系研究科物理工学専攻
- b. 産業技術総合研究所
- c. 物質・材料研究機構
- d. 電力中央研究所

XARM 搭載 X 線 CCD 素子・ASIC 素子の放射線耐性

Radiation Tolerance of X-ray CCD and ASICs

Developed for X-ray Astronomy Recovery Mission (16H277)

中嶋 大^a、井上 翔太^a、今谷 律子^a、薙野 綾^a、穴吹 直久^a、尾崎 正伸^b、小林 進悟^c

H. Nakajima^a, S. Inoue^a, R. Imatani^a, R. Nagino^a, N. Anabuki^a, M. Ozaki^b, and S. Kobayashi^c

Abstract

We have been developing a hard X-ray camera onboard the future astronomical satellite FFAST (Formation Flight Astronomical Survey Telescope). The focal plane sensor is Scintillator-Deposited CCD (SDCCD) that has high detection efficiency for hard X-ray (10-80keV). The analog signals from SDCCDs are processed with low-noise analog ASICs (application-specific integrated circuits). Since the background rejection capability of the camera determines the sensitivity limit of the survey, we need to reproduce the detector response against the backgrounds particles and electromagnetic waves. Especially the charged particles also damage the ICs inside the instruments. Therefore, we performed the particle irradiation test both for the SDCCD and ASIC. As a result, the charge transfer inefficiency (CTI) of the SDCCD was lower with a factor of 4 compared with that of the conventional CCD sensors after the absorbed dose corresponding to those during three years in a low earth orbit (LEO). This ensures the better spectroscopic performance compared with the conventional X-ray CCD cameras. The ASIC also showed the sufficient tolerance against the radiation damage; the latch-up rate is expected to be below one events per 48 years and the noise performance is stable after the dose corresponding to those in about 590 years in the LEO.

(a) Objectives and background

The primary objective of the FFAST is the survey of the active galactic nuclei (AGN) in the hard X-ray band over the 100 square degree sky. The sensitivity limit of the survey strongly depends on the two performance measures: background rejection capability and charge transfer efficiency. As for the background issue, obtaining the frame image of the SDCCD during the particle irradiation is essential as well as the simulation. We also need to predict the radiation damage caused by the geo-magnetically trapped protons. The particle-induced displacement damages in the Silicon lattice generate trap states in

the band gap. Some of the signal charges produced by incident X-rays are trapped during their transfer, which leads to the deterioration of the spectral resolution. The expected dose rate in the orbit with the height of 550km and the inclination angle of 30° is 550rad/yr. Then our first aim of this experiment is to evaluate the tolerance of the SDCCD against the radiation damages described above.

The primary mechanism of the radiation damage for ICs is significantly different from that for CCD sensors. As the charged particles penetrate MOS (metal-oxide-semiconductor) transistors, the holes leave inside the oxide layer and they gradually change the behavior of the transistor (total ionizing dose (TID) effect). When the heavy-ion hit the CMOS (Complementary MOS) structure and switches on the parasitic thyristor, the large current continues to flow inside the chip resulting in the destruction (Single event latch-up (SEL) effect). Then our second aim is to diagnose the tolerance of our ASIC against both of TID and SEL.

(b) Summary of the experiments in the last fiscal years

Since we have cancelled all the experiments in the last fiscal year, this is the first report of this joint research program.

(c) Specifications of the experiments in this fiscal year

SDCCD experiment: the device was irradiated with protons (100 MeV/u) in the PH1 course. The beam was extracted after normal debunch process. The device was cooled down to -70 °C and was irradiated also with 5.9 keV X-rays from ⁵⁵Fe radio isotope source throughout the machine time to monitor CTI.

ASIC experiment: the device was irradiated with protons (100 MeV/u) in the PH1 course for TID tolerance test and Fe/Xe (6 MeV/u for both of them) in the MEXP course for SEL test. The device was functioning throughout the test feeding pseudo CCD

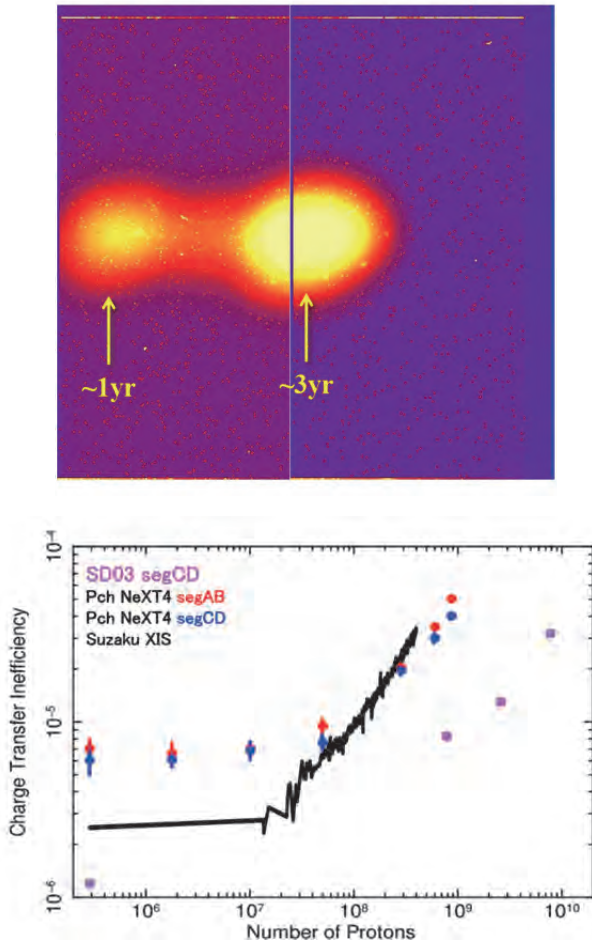


Figure 1. (top panel) The frame image of the SDCCD just after the proton irradiation. The absorbed dose is shown with equivalent time in the LEO. The dark current increased in the bright position. (bottom panel) CTI plotted as a function of the equivalent time for some of the conventional CCD devices. All of the data except this work (magenta) were obtained by the device cooled down to -90 or -120°C , while the SDCCD was -70°C .

signals in order to monitor its noise performances.

(d) Summary of the results

SDCCD experiment; The frame image just after the irradiation showed the significant increase of the dark current (Figure 1). The spectra of X-rays from ^{55}Fe source were obtained and the CTI is calculated to be 3.3×10^{-5} after being dosed for 3.0 years. This is roughly the same as those obtained with some of the conventional CCD devices adopted for Suzaku and ASTRO-H satellite. However, the CTI has some temperature dependency; The CTI decrease as the temperature of the device decrease. Considering the effect, it can be said that the SDCCD shows better tolerance compared with other devices. The detailed analysis is undergoing and the results will be published in any journal.

ASIC experiment: The ASIC exhibited no latch-up

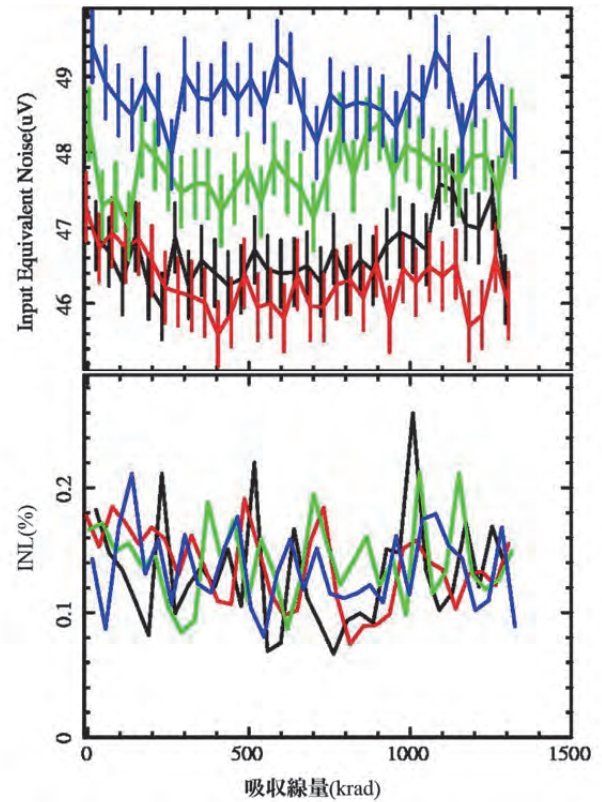


Figure 2. (top panel) Input equivalent noise level plotted as a function of the absorbed dose. The four data represent the outputs from each signal chain. All the chains show negligible degradation (increase) of the noise level. (bottom panel) Same as the top panel but for integrated non-linearity.

event throughout the experiment. The expected SEL rate in the LEO is calculated dividing the number of the SEL events by the fluence of the particles. Since there was no SEL event in this experiment, we estimate the upper limit of the rate using Poisson statistics to be one events per 48 years (95% confidence level). During the TID test, the performances were stable even after the dose corresponding to those in about 590 years in the LEO as shown in Figure 2.

^a大阪大学大学院理学研究科

Grad. Sch. of Science, Osaka University

^b宇宙科学研究所/宇宙航空研究開発機構

Institute of Space and Astronautical Science (ISAS)/JAXA

^c放射線医学総合研究所

National Institute of Radiological Sciences

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

(17H281)

山下真一,^a 于嵩,^a 村上健^b

S. Yamashita,^a H. Yu,^a T. Murakami^b

Abstract

Yield measurements of gas evolution in water radiolysis with high energy heavy ions have been carried out since 2011. Our ultimate goal is to detect and quantify molecular oxygen (O_2) for verification of “oxygen-in-the-track” hypothesis. As the first step for this purpose, we started yield measurement of H_2 , which is one of the major products seen in water radiolysis. Primary yield is yield at 0.1-1 μs after radiation’s passage and important information to describe track structure because intra-track reactions terminates within the period due to diffusion of transient species. We measured primary yields for a wide variety of heavy ions of GeV class energy and compared with Monte-Carlo simulation. In addition, H_2 evolution was discussed by varying concentration of scavenger for hydrated electrons, precursor of 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、

- ・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 O_2 の特徴が実験を困難にし、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

的としている。まずは比較的検出・定量が容易な水素 (H_2) を対象として、オンラインガス分析装置を開発・整備し、装置のパフォーマンスをチェックしてきた。

2. 今年度の研究内容

昨年度と同様に、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. Beam time in academic year 2016

No.	Date	Ion	Energy /MeV/u
1	Apr. 21	He	150
2	May 11	C	135
3	May 23	He	150
4	Jun. 7	C	135
5	Jun. 23	C	135
6	Jul. 30	C	135

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

以前取り組んだ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・精度が大幅に改善され、10 Gy 程度の照射で H_2 を定量できるようになった (従来は 100-1000 Gy だったのが 15-200 Gy 程度)。

3.2 H_2 のプライマリ収率

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。図 1 に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。この図から、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とが分かる。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



が増加することに対応している. e^-_{aq} のプライマリ収率は ^{60}Co γ 線で $2.7 (100 \text{ eV})^{-1}$ なのに対し, 高 LET 領域 ($> 100 \text{ eV/nm}$) では $1 (100 \text{ eV})^{-1}$ を切る [3]. また, 同程度の LET では重いイオンの方が低い H_2 収率になる傾向にあり, 円筒状トラックの動径方向の密度は重いイオンの方が疎になっていることが分かる.

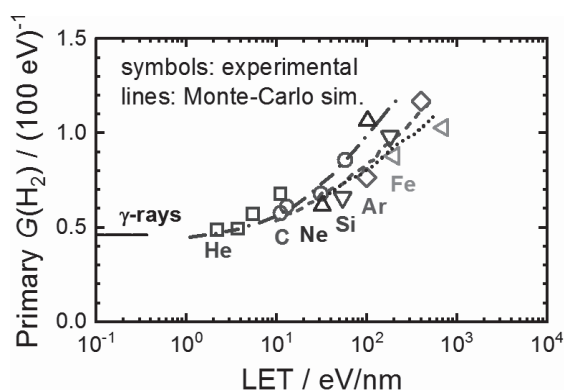


Fig. 1 Primary yield of H_2 as a function of LET. (circle, triangle, reverse triangle, diamond): C, Si, Ar and Fe ion beams, respectively.

また, 線で示してあるモンテカルロ計算 [2] ともよく対応しているが, 各イオンでは LET が高くブラッグピークに近い領域で差異が大きくなっていった. フラグメンテーションの影響, 線量評価や LET 評価の精度, モデル計算の限界, などについても検討する必要がある.

3.3 H_2 発生の時間挙動

H_2 の生成と分解を停止させるためにそれぞれ e^-_{aq} と $\cdot\text{OH}$ の捕捉剤を添加している. H_2 の生成および分解反応を停止させる時間スケールは捕捉剤濃度で制御できる. 捕捉剤濃度を変えた場合の H_2 収率の変化を図 2 に示す.

^{60}Co γ 線のデータは量研・高崎研で過去に測定したもので, 比較のため報告値 [4] も示す. C 400 MeV/u および He 150 MeV/u (図中には掲載していない) での H_2 の生成ダイナミクス

は ^{60}Co γ 線の場合とほとんど同じであった.

これは両イオンのエネルギーが非常に高く, 円筒状トラックの動径方向の分布が疎であり, 低 LET 放射線に近い結果となったと考えられる.

今年は C イオンのエネルギーを変えて (つまり LET を変えて) 実験を行った. LET が高くなるにつれ, ナノ秒前後での H_2 生成が顕著となっていることが分かる. また, それ以降のマイクロ秒前後での差異は比較的小さいものの, 緩やかに H_2 生成が継続していることが見てとれる.

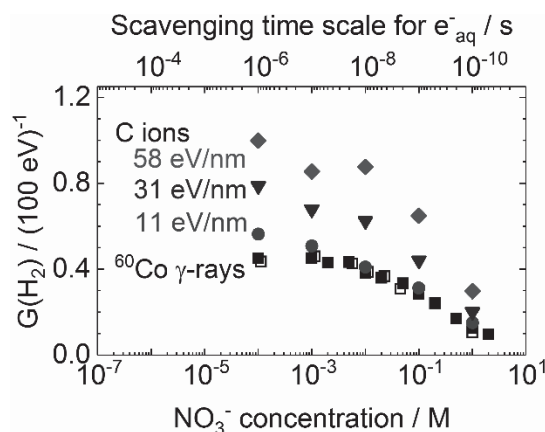


Fig. 2 H_2 yield as a function of scavenger concentration.

研究体制の整備及び充実が十分行えなかったため, 来年度以降はいったん共同利用を中断することにした.

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).
- [4] B. Pastina, *et al.*, *J. Phys. Chem. A* **103**, 5841 (1999).

^a. 東大院・工 (Sch. Eng., Univ. Tokyo)

^b. 量研・放医研 (NIRS, QST)

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
(17H285)

山谷泰賀^a, A. Mohammadi^a, 寅松千枝^a, 吉田英治^a, 錦戸文彦^a, 田島英朗^a, 辻厚至^a,
脇坂秀克^a, 北川敦志^a, 稲庭拓^a, 佐藤眞二^a, 島添健次^b, 小山晃広^b
T, Yamaya^a, A. Mohammadi^a, C. Toramatsu^a, E. Yoshida^a, F. Nishikido^a, H. Tashima^a, A. Tsuji^a,
H. Wakizaka^a, A. Kitagawa^a, T. Inaniwa^a, S. Satoh^a, K. Shimazoe^b, A. Koyama^b

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 year, we researched dose estimation for the OpenPET, in-beam imaging using RI beams, measurement of washout in rabbits and radiation hardness of readout circuit.

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。2013 年までは小型の OpenPET 試作機(Fig. 1(a)-(e))を用いてイメージングの実証実験を行い良好な結果を得ることに成功した。2014 年からはヒトサイズの試作機の開発を開始し、2014 年度には 2 リングタイプのヒトサイズ DROP (dual-ring OpenPET)の実証実験 (Fig. 1 (f))、2015 年度には 1 リングタイプのヒトサイズ SROP (single-ring OpenPET)の実証実験 (Figs. 1 (g),(h)) を行い良好な結果を得ることに成功した。その後も照射野イメージングに必要な要素技術開発を進めている。今年度は昨年度までの結果を受け、

- (1)OpenPET を用いた線量分布推定の研究
- (2)RI ビームを用いたイメージング技術の研究
- (3)ウサギを用いた Washout 測定

(4)読み出し回路の放射線耐性の研究などを行った。

2. 前年度のまとめ

SROP のヒトサイズ実証実験機を用いて、実際の治療で用いられている ¹²C ビームに対するイメージング実証実験を行った。実験は PH2 コースで行い、230MeV, 290MeV/u, 350MeV/n の炭素線をファントムに照射し、シミュレーションとの比較を行った。また、RI ビームを用いた照射野イメージングを目的として、¹⁵O や ¹¹C ビームのサイズの最適化を行った。また、ファントムを用いたイメージング実験も行い、FLUKA コードと比較を行いほぼ一致するという結果を得た。放射線耐性の研究では薄膜トランジスタ (TFT)を用いて炭素線治療下での放射線耐性の評価を行った。直接 TFT に 1kGy 程度の炭素線照射を行い、良好な放射線耐性を持つことが示唆された。

3. 今年度の研究内容

3.1 OpenPET を用いた線量分布推定の研究

実験は PH2 コースを用いて行った。ファントムに ¹²C や ¹⁶O を照射したのち PET イメージングを行った。ファントムの素材にはポリエチレン、PMMA、ゼラチンを使用した。ビームのエネルギーは、¹²C では 150、290、350 MeV/u の 3 種類を ¹⁶O では 150、290 MeV/u の 2 種類を用いた。強度は最大強度、サイズは直径 1cm 以下になるように調整し照射を行った。20 スピル照射後、約 35 分の PET 測定を行った。本年度の実験では検出器配置を OpenPET 方式から

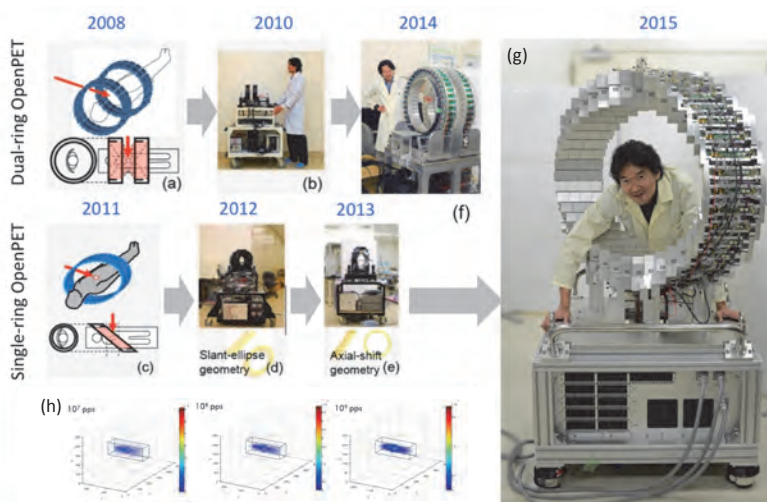


Fig. 1. Conceptual sketches and prototypes of the OpenPET geometries: the dual-ring OpenPET (DROP) (a)-(b) and the single-ring OpenPET (c)-(e). A whole-body DROP was developed (f). A whole-body SROP developed and evaluated in 2015(g) and in-beam imaging obtained by whole-body SROP (h).

通常の PET 方式に変更して測定を行った。

3.2 RI ビームを用いたイメージング技術の研究

本年度は ^{15}O ビームに対し、異なる物質に対しての in-beam イメージング・線量分布の比較を行うための追加データを取得した。1 次ビームのエネルギーはそれぞれ 430MeV/u であり、純度は 97%、生成率はどちらも 0.4%となっている。PMMA、ゼラチンファントムに対し、3 スピル照射後、PET 装置を用いて 13 分間測定を行い、PET 画像を作成した。また、ファントム内の線量分布の測定は水中線量計を用いて行った。本実験も検出器を通常の PET リング形式で測定を行った。

3.3 ウサギを用いた Washout 測定

炭素線照射における washout の影響の追加データを得るため RI ビームをウサギに照射し、washout 速度を計測した。測定では、開放空間を含めた広い範囲を撮影することが可能である DROP、視野をターゲットに集中させ、高い感度を実現できる SROP の 2 種類のヒトサイズの OpenPET 試作機を利用した。 ^{11}C ビームと ^{15}O ビームは、それぞれを別の個体に照射し、DROP により 2 羽ずつ、SROP により更に 1 羽ずつ、合計 6 羽のデータを取得した。深麻酔下にて照射後、 ^{11}C ビーム照射の場合は 42 分間測定、 ^{15}O ビーム照射の場合には 20 分間測定を行った。その後、麻酔薬静注により屠殺し、同様の測定を行った。

3.4 放射線耐性

本実験では TFT 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。昨年度よりも照射線量を増やし、炭素線照射による影響やその回復などの評価を行った。実験は PH2 コースで行い、290MeV/u (1.8×10^9 pps) の ^{12}C ビームを直接 TFT に入射させた。照射前、2.7 kGy 照射後、200°C で 30 秒アニール後電流電圧特性を測り、放射線耐性の評価を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

4.1 OpenPET を用いた線量分布推定の研究

2 月初旬に行われた実験であり、現在は画像の作製・解析を進めているところである。イメージング結果の一例として 350MeV/u の ^{12}C をポリエチレンファントムに照射した場合の PET 画像を Fig.2 に示す。今後はこの画像をもとに水中線量計で測定した線量分布やシミュレーションと比較を行っていく予定である。

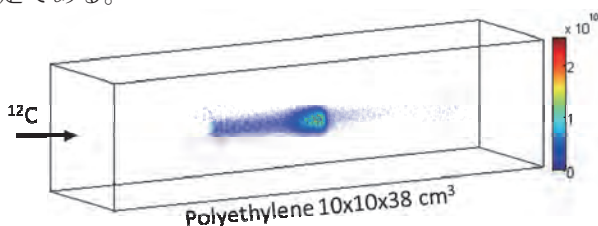


Fig. 2 In-beam PET image of an irradiated polyethylene phantom with ^{12}C (350 MeV/u)

4.2 RI ビームを用いたイメージング技術の研究

本実験も 2 月初旬に行われた実験であり、現在は画像の作製・解析を進めているところである。イメージング結果の一例として、 ^{15}O をゼラチンファントムに照射した場合に得られた OpenPET 画像を Fig. 3 に示す。今後は他のファントムデータについてもイメージングを行い、同様に解析を進めていく予定である。

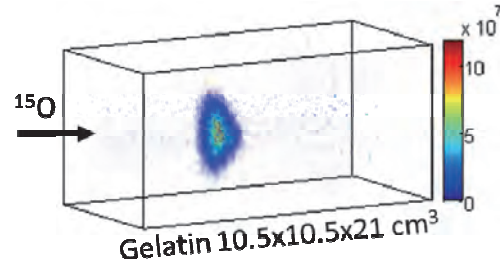


Fig. 3 In-beam PET image of an irradiated gelatin phantom with ^{15}O (250 MeV/u).

4.3 ウサギを用いた Washout 測定

得られた減衰曲線の傾きは個体や装置によらず一致する結果であった。 ^{11}C の washout 速度は先行研究の結果^[2,3]と一致した。また、 ^{15}O 照射の washout 速度には ^{11}C 照射の場合よりも早い成分があることが確認され、脳血流速度と一致する値であった。また、ウサギの全身画像から、 ^{15}O ビームを照射した後、血液体積の高い領域にポジトロン核種の分布が集中していることが観察された。本実験により、washout 機序の解明に有用なデータが得られた。

4.3 放射線耐性

Fig. 4 に照射前、2.7 kGy 照射後、200°C で 30 秒アニール後での電流電圧特性の変化を示す。結果より、2.7kGy 程度の照射環境において閾値の変動がみられたが、200°C の加熱により閾値はもとのレベルにまで回復していることを確認した。また、室温でも 8 日程度で許容範囲内まで回復することがわかった。

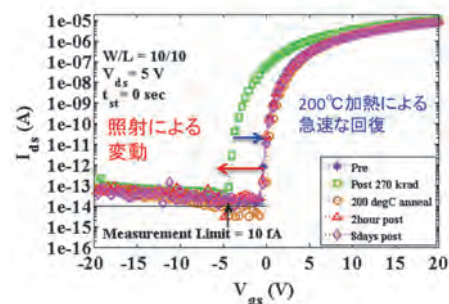


Fig. 4 I-V curves of the TFT before irradiation, after 2.7kGy irradiation and after 200 °C short anneal (30 sec).

参考文献

- [1] Yamaya T, et al.: Phys. Med. Biol. 53, 757–73, 2008.
- [2] Mizuno H et al.: Phys. Med. Biol. 48, 2269-81, 2003
- [3] Hirano Y et al.: Phys. Med. Biol. 58, 8281-94, 2013

a. 量研機構・放医研、b. 東大

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 (17H290)

三原基嗣^a、松多健策^a、福田光順^a、田中聖臣^a、杉原貴信^a、大西康介^a、八木翔一^a、泉川卓司^b、西村太樹^c、百田佐多生^d、小沢顕^e、大坪隆^f、本間彰^f、南園忠則^a、北川敦志^g、佐藤眞二^g、M. Mihara^a、K. Matsuta^a、M. Fukuda^a、M. Tanaka^a、T. Sugihara^a、K. Ohnishi^a、S. Yagi^a、T. Izumikawa^b、D. Nishimura^c、S. Momota^d、A. Ozawa^e、T. Ohtsubo^f、A. Honma^f、T. Minamisono^a、A. Kitagawa^g、and S. Sato^g

Abstract

A nuclear quadrupole spectrum of ^{12}N ($I^\pi = 1^+$, $T_{1/2} = 11.0$ ms) implanted into a powder sample of hexagonal GaN was measured, which have shown that the lattice location of ^{12}N is not mainly in the nitrogen substitutional site. Spin polarized ^9C ($I^\pi = 3/2^+$, $T_{1/2} = 127$ ms), ^{15}C ($I^\pi = 1/2^+$, $T_{1/2} = 2.449$ s) and ^{17}N ($I^\pi = 1/2^-$, $T_{1/2} = 4.173$ s) beams were successfully produced using heavy ion reactions. Beta-NMR spectra of ^{17}N in liquid samples of H_2O and CH_3NO_2 were measured and the magnetic moment $|\mu[^{17}\text{N}]| = (0.3537 \pm 0.0001) \mu_N$ was deduced.

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 β -NMR プローブ核を供給することにより、物質とプローブ元素の組み合わせを自由に選ぶことが可能になる。様々なビーム種を広いエネルギー範囲で供給する 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. 高偏極 ^8Li 生成と電池材料中の T_1 測定

高スピン偏極 ^8Li ビーム生成条件の探索の結果、核子当たり 70 MeV の ^{12}C ビームを用いた入射核破砕反応 $\text{Be} (^{12}\text{C}, ^8\text{Li}) \text{X}$ において角度を 4° 、相対運動量を 106% に設定することで約 20% の偏極を達成した。 β -NMR 測定の観点からは、これまで探索した中で最適な生成条件であった。これを利用してリチウムイオン電池の負極材料であるグラファイト中の ^8Li のスピン-格子緩和時間 T_1 を 430 K および 550 K において測定した。

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 ($I^\pi = 1^+$, $T_{1/2} = 11.0$ ms) ビーム [1] を用いて、液体 H_2O 試料中に打ち込んだ ^{12}N 核の β -NMR スペクトルを測定した [2]。また、 T_1 の静磁場と温度に対する依存性からは、運動の相関時間がラーモア歳

差運動の周期と同程度の 10^{-7} s に近い可能性が示された。 H_2O 中に打ち込まれた ^{12}N の化学種同定を目指し、化学シフトを決定するための参照試料として利用できそうな窒素化合物の探索を開始した。六方晶窒化ガリウム (h-GaN) 粉末試料中 ^{12}N の二量子遷移による β -NMR スペクトルを測定した。

3. 今年度の研究内容

h-GaN 中に打ち込まれた ^{12}N の植え込み位置が窒素置換位置であれば、化学シフトの参照試料として利用可能となる。h-GaN の窒素位置の電場勾配は ^{14}N の NMR により既に分かっており、 ^{12}N による測定を行えばこれが検証できる。そのために h-GaN 中 ^{12}N の四重極分裂 (ν_Q) スペクトルの測定を行った。

核スピン $I = 1$ の ^{12}N は四重極モーメント (Q) を持つため物質中の電場勾配探索には有効である。一方、同様に $I = 1$ である ^{14}N の NMR に見られるように、四重極相互作用による線幅の広がりや速い T_1 が精密化学シフト測定妨げとなり得る。安定核においては $I = 1/2$ の ^1H , ^{13}C , ^{15}N の精密 NMR が分子構造解析に活用されていることから、 $I = 1/2$ の β -NMR プローブ核による精密化学シフト測定を目指し、短寿命核 ^{15}C ($I = 1/2$, $T_{1/2} = 2.449$ s) および ^{17}N ($I = 1/2$, $T_{1/2} = 4.173$ s) の β -NMR 測定を行った。

炭素の安定同位体には Q を持つ核種が存在しないため、短寿命核 ^9C ($I = 3/2$, $T_{1/2} = 127$ ms) は炭素の電場勾配プローブとして魅力的であるが Q は未だ測定されていない。 ^9C の Q を測定するための準備研究として、偏極 ^9C ビーム生成法の探索を行った。

4. 今年度の研究結果

4-1. h-GaN 中 ^{12}N の四重極相互作用

図 1 に h-GaN 粉末試料中 ^{12}N の ν_Q スペクトルを示す。異なる電場勾配パラメータをもつ 2 成分の多結晶パターンによりスペクトルを fitting した。 $\nu_Q = 120$ kHz 付近にピークをもつ成分が全体の約 70% を占め、残りは ν_Q が数十 kHz 付近を中心とする幅の広い電場勾配分布からなる成分であるとする実験結果を再現できた。N 置換位置である場合は、 $\nu_Q = \sim 9$ kHz の多結晶パターンとなることが予想されるが、実験結

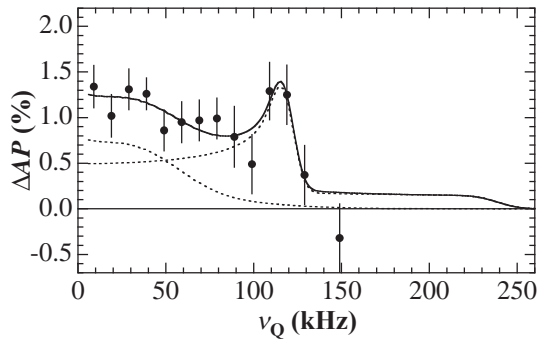


図 1. h-GaN 粉末試料中 ^{12}N の β -NQR スペクトル. 実線は 2 成分多結晶パターンによる fitting 結果. 各成分の寄与を点線で示した.

果はこれが主成分であることを支持していない。今回は粉末試料であったため、格子欠陥が高い濃度で存在していた可能性がある。良質の単結晶試料を用いれば、N 置換位置の成分が観測される可能性が残されている。

4-2. ^{15}C , ^{17}N 偏極ビーム生成と β -NMR 測定

核子当たり 70 MeV の ^{15}N および ^{18}O ビームを用いて、それぞれ $\text{Be}(^{15}\text{N}, ^{15}\text{C})\text{X}$ 荷電交換反応により ^{15}C を、 $\text{Be}(^{18}\text{O}, ^{17}\text{N})\text{X}$ 入射核破碎反応により ^{17}N を生成した。収量およびグラファイト試料中で観測した偏極と相対運動量の関係を図 2 に示す。 ^{15}C は運動量分布のピークに対し低運動量側で、 ^{17}N は高運動量側で有意な偏極が観測され、収量はそれぞれ約 30 particle per second (pps) および 2k pps であった。

^{17}N については図 3 に示すように液体試料の H_2O および ニトロメタン (CH_3NO_2) 中の NMR スペクトルも測定した。この結果磁気モーメント $|\mu[^{17}\text{N}]| = (0.3537 \pm 0.0001) \mu_N$ が得られ、過去の測

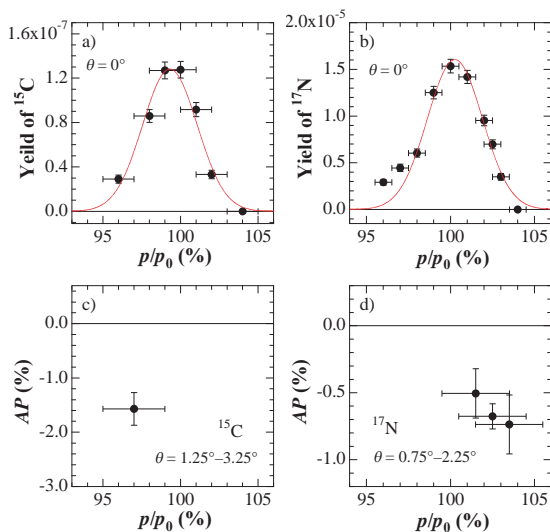


図 2. 核子当たり 70 MeV での $\text{Be}(^{15}\text{N}, ^{15}\text{C})\text{X}$ 反応による ^{15}C および $\text{Be}(^{18}\text{O}, ^{17}\text{N})\text{X}$ 反応による ^{17}N の運動量分布とスピン偏極.

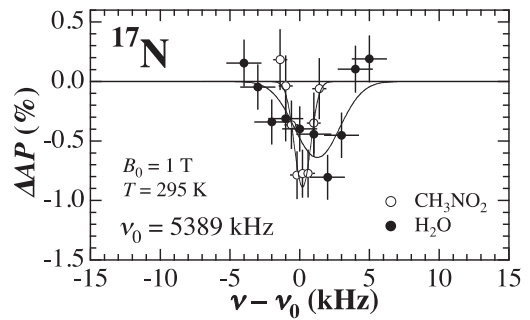


図 3. 液体試料 H_2O および CH_3NO_2 中 ^{17}N の β -NMR スペクトル.

定値よりも 4 倍高い精度で決定することに成功した。また室温での H_2O 中 ^{17}N の T_1 の下限値として 14 s が得られ、 ^{12}N で得られた数十 ms に比べ非常に長いことが示された。

4-3. ^{9}C の偏極ビーム生成

図 4 に示すように、核子当たり 120 MeV において $\text{Be}(^{12}\text{C}, ^{9}\text{C})\text{X}$ 入射核破碎反応により $\text{AP} = (1.5 \pm 0.8)\%$ が得られた。 ^{10}B ビームから生成した場合は有意な偏極は観測されなかった。非対称係数 $A = +0.2$ より偏極 P は 5–10% と大きい可能

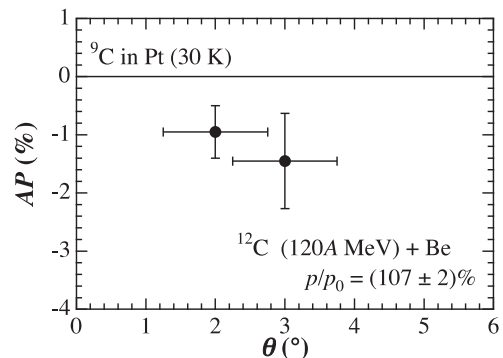


図 4. 核子当たり 120 MeV における $\text{Be}(^{12}\text{C}, ^{9}\text{C})\text{X}$ 反応により生成した ^{9}C のスピン偏極.

性が示された。 β 線収量は約 1.5 cps であった。

参考文献

- [1] M. Mihara et al., *Hyperfine Int.* **220**, 83(2013).
- [2] T. Sugihara et al., *Hyperfine Int.* **238**, 30 (2017).

- a. 大阪大学大学院理学研究科 (Osaka Univ.)
- b. 新潟大学研究推進機構 (IRP, Niigata Univ.)
- c. 東京理科大学 (Tokyo Univ. Science)
- d. 高知工科大学 (Kochi Univ. Tech.)
- e. 筑波大学数理物質研究科 (Univ. Tsukuba)
- f. 新潟大学大学院理学研究科 (Niigata Univ.)
- g. 量子科学技術研究開発機構 (QST)

RI ビーム飛行時間検出器の開発 -理研稀少 RI リングのための検出器 -
Development of time of flight detectors for RI beams
(15H296)

長江大輔^a、山口貴之^b、鈴木伸司^c、森口哲朗^c、天野将道^c、上岡大起^c、小沢顕^c、鈴木健^b、
大甕舜一郎^{a,b}、若山清志^b、猪股玖美^b、荒川裕樹^b、西室国光^b、小林孝彰^b、
稲田康人^b、細井駿^b、萩原大樹^b、阿部康志^a、Sarah Naimi^a、Zhang Ge^{a,b}、Honfu Li^a、
北川敦志^d、佐藤眞二^d

D. Nagae^a, T. Yamaguchi^b, S. Suzuki^c, T. Moriguchi^c, M. Amano^c, D. Kamioka^c,
A. Ozawa^c, T. Suzuki^b, S. Ohmika^{a,b}, K. Wakayama^b, K. Inomata^b, Y. Arakawa^b,
K. Nishimuro^b, T. Kobayashi^b, Y. Inada^b, S. Hosoi^b, T. Hagiwara^b, Y. Abe^a, S. Naimi^a,
Z. Ge^{a,b}, H. Li^a, A. Kitagawa^d, S. Sato^d

Abstract

We are developing detectors used for RIEKN Rare-RI Ring. In this year, we developed a time-of-flight detector, a δ -ray detector, a fiber-scintillator detector, and position detectors. Properties of these detectors were measured using Kr beam at $E = 200$ A MeV and fragmentation products produced by using Fe beam at $E = 400$ A MeV and Be target.

1. 研究の目的とバックグラウンド

理化学研究所において稀少 RI の質量測定を行う「稀少 RI リング」プロジェクト[1]が進行中である。稀少 RI リングでは入射前と出射後の時間差とリング上流部での速度により質量を決定する。 10^{-6} 以下の誤差で質量の決定を目的としている。稀少 RI リングで用いる飛行時間検出器の開発を進めている。また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、薄膜を用いた位置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 200AMeV の一次ビームと Xe 420AMeV 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性能評価を行った。得られた結果は下記の通り。

①BE-MCP：速度測定のストップ信号と周期測定のスーパースタート信号の検出を兼ねる飛行時間検出器。目標の時間分解能は $\sigma < 100$ ps。ビームが薄膜を通過する際に薄膜両面から放出される二次電子を、交差した磁場(B)と

電場(E)を用いて前後の MCP へ輸送し検出する[2]。炭素薄膜 ($60\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を用いて最大 100%の検出効率と時間分解能 $\sigma \sim 60$ psを得た。しかし二次電子の輸送時間はビーム入射位置依存性を示し、最大で 180ps の時間差が見られた。これは不均一な電場に起因すると考えられ改善が必要と分かった。

② δ 線を利用した周回モニター：リングへのビーム入射効率の定量化、最適化のため、入射軌道もしくは周回軌道に設置される。ビームが通過したとき薄膜から放出される二次電子 (δ 線) を捉える。Al 箔 ($12\mu\text{m}$) とプラスチックシンチレータ (100m 角) のプロトタイプで、発光を MPPC で読み出した結果、検出効率 98%、時間分解能 2ns を得た。改良版で実際に稀少 RI リングに蓄積された ^{78}Ge の周回観測に成功している。さらに、薄膜の厚さを変えながら、ベーキングに耐えられる物質として YAP(Ce) と CaF_2 の検出効率を測定した。プラスチックシンチレータと比較して、それぞれ 8 割、4 割の効率を得た。

3. 今年度の研究内容

Kr 200AMeV、Fe 500AMeV からの二次ビームを用いて検出器の特性を測定した。詳細は以下の通り。

①BE-MCP：炭素薄膜のシワやたわみが二次電子輸送距離の不定性につながり、輸送時間のビーム入射位置依存性が生じると考えられた。この位置依存性を小さくするため、炭素の代わりにアルミニウム蒸着マイ

ラー(1 μm)を試した。物質量は約2倍大きくなるが、マイラーは強度があるため平らに貼ることができ、位置依存性の改善が期待できる。また、物質量を小さくするために、均一な電場生成のために用いている外側電極に設けた薄膜なしでもテストを行った。

② δ 線を利用した周回モニター:今年度は検出効率より時間分解能を重視し、プラスチックシンチレータと光電子増倍管による検出器を用いた。薄膜からの距離と電子放出角を変えながら時間分解能を測定した。

③ファイバーシンチレーション検出器:入射ビームラインでの診断系として、ファイバーシンチレータの読み出し方を工夫した、簡易位置検出器を開発した。一様に敷き詰めたプラスチックシンチレータ(3mm 角, 100mm 長)に共通のライトガイドを付け、左右上下4チャンネルの時間差および波高差から位置情報を得る。読み出しはライトガイドに取り付けたMPPCを用いた。

④BE-MCP90:BE-MCPの原理を応用した位置検出器の開発を始めた。ビームは薄膜のみを通過するため従来のガス位置検出器PPAC[3]よりも物質量を小さくできる。薄膜とMCPを90度に配置した構造により、二次電子の輸送時間はイオン通過位置に依存する。薄膜の前後から放出された二次電子の時間差からイオン通過位置が導出できる。アルミ蒸着マイラーと $\phi 15\text{mm}$ のMCPを備えた小型試作機の性能評価を行った。

⑤位置敏感型E-MCP:飛行時間検出器として開発したE-MCP(薄膜から放出される二次電子をミラー電場を利用してMCPへ導く検出器)のMCPに二次元ディレイラインアノードを使用し、上下、左右それぞれの時間差情報から位置情報を得る。ミラー電場を変えながら位置分解能を測定した。

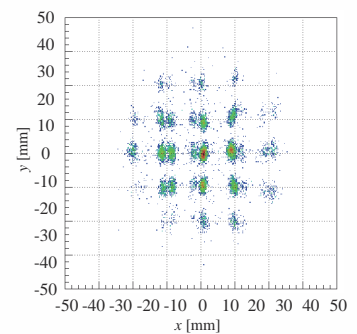
4. 今年度の研究成果と解析結果

①BE-MCP:二次電子輸送時間のビーム入射位置依存性は、外側電極の薄膜の有無でそれぞれ最大50ps、120psの時間差を示した。どちらの場合も時間分解能 $\sigma \sim 60\text{ps}$ 、検出効率はほぼ100%であった。外側電極に薄膜がある方が位置依存性は小さく、目標の時間性能に達している。物質量を抑えるに

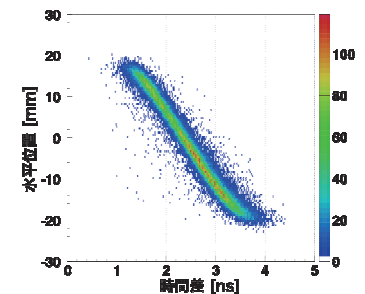
は、より薄い膜を用いる必要がある。

② δ 線を利用した周回モニター:技術的な都合により大気中で測定したため、現在シミュレーションとの比較を行っている。系統的なデータが得られており、薄膜から約40°の角度において、最高約60psの分解能を得た。実用化に向けて期待が持てる。

③ファイバーシンチレーション検出器:PPACと比較しうる位置スペクトルを得ることに成功した。図は検出器の前にコリメータ(10mm ピッチ, 直径2mm)をおいた時の2次元像(時間差から作成)である。コリメータの穴が分離できている。位置分解能は2-3mmであった。一部のスポットが分離しているように見えるのは、コリメータ穴がシンチレータの境界に位置する為。



④BE-MCP90:薄膜の前後から放出された二次電子の時間差と薄膜の水平位置の相関を観測した。位置分解能 $\sigma < 2\text{mm}$ 、最大100%の検出効率を得た。相関には磁場の不均一によると考えられる非線形成分が見られた。まだ改善の余地がある。



⑤位置敏感型E-MCP:ミラー電場を最適化した場合、位置分解能 $\sigma \sim 2.5\text{mm}$ 程度であった。検出効率は約65%である。改善の必要が分かった。

参考文献

- [1] A. Ozawa et al., Prog. Theor. Exp. Phys. 2012, 03C009 (2012).
- [2] J.D. BOWMAN et al., NIM 148, 503 (1978).
- [3] H. Kumagai et al., NIM B 317, 717 (2013).

- a. 理化学研究所 仁科加速器センター
- b. 埼玉大学 理工学研究科
- c. 筑波大学 数理解物質科学研究科
- d. 放医研

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}、山田康洋^c、久保謙哉^d、三原基嗣^e、長友 傑^b、佐藤 渉^f、高橋賢也^a、安藤貴俊^a、高濱矩子^a、
染佳梨子^a、佐藤方実^a、糸屋 匠^a、佐藤真之介^a、伊藤 岳^a、佐藤真二^h、北川敦志^h
Y. Kobayashi^{a,b}, Y. Yamada^c, M. K. Kubo^d, M. Mihara^e, T. Nagatomo^b, W. Sato^f, K. Takahashi^a, T. Ando^a,
N. Takahama^a, K. Some^a, M. Sato^a, T. Itoya^a, S. Sato^a, G. Ito^a, S. Sato^g, and A. Kitagawa^g

^a電通大院先進理工、^b理研仁科センター、^c東京理科大理、^dICU、^e大阪大院理、
^f金沢大院理、^g放医研 HIMAC
^aUniv. Electro-Commun., ^bRIKEN, ^cTokyo Univ. Sci., ^dICU, ^eOsaka Univ.,
^fKanazawa Univ., ^gNIRS HIMAC

Abstract

The in-beam Mössbauer spectroscopy using a short-lived ⁵⁷Mn ($T_{1/2} = 89$ s) implantation is one of useful methods to investigate the oxidation states and final lattice positions of isolated Fe atoms produced after the nuclear decay. The spectroscopic technique has the advantage to provide us directly the information of electronic states and the coordination environments around the ⁵⁷Fe atoms in solids. In this paper, we determined the chemical products of localized Fe atoms in ethylene and acetylene matrices at low temperatures by means of the in-beam Mössbauer spectroscopy and density function theory calculations. The spectra obtained in both matrices were analyzed as three doublets. In ethylene at 14 K, $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (Fe^0 , $S = 1$), $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_3]^+$ (Fe^+ , $S = 3/2$), and $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]^+$ (Fe^+ , $S = 3/2$) were assigned as derived from the Mössbauer parameters and density functional theory (DFT) calculations. On the other hand, the products of $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_2)_2]^+$ (Fe^+ , $S = 3/2$) and $[(\text{C}_2\text{H}_2)\text{FeCCH}_2]^+$ (Fe^+ , $S = 3/2$) were determined in the acetylene matrix at 17 K.

1. The purpose and background

The ⁵⁷Mn implantation Mössbauer study differs from the conventional ⁵⁷Co emission and/or ⁵⁷Fe absorption

Mössbauer spectroscopy, in that ⁵⁷Mn as the Mössbauer mother probe is obtained as a highly charged particle, decaying to ⁵⁷Fe in several charge states. It is expected to obtain the exotic chemical products after the reaction of Fe^{n+} ions with reactive matrices. Reactions of Fe atoms with hydrocarbons and the activation behaviors of C-H bonds on surfaces of metals have attracted much attention for a long time because of the applications of catalytic systems. There are many studies concerning the reaction products and mechanisms between the metal ions and hydrocarbons by experimental studies and theoretical calculations. The emission Mössbauer studies of ⁵⁷Co implantation into frozen gases of Ne, Ar, CH₄, and C₂H₄ were carried out [1]. The obtained spectrum in CH₄ 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 electron-capture decay of ⁵⁷Co resulted in producing the ionized state of Fe^{2+} . The spectrum obtained in C₂H₄ matrix showed a quadrupole doublet. It was interpreted to be due to a quasi-covalent bond between Fe and C₂H₄ molecules or a radiolysis fragment. Yamada *et al.* reported the reaction products of laser-evaporated Fe atoms with C₂H₄ in Ar matrix by ⁵⁷Fe absorption Mössbauer and infrared spectroscopies [2]. $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)$

species was produced at low C₂H₄ concentration, while Fe(C₂H₄)₂ was obtained as the major product at higher concentration.

2. Previous results obtained since last year

We have studied the chemical states and reaction products of isolated Fe atoms in gas matrices of Ar, Xe, and CH₄, and reported that monovalent Fe⁺ with an excited state atomic configuration of 3d⁷ was observed in a solid Ar matrix [3]. Only Fe⁺ with the 3d⁷ 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. On the other hand, Fe⁺ (3d⁶4s¹) in the ground state was observed in a Xe matrix [4]. The four components, Fe⁺ (3d⁷), Fe⁺ (3d⁶4s¹), Fe⁰ (3d⁶4s²), and Fe⁰ (3d⁷4s¹), were observed in a solid Xe. Combination with free electrons in the Xe solid stabilized the neutral ⁵⁷Mn atom, and β-decay of ⁵⁷Mn produced Fe⁺ with various electronic states. The free electrons also reduced Fe⁺ to produce Fe⁰. The β-decay of ⁵⁷Mn does not disturb the surrounding cubic symmetry of the face-centered-cubic Xe solid, and thus no doublet peaks were observed.

The spectra obtained in a CH₄ matrix at low temperatures were analyzed with two components, a doublet and a singlet peaks, that were assigned to two constitutional isomers of Fe(CH₄)₂⁺; one has a Fe⁺ ion connected to edges of two tetrahedrons of CH₄, and the other has Fe⁺ attached to the faces of two tetrahedrons of CH₄. The results were derived from DFT calculations and the Mössbauer parameters. We proposed that Fe(CH₄)₂⁺ species are formed, in which Fe⁺ ions are located at the interstitial octahedral or tetrahedral positions in the CH₄ matrix, and have more than two CH₄ molecules in the nearest neighbor of Fe⁺ [5].

3. Experiments in FY2017

The sample gases of ethylene and acetylene (C₂H₄ 99.99%; C₂H₂ 99.9%) were introduced slowly at the rate of 2 sccm (1.2×10⁻⁴ m³·h⁻¹) against a metal plate using a gas-flow controller for about 30 h. The gas was agglutinated on the metal plate, which was cooled down to about 15 K by a pulsed-tube-type helium refrigerator. The thicknesses of solid gas matrices after the aggregation were estimated to be about 1 mm.

⁵⁷Mn nuclei were produced by the nuclear projectile fragmentation reaction between a primary ⁵⁸Fe beam with the energy of 500 MeV per nucleon and a target of ⁹Be with a thickness of 25 mm. The ⁵⁷Mn nuclei produced in the fragments were electromagnetically separated and optimized by a two-bend achromatic RI separator. Thick Pb and Al plates were used to degrade the beam energy, and to stop all of the ⁵⁷Mn nuclei at an adequate depth in the gas-matrix samples. The ⁵⁷Mn ions were supplied as 0.25-second pulsed beams every 3.3 seconds, and detections of 14.4 keV γ-rays were performed during beam-off periods. The typical intensity of the secondary ⁵⁷Mn beam was about 1.5×10⁶ particles per one pulsed beam.

A parallel-plate avalanche counter (PPAC), i.e., a gas-filled resonance detector, was employed for obtaining the Mössbauer spectra. The parallel plates in the PPAC are a cathode of ⁵⁷Fe-enriched stainless-steel foil and a graphite anode. Electronic avalanches occur by gas ionization in the gap between these plates. The PPAC detects internal conversion electrons emitted after Mössbauer resonance absorption. Octafluoropropane (C₃F₈) was used as the counter gas. The PPAC was mounted on the Mössbauer transducer (Wissel, MVT-1000). Velocity calibration of the Mössbauer spectra was performed using a ⁵⁷Co/Fe source with six

magnetically split lines at room temperature. A plastic scintillator (BC-400, Bicron) with a thickness of 0.5 mm was placed in front of the PPAC, and employed for the β - γ anti-coincidence measurement to reduce the large background caused by the β -ray signals emitted from ^{57}Mn [6].

4. Results and discussion in FY2017

The obtained results and discussion as below is summarized from the original paper of Ref [7].

^{57}Fe ($\leftarrow^{57}\text{Mn}$) in C_2H_4

The in-beam Mössbauer spectra of ^{57}Fe decayed from ^{57}Mn and C_2H_4 were obtained at 14 K and 45 K, as shown in Fig. 1. The spectra were analyzed as three doublets and two doublets, respectively. The area intensities of the three components of (a), (b), and (c) were dependent on temperature. The intensity ratios were (a):(b):(c) = 60:30:10 at 14 K and 50:50:0 at 45 K. The ORCA program with the B3LYP/VTZP/CPPPP basis set was employed to obtain the values of the isomer shift (δ) and the quadrupole splitting (ΔE_Q). The calculations were carried out to optimize the geometries of the chemical species produced by the reactions between a single Fe atom and a C_2H_4 .

Component (a) with $\delta = 0.40(2)$ mm/s and $\Delta E_Q = 2.24(3)$ mm/s was assigned to $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ with Fe^0 ($S = 1$). $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ was the Fe species reported by the matrix-isolation study with ^{57}Fe absorption Mössbauer spectroscopy [2]. The optimized structure of $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ is illustrated in Fig. 2. Components (b) and (c) were assigned to $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_3]^+$ and $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]^+$, respectively, with an excited state of Fe^+ ($S = 3/2$). In the molecular structure of (a) $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$, the Fe atom is in the middle of two C_2H_4 molecules, but located at a position offset from the center between the two C-C bonds. The distance between the two C_2H_4 molecules is about 4.08 Å,

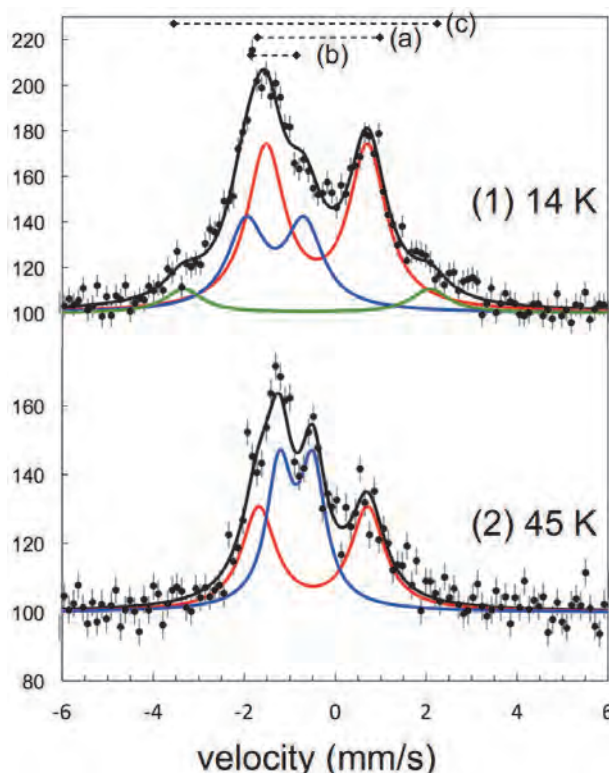


Fig. 1. In-beam emission Mössbauer spectra of ^{57}Fe after ^{57}Mn implantation in a C_2H_4 matrix at (1) 14 K and (2) 45 K. The velocity is given relative to α -Fe at room temperature. The sign of the velocity scale is opposite to the conventional absorption experiment.

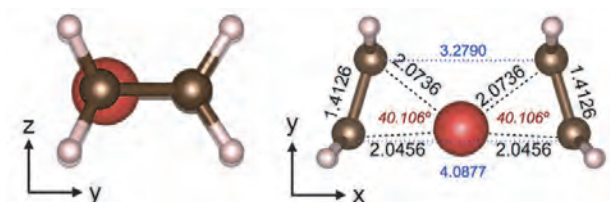


Fig. 2. Optimized geometries of (a) $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (Fe^0 , $S = 1$)

comparable to the c-axis length ($c = 4.067$ Å) of a solid C_2H_4 lattice. In (b) $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_3]^+$, there are three C_2H_4 molecules coordinated at an equal distance from the Fe^+ ion. Since the value of the total enthalpy was the lowest of the three Fe species, the temperature stability became relatively high. It was considered from the intermolecular distance that the Fe^+ ion was located at an

interstitial position in the bcc structure of the solid C_2H_4 lattice. The structure of (c) $[Fe(C_2H_4)_2]^+$ has C–C bonds oriented at a right angle to each other around the Fe^+ ion. It was suggested that the molecular structure was unstable against temperature because it had the largest total enthalpy of the three Fe species. This was consistent with the experimental result that component (c) disappeared in the Mössbauer spectrum measured at 45 K.

^{57}Fe ($\leftarrow^{57}Mn$) in C_2H_2

Fig. 3 shows the Mössbauer spectra of ^{57}Fe species produced with C_2H_2 molecules observed at 17 K and 65 K. The obtained spectra were analyzed as three doublets of (d), (e), and (f). The ratios of the area intensities were determined as (d):(e):(f) = 45:43:12, and were almost independent of temperature.

The optimized geometries of the reaction products with C_2H_2 were calculated in the same manner as in the calculations with C_2H_4 . The experimental Mössbauer parameters of (d) and (e) were in agreement with the results of the DFT calculations. Components (d) and (e) were assigned to $[Fe(C_2H_2)_2]^+$ and $[(C_2H_2)FeCCH_2]^+$, respectively, with Fe^+ ($S = 3/2$). The Fe atom has two side-on C_2H_2 molecules and is located at the off-centered position between the two C–C bonds of $[Fe(C_2H_2)_2]^+$. The C–C bonds face each other orthogonally. The mean length between the two C_2H_2 molecules is about 4.05 Å. In (e) $[(C_2H_2)FeCCH_2]^+$, the Fe ion has side-on and end-on C_2H_2 molecules, forming a planar two-coordination complex with the C–Fe–C angle of 180° . The length of the major axis is approximately 4.64 Å. On the other hand, an adequate Fe species with $\delta = 0.40(7)$ mm/s and $\Delta E_Q = 1.68(2)$ mm/s corresponding to component (f) was not yielded in the calculations. It is probable that Fe^0 atoms are captured in interstitial positions in the acetylene lattice. $(C_2H_2)FeCCH_2$ with Fe^0

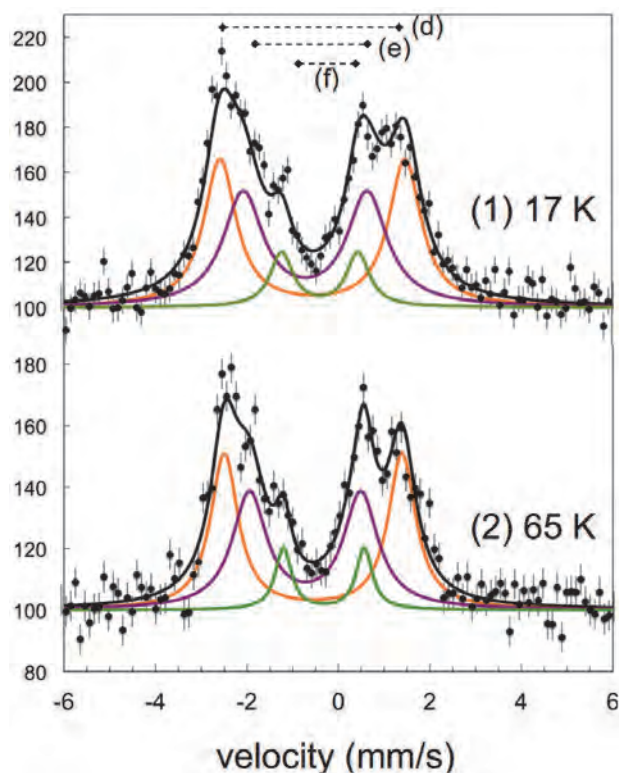


Fig. 3. In-beam emission Mössbauer spectra of ^{57}Fe after ^{57}Mn implantation in a C_2H_2 matrix at (1) 17 K and (2) 65 K. The velocity is given relative to α -Fe at room temperature. The sign of the velocity scale is opposite to the conventional absorption experiment.

state is an isomer of component (e) of $[(C_2H_2)FeCCH_2]^+$. The difference is only that the H coordination in CCH_2 is perpendicular to the C_2H_2 on the other side. The experimental isomer shift showed good agreement with that of $(C_2H_2)FeCCH_2$, but there was a significant difference between the values of the quadrupole splittings. Thus, it is difficult to determine the Fe species in this study. It was considered that the Fe atom probably occupied either an octahedral or tetrahedral position of the fcc lattice. If it was in the tetrahedral position, $Fe(C_2H_2)_4$ is close to the structure. Fe species in which some C_2H_2 molecules are arranged side-on around the Fe atom are stable stereochemically. In such cases, the stable oxidation state of Fe tends to be Fe^+ with $S = 3/2$. Therefore, the value of the isomer shift of Fe^+ with $S = 3/2$

becomes larger compared to that of Fe^0 with $S = 1$.

This work was partially supported by Grants-in-Aid for Scientific Research (C) (Research Project Numbers 25410062 and 16K05012) of the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS).

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 (2016).
- [6] T. Nagatomo *et al.*, *NIM, B* 269, 455 (2011).
- [7] Y. Kobayashi *et al.*, *Hyp. Int.*, doi.org/10.1007/s10751-018-1494-2 (2018).

アクティブ標的を用いた逆運動学非弾性散乱の研究 Inelastic scattering in inverse kinematics using active target (15H307)

大田晋輔^a、岩本ちひろ^a、早川勢也^a、川田敬太^a、北村徳隆^a、角田理恵子^a、鈴木大介^b、磯部忠昭^b、Ningtao Zhang^{a,c}、溝井浩^{a,d}、Olga Beiluskina^a、堂園昌伯^a、原田知也^e、今井伸明^a、増岡翔一郎^a、道正新一郎^a、村上哲也^f、西村俊二^b、銭廣十三^b、高田栄一^g、S. Ota^a、C. Iwamoto^a、S. Hayakawa^a、K. Kawata^a、N. Kitamura^a、R. Tsunoda^a、D. Suzuki^b、T. Isobe^b、N.T. Zhang^{a,c}、Y. Mizoi^{a,d}、O. Beliuskina^a、M. Dozono^a、T. Harada^e、N. Imai^a、S. Masuoka^a、S. Michimasa^a、T. Murakami^f、N. Nishimura^b、J. Zenihiro^b、and E. Takada^g

Abstract

We are developing the gaseous active target CAT for the measurement of inelastic scattering to study the nuclear equation of state and the cluster structure in nuclei. In 2015, we measured the deuteron inelastic scattering off $^{15,16}\text{O}$ in order to observe the low-lying monopole strengths which may be corresponding to the cluster states. In 2016, we started the construction of large volume active target CAT-M and tested a newly developed multi-layered thick GEM. In 2017, we completed the construction and commissioning of CAT-M in December and then we will measure $^{136}\text{Xe}(p,p')$ for the study of relationship between low-energy dipole strength and neutron thickness, aiming at the deduction of isospin dependence in EOS.

1. Introduction and previous works

Equation of State of nuclear matter governs not only the property of finite nuclei but also one of the neutron stars in universe on an equal footing. Recently the isospin dependent term of EoS is one of the most attractive topics from the view point of the existence of neutron star having the mass larger than two solar mass. Among the parameters of isospin dependent term, the isospin incompressibility $K\tau$ is an indicator for the theoretical model which can be determined directly from the systematics of energy (E_{GMR}) of Isoscalar Giant Monopole Resonance (ISGMR). The E_{GMR} is extracted from the monopole strength distribution. Other parameter, so-called slope parameter L is also important to discuss the isospin dependence of EOS. The L parameter is known to have a strong relation with neutron thickness in nucleus and low-energy dipole strength as well as dipolarizability have relation to the neutron thickness. Systematic measurement of dipole strength distribution may limits the L parameter. A common technical importance in the studies of monopole and dipole strength distribution is the measurement of forward

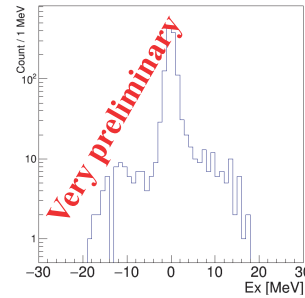


Fig. 1: Excitation energy spectrum of deuteron scattering on ^{16}O at $\theta_{\text{CM}} \sim 2.5$ degrees.

angle scattering in the center of mass frame for wide excitation energy region

Our aim is to measure the strength distribution in wide excitation energy region from ground state up to 20-30 MeV by means of the missing mass spectroscopy for unstable nuclei. We have constructed the CAT-S consisting of the time projection chamber and silicon detectors, and measured deuteron inelastic scattering on ^{132}Xe and $^{15,16}\text{O}$. The fragment of the monopole strength distribution in light mass nucleus is relating to also the alpha cluster structure.

Excitation energy spectrum of deuteron scattering on ^{16}O at 100 MeV/u are shown in Fig. 1. Peak at around 0 MeV corresponds to elastic scattering and its width is 1 MeV in one standard deviation. The statistics was insufficient to determine the monopole strength distribution due to the contaminants from the breakup of beam particles and the limited live time of DAQ system.

Aiming at construction of large volume active target, characterization of dual-gain multi-layered THGEM (DG-M-THGEM) was done using ^{132}Xe beam at HIMAC in 2016. The effective gain and resolution was measured as a function of supplied voltage to the electrodes of THGEM as reported in the previous progress report. The gain at beam region can be controlled by using DG-M-THGEM independently of one at recoil region and the total

current

Present work

In order to achieve ten times larger statistics, we developed a new large volume active target CAT-M (right photo) based on the previous study of DG-M-THGEM. The CAT-M consists of TPC and silicon detectors. The TPC has an active volume of $28 \times 30 \times 20 \text{ cm}^3$, which provides

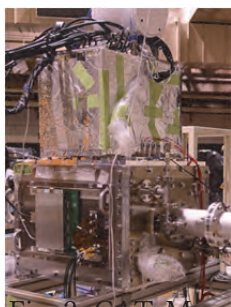


Fig. 2: CAT-M

five-times thicker target and two-times larger active area for the measurement of the recoils. GET electronics has been introduced to improve DAQ live time. The aim of the present study is two folded: (1) characterization of CAT-M using heavy-ion beam and (2) measurement of proton inelastic scattering ^{136}Xe .

CAT-M is designed to work with 1-Mppp beam by controlling the gain at beam region independently of one at recoil region. During the experiment in December, gain at beam and recoil region, field uniformity and long-term stability were characterized by using a beam of ^{136}Xe at 200 MeV/u and standard alpha source of ^{241}Am . Trigger logic to discriminate the recoil event from the see of delta rays was also tested for physics measurements. The beam was impinged diamond detectors as a beam counter, CAT-M, PPACs as a reference for the position, Xe gas scintillator as a reference for the energy deposition. The CAT-M was operated with 0.3-atm hydrogen gas. Achieved maximum voltage of top electrode at DG-M-THGEM was 1630 V during the measurement in December, 2017, while the designed value was 1670 V or more. Further conditioning of DG-M-THGEM may enable us to supply higher voltage. The gain at beam region was measured by changing voltage differences between the electrodes at beam region by keeping the voltage difference (and gain) at recoil region. Effective gain at beam region can be successfully controlled independent of the one of recoil region.

A new scheme of trigger was also tested. The trigger was made by using the signals from readout pads of TPC and silicon detectors, so-called self-trigger. Figure 3 show the typical hit pattern taken by using TPC self-trigger. Horizontal and vertical axes are the position perpendicular and parallel to beam axis. In order to suppress the data flow and improve DAQ throughput, partial readout mode in GET electronics was used, where the fired channels over the threshold for the pulse height inside GET were

tagged as hit and they were digitized. The threshold

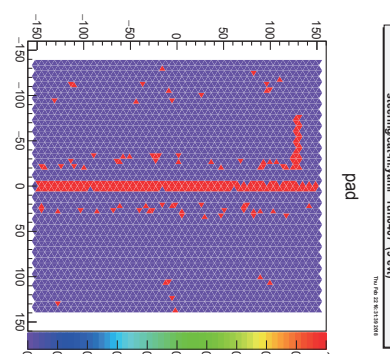


Fig. 3: Scattering event in CAT-M TPC

value is commonly used for tagging the hit and for making the trigger output. This means, if we set the high threshold, for example above the delta-ray signals to make a trigger, we cannot take signals whose maximum pulse height is below that threshold. This condition happens in case of high energy recoil particles reaching at silicon detectors. The active area is divided into three region in order to make the trigger and to track the particles: (1) beam region where gain and threshold are low and trigger is not activated ($|x| < 12$), (2) trigger region where gain and threshold are high and trigger is activated ($31 < |x| < 91$), and (3) passive region where gain is high, threshold is low and trigger is not activated. Because the least significant 4-bits of threshold value can be set in channel-by-channel basis while the most significant 3-bits are common for every 64 channels in one digitization chip (AGET), the threshold has to be controlled within 4-bits dynamic range. (The existence of channel-by-channel input dynamic range control may help to tune the threshold value and it is under test in the experiment in February.) Thanks to the above consideration on the trigger making (and DG-M-THGEM), the recoil particles are measured success fully under the 500-kppp beam irradiation with duty factor of about 0.3.

Analysis of the data taken in December is in progress and measurement of E1 strength distribution in ^{136}Xe via proton inelastic scattering is performed in February.

a: Center for Nuclear Study, the University of Tokyo

b: RIKEN Nishina Center

c: Institute for Modern Physics

d: Osaka Electro-Communication University

e: Toho university

f: Kyoto University

g: National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology

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 (16H315)

渡辺賢一^a、平田悠歩^a、山崎淳^a、瓜谷章^a
K. Watanabe^a, Y. Hirata^a, A. Yamazaki^a and A. Uritani^a

Abstract

We are developing a small-size dosimeter combining an optically stimulated luminescence (OSL) element and an optical fiber. In this study, we evaluated various properties under carbon ion irradiation. The OSL materials showed the sensitivity deterioration in a high LET region. We suggested the correction method using the difference of the LET dependence between different OSL materials. In order to correct the dosimeter signal, we fabricated a Ce:CaF₂-Eu:BaFBr hybrid small size dosimeter. The fabricated dosimeter was evaluated with irradiated the therapeutic carbon ions.

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。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、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。

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荷電粒子の LET 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 OSL である Eu:BaFBr と Ce:CaF₂ を用いることにより高 LET 領域での蛍光効率の変化を補正できる可能性を確認した。また、LET 依存性の蛍光体による違いがどのような要素により変化するかを調査するため Ce:CaF₂ の Ce 濃度を変化させた蛍光体を用いて比較検討を行った。

3. 今年度の研究内容

今年度は、LET 依存性の補正を行うために Eu:BaFBr、Ce:CaF₂ を一本の光ファイバーの先端に配したハイブリッド線量計及び両者の信号を同時に取得できる読み出しシステムを整備した。HIMAC の生物照射実験室にて炭素線照射実験を行い、その応答評価を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

今回新たに開発した小型線量計のシステムを Fig.1 に示す。光ファイバーの先端に Ce:CaF₂ と Eu:BaFBr を層状に配してハイブリッド線量計を作製した。使用する Eu:BaFBr と Ce:CaF₂ は、それぞれ赤色および緑色で励起することで最も効率的に光刺激蛍光を示す。532 nm と 630 nm のレーザー光を 532 nm ダイクロ

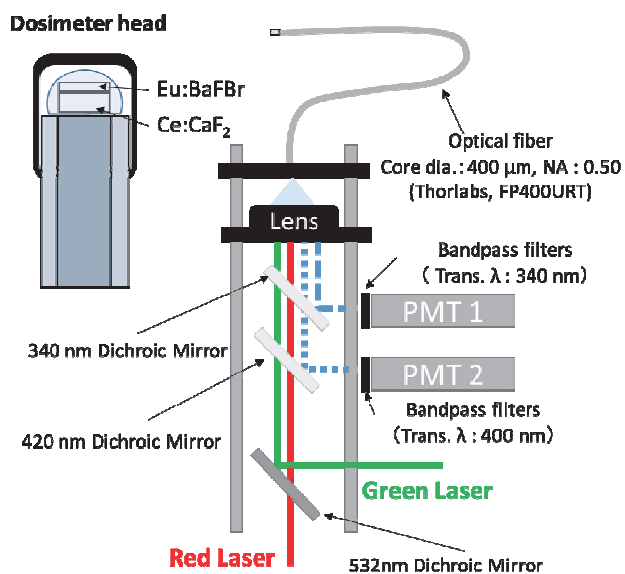


Fig.1 Schematic diagram of the hybrid OSL dosimeter read out system.

イックミラーにより一つの光路にまとめ、コリメーターレンズにより集光して光ファイバーに照射した。Eu:BaFBr と Ce:CaF₂ の光刺激蛍光はそれぞれ 340 nm 以下を反射するダイクロイックミラーと 420 nm 以下を反射するダイクロイックミラーにてそれぞれ分別し、光電子増倍管 (PMT) で計測した。Eu:BaFBr と Ce:CaF₂ の光刺激蛍光はダイクロイックミラーにより分別されているが、二つの光刺激蛍光を完全に分けることは困難であるために、各々の PMT に対して光刺激蛍光のクロストークが生じてしまう。そこで、励起光を照射するタイミングを分けて光刺激蛍光を取得した。

作製したハイブリッド線量計に生物照射室にて炭素線照射実験を行った。ハイブリッド線量計と電離箱をバイナリフィルターの下流に設置し、バイナリフィルターの組み合わせにより炭素線の LET を変化させた。単色 290 MeV/u 炭素線を照射した際の線量計の応答分布を Fig.2 に示す。ハイブリッド線量計に配した Eu:BaFBr と Ce:CaF₂ で Bragg peak を観測し、それぞれ異なる蛍光感度の低下を示した。

本研究では、蛍光効率の低下の程度の蛍光体による違いを用いて、補正を行う手法を提案している。Ce:CaF₂ と Eu:BaFBr の蛍光効率の比とそれぞれの蛍光効率を、対応させることにより異なる線量強度の場合においても LET による影響の補正を行っている。補正による線量計応答の出力を調査するため SOBP の調査を行った。単色の炭素線 Bragg peak と SOBP を測定した際の Ce:CaF₂ と Eu:BaFBr の蛍光効率の比とそれぞれの蛍光効率を Fig.3 に示す。単色の炭素線 Bragg peak により得られた発光効率比と Eu:BaFBr の発光効率を用いて SOBP を測定した結果の補正を行った。ハイブリッ

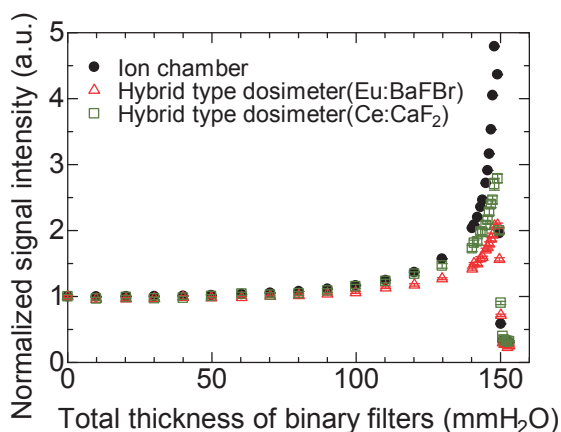


Fig.2 The binary filter thickness dependence of signal intensities of the hybrid type OSL dosimeter.

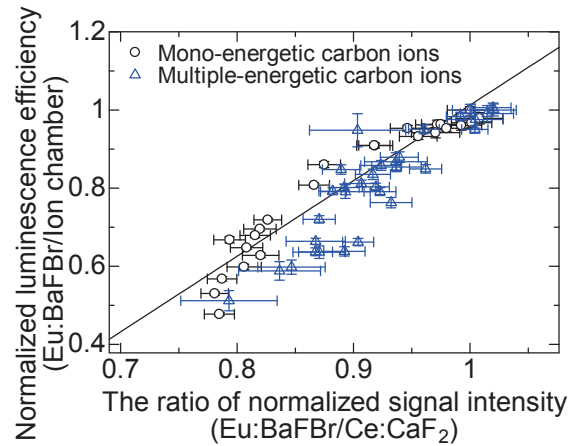


Fig.3 The relationship between the normalized signal intensity ratio and the normalized luminescence efficiency of Eu:BaFBr

ド線量計と電離箱により測定した SOBP とハイブリッド線量計の応答を補正した結果を Fig.4 に示す。

Fig.3 では、全体としてはおおそ線形な関係にあるように見えるが、細かく見ると、単色エネルギーと SOBP ではわずかに異なる傾向を示していることがわかる。Bragg peak を過ぎた領域では重粒子が核破砕したフラグメント粒子が発生する。SOBP の後半の領域では Bragg peak を過ぎた炭素線によるフラグメント粒子が多く存在している。その影響から、SOBP を示すエネルギー分布を有する炭素線を照射した場合は単色エネルギー炭素線を照射した場合と比較して、発光効率と発光効率比の関係が異なってしまったことが考えられる。

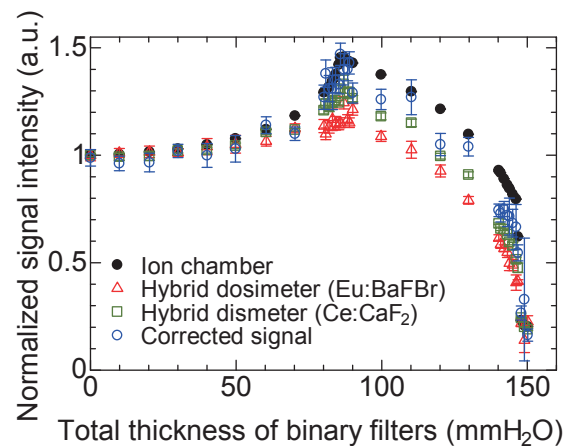


Fig.4 Depth profile of corrected signal intensity of the hybrid type dosimeter.

a. 名古屋大学大学院工学研究

Abstract

Silicon on insulator (SOI) microdosimeters were used to characterise a mono-energetic 150 MeV/u ⁴He beam and a monoenergetic 290 MeV/u ¹²C minibeam generated using a brass multislit collimator (MSC), both beams were incident upon a water phantom. The dose-mean lineal energy (y_D) for the ⁴He beam was measured to be ~ 2.9 keV/ μ m at the entrance then increased slightly to 4.5 at the middle of the Bragg Curve and then rapidly increased at the Bragg Peak (BP) with a maximum of 43 keV/ μ m, with precise measurements in 1 mm increments being made at the BP. The MSC was aligned using gafchromic film and the minibeam field was characterised by the bridge microdosimeter averaging over the field for various depths. A SOI microdosimeter with a single sensitive volume of $10 \times 250 \times 10 \mu\text{m}^3$ was laterally scanned with increments as small as 100 μ m. The MSC was determined to have been misaligned at $\sim 0.7^\circ$ with the beam and at this configuration the calculated RBE₁₀ was $\sim 35\%$ higher along the Bragg Curve plateau up to the start of the BP compared to no MSC present.

1 Introduction

Hadron therapy has many advantages over traditional X-ray radiotherapy for treating deep seated tumours. These include more conformal dose delivery which decreases the risk to healthy tissue and an enhanced biological effectiveness. ⁴He has been suggested as an alternative to ¹²C therapy due to it having a much smaller fragment tail while still have enhanced scattering properties over proton beams. Minibeam radiation therapy (MBRT) irradiation involves delivering spatially fractionated beams with sizes less than a millimetre in width which provides normal tissue with enhanced resistance compared to tumour cells. Hadron beams are characterised with sharp dose gradients at the end of the Bragg Peak (BP) and rapidly changing LET of the beam, because organs at risk are often beyond the BP this makes it important to be able to estimate the biological effectiveness of the beam accurately and with a high spatial resolution below a mm. The sub-mm sizes of the beams delivered in MBRT make precise measurements even more important since they are made up of peaks and valleys with widths less than 1 mm. Silicon on insulator (SOI) microdosimeter devices are very advantageous for making high spatial resolution measurements and allow the RBE of the beam to be estimated using the MKM. This work presents the microdosimetric characterisation of a mono-energetic 150 MeV/u ⁴He beam and the production and characterisation of a mono-energetic 290 MeV/u ¹²C MBRT beam at the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) using high spatial resolution SOI microdosimeters.

2 Material and Method

Measurements were carried out using a number of different $\sim 10\mu\text{m}$ thick SOI detector structures including the Bridge and 3D single strip SV detector (SSD). The bridge microdosimeter is made up of arrays of sensitive volumes (SVs), each with an area of $30 \times 30 \mu\text{m}^2$ and interconnected with $10 \times 20\mu\text{m}^2$ sized silicon bridges with a total detector area of $4.1 \times 3.6 \text{ mm}^2$. The SSD has

a single SV with an area of $10 \times 250 \mu\text{m}^2$ which provides a much greater spatial resolution, ideal for MBRT fields.

The SOI devices were placed in a water proof PMMA sheath and were irradiated in a water phantom. The bridge microdosimeter was used to characterise the ⁴He beam along the Bragg Curve. The bridge microdosimeter was also used to characterize the MBRT field with the response representing the averaging over 3 consecutive peaks and valleys of the MBRT field due to its size. The SSD was used to characterise the lateral profile of the MBRT field with increments as small as 100 μ m, such resolution is not possible with conventional tissue equivalent proportional counters (TEPCs). The SSD was orientated such that the 250 μ m side was scanned orthogonal to the 0.5 mm wide minibeam spaced with a 1mm pitch.

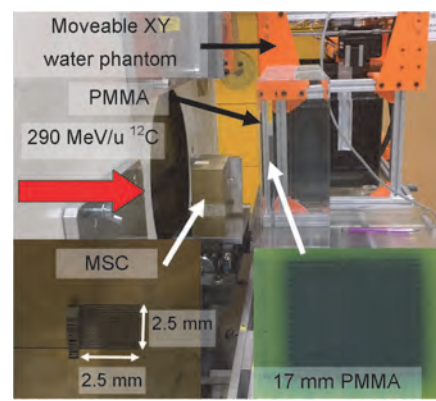


Figure 1: Experimental setup used for characterization the MBRT field.

The MBRT field was generated using a MSC 45 mm thick with 21 slits with a size of $0.5 \text{ mm} \times 25 \text{ mm}$ and pitch 1mm. The MSC was placed downstream of the XY brass collimators of the Bio beamline which was set to an area of $30 \times 30 \text{ mm}^2$ as shown in figure 1. The distance to the phantom from the MSC was ~ 10 cm. To test that the alignment of the MSC was adequate gafchromic film was placed at various depths in a PMMA phantom to check that peaks and valleys could be seen when irradiating with a mono-energetic 290 MeV/u ¹²C beam. Figure 1 shows the setup for the film irradiation and the measured beam profile at a depth of 17 mm in PMMA. When the peaks and valleys were readily distinguished in the film the PMMA phantom was then replaced by the water phantom. The setup for the ⁴He beam was the same except that no MSC was present and the X-Y collimator was set to a $10 \times 10 \text{ cm}^2$ size.

3 Results and Discussion

3.1 Characterising a ⁴He Beam

The microdosimetric spectra at various depths including 1 mm increments at the BP are shown in figure 2. The peak at 250 mm is a combination of H fragments as well as recoiled protons.

The dose-mean lineal energy (y_D) of the ⁴He ion beam along the depth of the water phantom measured with the Bridge microdosimeter can be seen in figure 3 with the relative absorbed dose along the phantom depth shown in red for reference. Experimental measurements of y_D are compared to Monte Carlo simulations (using Geant4) and can be seen to

agree well, indicating good performance of the device. It can be seen that y_D has a value of ~ 2.9 keV/ μm at the entrance of the phantom with it increasing slightly to 4.5 keV/ μm at the midstream. At the upstream part of the BP the y_D increases rapidly from a value of 11 keV/ μm at 145 mm to a maximum of 43 keV/ μm at 151 mm and 6 keV/ μm at 250 mm downstream of the BP .

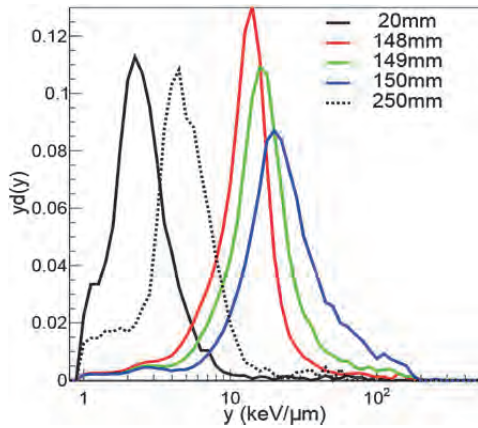


Figure 2: Microdosimetric spectra measured by the Bridge microdosimeter at various depths in water in the ^4He beam.

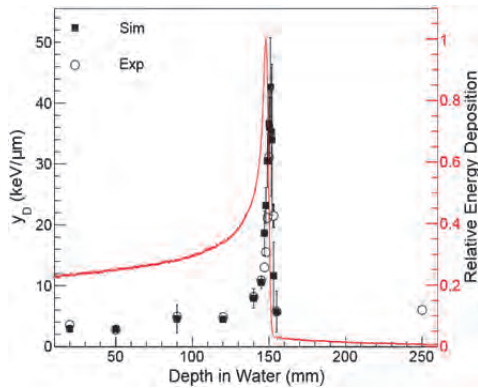


Figure 3: The measured y_D of the ^4He beam at various depths in water along the Bragg Curve

3.2 Characterising a ^{12}C MBRT Beam

The microdosimetric spectra measured with the Bridge microdosimeter in the centre of the generated MBRT field (black line) in comparison to a regular field (no MSC) (red line) at a depth of 20 mm in water is shown in figure 4. Geant4 simulations determined that good agreement between the measured and simulated microdosimetric spectra was achieved when the MSC was misaligned to $\sim 0.7^\circ$ with the beam direction (shown in green and blue in figure 4). Measuring the microdosimetric spectra alignment of the MSC can be done fairly accurately especially compared to film. For future experiments it is intended to remotely control the alignment of the MSC using a goniometer and comparing the measured microdosimetric spectra rather than rely solely on film measurements.

The RBE_{10} was calculated using the MK model (assuming HSG cells) along the MBRT field and compared to a regular field with no MSC present as well as the simulated cases of the MSC being perfectly aligned at 0° and 0.7° . For the misaligned MSC the calculated RBE_{10} at the entrance of the Bragg Curve was $\sim 35\%$ higher in comparison to no MSC, while for the perfectly aligned 0° MSC it only increases by $\sim 17\%$ compared to no MSC. The increase in RBE_{10} for the 0° alignment is due to ^{12}C ions scattering from the MSC as well as some ^{12}C ions passing through some thickness of the MSC since the beam divergence is ~ 0.5 mrad (0.29 degrees) at the Bio beamline. This

corresponds to a higher lineal energy tail in the microdosimetric spectrum, shown in figure 4 (green).

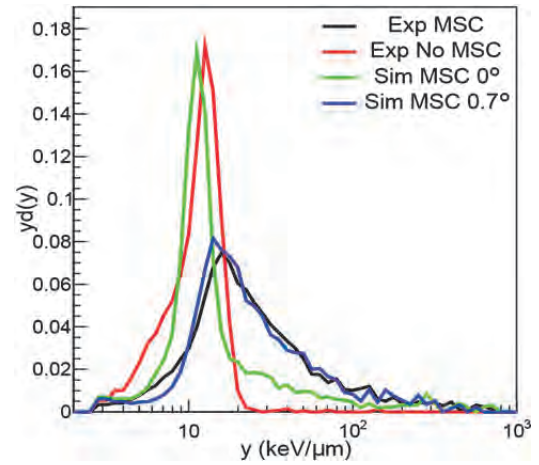


Figure 4: The microdosimetric spectra simulated and measured by the Bridge microdosimeter in the MBRT field.

Experimentally derived RBE_{10} was in a good agreement with the simulated 0.7° misaligned MSC and was determined largely due to the ^{12}C beam passing through the MSC at an angle with varying thicknesses of brass leading to increasing the LET of the ^{12}C ions.

The measured y_D using the SSD (SV area $10 \times 250 \mu\text{m}^2$) to scan across the centre of the MBRT field in increments as small as $100 \mu\text{m}$ at a 20 mm depth is shown in figure 5, the $250 \mu\text{m}$ side of the SV was orthogonal to the minibeam. Also shown on the plot is the relative absorbed dose in red which was normalised per delivered MU.

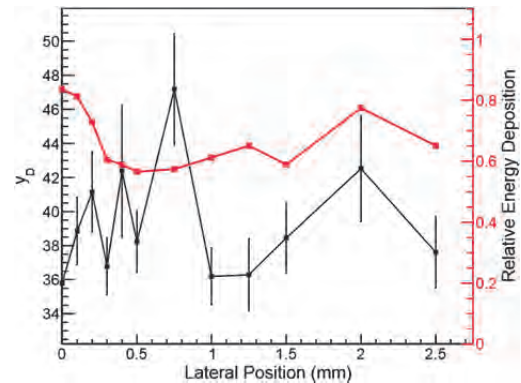


Figure 5: The lateral profile of y_D along the three minibeam of the MBRT field measured by the SSD for a 0.7° misaligned MSC

4 Conclusion

Using a SSD and Bridge SOI microdosimeters, both a mono-energetic ^4He beam and a MBRT ^{12}C beam with a minibeam width of 0.5 mm and pitch 1 mm were characterised with high resolutions down to $100 \mu\text{m}$. The MBRT results in particular show the importance of accurate MSC alignment which strongly effected RBE of the MBRT field. Using high spatial resolution SOI microdosimeters it was possible to characterize the peaks and valleys of the MBRT field and use for the alignment of the MSC.

¹ Centre for Medical Radiation Physics, University of Wollongong, Australia
² Institute of Materials Engineering, Australian Nuclear Science and Technology Organization, Lucas Heights, Australia
³ SBA-BIT, Kiev, Ukraine
⁴ University of New South Wales, Sydney, Australia
⁵ Research Centre for Charged Particle Therapy, National Institutes for Quantum and Radiological Sciences and Technology, 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 (16H320)

眞正浄光^a、古場裕介^b、張維珊^a、佐々木大地^a、柳澤伸^a、相澤若奈^a、
角田瑞季^a、山本祥太郎^a、丸山大樹^a、下村理紗^a、高木瞳^a、牧野友祐^a、田中優美^a、王良賢^a、川口綺
羅々^a、懸川明貢^a、工藤森海^a、若林源一郎^c、川路康之^d、福田茂一^b
K. Shinsho^a, Y. Koba^b, W. Chang^b, D. Sasaki^a, S. Yanagisawa^a, Y. Saito^a, W. Aizawa^a,
M. Kakuta^a, S. Yamamoto^a, G. Wakabayashi^c, Y. Kawaji^d, S. Fukuda^b

Abstract

It has been reported that the commercial Al₂O₃ ceramic TLD plate can offer high spatial resolution image using an in-house development readout system. Besides, the small LET dependent thermoluminescence (TL) efficiency of the main glow peak and the linearity between dose and response for X-ray has been evaluated, it has potential for being a dosimeter for dose distribution in proton therapy. However, it is necessary to improve this fading property, due to an unstable trap state at a glow peak temperature. To improve the stability and sensitivity of the TLD, a Cr doped Al₂O₃ was developed. The dose response linearity was evaluated last year.

In this study, for clinical usage, we obtained the PDD of the proton beam with and without ridge using the new developed Cr doped Al₂O₃ and compared it to the PDD obtained by ionization chamber.

For mono energy proton beam, the difference of PDD and range between ionization chamber and the Cr doped Al₂O₃ TLD are within 4 % and 2 mm, respectively. On the other hand, dose difference between ionization chamber and the Cr doped Al₂O₃ TLD increase to 5 % at the deeper region of SOBP.

1. 研究の目的とバックグラウンド

現在、陽子線治療に用いられる線量計は主に電離箱線量計とラジオクロミックフィルムである。電離箱は空間上の1点の線量を測定しているため、2次元線量分布測定を行うには空間分解能が十分ではない。また、フィルムは空間分解能が高いが、再利用ができないためランニングコストがかさんでしまう。そのため、高分解能かつ再利用が可能な2次元線量分布検証ツールの開発が期待されている。本研究で使用した Al₂O₃ を主成分とするセラミック板は、優れた熱蛍光特性を有している。80 mm×80 mm×0.7 mm の板状になっており、高空間分解能かつ再利用が可能である。また、一度の照射で投与線量とビームプロファイルを同時に取得できる利点がある。Al₂O₃:Cr セラミック TL スラブを用いた陽子線の線量分布測定法の臨床応用への可能性について検討した。

2. 昨年度までに得られている結果

酸化アルミニウム (Al₂O₃) を主成分とした市販のセラミック板が良好な熱蛍光特性を有し、X線イメージングデバイスとして適していること、LET (Linear Energy Transfer) 依存性が他の線量計より比較的小さく、主な発光波長は 693 nm であることがわかっている。さらに、酸化アルミニウム (Al₂O₃) に酸化クロム (Cr₂O₃) を添加することにより、熱安定性及び感度の向上に成功した。

3. 今年度の研究内容

Al₂O₃:Cr セラミック TL スラブを用いた陽子線の線量分布測定法の臨床応用を目的として、実際

に陽子線を照射し、2次元線量分布測定を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

図1、図2にそれぞれモノエネルギー、SOBPの結果を示す。モノエネルギーでは、Braggピーク付近における測定値は電離箱と比較して、 $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ セラミック TL スラブは4%以内で一致した。また、 $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ セラミック TL スラブによって得られた陽子線の飛程は、電離箱で得られる飛程と2 mm 以内で一致した。SOBP では、 $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ セラミック TL スラブでは、130 mm 付近までは電離箱の測定値と5%以内で一致したが、それ以上の深さからSOBPピーク終端にかけて過大評価となった。これまでに、LET に対する $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ セラミック TL スラブのTL効率の変化が報告されている(図3)。LET が約13 keV/ μm 付近まではTL効率が増加し、それ以上では減少している。SOBP ビームにおける過大評価の原因として、 Al_2O_3 セラミック TL スラブのLET依存性が疑われた。

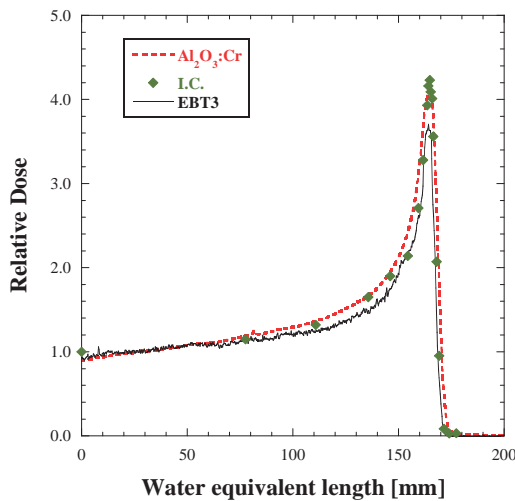


図1 モノエネルギーの測定結果

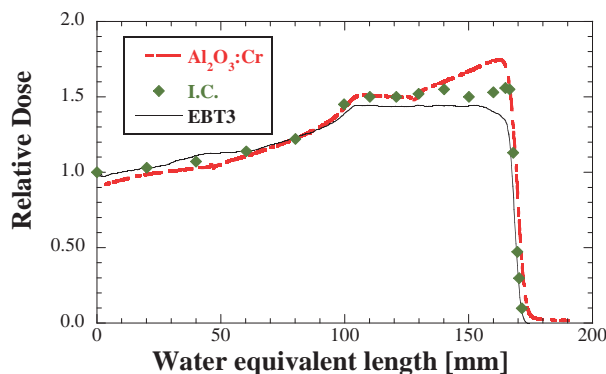


図2 SOBP の測定結果

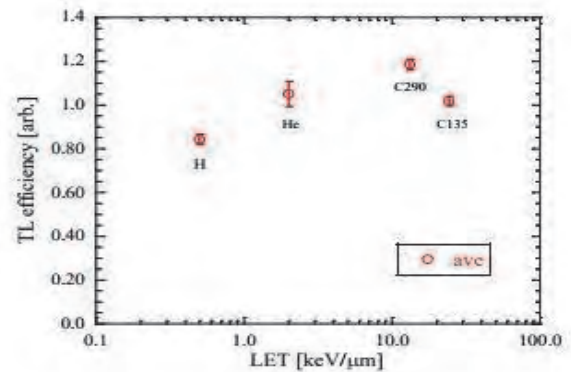


図3 LET に対する $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ セラミック TL スラブのTL効率の変化

先行研究で、TL波長693 nmのTLのLET依存性が小さく、バンドパスフィルタを用いた分光測定法は、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有用性があることが分かっている。2次元線量分布測定において、この分光測定法を用いた。図4、図5にそれぞれモノエネルギー、SOBPの測定結果を示す。モノエネルギーでは、電離箱と4%以内で一致した。SOBPでは、ピーク終端付近の測定値が電離箱の測定値と近い値となり、6%以内で一致した。この結果から、バンドパスフィルタを用いたTLの弁別測定は陽子線の線量分布測定を行う上で有用な方法であり、LET依存性の補正をすることなく簡便に2次元線量分布測定ができる可能性が示唆された。

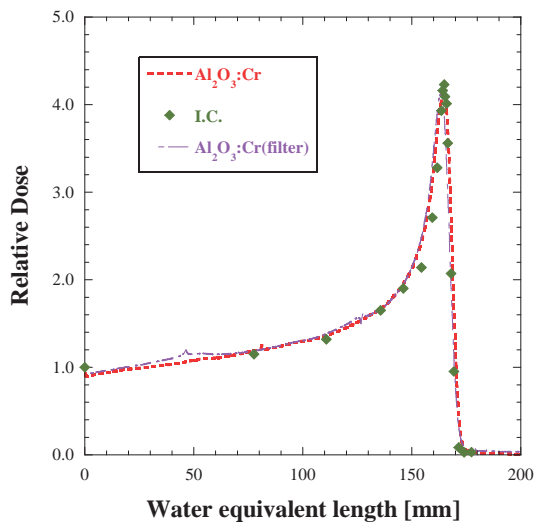


図4 モノエネルギーの分光測定結果

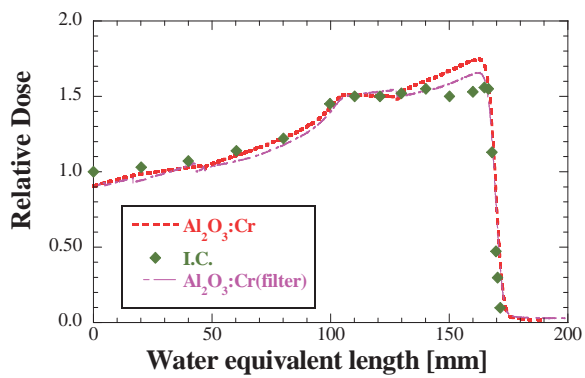


図5 SOBPの分光測定結果

-
- a. 首都大学東京
 - b. 量研機構放医研

On-ground calibration of silicon detector telescope systems with energetic heavy ion beams

(16H322)

A. Hirn^a, H. Kitamura^b, S. Kodaira^b and Y. Uchihori^b

Abstract

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. Though the main components of the radiation environment in space are galactic cosmic ray (GCR) protons and trapped protons, the small amounts of GCR heavy ions are not negligible to determine the dose equivalent because of their large energy depositions and high LET. Calibration of radiation detectors in known radiation fields is inevitable to check the functionality and the capabilities of the system.

The lessons learnt and experiences gained with the TRITEL system are being utilized in the development of further silicon detector systems mostly having linear telescope geometry with at least 3 detectors. In the frame of the experiment No. 13H322 (FY2017) energy deposition measurements with the TRITEL (S/N: T2-08) silicon detector space dosimetry telescope were performed between the 20th and the 22nd of July 2017 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 in cooperation with BL-Electronics Ltd. 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.

The lessons learnt and experiences gained with the TRITEL system (TRITEL-SURE and TRITEL-RS on board the International Space Station, and the ESEO-TRITEL to be sent to space on board a microsatellite) are being utilized in the development of further silicon detector systems mostly having linear telescope geometry with at least 3 detectors. The LINTEL-P telescope of the LINTEL system, for example, is dedicated to estimate the effective dose to the astronauts due to heavy charged particles by measuring absorbed dose and the LET spectrum at equivalent depths for the 5 critical organs (eye lens, testis, blood forming organs, central nervous system, gastro-enteric system in a human phantom, named Matroshka-III. Another example is the RadMag development for the European Space Agency's In-Orbit Demonstration mission RADCUBE will employ silicon detectors with different thickness and connected in coincidence and anti-coincidence logic. With such systems separate measurement of the energy and LET spectra of the protons, alpha and heavier particles will be possible in the cosmic radiation field.

1.2. Objectives

Though the main components of the radiation environment in the ISS are 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 and exploitation of measurement data (energy deposition and LET spectra) for developing further telescope systems. The operational range of the system in terms of LET in water is 0.2–120 $\text{keV}/\mu\text{m}$ and in terms of deposited energy in silicon it is 60 keV –83 MeV . The first calibration measurements are usually performed with Po-210 ($E_\alpha = 5.3 \text{ MeV}$) and Am-241 ($E_\gamma = 59 \text{ keV}$) at MTA EK, 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°). Attenuation is measured in different thickness of aluminium shielding (by measuring the change in the energy deposition spectra). Later, measurement data will be also compared with the results of Monte Carlo simulations to be performed with the *Geant 4 Radiation Analysis for Space (GRAS)* tool developed by ESA. The results of the comparison will be also used for validating our models for new telescope systems.

2. Summary of the previous years

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, in FY2015 with 400 MeV/u O, 600 MeV/u Si, and 230 MeV/u He ions, and in FY2016 with 180 MeV/u He, 230 MeV/u Ne and 230 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 FY2017

3.1. Experiment set-up

TRITEL was on the beam axis at the downstream of a scintillating counter (for most of the measurements the counter was removed to reduce the effect of additional shielding) 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 mostly to $\sim 1000\text{--}2000$ ions/spill (detector response was checked also for beam intensities up to 100,000 ions/spill). The diameter of the beam was approximately 2 cm. Distance of the detectors from the beam pipe was set to 25 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.

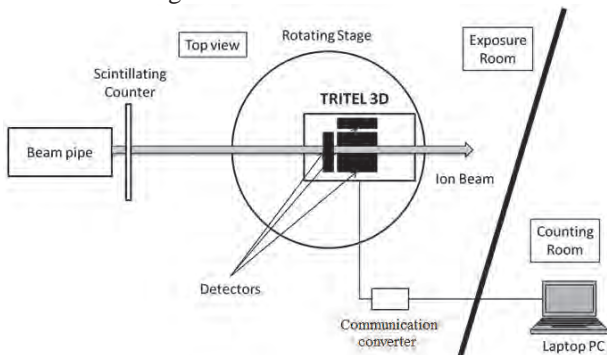


Figure 1 Schematic view of the setup for beam experiments in HIMAC

3.2. Results of the measurements

In FY2017, measurements with 180 MeV/u O, 230 MeV/u Ne, and 800 MeV/u Si were performed. Figure 2 shows the result of the measurements performed at 0° angle of incidence on the X-axis of the TRITEL telescope with aluminium absorbers of different thickness placed in front of the measuring detector. 1.2 mm corresponds to the shielding of the instrument box itself (no additional absorber is put in front of the instrument). The maximum energy absorbed is at the Bragg-peak and it corresponds to approximately 200 MeV in 300 μm silicon. This energy value is already in the overflow region as it can be also seen in the Figure. The results are in good agreement with the value of the theoretical range of 180 MeV/n O ions in aluminium (25.8 mm, according to calculations with SRIM).

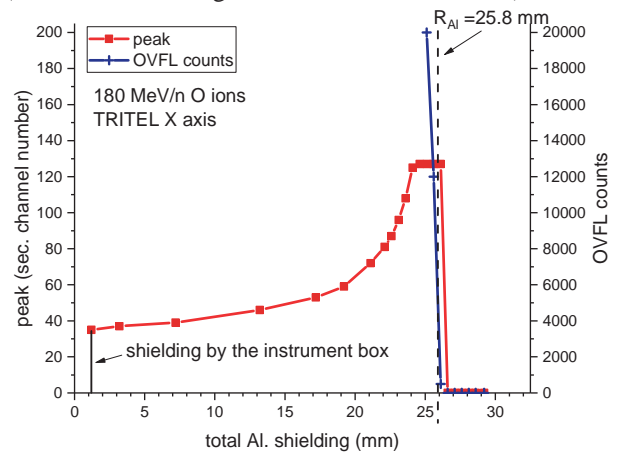


Figure 2 Absorption of 180 MeV/n O ions in aluminium shielding in front of the TRITEL telescope

Figure 3 shows the results of the measurements on the dependence of the measured peak on the angle of incidence (for 230 MeV/n Ne ions, as an example). The shift in the peak position is mostly due to the $1/\cos(\theta)$ increase in the path-length in the detector. The effective shielding also increases with increasing angle of incidence.

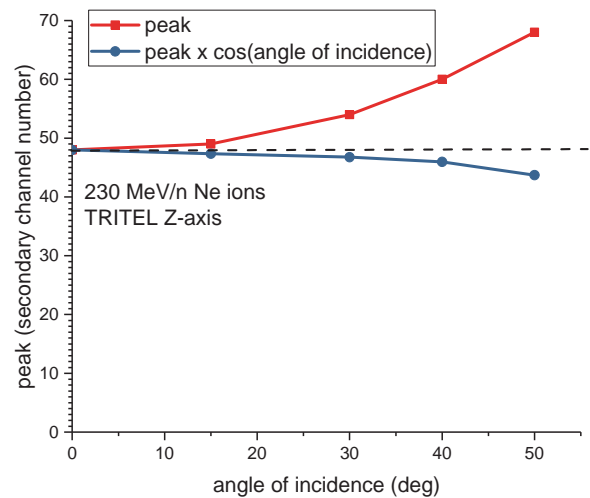


Figure 3 Dependence of the measured peak on the angle of incidence (230 MeV/n Ne ions)

^aMTA EK, ^bNIRS

カロリーメータによる粒子線水吸収線量標準および第3者出力線量評価技術の開発

Development of primary standard and independent peer review technique of absorbed dose to water in particle beams using a calorimeter

(17H335)

清水森人^a, 山口英俊^a, 森下雄一郎^a, 加藤昌弘^a, 佐藤優樹^a,

平山憲^a, 黒澤忠弘^a, 齋藤則生^a, 福村明史^b

M. Shimizu^a, H. Yamaguchi^a, Y. Morishita^a, M. Kato^a, Y. Sato^a,

K. Hirayama^a, T. Kurosawa^a, N. Saito^a and A. Fukumura^b

Abstract

The National Metrology Institute of Japan(NMIJ) are developing the primary dose standard for particle radiation therapy. In the present, the NMIJ determined absorbed dose to water and graphite in 290 MeV/n carbon ion beam using a water calorimeter and a graphite calorimeter and calibrated several Farmer-type ionization chambers. The alanine dosimeters were also irradiated in the carbon beams to evaluate its linearity and relative response of carbon beam to ⁶⁰Co gamma ray.

1. 研究の目的とバックグラウンド

外部放射線治療において、治療装置の出力線量校正の不確かさは数%以下に抑えることが目標とされているが、現在の粒子線の水吸収線量計測の不確かさは4-7%であり、さらなる低減が求められている。また、線量管理の信頼性を確認する為、第三者機関による出力線量評価を行うことも推奨されているが、高エネルギー光子線で実施されているような固体線量計の郵送による第3者出力線量評価サービスは粒子線治療においてはまだ実現していない。

我が国の一次線量標準機関である産業技術総合研究所では、粒子線における線量計測の不確かさを改善し、粒子線治療施設への郵送による第3者出力線量評価サービスを実現するため、水カロリーメータおよびグラフアイトカロリーメータによる粒子線水吸収線量標準の開発およびアラニン線量計を用いた

出力線量評価技術の開発を進めている。

2. 昨年度までに得られている結果

本研究課題は2014年度から継続している課題であり、昨年度までは線量校正に必要な基礎データの取得およびカロリーメータを用いた線量計測の基礎技術の開発を主目的として研究を進めてきた。これまでに、線量校正の場となる生物照射室における290 MeV/n 炭素線の深部線量分布などのビームプロファイルを取得し、校正対象となるファーマ形電離箱などの応答特性の確認を行った。また、グラフアイトカロリーメータおよび水カロリーメータを用いた線量計測技術を開発した。

3. 今年度の研究内容

実験は HIMAC の生物照射室において、290MeV/u の炭素線を利用して行った。水カロリーメータおよびグラフアイトカロリーメータを用いて、物理線量が平坦な分布を持つSOBPビーム(SOBP幅:6 cm)の中心における水およびグラフアイトの吸収線量計測を行った。カロリーメータによる吸収線量の決定後、同じく SOBP 中心の位置にファーマ形電離箱 (PTW 30013, Exradin A19, IBA FC65-G, IBA FC65-P) を設置し、電離箱の校正を行った。なお、実効中心などの諸条件は標準計測法 12 にしたがった。

アラニン線量計については、物理線量が平坦な分布をもつ SOBP に加え、実際の治療に使われる生物学

表1 水カロリメータで決定した線質変換係数の比較 (速報値*)

電離箱	本研究 (速報値)	標準計測法 12[1]
PTW 30013	1.069 (28)	1.023 (58)
Exradin A19	1.072 (29)	1.033 (58)
IBA FC65-G	1.065 (29)	1.034 (58)
IBA FC65-P	1.057 (29)	1.027 (58)

※温度標準とのトレーサビリティが確立されていないため、確定値ではない。

的効果に乗じることで平坦な線量となる形状のSOBPをもつ290 MeV/nの炭素線をそれぞれアラニン線量計 (Harwell Dosimeter Ltd) に照射した。照射した線量は1, 5, 10, 20, 25, 30, 40 Gyの7点で、線量毎に12個のアラニンペレットへの照射を行った。照射した線量は校正済みの電離箱線量計を用いてモニターカウントを校正することで決定した。アラニン線量計は産総研のESR装置を用いて読み出し、照射した線量とESR信号の値の関係を求めた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度は水およびグラフアイトカロリメータを用いて炭素線の水吸収線量計測を行い、その値を用いて電離箱線量計の校正を行った。現在、温度標準とのトレーサビリティ確立や各種補正係数の導出を行っているため、確定値ではないが、本研究で得られた水カロリメータによる電離箱線量計の校正結果から、線質変換係数を求めた結果を表1に示す。現時点での結果は現行の線量計測プロトコルである標準計測法12と不確かさの範囲内で一致している。今後は、温度標準とのトレーサビリティ確立を最優先に進めつつ、水吸収線量校正定数のLET依存性などに関する実験を進める。

物理線量分布が平坦なSOBPを持つ炭素線を用い、アラニン線量計に10, 20, 30 Gyを照射した結果を図1に示す。図1中の赤線は測定点を線形フィッテ

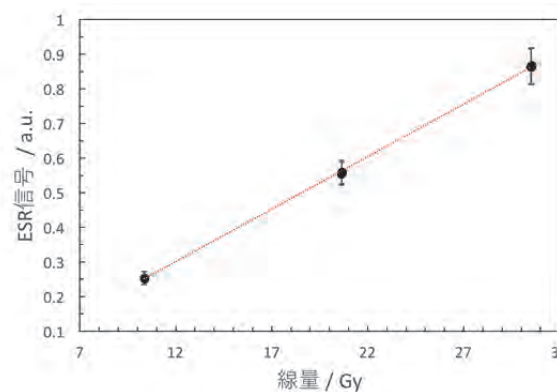


図1 アラニン線量計の炭素線水吸収線量に対する校正直線

ィングしたもので、線量に比例して、ESR信号が増加していることが分かる。1, 5, 25, 40 Gyの線量点および治療用ビームの結果については、現在、解析を進めている。

今年度の成果として、アラニン線量計の応答が炭素線に対しても良好な直線性を示すことが確認できた。しかし、アラニン線量計については、LET依存性があることが知られており、LETが増加するに従ってアラニンのESR信号が小さくなる傾向があることが中川らによって報告されている[2]。炭素線の第三者評価をアラニン線量計で行うには、照射条件毎のアラニン線量計の応答の評価が必要不可欠であり、今後はLETやSOBPの形状などを変化させ、実験を進めていく。

参考文献

- [1] 日本医学物理学会編, 「外部放射線治療における水吸収線量の標準計測法 (標準計測法12)」, 通商産業研究社, 2012年.
- [2] Nakagawa, K., Ikota, N., Sato, Y.: Heavy-ion-induced sucrose and L- α -alanine radicals investigated by EPR. Appl. Magn. Reson. 33, 111-116 (2008).

^a 産業技術総合研究所計量標準総合センター

^b 放射線医学総合研究所

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.

(17H337)

石野宏和^a、喜田洋介^a、小松国幹^a、秀平直人^a、羽澄昌史^b、南勇人^b、

松村知岳^c、桜井雄基^c、長谷部孝^d、金井啓晃^e

H. Ishino^a, Y. Kida^a, K. Komatsu^a, N. Hidehira^a,

M. Hazumi^b, Y. Minami^b, T. Matsumura^c, Y. Sakurai^c, T. Hasebe^d, H. Kanai^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 krad at most in its three years of operation.

We performed a test to irradiate protons to samples of the LiteBIRD components using a HIMAC 160MeV proton beam. The samples are the HWP, magnets, Photo-diode (PD), and super-conducting detectors. We report the results of the optical characteristics 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 年間分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

昨年度まで 8 時間の HIMAC ビームタイムを 5 回頂き、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樣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、電波吸収体、超伝導検出器(TES, MKID)である。MKID の照射結果については、レフリー付き論文に出版した[2]。

今年度の研究内容

平成 29 年 7 月 31 日と 11 月 30 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 29 年度では、屈折率測定系の改良を行い、より広い周波数帯域で測定可能になった。HWP の材料であるサファイア基板、偏光変調器回転機構に必要なネオジウム永久磁石と回転位置を決定する LED/PD を照射した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

図 1 は、HWP で使用するサファイア基板のミリ波透過率の周波数依存性の測定結果(赤線)とフィット結果(青)を示す。測定装置の改良により、40-270GHz の広い周波数帯域を精度良く測定することに成功した。図 1 上図は透過率、下図はフィット結果との残差を示す。周波数によるフリッジは、サファイア基板の両面による反射による干渉のために生じる。このパターンを逆に利用し、サファイア基板の屈折率と損失量($\tan \delta$)を照射線量の依存性として測定した。

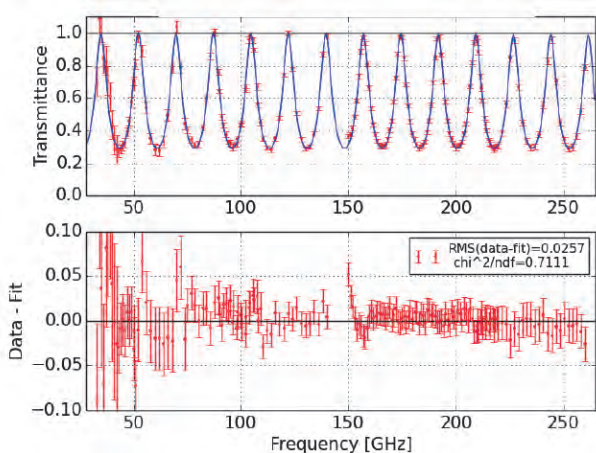


図 1 : サファイア基板の透過率測定結果。

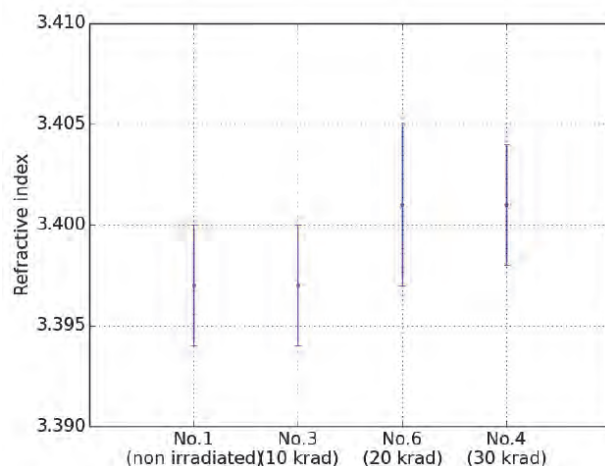


図 2 : 屈折率の照射量依存性。

図 2 に屈折率の照射量依存性を示す。測定精度は 0.1% 程度である。誤差の主な要因は、試料の厚みの測定精度(10 ミクロン程度)である。30krad までの照射で目立った差は得られず、LiteBIRD の 3 年間の観測で、サファイア基板は安全ファクター 3 で性能が変わらないことが分かった。この結果について現在論文を執筆中である。

4. 成果発表

これまで、レフリー付き論文 1 編、日本物理学科発表 6 件、国際会議発表 3 件にて成果を発表した。

参考文献

- [1] H. Ishino *et al.*, “LiteBIRD”, SPIE proc. Vol. 9904, doi:10.1117/12.2231995
- [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

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 Scintillating Glass GEM for high resolution dose imaging detector for hadron beam therapy (15H341)

藤原健^a、古場祐介^b、三津谷有貴^c
T. Fujiwara^a, Y. Koba^b, and Y. Mitsuya^c

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、重粒子線治療は従来の放射線治療と比べその高い線量故に、正常組織にも多大な影響を与える可能性があり、正確な治療のためには綿密な治療計画を立て、且つその治療計画との整合性を正確な線量分布測定によって検証し、QA(Quality Assurance)を行うことが不可欠であり、本研究は重粒子線用のリアルタイム二次元検出器の開発を目的としている。

現在、重粒子線治療の QA には主に電離箱(走査型、アレイ型)を用いた線量分布測定が行われている。これは重粒子線のブラッグピーク付近の高 LET 領域では、エネルギー密度が高すぎるため、電離箱のような気体検出器以外の検出器ではクエンチ現象と呼ばれる効果により、高 LET 放射線を正確に測れないためである。一方、電離箱には測定に時間がかかる、空間分解能が不十分といった課題があり、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。特に近年、治療実績が向上しているスポットスキニング治療では、空間的に急峻な線量変化を与えられる反面、アレイ型の電離箱の空間分解能ではその急峻な変化に追従できず、治療計画の線量分布と、治療前の QA の測定結果に大きな差異を生むことがある。そのため、電離箱を僅かにずらして何度も測定して、検証をし直す必要があるなど、治療の効率化のためにも測定器の改善は強く望まれている。

本研究では、スポットスキニングの急峻な変化に追従するのに十分な空間分解能を有しつつ、LET 依存性のない応答特性を持つ線量分布測定システムの開発を目的としている。

2. 本年度の取り組み

我々は GEM と呼ばれる増幅型ガス検出器と蛍光ガスに着目して、二次元の線量計開発に取り組んでいる。2014年に行った課題申請の段階で、ガラス製 GEM(Glass GEM)を用いることで、固体検出器と比較して、急峻なブラッグ

ピークが可能であることは示せて来たが、ピーク・プラトー比の値はイオンチェンバーのそれと差異があり、正確な線量分布測定にはまだ課題が残っていた。

2.1 Glass GEM

まず、Glass GEM と呼ばれる電子増幅器⁽¹⁾を従来の GEM とアノード電極を用いる構造から、アノードを密着させた Micro-well 型 Glass GEM という新しい方式に辿り着き、新しい検出器構造を採用することでノイズとなるチェレンコフ光の混入がなくなり滑らかなブラッグピーク測定が可能になった。図2に従来の GEM の構造と、本研究で新に考案した Micro-well 型 Glass GEM の構造を示す。後述するミラーに改良についても示してある。

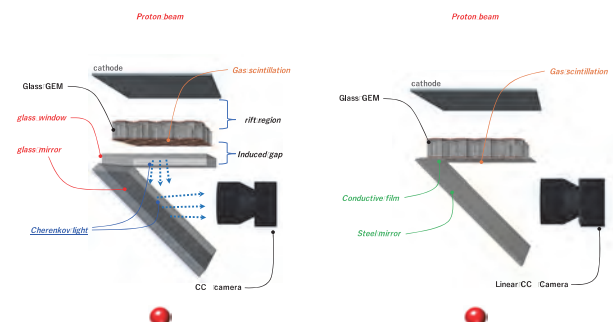


図1. 従来型の構造(左)と改良型(Micro-well 型)GlassGEM の構造(右)

2.2 ガスチャンバー

ガスチャンバーは電離ガスを封入し、放射線とガスの相互作用を利用するガス検出器の重要なコンポーネントである。正確なブラッグピークを測定するためにはガスの電離層をいかに平坦で、かつ狭い電離層を安定して保つかが重要になる。本年度は下層の電離層を無くし、さらにガスチャンバーに用いていたガラス材を導電性フィルムで置き換えた。さらに、Glass GEM をチャンバーの蓋内にマウントすることで、カソード面との平行度を保ちつつ、1~2mm という狭い電離層を実現した。

2.3 ガス

3年間の間にガス種類、混合比についても検証した。Ar、Ne、He、CF₄、N₂ をそれぞれ混合

比を変えて実験を重ねた。検証の結果は Ar/CF₄ に N₂ を 2% ほど添加することで安定して動作することや、He を用いた場合は低電圧でも高い S/N 比が得られることが分かった。それでもまだガスの混合比については検証が不十分であり、言い換えると、ガスの最適化により検出器の性能は大幅に向上することが期待される。

3. これまでに得られた結果

本研究で開発した Scintillating Glass GEM で得られた代表的な測定結果を図 3~5 に示す。グラフは検出器の入射面の前に水等価のポリエチレンブロックを配置することで、それぞれの体内深さの線量を再現している。Scintillating Glass GEM では CCD カメラの画像のピクセル値をプロットすることで、各深さの応答を検証している。

QA に用いられているイオンチェンバーとの比較では、入射窓材の違いからピーク位置（深さ）に差異はあるが、値はほぼ遜色のない（誤差 < 3%）結果が得られた。

また、図 5 に示すようにワブラー磁石で回転させたビームをリアルタイムで捉えている図を示す。10fps で高速に線量分布が測定可能であり、スポットスキヤニング治療の QA やビームモニターへの活用が期待できると考えている。

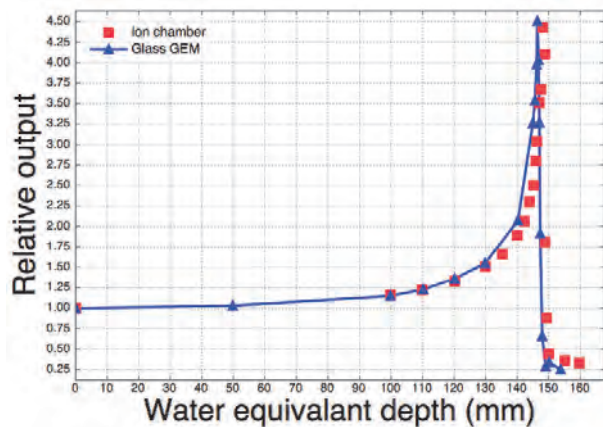


図 3. 290 MeV/u 炭素線のモノピークの測定結果。電離箱での測定ではピーク・プラトー比が 4.48 だったのに対し、Scintillating Glass GEM では 4.51 という値を示した。ピーク・プラトー比をイオンチェンバーに近づけるという目標に対しては 2017 年に達成できたと言える。

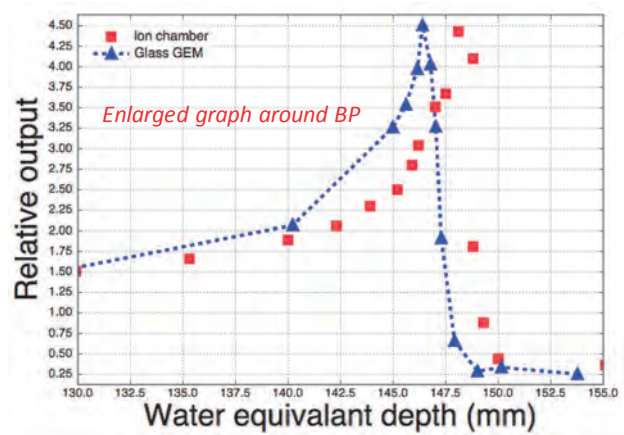


図 4. 290 MeV/u 炭素線のモノピークの測定結果（ピーク部分の拡大）

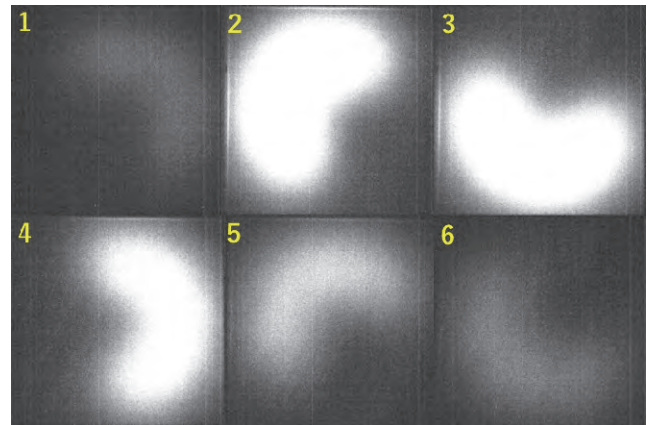


図 5. 本研究で開発した Scintillating Glass GEM 検出器を用いて、ワブラー磁石を用いて回転させたビームを 10fps で動的に捉えることに成功した。

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。また、粒子線治療の現場で行われているスキヤ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ヤンしているため、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、治療現場にはガスボンベを持ち込むことは望ましくなく、ガスを密封したチャンバーでのオペレーションが求められるため、今後は密封チャンバーの開発に取り組んでいく。

- a. 産総研、 b. 放医研、 c. 東大

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、藤田将伍^a、小西直己^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, S. Fujita^a, N. Konishi^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

We have studied an acoustic-type radiation detector using a piezoelectric lead zirconate titanate (PZT). This study was performed with a PZT disk whose diameter and thickness were 18 mm and 12 mm, respectively. The PZT disk was polarized in the thickness direction, along which a 400 MeV/n Xe beam was incident. The beam was extracted for ~0.6 s every ~3 s and the intensity was ~10⁸ ppp. The resonant (f_r) and antiresonant (f_a) frequencies appearing in both radial and thickness directions of the disk were measured by an impedance analyzer during the beam irradiation. The electromechanical coupling factor (κ) can be estimated from a set of f_r and f_a . It was found that the value of κ monotonically decreased with the accumulated energy in the disk.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は圧電性 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し、素子に生じた電気信号等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

昨年度は、直径 18mm、厚さ 12mm の円盤型の PZT 素子（厚さ方向に分極）に 400MeV/n の Xe ビームを分極方向へ照射し、以下の実験を行った。

ビーム強度~10³ ppp で、Xe 一個の入射で素子に生じる電気信号の検出を試みた。同時計数法によって、Xe 一個の入射時に同期して発生する信号を調べた。しかし、オシロ入力端子間の干渉の問題が残り、一義的に決定できていない。

ビーム強度を~10⁸ ppp に維持し、照射中の素子の径方向の共振周波数近傍の周波数-インピーダンス特性の変化に加え、厚さ方向についても同様に調べた。照射開始から素子の表面温度が一定値に達した以降から、ビームの積算照射量に比例して、径方向の共振周波数は単調に増加し、厚さ方向の共振周波数は単調に減少する結果を得た。

3. 今年度の研究内容

今年度は以下に述べる二つの課題を扱った。この実験で使用した素子は昨年度と同一仕様である。

i) Xe 一個の入射に対する PZT 圧電素子の出力評価：

400MeV/n の Xe イオンを~100 ppp の強度で PZT 素子の分極方向に沿って照射し、Xe 一個のもと

らず電気信号の検出を試みた。圧電効果による応答確認のために、同一形状の非偏極素子からの出力と比較して識別する方法を採った。

ii) 放射線照射量に対する PZT 素子の圧電性への影響：

測定機器の改善により、昨年度までに無い精度で素子応答の変化を観測できるようにした。

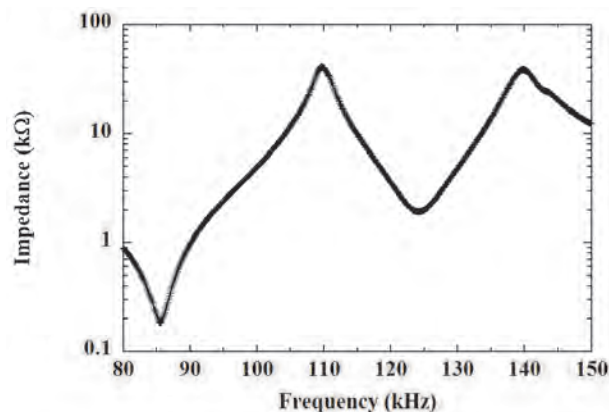


図 1 PZT 素子の周波数-インピーダンス特性

図 1 はインピーダンスアナライザで計測した PZT 素子の周波数-インピーダンス特性である。80k~150kHz の周波数範囲の中に極小値と極大値の組が 2 つ存在する。それらは周波数の低い方から、素子の径方向の共振周波数 (f_r) と反共振周波数 (f_a)、厚さ方向の f_r と f_a である。アナライザの仕様から、一度に計測できるのは 800 チャンネルが限度であるので、それぞれの極値近傍の周波数-インピーダンス特性を 2 分毎に計測した。なお詳細にみると極値近傍にはスプリアスが含まれているので誤認回避の処理を施した。ビーム強度~10⁸ ppp の Xe を素子の分極方向に沿って照射し、その照射下で上記 4 つの各々の共振、反共振周波数のビームの積算照射量に対する応答を調べた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

i) 解析を継続しているが、未だ確定的な結果を得ていない。なお信頼できる結果が得られれば、モンテカルロ法による推定結果[1]と比較検討する。現状では μV オーダーの振幅を持つ信号が予想される。

ii) 図 2 に Xe ビームの照射時間に対する径方向の 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。

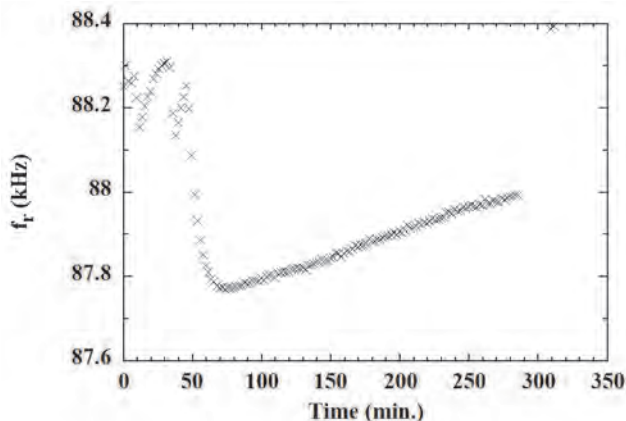


図2 径方向の f_r の Xe ビーム照射時間依存性

横軸の 0 分からビームを照射し始め、~300 分後にビームの照射を終了した。ビームの照射開始から~60 分間は複雑な変動を示しているが、それ以降から f_r が積算照射量に比例して単調に増加する。直径 40mm、厚さ 8mm の円盤型の PZT 素子（分極方向は厚さ方向）を使用した過去の実験 [2] から、今回の照射実験においては素子の表面温度が一定値に達するのに~60 分費やしたと思われる。

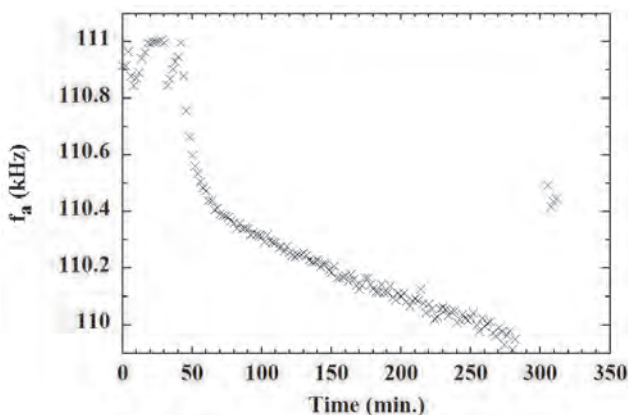


図3 径方向の f_a の Xe ビーム照射時間依存性

図3は Xe ビームの照射時間即ちビームの積算照射量に対する径方向の f_a の変化を表している。ビームの照射開始から~60 分間は図2と同様不安定であるが、その時点以降から f_a はその積算照射量に比例して単調に減少していく。この f_r と f_a の変化の関係性については厚さ方向の変化の関係性も含めて今後明らかにしていく必要がある。

PZT 素子の圧電性の指標として、電気機械結合定数 (κ) に着目した。 κ の値は素子の f_r と f_a の値から、 $\kappa^2 \propto 1 - (f_r / f_a)^2$ の関係となる。実質同時刻の f_r と f_a の一対を用いて算出した κ と Xe ビームの照射時間即ちビームの積算照射量との関係を図4に示す。ここでは関係式の比例係数を1としている。

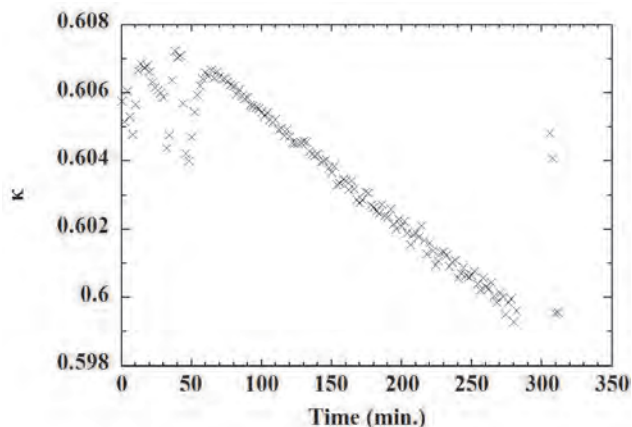


図4 径方向の κ の Xe ビーム照射時間依存性

図4に示すように、ビームの照射開始から~60 分以降の安定領域では、 κ の値は積算照射量に比例して単調に減少する。これは圧電性の劣化を意味している。

厚さ方向の f_r と f_a に関して、素子の表面温度が一定値に達した以降はビームの積算照射量と共に単調に減少していく。それらの値から算出した厚さ方向の κ (比例係数は1) と Xe ビームの積算照射量との関係を図5に示す。

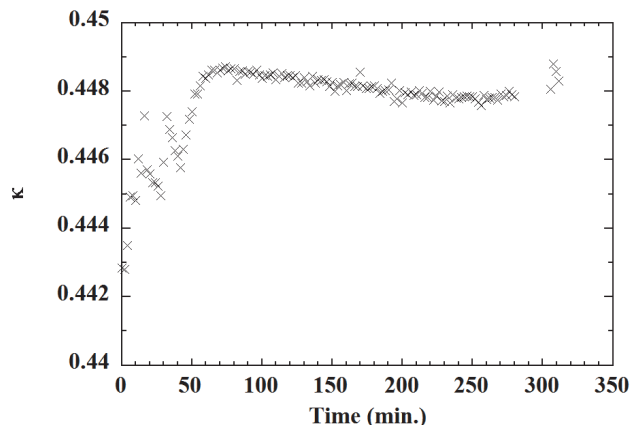


図5 厚さ方向の κ の Xe ビーム照射時間依存性

この図からもビームの照射開始から~60 分以降から、 κ の値はその積算照射量に比例して単調に減少している。しかしながら、図4と比べてその変化率は異なっている。

一つの素子について複数回のビーム照射を行ってきたが、今年度の実験で圧電性を喪失した現象をはじめて観測した。

参考文献

- [1] S. Takechi et al., NIMA, Vol. 858, 69-72, 2017
 [2] M. Kobayashi et al., JJAP, Vol. 53, 066602, 2014

^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}、関根 (鈴木) 絵美子^a、中西 郁夫^a、松本 謙一郎^{a,b}
Y. Ogawa^{a,b}, E. Sekine-Suzuki^a, I Nakanishi^a and K. Matsumoto^{a,b}

Abstract

Effect of oxygen for analyzing density of hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$) generation in aqueous sample irradiated by ionizing radiation was tested, when terephthalate (TPA-Na) was used as the chemical detector of $\cdot\text{OH}$. A series of water solutions of TPA-Na with several concentrations were irradiated by carbon-ion beam under a hypoxic condition. Concentration of hydroxyl terephthalate (hTPA) generated in the sample solutions were estimated by measuring fluorescence (Ex. 310 nm/Em. 425 nm) after irradiation. The result showed that the flexion point on the plot of concentration of hTPA versus density of TPA-Na was not clearly observed by the irradiation performed under normoxic condition, however it was observed at 16.6 or 33.3 μm^{-1} by the irradiation under hypoxic condition. The oxygen dependence of appearance of the flexion point by the TPA-Na experiment suggests that TPA-Na could detect not only $\cdot\text{OH}$ but also $\text{HO}_2\cdot$. In addition, the flexion point observed in this hypoxic experiment may indicating density of the oxygen independent $\text{HO}_2\cdot$ generation rather than $\cdot\text{OH}$ generation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

X 線または炭素線により水中で生成するヒドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$) は局在しており、3.3 mM 程度の比較的低密度の生成および 1.7 M 以上の極めて高密度の生成が観察でき、また比較的 low 密度の生成の割合が LET の増加とともに減少することを報告した。¹⁾

前報においては、5,5-dimethyl-1-pyrroline-*N*-oxide (DMPO) をスピントラップ剤として用いて電子常磁性共鳴 (EPR) 法により $\cdot\text{OH}$ を検出した。しかしながら 1 M を超える高濃度の DMPO を使用した場合に、DMPO 自体の分解生成物や不純物による影響が懸念され、高密

度の $\cdot\text{OH}$ 生成の存在を十分に証明しきれない部分が残っていた。そこで本研究では、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る $\cdot\text{OH}$ 検出によって、同じ解析原理に基づいて高密度の $\cdot\text{OH}$ 生成について再度検証した。

2. 昨年度までに得られている結果

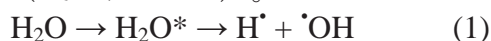
低 LET 放射線について、局在する $\cdot\text{OH}$ 生成の存在を確かめるため、照射条件を変えて EPR 法で検証実験を行った。DMPO の密度に対して検出した $\cdot\text{OH}$ (DMPO-OH) の濃度をプロットして得られる 3 相を示す曲線の形状が、線量、線質および線量率を変えても変化しないこと、また γ 線の場合に photon 当たり 180 分子以上の $\cdot\text{OH}$ が生じることを明らかにし、 $\cdot\text{OH}$ の生成密度が試料を通過する photon の数とは無関係に一定であることを確かめた。更に mmol/L レベルの抗酸化薬剤を用いて mmol/L レベルの $\cdot\text{OH}$ 生成のみをキャンセルできるが、mol/L レベルの $\cdot\text{OH}$ 生成を示す直線部が残ることから、mol/L レベルの極めて密な $\cdot\text{OH}$ 生成の存在を確かめた。²⁾

続いて、炭素線 (290 MeV/n)、シリコン線 (490 MeV/n)、または鉄線 (500 MeV/n) の照射による $\cdot\text{OH}$ 生成を EPR 法と蛍光法により検出し比較した。125 μm^{-1} 以下の TPA-Na 密度では、X 線でも重粒子線でも、生成するヒドロキシテレフタル酸 (hTPA) の蛍光強度は TPA-Na 密度が高くなるに従って曲線的な増加を見せてプラトーに達しており、DMPO を用いた実験で観察されたような明瞭な変曲点は見られなかった。TPA-Na は溶解度が低いため溶解可能な濃度は 2.1×10^2 mM までで、低 LET 照射条件では、極めて密な $\cdot\text{OH}$ 生成を示す直線部を観察することはできなかったが、高 LET 照射条件では

375 μm^{-1} 以上の TPA-Na 密度に対する hTPA のプロット上に極めて密な $\cdot\text{OH}$ 生成を示す直線部を観察することができた。

3. 今年度の研究内容

125 μm^{-1} 以下の TPA-Na 密度で hTPA の生成に明瞭な変曲点は見られなかったのは、TPA-Na が $\cdot\text{OH}$ だけでなくヒドロペルオキシラジカル($\text{HO}_2\cdot$)によっても酸化されるためと考えられた。 $\text{HO}_2\cdot$ は水素ラジカル ($\text{H}\cdot$) と溶存酸素との反応で生成する (式 1 および 2)。



そこで、TPA-Na をプローブとして試料を調製し、脱酸素条件下で炭素線照射を行って $\text{HO}_2\cdot$ の影響を調べた。

脱酸素条件下での試料作成

TPA-Na 水溶液の調製には、40 分間窒素ガスでバブリングした Milli-Q 水を使用し、作業は窒素ガス置換したグローブボックス内 (酸素濃度 0.0%) で行った。段階的に濃度を調整した 350 mL の TPA-Na 水溶液 ($1.4 \times 10^{-3} \sim 2.1 \times 10^2$ mM) を調製した。水溶液試料をポリエチレン製の袋 (55 × 40 mm) に密封し、更に、酸素非透過性の袋に密封した後、グローブボックスから取り出して炭素線を照射した。

重粒子線照射

袋に密封した水溶液試料の厚みを極力均等に 1 mm 以下の薄さになるように、アクリル板に平らに貼りつけた。13 keV/ μm または 70 keV/ μm の炭素線 (290 MeV/n) を試料に 32 Gy 照射した。

測定

照射後、試料を蛍光光度計で測定し、蛍光 (Ex. 310 nm/Em. 425 nm) 光度に基づいて試料中に生じた hTPA 量を定量した。セルフクエンチングを防ぐため、試料水溶液を 30 倍に希釈した後測定した。既知の濃度の hTPA 水溶液で作成した検量線に基づいて試料中に生じた hTPA 濃度を算出した。

4. 今年度の結果と解析結果

図 1 に結果を示す。窒素飽和による脱酸素条件では、非脱酸素条件と比較して、hTPA の蛍光強度が約 80% 減少した。TPA-Na による $\cdot\text{OH}$ 検出は、溶存酸素による影響が大きいことが分かった。つまり TPA-Na は、 $\cdot\text{OH}$ よりもむしろ $\text{HO}_2\cdot$ を検出しやすいものと思われる。また、125 μm^{-1} 以下の TPA-Na 密度において、明確な変曲点を持たない曲線的な hTPA 濃度の増加が観察された酸素存在下の結果と比較して、脱酸素条件下では hTPA 濃度の増加は直線的で変曲点も確認できた。しかしながらその変曲点は、低 LET 照射では 16.6 μm^{-1} 、高 LET 照射では 33.3 μm^{-1} 付近に見られた。つまり TPA-Na を酸化させる活性種の密度が 16.6–33.3 μm^{-1} であることを示している。重粒子線が生じる極めて密な $\cdot\text{OH}$ 生成は、酸素消費を伴わない $\text{HO}_2\cdot$ の生成 (式 3 および 4) を可能にしており、ここで得られた結果は、 $\text{HO}_2\cdot$ の生成密度を反映している可能性がある。

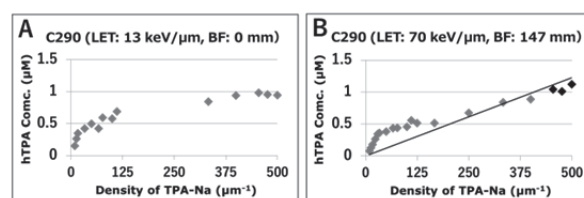
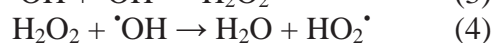
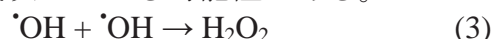


図 1) 脱酸素条件下での hTPA 生成密度の解析
横軸はプローブ密度 (μm^{-1})、縦軸は hTPA の生成濃度 (μM) を示す。

極めて高密度の $\cdot\text{OH}$ 生成が、蛍光プローブ法でも評価できたことから、本解析法の基本原理は正しいと言える。TPA-Na を用いた蛍光プローブ法で、低酸素条件下で得られた変曲点は、 $\cdot\text{OH}$ よりもむしろ酸素消費を伴わない $\text{HO}_2\cdot$ 生成の密度を示していると思われる。

参考文献

1. Matsumoto K, et al. *Chem. Pharm. Bull.* **63**, 1–5, 2015.
2. Ogawa Y, et al. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, in press.
 - a. 量研機構 放医研 放射線障害治療研究部 障害分子機構解析研究チーム
 - b. 千葉大学 大学院 融合科学研究科

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、大野顕司^a、根岸康介^a、鎌田敬吾^a、富田洋^b、
谷津陽一^c、有元誠^d、濱野毅^e、北村尚^e、

T. Kohmura^a, K. Tamasawa^a, K. Ohno^a, K. Negishi^a, K. Yarita^a, H. Tomida^b,
Y. Yatsu^c, M. Arimoto^d, T. Hamano^e and H. Kitamura^e

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.

In this year, we carried out proton irradiation experiments twice on newly developed X-ray detectors called XRPIX based on silicon-on-insulator technology at HIMAC. We irradiated proton beam to XRPIX up to the total irradiation dose of 5 krad. With a total dose of 0.5 krad, equivalent to 6 years irradiation in orbit. As a result, the gain increases by 0.2% and the energy resolution degrades by 0.5%. With 5 krad irradiation corresponding to 60 years in orbit, the gain increases by 0.7% and the energy resolution worsens by 10%. By decomposing into noise components, we found that the increase of the circuit noise is dominant in the degradation of the energy resolution.

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 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、結果として電荷転送非効率(Charge Transfer Inefficiency; CTD)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。

我々は 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。2016 年 2

月に打ち上げた X 線天文衛星 Hitomi に搭載された X 線 CCD (SXI) 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 50°C 程度高い ~ -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 X 線 CMOS (X-Ray PIXel; 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 年代中頃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。

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である。平成 28 年度には、開発している X 線 CCD は、動作温度が -90 度程度であっても、エネルギー分解能が Hitomi 衛星に搭載した X 線 CCD の、3 年でエネルギー分解能 200eV 以下と

いう性能基準を満たしており、また、電荷転送効率CTIについても軌道上で8年分相当の陽子線照射後で 5×10^{-5} とSXIよりも低く抑えられることが分かった。平成28年度以降はXRPIXの放射線損傷実験を行い、平成28年度は0.4krad(軌道上3年相当量)まで損傷させたが、性能に変化が見られず、平成29年度は2回ビーム試験を実施し、総照射量が5kradまで放射線を照射した。照射実験の実績を表1にまとめる。

表1. 実験期間, 照射核子, 照射対象物

期間		核子	対象物
2016年度	12/9-12/19	陽子	SXI用X線CCD
	2/22-3/3		新型X線CCD
2017年度	12/5-12/15	陽子	X線CMOS
	1/10-1/20		X線CMOS
2018年度	7/25-8/2	陽子	X線CMOS
	12/12-12/20		X線CMOS

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XRPIXに照射した。ダイレクトにビームを照射すると、ビーム強度が $70 \mu A$ 、アッテネータを1/100に設定しても、1秒間の照射量が、宇宙空間で1.5年相当の量で強度が強すぎる。そこで、図1に示すようにビームラインには散乱体(厚さ $2.5 \mu m$ の金箔)を挿入し、散乱させた陽子ビームをXRPIXに照射した。実験の前段階で、XRPIXの代わりにAPD(Avalanche Photo Diode)を設置し、散乱させた陽子ビームの強度と、最下流のフランジに接続したファラデーカップとで、ビーム強度の相関を測定した。図2に結果を示す。

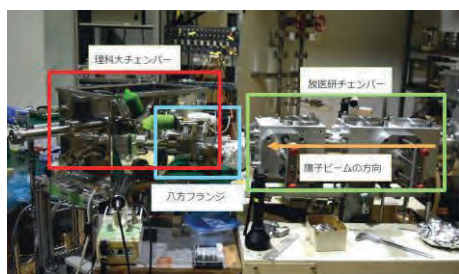


図1. 実験機器の配置写真(上段)と概略図(下段)

今年度の照射量は、昨年度の結果の再現性を確認するための、同程度の0.5kradから段階的に照射量を増やし、最大で20kradまで照射した。評価に用いたXRPIXは、昨年と同じモデルのXRPIX2bを使用した

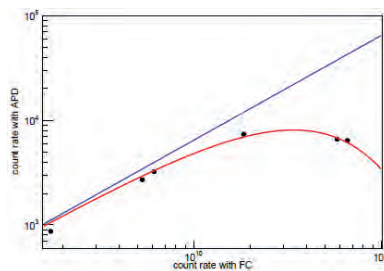


図2. ファラデーカップとAPDで測定したプロトンのビーム強度の相関。黒点はデータ点を表し、赤線はAPDの非まひ型の応答を仮定した時のモデルfitした線、青線は赤線のモデルから見積もった予想照射量を表す。

4. 今年度の研究成果と解析結果

照射量が0.5kradでは、昨年度と同様に素子の性能に明らかな変化がないことを確認した。図3にエネルギースペクトル、図4左に照射量と暗電流(leakage current)の関係、同右に照射量と動作不良ピクセル(bad pixel)の数を示す。

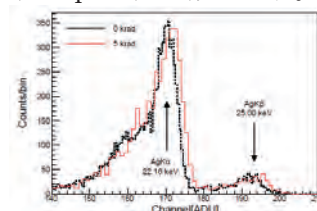


図3. 放射性同位体 ^{109}Cd からのX線を照射して取得したXRPIXのエネルギースペクトル。黒線が照射前の、赤線が5krad照射後のエネルギースペクトルを表す。

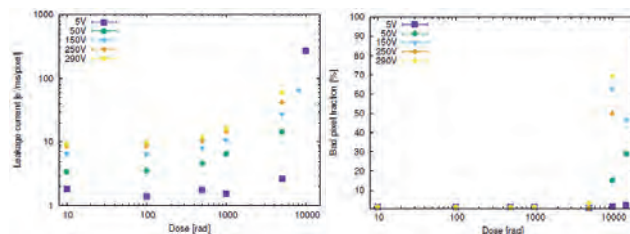


図4. 左図: 陽子線照射量と暗電流の関係。右図: 陽子線照射量とBad pixel数の関係。

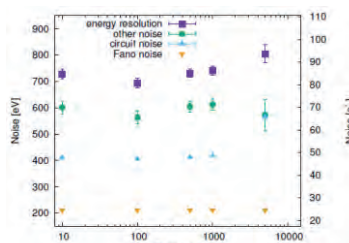


図5. 陽子線照射量とエネルギー分解能とそのノイズ成分の関係。

図5に示すように、XRPIXのエネルギー分解能の劣化が、回路ノイズの増加によるものであることが分かった。

^a 東京理科大学工学部物理学科
^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 金沢大学理工研究域数物系
^e 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)

藪 美智^a、青木 茂樹^a、小平 聡^b、他 GRAINE collaboration^{c-g}
M. Yabu, S. Aoki, S. Kodaira 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 charged 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）は世界最高の空間分解能 (<1 μm) 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の検証ができる。

2. 昨年度までに得られている結果

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複数種類製造した。具体的には、GRAINE 計画で通常用いる高感度型の乳剤と、それに対して化学増感処理を施していない未増感乳剤、さらには減感材としてロジウム (Rh) 化合物やテトラゾリウム (Tz) 化合物をいろいろな濃度で添加した乳剤を製造した。製造した乳剤はそれぞれ支持体となるプラスチックベースに

塗布をして、感度の異なる複数種類のエマルジョンフィルムを製作した。

生物照射室においてエマルジョンの上流側にアクリルブロックを挿入して炭素ビーム (400MeV/n) を照射し、核破砕片としてリチウム、ベリリウム、ホウ素の飛跡を得ることを狙ったが、それらが混合された状態での照射では、電荷を反映する飛跡の太さに相当する Pulse Height Volume (PHV) のスペクトル分布に対して各ピークの帰属を決定する際に不定性が残ってしまった。

3. 今年度の研究内容

今年度は物理・汎用照射室 SB2 において、炭素およびホウ素、ベリリウム、リチウムの単色二次ビームを別々のチェンバーに照射した。なお、現像条件などの違いに起因するフィルムごとのバラつきを較正するために、すべてのチェンバーに炭素ビームを重ねて照射した。チェンバー構造は Fig.1 に示す通り、同じ種類のフィルムを 3 枚ずつ重ねて 5 種類のフィルムを重ねたものを使用し、フィルム面の法線に対して 0°, 20°, 40° の角度をつけてビーム照射を行った。

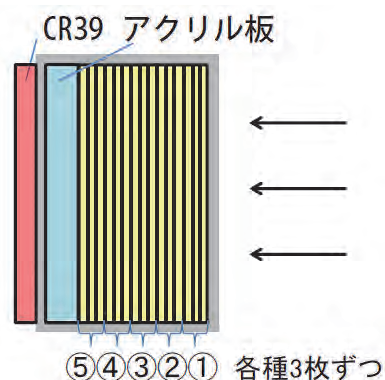


Fig. 1 照射したチェンバーの構造

- ①増感中銀乳剤
- ②未増感高銀乳剤
- ③未増感乳剤+Tz 少 (2.0×10^{-5} mol/molAg)
- ④未増感乳剤+Rh 少 (2.5×10^{-6} mol/molAg)
- ⑤未増感乳剤+Rh 多 (5.0×10^{-6} mol/molAg)

4. 今年度の研究成果と解析結果

名古屋大学にある自動飛跡読み取り装置を用いてビームの飛跡データを取得した。チェンバー別に照射した各ビームによる飛跡の太さに相当する Pulse Height Volume (PHV) の分布を Fig.2 に示す。

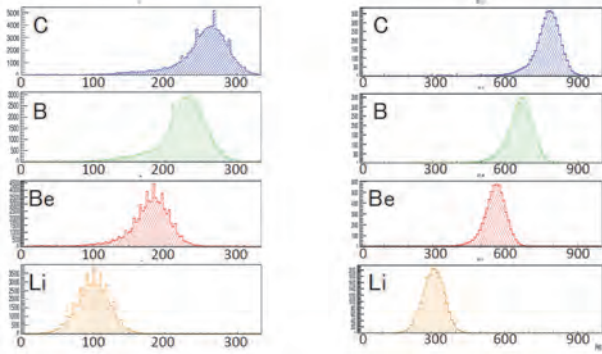


Fig.3 未増感乳剤+Rh 少の PHV 分布
(左)フィルム1枚から得た PHV 分布
(右)貫通した各飛跡に対してフィルム3枚から得た PHV 分布

貫通した飛跡に対してフィルム 3 枚から得られる PHV の合計は単独のフィルムから得られる PHV 分布よりも幅が狭くなることが確認できた。フィルム 3 枚から得られる PHV 分布のピークとビームの dE/dx との相関を Fig.4 右に示す。

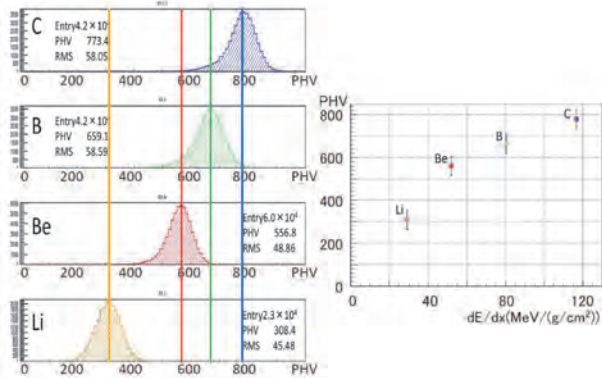


Fig.4 (左)フィルム3枚から得た PHV 分布
(右)PHV 分布のピークとビームの dE/dx の相関

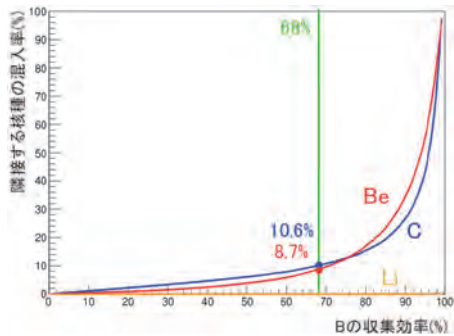


Fig.5 ホウ素の収集効率と隣接核種の混入率

ホウ素の PHV に対して、ピークを中心にある幅の範囲を選択する場合のホウ素の収集効率に対する隣接核種からの混入率を Fig.5 に示す。1 種類の乳剤から得られる PHV 情報だけでは 68% (1σ)の収集効率を確保するために隣接核種の 10%程度程度の混入が避けられない。

これに対して、2 種類の PHV を使用し 2 次元の相関 PHV から選択する手法を取ると、Fig.6 に示す通り、隣接核種からの混入率を半減させることができることが明らかとなった。

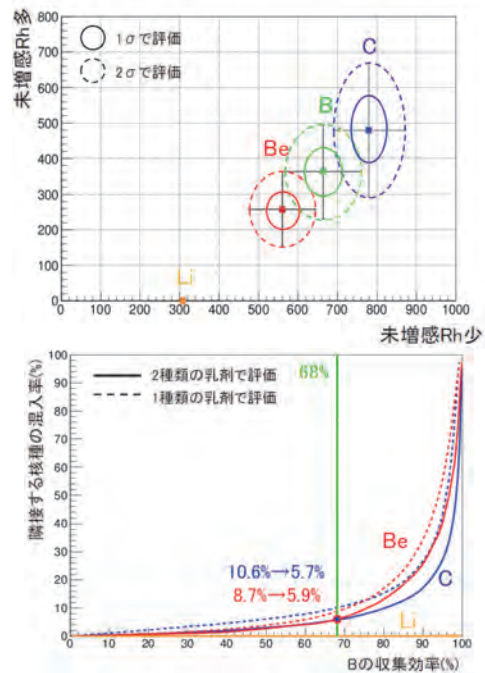


Fig.6 未増感乳剤+Rh 少の PHV 分布
(上)Rh 化合物の添加濃度が少なめのフィルムと多めのフィルムの PHV 二次元分布
(下)二次元分布に基づくホウ素の収集効率と隣接核種の混入率

[今後の展望]

一定程度の識別能力が確保できることが明らかになったので、開発した電荷識別に特化したフィルムによるエマルジョンモジュールを用いての宇宙線観測を行いたいと計画している。

- a. 神戸大学
- b. 放医研
- c. 愛知教育大
- d. ISAS/JAXA
- e. 宇都宮大学
- f. 岡山理科大学
- g. 名古屋大学

重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定

Measurements of charged-particle-production cross sections from heavy-ion reactions (15H350)

魚住裕介^a、山口雄司^a、藤井基晴^a、吉田和人^a、今村亮太^a、福田雄基^a、
佐波俊哉^b、古場裕介^c、松藤成弘^c、Zviadi Tsamalaidze^d、Petr Evtoukhovitch^d
Y. Uozumi^a, Y. Yamaguchi^a, M. Fujii^a, K. Yoshida^a, R. Imamura^a, Y. Fukuda^a,
T. Sanami^b, Y. Koba^c, N. Matsufuji^c, Z. Tsamalaidze^d, P. Evtoukhovitch^d

Abstract

Evaluations of doses to healthy tissues due to secondary charged particles in carbon-ion therapy are essential for the risk evaluation of second malignancy induction. The first purpose of this work is to obtain energy-angle double-differential cross sections (DDXs) of charged particle productions. Secondly, we will improve accuracy of a nuclear reaction model by using the obtained DDX data. We have developed a measurement system including a vacuum chamber and two stacked Si-Si-GSO(Ce)-PWO counter telescopes. Experiments were carried out with a He-ion beam of 100 and 230 MeV/u from HIMAC, and DDXs have been determined for p-, d-, t-, ³He- and ⁴He-production reactions on three targets of ¹²C, ²⁷Al and ⁵⁹Co.

1. Purpose and background

In the carbon-ion therapy, one of the most important aspects is the associated dose imparted to healthy tissues. This unwanted dose deposition originates from secondary particles due to nuclear reactions. The secondary particles can travel large distances and deposit doses to organs located far from the primary treatment target, which could lead the late occurrence of secondary cancers. Evaluations of unwanted doses to healthy tissues are essential for the risk evaluation of second malignancy induction.

Since it is essential to provide accurate out-of-field dose calculations, high accuracy is

required to a model of heavy-ion reactions. Development of an accurate model needs energy-angle double-differential cross sections (DDXs) of charged particle productions. Although several data have been obtained by some groups, their measured angle ranges were focused within very forward angles.

Along the above context, we will conduct experiments for energy-angle DDXs of charged particles induced by ⁴He and ¹²C ion beams at NIRS-HIMAC. With the obtained data, a nuclear reaction model will be developed.

2. Summary of last year

In the last year, we decided to develop dE-E type counter telescopes for measurements of light ions from protons to α particles. The detector was made of two thin plastic scintillators, BGO and PWO scintillators. However, the particle identification was found to be poor for He isotopes. Design study of a new dE-E detector, which consists of two Si solid-state-detectors, GSO(Ce) and PWO scintillators was performed in terms of particle-identification and peak-to-tail ratio for protons. The detector is expected to have good particle identification for He isotopes, and to cover measurable proton energy range up to 400 MeV.

3. Research of this year

We have prepared a vacuum chamber and detectors, and installed them at the PH2 beam line. Measurements of DDXs were carried out with a

100- and 230-MeV/u ^4He beam and targets of ^{12}C , ^{27}Al and ^{59}Co . The photo of the experimental setup is shown in Fig. 1.

The chamber is of 300-mm diameter. The targets were placed at its center. Two stacked Si-Si-GSO(ce)-PWO scintillator detectors were located in atmosphere around the chamber at four laboratory angles from 30 to 90 degrees. Energies of emitted particles were measured by the detectors. The particle identification was made by the dE-E technique. A thin plastic scintillator detector was used to determine the number of incident He-ions at downstream of the chamber.

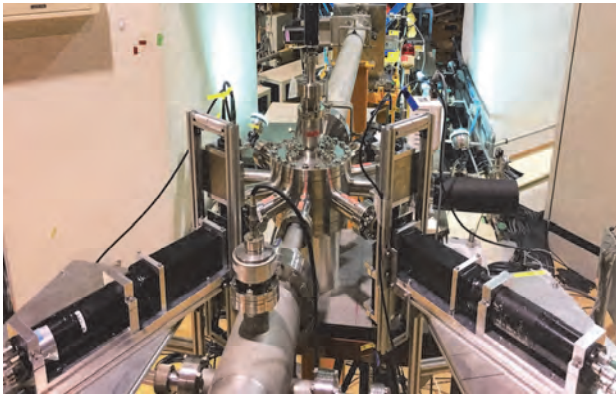


Fig. 1 Experimental setup at PH2.

We obtained DDX spectra for 100- and 230-MeV/u He induced reactions on ^{12}C , ^{27}Al and ^{59}Co targets in terms of emitted particles of p, d, t, ^3He and ^4He . Preliminary DDX spectra of $^{12}\text{C}(\alpha, px)$ and $^{27}\text{Al}(\alpha, \alpha'x)$ reactions at 230 MeV/u are shown in Fig. 2 and 3, respectively. Proton spectra are compared with our INC code, INC-ELF in Fig. 2.

3. Summary

We developed new scintillator detectors and a vacuum chamber, and performed measurements for charged particle production DDXs with a 100- and 230-MeV/u He beam on ^{12}C , ^{27}Al and ^{59}Co targets. DDXs were obtained for produced particles from protons to ^4He ions. Our INC-ELF calculations are

in reasonable agreements with proton DDXs obtained presently.

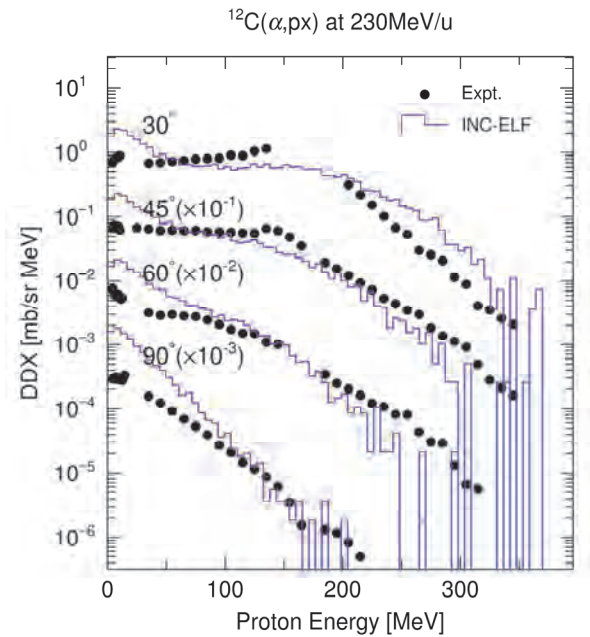


Fig. 2 Preliminary DDX spectra for the $\text{C}(\alpha, px)$ reaction at 230 MeV/u. Lines are INC-ELF calculations

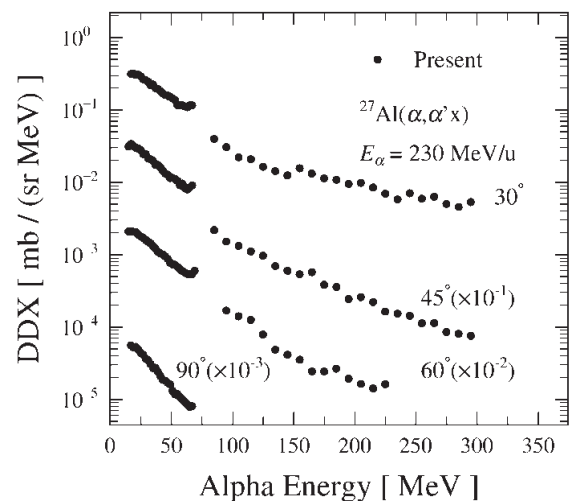


Fig. 3 Preliminary DDX spectra for $\text{Al}(\alpha, \alpha'x)$ reaction at 230 MeV/u.

- a 九大院工
- b 高エネルギー加速器研究機構
- c 放医研
- d ドゥブナ原子核研究所

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 俊祐^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 gate structure dependence of charge collection distribution for the SiC MOSFETs.

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 (シングルイベント現象) 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、ゲート構造が異なる 2 つの SiC パワー MOSFET を用い、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、産業技術総合研究所で開発した SiC 製プレーナゲート型 MOSFET、トレン

チゲート型 MOSFE、それぞれ IE-MOSFET (Implantation Epitaxial MOSFET) と IE-UMOSFET 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。これらの MOSFET は、同じ SiC エピタキシャル基板を用いており、ブレークダウン電圧や、電圧印加による空乏層の厚さはほぼ同じである。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、チャージアッ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、400V 程度から 800V 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、デバイスごと、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おり、5.5 pC 付近に測定機器の測定限界を示した。今回の実験では、いずれのデバイス・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。これらの傾向に対しては、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。しかし、IE-MOSFET の電荷収集量に比べ IE-UMOSFET の電荷収集量が全体的に少ない。つまり、空乏層厚がほぼ同じ 2 つの MOSFET で電荷収集量の違いが観測されたと言え、ゲート構造の違いによる、収集電荷の異常増幅メカニズムの違いの存在を示唆する結果といえる。

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。しかし、ゲート構造が違えど空乏層厚がほぼ同じ二つの MOSFET で電荷収集量の違いが観測された。これらは、ゲート構造の違いによる、収集電荷の異常増幅メカニズムの違いの存在を示唆する結果といえる。

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).

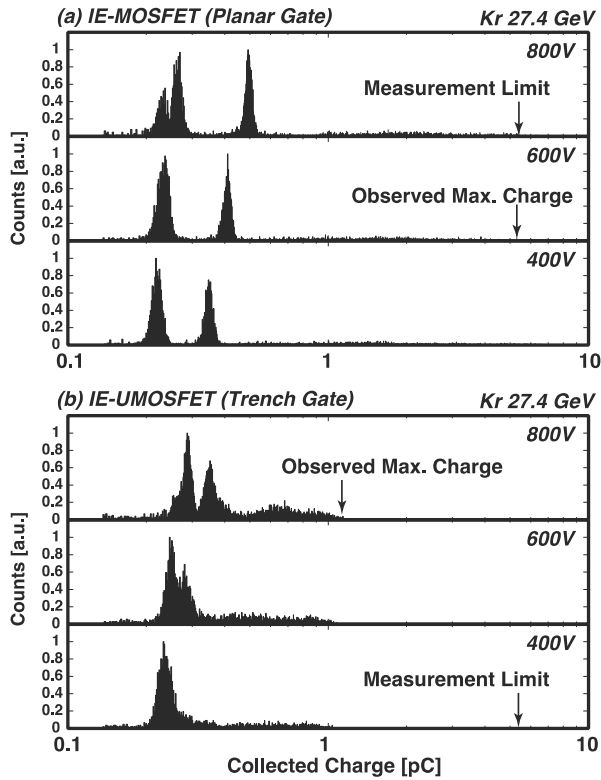


図1 収集電荷量のヒストグラム

- a. 量子科学技術研究開発機構
- 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

放射線誘起蛍光体における LET 効果の解析
Analysis on LET Effects in Radiation-induced Luminescence
(16H356)

越水正典^a、岡田豪^b、古場裕介^c、中内大介^b、加藤匠^b、藤本裕^a、河口範明^b、
柳田健之^b、浅井圭介^a

M. Koshimizu^a, G. Okada^b, Y. Koba^c, D. Nakauchi^b, T. Kato^b, Y. Fujimoto^a, N. Kawaguchi^b,
T. Yanagida^b, K. Asai^a

Abstract

We analyzed the LET effects on the thermoluminescence (TL) properties of Ce-doped LiCaAlF₆ and Ce-doped Y₅Al₃O₁₂ (YAG) crystals. TL was measured after irradiations of X-ray at different doses and energetic ions at 10 Gy of water equivalent quantity. The observed TL is attributed to the transition at Ce³⁺ ions. In the glow curves, the relative intensity of the glow peaks were different at different LETs as well as the X-ray dose. For Ce-doped LiCaAlF₆, LET dependence was complicated for the case of C irradiation, which indicates that spallation at the binary filter influences the LET dependence.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線入射により、即時に、あるいは後の外部刺激により、蛍光を生じる材料（放射線誘起蛍光体）は、放射線計測に幅広く利用されている。前者はシンチレータと呼ばれ、リアルタイムでの放射線検出に用いられる。検出信号に基づいて、入射した放射線のエネルギーやタイミングの情報が得られる。一方、後者では、蛍光を誘起するための外部刺激として熱や光が用いられ、対応する材料はそれぞれ熱蛍光体および輝尽蛍光体と呼ばれる。これらは線量の計測やそのイメージングに用いられている。

これらの放射線誘起蛍光体を用いた重粒子線計測では、一般に、 γ 線やX線の場合

よりも発光量が低い。これは、重粒子線の線エネルギー付与 (LET) が高いためである。これは、単位飛跡長さあたりの付与エネルギーとして定義される。高い LET でのエネルギー付与では、電子励起状態が密に生成され、電子励起状態間の相互作用が、消光につながると考えられている。しかしながら、その相互作用の様相や消光の基礎過程については、ほぼ解明されていないと言っても過言ではない。

本研究では、この相互作用が生じる機構やそのタイミング、あるいは電子励起状態の挙動を、多様な材料を対象として調査し、最終的には材料物性と関連づけて解明することを目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果

本課題は昨年度から開始されたものである。昨年度にはいくつかの蛍光体を対象とした研究を行った。中でも、Ce をドープした LiCaAlF₆ 単結晶（トクヤマ社にて製造）では、He 照射に対する応答性を評価した際に、明瞭な LET 依存性が観測された。具体的には、熱蛍光グローカーブにおいて、異なる温度でのグローピーク強度の比が LET に依存していた。この依存性は、X 線照射における線量依存性と類似していたため、同様のエネルギー密度が付与されていたと仮定して、電子正孔対の拡散距離を求めたところ、25~140 nm という値が得られた。これらの一連の研究で、LET に依存した熱蛍光グローカーブは、電子正孔対の拡散距

離を見積もる手がかりになりうることが明らかとなった。

3. 今年度の研究内容

今年度には、昨年度に引き続き、Ce をドープした LiCaAlF_6 単結晶の熱蛍光特性の LET 依存性を調査した。今年度には、より低い LET 範囲まで調査対象を広げるため、H 照射を行った。これに加え、いくつかの蛍光体を新たな対象として加え、その特性の LET 依存性を調査した。対象としたのは、塩化物系の熱蛍光体（多様な元素をドープした KCl および CsCaCl_3 ）、Ce をドープした $\text{Y}_5\text{Al}_3\text{O}_{12}$ (YAG)、およびノンドープの Al_2O_3 焼結体である。

さらに今年度には、ラジオフォトルミネッセンス (RPL) を呈する材料を対象とした研究の取り組みも始めた。RPL とは、放射線照射後に生じるフォトルミネッセンス (PL) 現象のことである。現在までにこの現象の確認されている材料では、放射線照射による添加無機イオンの酸化あるいは還元（すなわち価数変化）により、RPL が生じる。本研究では、Sm の価数変化に基づく RPL の確認されている蛍光体に対して、LET の異なる粒子線を照射し、RPL 特性を解析した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

試料の照射については、生物照射室において行った。照射に用いた銃粒子線は、160 MeV の H、核子あたり 150 MeV の He、および核子あたり 135 MeV の C である。binary filter を用いてその速度を変化することにより、試料中での LET を変化させた。また、照射線量を水等価線量で 10 Gy とした。照射試料は一貫して同一の試料であり、照射直後に照射室外にて熱蛍光測定を行った。

Ce をドープした LiCaAlF_6 単結晶では、昨年度に He 照射で得られた結果と同様に、

400 K 付近と 600 K 付近にグローピークが得られた。H 照射の場合では、binary filter で LET を変化した際に、400 K のピーク強度にほぼ変化がなかったのに対して、600 K 付近のピーク強度は LET に対して単調に減少した。この傾向は、昨年度の He 照射によるものと同様であった。一方で、C 照射の場合には、このような明確な依存性は観測されなかった。H や He 照射と異なる結果であった原因として、binary filter での核破砕反応により生じた粒子の可能性があると考えている。

一方で、Ce をドープした YAG では、異なる Ce 濃度の試料を対象とした解析を行った。熱蛍光強度は概して高 LET において低く、高 LET での励起状態間相互作用による電子正孔対の消滅が示唆される結果であった。低い Ce 濃度で LET 依存性がより顕著であったことから、電子正孔対が準安定的に捕獲される以前の段階での励起状態間相互作用による消滅が、LET 依存性の主因であると推察される。さらに、Ce をドープした LiCaAlF_6 と同様に、熱蛍光グローカーブの異なる温度でのピーク強度比が LET に依存した。前年度に Ce ドープ LiCaAlF_6 について用いたものと同様の解析手法を用いれば、電子正孔対の拡散距離を求めることが可能となる。やや大型試料であったため、X 線ではなく γ 線照射下での熱蛍光特性を対照データとして取得し、今後、拡散距離を求める。

a 東北大学大学院工学研究科

b 奈良先端科学技術大学院大学

c 放射線医学総合研究所

Annual report: « Radiation damage mechanism at molecular level approached with physicochemical technologies »

(Exp number: 16H358)

N. Ludwig¹, Q. Raffy¹, T. Kusumoto², T. Yamauchi²,

R. Barillon¹, S. Kodaira³

Abstract:

This report presents the results obtained on the study of biomolecules radiolysis under carbon ions, protons, and alpha particles irradiations. Indirect effects on phenylalanine were studied, showing good consistency with LET, and formation of products not described with gamma-rays. Indirect and direct effects were studied also on model proteins, by irradiating diluted solutions and concentrated gels. Coumarin irradiation under alpha particles allowed reconstruction of the HO[•] radical kinetic with alpha particles.

Introduction

In the previous NIRS report on 16H358, we presented the results obtained during our first beam time, on the kinetics of hydroxyl radical yields, under low energy protons radiolysis of water. Since then, we had several additional beam times, that were devoted mostly to the study of biomolecules radiolysis under ion irradiations, in the framework of the project and our IOL (International Open Laboratory). One beam time was also devoted to completion of the previous study on hydroxyl radical yields. Among biomolecules, proteins are the most abundant in the cell, yet there is very scarce literature on their fate under ions irradiation. This is why we wanted to study their radiolysis, as well as that of amino-acids, that are the building blocks of proteins. As for the amino-acid, phenylalanine was chosen, an aromatic amino-acid which radiolysis has been thoroughly examined under gamma irradiation. It is also, to the best of our knowledge, the only aromatic amino acid studied under ion irradiation, in one published work (Taguchi *et al*, 2001). The protein studied was myoglobin, a small heme protein, which structure consists mainly of alpha helices. Apo-myoglobin, that is myoglobin without its heme, was also irradiated, to study the influence of the latter. These molecules were irradiated in diluted liquid solutions, to study the indirect effect of the ionizing radiation, through water radiolysis products. Myoglobin was also irradiated in the form of a concentrated thin gel, to study the direct effect of the ionizing radiation on the damages. Irradiation were performed at HIMAC

with protons, alpha particles and carbon ions, of various medium to low energies, to study the influence of particle nature and linear energy transfer (LET) on products formed.

Experimental section

The experimental setup used for the irradiation of solutions was essentially the same as the one described in the previous report, as it had been shown to allow experiments which results agreed very well on similar setup used at IPHC.

Phenylalanine diluted solution (2 mM) was irradiated with protons, carbon ions and alpha particles in aerobic conditions, and the resulting radiolysis products were analyzed by HPLC at HIMAC, and LC-MS at IPHC. Calibration curves had been made at IPHC, and were used for quantification of the products formed.

Coumarin was also irradiated with alpha particles of various low energies, to reconstruct the kinetic of formation of hydroxyl radical with these particles.

Myoglobin and apo-myoglobin diluted solutions (50 µM) were irradiated with carbon ions, under the same conditions. The resulting products were analyzed by direct LC-MS, LC-MS after tryptic digestion, SDS-PAGE and circular dichroism. All analysis were performed at IPHC.

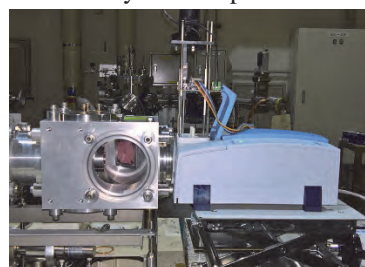


Figure 1: Portable infrared spectrometer, with the automated irradiation cell, in position of irradiation in the medium energy room.

Myoglobin concentrated gels (21 %) were cast as 5 µm thick films, sandwiched between two polyethylene 5 µm films. A specific irradiation cell has been developed by IPHC to allow on line infrared spectroscopy under irradiation (Figure 1). Automation of the cell allowed control of the analysis from the counting room, between irradiations. Infrared spectrometer was a portable Bruker spectrometer, brought by IPHC team.

Results and discussion

Radiolysis of diluted solutions leads to water radiolysis, yielding reactive species. Among these, in oxygenated medium, hydroxyl radical is the most reactive one. It has been described to react with aromatic amino acids mainly by hydroxylation, in aerated medium. In the case of phenylalanine radiolysis products were identified by LC-MS at IPHC. As already described under gamma rays irradiations, *ortho*-, *meta*- and *para*- tyrosines are formed, by hydroxylation of phenylalanine in oxygenated medium. Radiolysis with various energies allowed determination of the differential yields of these tyrosines, presented on figure 2. With higher energy deposition density, the hydroxyl radical density increases also, leading to more radical-radical recombination. This explains the decrease of tyrosines yields with LET. As can be seen on figure 2, these data are quite consistent with literature as well as data with gamma rays from IPHC team.

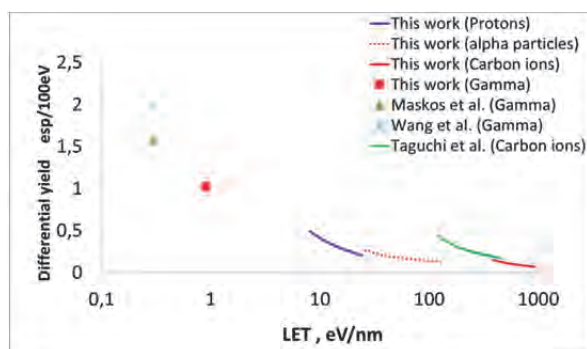


Figure 2: Differential yields of the tyrosines under irradiation of diluted phenylalanine solutions, as a function of LET of particles.

Apart from tyrosines, other radiolysis products were identified, in significant quantities, in particular di-hydroxy phenylalanines and dimers. These products had never been described, neither under gamma rays irradiation nor in the study of Taguchi *et al.* Indeed, our own experiments with gamma rays show that they are formed with very small yields, compared to ions. Additional studies are in progress to identify their formation mechanisms.

Circular dichroism analyzes of myoglobin solutions irradiated by carbon ions showed that the protein loses its alpha helices structure with dose. Comparisons with the apo-myoglobin show that the heme plays a central role in the radiolysis damages, as these are observed for much lower doses with apo-myoglobin compared with myoglobin. Hydroxylated digestion peptides were identified,

containing methionine and tryptophan, amino-acids known to be especially sensible to hydroxylation. Comparison with proton irradiations performed at IPHC are in progress.

Infrared spectra of myoglobin gels made on-line under irradiation allowed precise determination of the protein structure changes, after deconvolution of the signal. The behavior observed is very different from that in diluted solutions, with formation of a specie of a new defined structure. Experiments made under nitrogen atmosphere show that oxygen has little effect on the structure change observed. This is especially interesting considering that in similar experiments, absolutely no structure change was observed in the absence of oxygen with protons (experiments done at IPHC).

Our IOL has obtained five beam times between January and February 2018, with medium energy alpha particles a high energy carbon an protons. At this moment, only the recent data with coumarin and phenylalanine have been exploited and are presented in this report. Coumarin experiments allowed again reconstruction of the kinetics of hydroxyl radical in the ns - μ s scale, with alpha particles, at higher LET particles than protons. These compare well with former data described in the previous report.

Conclusions and prospects

The other experiments with alpha particles will allow to bridge the gap in LET between carbon and protons for the myoglobin study. We are currently performing high-energy carbon ions (400 MeV/nu) and protons (230 MeV) experiments with phenylalanine, myoglobin, and new target proteins. Our next beam time request will be devoted to these new target proteins, irradiated with the same particles, and to reconstruction of the hydroxyl radical kinetics under medium energy carbon ions. Following the IOL, which will end in June 2018, we will apply for similar international laboratory in France (CNRS – LIA).

Communications

The results on phenylalanine radiolysis have been presented orally in two international conferences. At this moment, one publication on phenylalanine radiolysis has been written, and selected by the ICNTRM committee for submission to Radiation Measurements. It will be submitted before the end of February.

The redaction of a second one on the reconstruction of hydroxyl radical yield is almost finished, and it will be submitted as soon as possible.

¹IPHC, CNRS-UMR 7178, Strasbourg, France

²Faculty of Maritime Sciences, Kobe University, Japan

³NIRS-QST, Chiba, Japan

重粒子線照射による微弱光画像を用いた線量分布測定

Dose estimation by luminescence image during heavy-ion irradiation

(16H359)

小森雅孝^a、矢部卓也^a、山本誠一^a、歳藤利行^b、米内俊祐^c

M. Komori^a, T. Yabe^a, S. Yamamoto^a, T. Toshito^b and S. Yonai^c

Abstract

A luminescence from water was measured by a CCD camera during 400 MeV/n carbon-ion beam irradiation. The depth of Bragg peak derived from the luminescence agreed with residual range in water. The intensity of the luminescence normalized by particle number and stopping power for carbon-ion beam was almost agreed with those for proton and neon-ion beams.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究の目的は、重粒子線照射時における水からの微弱光を、CCDカメラを用いて撮像し、その微弱光分布から線量分布を推定する手法を確立することである。

粒子線治療においては、水中での二次元あるいは三次元線量分布を簡便に測定できることは重要である。これまでにも、シンチレータの発光を CCD カメラで測定する方法などの研究がおこなわれているが、いずれも簡便かつ高精度に線量分布を測定できるとは言えない。

我々の研究グループは、陽子線照射時に水の発する微弱光を、CCDカメラを用いて撮影することに成功した。また、その発光分布が線量分布と概ね一致していることも確認した。本測定法は水と CCD カメラのみで発光量の定量的評価が可能であり、非常に簡便な測定法である。また水の発光であるため、媒質の組成に関する補正も必要としない。よって簡便かつ高精度な線量分布測定法としての発展が期待される。

2. 昨年度までに得られている結果

これまで他施設にて陽子線、炭素線照射実験を行ってきたが、全て垂直下向き照射による実験であった。HIMAC 生物照射室は水平照射であるため、水カラム（アクリル製）通過後の重粒子線による微弱光を撮像する必要がある。ア

クリルは水より 5 倍程度発光量が多いことが分かっていたので、重粒子線が通過する水カラム壁を黒色にする対策を行った。その結果、230 MeV/n ネオン線による微弱光画像の撮像に成功し、深部発光量分布が深部線量分布に概ね一致していること、発光量がネオン線の照射線量に比例していることなどを確認した。

3. 今年度の研究内容

平成 29 年度は、135 MeV/n 及び 400 MeV/n 炭素線各 1 回の照射実験を行った。シンチレータでは発光効率がビーム核種に依存することが知られている。よって単位粒子数、単位阻止能当たりの発光量をネオン線、陽子線の結果と比較することで、発光効率のビーム核種依存性を評価することを目的とした。二次電子によるチェレンコフ光の影響がほぼ無視できる 135 MeV/n で当初実験を行ったが、照射室内の空気による散乱でビームサイズが予想より大きく、測定に問題が生じた。よって散乱の影響が小さい 400 MeV/n で再度実験を行った。

アイソセンターに設置した水ファントムにペンシルビーム状の重粒子線を照射し、側方から CCD カメラ（BITRAN BS-40L）を用いて発光を撮影した（図 1）。水カラム-CCD カメラ



図 1 実験装置

間距離は 40 cm とし、実験装置全体を暗箱で遮光した。アイソセンター直前に設置されているバイナリフィルタを適宜挿入し、水ファントム (200 mm 幅) 内での残飛程を調節した。重粒子線を照射しない状態で撮影したバックグラウンド画像を差し引くことで、微弱光画像のオフセットと不均一性の補正を行った。

生物照射室に設置されている線量モニター出力値から、照射粒子数を算出した。また深部発光量分布から各深さにおける残飛程を導出し、SRIM コードを用いて各深さにおける阻止能および炭素線エネルギーを算出した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

400 MeV/n の炭素線を水ファントムに照射して得られた微弱光画像を図 2 に示す。鮮明な微

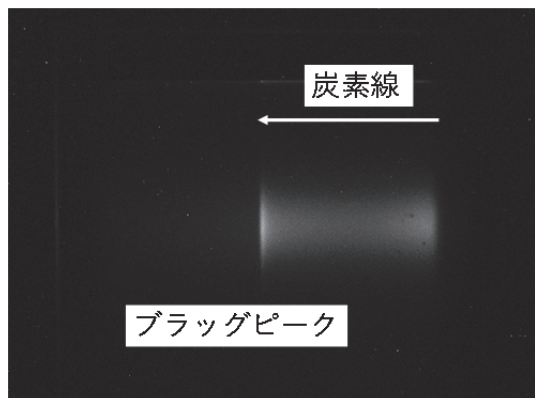


図 2 400 MeV/n 炭素線を照射した際の微弱光画像。水平左向きに炭素線が入射。160.5 mm 厚のバイナリフィルタを挿入している。

弱光画像が得られた。

各バイナリフィルタ厚での画像を用いて導出した深部発光量分布を図 3 に示す。ブラッグピーク深は炭素線の残飛程 (260 mm) とよく一致している。バイナリフィルタ厚 0 mm では炭素線が水ファントムを突き抜けるので、ブラッグピークが見えない。浅部で発光量が多いのは、二次電子起因のチェレンコフ光の影響と考えられる。二次電子起因のチェレンコフ光が生じる炭素線しきいエネルギーは 120 MeV/n で、水中残飛程は 36 mm である。図 3 において 220 mm より浅い領域で発光量が多くなっており、しきいエネルギーと一致している。バイナリフィルタ厚 160.5 mm と 80.15 mm でブラッグピークの高さや深さが若干異なるのは視差誤差が原因

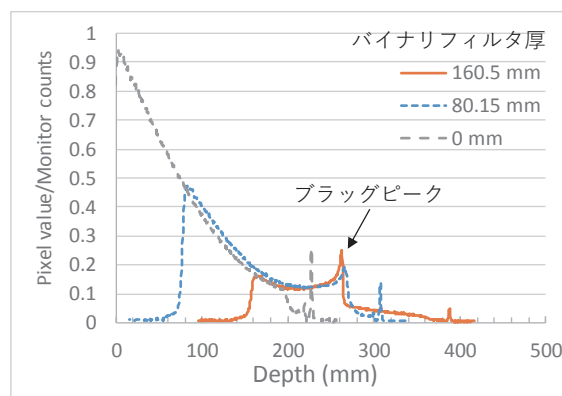


図 3 400 MeV/n 炭素線を照射した際の深部発光量分布。横軸の深さにはバイナリフィルタ厚が加算されている。

と考えられる。160.5 mm 厚では、CCD カメラの視野中心にブラッグピークが位置するが、80.15 mm 厚では視野縁に位置し、視差誤差の影響が大きい。なお、227 mm 深および 310 mm 深のピークは、水ファントム壁による反射と考えられる。

図 4 に炭素線、ネオン線、陽子線照射における照射粒子数、阻止能で規格化した発光量のエネルギー依存性を示す。各ビーム核種において、大きな違いがみられないことが分かった。

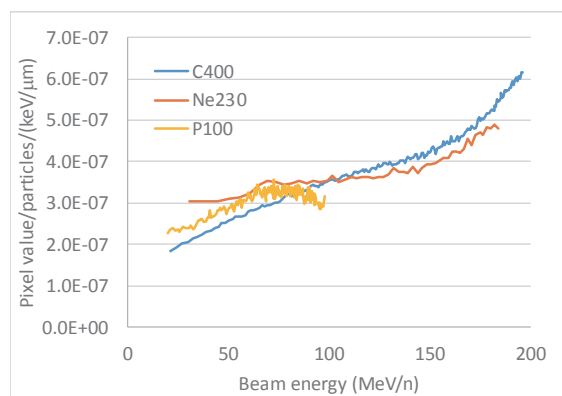


図 4 炭素線、ネオン線、陽子線での照射粒子数、阻止能当たりの発光量。炭素線はバイナリフィルタ 160.5 mm のデータ。

5. まとめ

炭素線、ネオン線照射における微弱光を撮影し、陽子線照射と併せて発光効率がビーム核種にあまり依存しないことが分かった。今後も解析を進めてデータの精度を高める。

^a名大、^b名古屋陽子線治療センター、^c量研機構放医研

Calorimetry of Heavy Charged Particle by superconducting transition edge sensor

(16H360)

大野雅史ⁱ、入松川知也ⁱ、三浦義隆ⁱ、高橋浩之ⁱ、池田時浩ⁱⁱ、坂間誠ⁱⁱⁱ、松藤成弘ⁱⁱⁱ、ほかM. Ohno, T. Irimatsugawa, Y. Miura, H. Takahashiⁱ, M. Sakama, N. Matsufujii, M. Sakamaⁱⁱ, *et al.*

H360 is aimed at development of the precision heavy ion beam detector applying the superconducting transition edge sensor (TES). Utilizing the Ir/Au-TES coupled to a tin absorber, we have detected the helium ions and the carbon ions which were injected from HIMAC, and also we demonstrated to measure the energy of the injected heavy ions.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線絶対線量評価の高精度化は、線量集中性に優れた高い生物効果が得られる粒子線がん治療の治療計画において、体内の吸収線量分布と生物効果を予測する計算精度の向上をもたらすものと期待される。さらに重粒子線の生物学的効果のメカニズムを把握するには、生体内の粒子線飛跡に沿った電離、2次電子放出や励起状態の把握、即ち細胞サイズ以下の極めて極小領域単位での空間的なエネルギー分布の評価が鍵を握るものと考えられる。本研究では、極低温カロリメータを導入し、個々の重粒子が持つエネルギーの精密な計測の実証を目指すと共に、重粒子線入射に伴う極小空間での正確なエネルギー分布把握を可能にするべく、重粒子線を高い位置精度で制御、集光して照射しうるマイクロキャピラリを用いたビーム集光制御系の開発も進めて、重粒子線精密測定基盤技術の構築を図ることを目的とする。

2. 今年度の研究内容と成果

①TESによる重粒子ビーム検出実験

比熱が極小化する極低温下において入射放射線の

エネルギーを熱に変換し、生じる温度上昇を常伝導/超伝導転移領域での急峻な温度抵抗変化を用いて検出する超伝導転移端センサ (TES: Transition Edge Sensor) は究めて高い精度を有するエネルギースペクトロメータである。また TES は検出素子構造において重粒子吸収部と超伝導薄膜温度センサ部を分けることが可能であり、したがって半導体のような放射線損傷によるダメージを抑制し、優れた耐久性が期待される。本実験課題では、重粒子線ビームにおける個々の粒子のエネルギーを精密に検出することを目指し、超伝導 Ir/Au 薄膜温度センサ (超伝導転移温度 $T_c=140\text{mK}$) の上に金バンプポストを介してバルクのスズやタンタルから成る重粒子線吸収体部 ($0.5\text{mm}\times 0.5\text{mm}\times 0.3\text{mm}$) を搭載した検出素子を開発して、これを寒剤フリー希釈冷凍機に組み込んだ検出システムを構築する。

これまでに HIMAC の PH2 実験ポートに TES 冷却用寒剤フリー希釈冷凍機システムを持ち込み、He イオンおよび C イオン入射による TES の信号応答検出に成功した。He ビーム (100MeV/u) をアルミニウム製減衰板に導き、エネルギーを適度に減衰さ

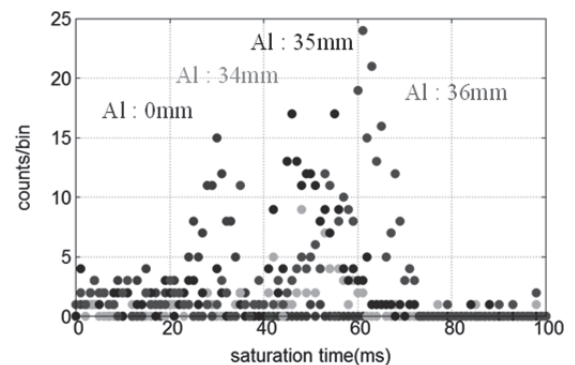


図 1: TES により検出された He イオンの入射応答波形におけるアルミ減衰板厚と飽和時間の分布

せた後、冷凍機内に設置した TES 検出器の厚さ 0.3mm のスズ製重粒子吸収体に垂直に照射させた。TES で観察された重粒子の入射応答パルスは先端部が平らにつぶれた飽和波形を示しており、これは粒子入射に伴う温度上昇が TES の超伝導転移領域を飛び越えて、一時的に完全に常伝導状態に移行していることを表している。これまでの本課題研究者によるガンマ線検出用 TES の研究から、このような飽和信号応答が得られる場合、電流波形の全積分あるいは、飽和している時間長さにより、その入射エネルギーを特定しうることが実証されている。そこで、本実験においても入射応答の飽和時間が入射エネルギー量に対応しているものと考えて、He ビーム (100MeV/u) の入射応答におけるアルミ減衰板厚さ毎の飽和応答時間の分布を図 1 に示す。この結果では、アルミ減衰板の厚さと TES の検出エネルギーにある程度の相関が認められ、ゆえに TES の信号応答の飽和時間を計測することにより入射粒子のエネルギーを検出できるものと考えられる。ただし、各アルミ板厚における応答パルスの飽和応答時間にばらつきが見られることがわかり、これはすなわち検出器のエネルギー分解能が不十分であることが明らかとなった。その原因として、まず希釈冷凍機の機械的な振動が、ビームライン上に冷凍機を持ち上げた状態では十分に抑制されていないことも予想されるが、それ以外に、照射した重粒子イオンがスズ吸収体を貫通して、吸収体の先にある超伝導 Ir/Au 薄膜に当たっていること、そしてこの貫通ビームがあたることで、冷凍機のコールドステージが局所的に温度上昇して、これが TES のノイズ要因になっている影響が大きいものと推測される。そこで TES のエネルギー弁別特性をより高めるために、現在、検出器の吸収体を貫通したビームが超伝導 Ir/Au 薄膜や冷凍機のコールドステージに直接入射することを防ぐ入射体系を構築を進めている。

また応答波形の詳細を解析する過程において、メ

インの重粒子入射イベントとは別にそれに比べて小さな応答波形が多数生じていることが確認された。我々はこの小さな応答信号の成因について、重粒子ビームの希釈冷凍機アルミマイラ熱シールド層透過時の相互作用により発生した多数の 2 次電子の入射によるものと考えている。したがってメインの重粒子入射による応答波形とは異なる比較的小さな応答パルスにおいても詳細かつ精密な信号応答解析を進めることにより、このような 2 次電子 1 つずつ入射イベントのエネルギーを精密に弁別できる可能性が示唆される。

② ガラスキャピラリーを用いた重粒子ビーム集光実験

重粒子ビームの入射、集光系の開発においては、H28 年 7 月および H29 年 7 月に HIMAC においてガラスキャピラリーを用いた重粒子線ビーム集光実験を行った。ガラスキャピラリーに 100MeV/u の He や C のビームを入射し、キャピラリー出口でのビームの空間プロファイルを検出、評価した。現在、得られた実験結果においてさらに詳細な解析を実施しているところである。図 2 に詳細な解析の一例を示す。CR-39 のピット形成において、ビームの上流側と下流側でのピット分布の違いを読み取り、

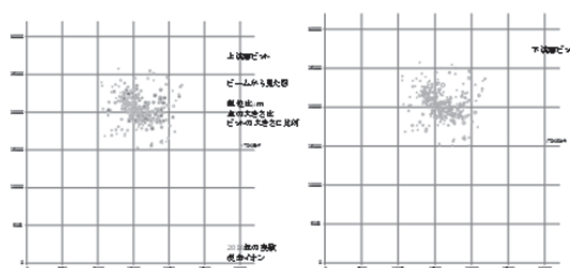


図 2 : キャピラリーを用いた重粒子ビーム集光実験において CR-39 上に現れた集光イベント検出結果のピットのビーム上流、下流での形状特性の比較 (左 ; ビーム上流側、右 ; ビーム下流側)

その情報からイオンの侵入方向の推定を試みている。今後、このような解析を引き続き行い、キャピラリーの重粒子ビーム集光特性の詳細をさらに明らかにしていく予定である。

i 東京大学、ii 理研、iii 放医研

核破碎反応による高スピンアイソマービームの開発

Development of producing high-spin isomer beam by fragmentation reactions

(16H362)

川田敬太^{A,B}, 大田晋輔^A, 堂園昌伯^A, 銭廣十三^B, 岩本ちひろ^A, 北村徳隆^A, 小林幹^A, 酒井英行^B, 笹野匡紀^B, 高木基伸^A, 増岡翔一朗^A, 道正新一郎^A, 横山輪^A, 矢向謙太郎^A, Laszlo Stuhl^A, 坂口治隆^E, 原田知也^{B,C}, 寺嶋知^{B,D}, 西畑洗希^B, 角田理恵子^A, 今井伸明^A, Ningtao Zhang^{A,F}

K.Kawata^{A,B}, S.Ota^A, M.Dozone^A, J.Zenihiro^B, C.Iwamoto^A, N.Kitamura^A, M.Kobayashi^A, H.Sakai^B, M.Sasano^B, M.Takaki^A, S.Masuoka^A, S.Michimasa^A, R.Yokoyama^A, K.Yako^A, L.Stuhl^A, H.Sakaguchi^E, T.Harada^{B,C}, S.Terashima^{B,D}, H.Nishibata^B, R.Tsunoda^A, N.Imai^A, N.Zhang^{A,F}

Center for Nuclear Study(University of Tokyo)^A RIKEN Nishina Center^B, Toho University^C, Beihang University^D, RCNP^E, Institute of Modern Physics^F

Abstract

Nuclear reaction in extreme condition is one of the attractive topics from the point of view of not only the nuclear structure and reaction but also the nucleosynthesis. The 12^+ state in ^{52}Fe is a typical high-spin isomer. The production of such an isomer beam provides us the opportunities to challenge the reactions with high-temperature and high-spin state.

In this study, we are aiming at the production of high-isomer-ratio beams by changing the transfer momentum and incident angle. The ratios of isomeric states in the beams are measured by using projectile fragmentation from ^{58}Ni , ^{59}Co and ^{82}Kr , changing momentum transfer, incident angle and incident nucleus.

研究背景

原子核の構造を理解するだけでなく、超新星爆発や天体内部での元素合成を理解するために、励起状態や高スピン状態のような極限状態における原子核反応は重要である。これまで行われてきた基底状態における荷電交換反応だけでなく、励起状態の原子核をビームとして用いた荷電交換反応を行うことで、これまで調べることができなかった恒星内部や超新星爆発時の原子核の構造や元素合成の過程を理解することができるようになる。また、高スピン励起状態核の核融合反応を用いることによってスピンの限界を知ることができると期待する。励起状態の多くは短寿命だが、いくつかの核種ではアイソマーと呼ばれる寿命の長い状態が存在し、ビームとして用いることができる。このような極限状態の原子核の候補として $^{52}\text{Fe}(12^+, \text{Ex } 6.9 \text{ MeV}, \text{半減期 } 46 \text{ s})$, $^{53}\text{Fe}(19/2^-, \text{Ex } 3.0 \text{ MeV}, \text{半減期 } 152 \text{ s})$, $^{54}\text{Co}(7^+, \text{Ex } 0.7 \text{ MeV}, \text{半減期 } 89 \text{ s})$ などがあげられる。アイソマービームの生成によって、高励起状態および高スピン状態の核反応実験を行う。

励起状態の荷電交換反応を行う場合、中間エネルギー100-300 MeV/u で、10%程度の大きなアイソマー比でかつ、 10^{3-5} pps 程度の強度が得られるアイソマービームが必要である。そのため我々は入射核破碎反応を用いることにした。本研究では入射核、運動量移行と入射角度を変化させることによ

り高スピン状態のアイソマービームを効率よく生成する手法を開発する。

実験

2016年度のH362実験では図1のように1次ビーム ^{58}Ni 350MeV/u を厚さ14 mmの ^9Be ターゲットに入射させ、アイソマー比の運動量移行依存性を測定した。破砕片の弁別はTOF-dE法を用いた。TOFは2台のプラスチック検出器で測定し、dEは

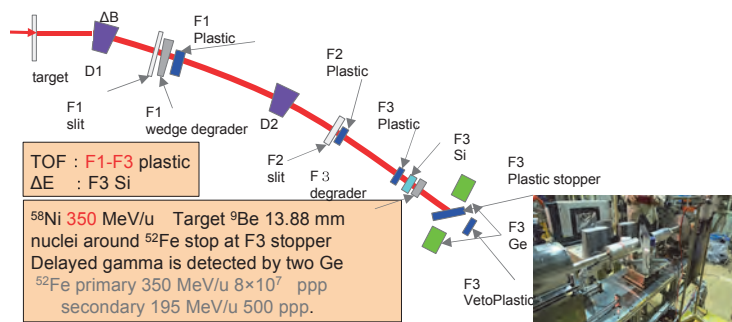


図1 Beam line settings

シリコン検出器で測定した。破砕片をプラスチックストッパーに停止させ、遅延ガンマ線を2台のゲルマニウム検出器で検出した。双極磁石D1により、縦運動量移行を制御した。

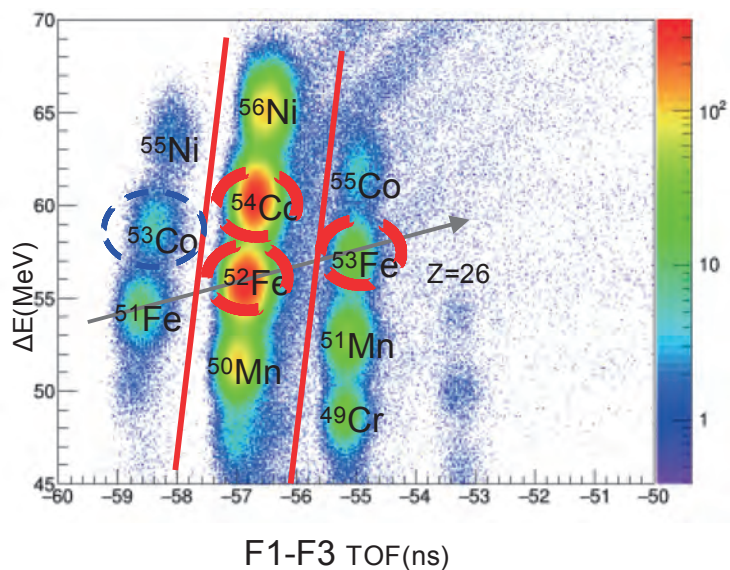


図2 Particle identification plot of fragment.

2017年度はアイソマー生成比の入射核及び入射角度依存性を明らかにすることを目的とし、1次ビーム ^{58}Ni 、 ^{59}Co 、 ^{82}Kr からのアイソマー生成実験を行なった。

昨年度と同じ ^{58}Ni については、ビーム量を10倍にした。更に、ターゲット直前のスインガーマグネットを使用し、入射角度を変化させビーム軸方向の縦運動量移行と垂直方向の横運動量移行の二つの運動量移行を制御した。また、ストッパー上での2次粒子の像を確認するために2次元位置検出型のガス検出器を置いた。

結果

図2に2016年度に得られた ^{58}Ni 破砕片の粒子識別図を示す。赤丸が目的となる ^{52}Fe 、 ^{53}Fe 、 ^{54}Co である。 ^{53}Fe 、 ^{54}Co 由来の γ 線は確認できたが、 ^{52}Fe 由来の γ 線は確認できなかった。

図3は2016年度のアイソマー比と縦運動量移行の依存性の解析結果を示す。 $^{54}\text{Co}(7+)$ は縦運動量移行が $210\text{ MeV}/c$ の時 $(29 \pm 1)\%$ だったのに対し、最も運動量移行を大きくした $710\text{ MeV}/c$ で $(48 \pm 2)\%$ であった。 $^{53}\text{Fe}(19/2-)$ でも同様にアイソマー比の縦運動量移行依存性も確認することができた。

2017年度実験における ^{59}Co $350\text{ MeV}/c$ の核破砕反応では $210\text{ MeV}/c$ の縦運動量移行において $^{54}\text{Co}(7+)$ のアイソマー比は $(43 \pm 9.3)\%$ と分かった。これは ^{58}Ni と誤差の範囲内で同じ結果である。

$^{52}\text{Fe}(12+)$ 由来のガンマ線は確認できなかった。

^{58}Ni の入射核破砕反応では昨年度確認することができなかった $^{52}\text{Fe}(12+)$ 由来の γ 線を検出した。

図4は2017年度の縦運動量移行を $580\text{ MeV}/c$ にした時の $^{52}\text{Fe}(12+)$ 由来の γ 線である。この条件時のアイソマー比は約1%であった。

^{82}Kr の入射核破砕反応でも $^{52}\text{Fe}(12+)$ 由来の γ 線を検出した。

今後は入射角度を変えたデータを解析し、アイソマー比の横運動量依存性を議論する。また、アイソマー比の核種依存性を解析する。

参考文献

- [1] D. F. Geesaman *et al.*, Phys.Rev.C.**19**1938(1979).
- [2] X. L. TU *et al.*, Phys.Rev.C.**95**014610(2017).

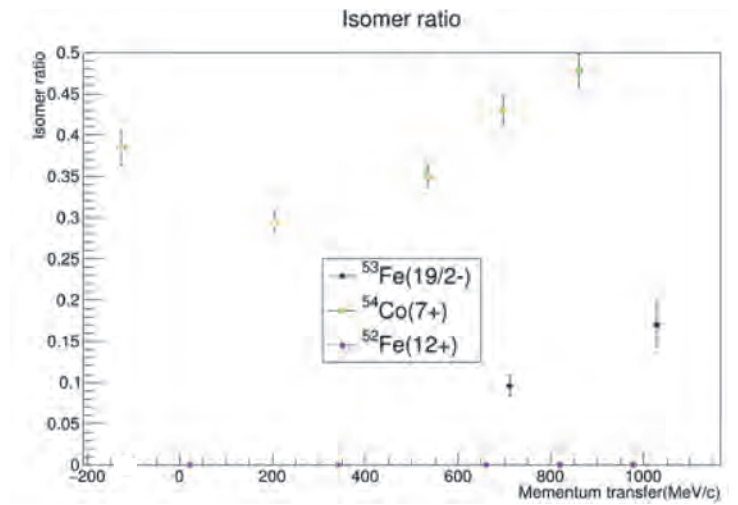


図3 Isomer ratio as a function of momentum transfer plot. isomer ratio via ^{58}Ni fragmentation reaction.

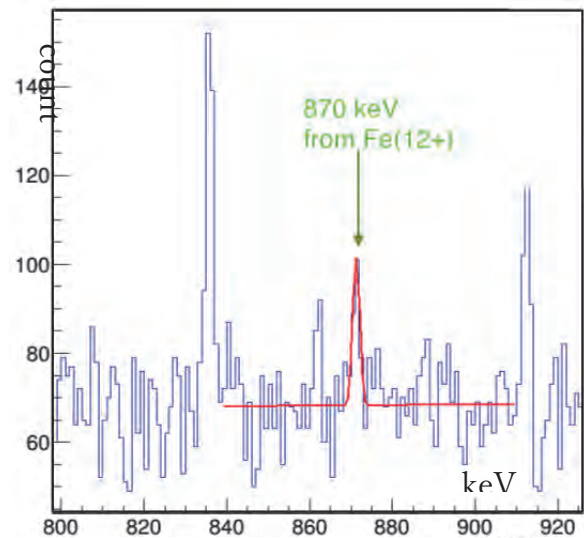


図4 The γ ray energy plot spectra in keV is measured by Ge detectors.

Comparison study of therapeutic nanoradiator dose by traversing proton and heavy ion beam (16H363)

Seung-Jun Seo,^a Jae-Kun Jeon,^a Youn-Shick Choi,^a Jong-Ki Kim,^a Naoki Sunaguchi,^c Tetsuya Yuasa^b, Masami Ando^e and Tsuyoshi Hamano^d

^aCatholic University of Daegu, School of Medicine, Korea, ^bYamagata University, ^cNagoya University, ^dTokyo University of Science, ^eHIMAC, NIRS, Chiba, Japan

Abstract

Comparison study aims to investigate the differential Coulomb nanoradiator effect (CNR) between proton and Carbon ion due to potent larger Coulomb interaction cross-section with given nanoparticles from heavy ion. In this year, CNR effect was measured by FeONP-mediated enhanced production of Reactive Oxygen Species (ROS) under irradiation with a 135 MeV traversing Carbon beam using 20 μM cyanine fluorescent sensor (ROSstar), which is sensitive to both hydroxyl radical and superoxide anion at the same time. The result demonstrated enhanced production from 25 μM FeONP in a dose dependent manner compared with Carbon beam alone control. This enhancement will be compared to coming experiment with 100 MeV proton beam to induce differential CNR effect due to larger Coulomb interaction cross section.

1. Background and objectives of the experiment

Conventional proton therapy exploiting Spread-out Bragg-peak (SOBP) have been performed only to oncological application with very much narrow indication compared to large financial investment to the instrument. Of course, SOBP cannot be applicable to conformal energy delivery for the target like vascular diseases associated with atherosclerotic plaque or thrombosis or for the infiltrated diseases due to imprecision of conformal dose from the mixture of normal and pathological target tissue. Instead, a traversing pristine Bragg-peak proton beam did not deposit Bragg-peak energy inside body when proton energy is assigned beyond the penetrating body depth, but physical Coulomb interaction with high-Z nanoparticles in target during the passage brought about bursts of emissions of low-energy electrons, including interatomic coulomb decay (ICD) electrons and Auger electrons, as well as X-ray fluorescence, referred to the nanoradiator effect. In therapeutic application of this dose enhancement alone by traversing proton beam, we reported complete tumor regression in a xenograft animal model (Physics Med Biol 57, 8309–8323 (2012)). Previously, we reported AuNP or FeONP-mediated enhanced ROS production under irradiation of traversing 100 MeV proton beam. (Int J Rad Biol 2017, 93(11):1239-1247)

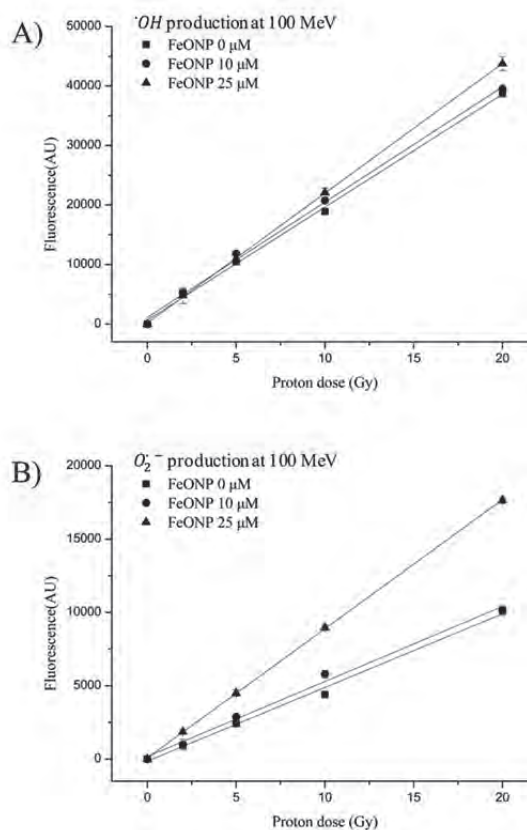


Fig 1. 100MeV-proton irradiated FeONP-mediated OH[•] radicals(A) /O₂⁻ (B) by APF or DHE agent, respectively.

Herein, we like to measure ROS production in iron oxide nanoparticle solution as a continuous work of previous gold nanoparticle work, under irradiation of traversing Bragg peak heavy ion beam.

2. Activities and Results of 2017

In this work we measured Fe₃O₄ NP-mediated ROS with ROS star (Cyanine 5.5) that is sensitive to both O₂⁻ and OH[•] to save machine time with less number of samples and to compare directly the result of proton irradiation with single measurement of ROS sensitive fluorescent agent.

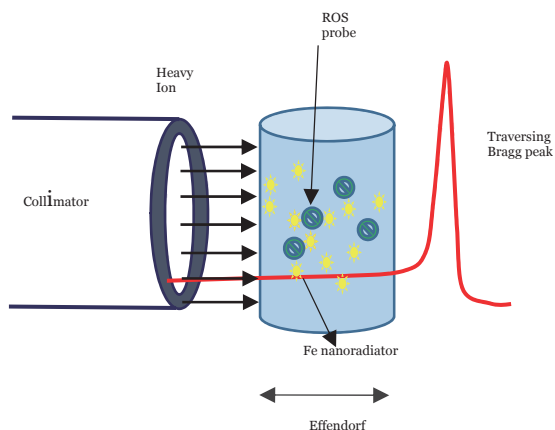


Fig 2. Experimental layout for ROS measurement under traversing carbon beam.

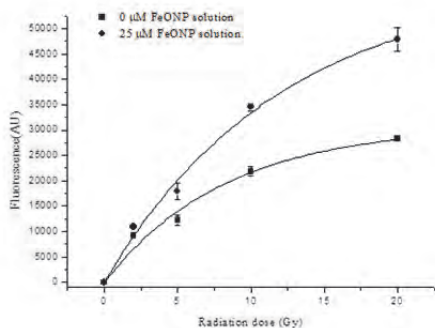


Fig 3. FeONP-mediated ROS enhancement under irradiation with 135 MeV carbon beam on FeONP-solution phantom (2017, result from HIMAC experiment)

It is interesting to recognize present result of ROS production by Carbon beam irradiated FeONP that exhibited similar nonlinear curve with ROS production under 100 MeV Carbon irradiated AuNP. Radiation dose was measured as plateau dose incident on the front phantom.

Radiation dose (Gy)	2	5	10	20
Enhancement factor (0uM/25uM)	1.422	1.592	1.923	2.8039
0uM	2924.9	2038.98	1117.51	335.68
25uM	4160.02	3247.35	2149.08	941.23

1.6 factor enhancement of ROS ($O_2^{\bullet-}$ and OH^{\bullet}) was observed at 5 Gy plateau dose of carbon ion beam. We obtained linear enhancement of superoxide anion and linear enhancement of hydroxyl radicals by 100 MeV proton-irradiated FeONP as shown in Fig 1, from our previous experiment at Kyungju Proton Accelerator Center, Korea. Since superoxide was generated mainly from solvated electrons that were generated from both water radiolysis by primary carbon beam and FeONP-mediated electron emission by Coulomb nanoradiator effect, FeONP

enhancement of superoxide may represent overall electron emission from carbon/proton-irradiated FeONP. Like our first experiment on AuNP, we obtained nonlinear ROS enhancement with respect to carbon dose (as shown in Figure 3), and therefore it may suggest relatively more electron emission compared to fluorescent X-ray from FeONP-mediated nanoradiator effect under irradiation with Carbon beam despite slightly different particle energy. In other words, we may have insight into relative yield of electron emission from Fe-nanoradiator between proton and carbon irradiation.

3. Future Plan

In two ROS measurements experiments, we have observed nonlinear response on Carbon irradiated Fe-nanoradiator or Au-nanoradiator. This result may indicate more dose enhancement compared with proton induced nanoradiator effect in relatively lower incident radiation, < 5 Gy. In this regard, we try to compare in vivo results with rat glioma model in tumor infiltration from both coming experimental sets between Carbon and proton irradiation.

List of Publications

- (1) Related publication, Seung-Jun Seo, Jae-Kun Jeon, Sung-Mi Han & Jong-Ki Kim, Reactive oxygen species-based measurement of the dependence of the Coulomb nanoradiator effect on proton energy and atomic Z value, Int J of Radiation Biol, 2017 Nov;93(11):1239-1247.
- (2) Expected Publications
Manuscript in preparation to submit (Int J Rad Biol).

ダイヤモンド半導体の重粒子に対する応答の研究 Response of diamond semiconductor to heavy ions (16H364)

上野遥^a、松本晴久^a、神谷浩紀^a、金子純一^b、平野慎太郎^b、小林進悟^c
H. Ueno^a, H. Matsumoto^a, K. Kamiya^a, J. Kaneko^b, S. Hirano^b, S. Kobayashi^c

Abstract

One important technique in manned space activity is accurate dose measurement. We focus on diamonds that are almost equivalent to the human body and aim to develop diamond detectors as an ideal dosimeter. In this study, we found that a 322 μm -thick diamond detector showed the same energy resolution that of 80 μm -thick Si. The count rate and the peak of wave height value showed no changes for two hours irradiation in the case of 100 MeV proton.

1. 研究の目的とバックグラウンド

1.1. 研究の目的

有人宇宙活動における放射線防護の重要な観点の一つが、正確な線量計測である。将来の長期宇宙探査ならびに民間による宇宙活動の拡大を見越すと、この技術はこれまで以上に重要となる。しかし、理想的な線量計は他国を含めまだ実現されていない。また長期有人探査を見込んだ場合、劣化が表れにくい固体半導体検出器ベースの線量計が望まれている。

そこで着目したのが、ダイヤモンド半導体である。生体組織等価原子番号である約 7.5 に近い原子番号である。またシリコンの 100 倍以上の耐放射線性があり、長期安定性も高線量場での測定も確保できる。ただしこれらは物性上期待できる利点であるため、本研究にて理想に近い高電荷収集率の結晶合成の実現と、エネルギーや線種に対する応答など、基礎的な照射試験データを取得し、価値を評価する。

1.2. 前年度までの成果

北海道大学との共同研究により、大きさ $5 \times 5 \times 0.07 \text{ mm}^3$ 、シリコンとダイヤモンドの平均電子正孔エネルギーをそれぞれ 3.62, 13.6 eV としたときの電化収集率は電子 100.5%、正孔 100.2% (Si 比) とシリコン半導体の分解能に近いレベルのダイヤモンド結晶合成が実現した。HIMAC にて陽子 100 MeV を照射したところ、読み出し回路系に起因する問題により、陽子 100 MeV のデータ取得ができなかったが、アルミシールドで減速させて得た波高値分布からは、リアリティが確認された。

2. 今年度の研究内容

本年度は、まず厚いダイヤモンドセンサの動作

を確認した。北海道大学のダイヤモンドは、厚み方向への成長が課題であったため、複数枚を積層させた構造に新たに挑戦し、100 MeV 陽子、500 MeV/n 鉄を照射した。Element Six (以下 E6) 社の 322 μm 厚ダイヤモンド、80 μm 厚シリコン半導体を比較対象とした。二つ目の課題として、ポラリゼーション(荷電粒子を連続入射することによって出力信号が小さくなる現象)の有無を評価した。100 MeV 陽子を出来るだけ連続照射する。15 分照射した後に 5 分間データ取りすることを繰り返して波高値分布のピーク CH の変化と、計数率の変化を評価した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

3.1. 厚いダイヤモンド検出器の動作試験

積層型については、約 80 μm 厚の結晶を三枚積層して各電極から金線を出し、一つの信号から読み出した。図 1 に鉄 500 MeV/n でのアルミ無し、有り (30 mm, 35 mm) での波高値分布を示す。複数ピークが確認できるが、これはビームをコリメートできていないこと、センサ間の幅が大きいことから、1 枚目(または 2 枚目、または 3 枚目)まで入射したイベントと、出力電圧が複数のパターンに分かれてしまったことが原因であると推測される。よって、積層型についてはセンサの構造にまだ大きく改良の余地があると結論づけた。

比較対象の E6 社ダイヤモンドとシリコン半導体の波高値分布の比較を図 2 に示す。鉄 500 MeV/n および陽子 100 MeV 計測での波高値分布では、エネルギー分解能を求めたところ、表 1 のようになり、ダイヤモンド半導体でも厚みを確保すればシリコンと同等のエネルギー分解能を達成できるという可能性が示唆されるデータが得られた。

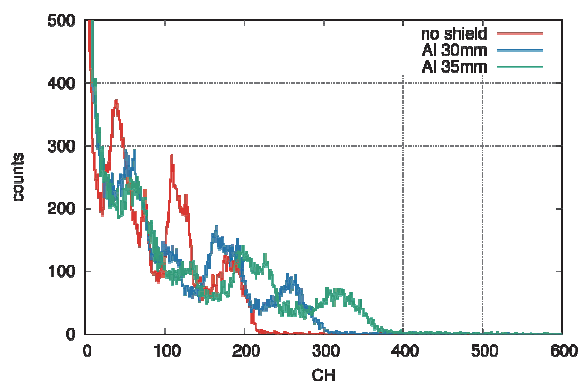


図 1. 積層型ダイヤモンドセンサに鉄 500 MeV/n 照射した際の波高値分布。本来は単一ピークのはずが、複数ピークに分かれている。

^a JAXA

^b 北海道大学

^c 放医研

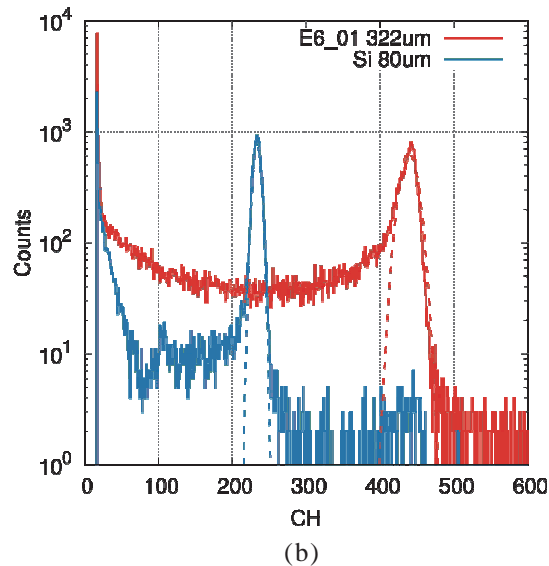
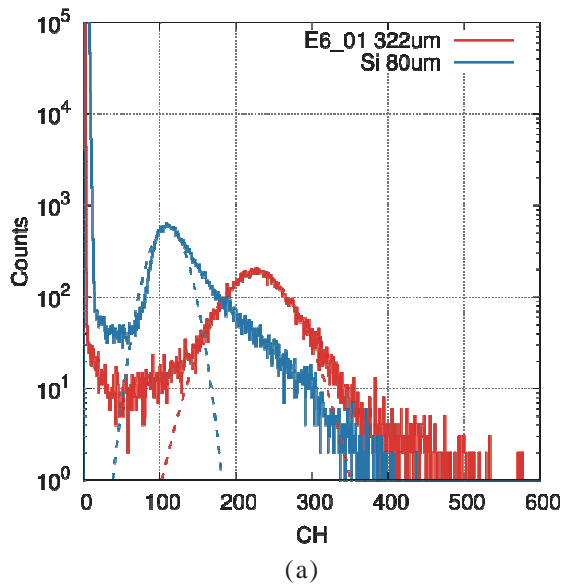


図 2. E6 ダイヤモンドとシリコンでの波高値分布の比較。(a)陽子 100 MeV、(b)鉄 500 MeV/n

表 1. E6 社ダイヤモンドとシリコン半導体のエネルギー分解能の比較

	E6	シリコン
陽子 100 MeV	0.40%	0.43%
鉄 500 MeV/n	0.06%	0.05%

3.2. ポラリゼーションの有無の評価

陽子 100 MeV を 15 分照射後、照射しながら約 5 分のデータ取りを 8 回繰り返した。計 2 時間連続照射による波高値分布のピーク CH の変化を図 3 に示す。4 回目の計測ではデータ取得にミスがあったためデータが抜けている。エラーの範囲内で変化は認められなかった。また、計数率の変化を図 4 に示す。縦軸は一回目との差分を規格化した量を示す。一部データを間引いているが、この計測において変化は認められなかった。

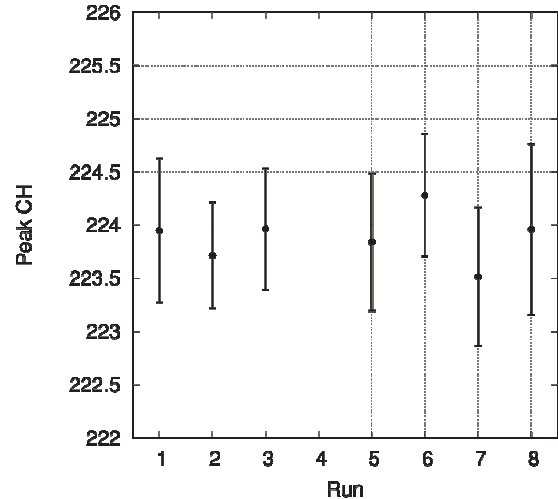


図 3. プロトン 100 MeV を照射した際のピーク CH 値の変化

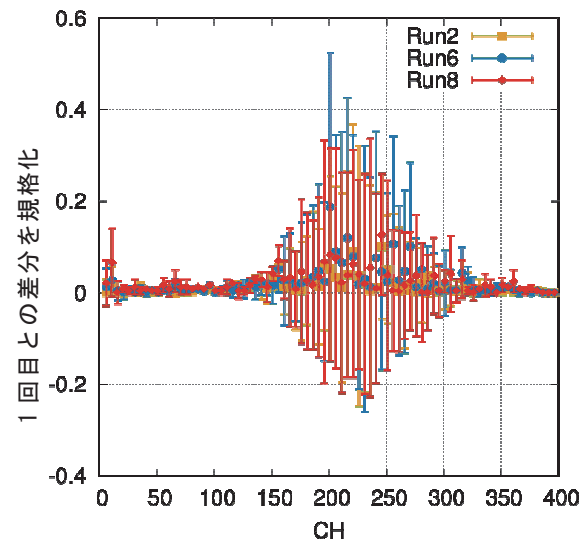


図 4. プロトン 100 MeV を照射した際の計数率の変化

4. まとめと今後の課題

積層型については、設計も含め検討し直す必要があるが、今回 E6 社製のダイヤモンド半導体でも良い分解能が得られていることから、適切な素子選定について検討していきたい。ポラリゼーションについては、波高値分布のピークおよび計数率について陽子 100 MeV の二時間照射の範囲では確認されなかったが、より重イオンでかつ更なる長時間での計測で発生する可能性も十分にあるため、確認する必要がある。

次年度は、位置検出器開発のためセンチ級面積に近い結晶合成を進め、素子の特性評価および重イオンの照射試験による応答の確認を実施する計画である。

固体水素標的を用いた不安定核のスキン厚導出手法の開発
Development of Method for Deducing the Skin Thickness of Unstable Nuclei
using Solid Hydrogen Target
(16H365)

森口哲朗^a、小沢顕^a、鈴木伸司^a、天野将道^a、上岡大起^a、阿部康志^b、藤居朋也^c、
長江大輔^b、鈴木健^c、山口貴之^c、北川敦志^d、佐藤眞二^d

T. Moriguchi^a, A. Ozawa^a, S. Suzuki^a, M. Amano^a, D. Kamioka^a, Y. Abe^b, T. Fujii^c,
D. Nagae^b, T. Suzuki^c, T. Yamaguchi^c, A. Kitagawa^d and S. Sato^d

Abstract

The purpose of this study is to deduce the skin thickness of unstable nuclei only from the reaction cross section measurements. For this reason, it is important to use a proton target. In this fiscal year, we measured reaction cross sections of ^{17}Ne and ^{17}F with a solid hydrogen target. The analysis of the present data is now in progress.

1. 研究の目的とバックグラウンド

不安定核にはスキン構造と呼ばれる安定核に見られない現象がある。スキンとは不安定核の表面に現れる過剰の中性子もしくは陽子の層を指す。スキン構造は不安定核の理解にとって重要であり、スキン領域が陽子もしくは中性子に偏っていることから、超新星爆発のメカニズムや中性子星の内部構造と関連する非対称核物質の状態方程式の決定に貢献すると期待される。

スキン厚は陽子密度分布半径 r_p と中性子密度分布半径 r_n の差として定義することができる。そのため、実験的にスキン厚を得るためには、 r_p と r_n を別々に決める必要がある。ところが、スキン厚の実験データは乏しいのが現状である。これは、 r_p の導出に用いられるオプティカルアイソトープシフト (OIS) の測定には適用可能な原子核が限られていることが大きな要因となっている。

OIS の測定をすることなくスキン厚を導

出する手法の一つとして、水素標的を用いた σ_R 測定が挙げられる。これは、核子核子全断面積が約 100 MeV 以下のエネルギー領域で同種粒子間よりも陽子-中性子間の方が約 3 倍大きいという特徴を利用している。これは、入射核の中性子密度分布の情報を引き出すために水素標的が有効なツールであることを意味する。これまで、我々は固体水素標的を用いた σ_R 測定から中性子ドリップライン核である ^{11}Li の r_p と r_n の導出を行った[T. Moriguchi et al., *Physical Review C*, 88(2) 024610, 2013.]。

本研究は先行研究の発展として、陽子過剰核に注目し、固体水素標的を用いた σ_R 測定から陽子スキン厚を導出することを目的とする。本研究では、まず初めに ^{17}Ne を対象核種とした。 ^{17}Ne は陽子ドリップライン核であり、既にスキン厚の実験値は報告されている。そのため、本研究で得た実験値との比較が可能であり、本手法の妥当性を評価できる。本手法が確立すれば、より広範囲な不安定核のスキン厚を実験的に決定できると期待される。

2. 今年度の研究内容

平成 29 年度は本課題の 2 年目であり、昨年度は ^{20}Ne ビームを用いた測定システムの確認を行った。今年度前半には、6 月に 5 晩のマシントイムを実施した。一次ビームとして、前半の 3 晩は 400 MeV/u、後半の 2

晩は 180 MeV/u の ^{20}Ne を利用した。実験は二次ビームライン SB2 コースで行い、入射核破砕反応によって ^{17}Ne を生成させた。図 1 は実験セットアップである。固体水素標的上流の粒子識別には、F1 と F3 のプラスチックシンチレータ (Pla) による飛行時間 (TOF) と F2 のシリコン半導体検出器 (Si) によるエネルギー損失 (ΔE) を用いた。ビームの入射位置を知るために 2 台の PPAC を固体水素標的上流に設置した。本実験では、厚さが 30 mm^t と 100 mm^t の固体水素標的を使用した。固体水素標的下流の粒子識別には、 ΔE を測定するためのイオンチェンバーと全エネルギー (E) を測定するための NaI シンチレータを用いた。本実験では、固体水素標的中心で 73, 100, 289 MeV/u となる ^{17}Ne の σ_R を測定した。 σ_R を導出する際、固体水素標以外の物質での反応を補正するために、実験中、固体水素を抜いた標的無しのデータも取得した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

図 2(a) は 289 MeV/u の ^{17}Ne における固体水素標的上流の粒子識別図である。 ^{17}Ne が他の核種と良く分離されていることが確認できる。図 2(b) は図 2(a) の ^{17}Ne にゲートを掛けたときの固体水素標の下流の粒子識別図である。固体水素標的と未反応の ^{17}Ne は図 2(b) のメインピークとして確認できる。また、 ^{17}Ne が O 同位体などに変化した反応イベントも確認できる。 ^{17}Ne は陽子ドリップライン核であるため ^{16}Ne は非束縛核であり、また、 ^{16}F も非束縛核であることから F 同位体は見られない。図 2(a) と (b) よりそれぞれ固体水素標的に入射する ^{17}Ne と未反応の ^{17}Ne のイベント数を決め、これらの比から σ_R を求めた (図 3)。今後は、グラウバー模型を用いて、 σ_R の実験値を再現するよう ^{17}Ne の陽子密度分布と中性子密度分布を別々に決定し、スキン厚の導出を試みる予

定である。

平成 29 年 12 月には、2 晩のマシントイムを実施した。こちらの実験では主に固体水素標的を用いた ^{17}F の σ_R の測定を行った。 ^{17}F は OIS 測定の報告がなく、スキン厚の実験値は良くわかっていない。解析は現在進行中である。

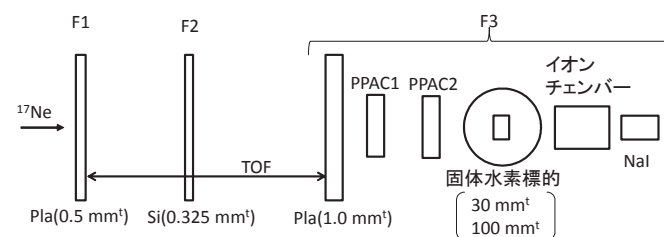


図 1 実験セットアップ。

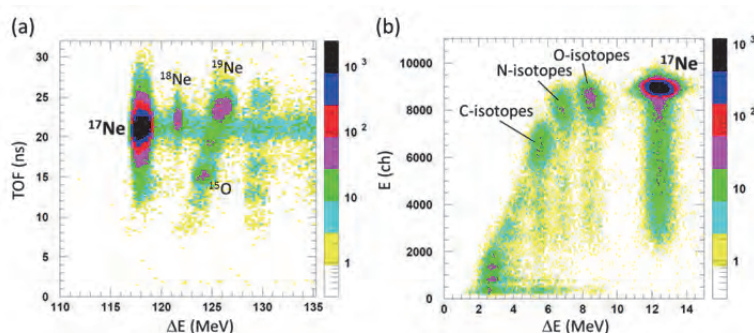


図 2 (a) 固体水素標的上流と (b) 下流の粒子識別図 (289 MeV/u の ^{17}Ne)。 (b) は (a) の ^{17}Ne にゲートを掛けている。

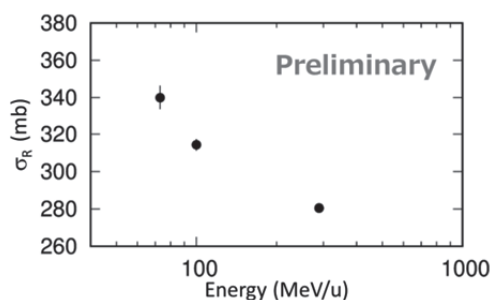


図 3 本実験で得られた固体水素標的による ^{17}Ne の σ_R 。

- a. 筑波大学物理
- b. 理研仁科センター
- c. 埼玉大学物理
- d. 放医研加速器工学部

宇宙機搭載放射線観測装置の研究

Research of light particle telescope on board spacecraft
(16H368)

松本晴久^a、富高真^a、上野遥^a、神谷浩紀^a、小林進悟^b

H. Matsumoto^a, M. Tomitaka^a, H. Ueno^a, K. Kamiya^a, S. Kobayashi^b

Abstract

We are developed a radiation environment monitor called TEDA (Technical Data Acquisition Environment) to be installed in the first innovative technology demonstration satellite. The TEDA is a comprehensive orbital radiation environment monitoring system designed to provide measurements of the energy spectra of energetic electrons, protons, and He ion. In addition to the functions of conventional sensor, TEDA adds measurement by digital signal processing technology.

We will explain the outline of the device, the effectiveness of the digital sampling process and the result of the irradiation test, etc.

1. 研究の目的とバックグラウンド

小型実証衛星1号機搭載宇宙環境計測装置(以下 TEDA (Technical Data Acquisition Equipment)と称す)は、搭載ミッションの宇宙環境評価用データを提供することを目的として、平成28年度から開発を実施している。従来の放射線観測装置は、放射線を検出する検出器と、検出器の信号を増幅する前置増幅器、信号を波形整形する波形増幅器、波高値を保持するピークホールド回路(以降、P/H回路と称す)のアナログ回路で構成している[1]。

小型実証衛星1号機搭載 TEDA は、従来の回路で確実な宇宙放射線計測を確保しながら、計測の性能向上に向け、デジタルパルス信号処理による放射線計測の実証を試みた。従って、フルデジタル回路とはなっていない。

図1は、小型実証衛星1号機搭載 TEDA の構成図である。TEDA は、プリアンプ+波形整形からの信号波形をデジタルサンプリングする回路(以降、高速 A/D 回路と称す)を組み込み、従来の P/H の回路による値と高速 A/D 回路での値を比較する機能を備える。昨年度の照射試験で各検出器の損失エネルギーとトリガータイミング等で P/H よりも高速 A/D 回路の方が理想的な値となった。

今年度は、搭載装置の校正データを取得し、粒子弁別テーブルを完成させた。また、デジタルパルス信号処理部では、従来の放射線検出機能に加え、1) 不感時間の同定、2) パイルアップ検知、3) 不感時間内で発生したパルス処理などのロジック処理機能を追加した。現在、確立したパイルアップ検知機能は、特許出願作業中である。

今回開発した、デジタルパルス信号処理による放射線計測が実証できれば、従来使用していたピ

ークホールド回路は不要となり、装置の小型・軽量化に寄与し、不感時間の改善とパイルアップ時に波形特性を考慮した処理が可能となりカウントレンジの拡大(1×10^6 以上)とカウント値の精度向上つなげていく。さらに、デジタル処理により、粒子弁別やエネルギー決定精度の性能向上が期待され、粒子の方向やドーズ量計測等の機能追加も容易となる。

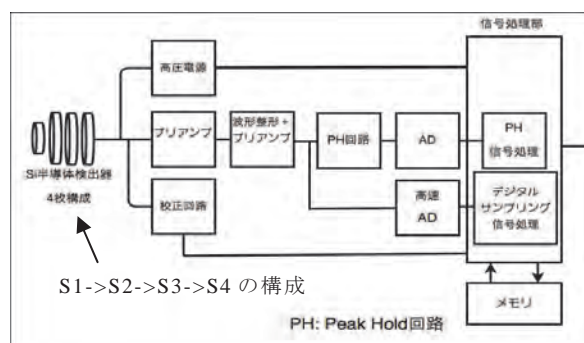


図1 放射線観測装置の構成

2. 今年度の研究結果

開発した装置のスペックを表1に示す。

表1 宇宙機搭載放射線観測装置性能

線種		目標値
電子	計測範囲	0.04 ~ 2.0 MeV
	計数範囲	2.2×10^5 CPS 以上
	CH 数	21
	分解能	25 keV (FWHM) 以下
	視野角	$\pm 20^\circ$
陽子	計測範囲	1.2 ~ 250 MeV
	計数範囲	2.2×10^5 CPS 以上
	CH 数	12
	分解能	0.4 MeV (FWHM) 以下
	視野角	$\pm 25.4^\circ$
Heイオン	計測範囲	6.38 ~ 400 MeV
	計数範囲	2.2×10^5 CPS 以上
	CH 数	10
	分解能	1.6 MeV (FWHM) 以下
	視野角	$\pm 25.4^\circ$
重イオン		高 LET $10^3 \text{ MeV-cm}^2/\text{g}$ 未満の Flux

2017年6月13日、14日に、放射線医学総合研究所 HIMAC 施設で、陽子 230MeV 及び He イオン 230MeV/n の照射試験を実施した。陽子の試験では、センサの前

^a JAXA, ^b 放医研

にアルミシールドを設置し、モノクロビームでバーストモード(イベントごとに各検出器のエネルギー値を出力する)、波形モード、及びカウントモードデータ(粒子弁別及びエネルギー弁別用に複数の BIN を持つ ROM テーブルを用いて、各 BIN の単位時間当たりのカウント数を出力する)を取得した。

陽子 230MeV、シールドなしでの Si 半導体検出器 1 枚目から 4 枚目 (S1~S4) の高速 A/D 回路で取得した放射線波形出力結果を図2に示す。高速 A/D 回路はアナログ回路の時定数に対し十分ピークをとらえられるサンプリング周波数(48MHz)を設定しており、デジタルノイズが混入しない綺麗な放射線波形を取得できることを確認した。また、取得した波形の時間情報をもとに、パイルアップ除去ロジックを構築し組み込んだ。

また、同一照射条件においてバーストモードで波高スペクトルを取得した P/H 回路(図3)及び高速 A/D 回路(図4)を比較した結果、エネルギー弁別精度は同等であり高速 A/D 回路及び信号処理ロジックの妥当性を確認した。

He イオン試験では、破碎をかけることにより粒子・エネルギー弁別用の ROM テーブル作成に必要なスキッタープロットデータ(S1 検出器 vs S2+S3 出力)を取得した。図5に P/H 回路、図6に高速 A/D 回路のスキッタープロットデータを示す。高速 A/D 回路は従来 P/H 回路と同等の結果を得ており、従来通り $\Delta E \times E$ 法によりエネルギー並びに粒子弁別ができることを確認した。また、放射線が Si 半導体検出器 1 枚目を通過し 2 枚目以降に損失するデータにおいて、高速 A/D 回路で取得したデータが P/H 回路に比べ理論値に近くスムーズなプロットデータとなっていることが確認された。装置の構成から P/H 回路に依存することは明白であるが、その原因について様々な仮説があり現在まだ証明できていない。

なお、照射試験の結果とシミュレーションの結果から、ゲインの再設定を実施し ROM テーブルデータを作成した。実際の運用では、同様のスキッタープロットデータを軌道上で取得し、ROM テーブルデータとの一致性を確認する。仮に、ゲイン調整が再度必要な場合は、地上コマンドにより ROM テーブルを書き換えられるようになっている。

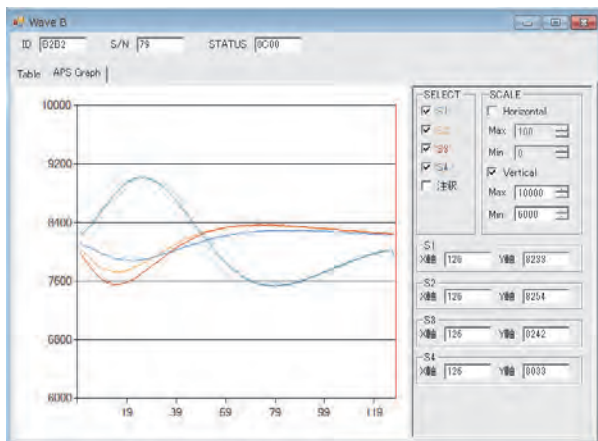


図2 波形データの一例

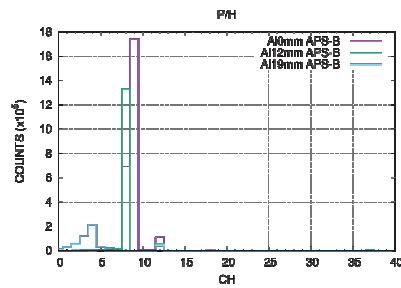


図3 陽子 230MeV 照射時の従来型 P/H 回路における波高スペクトル取得結果

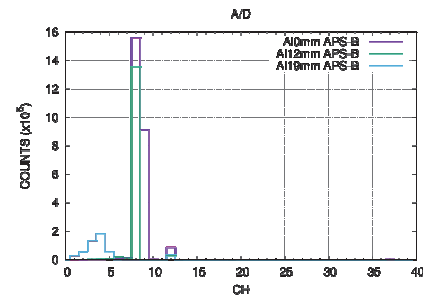


図4 陽子 230MeV 照射時の高速 A/D 回路における波高スペクトル取得結果

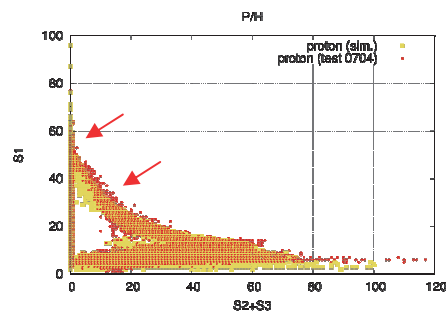


図5 P/H 回路によるスキッタープロット(黄色:シミュレーション値、赤点:照射データ)

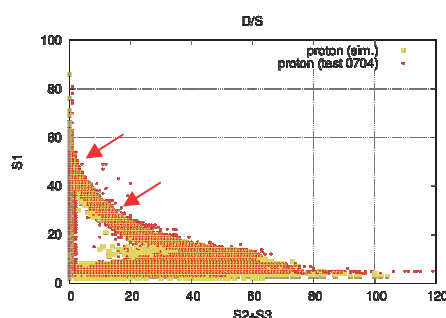


図6 高速 A/D 回路によるスキッタープロット(黄色:シミュレーション値、赤点:照射データ)

参考文献

- 1) Yasutomo, Sasaki, Haruhisa Matsumoto, and Takahiro Obara (2009), Preliminary result of radiation measurement on GOSAT, in *Proc. of the 27th International Symposium on Space Technology and Science (ISTS)*, 877 Tsukuba, Japan, 5-12 July 2009, paper: 2009-r-2-878 23.

有機フォトダイオード検出器の重粒子線に対する応答 Feasibility study of organic photodiode detector for heavy ion beams (16H370)

錦戸文彦^a、高田英治^b、野上光博^b、山谷泰賀^{1 a}
F. Nishikido^a, E. Takada^b, G. Shikida^b, T. Yamaya^a,

Abstract

We are developing and evaluating an organic photodiode (OPD) as a detector for heavy ion beams. The device structure of the OPD detector has IZO (100nm)/ PEDOT: PSS (30 nm) / PCBM: P3HT (200 nm) / Al (70 nm). The OPD was directly fabricated on a black ABS board. The sizes of a sensing area were 8 mm × 4 mm, 3 mm × 3 mm, 2 mm × 2 mm and 1 mm × 1 mm. The experiment was performed in the PH2 course of HIMAC. The energy of the ¹²C beam was 290MeV/u. The beam intensity was 10⁶ ~ 10⁹ particles per second (pps). The diameter of the ¹²C beam was 1 cm at the OPD. Performances of the OPDs with different size were compared. In addition, dependence for the beam intensity was evaluated. Finally, Bragg curves obtained with the OPD for the carbon beam were compared with a reference ionization chamber.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、有機材料を用いたフォトダイオードの開発が盛んになってきている。有機フォトダイオードは薄型軽量、安価に作製が可能であり、形状の変異性が高く大面積可も容易であるという特徴を持っている。また、最近ではインクジェットプリンタを用いて素子を作成することも可能となっており、微細かつ複雑な加工も容易に出来るようになってきている。基本的な振る舞いは通常のフォトダイオードと同じであるため、同様に放射線検出器に利用することが可能であると考えられる。特に有機フォトダイオードは薄くすることが可能(1μm 以下)であり任意の形状も容易に作成できるため、粒子線治療における線量計等としての応用の可能性も考えられる。そこで本研究では重粒子線に対する有機フォトダイオードの応答特性の評価を行い、その放射線検出器としての可能性を調べることを目的とする。

2. 前年度のまとめ

昨年度は PCBM: P3HT をベースとした有機フォトダイオードを使用し、炭素線に対する応答の評価を行った。エネルギーは 290MeV/n、サイズは直径約 1cm、ビーム強度は 10⁸ particle per second (pps)程度のもを使用し、有機フォトダイオードからの出力電流を測定した。その結果、0.1 秒後毎の出力電荷量の測定に成功した。しかしながら照射開始直後から出力の低下(小

さいものでも 10%程度)が起こる現象が観測された。また、有感領域の大きさの違う素子で比較を行った結果、最も小さな素子である 1 mm × 1 mm の有機フォトダイオードが最も大きな出力であった。最後にアクリルの厚さを変えつつブラッグカーブの測定を行った。その結果、素子の形状、強度によらずほぼ同じ形状のブラッグカーブが得られた。

3. 今年度の研究内容

実験では OPD として IZO (100nm)/ PEDOT: PSS (30 nm) / PCBM: P3HT / Al (70 nm)の構造をもつものを使用した。昨年度から大きな違いは素子作成時の真空度が改善されており、素子の特性が改善されている。有感領域は 8 mm × 4 mm、3 mm × 3 mm、2 mm × 2 mm、1 mm × 1 mm の 4 種類のを準備した(Fig. 1)。厚さは基本的には 200nm のものを使用した。厚さを変えた実験ではスピノートの回転数を変更して厚さの違う素子を作成した。ベースには炭素線入射による発光の影響を除去するために黒色の ABS 樹脂を用い、その上に OPD を直接作成した。

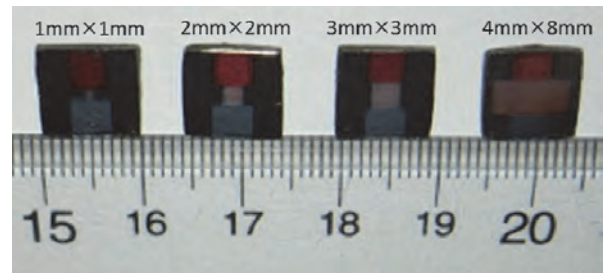


Fig. 1 Photograph of an organic photodiodes used in experiments.

実験は PH2 コースを用い、炭素線を OPD に直接入射させその出力を測定した。ブラッグカーブの測定の際のみ、厚みの違うアクリルブロックを OPD の前に置き、OPD に入射する ¹²C のエネルギーを変化させた。炭素線はエネルギー 290MeV/n、サイズは直径約 1cm、ビーム強度は 10⁶-10⁹ particle per second (pps)に調整した。OPD からの出力は IF コンバータを用いて 0.1 秒当たりの収集電荷量(pC)を測定した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

Fig. 2 に 0.1 秒毎の出力電荷量の時間変化を示す。HIMAC のビームは 3.3 秒周期であり山の部分がビームが照射されている時間である。ビームが出ていない時間にも、150pC 程度の電荷が計測されているが、これは暗電流によるものである。図の通り HIMAC での ^{12}C ビームのスパイル構造が再現されていることが分かる。

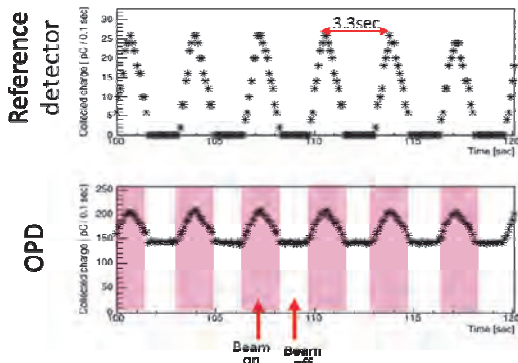


Fig. 2 Collected charges obtained with the reference ionization chamber and an OPD for ^{12}C beam.

Fig. 3 に 10^8 pps で 20 分照射し続けた場合の OPD の出力の時間変化を示す。各スパイルで得られた収集電荷の合計値をスパイル毎の入射粒子量で補正してある。昨年度の実験と異なり安定度が増しており、ほとんど時間変化が見られなかった。

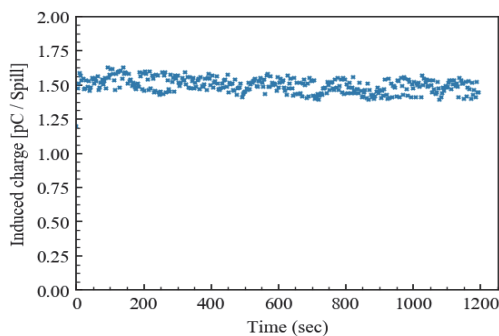


Fig. 3 Stability of the OPD output (8 mm × 4 mm OPD).

Fig. 4 にビーム強度と OPD の出力との関係を示す。縦軸はビームモニターでノーマライズされている。 10^8 pps の強度まで出力の低下は見られず、ビーム強度が高い場合でも問題なく動作可能であることが示された。一方で 10^8 pps を超えるとビームモニターのほうが飽和してしまっているため、見かけ上出力が上昇しているように見えている。

Fig. 5 に有感領域が異なる場合の収集電荷量の違いを示す。どの測定に対してもビーム径は変えていないため、有感領域の大きいほうが入射粒子数も増え収集電荷量も増えるはずであ

るが、1 mm × 1 mm から 3 mm × 3 mm までの有感領域を持つ OPD ではほとんど出力の変化が見られなかった。Fig. 6 に異なる厚さをもつ OPD に対する出力応答を示す。厚さはスピンドルの回転数を変えることで変化させたため、回転数が大きくなれば薄くなり、回転数が低くなると厚みが増すことになる。本実験の他の測定では回転数は 1000 rpm (200 nm) で作成を行った。図からわかる通り厚さが厚くなった場合でも若干出力が下がる傾向がみられており、厚みが増すことで収集効率が低下してしまっていることが示唆されている。

また、ブラッグカーブの測定も行い、標準的な電離箱との比較を行ったが、ブラッグピーク付近で OPD の出力が相対的に低くなってしまいう現象がみられており、今後は原因の究明と対策が必要であるという結果となった。

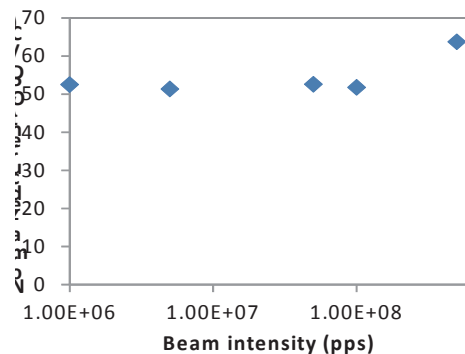


Fig. 4 Collected charges obtained for different beam intensities.

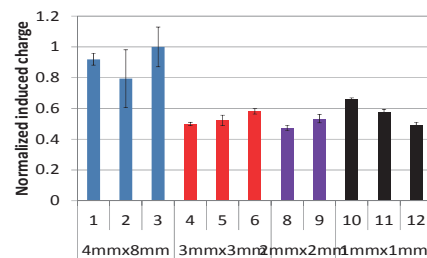


Fig. 5 Comparison of averaged collected charge of the OPDs which have different size.

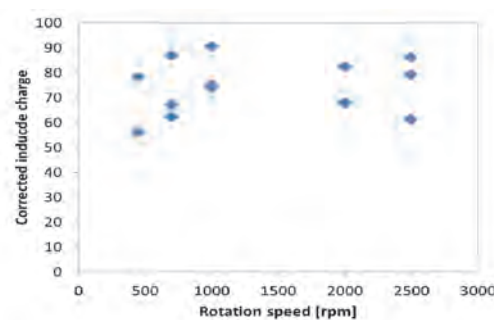


Fig. 6 Comparison of averaged collected charge of the OPDs which have different thickness.

a. 放医研、b. 富山高専

Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment (17H373)

Eric Benton¹, Oliver Causey¹, Alex Miller², Rachid Machrafi², and Satoshi Kodaira³

¹Oklahoma State University, Dept. of Physics, Stillwater, Oklahoma, USA

²University of Ontario Institute of Technology, Faculty of Energy Systems and Nuclear Science, Oshawa, Ontario, Canada

³National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

Abstract

The Active Tissue Equivalent Dosimeter (ATED) is a portable radiation detector for use in measuring the Linear Energy Transfer spectrum, Absorbed Dose, and biologically-weighted Dose Equivalent of the ionizing radiation environment present in the atmosphere at aircraft altitudes. The instrument is based on a gas-filled tissue equivalent proportional counter designed to simulate a $\sim 3 \mu\text{m}^3$ biological cell such that the sensitivity of the detector to ionizing radiation is similar to that of human tissue. Currently the ATED is being developed for flight aboard the ISS and is scheduled to for launch in mid 2018. The ISS version of the ATED is described below. It can be readily adapted for use aboard high altitude balloon platforms through modification of the power supply. This report outlines calibration exposures of the ATED carried out at the NIRS HIMAC heavy ion accelerator prior to the launch of ATED to the ISS.

1. Introduction

ATED is being developed to meet the need for active dosimetry instrumentation to monitor space radiation exposure aboard spacecraft in real time. ATED is a compact, portable, low cost tissue equivalent proportional counter (TEPC) designed for use on a range of different platforms including manned spacecraft, unmanned satellites and space probes, high altitude balloon flights and on commercial, civil (business) and military aircraft. In the past, the number of active dosimetric instruments permitted to fly on these platforms has been severely limited in part due to the high costs and technical challenges of the instruments themselves. One of our goals in developing the

ATED is to produce an instrument that is both low cost and easy to integrate into various airborne and space borne platforms in order to increase the total number of instruments in use and thereby increase the amount of data from the very complex mixed-field radiation environments encountered in space and in the upper atmosphere.



Figure 1. Current version of ATED scheduled for flight on ISS in mid 2018.

2. Instrument Description

The current version of ATED is shown in Figure 1. The ATED instrument occupies a volume of $<5000 \text{ cm}^3$ and has a mass of $<2.5 \text{ kg}$. Total power consumption is $<10 \text{ Watts}$. All components of the ATED instrument (excepting power cable) are housed inside a $25.5 \text{ cm} \times 15.5 \text{ cm} \times 12.5 \text{ cm}$ aluminum enclosure. The ATED detector head, which is normally housed inside the instrument enclosure, is illustrated in Figure 2. The dimensions of the pressurized canister containing the spherical detector measures 9.07 cm in diameter by 14.92 cm in height, including the lid. The spherical shell of the proportional counter is 7.62 cm in diameter, is made from acrylic ($\text{C}_5\text{O}_2\text{H}_8$) and the inner surface of the shell is made conductive by coating it with colloidal graphite. The thickness of the acrylic shell is 3 mm . Features of the version of ATED scheduled for flight on the

International Space Station include: 1) Cremat pre-amplifier and pulse shaping amplifier, 2) an Amptek 8000D multichannel analyzer, 3) an EMCO 12 to 900 V DC to DC converter, and 4) a Raspberry Pi 3B computer. Data is saved on a dedicated SDRAM card. While this instrument is working well, it still does not meet the low-cost criteria that we think is needed to make the instrument truly affordable by researchers around the world. A cross sectional diagram of the ATED head is shown in Figure 2.

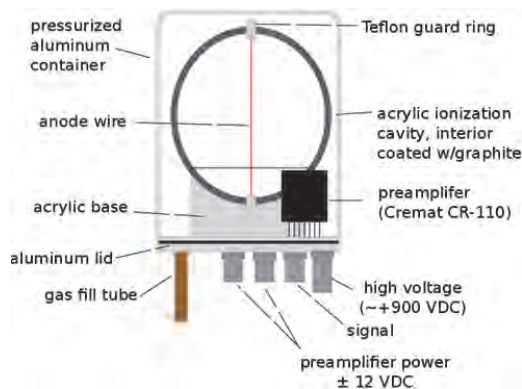


Figure 2. Diagram illustrating the Active Tissue Equivalent Dosimeter detector head.

The new version of ATED that uses a different dual channel spectrometer rather than the single channel Amptek 8000D currently being used was also tested. Each of the two signals will now be processed by separate pulse shaping amplifiers having different gains. The signals will then be digitized using a low cost, dual channel Red Pitaya DAQ platform. While the ADC in the Red Pitaya is slow and thus not suitable for high flux applications, we have found that for detecting ionizing radiation in space and the upper atmosphere, this device possesses sufficient band width. The cost of a Red Pitaya DAQ platform is roughly ten times lower than that of the Amptek unit.

3. HIMAC Exposures

The space flight and engineering ATED units were exposed at HIMAC to beams of 490MeV/n Si, 150 MeV/n He and 500 MeV/n Fe.

Exposures were made both to the bare beam (no absorber) and behind various thicknesses of water equivalent absorber in order to obtain beams of different LET. All exposures were carried out in the HIMAC BIO room to 10 cm diameter beams. The beam was operated in “faint mode” (<500 particles/cm² spill) and monitored by means of 1 cm² plastic scintillator in order to ensure that the ATED was not saturated. Fluence measurements made with the plastic scintillator also permitted the accuracy of the ATED absorbed dose measurement to be assessed.

4. Exposure Results

Figures 2 and 3 show the lineal energy (y) fluence and dose spectra, respectively measured by the ATED unit to 500 MeV/n Fe beams at five different absorber depths at HIMAC. The “extra” peaks seen at the right side of the spectrum has been traced to nonlinearity in the ATED pulse shaping amplifier and a correction has been implemented to accommodate this issue.

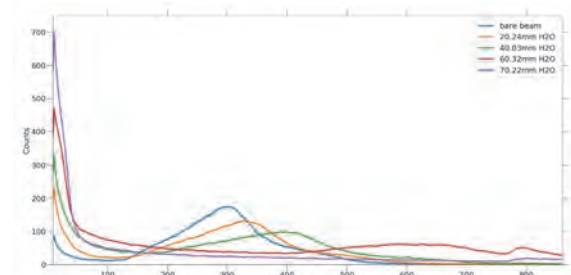


Figure 2: Lineal energy (y) spectra measured in ATED at HIMAC to 500 MeV/n Fe at five different absorber depths.

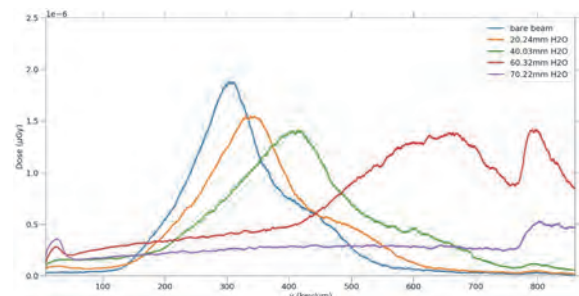


Figure 3: Lineal energy absorbed dose spectra measured by ATED at HIMAC to 500 MeV/n Fe at five different absorber depth.

Space Radiation Dosimetry—Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions (17H374)

T. Berger^a, S. Burmeister^b, R. Elftmann^b, S. Kulkarni^b, S. Boden^b, J. Steinhagen^b, K. Marsalek^a, B. Przybyla^a, A. Rutzczynska^a, Y. Uchihori^c, H. Kitamura^c, S. Kodaira^c

Abstract

In preparation of manned exploration missions as for example to the Moon and to Mars and for radiation protection on board of the International Space Station (ISS) several dosimetry experiments are currently ongoing and planned. All of the developed instruments have different aim and therefore different abilities based on the mission they are going to be applied on. The aim of the **HIMAC Research Project 17H374** is to characterize the different new developed instruments.

1. Introduction

In the frame of the HIMAC Research Project **17H374** one beam time has been performed in June/July 2017 (see Table 1). The second beam time is scheduled for February/March 2018.

Table 1: HIMAC beam time #1 (ions and energies)

Run	Date	Ion	Energy (MeV/n)	Room
1	June/July 2017	H	180	PH1
		He	230	PH1
		C	400	PH1
		O	400	PH1
		Ar	650	PH1

Within the first beam time the following instruments have been calibrated (see Table 2).

Table 2: Instruments

#	Name	Description
1	M-42	Silicon detector system to be flown as part of the MARE Experiment on the ORION-EM-1 Mission to the Moon in 2019
2	LND	Lunar Lander Neutrons and Dosimetry Experiment (LND) is foreseen to land on the Moon as part of China's Chang'E4 mission.
3	HET	High Energy Telescope is one of the instruments of the Energetic Particle Detector Suite (EPD) on ESA's Solar Orbiter mission.

2. Results

2.1 MARE M-42

Figure 1 shows the setup of the M-42 silicon detector system in the Physics Room at HIMAC. M-42 is designed to be used for measurements inside a human phantom with the detector head separated from the electronics (M-42 Split) and for measurements of the environment with one full detector box (M-42 Compact). Figure 2 shows the energy deposition for H, He, C and O ions in the prototypes of the M-42 instrument (upper part M-42_S and lower part M-42_C).

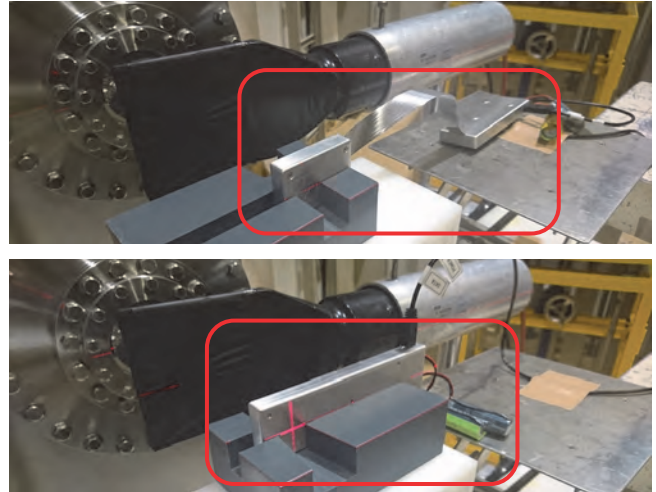


Figure 1: Setup M-42_S, (upper figure) and M-42_C (lower figure) in the PH1 room at HIMAC.

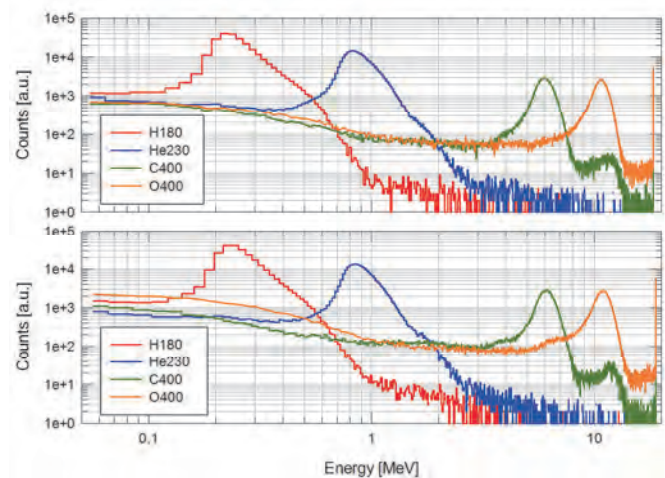


Figure 2: M-42 counts versus energy deposition for the M-42_C (upper figure) and the M-42_S (lower figure).

2.2 LND

LND is a development for measuring the radiation environment on the surface of the Moon within the Chang'E4 mission. The setup of the LND detector at HIMAC is given in Figure 3. One function of LND is to distinguish the ion species, which enter LND's sensor head from the front foil. Inside the sensor head, there is stack of ten silicon detectors named from 'A' to 'J'. The response of LND was simulated with Geant4 for the five ions available during beam time #1 at HIMAC (see the upper Figure 4). The actual measurements are given in the lower Figure 4 and are consistent with simulations. In addition, the upper limit of the measurable energy range

for detectors 'E' to 'I' are obtained as the energy deposit in these detectors starts to saturate in the case of incident C, O, and Ar ions.

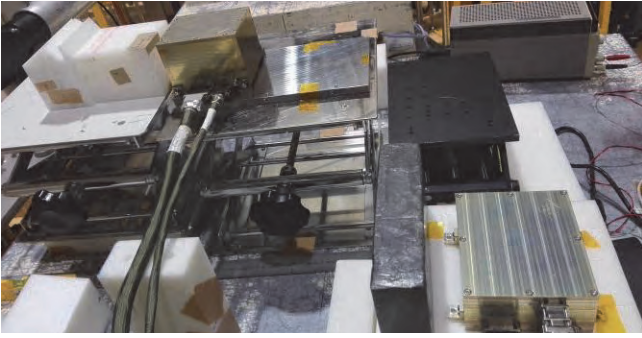


Figure 3: Setup of LND in the physics room at HIMAC

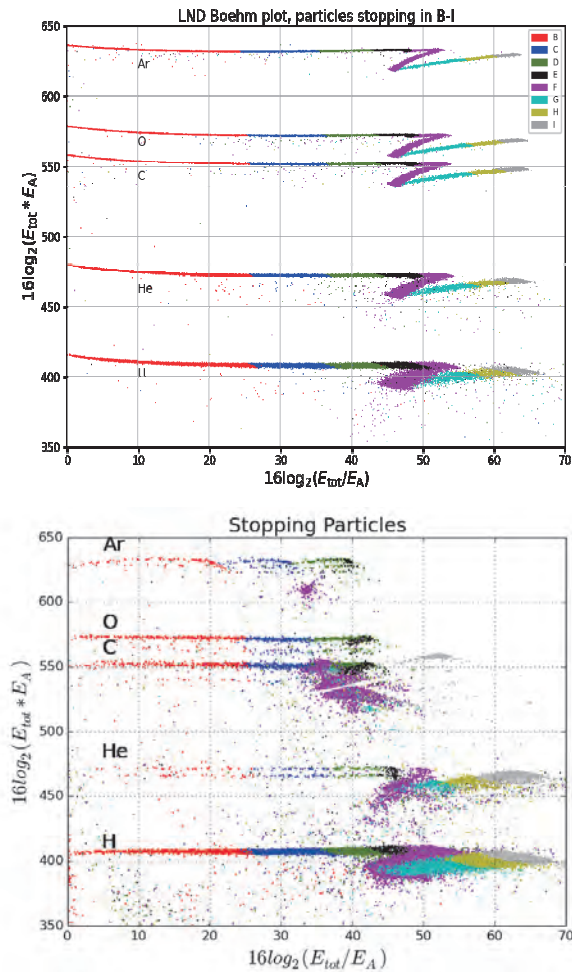


Figure 4: The upper figure shows ions stopping in detectors 'B' to 'I' based on Geant4 simulation. The lower figure shows the corresponding measurements with the relevant ions at HIMAC.

2.3 HET

The HET (High Energy Telescope) is part of the Energetic Particle Detector Suite of 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/n. In order to achieve these energy ranges, a high density, 2 cm thick, Bismuth Germanium Oxide (BGO) scintillation crystal is used. This crystal may suffer from light loss due to two

major effects. One is ionization quenching and is caused by high local ionization densities along the particle track. This effect was studied by our group during several experiments at HIMAC and finally a general model to calculate the effect of ionization quenching for BGO was developed [Tammen et al. 2016]. With this model it is possible to predict the light loss due to ionization quenching for simulations. The second effect that leads to a light loss is known as thermal quenching. We used an engineering model of the HET (see Figure 5) to study and quantify this effect for different ions. The model was equipped with three Peltier elements to cool the scintillator. To avoid condensation the model was bagged and purged with nitrogen.



Figure 5: Experimental setup for the thermal quenching study of HET at the HIMAC Physics Room.

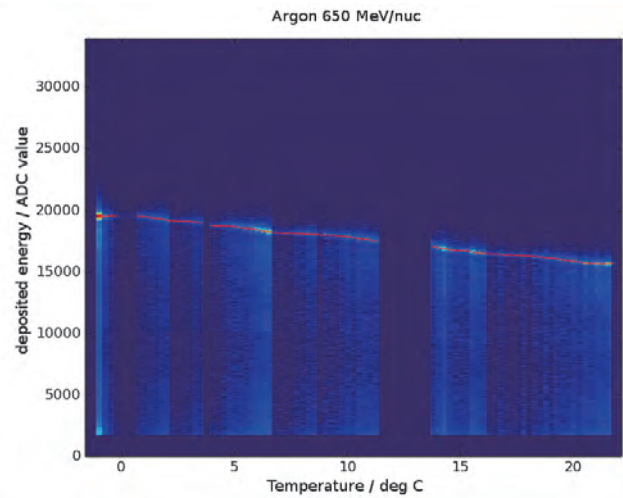


Figure 6: Deposited energy in the BGO crystal vs. temperature. With decreasing temperature the light output of the scintillator increases. The data was taken in with 650 MeV/n Argon ions at HIMAC.

Figure 6 provides first data for the energy deposition in dependence on the temperature after Argon irradiations. From these results a mathematical model will be developed to compensate the temperature quenching effect of BGO.

3. Conclusion and Outlook

Already during the first beam time valuable data for three different instruments has been collected and will further be investigated during the upcoming beamtime in February/March 2018.

^aDLR, Germany; ^bCAU, Germany; ^cNIRS, Japan.

A complex study of the bio-dosimeter response in wide LET range (17H376)

V.V. Kushin^{a,b}, K.O. Inozemtsev^{a,b}, S. Kodaira^c, V.A. Shurshakov^a,
R.V. Tolochev^a, I.B. Alchinova^{d,e} and M.Yu. Karganov^{d,e}

Abstract

This report presents the concept of bio-dosimeter, comprising the passive detectors and reference biological samples - human lymphocytes (HL) and mouse bone marrow cells (BMC). Combined application of these specimens allows to measure flux and dose characteristics of primary and secondary components of cosmic radiation and to assess the degree of space radiations impact on cellular and DNA structures.

Irradiation will be performed in the period from 5 to 22 February 2018.

1. Background and objectives of the experiment

1.1. Background

One of the most hazardous factors of manned space flight is radiation impact. Biological objects in space flight are exposed to the primary and secondary components of space radiation. Conventionally, the primary component consists of protons of different energies (from 1 GeV to a few MeV) with relatively small lineal energy transfer (LET) values, and GCR heavy nuclei with large values of LET and residual ranges. Until now it was believed that heavy ions are responsible for the main part of radiation damage to vital structures of biological objects, despite the fact that flux of heavy ions is relatively small comparing to the flux of trapped protons. In addition to the primary components another source of heavy ions in space flight is a secondary radiation originated mainly in nuclear fragmentation events with high energy protons. These secondary radiations consist mainly of nuclear fragments with large values of LET and small residual ranges. Thus, the impact of secondaries on different biological objects can be comparable with effects coursed by GCR.

Solid-state nuclear track detectors (SSNTD) made from PADC are convenient for registration both long-range and short-particles of space radiations. SSNTD enables to carry out reliable secondary flux measurement using appropriate methods of track scanning and data processing. Obviously, preliminary calibrations on accelerator are required before carrying out the measurement on board.

Thermo-luminescent detectors (TLD) are suitable enough to measure doses from low-ionizing radiation. The TLDs efficiency for heavy ions of GCR decreases with LET growth. The on ground calibration is required to determine the efficiency versus LET function.

Processing of HL and mouse BMC reveals the radiation effect on genetic DNA apparatus.

Complex analysis of spectral, dose and radiobiological information will allow evaluation of dose-effect and LET-effect ratios of the model biological species. The special attention will be focused on the study of nuclear fragments and short-range ions in the

vicinity of Bragg peak impact to the DNA apparatus of the samples.

1.2. PHOENIX Project onboard ISS

The Russian "PHOENIX" experiment was designed to study the effects of long-term space flight conditions on the genetic apparatus and viability of dried HL and BMC. The experiment is carried out onboard the Russian Segment of International Space Station (ISS) since Nov. 24, 2014.

The containers with sealed vials with HL and MBC, and passive dosimeters were delivered to ISS in November 2014 and installed in "Pirs", "Poisk" and "Zvezda" modules respectively. Three boxes (one from each module) were descended to the Earth consequently after 199, 383, 572 and 653 days exposure. The second phase of the experiment started on Oct. 19, 2016.

The preliminary results of space experiment showed a good survival of human lymphocytes and mouse bone marrow cells nuclei after 199 days space flight, when the doses and dose equivalents varied in the range 57–145 mGy and 140–319 mSv respectively. The degree of DNA fragmentation depends on the dose rate directly [1].

1.3. Objectives

Since the preliminary results of space experiment indicate the significant contribution of secondary particles to the dose equivalent, it is necessary to study the biological effects under the impact of different radiations: high-energy protons (simulation of trapped particles), heavy ions with different LET values (simulation of GCR) and low-energy light ions simulating nuclear fragmentation in the biological tissue.

The main objective of the project is the ground calibration of TLD and SSNTD passive dosimeters and study of the reference DNA fragmentation in HL and BMC cells.

In FY2017 the following beams are requested in period from 5 till 22 Feb. 2018: protons 230 MeV (two sessions, 0.25 and 0.5 Gy); protons and Carbons 6 MeV/n (to simulate the short-range secondaries); Ar 500 MeV/n, Ne 230 MeV/n and Kr 400 MeV/n with the use of BF absorbers (to simulate the GCR in wide LET range).

2. Summary of the previous year(s)

This was the first year.

3. Activities and results in FY2017

3.1. Materials, Methods and Experimental Procedure

3.1.1. SSNTD treatment, scanning and data processing

CR-39™ solid state nuclear track detectors (SSNTD) trade names “TASTRAK” (Tasl Co., Ltd., Bristol, UK), “BARYOTRAK” and “TD-1/HARZLAS” (Fukuvi Chemical Industry, Japan) will be used in the experiment. Detectors will be etched in 6 N NaOH solution at 70° C for several hours (depending on irradiation conditions). The expected bulk-etch ratio (V_b) in these conditions is less than $1.4 \mu\text{m}\cdot\text{h}^{-1}$ for all SSNTD species. After that detector surfaces will be analyzed on the track analysis system based on the Carl Zeiss® AxioScope.A1 microscope, equipped with digital and digital image processing software in manual mode. The different sets of measurable track parameters will be obtained to evaluate the detector sensitivity $V = V_t/V_b$, where V_t is the track etch rate. The following parameters will be measured: D and d – major and minor track ellipse axes, l – track projected length, h – track depth, r – bottom sphere radius (for over-etched tracks only) and $H_0 = V_b \cdot t$ – etched off layer thickness, where t – etching time. The following parameters will be calculated: V – etch rate ratio (sensitivity), θ – particle incident angle, H – etched off layer thickness and L – etched track length (R_0 – mean residual range for over etched tracks only). Track scanning and data analysis procedures to be applied in the experiment are the same as described in [2] and [3].

3.1.2. TLD readout

Russian TLDs $^{224}\text{LiF:Mg,Ti}$ trade name DTG-4 (ROSATOM State Corp., Russia) will be applied in the project. TLD readings will be carried out using the HARSHAW-3500 TLD reader. Absorbed doses are evaluated as the area under the glow curve in the predetermined temperature range. The following parameters will be used in the TLD treatment: pre-heating at +50 °C; detector’s heating range +50 ° C — +300 ° C; detector’s heating rate $\beta = 4$ ° C/s; full annealing time 63 s; integration interval was in the temperature range +150 ° C — +250 ° C. All TLDs will be calibrated at the gamma-source after experiment and first readout.

3.1.3. Bio samples preparation and processing

Preliminary, mice BMC were isolated by a modified method proposed in [4]. HL from the whole blood of two healthy donors were routinely isolated by centrifugation in Diacoll-1077 density gradient. After washout, the cells in medium RPMI-1640 were applied on plastic plates, frozen in liquid nitrogen, and lyophilized.

Post irradiation processing of specimens: after re-hydration of cells, cellular DNA will be isolated by phenol extraction. The samples will be analyzed by electrophoresis in 1% agarose gel with ethidium bromide and the gels will be densitometried.

3.2. Expected results of the measurements

The beam time for this project was allocated in period 5-22 Feb. 2018, no irradiations are performed yet.

The expected results are:

- Data set comprising SSNTD’s experimental sensitivities $V(D,d,H)$, $V(D,d,l)$, $V(D,d,h)$, and experimental etched off layer thicknesses $H(D,d,l)$ $H(D,d,h)$ for all three detector species. The track parameters, such as $L(D,d,l)$, $H(D,d,l)/H_0$ will be

measured as functions of etching time or residual range, and the mean residual range R_0 values for short-range particles will be also evaluated for three detector species. The comparative analysis of different detector registration characteristics will be made.

- Experimental effectiveness as function of LET for DTG-4 TLDs. The TLD response for short-range particles will be also evaluated.
- LET-effect and dose-effect dependences for HL and BMC specimens.

References

- [1] Karganov M.Yu., Alchinova I.B., Yakovenko E.N., et al.: The “PHOENIX” Space Experiment: Study of Space Radiation Impact on Cells Genetic Apparatus on Board the International Space Station. J. Phys.: Conf. Ser. 784, 012024 (2017).
- [2] Inozemtsev K.O., Kushin V.V., Kodaira S., Shurshakov V.A.: Observation of fragmentation events caused by space radiation: Contribution to the LET spectrum as measured with CR-39 track detectors. Radiat. Meas. 95, 37-43 (2016).
- [3] Inozemtsev K.O., Kushin V.V.: Comparative analysis of CR-39 sensitivity for different sets of measurable track parameters. Radiat. Meas. 91, 44-49 (2016).
- [4] STEMCELL Technol., Inc.: Video tutorial «Isolation of MSCs from Mouse Compact Bone», available online at http://www.youtube.com/watch?v=Dnvq_wMZ2fI

^aIBMP RAS, ^bNRNU MEPhI, ^cNIRS, ^dInst. Gen. Pathol. Pathophysiol., ^eRes. Inst. Space Med. FBMA Rus.

CZENDA - The Czech Experimental Novel Dosimetry Assembly (17H377)

O. Ploc^a, M. Kákona^{a,b}, V. Štěpán^a, I. Ambrožová^a, C. Granja^a, M. Sommer^{a,b}, J. Šlegl^{a,b}, D. Peksová^{a,b}, A. Michaelidesová^a, K. Pachnerová Brabcová^a, M. Davidková^a
S. Kodaira^c

Abstract

Specific problems of space radiation dosimetry and effect of cosmic radiation on biological objects for manned space missions have been recently discussed more intensively due to successes in Mars explorations (Curiosity) and successful landing of the reusable rocket Falcon-9 of the private spaceflight company SpaceX. CZENDA is the Czech device intended to combine physics and biological experiments in one device. It is composed of passive dosimeters (TLDs, track etched detectors, nuclear track emulsions), active dosimeters and radiation field monitors (CANDY, Timepix), and biological samples (lichens and algae equipped with the fluorescence detector, and dry plasmids).

Heavy ion beams at HIMAC are needed for testing the device because protons with peak at about 100 MeV are the dominant component of the cosmic radiation at low Earth orbit and protons and heavy ions with peak at higher energies are dominant in the galactic cosmic rays.

1. Introduction

Commercial space flights accent the necessity to evaluate the impact of harmful conditions in space - including those generated by cosmic radiation - on organisms again. Answers have been searched from the first manned spaceflight in 1961, however, the more people will fly to space the more important is to answer such question properly. Space radiation dosimetry and effect of cosmic radiation on biological objects have already been a subject of many previous studies [Pachnerová Brabcová K. 2014]. Unique is our CZENDA project in that all specific questions of space radiation dosimetry and radiobiology listed below will be studied at the same time, complexly, and in one device:

- (1) How is the cosmic radiation propagated through the Earth atmosphere? Propagation of cosmic radiation is well described theoretically [Sato T. 2016] but measurements with identical devices in different altitudes (on ground, in the atmosphere, and out of the atmosphere) at the same time is missing.
- (2) What is the correct method for measurement of the mixed radiation field aboard spacecraft? Usually, a combination of several detection method has been used [e.g. Kodaira et al. 2013]. However, novel dosimetry methods and further research on this topic are needed.
- (3) What is the impact of cosmic radiation on living organisms? Lichens are considered models capable to survive in space thanks to their adaptations. Several species has been tested e.g. *Xanthoria elegans* [Brandt et al. 2015]. Some experiments with lichens and algae have already been performed [Bertalan et al. (2007), Rea et al. (2008), Damasso et al. (2009)], however, effect of heavy ions is still missing.

Regarding the radiation risk, DNA is generally assumed to be the most critical target. Unsuccessful

repair of the DNA damage results in cell death, or genomic instability and possibly in malignant cell transformation. When primary DNA damage is studied, plasmid DNA serves as a simplified model system allowing to omit cell biological repair processes. The plasmid can be irradiated in dried form, where the indirect effects of radiation are fully suppressed, leaving only direct effects, or in a solution with scavengers, controlling indirect effects.

2. Materials and methods

CZENDA is the Czech device composed of passive dosimeters (TLDs, track etched detectors, nuclear track emulsions), active dosimeters and radiation field monitors (CANDY, Timepix), and biological samples (lichens and algae equipped with the fluorescence detector, and dry plasmids). CZENDA will be launched aboard the reentry module of the BION-M2 Russian satellite for about 30 days in 2021.

In FY2017, only track etched detectors, nuclear track emulsions, CANDY, Timepix, and dry plasmids were used. Lichens are to be exposed in next fiscal year.

3. Preliminary results in FY2017

3.1. List of heavy ion beams

Experiments at HIMAC were performed with the following heavy ion beams in FY2017:

C 290 MeV/u	BIO	2017-06-08
He 150 MeV/u	BIO	2017-06-10
Fe 500 MeV/u	BIO	2018-01-04
Ne 400 MeV/u	BIO	2018-01-09
Fe 500 MeV/u	PH1	2018-01-20

3.2. Nuclear emulsions

Nuclear emulsions were exposed to all heavy ion beams listed in section 4.1. Samples were analyzed with the KSM microscope and the acquired images were statistically evaluated using the ImageJ program.

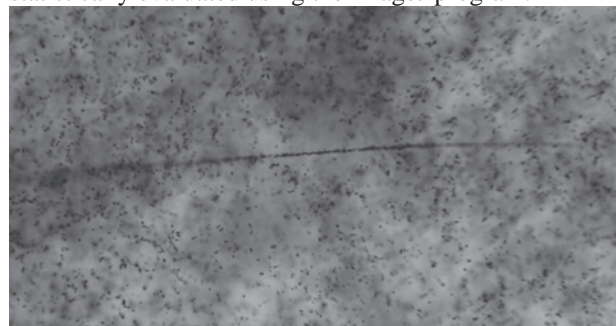


Fig. 1 Example of a track in nuclear emulsion exposed parallel to the C 290 MeV/u beam.

3.3. Track etched detectors

The exposure in Si 490 beam enabled to extent calibration points for material Tastrak which has been used in our department since 2015. Our calibration curve for this material has been compared with calibration

curves obtained by other laboratories using the same material and etching conditions. Irradiation under various angles was used to study/verify angular dependence.

Track detectors were exposed also together with nuclear emulsions and Timepix to explore the advantages and disadvantages of individual particle-track detectors for their use in mixed radiation fields.

3.4. Plasmids - primary DNA damage

Plasmid pBR322 solution with known concentration was dropped on glass slides and dried in the air just before the experiments. The dried samples were irradiated in beams of carbon with nominal energy 290 MeV/u and helium with 150 MeV/u with doses up to 1.4 kGy. After the irradiation, the each sample of the plasmid was washed out with distilled water and transported on ice as a solution in a plastic tube back to NPI, Czechia. The DNA damage was analyzed with agarose gel electrophoresis, which enables to separate three forms of plasmid according to a level of damage. The model enables to calculate average DNA damage in terms of strand breaks per dose (Fig. 2). The same samples were also treated with one of two E. coli base excision repair enzymes, Fpg and Nth to reveal additional strand breaks due to damaged bases.

Currently the samples are stored freeze and it is discussed the possibility of analysis with atomic force microscopy, since this method would reveal even short DNA fragments induced by radiation.

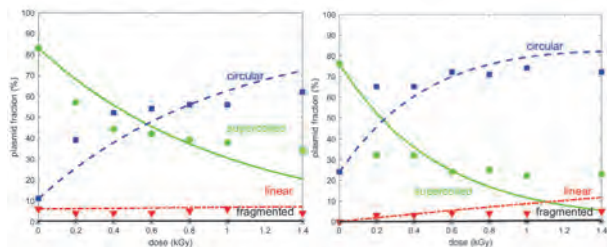


Fig. 2 Three plasmid forms of different level of damage induced by 290 MeV/u carbon (left) and 150 MeV/u helium (right), separated by electrophoresis.

3.5. Bias voltage of a PIN diode detectors

Influence of reverse bias voltage was studied in different heavy ion beams using the AIRDOS / CANDY detectors. Strong relation to bias voltage and pulse shape / amplitude was observed, see Fig. 3. An unexplained phenomenon, an “arc” in histogram independent on the bias voltage was detected.

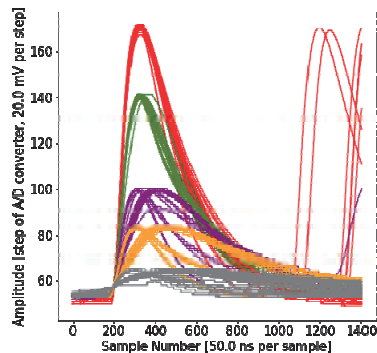


Fig. 3: Sample pulses. Si 490 MeV.

3.6 Energy calibration of AIRDOS dosimeter

AIRDOS is an open source silicon PIN diode dosimeter.

Feasibility of energy calibration of AIRDOS dosimeter at HIMAC was studied. This calibration is feasible only with He ions. Other ions can not be applicable in nowadays AIRDOS design because of over-range deposited energy. Modification of detected energy range has to be done to further experiments.

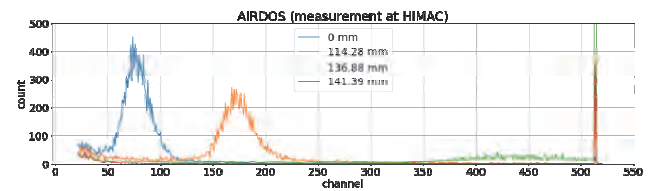


Fig. 4: AIRDOS exposed to He 150 MeV/u with different binary filters. Histogram of energetic channels.

3.7 Timepix

Several Timepix detectors were used in our experiments: TPX telescope stack with 2 Si TPX layers, miniPIX with Si sensor, 4x compact WidePIX-3D camera (Si sensors), TPX with 1mm thick CdTe sensor.

Example of LET histogram from miniPIX exposed to He 150 MeV/u beam see Fig 5. Data are displayed (LET on Y-axis in log scale) in sequence (X-axis) from top to bottom, left to right - i.e. start is top left, end is bottom right. LET spectra are necessary for dose equivalent.

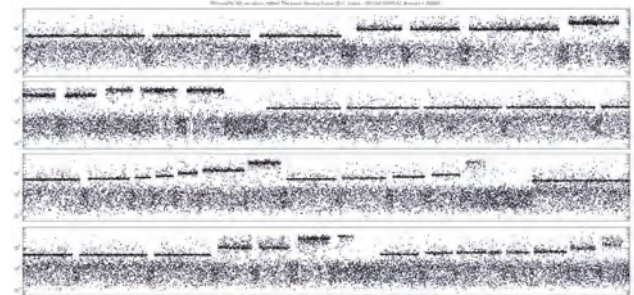


Fig. 5 LET histogram measured with TPX-miniPIX 300 um silicon in HIMAC He 150 MeV/u.

5. Conclusions

Specific problems of the cosmic ray dosimetry and radiobiology described in section 3 were studied using the heavy ion beams at HIMAC in FY2017. In future, we'll focus on the lichens exposure and measurement of the mixed radiation field generated from heavy ions inside the CZENDA device.

Acknowledgement

The work was supported by HIMAC project H377 from the European Regional Development Fund-Project CRREAT (CZ.02.1.01/0.0/0.0/15_003/0000481).

References

- Bertalan I et al. (2007) Micr. Sci. Tech. 15:122-127.
- Damasso M et al. (2009) Rad. Meas. 44:263-272.
- Rea G et al. (2008) Int. J. Rad. Biol. 84:867-877.
- Kodaira S. et al. (2013) Rad. Meas. 49: 95-102.
- Sato T. (2016) PLOS ONE, 11(8): e0160390
- Pachnerová Brabcová K et al. (2014) Radiation and environmental biophysics 53(4):705-12.
- Brandt, A. et al. (2015). Internat. J. of Astrobiol., 14(03), 411-425.
- Sancho, L. G. et al. (2007) Experiment. Astrobiology 7: 443-454.

^aNuclear Physics Institute of the CAS, Czechia, ^bFaculty of Nuclear Sciences CTU in Prague, Czechia, ^cNational Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

HIMAC 共同利用研究報告書 (17H378)

宇宙ステーション搭載用ガンマ線バースト偏光度検出器 LEAP の 基礎性能評価

(Estimation of Basic Performance for Gamma-ray Burst Polarimeter LEAP
toward installation on ISS)

郡司修一(山形大理)、中森健之(山形大理)、三原建弘(理研)、
米徳大輔(金沢大理)、小平聡(放医研)

S.Gunji, T.Nakamori, T.Mihara, D.Yonetoku, and S.Kodaira

Abstract

We have been developing Gamma-Ray Burst polarimeter toward installation on the International Space Station. The polarimeter consists of plastic scintillator and inorganic scintillator such as CsI(Tl) or GAGG(Ce). Though we intended to use multi-anode photomultiplier (MAPMT) for the signal readout, it needs high voltage such as $\sim 1000\text{V}$ and it is weak for vibration or shock on the launch. So we are investigating the possibility to utilize Multi Pixel Photon Counter (MPPC) instead of MAPMT. However, the radiation hardness has been unknown in detail. So we will inject 160 MeV proton beam to the MPPC in Jan. 2018. I will report the preliminary results in this paper.

1. 研究の目的と背景

ガンマ線バーストは宇宙最大の高エネルギー現象であり、超新星をも凌ぐルミノシティを持っている。しかし現在、そのエネルギー輻射メカニズムの詳細は分かっていない。現在ガンマ線バーストの輻射メカニズムとして2つの有力な理論モデルが存在する。一つは光球モデルであり、もう一つはシンクロトロンモデルである。光球モデルは基本的には熱的な輻射によって放出された X 線がローレンツブーストによりガンマ線に見えるというモデルである。この場合ガンマ線の偏光度は一般的に低い。一方シンクロトロンモデルは、磁場に絡まった電子がシンクロトロン放射により X 線を放射し、それがローレンツブーストによりガンマ線として見えるというモデルで

ある。この場合、ガンマ線の偏光度が高いことが期待される。この様にガンマ線の偏光度の測定は輻射メカニズムを同定する上で、キーとなる観測である。実際 2010 年に GAP と呼ばれる超小型のガンマ線バースト偏光度検出器が 3 例の GRB の偏光を測定した。その結果からシンクロトロンモデルが有力だという事が分かったが、3 例では決定的な事が言えない。そこで、山形大学では、国際宇宙ステーションに大型のガンマ線バースト偏光度検出器を搭載する LEAP プロジェクトを行ってきた。しかし 2016 年 12 月に LEAP のプロポーザルを NASA に提出したが、残念ながら 2017 年 8 月に不採択の通知を受け取った。メインの理由は、重量のマージンが十分取っていないという事で物理的な部分は高く評価されていた。そこで、検出器の軽量化を意識し、もう一度チャレンジする事をループ内で決定した。そこで、出てきた案が MAPMT の代わりに MPPC を使うという案である。MAPMT はガラスの光電面を持つと同時に複雑な内部構造を持っている。そのため、振動衝撃に非常に弱い。そこで大抵の場合は、ショックアブゾーバー等の余計なものを付ける必要がある。また印加電圧も高く、対策を施さなければ真空中で放電が起こってしまう。一方 MPPC は振動衝撃に強く、60V 程度で動作する。そしてコンパクトで軽量である。しかし、ノイズレートが MAPMT に比べ非常に高い事や放射線耐性がどの程度あるのかなどまだ分からない事が多い。そこで、我々は MPPC が偏光度検出器に利用できるのかを基礎実験から明らかに

するため、現在 HIMAC で実験を行っている。

2. 今年度の研究内容

今年度はまず、プラスチックシンチレータを 4 つの CsI(Tl)シンチレータで囲み、それぞれのシンチレータに MPPC を取り付けたミニ偏光計を作製した。偏光計はプラスチックシンチレータで散乱されて、CsI(Tl)で吸収したガンマ線事象を信号として読み出すが、プラスチックシンチレータで起こるエネルギーデポジットは精々数 keV である。従って MPPC のノイズに埋もれて信号が読み出せない可能性がある。しかし、実験の結果、 -20 度に温度を冷やし、プラスチックと CsI(Tl)1 本がヒットしたという条件をかければ、MPPC のノイズはさほど気にならない事が分かった。以下の図 1 は製作したミニ偏光計である。図 2 は 60keV をプラスチックシンチレータに照射した際のプラスチックシンチレータのスペクトルである。この図ではノイズが見えているが、CsI(Tl)とコインシデンスを取った場合には図 3 に示されている様に、ノイズをほとんど消す事に成功した。



図 1:ミニ偏光計

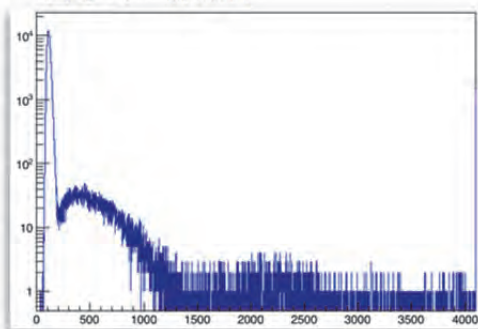


図 2:プラスチックのスペクトル

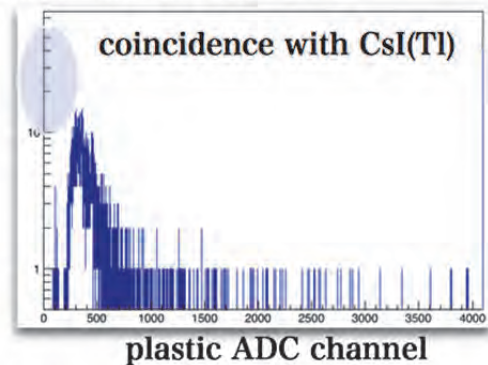


図 3:コインシデンスあり

本偏光計は来年度のビーム実験に使用し、性能を調べる予定だが、その前にまず MPPC 単体の放射線耐性を調べるために、本年度 HIMAC でプロトンの照射実験を行った。その結果が以下の図 4 である。

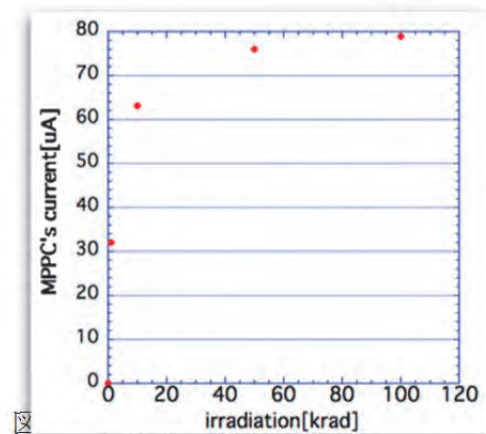


図 4

横軸は照射したプロトンの Dose 量であり、縦軸は MPPC の暗電流である。通常の放射線耐性の実験では、MPPC の電源を OFF にして行うが、我々は ON にしたまま実験を行った。また照射する放射線量も一度に大量の放射線を照射するという方法をとった。その結果、 1krad の照射で照射前に 80nA だったダークカレントが $30\ \mu\text{A}$ に跳ね上がった。以上の結果と過去の同様の実験の結果から言える事は、照射の条件によって MPPC の劣化が大きく異なる可能性があるという事である。来年度以降の実験で、どの様な条件でどの様な結果が得られるのかを詳しく調べる事を予定している。

二次電子モニターにおける材質による電荷収集改善

Charge Collection Improvement by Material in Secondary Electron Monitor (17H379)

東明男^a, 青野祐美^b, 橋本義徳^c, 白井敏之^d, 野田耕司^d

A. Higashi^a, M. Aono^c, Y. Hashimoto^c, T. Shirai^d, K. Noda^d

Abstract

On development and the spread of Secondary Electron Monitor (SEM), it is important to search materials emitting large number of secondary electrons. We measured SE charge over beam one for a-CN_x which has a question for previous results. This measurement resolved that the previous ones had a mistake in assigning measurement data up- or downstream.

1. 研究の目的とバックグラウンド

二次電子モニター (SEM) は構造の単純性と安定性が優れること、粒子ビームを準非破壊的に測定できること、他の多くのモニターとは異なり気体を用いないこと、電極間隔を短くできるので時間分解能が非常に高いこと等の利点があるが、収集電荷に限界がある。医療用で線量モニターとしての電離箱のバックアップとして用いる場合でも、ビーム停止の余裕に 5%程度を採る必要がある。スキニングで副モニターに採用できれば、電離箱という同一型式を用いるより不具合時の相互チェックが容易になる。またビームライン等真空中に置くプロファイルモニターとしてもガス漏れ等の心配もなく最適なはずであり、それにはやはり単膜あたりの二次電子放出量を増加させる開発が重要である。

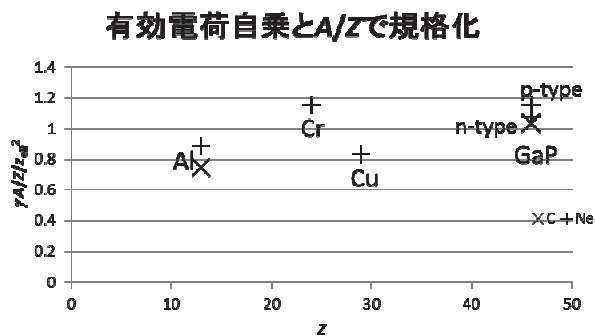


図 1 各材質で得られた二次電子放出比 γ を z_{eff}^2 と Z で割り A 倍したもの。 z_{eff} は有効電荷である。

平成 27 年度まで行われた 12H298 では仕事関数や

電子親和力が小さい物質を選び、二次電子放出との関係を見たが図 1 に示すように Al に対して大きいもので約 20%の増加にすぎない。副モニターとしての精度向上には現状の数倍、プロファイルモニター等測定器としても 10 倍程度以上の二次電子収集量が望まれる。負性電子親和力を持つ材質ではその程度となる結果^{1,2)}が得られているが、今回はその中で a-CN_x²⁾に着目した。その目的はこの測定では確かに Al に対して数倍の二次電子放出が認められたが、基準となる Al からのそれが他のデータに比べ数分の一となる問題の解決である。

2. 今年度の研究内容

実験装置はかつて中エネ実験室で開発されたもの³⁾を用い、二次電子を放出させる電極を Al と目的とする材質のそれとを交換することで、放出量を比較する。実験のセットアップは図 2 であるが、SEM 内部は 3 枚の電極がビーム軸に垂直に並べられている。両側の電極は $\square 5\text{cm}$ 厚さ 1mm の銅板に $\square 3\text{cm}$ の穴が開いており、厚さ $1\mu\text{m}$ の Al 薄膜が張られている。中央の電極は膜に試料が蒸着されている。モニターの上下流側は $\phi 3\text{cm}$ のコリメータとなっている。

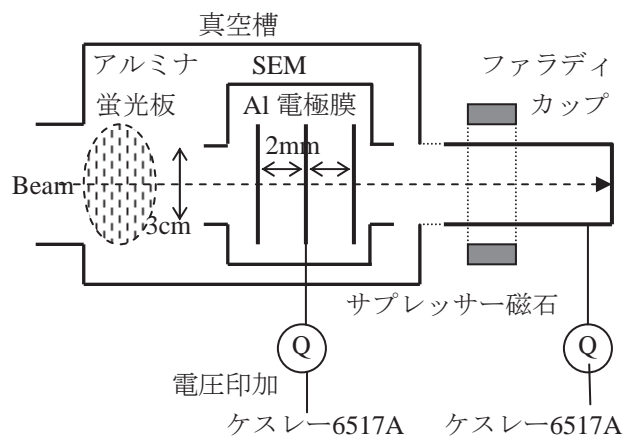


図 2 ビームを通過させる時の実験セットアップ。

また図 3 のように中央に数百 μm 厚の目的とする

材質の板を置き、ビームを停止させ後方に放出される二次電子の収集電荷とファラディカップとしての測定を兼ねる事ができる。最上流Al薄膜に正電位を印加すれば、目的とする中央の板から放出された二次電子を引きつけてその電荷を収集測定出来ると同時に自身から放出された二次電子は引き戻して無視できる。また下流に放出された電荷があったとしても最下流電極で収集測定や反転無効化可能であるが0.1%未満で無視できた。よって最上流には負電荷、中央の板には正電荷が収集測定されるが、符号を含めその総和がビーム電荷 Q_{beam} となり、最上流の負電荷 Q が二次電子量となる。その精度はビーム調整値及び図2での測定と5%以内で一致していた。二次電子放出比 γ は z_{eff} を有効電荷 (C^{6+} : 5.937, Ne^{10+} : 9.611) として $\gamma = z_{eff} Q / Q_{beam}$ である。

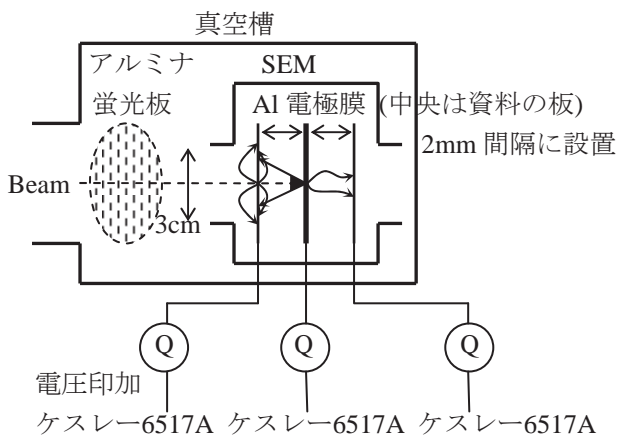


図3 試料版でビームを止める実験セットアップ。ビームは破線で、二次電子は実線で示されている。

3. 今年度の研究成果と解析結果

コリメータ内である約 $\phi 2cm$ に Ne^{10+} ビームを広げ、強度を約 $100\mu A$ で調整した。ビームライン上のアッテネータでその強度と更に $1/3$, $1/10$, $1/30$, $1/100$ の計5段階で測定出来る様にした。エネルギーは $6MeV/u$ である。

中央電極として Al 薄膜に常温蒸着の a-CN_x を図2の系で測定した結果を図4に示したが、Al からの二次電子放出量は以前とほぼ一致し、a-CN_x からのそれが少ないことが分かった。2)での問題は、データ収集で中央の信号の前後方向を誤認したと推測される。当実験グループは当時のグループの後継であり測定装置も同じだが、a-CN_x の測定時の2002年頃とは実験参加者も論文著者も完全に入れ替わっており、詳細は不明である。但し、実験装置表面に記載された電極の前後表記を散乱の前方後方と誤解した可能

性が高い。この推測が正しければ2)での問題は解決したことになるが、a-CN_x からの二次電子放出量は少ないことになる。

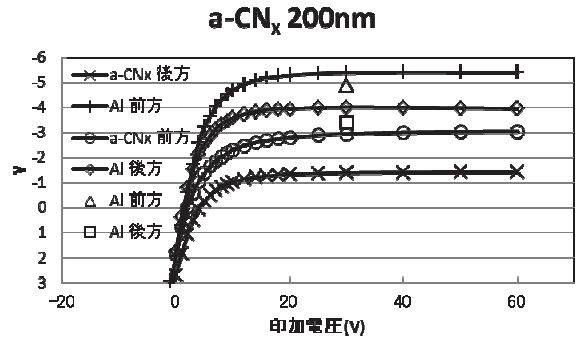


図4 厚さ200nmの a-CN_x を Al 箔に蒸着した試料からのプラトー曲線。縦軸を上下反転させている。

蒸着時の温度を応力が最低である $300^{\circ}C$ としてみた例が図5である。この測定は図3の系で $0.3mm$ の Cu 板上に蒸着させた。常温での蒸着時より約1.5倍増加している。これはグラファイトクラスター成分が少ない状態だと推測され⁴⁾、 σ 結合が多いことすなわち σ^* 状態も多い場合となる。なお a-CN_x 蒸着面でのショットキー特性を測定した結果 Cu, Al 共に対して電流への障壁は無視できる事がわかった。

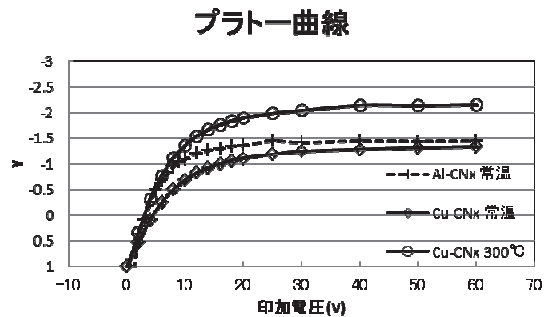


図5 蒸着温度を変えた場合の a-CN_x からのプラトー曲線。常温と $300^{\circ}C$ は蒸着温度である。

参考文献

- 1) R. Kalish, V. Richter, E. Cheifetz, A. Zalman, and P. Yona, Appl. Phys. Lett., **73**, 46, (1998).
- 2) 勝野高志, 仁田昌二, 佐藤幸夫, 放医研ニュース No. 77, 2003年3月. T. Katsuno, S. Nitta, D. Ohsawa and Y. Sato, Diamond Relat. Mater. 12 (2003) 672.
- 3) Y. Sato, A. Higashi, D. Ohsawa et. al., Phys. Rev. **A61**, (2000), pp. 052901.
- 4) M. Aono, T. Harata, N. Kitazawa, Y. Watanabe, Diamond Relat. Mater. 41 (2014) 20.

^a 兵庫県立粒子線医療セ, ^b 防衛大, ^c KEK, ^d 放医研.

中間エネルギーにおける破砕反応メカニズムの研究
Study of the Reaction Mechanism of Fragmentation
at Intermediate Energies
(17H380)

百田佐多生^A, 大坪隆^B, 武智摩耶^B, 本間彰^B, 北川敦志^C, 佐藤真二^C
S. Momota^A, T. Ohtsubo^B, M. Takechi^B, A. Honma^B, A. Kitagawa^C, S. Sato^C

Abstract

In order to study the reaction mechanism and the potential acting through a fragmentation process at intermediate energies, the transverse momentum (P_T) distribution of reaction products was measured by using a secondary beam course at HIMAC.

This year, P_T distribution of fragments, produced through one-nucleon removal reaction with ^{12}C beam and various targets at $E = 100$ MeV/nucleon, has been successfully observed as angular distribution. Observed angular distribution suggests a suppression of repulsive feature, caused by attractive nuclear potentials acting between projectile and target nuclei. A detailed analysis and comparison with model calculations are in progress.

1. 研究の目的とバックグラウンド

入射核破砕過程は、100MeV/核子以上のエネルギー領域で重イオン衝突によって起こる直接反応過程である。生成される破砕片の運動量分布はこの反応過程を解明するのに重要な指標の1つであり、1 GeV/核子以上では、測定結果が単純なモデル[1]で理解することができた。これに対して、500 MeV/核子以下の中間エネルギー領域では、クーロン力や他の反応過程の寄与が無視できなくなり、その影響が運動量分布に反映されることが分かってきた。

我々は、理研や放医研で中間エネルギー領域で生成される破砕片の運動量分布を系統的に測定してきた。例えば、95 MeV/核子の Ar ビームから生成した破砕片の横運動量(P_T)分布の分布幅が、速度に強く依存することを見いだした。微視的モデルである反対称化された分子動力学(AMD)の計算結果と比較することによって、この速度依存性が反応の衝突係数のふるまいで理解できる現象であることを示した[2]。また、HIMACの課題P178として290 MeV/核子の Ar および Kr ビームから生成される破砕片の P_T 分布を測定し、破砕片の偏向現象を観測した[3]。偏向角度は標的とともに系統的に変化(図1)し、破砕反応時に関与するクーロンおよび核ポテンシャルが

この偏向現象を決定する重要な要因であることが分かった。このエネルギー領域は、低エネルギーで引力的であった核ポテンシャルが斥力的へと移行する興味深い領域である。しかし、その系統的な研究は不備な状態であった。また、このエネルギー領域での破砕片の運動量分布は、重粒子線ガン治療や銀河宇宙線の影響を評価する上で必要な核データとしても重要である。

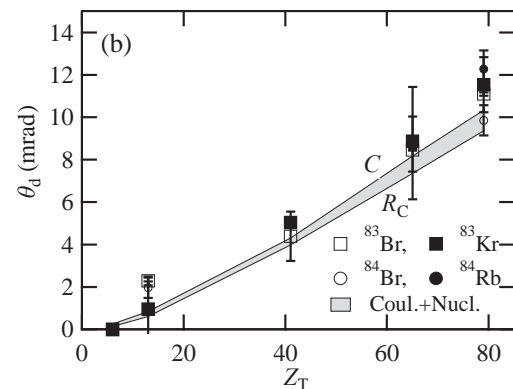


図1 ^{84}Kr ビームから表面反応によって生成された破砕片の偏向角度 θ_d [3] Z_T は標的の原子番号で、灰色で塗った領域は簡単な軌道計算で求めた偏向角度である。

本課題では、中間エネルギーで生成される破砕片の主に P_T 分布を測定し、反応機構や重イオン間の核ポテンシャルについて解明することを目的とする。このために、測定結果のモデル計算との比較などを行う。さらに、測定から得られた運動量分布の系統性を定式化し、核データの分野への貢献も目指す。

2. 昨年度までに得られている結果

本課題は今(2017)年度から開始した課題であり、昨年度までに得られている結果はない。

3. 今年度の研究内容

初年度である今年(2017年)は、粒子同定や P_T 分布測定が比較的容易な反応系で測定を実施した。100 MeV/核子の C ビームと C, Al, Nb, Tb, Au 標的から 1 核子除去反応で生成される破砕片の生成率を、0 ~

100 mrad の範囲で 10 mrad 幅で測定した。この測定結果から破砕片の角度分布を求めた。破砕片の角度分布からは、 P_T 分布を容易に導出できる。

4. 今年度の研究成果と解析結果

生成された破砕片の粒子同定と各破砕片の計数は、SB2 コース備え付けの検出器を用いて行った。図 2 のように破砕片が同定され、他の破砕片との分離が良い状態で計数値を決定することができた。

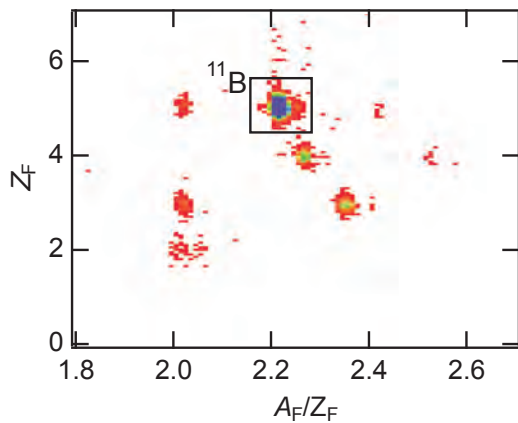


図 2 C+Al 反応で生成された破砕片

各角度で得た計数値をビーム強度で規格化し、角度分布を求めた。図 3 は ^{11}B の角度分布で、重い標的のほど角度分布が広がった。しかし、いずれの標的でも明確な偏向現象は観測されなかった。これは、引力的な核ポテンシャルが、クーロンポテンシャルの斥力的な効果を抑制していることを示唆している。

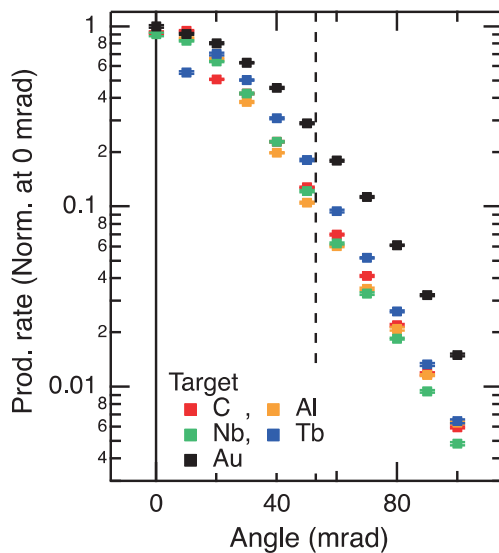


図 3 ^{12}C ビームから生成された ^{11}B の角度分布

図中の点線は、Au 標的のクーロンポテンシャルによって決まる破砕片の偏向角度の計算値である。

測定した角度分布の詳細な解析は、現在進行中で

ある。さらに、解析結果を AMD 等の核反応モデル計算と比較する予定である。

References

- [1] A.S. Goldhaber, Phys. Lett., 53B (1974) 306.
- [2] S. Momota *et al.*, Physical Review C, 92 (2015) 024608.
- [3] S. Momota, M. Kanazawa, A. Kitagawa, S. Sato, Nuclear Physics A, 958 (2017) 219.

A 高知工科大学 環境理工学群

B 新潟大学 自然科学研究科

C 放医研 重粒子

酸化物半導体を用いたアレイ状重粒子検出器の研究

Research of pixel oxide semiconductor detector for heavy ion beams

(17H381)

三好寿顕^a、小山晃広^a、新田宗孝^b、錦戸文彦^b、島添健次^a

H.Miyoshi^a, A.Koyama^a, M.Nitta^b, F.Nishikido^b, K.Shimazoe^a

Abstract

We developed pixel oxide semiconductor detector for heavy ion beams and studied response characteristics. In the experiment, we irradiated carbon (¹²C: the energy is 290MeV/u) beam and realized real time detection of 1×10^6 particles per second order. And, we investigated the heavy ion irradiation effects to IGZO transistors of 1.8×10^9 particles per second.

1. 研究背景と目的

近年、酸化物半導体の研究開発が進み、ガラス上に製膜するディスプレイ分野においては実用化が進んでいる。ガラス上に製膜する酸化物半導体は従来のアモルファスシリコン半導体とスイッチング性能で比較すると、ON 特性である移動度は 20~50 倍以上、OFF 特性であるリーク電流量(絶縁特性)は 1000 分の 1 以下である。ディスプレイ分野の技術であることから大面積のセンサアレイへの応用が可能であり、かつ、前述の特性があることから重粒子線の形状・強度を測定する検出器としての期待があるが、重粒子線に対する研究はほとんどされておらず先行事例の乏しい状況である。そこで我々は酸化物半導体を応用した重粒子線検出器(将来的には重粒子線治療で使えるモニタ)の開発を目的とした研究を行った。また、重粒子線による酸化物半導体素子への影響(特に最大強度を直接照射することにより素子が破壊される可能性)についても先行事例が乏しいため試料を作成し、重粒子線の影響を調査した。よってそれらを報告するものである。

2. 今年度の研究内容

① 開発した検出器

重粒子線により電荷生成を行うシリコン PN 接合層と、酸化物半導体である IGZO(In, Ga, Zn, Ox) を TFT と、ガラス上に製膜したセンサを図 1 に示す。(以下、センサアレイ)



図 1 ガラス上に製膜したセンサアレイ

検出部の信号検出部は 200um ピッチの間隔で素子をアレイ状に配置しており、全体として 262,144 素子(縦 512 個×横 512 個、有感エリア 102.4×102.4mm)を作成した。この全素子を 100ms 周期(10Hz)で信号取得できる仕様とした。

② 重粒子線照射のための酸化物半導体試料

重粒子により酸化物半導体が受ける影響を調べるためガラス上に酸化物半導体を製膜した。図 2 にガラス上に製膜した酸化物半導体試料の顕微鏡写真を示す。

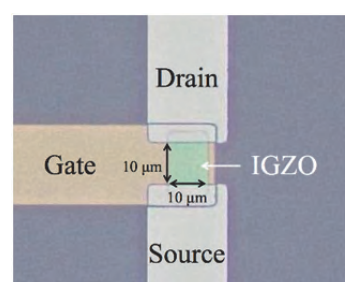


図 2 酸化物半導体試料の顕微鏡写真

③ センサアレイ実験環境

放医研の HIMAC（重粒子加速器施設）の物理コースを使用し、炭素線(エネルギー:290MeV/u、ビームサイズ:10mm、ビーム強度:1x10⁶ particle per second、ビーム形状:円形)をブラッグカーブ取得のために配置する PPMA を経由してセンサアレイに照射した。実験模式図を図2に示す。

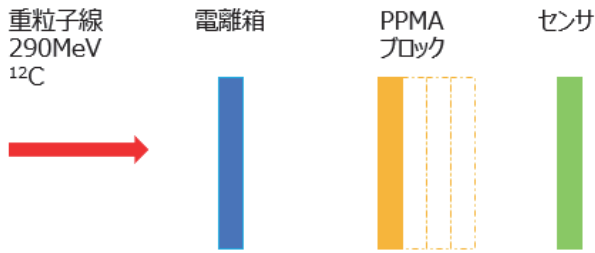


図2 実験模式図

④ 酸化半導体試料の実験環境

同施設における炭素線の最大強度である 1.8x10⁶ particle per second を直接試料に1分間照射し酸化半導体への影響を調査した。

3. 今年度の研究成果

① センサアレイによる重粒子線イメージング

目的であった重粒子線の検出については図3に示す通りリアルタイムでのイメージング取得を実現した。

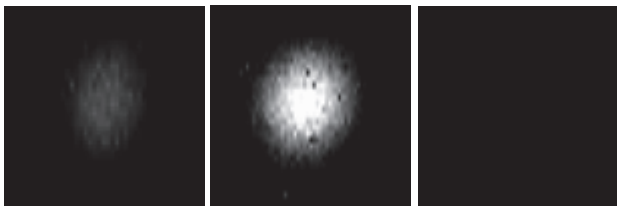


図3 ビームイメージング結果
(左から PPMA 100mm、138.5mm、145mm)

ビーム強度を一定として PPMA を変更することによりブラッグピーク近傍である図3中央が最も高い出力を得た。ビーム中心のアレイの出力値を PPMA の厚みを変更させてプロットして得たブラッグカーブを図4に示す。

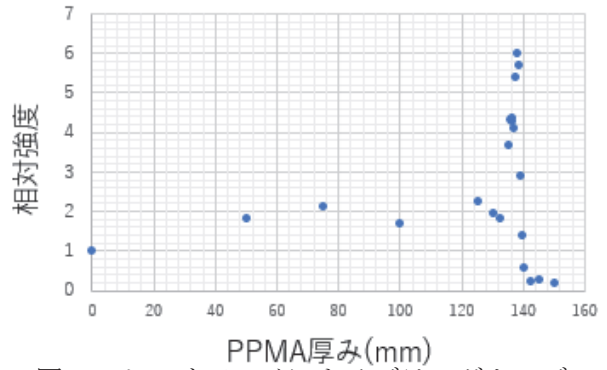


図4 センサアレイによるブラッグカーブ

② 酸化半導体の重粒子線影響

酸化半導体試料に対する重粒子線照射影響について半導体パラメータアナライザを用いて取得した結果を図5に示す。

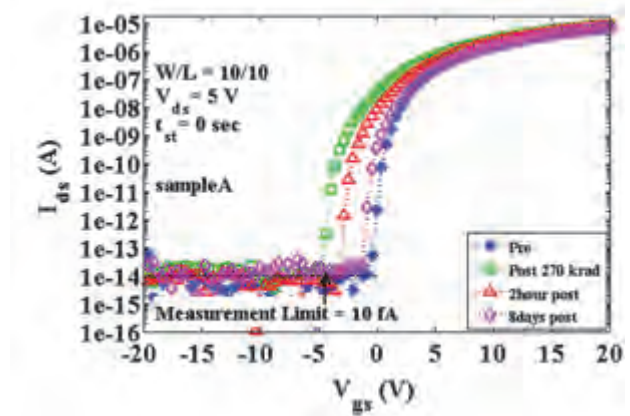


図5 酸化半導体への重粒子線の影響

以上の結果から重粒子線照射によりリアルタイムイメージングが実現できること、HIMAC の最大強度で酸化半導体に炭素線を照射した場合においても素子破壊は生じないことが示唆された。

今後は取得したデータの信号処理と解析を行うこと、水線量計による評価を実施し、生物照射室での実験を行うことを予定している。

a. 東京大学 b. 量研機構放医研

He ビームを用いた医療用 RI の製造技術にかかる基礎研究
Feasibility study on a medical radioisotope production using He beam
(17H383)

萩原雅之^a、八島浩^b、佐波俊哉^a、米内俊祐^c
M. Hagwiaraⁱ, H. Yashimaⁱⁱ, T. Sanami^a, S. Yonaiⁱⁱⁱ

Abstract

We have investigated the production route of ^{99}Mo via $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ reaction using a low energy accelerator for stable supply of $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$ which is the most important radioisotopes used in nuclear medicine for common diagnostic imaging technologies. To estimate the production yield of ^{99}Mo in the $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ reaction, we irradiated 6 MeV/u alpha beam onto a stacked 5 μm -thick $^{\text{nat}}\text{Zr}$ foils together with 5 μm -thick $^{\text{nat}}\text{Ti}$ foils which were used as beam monitor foils in the beamtime of HIMAC medium energy beam line allocated in 2017. After irradiation, γ -rays emitted from each foil were separately measured with a HPGe detector installed in the HIMAC building and the induced activity of ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in $^{\text{nat}}\text{Zr}$ samples are determined. The excitation function of $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ are deduced from the induced activity of ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ by taking into account the abundance of ^{96}Zr in the $^{\text{nat}}\text{Zr}$ target and the projectile energies of helium on each $^{\text{nat}}\text{Zr}$ foil degraded in the stacked target.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射性同位元素 (RI) を含む、特定の臓器や細胞に集積しやすい化合物 (放射性医薬品) を利用する核医学診断法は、他の形態画像診断では得られない機能情報が得られることから、先進医療には欠かすことのできない診断法として重用されている。しかし、国内で最も多く利用されている放射性医薬品 (テクネチウム製剤) の原料となるモリブデン 99 (^{99}Mo) については、ほぼ 100% を輸入に依存しており、製造元や空輸でのトラブルによる供給不足が深刻な問題となっている。世界の ^{99}Mo の 9 割以上はカナダや欧州等の専用原子炉により製造されているが、原子炉の故障や老朽化、

核不拡散政策上の問題等により、数年後の ^{99}Mo 供給は非常に不透明な状況に陥っている。 ^{99}Mo の供給不足は患者の診療に深刻な問題を引き起こしかねないため、安定した供給体制を構築することが重要かつ緊急な課題となっている。

現在、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ やその親核である ^{99}Mo の安定供給に向けた、原子炉あるいは加速器を用いた代替方式が世界中で検討されている。[1] 加速器による製造法は、原子炉と比べてウランターゲットを必要とせず、副産物 RI が少なく、施設の管理が容易という長所があり、大きな期待が寄せられている。我々は、低エネルギーの小型加速器でヘリウムイオンを核子当り 4~5 MeV 程度に加速し、高濃縮 ^{96}Zr 標的に照射することで、 $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ 反応を利用して、副産物 RI が少なく高い比放射能を有する ^{99}Mo を製造するシステムを検討している。

2. 今年度の実験内容

$^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ 反応の励起関数は、1995 年と 2014 年に測定された実験データ [2, 3] があるが、二つの実験データ間で大きな差異がみられることや、本研究で対象としている核子当り 5 MeV 以下の低エネルギー領域に関しては測定点が数点しかないので、本研究では核子当り 5 MeV 以下に焦点を置き細かいエネルギー間隔で重点的にデータを取得する。図 1 に実験体系の概略図を示すが、5 μm 程度の $^{\text{nat}}\text{Zr}$ と $^{\text{nat}}\text{Ti}$ の薄い試料を交互に合計 35 枚スタック状に重ねて照射試料を作成し、直線加速器で核子当り 6 MeV 程度に加速したヘリウムイオンを照射する。照射ターゲットをスタック状に分割することで、クーロン相互作用によるエネルギーロスにより、それぞれの試料からは、入射エネルギーの異なったヘリウムイオンにより生成された放射能のデータが得られる。それぞれのサンプルから放出される核種固有のエネルギーを持つガンマ線を HIMAC 棟に常設して

いる高純度 Ge 検出器で測定し、IAEA が提供する $^{nat}\text{Ti}(\alpha,x)^{51}\text{Cr}$ の標準断面積をリファレンスとすることで他の複数の生成核種に対する励起関数を核子当たり 6 MeV からしきいエネルギー付近まで測定することができる。表 1 に SRIM2013[4]によって計算された各試料への入射エネルギーと試料厚さをまとめる。

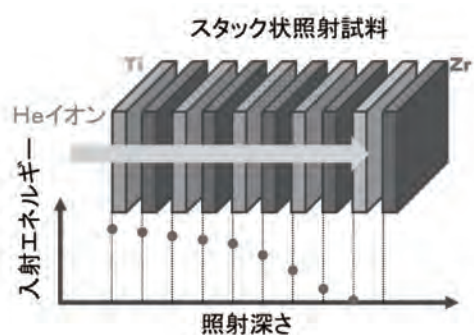


図 1 $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ 反応断面積実験概要

3. 実験・解析結果

平均電流 2.8 nA のヘリウムビームを約 3 時間真空チャンバー内に設置したスタック状照射試料に照射

表 1 入射エネルギーと照射試料の厚さ

No.	Element	T(mg/cm ²)	E _n (MeV)	E _{out} (MeV)
1	Ti	2.27	24.00	23.61
2	Zr	3.40	23.61	23.13
3	Ti	2.30	23.13	22.73
4	Zr	3.36	22.73	22.23
5	Ti	2.27	22.23	21.80
6	Zr	3.40	21.80	21.29
7	Ti	2.30	21.29	20.85
8	Zr	3.28	20.85	20.36
9	Ti	2.27	20.36	19.92
10	Zr	3.28	19.92	19.39
11	Ti	2.27	19.39	18.92
12	Zr	3.28	18.92	18.39
13	Ti	2.27	18.39	17.92
14	Zr	3.40	17.92	17.33
15	Ti	2.27	17.33	16.83
16	Zr	3.40	16.83	16.22
17	Ti	2.27	16.22	15.70
18	Zr	3.32	15.70	15.08
19	Ti	2.27	15.08	14.52
20	Zr	3.36	14.52	13.86
21	Ti	2.27	13.86	13.28
22	Zr	3.36	13.28	12.57
23	Ti	2.30	12.57	11.94
24	Zr	3.36	11.94	11.18
25	Ti	2.30	11.18	10.48
26	Zr	3.28	10.48	9.68
27	Ti	2.27	9.68	8.93
28	Zr	3.28	8.93	7.95
29	Ti	2.27	7.95	7.07
30	Zr	3.40	7.07	6.02
31	Ti	2.30	6.02	4.92
32	Zr	3.36	4.92	3.57
33	Ti	2.30	3.57	1.92
34	Zr	3.36	1.92	0.00
35	Ti	2.30	0.00	0.00

した。照射試料に入射させた粒子数は真空チェンバーに入射した電流値から導出した。照射中のビーム変動は 10%未満で安定していた。照射後、全試料を真空チャンバーから取り出し、各試料を一つ一つポリ袋に小分けし高純度 Ge 検出器にてガンマ線測定を行った。高純度 Ge 検出器の検出効率は標準 γ 線源から導出した。

実験で得られた $^{nat}\text{Ti}(\alpha,x)^{51}\text{Cr}$ 反応断面積を IAEA の標準断面積と比較した結果を図 2 に示す。実験で得られた断面積は $^{nat}\text{Ti}(\alpha,x)^{51}\text{Cr}$ の標準断面積と比べると 1 割ほど小さい値であったが、励起関数の形状は全エネルギー領域に渡って良い一致を示した。 $^{nat}\text{Ti}(\alpha,x)^{51}\text{Cr}$ の標準断面積に合うように規格化した入射粒子数を用いて、 $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ 反応等の励起関数を導出する予定である。

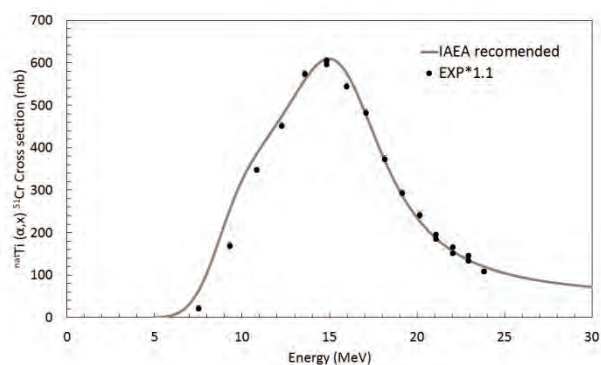


図 2 $^{nat}\text{Ti}(\alpha,x)^{51}\text{Cr}$ 反応断面積、誤差は統計誤差

参考文献

- [1] M. Lyra et al., *Hell. J Nucl. Med.*, Jan-Apr;14(1):49-55 (2011).
- [2] D. P. Chowdhury, et al., *Nucl. Instrum. Meth. B* **103** (3), 261-266 (1995).
- [3] G. Pupillo et al., *J Radioanal. Nucl. Chem.*, **302** 911–917 (2014).
- [4] J. F. Ziegler, et al., *Nucl. Instrum. Meth. B* **268**, 1818-1823 (2010).

- i 高エネ研 (KEK)
- ii 京大原子炉 (KURRI)
- iii 放医研 (NIRS, QST)

重粒子ビームを用いた遷移放射過程による電波の研究 Study of radio waves in transition radiation process using heavy ion beam (17H384)

片寄祐作^a、佐々木琢朗^a、若松海帆^a、浅羽孝典^a、鈴木 大^a、小平 聡^b
Y.Katayose^a, T.Sasaki^a, M.Wakamatsu^a, T.Asaba^a, M.Suzuki^a, S.Kodaira^b

Abstract

In order to investigate the characteristics of radio waves due to the transitional radiation process, we measured radio waves with frequencies from several tens of MHz to approximately 500 MHz by irradiating a heavy ion beam on the target material. As a result of irradiating the helium ion beam with energy of 6 MeV/u on the polypropylene film, a slight signal increase in the range of 50 MHz to 100 MHz was observed against the background noise. When the direction of the antenna was changed, there was also a change in intensity, so this signal may possibly be radio waves due to transitional radiation.

1. 研究の背景と目的

超高エネルギー宇宙線は、その到来頻度の少なから、地球をターゲットの一部としたニュートリノ測定や大気と衝突し生じる2次粒子群（空気シャワー）の特徴から親粒子の情報を探る間接的観測が行われている。空気シャワー観測では、シャワー蛍光やチェレンコフ光によって立体的にみる方法や地表装置アレイを使いシャワー中心の高エネルギー電磁成分密度が調べられるのが従来の方法であった。

これに対して、より装置を大規模化する方法の一つとして、空気シャワーから発生する電磁波を測定する手法の開発が多くのグループにより進められている。このメカニズムは複数あり、空気シャワーを構成する電子の地磁気によるシンクロトロン放射電波や制動放射過程による電波を検出する取り組みもある。また、チェレンコフ光や遷移放射の電波波長領域の研究もある。シャワー中の反粒子は大気物質により吸収され、電子数が陽電子数を上回る。シャワー発達中に全粒子数が変化するため、この電荷超過の絶対量も変化する。このような正味の電荷超過量の変化により、ラジアル偏波の電磁波が放射される。

【遷移放射過程からの後方電波による宇宙線測定法の研究】 遷移放射過程では荷電粒子が誘電率、透磁率の異なる2つの物質を横切るとき電磁波を生じる。この現象を用い

て空気シャワー観測を行った報告は少なく、強度、特徴などの研究は十分でない。このため本申請課題ではエネルギー、粒子数、電荷のよく分かった加速器ビームと誘電率、透磁率が良く知れた物質を使い理論から予測される遷移放射電波の強度、放射方向依存性や偏波特性を調査することを目的としている。

2. これまでの研究

遷移放射は荷電粒子が図1のように2つの異なる媒質の境界を横切る時に起こる放射で、その飛跡にそって媒質の境界近くから発生する。放射される電場ベクトルは、境界条件の下に Maxwell 方程式を解くことにより計算でき、後方散乱に対する電場の大きさは、

$$E = \frac{q\beta^2}{\pi v r} \sin \theta_1 \cdot \cos \theta_1 \int_{-\infty}^{+\infty} d\omega e^{i r \frac{\omega}{c} \sqrt{\chi_1} - i \omega t} \chi_1^{3/2} \xi_1$$

と表せられる。但し、 r, θ_1 はそれぞれ観測地点までの距離と放射方向、 χ_1 は透磁率と誘電率の積、 v, β, q は荷電粒子の速度と電荷、 ξ_1 は境界条件から決まるパラメータで、振幅に寄与する。電場の大きさは電荷に比例し、速度と距離に反比例し、放射角度の関数になっている [文献 1, 2]。

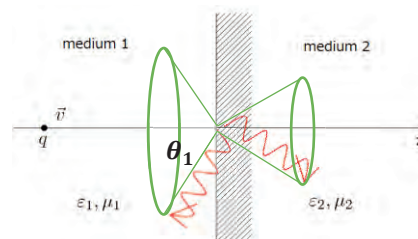


図1：遷移放射過程の模式図

これまでに遷移放射による電場の発生、伝搬計算し、任意の観測地点で測定される電場変化を求めるプログラムコードを開発した。このソフトウェアを空気シャワーに適用して、電波特性を調査した。その結果、 10^{16} eV 以上の宇宙線による空気シャワーから発生する遷移放射電波は強度も大きく十分に観測可能であることがわかった。

3. 今年度の研究内容

ターゲットとしてポリプロピレン、シリコン、テフロンなどを使い 6MeV/u の炭素（ビーム時間幅 700 μ s、電流値 850 μ A、ビーム径 \sim 3

cm)、ヘリウム (ビーム時間幅 $700\ \mu\text{s}$ 、電流値 $550\ \mu\text{A}$ 、ビーム径 $\sim 2\ \text{cm}$) を照射した。市販のアンテナ 3 種類 (VHF アンテナ ($76\sim 90\text{MHz}$)、UHF アンテナ ($470\sim 710\text{MHz}$)、広帯域アンテナ ($0.5\sim 200\text{MHz}$)) を使い、アンテナ角を変えながら、前方斜め方向に放射される電波の観測を試みた。

3.1 数値シミュレーション

6MeV/u 炭素をポリプロピレンに照射する場合、前方約 35 度の方向に鋭い強度を示す。ビーム強度 $2 \times 10^6/\mu\text{s}$ 、ビーム幅 $75\ \mu\text{s}$ として数値計算すると、図 2 のような電波強度の周波数特性となり、数百 MHz でも強い電波が予想される。

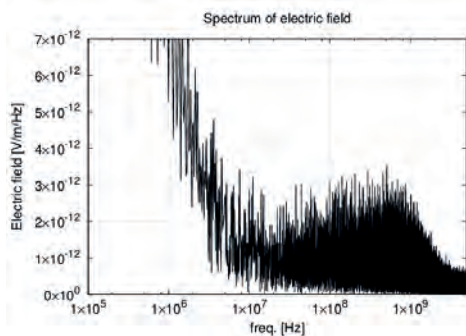


図 2 : シミュレーション計算による電場強度のスペクトル分布

3.2 ビーム照射実験結果

1 回目の実験では炭素 6MeV/u を照射した。アンテナ出力の測定には掃引時間 50ms のスペクトラム・アナライザを用いた。バックグラウンドノイズが大きく、遷移放射電波が埋もれてしまい観測することができなかった。また、スペクトラム・アナライザの掃引時間が大きく、遷移放射電波を的確にとらえることができなかったことも原因の一つと考えられる。

2 回目の実験ではヘリウム 6MeV/u を照射した。バックグラウンドノイズを減らすため、アンテナに厚さ $60\ \mu\text{m}$ のアルミホイルを張ったところ、VHF 領域では十分の一程度まで減らすことができた。更に図 3 のようにビームと同期したトリガー信号を使い、 $100\ \mu\text{s}$ 程度の短いトランジェント信号に対応したリアルタイム・スペクトラム・アナライザで計測した。図 4 は、VHF アンテナをビーム軸に対して 35 度傾け、 60MHz から 100MHz の範囲を測定した結果である。バックグラウンドノイズに対してわずかながら増えていることが分かる。この範囲で積分すると約 16% 増加していた。アンテナを 90 度傾けた場合の増加は約 3.5% 程度しかなかった。更に、広帯域アンテナで同じ帯域を測定した場合も、 35 度に傾けたときは 35% 程度の増加が観測さ

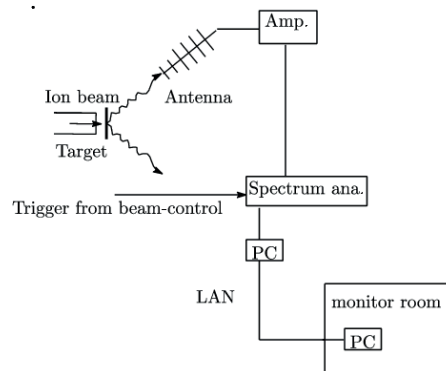


図 3:ヘリウム照射実験のセットアップ

れた。一方、 50MHz 以下では増加は見られず、UHF アンテナで測定した 400MHz から 500MHz 領域でも土数パーセントの変化しか観測されなかった。今回の結果から 60MHz から 120MHz 領域ではビームと同期した電波が出ていると推測される。シミュレーションの結果からは数百 MHz 以上でも強い電波が期待されたが、UHF 領域のノイズが大きく観測されなかったと考えられる。今回見つかった信号増加はノイズに対して約 15 パーセントから約 35 パーセントと差はわずかであり、遷移放射以外の要因かどうか詳細に検討する必要がある。また、特性を調査するためには、より SN 比を上げた測定が必要であり今後の課題となった。

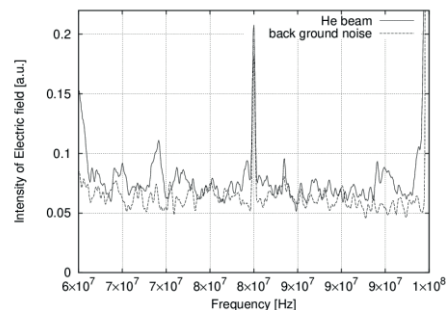


図 4: ヘリウムをポリプロピレンフィルムに照射したときの電波強度の周波数分布

[文献]

- [1] "Transition Radiation from Magnetic Monopoles", John Doohar, PHYSICAL REVIEW D, vol 3, p2652, (1971)
- [2] "Transition Radiation and Transition Scattering", V. L. Ginzburg, V. N. Tsytovich., CRC Press (1990)

- a. 横浜国立大学 工
- b. 放医研

大きなダイナミックレンジを持つ陽子・重イオン同時計測用位置検出器の開発 Development of position detectors for coincident measurement of protons and heavy ions with large dynamic range (17H385)

小林俊雄^a, 大津秀暁^b, 千賀信幸^b, 久保田悠樹^b, 高田栄一^c
T.Kobayashi^a, H.Otsu^b, N.Chiga^b, Y.Kubota^b, E.Takada^c

Abstract

We have tested the response of scintillating fibers coupled to MPPC's (multi-pixel photon counter) for proton and Kr beams at 230 MeV/A, in order to develop position detectors for coincident measurement of protons and heavy ions with large dynamic range.

1. 研究目的

原子核反応で生成される励起不安定核からの荷電粒子崩壊過程の不変質量を測定するには、陽子と重イオンの位置と角度を標的直後で同時に測定する位置検出器が必要不可欠である。検出粒子がKr($z=36$)と陽子($z=1$)の場合を例にとると、検出器中でのエネルギー損失の比は1300:1であり、検出器と信号処理回路には非常に大きなダイナミックレンジ(以下DR)が要求される。

位置検出型半導体検出器と大きなDRを持つ高精度読出回路が開発中であるが完全には実用には至って無い上、半導体検出器の大きさの制限から巨大共鳴のような高励起状態の測定には使用できない。

大きなDRに対する発想を転換し、無理なくDRを縮小し同時計測を可能にする新たな方式として、原子核/素粒子実験で多用されているファイバースチレータと光検出器MPPC (Multi-Pixel Photon Counter)を用いた位置検出器を利用することを思いついた。MPPCは数100個のガイガーモード動作をする光素子pixelからなり、陽子の数千倍の光子を発生する重イオンからのMPPC出力は約100 pixel(以下px)に対応する値で飽和するはずである。陽子からの出力が100ピクセル以内であれば、重イオンは飽和した信号として分離ができ、陽子に対する線形性を失わずにDRを劇的に縮小することができる。さらに光検出器の信号処理回路は1:100程度のDRの小さな汎用読出回路で充分である。結果的に大きなDRと大面積を持ち、陽子・重イオン同時計測が可能な位置検出器を読出回路を含めて比較的安く製作できることになる。

このアイデアが正しいかどうか調べる為に、陽子と重イオン(Kr)のファイバースチレータ+MPPCに対する応答を調べた。

2. 今年度の研究内容と結果

2.1 検出器

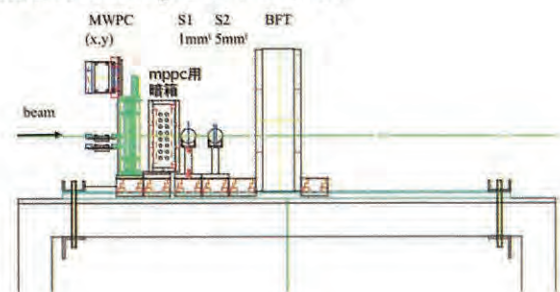
重イオンと陽子の、ファイバースチレータとMPPCに対する応答を調べる為に、3種類の組み合わせを用意した。

基本的応答を調べる為に、0.75mm四角fiber + mppc (100 px) 4本、0.75mm四角fiber + mppc (400 px) 4本、を暗箱に入れ、汎用回路 (fast amp, analog delay, attenuator, charge sensitive ADC) で読み出した。

一方、検出器製作の練習を兼ねて製作した試作器(BFT, Beam Fiber Tracker)は、0.5mm四角fiberを用い、fiber 2本を1個のmppcへ接続した物(1mm pitch)で、水平方向128ch、垂直方向128chで、有効領域は128mmx128mmである。32chをmppc(400 px)に接続し、easiroc chipを用いたVME easiroc moduleで読み出した。

Beam timeは2/13-2/16の3晩で、230 MeV/Aの陽子と⁸⁴Krビームを用いた。

測定時のsetupを以下に示す。



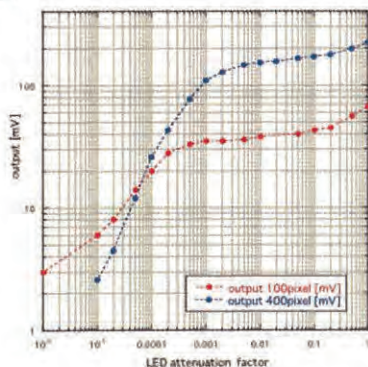
2.2 MPPC信号

加速器測定の前に、mppcにLEDを照射し、入射光量を中性フィルターで 10^5 - 10^6 の範囲で変化させ、100 pixelと400pixelのmppc信号出力のピーク値を調べた(下図)。

100 pixelの場合は約35mV、400 pixelの場合は約150mVで飽和するが、さらに光量を増やすと更に出力が増加する傾向が見られた。飽和の最初には、信号のピーク部分が平にのびるが、光量が非常に大きくなるとテールの部分が伸びてくる。

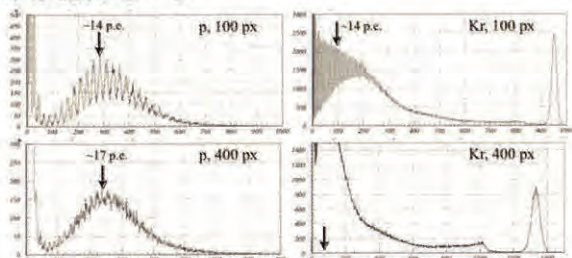
陽子とKrに対して信号のピーク値を調べると、100 pxでは-5 mV(p), -35 mV(Kr)、400 pxでは-5 mV(p), -150 mV(Kr)で、光量が~1300倍とすると、傾向はほぼLEDの結果と一致する。つまり1300倍の光量が、mppc特性の為に100 pxでは-7

倍、400 pxでは-30倍に減少した。又LEDの場合と同様に、Krの信号はテール部分が長く伸びる事が観測された。



2.3 電荷分布 (0.75mmSQ fiber)

0.75mmSQ fiber につけた 100, 400px-mppc からの電荷分布を下図に示す。この測定には gain 200 の fast amp と、10 又は 20db の attenuator を用いた。両方とも、ピクセル数に起因するギザギザが見えている



陽子の光量は最小電離の約2倍であるが、ピーク値としては 14-17 p.e.に対応しているため、両 px とも陽子信号付近では線形性は保たれていると考えられる。

ここまでの測定で、0.75mmSQ fiber を用いれば、陽子の検出は充分できる事、Kr に対する信号はピーク値としては mppc のピクセル数により 7-30 倍に減少するが、Kr の信号はテール部分が長く伸びる為、実際の読出回路の整形増幅回路の応答も含めて考える事が重要である事、がわかった。

Kr の場合の低い領域の信号は多分 δ -ray 起因と考えられ、このような background の中で陽子を検出するのはかなり難しいと思われる。このファイバーは8本なので、両端に Kr が当たった場合でも一番遠い fiber は約 5mm であり、その領域では陽子信号は Kr からの background に隠れてしまう可能性が高い。

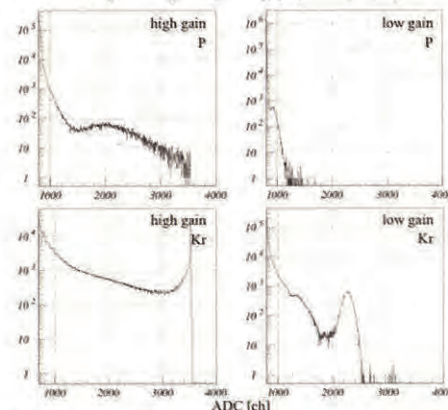
2.4 試作器 (0.5mmSQ fiber)

試作器の読出回路は、実際に用いる easiroc chip を使用し、整形増幅回路を含めた応答を調べた。回路パラメータとして、feedback capacitor $C_f = 0.1$ pF, 整形時定数 $\tau = 175$ ns を用いた。なお、この試作器では、odd/even で gain が異なる、

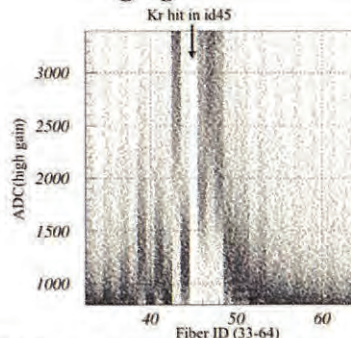
noise が落としきれてない、部分的に2重ピークになる、などの問題がまだ存在する。

陽子に対しては、high gain 側の full range -3500ch に対して -1200ch にピークがあり、0.5mm 厚シンチレータでも十分に陽子検出(ただし 2xMIP)が可能であることがわかった。

Kr に対しては、high gain 側は overflow するが、low gain 側で Kr によるピークを確認できた。下図は 1 本の fiber (id37)からの信号を示す。



Kr が id45 に当たった場合に、その両側-12mm ~ +19mm 領域の high gain 側 ADC 分布を示す。



陽子信号のピークは約 2000ch であり、Kr からの程度の距離から陽子検出が可能になるかについては、さらに実験条件を工夫して調べる必要がある。

3. まとめ

重イオンと陽子の同時検出用位置検出器として、エネルギー損失で 1000 以上の dynamic range を光素子 mppc の特殊性を利用して 10-40 程度に減少させるアイデア実現性の為、基礎的データを取得した。データからは 100 pixel の mppc を使用した方がいいと思われるが、信号の形の変化なども考慮する必要があり、今後 0.75mmSQ fiber と 100pixel mppc を組み合わせた試作器を製作し、読出回路も含めた性能評価を行いたい。

- a. 東北大学
- b. 理化学研究所
- c. 放射線医学総合研究所

Radioluminescence studies of Al₂O₃:C and Al₂O₃:C,Mg in hadron beams (17H386)

PhD Luana de F Nascimento^a, PhD Satoshi Kodaira^b and Prof PhD Dirk Verellen^c

^a - SCK•CEN Belgian Nuclear Research Centre, Radiation Protection Dosimetry and Calibration group, Boeretang 200, Mol, Belgium; ^b - National Institute of Radiological Sciences (NIRS)/QST and ^c - GZA Ziekenhuizen campus Sint-Augustinus and VUB Faculty of Medicine and Pharmacy.

*Spokesperson – ldfnasci@sckcen.be

Abstract

The principal purpose of this project is the medical application of Al₂O₃:C and Al₂O₃:C,Mg samples in hadron therapy. The method is based on the radioluminescence (RL) real time active measurement. Radioluminescence (RL) can be understood as a three step process: 1) electron-hole pair creation; 2) trapping, stimulation and escape of electron-hole pairs and 3) electron-hole recombination and relaxation of the excited recombination center under emission of luminescence. The RL signal provides a measure of the real-time dose rate.

Previously, an optical fibre prototype based on Al₂O₃:C RL detectors was tested in several radiotherapy beams, including irradiations in HIMAC (project proposal number H232). During these irradiations, we tested the feasibility of using such material to assess dose rate in real time. This is a punctual measurement, with several applications in medical dosimetry. The scientific outcome of these measurements are described in session in this report and is still ongoing. In our current research study, we remove the use of optical fibres to replace it by a chromatic technique, where the specific spectrum of RL emission coming from the irradiated Al₂O₃:C and Al₂O₃:C,Mg detectors is decomposed into color components.

1. Background and objectives of the experiment

The advantage of *in vivo* dosimetry (IVD) in external beam radiotherapy (EBRT) has been the subject of many research studies[1]. The main conclusion of these studies is that a number of critical errors were identified that could not have been detected by other QA checks, for instance by means of pre-treatment measurements. In addition to being able to detect major errors, the main application of IVD is to assess all clinically relevant differences between planned and delivered dose.

In this project proposal, we introduce a new solution for IVD to be implemented in a clinical QA workload. The design of our system relies on prompt luminescence (radioluminescence - RL) emitted by solid-state detectors (Al₂O₃:C and Al₂O₃:C,Mg) when exposed to ionizing radiation and the acquisition of such radiation-induced luminescence. The new solution will measure dose rate

in 2D. The new solution will be compared to another system developed in SCK-CEN and already tested in HIMAC (proposal H323).

2. Activities and results.

The image acquisition system is based on all the known dosimetric features of Al₂O₃:C RL-droplets already studied via optical fibers systems [2] and Al₂O₃:C,Mg. To go from 1D to 2D using optical fibers is impractical when one considers that hundreds of optical fibers would be needed to build a reliable and high spatial resolution 2D matrix system, with all the necessary hardware to translate the luminescence emission to electronic signal. Another limitation encountered for systems using optical fibers is the presence of Cerenkov radiation, competing with the dosimetric signal. In fact, the Cerenkov radiation generated by the ionizing radiation on optical fibers can be so strong that it has been studied as a solution to measure Bragg peaks or Spread out Bragg peaks (SOBPs) of therapeutic proton beams without the quenching effect of scintillators [3].

In our 2D project we remove the use of optical fibers to replace it by a chromatic technique, where the specific spectrum of RL emission coming from the irradiated Al₂O₃:C detectors is decomposed into color components. The dosimetry system is under test in a wide range of state-of-the-art radiotherapy delivery modes and validated for clinical use. Special emphasis will be given to basic specifications such as dose rate, resolution, sensitivity and accuracy in a first phase to benchmark the system against established methods. In a second phase the system will be evaluated on anthropomorphic phantoms for rotational intensity-modulated deliveries (e.g. helical tomotherapy [4] and stereotactic body radiotherapy [5]). Additionally, the system has a great potential for hadron therapy, once in the case of hadron therapy there is no exit dose, so the use of EPIDs is not suitable for reconstruction of doses.

The system was first validated in a TrueBeam® Radiotherapy System (Varian) in different dose rates and field sizes (squared).

In Figure 1 one can observe the 10 x 10 cm field size marked with visible light from the LINAC.

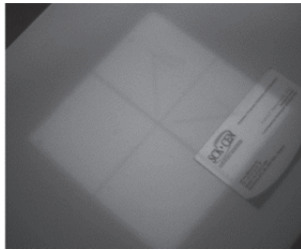


Figure 1. Reference light from the LINAC.

3. Experimental methods.

a) Prototype

For the tests concerning the prototype, both the RL and OSL will be acquired from the two fibers (with powder and with a single crystal). Beamtime is needed in the case of RL, to assess the dose rate. We will perform irradiation with C (290 or 400 MeV/n) and Protons (160 or 230 MeV) ions. For the RL measurements, tests with a ^{60}Co source, with dose rate of 8.7 Gy/h showed a good signal-to-noise ratio.

For each ion/energy, we will make three irradiations per dose, for statistical analysis, to measure bragg-curve in water and dose response. The requested high doses would be: 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 and 6 Gy. With a maximum given intensity of approximately 5 Gy/min the time requested for irradiations and set up using the RL signal coming from the fiber would take 8 hours. This is an on-line measurement, that needs access close to the irradiation room, the fiber is 15 meters long and is coupled to the prototype (figure 2), which is connected to a laptop.

b) 2D system

Concerning the irradiations with heavy charged particles (HCP) in NIRS, we will test the same beam/energies as for the prototype. Once this is a real time measurement, the time estimation is the same for Bragg peak and dose response, once this is done together with the measurements using the optical fiber prototype. We will perform, then, irradiation with C (290 or 400 MeV/n) and Protons (160 or 230 MeV) ions.

To test the position of the beam, additional tests will be performed. Different shapes and positions will be used. The modification by beam tuning will be done by setting X-Y collimators installed just in front of the irradiation point. Square and rectangular shapes will be used.

Once the BIO room has a standard ionization chamber to measure Bragg-curve in water (equivalent PMMA absorber) we would like to use that for comparison. We also need a slab phantom, to position the sheet/fiber in an appropriate dose-depth. We have a 40x40 cm² plate (1 cm thick) with holes at the size of the fiber and droplets holder.

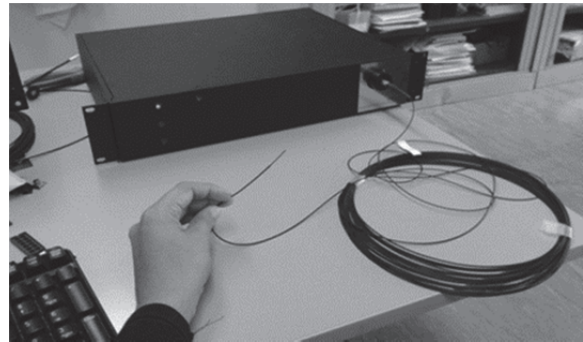


Figure 2. Optical fibre prototype.

- [1] B. Mijnheer, S. Beddar, J. Izewska, C. Reft, In vivo dosimetry in external beam radiotherapy, *Medical physics*, 40(2013) 070903.
- [2] L. Nascimento, F. Vanhavere, E. Boogers, J. Vandecasteele, Y. De Deene, Medical dosimetry using a RL/OSL prototype, *Radiation Measurements*, 71(2014) 359-63.
- [3] J. Lambert, Y. Yin, D. McKenzie, S. Law, N. Suchowerska, Cerenkov-free scintillation dosimetry in external beam radiotherapy with an air core light guide, *Physics in medicine and biology*, 53(2008) 3071.
- [4] R. Jeraj, T.R. Mackie, J. Balog, G. Olivera, D. Pearson, J. Kapatoes, et al., Radiation characteristics of helical tomotherapy, *Medical physics*, 31(2004) 396-404.
- [5] A. Gaya, A. Mahadevan, Stereotactic Body Radiotherapy, (2015).

レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギー spektrometa の開発
Development of the energy spectrometer using stacked CR-39 track detectors
for laser-accelerated ions
(17H387)

福田祐仁^a、金崎真聡^b、神野智史^c、浅井孝文^b、坂本溪太^b、小平 聡^d
Y. Fukuda^a, M. Kanasaki^b, S. Jinno^c, T. Asai^b, K. Sakamoto^b, S. Kodaira^d

Abstract:

The energy spectrometer for laser-accelerated ions exceeding 100 MeV has been designed by using PHITS code Monte Carlo simulations. The designed detector is composed of alternately stacked CR-39 track detectors and energy moderator and reveals the energy spectrum and the spatial distributions of energetic protons from the numbers and distributions of etch pits on each layer of CR-39. To calibrate the spectrometer, proton beam irradiations with the energy of 100, 160, and 230 MeV have been carried out at PH1 in HIMAC. In the case of 100 MeV protons, etch pits are appeared only on the 20th layer of CR-39, which is one layer different from the prediction of the PHITS simulation. The spatial distribution of etch pits shows similar shape of the beam profile which obtained by the phosphor screen. Although the result is one layer different from that of the PHITS simulation, it is found that the designed spectrometer can evaluate the 100 MeV protons with the uncertainty less than 7 %.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、新たなイオン加速手法として、高強度レーザーを用いたレーザー駆動イオン加速が注目を集めており、集光強度の増加とともに発生するイオンのエネルギーも高くなっている。近年、固体ターゲットを用いた実験では、韓国のグループが 93 MeV のプロトンの加速に成功している[1]。しかしながら、レーザー駆動イオン加速のターゲットとして一般的に用いられている薄膜のような固体ターゲットの場合、表面に不純物として付着している水や油に含まれる水素や炭素のみならず、ターゲット物質に含まれる元素も加速される。このため、様々なイオン種が同時発生し、純度の高いイオンビームの発生が困難であるという問題点がある。

我々のグループでは、レーザー駆動イオン加速実験において、高純度の陽子線源となり得る水素クラスターターゲットの開発に取り組んでおり、マイクロメートルオーダーの水素クラスターの生成に成功している[2]。水素クラスターは、高

純度の水素ガスを特殊な形状のノズルから真空中に噴出させて生成するため、固体ターゲットのようにショットごとにターゲットを交換する必要がなく、繰り返し性が高いというメリットもある。さらに、加速されるイオンはプロトンのみである。このような様々なメリットを有する水素クラスターターゲットに高強度レーザーを集光すると、クーロン爆発によりプロトンが加速される。エネルギーは、クラスターサイズにより決定され、例えば直径 1.2 μm の水素クラスターに関西光科学研究所の J-KAREN-P (集光強度 10^{22} W/cm²) を集光したと仮定すると、プロトンは最大で 115 MeV まで加速されることが三次元粒子コードシミュレーションにより求められている [3]。

このような状況の下、レーザー駆動イオン加速実験において、高エネルギーかつ安定した高品質なイオンビームを発生させるためには、発生するイオンビームを高い精度で評価し、実験にフィードバックすることが重要である。本研究では、水素クラスターターゲットから発生する数百 MeV 級かつ幅広いエネルギースペクトルを有するプロトンビームの特性を評価することを目的とし、これに対応するエネルギー spektrometa の開発を行った。

2. 今年度の研究内容

レーザー駆動イオン加速実験では、電子線や X 線がイオンと同時に発生することから、シンチレータ等の電子線や X 線に有感な検出器を用いることができない。そこで、我々は、混成放射線場においてもイオンのみを計測可能な固体飛跡検出器を、適切な減速材とともに積層したスタック型検出器の開発を行っている。

プロトンの場合、固体飛跡検出器として CR-39 を用いる。CR-39 の厚みを 0.9 mm、陽子線検出閾値を 20 MeV と仮定し、減速材に PTFE (polytetrafluoroethylene) を用いたスタック型検出器を、モンテカルロ粒子輸送計算コード PHITS を用いて設計した。この場合、9.63 MeV 以上の陽子線は CR-39 を貫通する。即ち、1 枚目だけではなく 2 枚目の CR-39 にもエッチピットを形成し、1 つのプロトンが複数の層にエッチピットを

形成してしまう。これを防ぐために、検出閾値である 20 MeV のプロトンが CR-39 を貫通し、減速

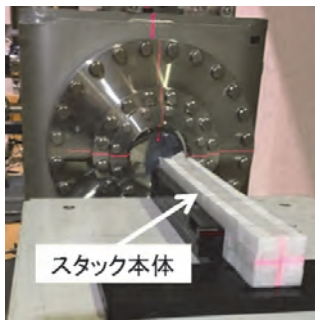


図1 プロトン照射体系

材内で停止するようにしなければならない。そこで、適切な減速材の厚みを計算したところ、1.8 mm の PTFE と 0.9 mm の CR-39 を交互に積層すれば、CR-39 上に形成されたエッチピット数を計数することで、エネルギースペクトルを求めることが可能であることが分かった。

実際に製作したスタック型スペクトロメータに対して、HIMAC の物理・汎用照射室 PH1 において、100, 160, 230 MeV のプロトンを照射した。図1に照射体系を示す。ビームポート直後に、25 mm 角の CR-39 と PTFE を交互に積層したスタック型スペクトロメータを設置し、 $10^5 \sim 10^6$ protons/cm² となるように調整して照射した。照射後のサンプルは、関西光科学研究所において、6 M-KOH を用いて 2 時間の化学エッチング処理を施し、光学顕微鏡にてエッチピットの観察を行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

160, 230 MeV の照射結果については解析中であるため、100 MeV の結果について記す。

エッチング後の CR-39 を光学顕微鏡にて観察したところ、図2に示すように、20 層目の CR-39 にのみエッチピットが確認された。また、蛍光体によるビームプロファイルとエッチピットの空間分布を図3に示す。これらを比較すると、蛍光体を用いて取得したビームプロファイルとよく似た形状のエッチピット分布が得られた。即ち、エネルギーが単色のプロトンビームに対して、プ

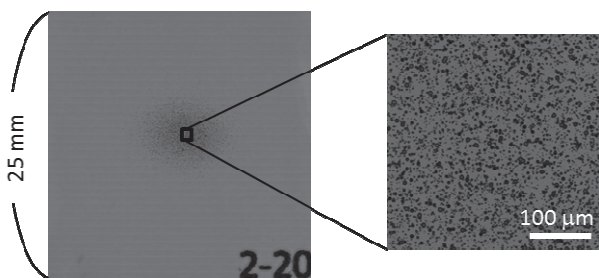


図2 エッチピットの光学顕微鏡写真

ロトンの空間分布の計測も可能であることを明らかにした。

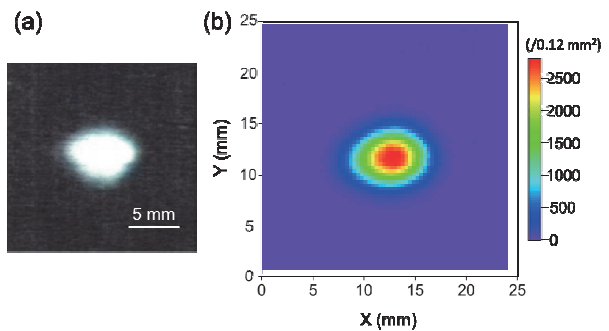


図3 蛍光体によるビームプロファイル(a)とエッチピットの空間分布(b)の比較

また、複数の層にわたってエッチピットを形成せず 20 層目にのみエッチピットを形成していることから、厚さ 1.8 mm の PTFE が減速材として適切に動作していることが明らかとなった。しかしながら、当初設計を行ったスタックでは、19 層目にエッチピットが形成されるはずであった。そこで、実際に用いた CR-39 及び PTFE の厚みを計測し、再度、PHITS によるシミュレーションを行った。その結果、公称厚さを用いた場合と同様、19 層目に 20 MeV 以下のプロトンが入射しており、20 層目の CR-39 には到達しなかった。現在、この原因について検討を行っている。シミュレーションでは 19 層目及び 20 層目で計測可能なプロトンは、入射エネルギーでそれぞれ 97.5 ~ 100.7 MeV 及び 100.7 ~ 103.8 MeV であるため、100 MeV のイオンに対する 1 層のずれは、最大で 6.3 MeV の誤差に対応する。即ち、本研究で設計したスペクトロメータは、100 MeV のプロトンに対して、 ΔE が多くとも 7 % 以下で評価可能であることが分かる。これは、トムソンパラボラ等のレーザー加速イオン計測に対応可能な手法の中で、最も誤差が少ないと言える。

参考文献

- [1] I. Jong Kim et al., Phys. Plasmas 23 (2016) 070701.
- [2] S. Jinno, M. Kanasaki, Y. Fukuda et al., Opt. Express 25, 18774 (2017).
- [3] S. Jinno, M. Kanasaki, Y. Fukuda et al., Plasma Phys. Control. Fusion (2018) in press.

^a 関西研・光量子科学研究部

^b 神戸大院・海事

^c 東大院・工

^d 放医研計測・線量評価部

HIMAC 共同利用研究報告書
三次元飛跡検出器 HypTPC の高ビームレート試験
(17H388)

市川 裕大、佐甲博之、長谷川勝一（日本原子力研究開発機構）
Y. Ichikawa, H. Sako, and S. Hasegawa (JAEA)

Abstract

We aim to test a high rate capability of Time Projection Chamber “HypTPC” at HIMAC. The beam time was assigned on 10th Jan. However, we requested to extend the beam time to next JFY. It is because we found the current GEM films were deflected about 2 mm and it might distort the electric field. Thus, we decided to reproduce GEMs by reconsidering the attaching method and this work took more time than we expected. We hope to carry out this experiment on the next JFY.

られていた H30 年 1 月までに合計 12 枚の GEM を完成させ、エイジングや実験室での試験を終了させることはとても難しいと判断した。そのため、H29 年度の実験を延期し、H30 年度に実験を実施すべく、再度実験提案書を提出した。

内容

本研究課題では、HypTPC という高性能の三次元飛跡検出器の高ビームレート下における性能評価を行う。この HypTPC は H28 年 11 月に実施した ELPH での性能評価実験の際に電子増幅部 GEM(Gas Electron Multiplier)も含めて完成していた。しかしその後の調査で、既存の GEM は最大 2 mm ほどたわんでいることが明らかになった。このたわみの影響で、電場が歪み、再構成した荷電粒子の飛跡が歪んでいることが判明した。そこで、たわみを軽減する GEM のフレームへの貼り付け方法を試し、H29 年 10 月末にたわみを 0.3 mm 程度に抑える方法を確立することができた。しかし、このスケジュールではビームタイムが割り振

重粒子線による輝尽性蛍光体検出器の LET 依存性に関する研究 Study on LET dependence of Imaging Plate by heavy particle beam (17H389)

榊 泰直¹、西内満美子¹、ドーバー・ニコラス¹、近藤康太郎¹、宮原 巧^{1,2}、
渡辺幸信²、岩田佳之³
H. Sakaki¹, M. Nishiuchi¹, N. Dover¹, K. Kondo¹, T. Miyahara^{1,2},
Y. Watanabe², Y. Iwata³

Abstract

We make an ion identification method by using a Imaging Plate (IP: Fuji BAS IP-SR) and Thomson-parabola spectrometer. In order to improve the accuracy of this measurement method, an intensity models from IP is necessary. In this study, we investigated the fading and the quenching parameters in IP measurement to carbon and xenon particles.

1. 研究の目的と背景

レーザー駆動イオン加速では、 10^{21} W/cm² という瞬間的高強度なレーザーを物質と相互作用を起こさせ、物質を一瞬にプラズマ化させた上で、同時に発生する~TV/m (1 m あたりテラボルト) 程度の強烈な加速電場でイオンを加速する (QST では陽子で 50 MeV 程度まで加速されている)。我々は、重粒子線治療用レーザー入射器を目標に、原子密度が高い固体薄膜 (密度が高い=加速イオン個数が多い) によって 1 ショットあたり 4 MeV/u で 10^8 個の低エミッタンス Carbon ビームの生成に挑戦している。ところで、レーザー加速ではそのメカニズムから、ターゲット中の様々な核種、価数およびエネルギーの重粒子が同時に加速されてくる。加速メカニズムの詳細を理解するには、各加速イオンのエネルギーやイオン価数を明確に把握し、レーザー光電場がどのようにイオン加速電場に変換したのかを診断することが必要となる。

そこで、イオン診断には電場・磁場を同時に垂直にかけて電荷質量比 Q/A に応じた軌跡にてイオンエネルギーとイオン価数を弁別するトムソンパラボラ分光器に、検出器として輝尽性蛍光体検出器 (市販イメージングプレート: IP) を組み合わせたものが用いられる。先に述べた理由にて、レーザー駆動イオン加速は加速される元素が単一元素ではないため、同じ Q/A の軌跡に複数のイオンが混在していた場合は、加速されるイオンのスペクトルを確定することが困難となる。そこで、その欠点を改善するため、IP にイオン弁別性能を加えることに挑戦する。

2. 今年度の研究内容

IP は、イオンを IP に入射した際に付与されるエネルギーにて発光輝度に変化が生じる。核種および入射エネルギー、つまり LET にて起こる IP の輝度変化量をうまく定式化できれば、その輝度量から IP に落とされた LET が診断可能となる。我々の場合は、トムソンパラボラ分光の軌跡も付加情報として与えることが出来るため、それらの 2 点から加速元素を絞り定める。

輝尽性蛍光体は、フェーディングおよびクエンチングの効果が存在していることが知られているので、定量式を構築するためには、GE 社製 IP (BAS IP-SR) で使われている蛍光物質の BaFBr:Eu に固有である蛍光特性を計測し、そこから定式化に必要なデータを計測しなければならない。また、IP は、市販のスキャナータイプ画像解析装置 (GE 社製 FLA 7000) を利用するために、その応答特性も理解しなければならない。そこで、今年度は HIMAC にて軽元素 (Carbon: 2,4,6 MeV/u) と重元素 (Xenon: 2,4,6 MeV/u) を IP に対して、元素 1 個が弁別できるほど極めて微量を照射し、その領域で得たデータにて、①LET をパラメータとした定式化に向けた IP の蛍光特性パラメータ、および②画像解析装置 (IP リーダ) の応答特性を評価することにした。

3. 今年度の成果と解析結果

HIMAC 中エネルギー・ビーム照射室のビームラインにて、IP に対して Carbon: 2,4,6 MeV/u、Xenon: 2,4,6 MeV/u を水平に照射した。Fig. 1 は、Carbon 6 MeV/u のショット後 15 分のデータである。Fig. 1 に示すように、IP リーダで得られた $50 \mu\text{m}/\text{pixel}$ の画像中に Carbon 1 個のトラックが記録されている。

このようなデータを、核種およびエネルギーを変えながら取得し、フェーディング効果をみるために照射後時間をゼロとして、照射後経過時間変化させながら IP リーダで読みだされた 2 次元的な 1 個 1 個のイオンのトラック画像を記録した。

グおよび、クエンチング係数などを精度よく計測し、IP に落とされる LET と IP の発光特性について定式化して行うとともに、BaFBr:Eu の重イオン入射時の発光に関する物理特性の理解も進めていきたい。

1.QST 関西研、 2.九州大学、 3.QST 放医研

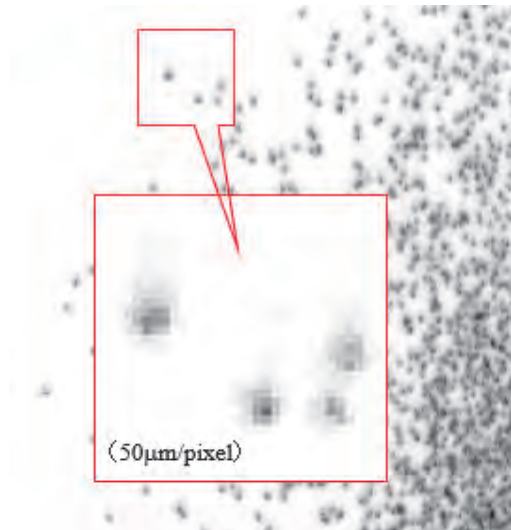


Fig.1 IP image with Carbon 6MeV/u

Fig. 2 に、Carbon 6 MeV/u の照射後経過時間(照射後 15 分、63 分、171 分後)の違いによる Carbon のトラック形状を示し、それらのデータから得られた照射後 15 分の輝度を 1 とした際に輝度が照射からの時間経過によってどのように 1 個当たりの Carbon の輝度が変わるかの実測値の例を Fig. 3 に示す。

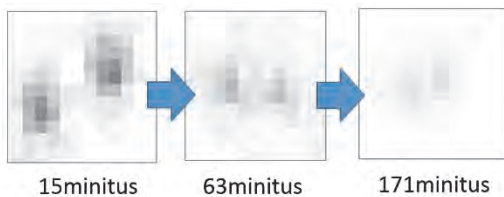


Fig.2 Fading effect of Carbon 6 MeV/u.

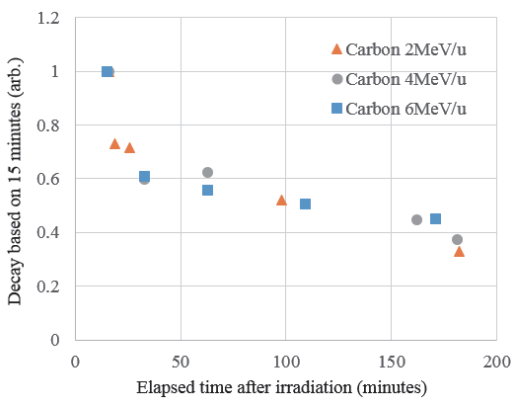


Fig.3 Fading curve of Carbon 2,4,6 MeV/u.

これらより、Carbon のフェーディングに関しては、エネルギー依存性がなく、同じような時定数によって減衰することが見て取れる。

今後は継続的に、HIMAC で照射できる様々な元素を利用して、重イオンが IP に照射される際のフェーディン

大強度重 RI ビーム粒子識別のための検出器開発

Detector development for particle identification of high-intensity heavy RI beam
(17H390)

銭廣十三^a、原田知也^a、松田洋平^b、寺嶋知^c、坂口治隆^d、
大田晋輔^e、堂園昌伯^e、川田敬太^e、石田駿野^b、笠松幸生^b、高田栄一^f
J. Zenihiro^a, T. Harada^a, Y. Matsuda^b, S. Terashima^c, H. Sakaguchi^d,
S. Ota^e, M. Dozono^e, K. Kawata^e, S. Ishida^b, K. Kasamatsu^b, and E. Takada^f

Abstract

For the experiments of unstable nuclei, the particle identification of RI beams is necessary, however, due to the radiation damage of the existing detectors it is difficult to fully utilize high-intensity and heavy RI beams which can be provided by heavy ion facilities like RIKEN, RIBF.

Recently we have developed a new scintillation detector using gaseous Xe. Since Xe has a relatively small work function (~ 20 eV), a good energy resolution is expected.

A test experiment using ^{132}Xe beam at NIRS, HIMAC has been performed in November 2017. The performance of the gaseous Xe scintillator was investigated. We report some preliminary results from the analysis of the obtained data.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究課題では、原子番号の大きな($Z\sim 50$)不安定核ビームの粒子識別が可能な新しい検出器の開発を行う。

これまで我々は安定核での中間エネルギー(~ 300 MeV/u)陽子弾性散乱測定による密度分布や中性子スキン厚の精密な抽出に成功してきた[1, 2, 4]。さらに不安定核においても同研究を行うべく様々な重イオン加速器施設において、不安定核ビームを用いた逆運動学での散乱測定の開発を行い、これに成功してきた[3, 4]。これにより不安定核における精密測定に研究の場を移しつつある。

近年、理研 RIBF を始めとして、世界各地で高エネルギー大強度重イオン加速器施設が始動しつつあり、これらを用いた精密不安定核反応実験(弾性、非弾性散乱等)が計画されている。不安定核の反応測定を行う場合、不安定核をビームとして用いなければならない。また核反応

の精密測定を実現するには反応事象の収量も多く必要となるため 100 kcps 以上の大強度不安定核ビームの使用が必要条件となる。ところが、既存の検出器では放射線損傷や遅い時間応答等による問題から、大強度で特に Z の大きい不安定核ビームを効率よく識別することが困難な状況にある。

そこで我々は、新しい重イオン用粒子識別用検出器として、希ガス Xe を用いたシンチレーション検出器の開発を進めている。Xe は発光波長が約 175 nm と短いものの、仕事関数が 20 eV 程度であり、発光過程も比較的速いため、エネルギーや時間分解能の良い検出器として期待されている[5]。しかし、Xe は発光波長が真紫外領域であり、常温でガス状態であるためシンチレーション光の集光や安定動作が比較的困難でもある。また、これまで高エネルギー重イオンビームに対する Xe ガスの応答はあまり研究されていないため、Xe ガスシンチレーション検出器の重イオンに対する性能評価を行う必要がある。

本研究課題のような新しい粒子検出器の開発研究は加速器施設が提供する重イオンビームの効率的な利用にもつながるため、非常に重要な役割を持つ。

2. 今年度の研究内容

2017 年 11 月に放医研 HIMAC、SB2 コースにおいて高エネルギーXeビームを用いたXeガス検出器の性能評価実験を行った。ビームにはシンクロトロンから供給実績のある $^{132}\text{Xe}@290, 400$ MeV/u を使用した。 $^{132}\text{Xe}@290$ MeV/u は大強度試験用として、 $^{132}\text{Xe}@400$ MeV/u は Be 標的との破碎反応による 2 次ビーム生成用として用いた。今回、Xe ガス検出器として、純度 99.999 % の Xe ガス(1~5 気圧)を Al で作られた筐体内に密閉したものをを用いた。筐体の左右に

取り付けられた厚さ 5 mm 厚の合成石英ガラスを透過したシンチレーション光を HAMAMATSU 社製の光電子増倍管 (PMT) R6041-406 を用いて読み出した。評価対象である Xe ガス検出器の他に、比較としてプラスチックシンチレータ(100 μm 厚)と Si 検出器(300 μm 厚)を配置し、不安定核ビームの粒子識別に必要なエネルギー損失と飛行時間の測定を行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

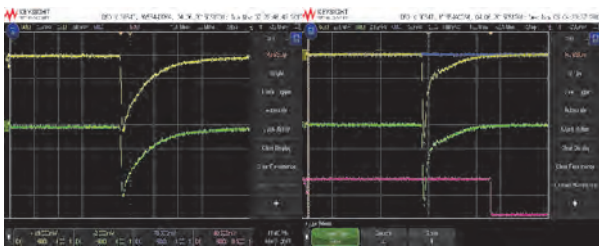


図 1: 1 気圧(左)と4気圧(右)の Xe ビーム @ 290 MeV/u に対する Xe ガス検出器の信号の様子。左右共に、100 ns/div.

図 1 は Xe ガスの圧力が 1 気圧と 4 気圧時の左右の PMT から得られた信号(それぞれ黄色、緑)の様子である。1 気圧に比べ 4 気圧では立ち下がり遅い成分が抑えられているのがわかる。圧力が高くなることで遅い脱励起発光過程もしくは再結合発光過程が抑制されていることが原因と思われるが理由は現時点では不明である。また、図 2 は、 $A/Z \sim 2.3$ 近傍の 2 次ビーム(~ 100 kpp)による、エネルギー損失と飛行時間のスペクトルである。縦軸は 4 気圧時の Xe ガス検出器中のエネルギー損失信号を QDC(CAEN, V792)で取得したデータ、横軸は TDC(CAEN, V1290)で取得した飛行時間(ToF)データである。様々な核種の粒子識別が出来ていることが見て取れる。特にエネルギー損失のデータから原子番号を導出した際の分解能を示したものが図 3 である。 $Z=53$ に対する分解能(ΔZ)はほぼ $0.2(\sigma)$ となり、隣の Z と 5σ での分離が可能であることを示している。

他検出器との比較や大強度でのデータ解析は現在進めており詳細は 2018 年 3 月の物理学学会や 6 月の国際会議において成果報告を予定している。

参考文献

- [1] H. Sakaguchi, et. al. Phys. Rev. C57, 1749 (1998).
 [2] J. Zenihiro, et. al. Phys. Rev. C82, 044611 (2010).

- [3] Y. Matsuda, et. al. Phys. Rev. C87, 034614 (2013).
 [4] H. Sakaguchi and J. Zenihiro, Prog. Part. Nucl. Phys., 97, 1-52 (2017).
 [5] M. Mimura, et. al. Jpn. J. Appl. Phys. 48, 076501 (2009)

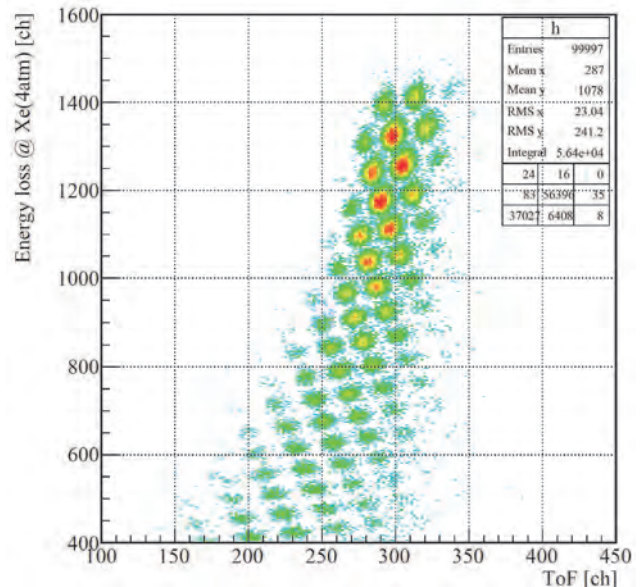


図 2: Xe ガス検出器のエネルギー損失と飛行時間の相関図による粒子識別の様子。

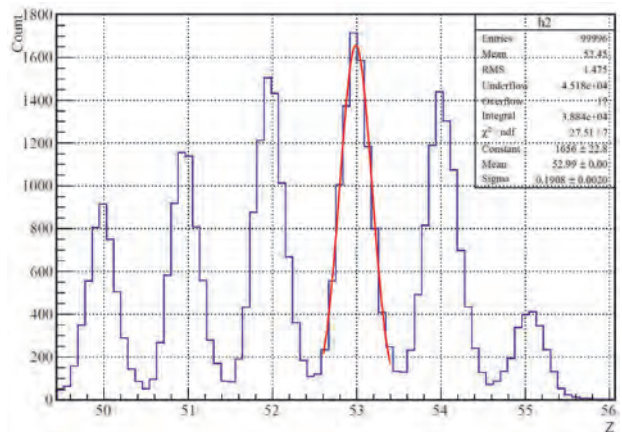


図 3: 4 気圧の Xe ガス検出器でのエネルギー損失情報から求めた原子番号の識別能(ΔZ)。

- 理化学研究所
- 東北大学 CYRIC
- 北京航空航天大学
- 大阪大学核物理研究センター
- 東京大学原子核科学研究センター
- 放射線医学総合研究所加速器物理工学部

Study of the Gamow-Teller transitions in ${}^6\text{He}$ with PANDORA system (17H391)

L. Stuhl,^{a,b} J. Gao,^{b,c} M. Sasano,^b K. Yako,^a Y. Kubota,^b Z. Yang,^b J. Zenihiro,^b
V. Panin,^b Z. Korkulu,^b E. Takada,^d H. Baba,^b and T. Uesaka^b

Abstract

The Gamow-Teller transitions of ${}^6\text{He}$ were investigated using charge-exchange (p,n) reactions in inverse kinematics at 123 MeV/nucleon incident energy. A new low-energy neutron detector, PANDORA (Particle Analyzer Neutron Detector Of Real-time Acquisition), with online pulse shape discrimination capability was also commissioned. The very preliminary results are reported.

1. Introduction

The properties of nuclear structures and underlying interactions are clearly changing when the proton-neutron asymmetry is increasing. We started a program at RIKEN Radioactive Isotope Beam Factory (RIBF) aiming to study the spin-isospin responses, specially the Gamow-Teller resonances, of light drip line nuclei. An experiment [1] with 5 days of beam time at RIBF was approved to investigate ${}^8\text{He}$, ${}^{11}\text{Li}$ and ${}^{14}\text{Be}$.

The charge-exchange reactions at intermediate beam energies and small angles can selectively excite Gamow-Teller (GT) states up to high excitation energies in the final nucleus. Therefore, (p,n) reactions in inverse kinematics applying the missing mass reconstruction [2] provide the best and efficient tool to study the B(GT) strengths values of unstable isotopes in a wide excitation energy region, without Q-value limitation. The technique of inverse kinematics enables the (p,n) reactions on exotic nuclei with high luminosity. In this method, neutron detectors are used to measure the time-of-flight of low-energy recoil neutrons from a few hundred keV to a few MeV. This approach has been successfully applied to study the Gamow-Teller strength distribution from ${}^{56}\text{Ni}$ [3] and ${}^{132}\text{Sn}$ [4] isotopes.

As a pilot measurement of the mentioned RIBF experimental program, we studied the case of ${}^6\text{He}$ at HIMAC facility in Chiba, to investigate the GT transitions in ${}^6\text{He}$ and commission our new, plastics scintillator based low-energy neutron detector PANDORA (Particle Analyzer Neutron Detector Of Real-time Acquisition) [5] and its pulse shape discrimination (PSD) capability.

2. Experimental setup

Figure 1 shows the layout of the experimental setup at the secondary beam course, SB2, of HIMAC.

In the experiment, a secondary beam of ${}^6\text{He}$ at 123 MeV/nucleon was produced through fragmentation reaction with a 160 MeV/nucleon primary beam of ${}^{11}\text{B}$. The resulting cocktail beam had a total intensity of 2×10^4 particles/second, containing ${}^6\text{He}$ with a purity of 96%. The particle identification of the beam particle was performed on an event-by-event basis by using the

energy loss information in the 2-mm thick SBT plastic scintillator.

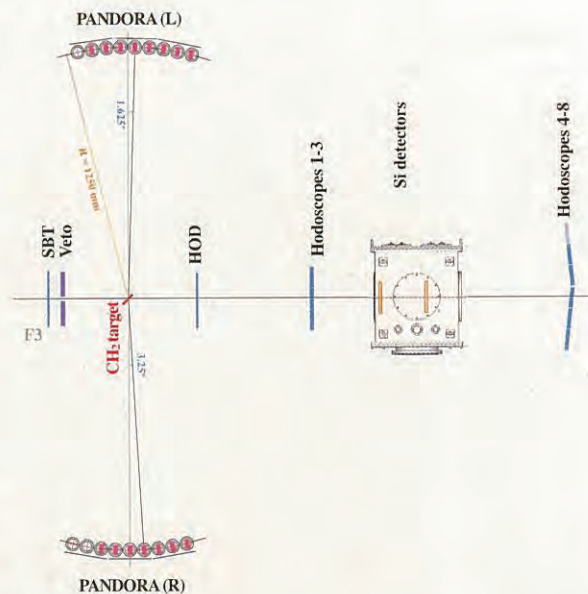


Fig. 1. The experimental setup

The secondary beam was impinged on a polyethylene target with a thickness of 5 mm (rotated in 45° , resulting an effective thickness of 7 mm). The low-energy recoil neutrons were detected by using 15 PANDORA scintillator bars surrounding the target in 1.25 m distance on left and right side, covering the laboratory angle range of 75° - 99° . A very low energy threshold was used to avoid losing of neutron events. The hodoscope detector bars (HOD, Hodoscopes 1-3 and Hodoscopes 4-8) were placed downstream the target for the purpose to identify the reaction residues produced from the (p,n) reaction from the incident ${}^6\text{He}$ particles. Depending on the excitation energy, the daughter nucleus, i.e. ${}^6\text{Li}$, decay into multiple reaction residues of light nuclei such as protons, neutrons, tritons, and so on. With the aim to distinguish such events, the hodoscope setup consisted of three layers; the first layer (HOD) was used to identify ${}^6\text{Li}$ only, while the other two layers, Hodoscopes 1-3 and Hodoscopes 4-8, were segmented so as to detect light nuclei. The ${}^6\text{Li}$ events were clearly separated from the unreacted events.

As a parasitic setup, the silicon detector setup developed for heavy-ion proton experiments at SAMURAI spectrometer of RIKEN RIBF was also installed between the hodoscope detectors.

3. Pulse shape discrimination of PANDORA

By using PANDORA with programmable digitizers employed in the digital data acquisition system, we were capable to detect neutrons having kinetic energies of a few ten keV. CAEN 1730 (14-bit, 500 MS/s) Flash ADC Waveform Digitizers are used. The pulse shape discrimination is based on the PSD parameter, which is the ratio of the integrated charge in the tail region of the signal and the total charge integrated over the whole signal. Defining PSD_{mean} value as the arithmetic mean of PSD values of two single-end readouts of each PANDORA bar, separation of neutron- and gamma-like events was possible. The scatterplot of PSD_{mean} vs. time-of-flight provides qualitative way to confirm the PSD capability. Figure 2 shows the PSD capability of PANDORA using EJ-299-33M plastic scintillator bars.

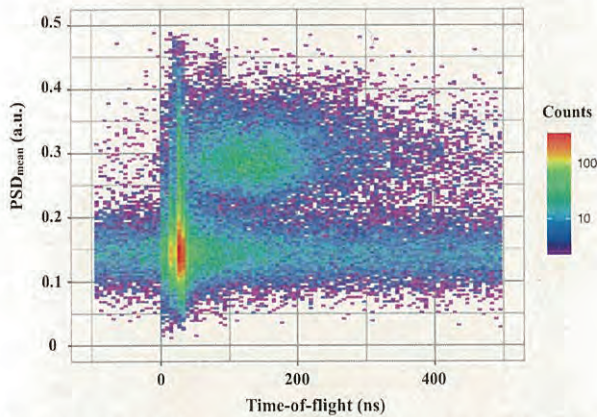
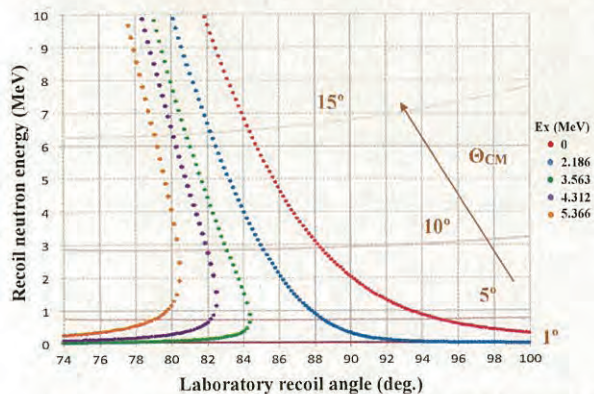


Fig. 2. The PSD_{mean} vs. time-of-flight correlation of a PANDORA bar. The sharp peak in small ToF region corresponds to gamma rays, while the distribution in the higher ToF and larger PSD_{mean} range represents the neutron-like events.

4. Preliminary results

From the measured neutron time-of-flight and recoil angle the excitation energy of the residual nucleus can be



reconstructed. Figure 3 shows the calculated kinematical correlations for the ${}^6\text{He}(p,n)$ charge-exchange reaction.

Fig. 3. Correlations between recoil neutron energy and laboratory kinematics for fixed excitation energies.

Selecting the incident ${}^6\text{He}$ particles and requiring the identification of ${}^6\text{Li}$ reaction residue produced from the reaction, a clear kinematical correlation can be seen on the Fig. 4 (a) scatter plot. This, matches with the calculated curve and corresponds to transitions to the ground state in ${}^6\text{Li}$. After gating on neutron-like events by the PSD_{mean} parameter, the improvement of the kinematic locus in Fig. 4 (b) presents the effectiveness of PANDORA and its PSD capability.

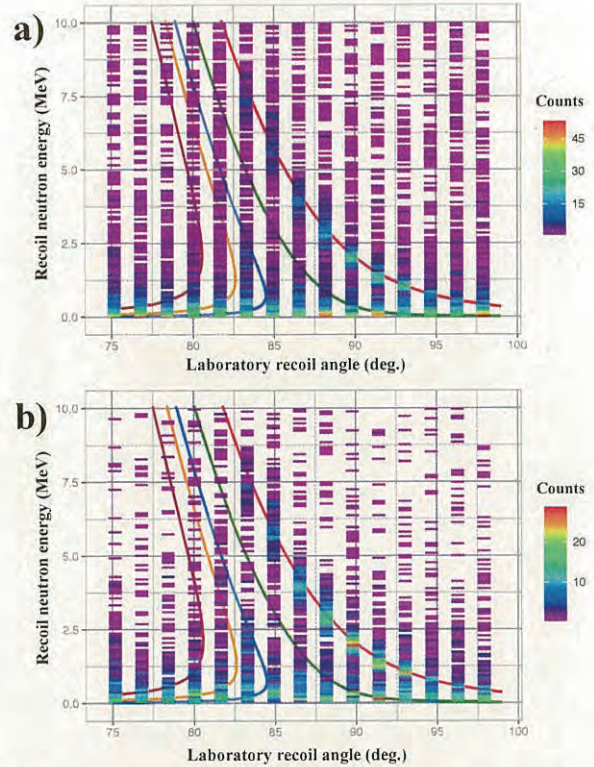


Fig. 4. Neutron spectra as functions of both recoil neutron energy and recoil angle in the ${}^6\text{He}(p,n)$ reaction with- out gating on neutron-like events (a) and with gate on neutron-like events (b).

The data shown here were accumulated within nine hours, further analysis with larger statistics is in progress.

This work was supported by KAKENHI 16H06716 and the Japan Society for the Promotion of Science.

References

- [1] L. Stuhl et al., RIKEN Accelerator Progress Report 48, 54 (2015).
- [2] M. Sasano et al., Phys. Rev. Lett. 107, 202501 (2011).
- [3] M. Sasano et al., Phys. Rev. C 86, 034324 (2012).
- [4] PhD thesis of J. Yasuda, Dept. of Physics, Kyushu University (2017).
- [5] L. Stuhl et al., Nucl. Instr. Meth. A 866, 164 (2017).

^{a)} Center for Nuclear Study, Univ. of Tokyo

^{b)} RIKEN Nishina Center

^{c)} School of Physics, Peking University

^{d)} National Institute of Radiological Sciences

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)

(16L104)

Okonogi N, Wakatsuki M, Kato S, et al.: Long-term Outcomes of Carbon-ion Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. *Anticancer Res* 38, 457-63 (2018).

Okonogi N, Wakatsuki M, Kato S, et al.: Clinical outcomes of carbon ion radiotherapy with concurrent chemotherapy for locally advanced uterine cervical adenocarcinoma in a phase 1/2 clinical trial (Protocol 1001). *Cancer Med*, doi: 10.1002/cam4.1305. (2018).

(17L106)

Kasuya G, Ishikawa H, Tsuji H, et al.: Cancer-specific mortality of high-risk prostate cancer after carbon-ion radiotherapy plus long-term androgen deprivation therapy. *Cancer Sci* 108, 2422-9 (2017).

Kasuya G, Ishikawa H, Tsuji H, et al.: Significant impact of biochemical recurrence on overall mortality in patients with high-risk prostate cancer after carbon-ion radiotherapy combined with androgen deprivation therapy. *Cancer* 122, 3225-31 (2016).

(17J123)

Sai S, Suzuki M, Kim EH, Hayashi M, Vares G, Yamamoto N, Miyamoto T: Effects of carbon ion beam alone or in combination with cisplatin on malignant mesothelioma cells in vitro. *Oncotarget* (<https://doi.org/10.18632/oncotarget.23756>) (2017).*

(16J132)

Imaizumi H, Minami K, Nishihara A, Minami K, Koizumi M, Hieda M, Matsuura N, Hieda M: X-ray-enhanced cancer cell migration requires the linker of nucleoskeleton and cytoskeleton complex. *Cancer Sci* 109, 1158-65 (2018).

Minami K, Hamada Y, Kawaguchi N, Mori S, Yokoyama Y, Oki Y, Adachi T, Kondo R, Shishido A, Matsushita Y, Usuki T, Manabe M, Koizumi M, Ogawa K, Yamamoto H: X-ray and Carbon Ion Beam Irradiation Inhibited Angiogenesis via Integrin Up-regulation. *Nano Biomed* 9, 94-104 (2017).

(17J175)

Sato K, Nitta N, Aoki I, Imai T, Shimokawa T: Repeated photon and C-ion irradiations in vivo have different impact on alteration of tumor characteristics. *Scientific Rep* 8, 1458 (2018).

Sato K, Azuma R, Imai T, Shimokawa T: Enhancement of mTOR signaling contributes to

acquired X-ray and C-ion resistance in mouse squamous carcinoma cell line. *Cancer Sci* 108, 2004-10 (2017).

(16J301)

Pacelli C, Selbmann L, Moeller R, Zucconi L, Fujimori A, Onofri S: Cryptoendolithic Antarctic black fungus *Cryomyces antarcticus* irradiated with accelerated helium ions: survival and metabolic activity, DNA and ultrastructural damage. *Front Microbiol* 8, 2002 (2017).

(15J314)

Gerelchuluun A, Maeda J, Manabe E, Brents CA, Sakae T, Fujimori A, Chen DJ, Tsuboi K, Kato TA: Histone Deacetylase Inhibitor induced Radiation Sensitization Effects on Human Cancer cells after Photon and Hadron Radiation Exposure. *Int J Mol Sci* 19, 496 (2018).

Sunada S, Cartwright IM, Hirakawa H, Fujimori A, Uesaka M, Kato TA: Investigation of Relative Biological Effectiveness and uniform isobiological effects in Clinical Carbon SOBP beam in DNA repair deficient CHO cells. *Oncol Lett* 13, 4911-6 (2017).

(16J321)

Autsavapromporn N, Liu C, Konishi T: Impact of Co-Culturing with Fractionated Carbon-Ion-Irradiated Cancer Cells on Bystander Normal Cells and Their Progeny. *Radiat Res* 188, 335-41 (2017).

(15J410)

Moeller R, Raguse M, Leuko S, Berger T, Hellweg CE, Fujimori A, Okayasu R, Horneck G, the STARLIFE Research Group: STARLIFE-An International Campaign to Study the Role of Galactic Cosmic Radiation in Astrobiological Model Systems. *Astrobiology* 17, 101-9 (2017).*

(16J418)

Allen CP, Hirakawa H, Izumi-Nakajima N, Moore S, Nie J, Sharma N, Sugiura M, Hoki Y, Araki R, Abe M, Okayasu R, Fujimori A, Nickoloff JA: Low- and High-LET Ionizing Radiation Induces Delayed Homologous Recombination that Persists for Two Weeks before Resolving. *Radiat Res* 188, 82-93 (2017).

(17J421)

Shiraishi I, Shikazono N, Suzuki M, Fujii K, Yokoya A: Efficiency of radiation-induced base lesion excision and the order of enzymatic treatment. *Int J Radiat Biol* 93, 295-302 (2017).

Sai S, Suzuki M, Kim EH, Hayashi M, Vares G, Yamamoto N, Miyamoto T: Effects of carbon ion beam alone or in combination with cisplatin on malignant mesothelioma cells in vitro. *Oncotarget* (<https://doi.org/10.18632/oncotarget.23756>)

- (2017).*
- (17J422)
Moeller R, Raguse M, Leuko S, Berger T, Hellweg CE, Fujimori A, Okayasu R, Horneck G, the STARLIFE Research Group: STARLIFE-An International Campaign to Study the Role of Galactic Cosmic Radiation in Astrobiological Model Systems. *Astrobiology* 17, 101-9 (2017).*
- (15J472)
Matuo Y, Izumi Y, Furusawa Y, Shimizu K: Biological effects of carbon ion beams with various LETs in budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res Fund Mol Mech Mutagen* 810, 45-51 (2017).
- (15J488)
Srimawong P, Sawajiri M, Terato H, Maruyama K, Tanimoto K: Effects of irradiation on bone invasion of breast cancer cells. *J Thai Assoc Radiat Oncol* 23, 23-33 (2017).
- (17J503)
松山知樹、戎崎俊一、和田智之、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 25, 73-4 (2017).
- (16H005)
Yonai S, Arai C, Shimoyama K, Fournier-Bidoz N: Experimental evaluation of dosimetric characterization of GAFCHROMIC EBT3 and EBT-XD films for clinical carbon ion beams. *Radiation Protection Dosimetry*, <https://doi.org/10.1093/rpd/ncy006> (2018).
- (16H028)
Mizushima K, Furukawa T, Iwata Y, Hara Y, Saotome N, Saraya Y, Tansho R, Sato S, Fujimoto T, Shirai T, Noda K: Performance of the HIMAC beam control system using multiple-energy synchrotron operation. *Nucl Instr and Meth B* 406, 347-51 (2017).
Fujimoto T, Iwata Y, Matsuba S, Fujita T, Sato S, Shirai T, Noda K: Emittance matching of a slow extracted beam for a rotating gantry. *Nucl Instr and Meth B* 406, 229-32 (2017).
- (15H093)
Du H, Fukuda M, Nishimura D, Takechi M, Suzuki T, Tanaka Y, Kato I, Tanaka M, Abe K, Izumikawa T, Oikawa H, Ohtsubo T, Ohno J, Kanke Y, Kikuchi H, Kitagawa A, Sato S, Sayama U, Shimaya J, Suzuki S, Takeuchi Y, Takemoto T, Tadano N, Tamura R, Nagumo J, Nishizuka K, Fukuda S, Hori K, Matsunaga S, Mizukami A, Mihara M, Miyata E, Murooka D, Yamaoka S, Yamaguchi T: Nuclear structure of $^{15,16}\text{C}$ via reaction cross-section measurements. *Acta Physica Polonica B* 48, 473-9 (2017).
- Tanaka M, Fukuda M, Nishimura D, Takechi M, Suzuki S, Du H, Tanaka Y, Aoki K, Fukuda S, Honma A, Izumikawa T, Kamisho Y, Kanda N, Kato I, Kanke Y, Kitagawa A, Kohno J, Machida M, Matsuta K, Mihara M, Miyata E, Morita Y, Muraoka J, Murooka D, Nagai T, Nagashima M, Ohnishi K, Ohno J, Ohtsubo T, Oikawa H, Sato S, Shimamura H, Sugihara T, Suzuki T, Tadano N, Takagaki R, Takei Y, Takenouchi A, Yagi S, Yamaguchi T, Yamaki S, Yamaoka S: Reaction Cross Sections for $^{13-15}\text{B}$ and One-neutron Halo in ^{14}B . *Acta Physica Polonica B* 48, 461-6 (2017).
- Miyata E, Takechi M, Ohtsubo T, Fukuda M, Nishimura D, Abe K, Aoki K, Ikeda A, Izumikawa T, Oikawa H, Ohnishi K, Ohmika S, Kato I, Kanke Y, Kanda N, Kanbe R, Kikuchi H, Kitagawa A, Sato S, Shimamura H, Shimaya J, Suzuki S, Suzuki T, Takagaki R, Takahashi H, Takei Y, Takeuchi Y, Takenouchi T, Tadano N, Tanaka M, Tanaka Y, Chikaato K, Du H, Nagumo J, Nishizuka K, Nishimura T, Fukuda S, Machida M, Mizukami A, Mihara M, Muraoka J, Yagi S, Yamaoka S, Yamaguchi T, Yokoyama K: Development of high resolution TOF detector for RI beams using Cherenkov radiation. *Acta Physica Polonica B* 48, 409-14 (2017).
- (17H138)
楠本多聞、森豊、金崎真聡、小田啓二、山内知也、誉田義英、藤乗幸子、ミッシェルフロム、ジョンエマニュエルグロエ、小平聡、北村尚、レミバリオン: PADC 飛跡検出器の放射線高感受性部に見られる段階的な損傷形成、放射線化学 103, 41-5 (2017).
楠本多聞、寺下佳孝、森豊、金崎真聡、小田啓二、山内知也、小平聡、北村尚、誉田義英、藤乗幸子、ジアット EL バイタ、ニコラアーバ、クアantanラフィ、レミバリオン、ジョンエマニュエルグロエ、ミッシェルフロム: 高感度飛跡検出器 PADC 中に形成されるイオントラックの特徴、放射線 42,3, 73-82 (2017).
- (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. *J Radiat Prot Res* 41, 344-9 (2016).
- (15H262)
Sun Y, Park A, Pyon S, Tamegai T, Kitamura H: Symmetry-un-protected nodes or gap minima in s_{++} state of FeSe single crystal. *Phys Rev B* 96, 140505R (2017).
- (16H277)
Nakajima H, Maeda Y, Uchida H, Tanaka T, Tsunemi H, Hayashida K, G. Tsuru T, Dotani T,

- Nagino R, Inoue S, Ozaki M, Tomida H, Natsukari C, Ueda S, Mori K, Yamauchi M, Hatsukade I, Nishioka Y, Sakata M, Beppu T, Honda D, Nobukawa M, S. Hiraga J, Kohmura T, Murakami H, K. Nobukawa K, Bamba A, Doty JP, Iizuka R, Sato T, Kurashima S, Nakaniwa N, Asai R, Ishida M, Mori H, Soong Y, Okajima T, Serlemitsos P, Tawara Y, Mitsuishi I, Ishibashi K, Tamura K, Hayashi T, Furuzawa A, Sugita S, Miyazawa T, Awaki H, D. Miller E, Yamaguchi H: In-orbit performance of the soft X-ray imaging system aboard Hitomi (ASTRO-H). Publications of the Astronomical Society of Japan (in press).
- (17H285)
Yoshida E, Tashima H, Shinaji T, Shimizu K, Wakizaka H, Mohammadi A, Nishikido F, Yamaya T: Development of a whole-body dual ring OpenPET for in-beam PET. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci* 1, 293-300 (2017).
- (15H301)
Kobayashi Y, Yamada Y, Kubo MK, Mihara M, Sato W, Miyazaki J, Nagatomo T, Takahashi K, Tanigawa S, Sato Y, Natori D, Suzuki M, Kobayashi J, Sato S, Kitagawa A: Chemical reactions of localized Fe atoms in ethylene and acetylene matrices at low temperatures using in-beam Mössbauer spectroscopy. *Hyperfine Interactions* 239, 18 (2018).
- (16H315)
Hirata Y, Watanabe K, Uritani A, Yamazaki A, Koba Y, Matsufuji N, Yanagida T, Fukuda K: Correction of quenching effect of a small size OSL dosimeter using Eu:BaFBr and Ce:CaF₂. *Radiat Meas* 106, 246-51 (2017).
Hirata Y, Watanabe K, Yoshihashi S, Uritani A, Koba Y, Matsufuji N, Yanagida T, Toshito T, Fukuda K: Particle Dependence of Quenching Effect in an Optical-Fiber-Type Optically Stimulated Luminescence Dosimeter. *Sensors and Materials* 29, 1455-64 (2017).
- (16H319)
Chartier L, Tran LT, Bolst D, Guatelli S, Pogossov A, Prokopovich DA, Reinhard MI, Perevertaylo V, Anderson S, Beltran C, Matsufuji N, Jackson M, Rosenfeld AB: Microdosimetric applications in proton and heavy ion therapy using silicon microdosimeters. *Radiation Protection Dosimetry*. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx226> (2017).
Tran LT, Chartier L, Prokopovich DA, Bolst D, Povoli M, Summanwar A, Kok A, Pogossov A, Petasecca M, Guatelli S, Reinhard MI, Lerch M, Nancarrow M, Matsufuji N, Jackson M, Rosenfeld AB: Thin Silicon Microdosimeter utilizing 3D MEMS Fabrication Technology: Charge Collection Study and its application in mixed radiation fields. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 65, 467-72 (2018).
- Tran LT, Bolst D, Guatelli S, Pogossov A, Petasecca M, Michael LFL, Chartier L, Prokopovich DA, Reinhard MI, Povoli M, Kok A, Perevertaylo VL, Matsufuji N, Kanai T, Jackson M, Rosenfeld AB: The relative biological effectiveness for carbon, nitrogen and oxygen ion beams using passive and scanning techniques evaluated with fully 3D silicon microdosimeters. *Med Phys* 45, 2299-308 (2018).
- Tran LT, Chartier L, Bolst D, Davis J, Prokopovich DA, Pogossov A, Guatelli S, Reinhard MI, Petasecca M, Michael LFL, Matsufuji N, Povoli M, Summanwar A, Kok A, Jackson M, Rosenfeld AB: In-field and out-of-file application in ¹²C ion therapy using fully 3D silicon microdosimeters. *Radiat Meas* 115, 55-9 (2018).
- (15H341)
Fujiwara T, Mitsuya Y, Takahashi H: Radiation imaging with glass gas electron multipliers (G-GEMs). *Nucl Instr and Meth A* 878, 40-9 (2018).
- (15H346)
Takechi S, Mitsunashi T, Miura Y, Miyachi T, Kobayashi M, Okudaira O, Shibata H, Fujii M, Okada N, Murakami T, Uchihori Y: Research on output signal of piezoelectric lead zirconate titanate detector using Monte Carlo method. *Nucl Instr and Meth A* 858, 69-72 (2017).
- (16H356)
Nakauchi D, Koshimizu M, Okada G, Koba Y, Fukuda K, Fujimoto Y, Kawaguchi N, Asai K, Yanagida T: LET dependence of TSL properties in Ce:LiCaAlF₆ crystals. *Nucl Instr and Meth B* 409, 23 (2017).
- (17H381)
Koyama A, Miyoshi H, Shimazoe K, Otaka Y, Nitta M, Nishikido F, Yamaya T, Takahashi H: Radiation stability of an InGaZnO thin-film transistor in heavy ion radiotherapy. *Biomedical Physics and Engineering Express* 045009, doi.org/10.1088/2057-1976/aa78ae (2017).
- (17H387)
Kajimoto T, Tanaka K, Endo S, Hamano T, Takada M: Light output due to cosmic-ray muons for an EJ301 scintillator of 12.7 cm in diameter and length. *Nucl Instr and Meth A* 880, 53-7 (2018).

会議のプロシーディング等 (Proceedings)

(16J298)

Ohgami M, Takai N, Watanabe M, Ando K, Uzawa A, Hirayama R: Effect of n-methyl-d-aspartate receptor antagonist on radiation-induced gut injuries in mice. RAD2017; 5th Conf on Radiat Appl in Various Fields of Research 2, 6-10 (2017).

(16H028)

藤本哲也, 岩田佳之, 藤田敬, 佐藤眞二, 白井敏之: Beam commissioning for carbon-ion radiotherapy by a rotating gantry. Proc of 14th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan, p.897 (2016).

(17H189)

Terasawa K, Fuse T, Katsuta M, Kishimoto Y, Kitamura H, Komiyama T, Kubo H, Masuda D, Matsumoto H, Miuchi K, Nagamatsu A, Saito K, Sasaki S, Takahashi K, Tanimori T, Tawara H: Space dosimetry with a three-dimensional gas tracking detector, Space Utilization Research 32 (in press).

Terasawa K, Doke T, Fuse T, Katsuta M, Kishimoto Y, Kitamura H, Komiyama T, Kubo H, Masuda D, Matsumoto H, Miuchi K, Nagamatsu A, Saito K, Sasaki S, Takahashi K, Tanimori T, Tawara H: Development of Position Sensitive Tissue Equivalent Proportional Counter (PS-TEPC) as an active space dosimeter. Space Utilization Research 31, SUS31-G17 (2017).

Kishimoto Y, Sasaki S, Saito K, Takahashi K, Terasawa K, Miuchi K, Nagamatsu A, Katsuta M, Fuse T, Matsumoto H, Tanimori T, Kubo H, Uchihori Y, Kitamura H: Experiment on board the International Space Station using Position Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber "PS-TEPC". ISRD2018, Int Symp on Radiation Detectors and Their Uses (2018).

寺沢和洋、身内賢太朗、窪秀利、谷森達、佐々木慎一、俵裕子、高橋一智、齋藤究、岸本祐二、松本晴久、込山立人、布施哲人、永松愛子、榊田大輔、勝田真登、北村尚: ISS 内における宇宙放射線線量計測用・位置有感生体組織等価物質比例計数箱 (PS-TEPC) の開発. 第31回宇宙環境利用シンポジウム、宇宙科学研究所 (2018).

(18H252)

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-sections and thick target neutron yields on carbon bombarded with 430 MeV/nucleon carbon ions. JAEA-Conf 2016-004, 171-6 (2016).

(17H290)

Shimizu H, Sato W, Mihara M, Fujisawa T, Fukuda M, Matsuta K: Observation of vacancy-hydrogen complexes and vacancy-type defects in ZnO. Proc Specialists' Meeting on "Nuclear Spectroscopy and Condensed Matter Physics Using Short-Lived Nuclei", KURRI-EKR-18, 20-3 (2017).

Sugihara T, Mihara M, Shimaya J, Matsuta K, Fukuda M, Iwakiri S, Ohno J, Tanaka M, Yamaoka S, Watanabe K, Tanaka Y, Du H, Onishi K, Yagi S, Kambayashi S, Yanagihara R, Nakamura S, Hori T, Minamisono T, Nishimura D, Izumikawa T, Ozawa A, Ishimashi Y, Kitagawa A, Sato S, Torikoshi M, Momota S: NMR of short-lived β -emitter ^{12}N implanted in water and its new applicability. Proc Specialists' Meeting on "Nuclear Spectroscopy and Condensed Matter Physics Using Short-Lived Nuclei", KURRI-EKR-18, 29-35 (2017).

Mihara M, Yamaoka S, Tanaka M, Tanaka Y, Du H, Sugihara T, Kambayashi S, Onishi K, Yagi S, Yanagihara R, Hori T, Nakamura S, Fukuda M, Matsuta K, Minamisono T, Kitagawa A, Sato S: Beta-NMR of ^8Li in Li-ion battery materials. Proc Specialists' Meeting on "Nuclear Spectroscopy and Condensed Matter Physics Using Short-Lived Nuclei", KURRI-EKR-18, 36-40 (2017).

(15H301)

Kobayashi Y, Yamada Y, K. Kubo M, Mihara M, Sato W, Miyazaki J, Nagatomo T, Takahashi K, Tanigawa S, Sato Y, Natori D, Suzuki M, Kobayashi J, Sato S, Kitagawa A: Chemical reactions of localized Fe atoms in ethylene and acetylene matrices at low temperatures using in-beam Mössbauer spectroscopy. Int Conf of the Applications of Mössbauer Effect (ICAME2017), Saint Petersburg (2017).

Kobayashi Y, Yamada Y, Tanigawa S, Mihara M, K. Kubo M, Sato W, Miyazaki J, Nagatomo T, Sato Y, Natori D, Suzuki M, Kobayashi J, Sato S, Kitagawa A: Chemical states of localized Fe atoms in ethylene matrices using in-beam Mössbauer spectroscopy. 2nd Mediterranean Conference of the Applications of Mössbauer Effect (MECAME2016), Croatia (2016).

(15H349)

Iyono A, GRAINE collaboration: Cosmic ray nuclei detection in the balloon borne nuclear emulsion gamma ray telescope flight in Australia (GRAINE 2015). XIX Int Symp on Very High Energy Cosmic Ray Interactions (ISVHECRI 2016), EPJ Web Conf, Vol. 145 (2017).

Iyono A, GRAINE collaboration: Measurement of Cosmic Ray Nuclei with GRAINE2015. Proc 35th Int Cosmic Ray Conf (ICRC 2017), Korea (2017).

(17H381)

Koyama A, Shimazoe K, Miyoshi H, Otaka Y, Nitta M, Nishikido F, Yamaya T, Takahashi H: Stability of IGZO based Thin Film Transistors under Heavy Ion Irradiation. IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, Atlanta, USA, 2573 (2017).

学会及び研究会等での発表
(Presented at meetings)

(16L102)

小藤昌志、他：シンポジウム「口腔がん治療における放射線治療の現状と今後」口腔がんの重粒子線治療. 第36回日本口腔腫瘍学会総会、新潟、2018.01.

小藤昌志：ワークショップ「粒子線 systematic review と先進医療」. 頭頸部癌日本放射線腫瘍学会第30回学術大会、大阪、2017.11.

小藤昌志、他：本邦における頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線治療—多施設後ろ向き観察研究 (J-CROS1402HN) の結果—. 第137回日本医学放射線学会北日本地方会、仙台、2017.10.

小藤昌志、他：鼻副鼻腔腫瘍に対する重粒子線治療—多施設共同後ろ向き観察研究—. 第53回日本医学放射線学会秋季臨床大会、松山、2017.9.

(17L106)

Kausya G: Prognostic Factors in High-Risk Prostate Cancer after Carbon-Ion Radiotherapy Combined with Long-Term Androgen Deprivation Therapy. PTCOG56, Yokohama, 2017. 5.

(15J104)

Vares G: Characterizing and Targeting Cancer Stem Cells in Challenging Cancer Models. Colorado State University. 2017.

Vares G, Saintigny Y, Sai S, Sugawara H, Nakajima T: Targeting cancer stem cells with microRNA therapeutics and particle radiation in challenging cancer models. Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. Washington DC, 2017.

Vares G, Saintigny Y, Sai S, Sugawara H, Nakajima T: Targeting cancer stem cells with microRNA therapeutics and particle radiation in challenging cancer models. 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Yokohama, 2017.

(16J111)

Shimokawa T: Protons and carbon ions for a combination of radio- and immunotherapy. PTCOG56, Chiba, 2017.5.

Shimokawa T: Charged particles for a combination

of radio- and immunotherapy. 43rd Annual Meeting of the European Radiation Research Society / 20th Annual Meeting of Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung, Essen, Germany, 2017.9.

(16J114)

安井智洋, 高橋豊, 皆巳和賢, 玉利慶介, 林和彦, 大谷啓祐, 瀬尾雄二, 磯橋文明, 小泉雅彦, 小川和彦: 炭素イオン照射と二重チェックポイント免疫阻害剤による局所および遠隔の抗腫瘍効果の向上. 第20回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム in 奈良、奈良、2018.2.

(16J116)

Wozny AS: Cancer stem cells and radioresistance. 13th CIRFA, Lyon, France, 2017.12.

Wozny AS: Role of HIF-1 α in the resistance of Cancer Stem Cells to photon and carbon ion irradiations, Okinawa, 2017.6.

Wozny AS, Guy JB, Malesys C, Beuve M, Nakajima T, Vares G, Saintigny Y, Alphonse G, Rodriguez-Lafrasse C: Role of HIF-1 α in the resistance of cancer stem cells from head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) to photon and carbon ion irradiations. Forum de la recherche en Cancérologie, CLARA Lyon, France, 2017.4.

Wozny AS, Beuve M, Saintigny Y, Nakajima T, Vares G, Alphonse G, Rodriguez-Lafrasse C: Role of HIF-1 α in the resistance of Cancer Stem Cells to photon and carbon ion irradiations. 15th Int Wolfsberg Meeting 2017, Ermatingen, Switzerland, 2017.6.

(17J123)

崔星、鈴木雅雄：肝癌幹細胞に対する炭素線単独或いは Sorafenib との併用による In Vitro、In Vivoにおける殺傷効果. 第53回日本肝癌研究会、東京、2017.7.

崔星、鈴木雅雄：炭素線照射と化学療法との併用による肝内胆管癌幹細胞に対する殺傷効果. 第60回日本放射線影響学会、千葉、2017.10.

崔星、鈴木雅雄：炭素線とシスプラチンとの併用による悪性中皮腫細胞への殺傷効果. 第76回日本癌学会、横浜、2017.9.

崔星、林光弘、堀本義哉、鈴木雅雄：HER2 陽性乳癌幹細胞に対する炭素線と分子標的薬 Lapatinib との併用による殺傷機序. 第22回日本乳癌学会、福岡、2017.7.

崔星：miRNA 200c mimic Sensitizes Pancreatic Cancer Stem Cells to Heavy Ion Irradiation. 第43回内藤コンファレンス、札幌、2017.6.

Sai S, Suzuki M, Fujimori A: Basic Study of Carbon Ion Radiotherapy Focused on Cancer Stem Cells. 5th Int. Symposium on Space Radiation and Particle Radiotherapy, Suzhou, China, 2017.5.

Sai S, Suzuki M, Ogawa Y, Matsumoto K.: Translational Research in Carbon Ion

- Radiotherapy Focuses on Cancer Stem Cells. 2nd Symposium of the Medical Particle Beam Research, Korea, 2017.6.
- Sai S: Cutting-edge Basic Biological Research of Heavy Ion Radiotherapy Focused on Cancer Stem Cells. 86th Biomedical Seminar in Tongji University School of Medicine, Shanghai, 2017.5.
- Sai S: Advantage of Carbon Ion Radiotherapy in Targeting Radioresistant Cancer Stem Cells. Collaboration workshop on RI and heavy-ion sciences, Seoul, 2017.10.
- Sai S: Basic and Recent Translational Research in Heavy Ion Radiobiology. Korea Society of Radiation Bioscience Spring Conference, Seoul, 2017.11.
- (16J132)
- 沖裕也、皆巳和賢、山本浩文、小泉雅彦: 放射線と DRD1 agonist の併用ががん遊走・浸潤能に与える影響. 日本放射線腫瘍学会第 55 回生物部会学術大会、名古屋、2017.6.
- 皆巳和賢、沖裕也、安井智洋、佐野圭祐、高橋豊、玉利慶介、大谷啓佑、瀬尾雄二、磯橋文明、小泉雅彦、小川和彦: 重粒子線のがん転移能に与える影響. 第 60 回日本放射線影響学会、千葉、2017.10.
- (17J175)
- 下川卓志, Tinganelli W, Helm A, Bisio A, エブナーダニエル, 山田滋, 鎌田正, Durante M: Charged particle combination radio- and immunotherapy. PTCOG56 Yokohama, 2017.5.
- 馬立秋, 高橋昭久, 坂本慶充, 今井高志, 下川卓志: Inhibition Effect of Metastasis by Carbon-ion and Dendritic Cell Combined Therapy Depends on Host Genetic Background. PTCOG56, Yokohama, 2017.5.
- 東梨佳子, 佐藤克俊, 金井昭教, 藤崎真吾, 下川卓志: 樹立した放射線抵抗性がん細胞株の放射線抵抗性機序の解明. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 神戸, 2017.
- 東梨佳子, 馬立秋, 坂本慶充, 金井昭教, 謝琳, 破入正行, 張明榮, 下川卓志: 炭素イオン線と免疫療法併用による abscopal 効果の誘導. 日本放射線影響学会平成 60 回大会, 千葉, 2017.
- 東梨佳子, 佐藤克俊, 山田健一, 中西郁夫, 松本謙一郎, 藤崎真吾, 下川卓志: 放射線の繰り返し照射により樹立した放射線抵抗性がん細胞株の性状解析. 日本酸化ストレス学会フリーラジカルサマースクール 2017, 千葉県館山, 2017.
- 東梨佳子, 佐藤克俊, 新田展大, 柴田さやか, 青木伊知男, 今井高志, 下川卓志: Repeated gamma-ray and C-ion irradiations have different impact on tumor characteristics. 1st QST International Symposium: "Quantum Life Science", 千葉, 2017.
- (17J265)
- 吉田佳世, 木津あかね, 秦 恵, 江口一笠井清美, 寺村岳士, 山崎千秋, 鈴木ひろみ, 嶋津徹, 永松愛子, 鈴木智美, 東端晃, 矢野幸子, 白川正輝, Saganti P, 笠原春夫, Cucinotta FA, 森田隆: 宇宙放射線によるマウス凍結 ES 細胞への影響. 宇宙生物科学会第 2 回大会、前橋, 2017.
- 吉田佳世, 木津あかね, 秦 恵, 江口一笠井清美, 寺村岳士, 山崎千秋, 鈴木ひろみ, 嶋津徹, 永松愛子, 鈴木智美, 東端晃, 矢野幸子, 白川正輝, Saganti P, 笠原春夫, Cucinotta FA, 森田隆: 国際宇宙ステーションで 52 か月間凍結保存したマウス ES 細胞への宇宙放射線影響の解析; シンポジウム「宇宙における放射線防護を考える-影響の多面性と評価-」日本放射線影響学会大 60 回大会、千葉、2017.
- (15J294)
- 川野光子、三浦太一、小池幸子、今留香織、藤田真由美、今井高志、中山文明: 細胞内移行型 FGF1 による重粒子線腸管障害防護効果について、日本放射線影響学会第 60 回大会、千葉、2017.10.
- (16J296)
- Nakajima T: Differences between photon and particle radiations in terms of their biological effects: Evaluation and protection. 第 55 回日本生物物理学会年会シンポジウム「Frontiers in radiation biophysics utilizing quantum beam technologies」熊本、2017.9.
- 中島徹夫: 宇宙滞在における放射線防護のためのバイオマーカーと防護剤の探索. 日本放射線影響学会第 60 回大会シンポジウム「宇宙における放射線防護を考える -影響の多面性と評価-」千葉、2017.10.
- Nakajima T, Vares G, Ninomiya Y, Wang B, Katsube T, Tanaka K, Liu C, Hirakawa H, Maruyama K, Fujimori A: Comparative exploration of biomarkers in mice exposed to X-ray or Fe-ion radiation. PTCOG56, Yokohama, 2017.5.
- (16J298)
- 高井伸彦、大神正次: 炭素線誘発脳機能障害の特徴. 第 54 回放射線影響懇話会、福岡、2017.6.
- 大神正次、高井伸彦: 放射線誘発腸管障害に関与する末梢性 NMDA 受容体の活性化. 第 54 回放射線影響懇話会、福岡、2017.6.
- Ohgami M, Takai N, Aikawa Y, Maeda S, Nakamura S, Ohba Y: Effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist on radiation-induced gut injuries in mice. 5th Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD2017), Budva, Montenegro, 2017.6.
- Takai N, Ohgami M, Maeda S, Nakamura S, Ohba Y, Ando K: The focal brain proton beam

- irradiation insult in rats - induced memory disturbance related change in acetylcholine receptor binding. 5th Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD2017), Budva, Montenegro, 2017.6.
- Takai N, Ohgami M, Ando K, Uzawa A, Hirayama R, Nakamura S, Ohba Y: Dose dependent accumulation of 2-14C-thymidine in the small intestine after irradiation with carbon-ion beams. 17th Int. Symp. on Microdosimetry, Venice, Italy, 2017.11.
- 大神正次, 高井伸彦, 渡邊雅彦, 安藤興一, 鶴澤玲子, 平山亮一: 腸管放射線障害に対する末梢性 NMDA 受容体阻害剤による防護効果. 第 34 回日本薬学会九州支部大会, 熊本, 2017.11.
- Takai N: Prenatal radiation-induced brain damage related to cognitive impairment in animal models (胎児期被曝後に生じる小頭症および認知機能への影響). 8th Annual Meeting of the Int Society of Radiation Neurobiology, 筑波, 2018.2.
- (17J299)
吉田由香里, Puspitasari A, 池田裕子, 中野隆史, 高橋昭久: 放射線が正常脳に及ぼす影響についての研究. 日本宇宙生物科学会第 31 回大会, 群馬, 2017.9.
- (15J315)
鶴澤玲子, 平山亮一, 小原麻希, 長谷川純崇: X 線ならびに重粒子線照射後の腫瘍再酸素化速度の検討. 日本放射線影響学会第 60 回大会, 千葉, 2017.10.
- (15J317)
手塚諒哉, 平山亮一, 下川卓志, 中村麻子: Piceatannol による放射線防護効果の検討, 日本放射線影響学会第 60 回大会, 千葉, 2017.10.
- Nakamura AJ, Tetsuka R, Takahashi K, Tamura T, Suzuki T, Hirayama R: Evaluation of novel radioprotective drug and development of DNA damage monitoring micro-nano device for triage of radiation exposure. 63rd Annual int. meeting Radiation Research Society, Mexico, 2017.10.
- 中村麻子, 手塚諒哉, 笹谷めぐみ, 志村勉, 神谷研二: 抗酸化剤による高 LET 放射線に対する DNA 損傷防護効果の検討. 日本宇宙生物科学会第 31 回大会, 前橋, 2017.9.
- (16J321)
Liu C, Autsavapromporn N, Fujimori A: Mechanism of cell lethal effect in mesothelioma by high LET carbon-ion beams. 5th Int. Symp. on Space Radiation and Particle Radiotherapy (ISSRPT), Soochow University, 2017.5.
- 劉翠華, 平川博一, 平山亮一, 藤森亮: Biological response to hypoxic condition after irradiation with X-rays. 放射線影響学会第 60 回大会, 千葉, 2017.10.
- (17J328)
小林亜利紗, 小西輝昭: NOS と COX-2 を指標としたバイスタンダー効果因子誘発機序に対する間接作用の寄与の解析. 日本放射線影響学会第 60 回大会, 千葉, 2017.10.
- (17J376)
松本英樹: マイクロビーム生物学による放射線生物学のパラダイムシフト —課題と展望—. S4. 放射線影響研究の将来を拓くマイクロビーム生物学. 日本放射線影響学会第 60 回大会, 千葉, 2017.10.
- 前田宗利, 松本英樹, 小林克己, 富田雅典: マイクロビーム放射線研究が解き明かすバイスタンダー応答の生理的な意義. S4. 放射線影響研究の将来を拓くマイクロビーム生物学. 日本放射線影響学会第 60 回大会, 千葉, 2017.10.
- 松本英樹: 福井大学医学部における放射線基礎医学の新たなコア・カリキュラム —生体と放射線・電磁波・超音波—. W4. 放射線教育の現状と課題. 日本放射線影響学会第 60 回大会, 千葉, 2017.10.
- (15J413)
余語克紀: The protective effect of various amino acids on plasmid DNA damage induced by carbon ion irradiation. 第 113 回日本医学物理学会学術大会, 横浜, 2017.4.
- 余語克紀: 重粒子線による DNA 損傷に対するアミノ酸の保護効果, 日本放射線影響学会第 60 回大会, 千葉, 2017.10.
- 余語克紀: Protective effect of amino acids on plasmid DNA damage induced by carbon ion irradiation. 日本放射線腫瘍学会第 30 回学術大会, 大阪, 2017.11.
- (15J414)
赤松憲: 修復困難な“クラスターDNA 損傷”の探求—フェルスター共鳴エネルギー移動 (FRET)を利用して—. 変異機構研究会第 30 回夏の学校, 2017.9.
- 赤松憲: 放射線によって生成する DNA 損傷の構造的特徴と修復性について. シンポジウム「核酸の科学: その複製, 化学修飾から損傷まで」, 東北大学大学院, 2018.2.
- 赤松憲: 電離放射線によって生じた DNA 損傷の局在性について—フェルスター共鳴エネルギー移動(FRET)を用いたアプローチ—. 日本放射線影響学会ワークショップ9「新しい解析手法でわかる量子ビームの生物効果」, 2017.10.
- 赤松憲, 鹿園直哉: 各種DNA 損傷因子によって生じたクラスターDNA 損傷のキャラクター化. 日本放射線影響学会年会, 2017.10.
- (16J418)
藤森亮, 平川博一, 劉翠華: Visualization of In Vivo DNA damage responses to galactic cosmic

- radiation. 5th Int. Symp. on Space Radiation and Particle Radiotherapy (ISSRPT), 蘇州大学, 2017.05.
- (16J419)
Yamashita S: Pulse radiolysis study for radiation-induced sequential and early events: As a basis for nuclear engineering and radiation therapy. Workshop on Coherent Light Source and Sciences 2017 (CLSS-2017), Hefei, China, 2017.11.*
- 山下真一, 于 嵩: パルスラジオリシス法による抗酸化剤ルチンの放射線防護メカニズムの研究. 茨城大学理学部公開シンポジウム (第11回 Quantum Medicine 研究会), 茨城, 2018.1.
- 于 嵩, 山下真一, 藤森亮, 上坂充: 間接作用に対する抗酸化剤の防護メカニズム. 第54回アイソトープ・放射線研究発表会, 東京, 2017.7.
- 于 嵩, 山下真一, 横谷明徳, 藤井健太郎, 上坂充: 抗酸化剤 MG-Rutin の放射線防護効果; パルスラジオリシス法によるラジカル捕捉と化学回復の観測. 第60回放射線化学討論会, 茨城, 2017.9.
- 于 嵩, 山下真一, 藤森亮, 上坂充: 糖転移フラボノイドによる DNA の防護効果の研究. 平成29年度日本原子力学会北関東支部若手研究者発表会, 2017.4.
- 于 嵩, 山下真一, 藤森亮, 上坂充: 抗酸化剤 MG-Rutin の放射線防護効果; パルスラジオリシス法によるラジカル捕捉と化学回復の観測. 2017年度放射線化学若手の会, 茨城, 2017.9.
- (17J420)
Sawakuchi GO: Exploiting hadron therapy differential DNA damage for radiosensitization. ISIT, Dallas, 2017.11.
- (17J421)
鈴木雅雄, 宇佐美徳子, 舟山知夫, 横田裕一郎, 鈴木芳代, 小林泰彦: 宇宙放射線の生物影響は細胞質へのエネルギー付与が鍵を握る? 日本宇宙生物科学学会第32回大会, 前橋, 2017.9.
- Suzuki M, Yokota Y, Sai S: Bystander effects from carbon-ion irradiated tumor to non-irradiated normal cells, simulating spot scanning irradiation. 第76回日本癌学会学術総会, 横浜, 2017.9.
- 鈴木雅雄, 舟山知夫, 横田裕一郎, 鈴木芳代, 小林泰彦: 炭素イオンビームを照射されたヒトがん細胞から非照射正常細胞へのバイスタンダー効果解析. QST 高崎研サイエンスフェスタ 2017, 高崎, 2017.12.
- (16J424)
Ito A: Observation of DNA oxidative damage induced by high LET radiation. 第55回日本生物物理学会, シンポジウム”量子ビーム技術を活用した放射線生物物理学の最前線”, 熊本, 2017.9.
- (15J472)
Matuo Y, Izumi Y, Sato N, Yamamoto T, Shimizu K: Development of the new radiation monitoring system using Quantitative polymerase chain reaction. 13th Int. Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Ibaraki, 2017.12.
- 松尾陽一郎, 泉佳伸, 長谷純宏, 坂本綾子, 清水喜久雄: 放射線による DNA 損傷の定量評価に関する検討. 日本保健物理学会第50回研究発表会, 大分, 2017.6.
- 松尾陽一郎, 泉佳伸, 古澤佳也, 下川卓志, 清水喜久雄: 重粒子線による突然変異誘発の分子機構の解析. 日本放射線影響学会第60回大会, 千葉, 2017.10.
- (15J487)
Ide H: Radiation-induced DNA-protein cross-links: mechanisms and significance. US-Japan DNA Repair Meeting 2017, Berkeley, 2017.5.
- 徐徐, 金本僚太, 松坂智幸, 中野敏彰, 平山亮一, 鶴澤玲子, 井出博: 放射線が誘発するクラスターDNA損傷の性状解析. 日本放射線影響学会第60回大会, 千葉, 2017.10.
- 井出博: DNA-タンパク質クロスリンク: 検出と生物影響. 日本環境変異原学会第46回大会, 東京, 2017.11.
- 松坂智幸, 西村夕紀, 徐徐, 中野敏彰, 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解析. 第40回日本分子生物学会年会 (2017年度生命科学系学会合同年次大会), 神戸, 2017.12.
- (15J488)
寺東宏明, 徳山由佳, 澤尻昌彦, 保田浩志: 低線量率放射線によって生じる細胞内DNA損傷の動態. 日本放射線影響学会第60回大会, 千葉, 2017.10.
- 徳山由佳, 森加奈恵, 平山亮一, 古澤佳也, 寺東宏明: 重粒子放射線の直接作用により生じる変異解析とDNA損傷分析. 日本放射線影響学会第60回大会, 千葉, 2017.10.
- 西山博稀, 松永貴志, 吉田祐紀, 猪原哲, 徳山由佳, 寺東宏明: 水中キャビテーション・放電プラズマ併用型リアクタ装置の水処理効率の改善. プラズマ・パルスパワー・放電研究会, 2017.10.
- 寺東宏明, 徳山由佳, 澤尻昌彦, 保田浩志: 低線量率放射線によって生じるDNA損傷とその修復 DNA damage and the repair induced by low dose rate ionizing radiation. 2017年度生命科学系学会合同年次大会・ConBio2017, 2017.12.
- 西山博稀, 松永貴志, 吉田祐紀, 猪原哲, 寺東宏明, 徳山由佳: 水中キャビテーション・放電プラズマ併用型リアクタ装置の効率改善. プラズマ核融合学会, 2017.12.
- 寺東宏明, 徳山由佳, 森加奈恵, 松田外志朗, 山西弘城: 原子炉中性子によって生じるDNA損傷分析. 京都大学原子炉実験所第52回学術講演会, 2018.1.

Terato H, Tokuyama Y, Mori K, Sawajiri M, Sasatani S, Yasuda H: Yields and Repair of DNA Damage in the Cell Irradiated by Low Dose Rate Gamma-Rays. 2nd Int. Symp. of the Network-type Joint Usage/ Research Center for Radiation Disaster Medical Science, 2018.2.

(15J501)

下川卓志: イオンビームの特性と育種への利用. 岩手生物工学研究センター第 229 回公開セミナー、岩手、2017.

高橋功、上田仁悦: 寒冷地果樹系統適応性検定試験成績検討会、盛岡、2017.

(17J503)

松山知樹、下川卓志、北村 尚、戎崎俊一、和田智之、八幡昌紀: カンキツ粒子線照射変異体の育成と接ぎ木による増殖、園芸学会平成 29 年度秋季大会、北海道江別市、2017.9.

(15H093)

本間彰、武智麻耶、大坪隆、田中聖臣、福田光順、鈴木健、西村太樹、森口哲朗、安得順、Aimaganbetov AS, 天野将道、荒川裕樹、Bagchi S, Behr K-H, Burtebayev N, 親跡和弥、杜航、藤井朋也、福田直樹、Geissel H, 堀太地、星野寿春、伊五澤涼、池田彩夏、稲辺尚人、猪股玖美、板橋健太、泉川卓司、上岡大起、神田直人、加藤郁磨、Kenzhina I, Korkulu Z, Kuk Y, 日下健祐、三原基嗣、宮田恵理、長江大輔、中村翔健、Nassurlla M, 西室国光、西塚賢治、大甕舜一朗、大西康介、大竹政雄、王恵仁、小沢顕、Prochazka A, 櫻井博儀、Scheidenberger C, 清水陽平、杉原貴信、炭竈聡之、鈴木伸司、鈴木宏、竹田浩之、田中悠太郎、田中良樹、和田太郎、若山清志、八木翔一、山口貴之、柳原陸斗、柳澤善行、吉田光一、Zholdybayev TK: 中性子過剰側 Ni 同位体の相互作用断面積測定、日本物理学会第 72 回年次大会、大阪、2017.3.

中村翔健、武智麻耶、田中聖臣、本間彰、鈴木健、福田光順、西村太樹、森口哲朗、安得順、Aimaganbetov AS, 天野将道、荒川裕樹、Bagchi S, Behr KH, Burtebayev N, 親跡和弥、杜航、藤井朋也、福田直樹、Geissel H, 堀太地、星野寿春、伊五澤涼、池田彩夏、稲辺尚人、猪股玖美、板橋健太、泉川卓司、上岡大起、神田直人、加藤郁磨、Kenzhina I, Korkulu Z, Kuk Y, 日下健祐、松多健策、三原基嗣、宮田恵理、長江大輔、Nassurlla M, 西室国光、西塚賢治、大甕舜一朗、大西康介、大竹政雄、大坪隆、王恵仁、小沢顕、Prochazka A, Sakhiyev SK, 櫻井博儀、Scheidenberger C, 清水陽平、杉原貴信、炭竈聡之、鈴木伸司、鈴木宏、竹田浩之、田中悠太郎、谷畑勇夫、和田太郎、若山清志、八木翔一、山口貴之、柳原陸斗、柳澤善行、吉田光一、Zholdybayev TK: Ni 領域中重核の陽子標的相互作用断面積測定、日本物理学会第 72 回年次大会、大阪、2017.3.

田中聖臣、武智麻耶、本間彰、鈴木健、田中悠太郎、福田光順、西村太樹、森口哲朗、安得順、

Aimaganbetov AS, 天野将道、荒川裕樹、Bagchi S, Behr KH, Burtebayev N, 親跡和弥、杜航、藤井朋也、福田直樹、Geissel H, 堀太地、星野寿春、伊五澤涼、池田彩夏、稲辺尚人、猪股玖美、板橋健太、泉川卓司、上岡大起、神田直人、加藤郁磨、Kenzhina I, Korkulu Z, Kuk Y, 日下健祐、松多健策、三原基嗣、宮田恵理、長江大輔、中村翔健、Nassurlla M, 西室国光、西塚賢治、大甕舜一朗、大西康介、大竹政雄、大坪隆、王恵仁、小沢顕、Prochazka A, Sakhiyev SK, 櫻井博儀、Scheidenberger C, 清水陽平、杉原貴信、炭竈聡之、鈴木伸司、鈴木宏、竹田浩之、田中良樹、谷畑勇夫、和田太郎、若山清志、八木翔一、山口貴之、柳原陸斗、柳澤善行、吉田光一、Zholdybayev TK: Ca, Ni 同位体の荷電変化断面積測定、日本物理学会第 72 回年次大会、大阪、2017.3.

田中悠太郎、武智麻耶、田中聖臣、本間彰、鈴木健、福田光順、西村太樹、森口哲朗、安得順、Aimaganbetov AS, 天野将道、荒川裕樹、Bagchi S, Behr KH, Burtebayev N, 親跡和弥、杜航、藤井朋也、福田直樹、Geissel H, 堀太地、星野寿春、伊五澤涼、池田彩夏、稲辺尚人、猪股玖美、板橋健太、泉川卓司、上岡大起、神田直人、加藤郁磨、Kenzhina I, Korkulu Z, Kuk Y, 日下健祐、松多健策、三原基嗣、宮田恵理、長江大輔、中村翔健、Nassurlla M, 西室国光、西塚賢治、大甕舜一朗、大西康介、大竹政雄、大坪隆、王恵仁、小沢顕、Prochazka A, Sakhiyev SK, 櫻井博儀、Scheidenberger C, 清水陽平、杉原貴信、炭竈聡之、鈴木伸司、鈴木宏、竹田浩之、田中良樹、谷畑勇夫、和田太郎、若山清志、八木翔一、山口貴之、柳原陸斗、柳澤善行、吉田光一、Zholdybayev TK: Ca 同位体の相互作用断面積と核構造、日本物理学会第 72 回年次大会、大阪、2017.3.

八木翔一、福田光順、西村太樹、武智麻耶、岩元昂大、泉川卓司、大坪隆、大野淳一、上庄康斗、神戸峻輔、北川敦志、河野準平、佐藤眞二、朱易帆、鈴木伸司、鈴木健、田代圭佑、田中聖臣、長島正幸、本間彰、三原基嗣、森田祐介、山木さやか、山口貴之、若林優、渡辺大介: 中間エネルギー領域における ^{10}Be の反応断面積と核構造、日本物理学会第 72 回年次大会、大阪、2017.3.

大西康介、福田光順、西村太樹、武智麻耶、森田祐介、青木一矢、池田彩夏、泉川卓司、笈川浩之、大坪隆、加藤郁磨、菅家悠生、北川敦志、佐藤眞二、杉原貴信、鈴木健、高橋拓希、武井悠稀、竹之内嵐、只野奈津生、田中聖臣、田中悠太郎、親跡和弥、杜航、永井伎、西塚賢治、福田茂一、町田聖寛、三原基嗣、宮田恵理、八木翔一、山岡慎太郎、山口貴之、横山耕平: 中間エネルギー領域における ^{12}N の 1 陽子剥離断面積、日本物理学会第 72 回年次大会、大阪、2017.3.

西塚賢治、武智麻耶、大坪隆、福田光順、西村太樹、青木一矢、安部敬治郎、池田彩夏、泉川卓司、笈川浩之、大西康介、大野淳一、加藤郁磨、菅家悠生、神戸峻輔、神田直人、菊池遥、

- 北川敦志, 佐藤眞二, 佐山海斗, 島谷二郎, 杉原貴信, 鈴木伸司, 鈴木健, 高橋拓希, 田口義眞, 武井悠稀, 竹内勇貴, 竹之内嵐, 竹本貴紀, 只野奈津生, 田中聖臣, 田中悠太郎, 親跡和弥, 杜航, 永井伎, 南雲淳也, 福田茂一, 堀兼修, 本間彰, 松永達, 水上淳, 三原基嗣, 宮田恵理, 室岡大樹, 町田聖寛, 八木翔一, 山岡慎太郎, 山口貴之, 横山耕平: 陽子過剰側 C 同位体の陽子、中性子密度分布, 日本物理学会第 72 回年次大会, 大阪, 2017.3.
- 柳原陸斗, 武智麻耶, 田中聖臣, 本間彰, 鈴木健, 福田光順, 西村太樹, 森口哲朗, 安得順, Aimagambetov AS, 天野将道, 荒川裕樹, Bagchi S, Behr KH, Burtebayev N, 親跡和弥, 杜航, 藤井朋也, 福田直樹, Geissel H, 堀太地, 星野寿春, 伊五澤涼, 池田彩夏, 稲辺尚人, 猪股玖美, 板橋健太, 泉川卓司, 上岡大起, 神田直人, 加藤郁磨, Kenzhina I, Korkulu Z, Kuk Y, 日下健祐, 松多健策, 三原基嗣, 宮田恵理, 長江大輔, 中村翔健, Nassurlla M, 西室国光, 西塚賢治, 大甕舜一朗, 大西康介, 大竹政雄, 大坪隆, 王恵仁, 小沢顕, Prochazka A, Sakhiyev SK, 櫻井博儀, Scheidenberger C, 清水陽平, 杉原貴信, 炭竈聡之, 鈴木伸司, 鈴木宏, 竹田浩之, 田中悠太郎, 谷畑勇夫, 和田太郎, 若山清志, 八木翔一, 山口貴之, 柳澤善行, 吉田光一, Zholdybayev TK: Ni 領域中性子過剰核における核子剥離反応の系統的研究, 日本物理学会第 72 回年次大会, 大阪, 2017.3.
- 宮田恵理, 武智麻耶, 大坪隆, 福田光順, 西村太樹, 池田彩夏, 石井瞭, 泉川卓司, 伊藤眞子, 笈川浩之, 大西康介, 大西淳平, 加藤郁磨, 神田直人, 北川敦志, 佐藤眞二, 清水昇吾, 杉原貴信, 鈴木伸司, 鈴木健, 高橋拓希, 多田真嵩, 只野奈津生, 田中聖臣, 田中悠太郎, 田原智祐, 杜航, 中村翔健, 福田茂一, 細川裕之, 堀太地, 本間彰, 町田聖寛, 三原基嗣, 八木翔一, 柳原陸斗, 山口貴之, 横山耕平, 若山清志: チェレンコフ放射を利用した不安定核ビーム高時間分解能検出器の研究 III, 日本物理学会第 72 回年次大会, 大阪, 2017.3.
- 町田聖寛, 千葉順成, 西村太樹, 笈川浩之, 細川裕之, 大西純平, 多田真嵩, 石井瞭, 田原智祐, 福田光順, 三原基嗣, 田中聖臣, 杜航, 大西康介, 中村翔健, 堀太地, 柳原陸斗, 大坪隆, 武智麻耶, 宮田恵理, 本間彰, 池田彩夏, 神田直人, 泉川卓司, 鈴木健, 山口貴之, 加藤郁磨, 若山清志, 森口哲朗, 天野将道, 北川敦志, 福田茂一, 佐藤眞二: 重イオン用 Ring-Imaging Cherenkov Counter の開発と性能評価, 日本物理学会第 72 回年次大会, 大阪, 2017.3.
- 本間彰, 武智麻耶, 大坪隆, 田中聖臣, 福田光順, 鈴木健, 西村太樹, 森口哲朗, 安得順, Aimagambetov AS, 天野将道, 荒川裕樹, Bagchi S, Behr KH, Burtebayev N, 親跡和弥, 杜航, 藤井朋也, 福田直樹, Geissel H, 堀太地, 星野寿春, 伊五澤涼, 池田彩夏, 稲辺尚人, 猪股玖美, 板橋健太, 泉川卓司, 上岡大起, 神田直人, 加藤郁磨, Kenzhina I, Korkulu Z, Kuk Y, 日下健祐, 三原基嗣, 宮田恵理, 長江大輔, 中村翔健, Nassurlla M, 西室国光, 西塚賢治, 大甕舜一朗, 大西康介, 大竹政雄, 王恵仁, 小沢顕, Prochazka A, Sakhiyev SK, 櫻井博儀, Scheidenberger C, 清水陽平, 杉原貴信, 炭竈聡之, 鈴木伸司, 鈴木宏, 竹田浩之, 田中悠太郎, 田中良樹, 谷畑勇夫, 和田太郎, 若山清志, 八木翔一, 山口貴之, 柳原陸斗, 柳澤善行, 吉田光一, Zholdybayev TK: Z=20 および 28 近傍領域の核子ピックアップ断面積, 日本物理学会 2017 年秋季大会, 宇都宮, 2017.9.
- 神田直人, 武智麻耶, 大坪隆, 本間彰, 田中聖臣, 福田光順, 鈴木健, 西村太樹, 森口哲朗, 安得順, Aimagambetov AS, 天野将道, 荒川裕樹, Bagchi S, Behr KH, Burtebayev N, 親跡和弥, 杜航, 藤井朋也, 福田直樹, Geissel H, 堀太地, 星野寿春, 伊五澤涼, 池田彩夏, 稲辺尚人, 猪股玖美, 板橋健太, 泉川卓司, 上岡大起, 加藤郁磨, Kenzhina I, Korkulu Z, Kuk Y, 日下健祐, 三原基嗣, 宮田恵理, 長江大輔, 中村翔健, Nassurlla M, 西室国光, 西塚賢治, 大甕舜一朗, 大西康介, 大竹政雄, 王恵仁, 小沢顕, Prochazka A, Sakhiyev SK, 櫻井博儀, Scheidenberger C, 清水陽平, 杉原貴信, 炭竈聡之, 鈴木伸司, 鈴木宏, 竹田浩之, 田中悠太郎, 田中良樹, 谷畑勇夫, 和田太郎, 若山清志, 八木翔一, 山口貴之, 柳原陸斗, 柳澤善行, 吉田光一, Zholdybayev TK: Z=20 および 28 近傍領域の荷電変化断面積測定, 日本物理学会 2017 年秋季大会, 宇都宮, 2017.9.
- 福田光順, 田中聖臣, 武智麻耶, 本間彰, 神田直人, 鈴木健, 西村太樹, 森口哲朗, 安得順, Aimagambetov AS, 天野将道, 荒川裕樹, Bagchi S, Behr KH, Burtebayev N, 親跡和弥, 杜航, 藤井朋也, 福田直樹, Geissel H, 堀太地, 星野寿春, 伊五澤涼, 池田彩夏, 稲辺尚人, 猪股玖美, 板橋健太, 泉川卓司, 上岡大起, 加藤郁磨, Kenzhina I, Korkulu Z, Kuk Y, 日下健祐, 松多健策, 三原基嗣, 宮田恵理, 長江大輔, 中村翔健, Nassurlla M, 西室国光, 西塚賢治, 大甕舜一朗, 大西康介, 大竹政雄, 大坪隆, 王恵仁, 小沢顕, Prochazka A, Sakhiyev SK, 櫻井博儀, Scheidenberger C, 清水陽平, 杉原貴信, 炭竈聡之, 鈴木伸司, 鈴木宏, 竹田浩之, 田中悠太郎, 田中良樹, 谷畑勇夫, 和田太郎, 若山清志, 八木翔一, 山口貴之, 柳原陸斗, 柳澤善行, 吉田光一, Zholdybayev TK: Z=20 および 28 近傍領域の核子ピックアップ断面積, 日本物理学会 2017 年秋季大会, 宇都宮, 2017.9.
- 田中聖臣, 武智麻耶, 本間彰, 福田光順, 神田直人, 鈴木健, 西村太樹, 森口哲朗, 安得順, Aimagambetov AS, 天野将道, 荒川裕樹, Bagchi S, Behr KH, Burtebayev N, 親跡和弥, 杜航, 藤井朋也, 福田直樹, Geissel H, 堀太地, 星野寿春, 伊五澤涼, 池田彩夏, 稲辺尚人, 猪股玖美, 板橋健太, 泉川卓司, 上岡大起, 加藤郁磨, Kenzhina I, Korkulu Z, Kuk Y, 日下健祐, 松多健策, 三原基嗣, 宮田恵理, 長江大輔, 中村翔健, Nassurlla M, 西室国光, 西塚賢治, 大甕舜一朗, 大西康介, 大竹政雄, 大坪隆, 王恵仁, 小沢顕, Prochazka A, Sakhiyev SK, 櫻井博儀, Scheidenberger C, 清水陽平, 杉原貴信, 炭竈聡之, 鈴木伸司, 鈴木宏, 竹田浩之, 田中悠太郎, 田中良樹, 谷畑勇夫, 和田太郎, 若山清志, 八木翔一, 山口貴之, 柳原陸斗, 柳澤善行, 吉田光一, Zholdybayev TK: Z=20 および 28 近傍領域の荷電変化断面積測定, 日本物理学会 2017 年秋季大会, 宇都宮, 2017.9.

- 頭, Prochazka A, 櫻井博儀, Scheidenberger C, 清水陽平, 杉原貴信, 炭竈聡之, 鈴木伸司, 鈴木宏, 竹田浩之, 田中悠太郎, 田中良樹, 和田太郎, 若山清志, 八木翔一, 山口貴之, 柳原陸斗, 柳澤善行, 吉田光一, Zholdybayev TK: K 同位体相互作用断面積測定, 日本物理学会 2017 年秋季大会, 宇都宮, 2017.9.
- 池田彩夏, 武智麻耶, 大坪隆, 福田光順, 西村大樹, 青木一矢, 安部敬治郎, 泉川卓司, 笈川浩之, 大西康介, 大野淳一, 加藤郁磨, 菅家悠生, 神戸峻輔, 神田直人, 菊池遙, 北川敦志, 佐藤眞二, 佐山海斗, 島谷二郎, 杉原貴信, 鈴木伸司, 鈴木健, 高橋拓希, 田口義眞, 武井悠稀, 竹内勇貴, 竹之内嵐, 竹本貴紀, 只野奈津生, 田中聖臣, 田中悠太郎, 親跡和弥, 杜航, 永井伎, 南雲淳也, 西塚賢治, 福田茂一, 堀兼修, 本間彰, 松永達, 水上淳, 三原基嗣, 宮田恵理, 室岡大樹, 町田聖寛, 八木翔一, 山岡慎太郎, 山口貴之, 横山耕平: 荷電変化断面積および陽子標的に対する反応断面積から導出される C 同位体荷電半径, 日本物理学会 2017 年秋季大会, 宇都宮, 2017.9.
- (15H095)
- Mizuta E, Kuboyama S, Nakada Y, Takeyama A, Onoda S, Ohshima T, Suzuki K: Single-Event Damages observed in Gallium Nitride (GaN) HEMTs for Power Handling Applications. Proc. Radiations Effects on Components and Systems, 2017.
- Nakada Y: JAXA Activity on Wide Bandgap Power Device, 30th Microelectronics Workshop, 2017.
- 水田栄一, 仲田祐希, 久保山智司, 武山昭憲, 大島武, 新藤浩之: 電力素子向け窒化ガリウム高電子移動度トランジスタ(GaN-HEMT)におけるシングルイベント効果, QST 高崎サイエンスフェスタ, 群馬, 2017.12.
- (17H138)
- Azuma K, Kusumoto T, Terashita Y, Kanasaki M, Oda K, Yamauchi T: Study of hydroxyl group in poly(allyl diglycol carbonate) and poly(vinyl alcohol). 13th Int. Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Oarai, Ibaraki, 2017.12.
- Sakai M, Kusumoto T, Terashita Y, Kanasaki M, Oda K, Yamauchi T: An up-to-date local dose distribution theory considering effective charge for ion tracks and its applications to detection thresholds in PET and PI. 13th Int. Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Oarai, Ibaraki, 2017.12.
- Otani T, Kusumoto T, Terashita Y, Kanasaki M, Oda K, Kobayashi K, Honda Y, Tojo S, Yamauchi T: Dual stage formation process of the damage by gamma ray in radio-sensitive parts in PADC detectors. 13th Int Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Oarai, Ibaraki, 2017.12.
- 寺下佳孝, 楠本多聞, 小田啓二, 金崎真聡, 森豊, 小平聡, 山内知也: メチン基とメチレン基の赤外線吸収ピークに着目した PADC 中イオントラック構造の分析, 第 78 回応用物理学会秋季学術講演会, 福岡, 2017.9.
- Yamauchi T, Kusumoto T, Mori Y, Kanasaki M, Oda K, Kodaira S, Barillon R: Distinct step-like changes in G values for the losses of typical functional groups in poly(ethylene terephthalate) along B ion tracks around the detection threshold. 27th Int Conference on Nuclear Tracks and Radiation Measurements, Strasbourg, France, 2017.8.
- Kusumoto T, Kuraoka K, Mori Y, Kanasaki M, Kodaira S, Honda Y, Tojo S, Barillon R, Yamauchi T: Anomalous increase of the contact angle of water droplets on the surface of PADC detector exposed to proton. 27th Int Conference on Nuclear Tracks and Radiation Measurements, Strasbourg, France, 2017.8.
- Sakai M, Kusumoto T, Terashita Y, Kanasaki M, Oda K, Yamauchi T: An up-to-date local dose distribution theory for ion tracks and its applications to detection thresholds in PET and PI. 27th Int Conference on Nuclear Tracks and Radiation Measurements, Strasbourg, France, 2017.8.
- Yamauchi T, Kusumoto T, Azuma K, Otani T, Sakai M, Mori Y, Kanasaki M, Oda K, Barillon R: Dependence of G values for losses of typical functional groups along heavy ion tracks in bisphenol A polycarbonate on the surface density. 27th Int Conference on Nuclear Tracks and Radiation Measurements, Strasbourg, France, 2017.8.
- Otani T, Kusumoto T, Terashita Y, Kanasaki M, Oda K, Honda Y, Tojo S, Yamauchi T: Dual stage damage formation process in radio-sensitive parts of PADC detectors exposed to gamma rays. 27th Int Conf on Nuclear Tracks and Radiation Measurements, Strasbourg, France, 2017.8.
- Azuma K, Kusumoto T, Terashita Y, Kanasaki M, Oda K, Yamauchi T: Quantitative analyses of hydroxyl group in poly(allyl diglycol carbonate) and poly(vinyl alcohol). 27th Int Conf on Nuclear Tracks and Radiation Measurements, Strasbourg, France, 2017.8.
- Kusumoto T, Bitar Z-E, Okada S, Gillet P, Arbor N, Kanasaki M, Oda K, Nourredine A-M, Kurashige H, Barillon R, Yamauchi T: Radial electron fluence around ion tracks as a new physical parameter for the detection threshold of PADC using Geant4-DNA toolkit. 27th Int Conf on Nuclear Tracks and Radiation Measurements, Strasbourg, France, 2017.8.
- 楠本多聞, 森豊, 山内知也: 光・量子デバイス研究会電気学会, 兵庫県民会館, 2017.3.
- 寺下佳孝, 楠本多聞, 小田啓二, 金崎真聡, 小平聡, 山内知也: 検出閾値近傍における PADC 中イオントラックのステップ状構造変化. 第 64 回応用物理学会春季学術講演会, 横浜, 2017.3.
- 山内知也, 楠本多聞, 寺下佳孝, 金崎真聡, 小

- 田啓二、レミバリオン：検出閾値近傍における PADC 中イオントラックのステップ状構造変化、第 64 回応用物理学会春季学術講演会、横浜、2017.3.
- 楠本多聞、森豊、金崎真聡、小田啓二、レミバリオン、山内知也：紫外線(222 nm)照射下で PADC 検出器中に形成される損傷サイズ評価。第 64 回応用物理学会春季学術講演会、横浜、2017.3.
- 山内知也：高分子系飛跡検出器中に形成されるイオントラック。第 31 回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2017.3.
- 山内知也：固体飛跡検出器研究会 歴史と現在、そしてこれから。第 31 回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2017.3.
- 東和樹、楠本多聞、寺下佳孝、上野琢也、上田隆裕、亀田結貴、金崎真聡、小田啓二、山内知也：ポリビニルアルコール中ヒドロキシル基の赤外線分光法による定量分析。第 31 回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2017.3.
- 亀田結貴、金崎真聡、神野智史、福田祐仁、小田啓二、山内知也：PADC 検出器中に存在するヒドロキシル基の定量分析とその化学エッチング特性。第 31 回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2017.3.
- 楠本多聞、森豊、金崎真聡、小田啓二、山内知也：紫外線照射下で PADC 検出器中に形成される損傷特性評価。第 31 回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2017.3.
- 楠本多聞、小田啓二、ジアッドエルビタ、ニコラスアーバ、レミバリオン、山内知也：PADC 検出器中に形成されるイオントラックと二次電子フルエンスの関係。第 31 回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2017.3.
- 楠本多聞、上田隆裕、上野琢也、亀田結貴、寺下佳孝、金崎真聡、小田啓二、菅田義英、藤乗幸子、山内知也：PADC 検出器の放射線感受性領域に見られる段階的な損傷過程。第 31 回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2017.3.
- 酒井盛寿、楠本多聞、上野琢也、寺下佳孝、金崎真聡、小田啓二、山内知也：実効電荷を考慮した局所線量分布の現代的更新とその閾値周辺への活用。第 31 回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2017.3.
- 寺下佳孝、楠本多聞、小田啓二、金崎真聡、小平聡、山内知也：検出閾値近傍における PADC 中イオントラックのステップ状構造変化。第 31 回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2017.3.
- 上田隆裕、寺下佳孝、楠本多聞、金崎真聡、小田啓二、小平聡、山内知也：赤外顕微鏡を用いた高分子中イオントラックの分析。第 31 回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2017.3.
- 上野琢也、楠本多聞、寺下佳孝、金崎真聡、小田啓二、小平聡、山内知也：重イオン弁別型飛跡検出器開発のための PET の特性評価。第 31 回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2017.3.
- 研究所、2017.3.
- (15H157)
Kobayashi K, Aoki R, Abe H, Kebukawa Y, Shibata H, Yoshida S, Fukuda H, Kondo K, Oguri Y, Airapetian VS: Formation of Amino Acid Precursors in Primitive Earth Atmosphere by Galactic and Solar Cosmic Rays. Astrobiology Science Conference 2017, Mesa, USA, 2017.4.
- Sato T, Enomoto S, Kebukawa Y, Yoshida S, Yoda I, Fukuda H, Oguri Y, Kobayashi K: Stability of Amino Acid Precursors in Simulated Extraterrestrial Environments. Japan Geoscience Union Meeting 2017, Chiba, 2017.5.
- 小林憲正：宇宙線による有機物の生成と新しい化学進化シナリオ。第 3 回宇宙総合研究ユニット ExoKyoto セミナー、京都、2017.6.
- 小林憲正：太陽系の有機物の起源と探査。第 4 回探査ミッション立案スクール、野辺山、2017.8.
- 小林憲正：生命起源を宇宙に探る。第 57 回生命科学夏の学校、高島、2017.9.
- 原田拓、時村隼人、福田一志、小栗慶之、吉田聡、癸生川陽子、小林憲正：模擬星間環境下での核酸塩基類の性と安定性の検証。日本宇宙生物科学会第 31 回大会、前橋、2017.9.
- 小林憲正：初期化学進化は化学式で表されるか？-Miller の実験の功罪-、2017 年生命の起源および進化学会&アストロバイオロジーネットワーク夏の学校、三鷹、2017.9.
- 小林憲正：アストロバイオロジー 生命の起源・進化・分布・未来。第 7 回 CSJ 化学フェスタ、東京、2017.10.
- 小林憲正：宇宙におけるアミノ酸とそのエナンチオ過剰の起源：模擬実験からのアプローチ。宇宙生命計算科学連携拠点第 3 回ワークショップ、つくば、2017.11.
- (16H180)
中川清子、村上健：重イオン照射によりメタノール中に生成するラジカル比における重水素置換効果。第 60 回放射線化学討論会、つくば、2017.9.
- (16H186)
Nishidome T, Takura T, Urushibata R, Kawanaka I, Murakami T, Oshima A, Washio M: Development of Organic/Inorganic Hybrid Micro-functional low-humidity Proton Exchange Membranes for PEFCs fabricated by using Ion Beam irradiation and sol-gel method. Asian Congress of Radiation Research, Kazakhstan, 2017.8.
- (17H189)
岸本祐二：位置有感型比例計数箱 PS-TEPC による国際宇宙ステーションでの動作実証試験。第 14 回 MPGD 研究会、岩手大学、2017.12.
- 高橋一智：位置有感生体組織等価物質比例計数箱 (PS-TEPC) の開発～JAXA との共同開発

- 研究. KEK、2017.11.
- Kishimoto Y, Sasaki S, Saito K, Takahashi K, Terasawa K, Miuchi K, Nagamatsu A, Katsuta M, Fuse T, Matsumoto H, Tanimori T, Kubo H, Uchihori Y, Kitamura H: The Initial Results of Experiment on board the International Space Station using Position Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber "PS-TEPC". IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Atlanta, U.S.A, 2017.10.
- 岸本祐二, 佐々木慎一, 高橋一智, 齋藤究, 寺沢和洋, 身内賢太朗, 永松愛子, 勝田真登, 松村祐介, 伊藤裕一, 松本晴久, 森國城, 谷森達, 窪秀利, 内堀幸夫, 北村尚: 位置有感型比例計数箱 PS-TEPC の開発. 第 78 回応用物理学学会秋季学術講演会、福岡、2017.9.
- 寺沢和洋, 池田直美, 永松愛子, 榊田大輔, 勝田真登, 藤田康信, 鈴木良一, 島田健, 西啓輔, 北村尚, 小平聡: 超小型能動型宇宙放射線線量計の開発. 第 78 回応用物理学学会秋季学術講演会、福岡、2017.9.
- 岸本祐二: 位置有感型比例計数箱 PS-TEPC の開発. 放射線科学とその応用、第 186 委員会第 24 回研究会、東京大、2017.7.
- 寺沢和洋: 3 種類の 3 次元飛跡検出器による宇宙放射線線量計測. サイエンス・メルティング・ポット 2017、慶應大学、2017.7.
- 岸本祐二: 宇宙線による被ばくと線量計測. 筑波放射線安全交流会 総会・講演会、筑波、2017.7.
- (15H212)
- 白石福太郎, 久下謙一, 小平聡: 銀塩感光材料に記録された放射線飛跡に対して低温赤色後露光補力の与える効果. 画像関連学会連合会第 4 回秋季大会, 京都, 2017.12.
- 安達考洋, 久下謙一, 梅本篤宏, 中竜大, 小平聡: 銀塩感光材料の潜像核分散とプラズモン共鳴発光による放射線飛跡の検出 II ; エネルギーロスの違いと現像銀のサイズ・形状による効果. 画像関連学会連合会第 4 回秋季大会, 京都, 2017.12.
- 高田俊二, 久下謙一: 溶解物理現象による放射線飛跡の補力ー反転現象と拡散転写法のレビューー. 2017 年度日本写真学会年次大会, 千葉, 2017.6.
- 田代弘生, 伊瀬谷夏輝, 水口剛太郎, 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(8): 色素混合条件による発光挙動の相異. 2017 年度日本写真学会年次大会, 千葉, 2017.6.
- 吉川侑二郎, 久下謙一: 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(9): 解像度の解析. 2017 年度日本写真学会年次大会, 千葉, 2017.6.
- 多田智美, 中竜大, 久下謙一: dE/dx の異なる放射線による潜像の酸化還元電位の測定. 2017 年度日本写真学会年次大会, 千葉, 2017.6.
- 安達考洋, 久下謙一, 梅本篤宏, 中竜大, 小平聡: 銀塩感光材料の潜像核分散とプラズモン共鳴発光による放射線飛跡の検出. 2017 年度日本写真学会年次大会, 千葉, 2017.6.
- 川島一将, 久下謙一: 超微粒子乳剤の増感(II)-還元剤の効果. 2017 年度日本写真学会年次大会, 千葉, 2017.6.
- 白石福太郎, 井上誠, 久下謙一: 銀塩写真感光材料での低温赤色後露光補力の硫黄増感による効果. 2017 年度日本写真学会年次大会, 千葉, 2017.6.
- 梅本篤宏, 中竜大, 久下謙一, 他 10 名: エマルジョン暗黒物質探索実験 NEWS(1)~解析速度と S/N 向上のための光学システムの開発~. 日本物理学会第 72 回年次大会, 豊中, 2017.3.
- 久下謙一, 安達考洋, 梅本篤宏, 中竜大, 小平聡: 原子核乾板とプラズモン共鳴発光を用いた放射線飛跡のエネルギーロス測定. 第 31 回固体飛跡検出器研究会, 木津, 2017.3.
- (17H238)
- 高濱矩子, 小林義男, 山田康洋, 久保謙哉, 三原基嗣, 佐藤渉, 長友傑, 宮崎淳, 佐藤真二, 北川敦志: CaF₂ に注入された Fe 原子のインビーム・メスバウアースペクトル. 平成 29 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」、京都大学原子炉実験所、2017.11.
- (17H248)
- Pinsky LS, Empl A, Tlustos L, Turecek D, Kroupa M, Campbell-Ricketts T, George S, Rios R, Stoffle NN, Semones E, Amberboy C, Fry D, Zeitlin C, Pospíšil S, Jakubek J, Kitamura H, Kodaira S: An Update on Medipix in Space and An Introduction to the Timepix2. MMND-2018, Mooloolaba, Australia, 2018.1.
- George SP, Stoffle N, Kroupa M, Campbell-Ricketts T, Mastrangelo R, Pinsky L: Particle Species Estimation with Single Hybrid Pixel Detectors in Space. IEEE Nuclear Science Symposium 2017, Atlanta, 2017.10.
- Pinsky LS, Empl A, Tlustos L, Turecek D, Kroupa M, Campbell-Ricketts T, George S, Rios R, Stoffle NN, Semones E, Amberboy C, Fry D, Zeitlin C, Pospíšil S, Jakubek J, Kitamura H, Kodaira S: An Update on Medipix in Space and Future Plans. Int Astronautical Congress, Adelaide, Australia, 2017.9.
- George SP, Kroupa M, Campbell-Ricketts T, Empl A, Mastrangelo R, Pinsky L: Particle Type and Energy Identification in Pixellated Silicon Detectors. 22nd Workshop on Radiation Monitoring for the International Space Station, Torino, Italy, 2017.9.
- (18H252)
- Shigyo N: Neutron yields from heavy ion incident reactions. Collaboration workshop on RI and heavy-ion sciences, Seoul, 2017.10.

(15H262)

為ヶ井強, 橋本知明, 卞舜生, 伊藤望: 重イオン照射したコーテッド・コンダクタースタックによる磁場捕捉. 日本物理学会秋季大会、岩手大学、2017.9.

橋本知明, 卞舜生, 為ヶ井強: 積層コーテッドコンダクターにおける熱磁気不安定性の抑制による磁場発生. 日本物理学会年会、大阪、2017.3.

(16H277)

Nakajima H, Imatani R, Nagino R, Anabuki N, Hayashida K, Tsunemi H, Kitamura H: Wide-band X-ray detector combining a CCD and a columnar CsI(Tl) scintillator. *New Developments In Photodetection*, Tours, France, 2017.7.

Nakajima H, Hayashida K, Kallman T, Miyazawa T, Takahashi H, Guainazzi M, Hitomi collaboration: Highly Obscured HMXB IGR J16318-4848 observed with Hitomi. *European Week of Astronomy and Space Science*, Prague, Czech, 2017.6.

大西里実, 花坂剛史, 米山友景, 岡崎貴樹, 中嶋大, 松本浩典, 林田清, 常深博: 次期 X 線天文衛星搭載に向けた小型 X 線 CCD 素子の性能評価. 日本天文学会、北海道大学、2017.9.

林田清, 富田洋, 森浩二, 中嶋大, 松本浩典, 常深博, 田中孝明, 内田裕之, 鶴剛, 夏莉権, 山内誠, 廿日出勇, 村上弘志, 信川正順, 幸村孝由, 萩野浩一, 平賀純子, 信川久美子, 他 XARM 軟 X 線撮像装置開発準備チーム: X 線天文衛星代替機(XARM)搭載の軟 X 線撮像装置の検討状況、日本天文学会、北海道大学、2017.9.

林田清, 正村陸, 中嶋大, 米山友景, 岡崎貴樹, 常深博, 森浩二, 他すざく XIS チーム: すざく衛星搭載 XIS の Si-K 吸収端付近の応答関数の問題とその改善. 日本天文学会、北海道大学、2017.9.

川端智樹, 林田清, 花坂剛史, 井上翔太, 中嶋大, 松本浩典, 常深博: X 線多重像干渉計 MIXIM 計画の検討と基礎開発の現状、日本天文学会、北海道大学、2017.9.

森浩二, 武田彩希, 村上弘志, 寺田幸功, 久保田あや, 中澤知洋, 馬場彩, 谷津陽一, 幸村孝由, 萩野浩一, 小高裕和, 中嶋真也, 内山泰伸, 斉藤新也, 北山哲, 高橋忠幸, 石田学, 渡辺伸, 飯塚亮, 古澤彰浩, 鶴剛, 上田佳宏, 田中孝明, 内田裕之, 小林翔悟, 松本浩典, 中嶋大, 常深博, 信川正順, 太田直美, 栗木久光, 寺島雄一, 深沢泰司, 水野恒史, 高橋弘充, 大野雅功, 岡島崇, 山口弘悦, 森英之, 他

FORCE WG: 軟 X 線から硬 X 線の広帯域を高感度で撮像分光する小型衛星計画 FORCE の現状(5). 日本天文学会、北海道大学、2017.9.

岩垣純一, 大西里実, 花坂剛史, 岡崎貴樹, 朝倉一統, 米山友景, 中嶋大, 能町正治, 林田清, 常深博, Doty J: 次期 X 線天文ミッション搭載に向けた小型 X 線 CCD カメラシステム

の開発. 宇宙科学シンポジウム、相模原、2018.1.

花坂剛史, 川端智樹, 林田清, 朝倉一統, 中嶋大, 井上翔太, 松本浩典, 常深博, 田村啓輔, 栗木久光: サブ秒角で X 線天体を撮影する多重像 X 線干渉計 MIXIM(2)開発の現状. 宇宙科学シンポジウム、相模原、2018.1.

岡崎貴樹, 林田清, 正村陸, 米山友景, 中嶋大, 松本浩典, 常深博, 森浩二, 辻本匡弘, 前田良知, 他すざく XIS チーム: すざく衛星搭載 XIS の Si-K edge 問題の解決. 宇宙科学シンポジウム、相模原、2018.1.

(17H281)

Yamashita S: Pulse radiolysis study for radiation-induced sequential and early events: As a basis for nuclear engineering and radiation therapy. *Workshop on Coherent Light Source and Sciences 2017 (CLSS-2017)*, Hefei, China, 2017.11.*

山下真一, Yu H: パルスラジオリシス法による抗酸化剤ルチンの放射線防護メカニズムの研究. 第 11 回 Quantum Medicine 研究会/茨城大学重点研究「がん放射線治療のための基礎生命科学」講演会、水戸、2018.2.

山下真一, 藤枝美菜, Yu H, 木村敦, 田口光正, 村上健, 勝村庸介: がん治療用重粒子線による水分解における水素収量. 第 54 回アイソトープ放射線研究発表会、東京、2017.7.

山下真一, 藤枝美菜, Yu H, 木村敦, 田口光正, 村上健, 勝村庸介: 重粒子線による水の放射線分解: トラック内での H₂ 生成. 第 60 回放射線化学討論会、つくば、2017.9.

(17H285)

Yamaya T: In-beam OpenPET imaging for RI beams. *MMND-ITRO 2018, Micro-Mini & Nano Dosimetry, Innovative Technologies in Radiation Oncology*, 2018.02.

Chacon A, Safavi-Naeini M, Bolst D, Guatelli S, Mohammadi A, Yamaya T, Gregoire M-C, Rosenfeld A: Radioactive Primary Beams for Treatment Delivery in Heavy Ion Therapy. *IEEE NSS-MIC2017, IEEE NPSS*, 2017.10.

Hofmann T, Fochi A, Pinto M, Akram M, Nitta M, Nishikido F, Iwao Y, Tashima H, Yoshida E, Safavi-Naeini M, Chacon A, Rosenfeld A, Yamaya T, Parodi K: Dose Reconstruction from PET Images in Carbon Ion Therapy: A Deconvolution Approach Using an Evolutionary Algorithm. *IEEE NSS-MIC2017, IEEE NPSS*, 2017.10.

Toramatsu C, Yoshida E, Wakizaka H, Mohammadi A, Tashima H, Nishikido F, Kitagawa A, Inaniwa T, Karasawa K, Yamaya T: In-Beam PET Measurements of Washout in Rabbit Using 10C, ¹¹C and ¹⁵O Ion Beams. *AAPM 59th Annual Meeting & Exhibition, AAPM*, 2017.08.

Dos Santos Augusto R, Mohammadi A, Tashima H, Yoshida E, Ferrari A, Parodi K, Yamaya T :

- Hadrontherapy with radioactive ion beams: Performance evaluation using FLUKA. IEEE NSS-MIC2017, IEEE NPSS, 2017.10.
- Mohammadi A, Yoshida E, Tashima H, Nishikido F, Kitagawa A, Yamaya T: Potential of Radioactive Ion Beams for Therapy and PET imaging. IEEE NSS-MIC2017, IEEE NPSS, 2017.10.
- Safavi-Naeini M, Chacon A, Rutherford H, Guatelli S, Mohammadi A, Nitta M, Nishikido F, Iwao Y, Tashima H, Yoshida E, Yamaya T, Hofmann T, Pinto M, Parodi K, Gregoire M-C, Rosenfeld A: Evaluation of Geant4 Monte Carlo Toolkit Physics Models for Use in Heavy Ion Therapy. IEEE NSS-MIC2017, IEEE NPSS, 2017.10.
- 松尾陽一郎、川井良太、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基礎的研究. 第31回固体飛跡検出器研究会、京都、2017.3.
- Mohammadi A, Yoshida E, Tashima H, Nishikido F, Kitagawa A, Yamaya T: Range verification of ^{15}O beam using OpenPET. PTCOG56, 2017.05.
- Yamaya T: Development of the OpenPET: a novel in-beam PET for carbon ion therapy imaging. Int Conf on Advancements in Nuclear Instrumentation Measurement Methods and Their Applications (ANIMMA2017), 2017.06.
- (17H290)
- 南園忠則、三原基嗣、松多健策、福田光順、田中聖臣、杉原貴信、大西康介、八木翔一、泉川卓司、大坪隆、本間彰、北川敦志、佐藤眞二、百田佐多生: スピン 1/2 のベータ NMR プローブ核 ^{15}C , ^{17}N の開発. 平成29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 VI」、京大原子炉、2017.12.
- 三原基嗣、杉原貴信、松多健策、福田光順、矢口雅貴、岩本昂大、若林優、大野淳一、上庄康斗、森田祐介、田中聖臣、大西康介、八木翔一、南園忠則、西村大樹、泉川卓司、大坪隆、長島正幸、酒井拓、阿部康介、小沢顕、丹羽崇博、阿部康志、石橋陽子、長友傑、北川敦志、佐藤眞二、金沢光隆、取越正己、久保謙也、百田佐多生: (p, n) 逆運動学反応によるスピン偏極 ^{12}N ビーム生成機構. 平成29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 VI」、京大原子炉、2017.12.
- 杉原貴信、三原基嗣、松多健策、福田光順、田中聖臣、大西康介、八木翔一、南園忠則、泉川卓司、大坪隆、本間彰、北川敦志、佐藤眞二、百田佐多生: 炭素9の β -NMR. 平成29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 VI」、京大原子炉、2017.12.
- 杉原貴信、三原基嗣、松多健策、西村大樹、福田光順、矢口雅貴、岩本昂大、若林優、大野淳一、上庄康斗、森田祐介、田中聖臣、大西康介、八木翔一、南園忠則、泉川卓司、大坪隆、長島正幸、酒井拓、阿部康介、小沢顕、丹羽崇博、阿部康志、石橋陽子、長友傑、北川敦志、佐藤眞二、金沢光隆、取越正己、久保謙也、百田佐多生: 陽子ターゲットによる高スピン偏極 ^{12}N ビームの生成とその応用. 日本物理学会 2017 年秋期大会、宇都宮、2017.9.
- 三原基嗣、増田康博、松多健策: 中性子 EDM 測定のための ^{129}Xe 核スピン磁力計の開発 X. 日本物理学会 2017 年秋期大会、宇都宮、2017.9.
- Mihara M, Araki H, Mizuno M, Shimomura K, Higemoto W, Kobayashi A, Kondo M, Tanaka Y, Sugita K, Matsuzaki T, Kadono R: μSR study on hydrogen behavior in palladium. 14th Int Conf on Muon Spin Rotation, Relaxation and Resonance ($\mu\text{SR}2017$), Sapporo, 2017.6.
- 杉原貴信、三原基嗣、島谷二郎、松多健策、福田光順、岩切秀一、大野淳一、田中聖臣、山岡慎太郎、渡邊浩太、田中悠太郎、杜航、大西康介、八木翔一、上林祥平、柳原陸斗、中村翔健、堀太地、南園忠則、西村大樹、泉川卓司、小沢顕、石橋陽子、北川敦志、佐藤眞二、取越正己、百田佐多生: 短寿命核 ^{12}N の NMR による水中での孤立窒素イオンの挙動研究、日本物理学会第72回年次大会、大阪、2017.3.
- 三原基嗣、増田康博、松多健策: 中性子 EDM 測定のための ^{129}Xe 核スピン磁力計の開発 IX. 日本物理学会第72回年次大会、大阪、2017.3.
- (15H296)
- 若山清志: ファイバーシンチレータと MPPC による簡易な重イオンビーム位置検出器の開発. 日本物理学会 72 回年次大会、大阪、2017.3.
- 大甕舜一朗: 稀少 RI リングのための粒子周回モニターの開発. 日本物理学会 72 回年次大会、大阪、2017.3.
- Naimi S: The Rare-RI Ring Ready to Explore Terra Incognita. 3rd Int Conf on Advances in Radioactive Isotope Science (ARIS2017), Keystone, USA, 2017.5.
- 鈴木伸司: 質量測定用飛行時間検出器の大型実機の開発. 日本物理学会 2017 年秋季大会、宇都宮、2017.9.
- 大甕舜一朗: 稀少 RI リングの質量測定の現状. 日本物理学会 2017 年秋季大会、宇都宮、2017.9.
- 山口貴之: Storage-ring mass spectrometry at GSI/FAIR. 日本物理学会 2017 年秋季大会. 宇都宮、2017.9.
- Yamaguchi T: ILIMA project: isomeric beams, lifetimes and masses at the FAIR storage rings. 10th Int Conf on Nuclear Physics at Storage Rings (STORI'17), Kanazawa, 2017.11.
- Nagae D: Mass measurement of exotic nuclei using Rare-RI Ring. 10th Int Conf on Nuclear Physics at Storage Rings (STORI'17), Kanazawa, 2017.11.
- Abe Y: Analysis of isochronism in Rare-RI Ring. 10th Int Conf on Nuclear Physics at Storage Rings (STORI'17), Kanazawa, 2017.11.

Suzuki S: Performance of time-of-flight detector and demonstration of completely new position detector for mass measurements with the Rare-RI Ring. 10th Int Conf on Nuclear Physics at Storage Rings (STORI'17), Kanazawa, 2017.11.

Yamaguchi T: Storage-ring mass spectrometry of exotic nuclei. Int symp on RI beam physics in the 21st century: 10th anniversary of RIBF, Wako, 2017.12.

Nagae D: First mass measurement using Rare-RI Ring. 3rd Int Conf on Advances in Radioactive Isotope Science (ARIS2017), Keystone, USA, 2017.5.

Omika S: Development of the Position Sensitive Detector Using Spatial Distributions of Photons in Plastic Scintillator. 3rd Int Conf on Advances in Radioactive Isotope Science (ARIS2017), Keystone, USA, 2017.5.

Inomata I: Basic study on delta-ray detection for in-ring revolution time determination. 10th Int Conf on Nuclear Physics at Storage Rings (STORI'17), Kanazawa, 2017.11.

Inomata K: Beam test of a long scintillating fiber as a position sensor for storage ring facility. 10th Int Conf on Nuclear Physics at Storage Rings (STORI'17), Kanazawa, 2017.11.

Arakawa H: Properties of a thin YAP(Ce) scintillation counter for heavy ions. 10th Int Conf on Nuclear Physics at Storage Rings (STORI'17), Kanazawa, 2017.11.

Ge Z: Development of electrostatic mirror type MCP detector at Rare RI Ring. 10th Int Conf on Nuclear Physics at Storage Rings (STORI'17), Kanazawa, 2017.11.

Wakayama Y: A simple readout method of a position-sensitive detector using plastic scintillation bars. 10th Int Conf on Nuclear Physics at Storage Rings (STORI'17), Kanazawa, 2017.11.

Li H: A large area position sensitive TOF MCP detector at the Rare RI Ring. 10th Int Conf on Nuclear Physics at Storage Rings (STORI'17), Kanazawa, 2017.11.

(15H301)

小林義男, 山田康洋, 久保謙哉, 三原基嗣, 佐藤渉, 宮崎 淳, 長友 傑, 高橋賢也, 谷川祥太郎, 佐藤祐貴子, 名取大樹, 小林潤司, 佐藤眞二, 北川敦志: エチレンおよびアセチレン・マトリックスに注入された Fe 原子のインビーム・メスバウアースペクトル. 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, 2017.12.

小林義男: ガス・マトリックスに注入された孤立 Fe 原子のインビーム・メスバウアースペクトル. 日本原子力研究機構「原子力基礎工学研究セミナー」, 東海, 2017.2.

(15H307)

Ota S: Equation of state of nuclear matter from direct

reactions. RIB workshop, ソウル, 2017.10.

大田晋輔: 巨大共鳴で探る中性子物質の状態方程式. 第6回「中性子星核物質研究会」, 理研, 2017.12.

Ota S: Active Targets CAT's for missing mass spectroscopy with high-intensity beams. Workshop on Active Targets and Time Projection Chambers for High-intensity and Heavy-ion beams in Nuclear Physics, Santiago de Compostela, Spain, 2018.1.

(16H315)

Hirata Y, Watanabe K, Yamazaki A, Yoshihashi S, Uritani A, Koba Y, Matsufuji N, Yanagida T, Fukuda K: Basic evaluation of the Eu:BaFBr and Ce:CaF₂ hybrid type small size dosimeter for correction of quenching effect in irradiation with carbon ions. 9th Int Symp on Radiation Safety and Detection Technology, Nagoya, 2017.7.

平田悠歩, 山崎淳, 渡辺賢一, 吉橋幸子, 瓜谷章, 古場裕介, 松藤成弘, 柳田健之, 福田健太郎: 光刺激蛍光体と光ファイバーを用いた小型線量計において炭素線照射時に発生する消光現象の補正用ハイブリッド線量計. 次世代放射線シンポジウム 2017, 静岡, 2017.8.

平田悠歩, 山崎淳, 渡辺賢一, 吉橋幸子, 瓜谷章, 古場裕介, 松藤成弘, 歳籐利行, 柳田健之: 光刺激蛍光体と光ファイバーを用いた小型線量計における消光現象の補正方法の検討. 第78回応用物理学会秋季学術講演会, 2017.9.

Hirata Y, Watanabe K, Uritani A, Yamazaki A, Yoshihashi S, Koba Y, Matsufuji N, Yanagida T, Fukuda K: Fabrication of hybrid small size dosimeter system using Eu:BaFBr and Ce:CaF₂ for quenching effect correction. 2017 IEEE Nuclear Science Symposium, Atlanta, USA, 2017.10.

(16H319)

Tran LT., Chartier L, Prokopovich DA, Bolst D, Povoli M, Summanwar A, Kok A, Pogosssov A, Petasecca M, Guatelli S, Reinhard MI, Lerch M, Nancarrow M, Matsufuji N, Jackson M, Rosenfeld AB: Thin Silicon Microdosimeter utilizing 3D MEMS Fabrication Technology: Charge Collection Study and its application in mixed radiation fields. Nuclear & Space Radiation Effects Conference (NSREC), New Orleans, USA, July 2017.7.

Tran LT, Bolst D, Guatelli S, Pogosssov A, Petasecca M, Lerch MLF, Chartier L, Prokopovich DA, Reinhard MI, Povoli M, Kok A, Perevertaylo VL, Matsufuji N, Kanai T, Jackson M, Rosenfeld AB: Innovative solid state microdosimeters for RBE evaluation in particle therapy. European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) conference, Vienna, Austria, 2017.5.

Rosenfeld A, Tran L, Chartier L, Bolst D, Debrot E, Merchant A, Newall M, Guatelli S, Petasecca M,

- Lerch M, Perevertaylo V, Povoli M, Kok A, Matsufuji N, Kanai T: Solid State Micro- and MiniDosimetry in Particle Therapy. Neutron and Ion Dosimetry Symposium (NEUDOS13), Krakow, Poland, 2017.5.
- Debrot E, Bolst D, Guatelli S, Tran L, Rosenfeld AB: Investigating variable RBE in ion mini-beam radiation fields using Geant4 and the modified Microdosimetric Kinetic Model. Int Conf on Monte Carlo Techniques for Medical Applications (MCMA2017), Napoli, 2017.10.
- Tran LT, Chartier L, Bolst D, Prokopovich D, Pogossov A, Guatelli S, Petasecca M, Lerch M, Reinhard M, Kok A, Povoli M, Jackson M, Kanai T, Matsufuji N, Rosenfeld AB: Innovative solid state microdosimeters: Charge collection study and RBE evaluation in particle therapy. ANSTO User Workshop, Melbourne, Australia, 2017.11.
- Tran LT, Chartier L, Bolst D, Pogossov A, Prokopovich D, Guatelli S, Reinhard MI, Petasecca M, Lerch MLF, Perevertaylo V, Matsufuji N, Clasiee B, Depauwe N, Kooye H, Flanze J, McNamara A, Paganetti H, Beltran C, Povoli M, Kok A, Rosenfeld AB: Innovative solid state microdosimeters for RBE evaluation in particle therapy. Int Symp on Microdosimetry (MICROS), Venice, Italy, 2017.11.
- Rosenfeld A: Advanced Silicon Detectors for Mini-and Microdosimetry in Contemporary Radiation Therapy. 27th Int Conf on Nuclear Tracks and Radiation Measurements, Strasbourg, 2017.8.
- Rosenfeld A, Tran L, Chartier L, Bolst D, Debrot E, Merchant A, Newall M, Guatelli S, Petasecca M, Lerch M, Perevertaylo V, Povoli M, Kok A, Matsufuji N, Kanai T: Dosimetry of synchrotron micro-and charged particle mini-therapeutic beams. Int Symp on Microdosimetry (MICROS), Venice, Italy, 2017.11.
- (16H320)
Chang W, Koba Y, Shinsho K, Saitoh H: Experimental investigation of the linear energy transfer dependent response of radiophotoluminescence glass dosimeter to heavy charged particles. PTCOG, Yokohama, 2017.05.
- Chang W, Koba Y, Shinsho K, Saitoh H, Ando T: The LET dependence of radiophotoluminescence glass dosimeter and Al₂O₃ ceramic type TLD in proton beam. 64th JSAP, Yokohama, 2017.04.
- 佐々木大地、眞正浄光、古場裕介、張維珊: Al₂O₃セラミック板を用いた陽子線の線量分布測定. 第78回応用物理学会秋季学術講演会、福岡、2017.09.
- 下村理紗、眞正浄光、古場裕介、張維珊: 陽子線、炭素線及びX線に対するAl₂O₃セラミック板の線量応答特性. 第78回応用物理学会秋季学術講演会、福岡、2017.09.
- (16H322)
Hirn A, Deme S, Zábóri B, Kitamura H, Kodaira S, Uchihori Y: Results and lessons learned from calibration measurements of the TRITEL 3D silicon detector telescope at the HIMAC accelerator facility. 22nd Workshop on Radiation Monitoring for the ISS, Torino, Italy, 2017.9.
- (17H335)
清水森人、森下雄一郎、田中隆宏、山口英俊、佐藤優樹、平山憲、加藤昌弘、黒澤忠弘: 炭素線の水吸収線量絶対計測技術の開発. NMIJ研究成果発表会, 2017.
- (17H337)
片岡雄一郎, LiteBIRD Team: LiteBIRD で使用する光学部材の陽子線による影響(5). 日本物理学会秋季大会、宇都宮大学、2017.9.
- (15H341)
藤原健、古場祐介、三津谷有貴: Well型Glass GEMを用いた陽子線イクイメーシング. 放射線化学討論会、つくば、2017.9.
- Fujiwara T, Koba Y, Mitsuya Y, Takahashi H: High Speed Dose Imaging Detector for Hardon-therapy based on Well-type Glass-GEM. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Atlanta, 2017.10.
- (15H346)
藤田将伍、小西直己、武智誠次、宮地孝、小林正規、奥平修、岡田長也、藤井雅之、柴田裕実、村上健、内堀幸夫: 重粒子線照射に対するPZT圧電素子の特性変化、第78回応用物理学会秋季学術講演会、福岡、2017.9.
- (15H347)
小川幸大、関根(鈴木)絵美子、中西郁夫、松本謙一郎: 重粒子線照射によるヒドロキシラジカル生成密度とLET依存性の検証. 日本酸化ストレス学会、つくば、2017.6.
- Ogawa Y, Sekine-Suzuki E, Ueno M, Naknaishi I, Matsumoto K: Evaluation of LET dependence of Hydroxyl Radical Generation Induced by Heavy-ion Beam. 8th SFRR-Asia & 14th ASMRM & Chinese Mit 2017. Xi'an, China, 2017.9.
- 小川幸大、関根(鈴木)絵美子、中西郁夫、松本謙一郎: 蛍光プローブ法を用いた重粒子線照射によるLET依存的ヒドロキシラジカル生成密度の検証. 日本放射線影響学会、千葉、2017.10.
- Ogawa Y, Sekine-Suzuki E, Naknaishi I, Matsumoto K: LET dependent hydroxyl radical generation in water by heavy-ion beam irradiation. SFRBM 2017. Baltimore, USA, 2017.11.
- (15H348)
富田洋、幸村孝由、他: 軟X線広天域監視装置

iWF-MAXI用X線CCDの開発状況. 日本天文学会 2017年春季年会, 九州大学, 2017.3.

鐘田健吾, 幸村孝由, 他: SOI技術を用いた新型X線撮像分光器の開発 22: X線用SOIPIX検出器の放射線耐性の評価. 日本天文学会 2017年秋季年会, 北海道大学, 2017.9.

大野顕司, 幸村孝由, 他: SOI技術を用いた新型X線撮像分光器の開発 23: サブピクセルレベルでのX線応答評価. 日本天文学会 2017年秋季年会, 北海道大学, 2017.9.

原田颯太, 他: SOI技術を用いた新型X線撮像分光器の開発 24: 裏面照射型X線SOIピクセル検出器の軟X線性能評価. 日本天文学会 2017年秋季年会, 北海道大学, 2017.9.

林秀輝, 他: SOI技術を用いた新型X線撮像分光器の開発 25: 大型X線SOIピクセル検出器のイベント駆動読み出し評価. 日本天文学会 2017年秋季年会, 北海道大学, 2017.9.

立花克裕, 他: SOI技術を用いた新型X線撮像分光器の開発 26: X線ピクセル検出器「XRPIX」多段化システムの開発. 日本天文学会 2017年秋季年会, 北海道大学, 2017.9.

鐘田健吾, 幸村孝由, 他: 次世代X線撮像分光器XRPIXの陽子線損傷および損傷部分究明実験. 宇宙科学シンポジウム, JAXA宇宙科学研究所, 2018.1.

(15H349)

蕨美智, 他: 宇宙線観測に向けた原子核乾板の電荷識別能力評価. 画像関連学会連合会第4回秋季合同大会, 京都工芸繊維大学, 2017.12.

(16H356)

中内大介, 越水正典, 岡田豪, 古場祐介, 福田健太郎, 藤本裕, 河口範明, 浅井圭介, 柳田健之: Ce:LiCaAlF₆単結晶の熱蛍光におけるLET依存性. 第64回応用物理学会春季学術講演会, 横浜, 2017.3.

(16H358)

Ludwig N, Kusumoto T, Galindo C, Peupardin P, Le Gall Y, Muller D, Kodaira S, Barillon R, Raffy Q: Study of the radiolysis of aromatic amino acids under ion irradiation. 27th Int Conf on Nuclear Tracks and Radiation Measurements (ICNTRM), Strasbourg, 2017.

Ludwig N, Kusumoto T, Galindo C, Peupardin P, Le Gall Y, Muller D, Yamauchi T, Kodaira S, Barillon R, Raffy Q: Determination of radiochemical yields of hydroxyl radical production in water under low energy proton irradiations. 2nd Int Symp on Radiation Detectors and Their Uses (ISR D 2018), Tsukuba 2018.

Ludwig N, Kusumoto T, Galindo C, Peupardin P, Le Gall Y, Muller D, Yamauchi T, Kodaira S, Barillon R, Raffy Q: Molecular study of the radiolysis of a model protein irradiated by accelerated ions. 30th Miller Conference on Radiation Chemistry, Castellamarre del Golfo, Italy, 2017.

Ludwig N, Kusumoto T, Galindo C, Peupardin P, Le Gall Y, Muller D, Yamauchi T, Kodaira S, Barillon R, Raffy Q: Phenylalanine radiolysis under ion irradiation: Mechanistic study and determination of the radiolytic yields. 30th Miller Conference on Radiation Chemistry, Castellamarre del Golfo, Italy, 2017.

(16H359)

小森雅孝, 矢部卓也, 米内俊祐, 水野秀之, 歳藤利行, 山本誠一: 重粒子線照射による水の発光量のビーム核種依存性. 日本放射線技術学会第45回秋季学術大会, 広島, 2017.10.

(16H362)

川田敬太, 大田晋輔, 他: 入射核破砕反応によるアイソマービーム開発. 日本物理学会, 大阪, 2017.3.

川田敬太, 大田晋輔, 他: ⁵⁸Niの入射核破砕反応による高スピンアイソマービームの生成. 日本物理学会, 宇都宮大学, 2017.9.

(16H364)

上野遥, 松本晴久, 金子純一, 平野慎太郎, 小林慎吾: ダイヤモンド半導体の宇宙放射線用被ばく線量計への応用に関する研究. 日本応用物理学会秋季年会, 福岡, 2017.9.

上野遥, 松本晴久, 金子純一, 平野慎太郎, 小林慎吾: ダイヤモンド半導体の宇宙放射線用被ばく線量計への応用に関する研究. 第14回宇宙環境シンポジウム, 神戸, 2017.11.

(16H368)

松本晴久, 富高真, 上野遥, 神谷浩紀, 小林進悟: 小型実証衛星1号機搭載宇宙環境計測装置の開発. 第61回宇宙科学技術連合会, 新潟, 2017.10.

(16H370)

錦戸文彦, 高田英治, 野上光博, 鋪田巖, 新田宗孝, 蛭海元貴, 山谷泰賀: Organic photodiode detectors for heavy ion beam measurement. 2017 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, together with 24th Symposium on Room-Temperature X- and Gamma-Ray Detectors, IEEE, 2017.10.

錦戸文彦, 高田英治, 鋪田巖, 野上光博, 新田宗孝, 蛭海元貴, 田久創大, 山谷泰賀: 炭素線に対する形状の異なる有機フォトダイオードの特性の違いの評価. 第78回応用物理学会秋季学術講演会, 2017.09.

錦戸文彦, 高田英治, 野上光博, 新田宗孝, 山谷泰賀: 炭素線測定への応用に向けた有機フォトダイオードの特性評価. 第64回応用物理学会春季学術講演会, 2017.03.

(17H374)

Gaza R, et al. MARE: International Science aboard Orion EM-1 (MATROSHKA AstroRad Radiation Experiment). 22nd WRMISS, Torino, Italy,

- 2017.9.
Elftmann R, et al.: Temperature related quenching of heavy ions in BGO, Seminar, CAU, Kiel, Germany (2017).
Boettcher S, Yu J, Lohf H: LND onboard trigger, Seminar, CAU, Kiel, Germany (2017).
- (17H376)
Inozemtsev KO: Measurement of space radiation characteristics by means of solid-state detectors in low-Earth orbit. The Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences (LPI RAS), Moscow, 2018.1.
- (17H377)
Michaelidesová A, Pachnerová Brabcová K, Davídková M: The damage of plasmid DNA induced by high-energy ions. 39th Days of Radiation Protection, Slovakia, 2017.11.
Kákona M, Krist P, Štěpán V, Peksová D, Ambrožová I, Šlegl J, Záhora J, Lužová M, Sommer M, Kákona J, Chroust J, Ploc O: AIRDOS an open source dosimeter for measurement on board of aircraft. 22nd WRMISS, Torino, Italy, 2017.9.
Ploc O: CRREAT – The Research Centre of Cosmic Rays and Radiation Events in the Atmosphere, Thunderstorms and Elementary Particle Acceleration (TEPA-2017), Armenia, 2017.10.
Kákona M, Krist P, Štěpán V, Peksová D, Ambrožová I, Šlegl J, Záhora J, Lužová M, Sommer M, Kákona J, Chroust J, Ploc O: AIRDOS an open source dosimeter for measurement on board of aircraft. 1st CRREAT Workshop, Prague, Czechia, 2017.12.
- (17H378)
郡司修一, et al.: Readout Test of Plastic Scintillator with SiPM for the Development of Gamma Ray Burst Polarimeter. ISRD, KEK, 2018.
郡司修一, et al.: Present Status of Large Area Polarimeter (LEAP) Project. 2018 年宇宙科学シンポジウム JAXA/ISAS, 2018.
斎藤耀, et al.: 散乱型偏光度検出器の性能向上を目指したシンチレーターの反射材の改良. 2017 年秋期物理学会, 宇都宮大学, 2017.9.
郡司修一: ガンマ線バーストからのガンマ線偏光観測の現状と将来計画. ガンマ線バースト研究の新機軸研究会, 宇宙線研究所, 2017.
- (17H384)
片寄祐作: 遷移放射電波を利用した宇宙線空気シャワー観測法の研究. 第 2 回空気シャワー観測による宇宙線の起源探索勉強会, 東京大学宇宙線研究所, 2018.2.
- (17H387)
Fukuda Y: Generation of multi-MeV pure proton beams via Coulomb explosion of laser-irradiated micron-size hydrogen clusters. US-Japan

- workshop on High Intensity Laser Matter Interaction, San Diego, 2017.12.
金崎真聡、神野智史、森島邦博、小平聡、宇野雅貴、高野雄太、森井厚作、浅井孝文、坂本溪太、清水和輝、小田啓二、山内知也、桐山博光、福田祐仁: 受動型検出器を用いたレーザー加速イオンの計測手法開発. レーザー学会学術講演会第 38 回年次大会、京都、2018.1.
福田祐仁、金崎真聡、神野智史、アレキサンダー ピロシコフ、匂坂明人、小倉浩一、宮坂泰弘、中新信彦、宇野雅貴、高野雄太、森井厚作、浅井孝文、坂本溪太、清水和輝、森島邦博、小平聡、岡本祐樹、松井隆太郎、岸本泰明、小田啓二、山内知也、上坂充、近藤公伯、神門正城、桐山博光: マイクロメートルサイズ水素クラスターターゲットからのマルチ MeV 純プロトンビームの高繰り返し発生. レーザー学会学術講演会第 38 回年次大会、京都、2018.1.
神野智史、金崎真聡、清水和輝、上坂充、桐山博光、福田祐仁: リアルタイムトムソンパラボラの開発とレーザー駆動 multi-MeV 純プロトンビームの 0.1 Hz 高繰り返し計測. レーザー学会学術講演会第 38 回年次大会、京都、2018.1.

- (17H389)
榊泰直、西内満美子、ドーバー ニコラス、宮原巧、近藤康太郎: 機械学習手法を利用したレーザー駆動加速粒子線計測手法、レーザー学会学術講演会第 38 回年次大会、京都、2018.1.
宮原巧、榊泰直、西内満美子、ドーバー ニコラス、近藤康太郎: 輝尽性蛍光体検出器によるレーザー駆動イオンビーム診断系の開発 - 機械学習法でのイオン推定を目指して. ビーム物理研究会 2017、岡崎、2017.11.
宮原巧、榊泰直、西内満美子、ドーバー ニコラス、近藤康太郎: 輝尽性蛍光体検出器によるレーザー駆動イオンビーム診断系の開発 - 機械学習法でのイオン推定を目指して、日本原子力学会九州支部第 36 回研究発表講演会、福岡、2017.12.

総説、出版、その他 (Books, etc.)

- (16J111)
Ebner D, Tinganelli W, Helm A, Bisio A, Simoniello P, Natale F, Yamada S, Kamada T, Shimokawa T, Durante M, the Abscopal Research Collaboration (ARC): Generating and grading the Abscopal Effect: Proposal for comprehensive evaluation of combination immunoradiotherapy in mouse models. Transl Cancer Res 6 (Suppl5) S892-9 (2017).*
Ebner D, Tinganelli W, Helm A, Yamada S, Kamada T, Shimokawa T, Bisio A, Durante M: The

- immunoregulatory potential of particle radiation in cancer therapy. *Front Immunol* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00099> (2017).
- (17J175)
Ebner DK, Tinganelli W, Helm A, Bisio A, Palma S, Francesco N, Yamada S, Kamada T, Shimokawa T, Durante M: Generating and grading the Abscopal Effect: Proposal for comprehensive evaluation of combination immunoradiotherapy in mouse models. *Transl Cancer Res* 6 (Suppl5) S892-9 (2017).*
- (15J414)
赤松憲：細胞の運命を左右する「クラスターDNA損傷」の探求—FRETを活用して—（特集（放射線による生物影響のメカニズムに迫る）、放射線と産業, 143, 21-25 (2017).
- (16J419)
端邦樹, LIN Mingzhang, 横谷明德, 藤井健太郎, 山下真一, 室屋裕佐, 勝村庸介: 抗酸化物質エダラボンによる活性酸素除去及びDNA酸化損傷の化学的修復. *放射線化学* 103, 29-34 (2017).
- (15J472)
松尾陽一郎, 清水喜久雄: DNA損傷の検出と放射線量評価への応用. *放射線と産業* 12月号, 143, 15-20 (2017).
- (16J502)
Nishihara M, Tasaki K, Sasaki N, Takahashi H: Development of basic technologies for improvement of breeding and cultivation of Japanese gentian. *Breeding Science* (in press).
- (15H157)
小林憲正：アストロバイオロジー われわれはどこから来たのか。何者か。どこへいくのか。生物の科学 遺伝, 71, 107-113 (2017).
- (17H281)
山下真一, 村上健太, 田口光正: イオンビーム放射線化学. *Radioisotopes*, 66, 497-505 (2017).
- (17H290)
三原基嗣： β -NMRの基礎と物質研究の新展開、表面科学 38, 188-193 (2017).
Mihara M, Tanaka M, Tanaka Y, Du H, Sugihara T, Ohnishi K, Yagi S, Hori T, Nakamura S, Yanagihara R, Ishibashi Y, Abe Y, Ueno H, Yamada K, Nagae D, Ichikawa Y, Fukuda M, Matsuta K, Ozawa A, Izumikawa T, Ohtsubo T, Takechi M, Momota S, Nishimura D, Suzuki T, Yamaguchi T, Nagatomo T, Minamisono T, Matsukawa K, Shirai K, Fujimura T: Behavior of Cu impurity in Si studied by the β -NMR of ^{58}Cu . *RIKEN Accel. Prog. Rep.* 50, 230 (2017).
- (15H296)
福田光順: 理論核物理領域, 実験核物理領域合同シンポジウム「反応断面積による核半径研究の進展」世話人: 福田光順・堀内渉 日本物理学会 2016年秋季大会, 宮崎, 2016.9.
- (17H374)
Elftmann R, et al.: Temperature dependence of light output for BGO measured with heavy ions at HIMAC. Internal Report, CAU, Kiel, Germany (2017).
Yu J, Lohf H, Burmeister S, Boettcher S: LND FM HIMAC Calibration Report. CHANGE4-LND-RP-0013_iss1-rev0_himac-fm-calibration (2017).
Lohf H: LND FM L3 Trigger Report. CHANGE4-LND-RP-0014_iss1-rev0_l3-trigger (2017).
- 学位論文 (Theses)
(以前の未掲載分も収録)
- (16J132)
中谷香菜：Combination effect of ATM inhibitor and radiation on breast cancer and bone cells. 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2017).
沖裕也：The effect of combination therapy using radiation and DRD1 agonist for invasive capability on human breast cancer cells. 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2017).
佐野圭佑：Ro 90-7501 is identified as a novel radiosensitizer targeted for DNA repair. 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2017).
安井智洋：Combination of radiation of carbon ion and dual immune checkpoint blockade therapy can get better local and distant antitumor efficacy. 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2017).
高橋美智子：Fucciを用いた細胞周期ごとの放射線感受性の評価、卒業研究. 学士論文. 大阪大学医学部保健学科 (2017).
武中渉：骨肉腫治療でアブスコパル効果を最大限利用するための免疫チェックポイント阻害剤と放射線の最適投与条件の検討. 卒業研究, 大阪大学医学部保健学科 (2017).
- (16J298)
竹下雅英, 高井伸彦: 炭素線照射後における早期の認知機能と脳内毛細血管密度への影響. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2017).
野田早耶, 高井伸彦: ベバシズマブを用いた脳腫瘍治療に伴う放射線壊死の改善について. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2017).
- (15J487)
垣内大志: 放射線が誘発するクラスターDNA損

- 傷の性状解析と生物影響. 修士論文, 広島大学大学院理学研究科 (2017).
- 松坂智幸: 酸化剤が誘発する DNA-タンパク質クロスリンク損傷の解析. 修士論文, 広島大学大学院理学研究科 (2017).
- (16H005)
- 大田朝宏: 炭素線マイクロビームの物質内での空間分布に関する研究. 卒業研究、首都大学東京健康福祉学部放射線学科 (2018).
- 佐野大河: 炭素線水吸収線量測定における円筒形電離箱の実効中心の評価. 卒業研究、千葉大学理学部物理学科 (2018).
- 村田将: 重粒子線治療場における線質計測システムの開発. 卒業研究、千葉大学理学部物理学科 (2018).
- 小林寛幸: 重粒子線治療のための高安定性水等価多層電離箱の開発. 修士論文、千葉大学大学院理学研究科物理学専攻 (2018).
- (15H093)
- 大西康介: 陽子・中性子ドリップライン近傍 N 同位体の反応断面積と核半径. 修士論文、大阪大学理学研究科物理学専攻 (2018).
- 八木翔一: 重イオンビーム用リング・イメージング・チェレンコフ検出器の開発. 修士論文、大阪大学理学研究科物理学専攻 (2018).
- 池田彩夏: C 同位体及び近傍核の荷電変化断面積と陽子分布半径研究. 修士論文、新潟大学自然科学研究科物理学専攻 (2018).
- 町田聖寛: 重イオン粒子識別のための Ring-imaging Cherenkov Counter の開発と性能評価. 修士論文、東京理科大学理工学研究科物理学専攻 (2018).
- 茂住圭一: ^{12}Be の陽子標的に対する反応断面積測定. 卒業研究、新潟大学理学部物理学科 (2018).
- 降幡瑞貴: Ni 同位体荷電変化断面積とエネルギー依存性. 卒業研究、新潟大学理学部物理学科 (2018).
- 山口滉太: 生成反応の違いによる ^{16}N アイソマー比の変化. 卒業研究、新潟大学理学部物理学科 (2018).
- 富田瑞樹: アイソマー状態と基底状態における ^{16}N の核半径. 卒業研究、新潟大学理学部物理学科 (2018).
- 坂上護、横田健次郎: ^{56}Ni , ^{57}Ni の荷電変化断面積の測定. 卒業研究、埼玉大学理学部物理学科 (2018).
- (17H138)
- 上田隆裕: 赤外顕微鏡を用いた高分子イオントラックの分析. 修士論文、神戸大学大学院海事科学研究科 (2017).
- 上野琢也: 重イオン弁別型飛跡検出器開発のための PET の特性評価. 修士論文、神戸大学大学院海事科学研究科 (2017).
- 亀田結貴: PADC 検出器中に存在するヒドロキシル基の定量分析とその化学エッチング特性. 修士論文、神戸大学大学院海事科学研究科 (2017).
- 科 (2017).
- (15H157)
- 青木涼平: 種々のエネルギーによる弱還元型模擬原始地球環境下でのアミノ酸生成の検討. 修士論文、横浜国立大学大学院工学府機能発現工学専攻 (2018).
- 原田拓: 擬星間環境下での核酸塩基の生成と安定性の検証. 修士論文、横浜国立大学大学院工学府機能発現工学専攻 (2018).
- 浅野伸哉: 模擬星間環境におけるアミノ酸生成. 卒業研究、横浜国立大学理工学部化学・生命系学科化学 EP (2018).
- (16H186)
- 西留武宏: PEFC 用微細加工電解質膜の有機無機ハイブリッド化. 修士論文、早稲田大学理工学術院 (2018).
- (15H212)
- 安達考洋: 潜像核の分散とプラズモン共鳴を用いた放射線のエネルギーロス測定. 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 (2018).
- 阿美良平: 重粒子線による核破碎反応の精密解析. 卒業研究、千葉大学工学部画像科学科 (2018).
- (15H252)
- 徳元千隼: 100 MeV/u 以上の重イオン入射中性子エネルギースペクトルに関する研究. 修士論文、九州大学大学院工学府エネルギー量子工学専攻 (2018).
- 泉谷祥伍: 炭素に対する 800MeV/u シリコン入射ガンマ線生成量に関する研究. 卒業研究、九州大学工学部エネルギー科学科 (2018).
- (15H262)
- 高橋歩夢: 122 系及び 1144 系鉄系超伝導体における粒子線照射による臨界電流密度の向上. 卒業研究、東京大学工学系研究科物理工学専攻 (2018).
- (16H277)
- 大西里実: X 線天文衛星搭載に向けた小型 X 線 CCD の性能評価システムの構築. 修士論文、大阪大学理学研究科 (2018).
- (17H290)
- 杉原貴信: 液体 β 線核磁気共鳴法の開発と窒素同位体核の精密磁気モーメント測定への応用. 修士論文、大阪大学大学院理学研究科 (2018).
- 柳原陸斗: 入射核破碎反応によるスピン偏極 ^8Li ビームの生成と物性への応用. 卒業研究、大阪大学理学部物理学科 (2017).
- (15H296)
- 若山清志: ファイバーシンチレータと MPPC による簡易な重イオンビーム位置検出器の開

発. 修士論文、埼玉大学理工学研究科 (2018).

(15H301)

安藤貴俊: 内部転換電子を利用した平行平板電子なだれ型検出器の作製. 卒業研究、電気通信大学 (2017).

(16H320)

佐々木大地: 治療用陽子線の線量分布測定に向けた $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ セラミック熱蛍光スラブの基礎特性に関する研究. 修士論文、首都大学東京大学院人間健康科学研究科 (2017).

下村理紗: 粒子線に対する $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ セラミック板の線量応答特性. 卒業研究、首都大学東京健康福祉学部 (2017).

(15H346)

藤田将伍: 重粒子線照射量に対する PZT の圧電性の変化. 修士論文、大阪市立大学大学院工学研究科 (2018).

(15H348)

笹木彬礼: 次世代 X 線撮像分光器の基礎開発～XRPIX2bFZ の動作温度依存性に関する研究. 卒業研究、東京理科大学理工学部物理学科 (2017).

(15H349)

藪美智: エマルジョン望遠鏡による宇宙ガンマ線観測計画、～電荷識別特化型原子核乳剤および与圧容器の新型モデルの開発～. 修士論文、神戸大学大学院人間発達環境学研究科 (2018).

(15H350)

吉田和人: 230MeV/u α 粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定. 卒業研究、九州大学工学部エネルギー科学科 (2018).

(16H365)

天野将道: 固体水素標的を用いた陽子ドリップライン核 ^{17}Ne の反応断面積測定. 修士論文、筑波大学数理物質科学研究科物理学専攻 (2017).

(17H380)

鈴木しゅん: $^{12}\text{C}+^{197}\text{Au}$ で生成される ^{11}B の運動量分布と生成断面積. 卒業研究、高知工科大学環境理工学群 (2018).

山川康志: ^{12}C から生成される ^{11}B の角度分布と標的の関係. 卒業研究、高知工科大学環境理工学群 (2018).

(17H387)

浅井孝文: 原子核乾板を用いた水素クラスターのクーロン爆発による MeV 級陽子線の計測. 卒業研究、神戸大学海事科学部 (2018).

坂本溪太: 固体飛跡検出器 CR-39 を用いたエネルギースペクトロメータによる陽子線の特性評価. 卒業研究、神戸大学海事科学部 (2018).

(17H389)

宮原巧: 輝尽性蛍光体検出器によるレーザー駆動イオンビーム診断系の開発. 修士論文、九州大学大学院総合理工学府 先端エネルギー理工学専攻 (2018).

学会賞 (Awards, etc.)

(16J419)

于 嵩: 優秀賞若手口頭発表部門, 第 60 回放射線化学討論会 (2017).

于 嵩: 学生の部優秀発表賞, 平成 29 年度日本原子力学会北関東支部若手研究者発表会 (2017).

(17H389)

宮原巧: 優秀賞、ビーム物理研究会 2017 (2017).

宮原巧: 奨励賞、日本原子力学会九州支部第 36 回研究発表講演会 (2017).

平成 29 年度共同利用課題一覧
List of Proposals in 2017

H29 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
16L099	今井礼子	今井礼子	仙骨脊索腫重粒子線治療後、局所再発症例の MRI 画像の検討
16L102	小藤昌志	小藤昌志	頭頸部腫瘍に対する炭素イオン線治療後の口腔 - 鼻副鼻腔瘻の危険因子に関する研究
16L104	小此木範之	小此木範之	婦人科腫瘍に対する重粒子線治療における晩期有害事象と線量体積分布に関する研究
17L105	牧島弘和	牧島弘和	眼球脈絡膜悪性黒色腫における回転ガントリーの有用性に関する研究
17L106	粕谷吾朗	粕谷吾朗	局所限局性前立腺癌に対する回転ガントリーを用いた重粒子線治療 4 回照射法の実現にむけた検討

(5 課題)

H29 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
15J103	崔 星	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
15J104	ヴァレス・ギ ヨーム VARES, Guillaume	中島徹夫	Characterizing and Targeting Cancer Stem Cells in Challenging Cancer Models 革新的ながんモデルを用いたがん幹細胞の発生・維持機構解明と新規治療戦略の構築
16J111	Durante Marco	下川卓志	Immunologically augmented cancer treatment using a drug-radiation combination protocol
16J112	泉 佐知子	今留香織	炭素イオン線による新しい乳癌治療法開発のための基礎研究（薬物療法との併用）
16J114	高橋 豊	下川卓志	免疫チェックポイント阻害剤とサイトカインを併用した腫瘍免疫療法における重粒子線の役割の解明
16J116	RODRIGUEZ- LAFRASSE Claire	中島徹夫	Role of HIF-1 α in DNA damage and repair of HNSCC cancer stem cells after carbon ion exposures
17J118	長谷川正俊	村上 健	悪性神経腫瘍を標的とした重粒子線と抗 VEGF 抗体併用の有効性
17J119	中島菜花子	中島菜花子	腫瘍免疫活性化因子発現の線質依存性応答の分子機構
17J120	Park/ Woo- Yoon	下川卓志	Role of Fused toes homolog (FTS) and Notch signaling in cancer stem cell survival by carbon ions in cervical cancer cells
17J121	SHAO, Chunlin	古澤佳也	Identification of radioresistance biomarkers in lung cancer cells toward ionizing radiation of different LETs
17J123	崔 星	崔 星	移植腫瘍モデルを用いた重粒子線治療適応拡大のための基礎研究
17J124	谷口英樹	小久保年章	ヒト癌オルガノイドを対象とした重粒子線の感受性評価
16J132	小泉雅彦	下川卓志	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
17J175	下川卓志	下川卓志	炭素イオン線と免疫療法併用の至適化を目的とした解析
15J185	野村大成	鶴澤玲子	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
17J265	森田 隆	笠井清美	DNA 修復遺伝子の変異による哺乳動物細胞への重粒子線の影響の解析
17J287	吉岡公一郎	下川卓志	重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発
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
16J296	中島徹夫	中島徹夫	硫黄化合物のマウスにおける重粒子線感受性修飾に関する研究
16J298	高井伸彦	鶴澤玲子	重粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析
17J299	高橋昭久	下川卓志	正常脳組織におよぼす重粒子線の生物影響研究
16J301	MOELLER, Ralf	藤森 亮	Intercomparison study of astrobiological model systems in their response to major components of the galactic cosmic radiation (STARLIFE project 3.0)
16J307	KIM, Eun Ho	鶴澤玲子	Radiosensitization of zoledronic acid to low and high LET radiation
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
15J317	中村麻子	下川卓志	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
16J320	LU Dong (☒ ☒)	古澤佳也	Protective effects of yeast beta-glucan against the biological damage induced by heavy ion radiation and its related mechanism
16J321	劉 翠華	劉 翠華	炭素線照射後の生体応答に対する低酸素環境の役割に関する基礎研究

H29 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
17J326	ZHOU Guangming (周 光明)	王 冰	Evaluation of polyMVA as a new radio-protectant against high LET particle irradiations.
17J327	森田明典	王 冰	細胞死制御剤による重粒子放射線防護効果のマウス個体レベルでの検討
17J328	小林亜利紗	小林亜利紗	COX-2 を指標とした炭素線誘発バイスタンダー応答に対する線量および LET 依存性の解析
17J329	ZHOU Guangming	古澤佳也	Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects
17J376	松本英樹	鶴澤玲子	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
15J386	XUE, Lian (薛 / 蓮)	王 冰	Differential processing of low and high LET radiation induced DNA damage: Investigation of switch from ATM to ATR signaling
15J410	MOELLER, Ralf	藤森 亮	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)
15J413	余語克紀	松本謙一郎	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	小池 学	重粒子線による DNA 損傷形態に関する研究
16J417	松本義久	下川卓志	ヒト細胞における重粒子線の DNA 損傷と修復の分子生物学的解析
16J418	藤森 亮	藤森 亮	宇宙放射線による生体ゲノム DNA 損傷および突然変異の可視化と定量に関する研究
16J419	于 嵩	村上 健	糖転移フラボノイドの重粒子線に対する防護メカニズム
17J420	Sawakuchi Gabriel O	小西輝昭	Optimizing intensity modulated particle therapy via rational combination of physical and biological approaches
17J421	鈴木雅雄	鈴木雅雄	炭素イオン以外の重イオンビームによるがん治療の可能性を探るための生物学的基礎研究
17J422	MOELLER, Ralf	藤森 亮	Determination of the collaborative efforts and interaction of different mechanisms in the DNA repair of low and high LET radiation induced damage in <i>Bacillus subtilis</i> spores (CO-REPAIR)
16J424	伊藤 敦	古澤佳也	高 LET 粒子線トラック構造の免疫染色法による可視化と粒子種依存性
17J425	Hada Megumi	古澤佳也	Biological effects of mixed beam exposure in Human Fibroblasts
16J462	LE SECH, Claude	古澤佳也	Study of HeLa cell death rate loaded with gold and platinum salts Or nanos particles irradiated by fast atomic 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	鶴澤玲子	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
15J488	寺東宏明	古澤佳也	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
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
16J502	西原昌宏	下川卓志	重粒子線照射が植物・きのこに与える影響に関する研究
17J503	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

(53 課題)

H29 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
16H005	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
16H028	白井敏之	白井敏之	がん治療用加速器の総合的研究
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
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
17H138	山内知也	小平 聡	エッチング型飛跡検出器の閾値に対する化学的クライテリオンの確立 Chemical criterion for the detection thresholds of etched 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
16H180	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
16H186	鷺尾方一	村上 健	重イオンビームによる機能性高分子材料の創製 - 核種・LET を高度に利用したエネルギー付与特性による新材料創製 -
17H189	寺沢和洋	小平 聡	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
17H238	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
17H248	PINSKY, Lawrence	小平 聡	Advancing the Medipix Technology For Use In Space Radiation Monitoring and Dosimetry Applications
15H252	執行信寛	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	濱野 毅	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
16H277	中嶋 大	小林進悟	XARM 搭載 X 線 CCD 素子・ASIC 素子の放射線耐性
17H281	山下真一	村上 健	重粒子線による水の放射線分解
17H285	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
17H290	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
15H296	長江大輔	北川敦志	RI ビーム飛行時間検出器の開発 — 理研稀少 RI リングのための検出器 —
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
15H307	大田晋輔	高田栄一	アクティブ標的を用いた逆運動学非弾性散乱の研究
16H315	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
16H319	ROSENFELD, Anatoly B	松藤成弘	In-Field and Out-of-Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams
16H320	真正浄光	古場裕介	熱蛍光板状線量計による重粒子線の線量分布測定法に関する研究
16H322	HIRN, Attila	小平 聡	On-ground calibration of silicon detector telescope systems with energetic heavy ion beams
17H335	清水森人	福村明史	カロリメータによる粒子線水吸収線量標準および第 3 者出力線量評価技術の開発
17H337	石野宏和	小林進悟	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

H29 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
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
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
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	重粒子線によるヒドロキシルラジカル生成密度の測定
15H348	幸村孝由	濱野 毅	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較正データの収集
15H350	魚住裕介	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
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
16H356	越水正典	古場裕介	放射線誘起蛍光体における LET 効果の解析
16H358	Remi Barillon	小平 聡	Radiation damage mechanisms at molecular level approached with physicochemical technologies
16H359	小森雅孝	米内俊祐	重粒子線照射による微弱光画像を用いた線量分布測定
16H360	大野雅史	松藤成弘	超伝導転移端センサによる重粒子線カロリメトリ
16H362	川田敬太	高田栄一	核異性体生成機構の研究
16H363	Kim/ Jong-Ki	濱野 毅	Comparison study of therapeutic nanoradiator dose by traversing proton and heavy ion beam
16H364	上野 遥	小林進悟	ダイヤモンド半導体の重粒子に対する応答の研究
16H365	森口哲朗	北川敦志	固体水素標的を用いた不安定核のスキン厚導出手法の開発
16H368	松本晴久	小林進悟	宇宙機搭載放射線観測装置の研究
16H370	錦戸文彦	錦戸文彦	有機フォトダイオード検出器の重粒子線に対する応答
17H373	Benton, Eric R	小平 聡	Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment
17H374	BURMEISTER, Soenke	小平 聡	Space Radiation Dosimetry-Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions
17H376	Kushin Vladimir V	小平 聡	A complex study of the bio-dosimeter response in wide LET range
17H377	Ploc Ondrej	小平 聡	CZENDA - The CZech Experimental Novel Dosimetry Assembly
17H378	郡司修一	小平 聡	宇宙ステーション搭載用ガンマ線バースト偏光度検出器 LEAP の基礎性能評価
17H379	東 明男	白井敏之	二次電子モニターにおける材質による電荷収量改善
17H380	百田佐多生	北川敦志	中間エネルギーにおける破碎反応メカニズムの研究
17H381	島添健次	錦戸文彦	酸化半導体を用いたアレキ状重粒子検出器の研究
17H383	萩原雅之	米内俊祐	He ビームを用いた医療用 RI の製造技術にかかる基礎研究
17H384	片寄祐作	小平 聡	重粒子ビームを用いた遷移放射過程による電波の研究
17H385	小林俊雄	高田栄一	大きなダイナミックレンジを持つ陽子・重イオン同時計測用位置検出機の開発
17H386	Luana de F Nascimento	小平 聡	Radioluminescence studies of Al ₂ O ₃ :C and Al ₂ O ₃ :C,Mg in hadron beams

H29 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
17H387	福田祐仁	小平 聡	レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギー spektrometers の開発
17H388	市川裕大	高田栄一	三次元飛跡検出器 HypTPC の高ビームレート試験
17H389	榊 泰直	岩田佳之	重粒子線による輝尽性蛍光体検出器の LET 依存性に関する研究
17H390	銭廣十三	高田栄一	大強度 RI ビーム粒子識別のための検出器開発
17H391	Stuhl Laszlo	高田栄一	Study of the spin-isospin response of ^6He with PANDORA

(63 課題)

平成 29 年度 HIMAC 共同利用研究
成果発表会
2017 Annual Meeting

「H29年度HIMAC共同利用研究成果発表会日程表（案）」

日時：2018年4月16日（月）、4月17日（火）

場所：ホテルポートプラザちば（JR京葉線千葉みなと駅前）

日付	時間	治療・診断 講演：パール	生物 講演：パール ポスター：4F房総	物理・工学 講演：ルビー ポスター：4F房総
4月16日 （月）	10:00		挨拶、9:50 - 10:00	挨拶、9:50 - 10:00
	11:00		課題番号 103-114 10:00 - 11:00	A 治療I
			休憩	
	12:00		課題番号 118-175 11:10 - 12:10	10:00 - 11:50
			昼休み、ポスターセッション	昼休み、ポスターセッション
	13:00	治療・診断班成果発表 13:00 - 13:50	昼休み、ポスターセッション	11:50 - 13:00
	14:00		12:10 - 13:50	B 治療II 13:00 - 13:30
			課題番号 265-296 13:50 - 14:30 コーヒーブレイク	コーヒーブレイク
	15:00		課題番号 298-314,287 14:50 - 15:50	C 加速器ビーム利用の新展開
	17:00	総合講演	16:30 - 17:30	
	18:00			ポスターセッション(4F) 17:30 - 18:00
懇親会(於：2Fロイヤル) 18:00 - 20:00				

4月17日 （火）	9:00		課題番号 120,315-328 9:00 - 9:50	D 宇宙観測の為の測定器
	10:00		休憩	9:00 - 10:10
			課題番号 413-418 10:10 - 11:00 コーヒーブレイク	コーヒーブレイク
	11:00		課題番号 424-468 11:20 - 12:00	E 様々な検出器の開発 10:30 - 11:20
	12:00		昼休み、ポスターセッション 12:00 - 13:00	F 粒子線の化学作用 12:20 - 13:10
	14:00			G 原子核の研究と検出器開発 13:20 - 16:40
	15:00			
	16:00			
17:00				

「H29年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム（案）、治療・診断班」

日時： 2018年4月16日（月）13時00分～13時50分

場所： ホテルポートプラザちば（JR京葉線千葉みなと駅前）、2Fパール

口頭発表

4月16日（月）

- | | | | | |
|-------|---------|--|-------|--|
| 13:00 | － 13:10 | 16L099 | 今井礼子 | 仙骨脊索腫重粒子線治療後、局所再発症例のMRI画像の検討 |
| 13:10 | － 13:20 | 16L102 | 小藤昌志 | 頭頸部腫瘍に対する炭素イオン線治療後の口腔 - 鼻副鼻腔瘻の危険因子に関する研究 |
| 13:20 | － 13:30 | 16L104 | 小此木範之 | 婦人科腫瘍に対する重粒子線治療における晩期有害事象と線量体積分布に関する研究 |
| 13:30 | － 13:40 | 17L105 | 牧島弘和 | 眼球脈絡膜悪性黒色腫における回転ガントリーの有用性に関する研究 |
| 13:40 | － 13:50 | 17L106 | 粕谷吾朗 | 局所限局性前立腺癌に対する回転ガントリーを用いた重粒子線治療4回照射法の実現にむけた検討 |
| 16:30 | － 17:30 | 総合講演:IFMIF原型加速器の現状と先進核融合中性子源(A-FNS)の検討
(QST核融合エネルギー研究開発部門 春日井敦グループリーダー) | | |

18:00

懇親会（2F）

※一課題の発表時間は7分、討議3分を予定

「H29年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム（案）、生物班」

日時： 2018年4月16日（月）9時50分～4月17日（火）14時40分
 場所： ホテルポートプラザちば（JR京葉線千葉みなと駅前）、2Fパール、4F房総

4月16日（月）

9:50 - 10:00 開会の挨拶

口頭発表

課題番号 103-114

- 10:00 - 10:20 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
 10:20 - 10:40 15J104 VARES Guillaume Characterizing and Targeting Cancer Stem Cells in Challenging Cancer Models
 革新的ながんモデルを用いたがん幹細胞の発生・維持機構解明と新規治療戦略の構築
 10:40 - 10:50 16J112 泉 佐知子 炭素イオン線による新しい乳癌治療法開発のための基礎研究（薬物療法との併用）
 10:50 - 11:00 16J114 高橋 豊 免疫チェックポイント阻害剤とサイトカインを併用した腫瘍免疫療法における重粒子線の役割の解明

11:00 - 11:10 休憩

課題番号 118-175

- 11:10 - 11:20 17J118 長谷川正俊 悪性神経膠腫を標的とした重粒子線と抗VEGF抗体併用の有効性
 11:20 - 11:30 17J119 中島菜花子 腫瘍免疫活性化因子発現の線質依存性応答の分子機構
 11:30 - 11:40 17J123 崔 星 移植腫瘍モデルを用いた重粒子線治療適応拡大のための基礎研究
 11:40 - 11:50 16J132 皆巳和賢 重粒子線照射によるがんの転移と血管新生抑制機序の解明
 11:50 - 12:00 17J175 下川卓志 炭素イオン線と免疫療法併用の至適化を目的とした解析
 12:00 - 12:10 下川、笠井 生物世話人より

12:10 - 13:50 昼休み、ポスターセッション

課題番号 265-296

- 13:50 - 14:00 17J265 森田 隆 DNA修復遺伝子の変異による哺乳動物細胞への重粒子線の影響の解析
 14:00 - 14:20 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
 14:20 - 14:30 16J296 中島徹夫 硫黄化合物のマウスにおける重粒子線感受性修飾に関する研究

14:30 - 14:50 コーヒーブレイク

課題番号 298-314, 287

- 14:50 - 15:00 16J298 高井伸彦 重粒子線感受性に影響を与える末梢性NMDA受容体の解析
 15:00 - 15:10 17J299 高橋昭久 正常脳組織におよぼす重粒子線の生物影響研究
 15:10 - 15:30 15J314 砂田成章 Potentially lethal damage repair in G2 phase cells after high LET radiation exposure
 15:30 - 15:40 17J124 上野康晴 ヒト癌オルガノイドを対象とした重粒子線の感受性評価
 15:40 - 15:50 17J287 網野真理 重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発

16:30 - 17:30 総合講演: IFMIF原型加速器の現状と先進核融合中性子源(A-FNS)の検討
 (QST核融合エネルギー研究開発部門 春日井敦グループリーダー)

17:30 - 18:00 ポスターセッション (4F)

18:00 - 20:00 懇親会 (2F)

4月17日(火)

課題番号 120,315-328

- | | | | |
|-------------|--------|---------------|---|
| 9:00 - 9:10 | 17J120 | Park Woo-Yoon | Role of Fused toes homolog (FTS) and Notch signaling in cancer stem cell survival by carbon ions in cervical cancer cells |
| 9:10 - 9:30 | 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 |
| 9:30 - 9:40 | 16J321 | 劉 翠華 | 炭素線照射後の生体応答に対する低酸素環境の役割に関する基礎研究 |
| 9:40 - 9:50 | 17J328 | 小林亜利紗 | COX-2を指標とした炭素線誘発バイスタンダー応答に対する線量およびLET依存性の解析 |

9:50 - 10:10

休憩

課題番号 413-418

- | | | | |
|---------------|--------|------|--|
| 10:10 - 10:30 | 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 |
| 10:30 - 10:40 | 16J417 | 島田幹生 | ヒト細胞における重粒子線のDNA損傷と修復の分子生物学的解析 |
| 10:40 - 10:50 | 16J418 | 藤森 亮 | 宇宙放射線による生体ゲノムDNA損傷および突然変異の可視化と定量に関する研究 |
| 10:50 - 11:00 | 16J419 | 于 嵩 | 糖転移フラボノイドの重粒子線に対する防護メカニズム |

11:00 - 11:20

コーヒーブレイク

課題番号 424-468

- | | | | |
|---------------|--------|------|--|
| 11:20 - 11:30 | 16J424 | 伊藤 敦 | 高LET粒子線トラック構造の免疫染色法による可視化と粒子種依存性 |
| 11:30 - 11:40 | 17J425 | 高橋昭久 | Biological effects of mixed beam exposure in Human Fibroblasts |
| 11:40 - 12:00 | 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 |

12:00 - 13:00

昼休み、ポスターセッション

課題番号 472-503

- | | | | |
|---------------|--------|-------|----------------------------------|
| 13:00 - 13:20 | 15J472 | 清水喜久雄 | 重粒子線によるDNA損傷と突然変異誘発機構の解析 |
| 13:20 - 13:40 | 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 |
| 13:40 - 14:00 | 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 |
| 14:00 - 14:10 | 16J502 | 西原昌宏 | 重粒子線照射が植物・きのこに与える影響に関する研究 |
| 14:10 - 14:20 | 17J503 | 松山知樹 | 重粒子線利用による植物品種識別法の開発 |

ポスター発表 (4F房総)

- | | | |
|--------|---------------------------|---|
| 16J111 | Durante Marco | Immunologically augmented cancer treatment using a drug-radiation combination protocol |
| 16J116 | RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire | Role of HIF-1 α in DNA damage and repair of HNSCC cancer stem cells after carbon ion exposures |
| 17J121 | SHAO Chunlin | Identification of radioresistance biomarkers in lung cancer cells toward ionizing radiation of different LETs |

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
16J301	MOELLER Ralf	Intercomparison study of astrobiological model systems in their response to major components of the galactic cosmic radiation (STARLIFE project 3.0)
16J307	KIM Eun Ho	Radiosensitization of zoledronic acid to low and high LET radiation
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
16J320	LU Dong	Protective effects of yeast beta-glucan against the biological damage induced by heavy ion radiation and its related mechanism
17J326	ZHOU Guangming	Evaluation of polyMVA as a new radio-protectant against high LET particle irradiations.
17J327	森田明典	細胞死制御剤による重粒子放射線防護効果のマウス個体レベルでの検討
17J329	ZHOU Guangming	Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects
17J376	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正常組織幹細胞の動態解明
15J386	XUE Lian	Differential processing of low and high LET radiation induced DNA damage: Investigation of switch from ATM to ATR signaling
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 (insight-REPAIR)
15J414	鹿園直哉	重粒子線によるDNA損傷形態に関する研究
17J420	Sawakuchi Gabriel O	Optimizing intensity modulated particle therapy via rational combination of physical and biological approaches
17J421	鈴木雅雄	炭素イオン以外の重イオンビームによるがん治療の可能性を探るための生物学的基礎研究
17J422	MOELLER Ralf	Determination of the collaborative efforts and interaction of different mechanisms in the DNA repair of low and high LET radiation induced damage in <i>Bacillus subtilis</i> spores (CO-REPAIR)
16J462	LE SECH Claude	Study of HeLa cell death rate loaded with gold and platinum salts Or nanos particles irradiated by fast atomic ions
15J488	寺東宏明	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

・ 講演時間は、

10分の場合→講演7分＋質疑応答3分

20分の場合→講演15分＋質疑応答5分

- ・ ポスターは4月16日（月）11時00分から4月17日（火）14時00分の間、掲示してください。
- ・ ポスター掲示板の大きさは横90cm、縦180cmです。画鋏等は会場に用意されています。

「H29年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム(案)、物理・工学班」

日時： 2018年4月16日(月)9時50分～4月17日(火)16時40分

場所： ホテルポートプラザちば(JR京葉線千葉みなと駅前)、2Fルビー、4F房総

4月16日(月)

9:50 - 10:00

開会の挨拶

10:00 - 11:50 セッションA

治療I

(座長： 米内俊祐, 松藤成弘)

- | | | | |
|--------|------|------------------------------------|-----|
| 16H005 | 松藤成弘 | 重粒子線治療照射法に関する総合的研究 | 10分 |
| 16H028 | 白井敏之 | がん治療用加速器の総合的研究 | 10分 |
| 15H252 | 執行信寛 | 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 | 20分 |
| 17H285 | 錦戸文彦 | 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 | 10分 |
| 16H315 | 平田悠歩 | 治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発 | 10分 |

休憩

10分

セッションA

治療I(つづき)

- | | | | |
|--------|------|---------------------------------------|-----|
| 16H320 | 張 維珊 | 熱蛍光板状線量計による重粒子線の線量分布測定法に関する研究 | 10分 |
| 17H335 | 清水森人 | カロリメータによる粒子線水吸収線量標準および第3者出力線量評価技術の開発 | 10分 |
| 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 | 20分 |

11:50 - 13:00

昼休み、ポスターセッション

13:00 - 13:30 セッションB

治療II

(座長： 涌井崇志)

- | | | | |
|--------|------|--------------------------------------|-----|
| 16H359 | 小森雅孝 | 重粒子線照射による微弱光画像を用いた線量分布測定 | 10分 |
| 16H370 | 錦戸文彦 | 有機フォトダイオード検出器の重粒子線に対する応答 | 10分 |
| 17H387 | 福田祐仁 | レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギースペクトロメータの開発 | 10分 |

13:30 - 13:50

コーヒブレーイク

13:50 - 16:00 セッションC

加速器ビーム利用の新展開

(座長： 福田茂一)

- | | | | |
|--------|-------|--|-----|
| 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 | 20分 |
| 17H238 | 久保謙哉 | 不安定核ビームを応用したイオンビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究 | 10分 |
| 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 | 20分 |
| | | 休憩 | 10分 |
| 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 | 20分 |
| 16H356 | 越水正典 | 放射線誘起蛍光体におけるLET効果の解析 | 10分 |
| 16H364 | 上野 遥 | ダイヤモンド半導体の重粒子に対する応答の研究 | 10分 |
| 17H383 | 萩原雅之 | Heビームを用いた医療用RIの製造技術にかかる基礎研究 | 10分 |
| 17H384 | 片寄祐作 | 重粒子ビームを用いた遷移放射過程による電波の研究 | 10分 |
| 16H277 | 中嶋 大 | XARM搭載X線CCD素子・ASIC素子の放射線耐性 | 10分 |

16:30 - 17:30 総合講演: IFMIF原型加速器の現状と先進核融合中性子源(A-FNS)の検討
(QST核融合エネルギー研究開発部門 春日井敦グループリーダー)

17:30 - 18:00 ポスターセッション (4F)

18:00 - 20:00 懇親会 (2F)

4月17日(火)

9:00 - 10:10	セッションD	宇宙観測の為の測定器 (座長: 小平聡)	
17H378	郡司修一	宇宙ステーション搭載用ガンマ線バースト偏光度検出器LEAPの基礎性能評価	10分
15H095	新藤浩之	半導体の放射線の影響に関する研究	20分
17H189	寺沢和洋	位置有感比例計数管の重イオンに対する応答	10分
17H337	小松国幹	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	10分
16H368	松本晴久	宇宙機搭載放射線観測装置の研究	10分
17H281	山下真一	重粒子線による水の放射線分解	10分
10:10 - 10:30		コーヒーブレイク	
10:30 - 11:20	セッションE	様々な検出器の開発 (座長: 寺沢和洋)	
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	20分
16H360	大野雅史	超伝導転移端センサによる重粒子線カロリメトリ	10分
17H379	東 明男	二次電子モニターにおける材質による電荷収量改善	10分
17H381	三好寿顕	酸化物半導体を用いたアレイ状重粒子検出器の研究	10分
11:20 - 12:20		昼休み、ポスターセッション	
12:20 - 13:10	セッションF	粒子線の化学作用 (座長: 古場裕介)	
17H138	山内知也	エッチング型飛跡検出器の閾値に対する化学的クライテリアの確立 Chemical criterion for the detection thresholds of etched nuclear track detectors	10分
16H180	中川清子	重イオン照射によりメタノール中に生成するラジカル量の研究	10分
16H186	鷺尾方一	重イオンビームによる機能性高分子材料の創製-核種・LETを高度に利用したエネルギー付与特性による新材料創製-	10分
15H347	松本謙一郎	重粒子線によるヒドロキシルラジカル生成密度の測定	20分
13:10 - 13:20		休憩	
13:20 - 16:40	セッションG	原子核の研究と検出器開発 (座長: 銭廣十三, 高田栄一)	
15H093	福田光順	重粒子線による核反応断面積の研究	20分
15H296	長江大輔	RIビーム飛行時間検出器の開発 - 理研稀少RIリングのための検出器 -	20分
15H307	大田晋輔	アクティブ標的を用いた逆運動学非弾性散乱の研究	20分
17H380	百田佐多生	中間エネルギーにおける破砕反応メカニズムの研究	10分
15H350	山口雄司	重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定	20分

17H385	小林俊雄	大きなダイナミックレンジを持つ陽子・重イオン同時計測用位置検出機の開発	10分
		休憩	10分
17H290	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	10分
15H346	武智誠次	PZT検出器の放射線測定への応用	20分
16H362	川田敬太	核異性体生成機構の研究	10分
16H365	森口哲朗	固体水素標的を用いた不安定核のスキン厚導出手法の開発	10分
17H390	錢廣十三	大強度RIビーム粒子識別のための検出器開発	10分
17H391	Stuhl Laszlo	Study of the spin-isospin response of ^6He with PANDORA	10分
15H348	幸村孝由	宇宙X線観測用CCD素子とSOI素子の放射線耐性の評価	20分
ポスター発表 (4F房総)			
17H248	PINSKY, Lawrence	Advancing the Medipix Technology For Use In Space Radiation Monitoring and Dosimetry Applications	
16H319	ROSENFELD, Anatoly B	In-Field and Out-of-Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams	
16H322	HIRN, Attila	On-ground calibration of silicon detector telescope systems with energetic heavy ion beams	
15H349	青木茂樹	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	
15H352	牧野高紘	ワイドハンド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	
16H358	Remi Barillon	Radiation damage mechanisms at molecular level approached with physicochemical technologies	
16H363	Kim/ Jong- Ki	Comparison study of therapeutic nanoradiator dose by traversing proton and heavy ion beam	
17H373	Benton, Eric R	Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment	
17H374	BURMEISTER, Soenke	Space Radiation Dosimetry-Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions	
17H376	Kushin Vladimir V	A complex study of the bio-dosimeter response in wide LET range	
17H377	Ploc Ondrej	CZENDA - The CZech Experimental Novel Dosimetry Assembly	
17H386	Luana de F Nascimento	Radioluminescence studies of $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$ and $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C},\text{Mg}$ in hadron beams	
17H388	市川裕大	三次元飛跡検出器HypTPCの高ビームレート試験	
17H389	榊 泰直	重粒子線による輝尽性蛍光体検出器のLET依存性に関する研究	

・講演時間は、

10分の場合→講演7分+質疑応答3分

20分の場合→講演15分+質疑応答5分

・ポスターは、原則として、

4月16日(月) 11時00分から4月17日(火) 14時00分の間、掲示して下さい。

・ポスター掲示板の大きさは横90cm、縦180cmです。画鋲等は会場に用意されています。

平成 29 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会出席者名簿

氏名	所属略称	氏名	所属略称
青野 裕美	防衛大学校	久保 謙哉	国際基督教大学 教養
赤松 憲	量研	熊田 雅之	
秋山 秋梅	京都大学 理	熊田 由美	
浅野 まき	AEC	クムウンソプ	放医研
東 俊行	理化学研究所	栗原 亨	放医研 企画室
網野 真理	東海大学 医	黒川 美恵子	放医研 クラスタ運営室
石野 宏和	岡山大学 自然科学	黒澤 ふき	放医研
泉 佐知子	東京女子医科大学 医	郡司 修一	山形大学 学術研究院
井出 博	広島大学 理	小池 幸子	放医研 加速器工学
伊藤 敦	東海大学 工	越水 正典	東北大学 工
伊吹 依利子	大阪大学	小泉 雅彦	大阪大学 医
今井 高志	放医研 病院メディカルデータバンク	幸村 孝由	東京理科大学 理工
今井 礼子	放医研 病院	小久保 年章	放医研 技術安全
于 嵩	東京大学 工	小平 聡	放医研 計測線量
上野 恵美	放医研	小藤 昌志	放医研 病院
上野 遥	JAXA	小西 輝明	放医研 障害治療
上野 康晴	横浜市立大学 医	古場 裕介	放医研 防護情報センター
上村 史門	理科大 理工	小林 亜利紗	放医研 加速器工学
鶴澤 玲子	放医研 重粒子線治療	小林 克己	前 KEK
梅沢 真澄	(株)日立製作所	小林 憲正	横浜国立大学 工
遠藤 暁	広島大学 工	小林 千広	AEC
大田 晋輔	東京大学 理	小林 俊雄	東北大学 理
大野 雅史	東京大学 工	小森 雅孝	名古屋大学 医
小此木 範之	放医研・病院	崔 星	放医研 障害治療
鬼塚 昌彦	前 純真学園	酒見 泰寛	東京大学 CNS
小林 義男	理化学研究所	佐々木 武仁	前 東京医科歯科大
笠井 清美	放医研 人材育成センター	佐藤 真二	放医研 加速器工学
春日井 敦	量研	佐野 大河	放医研 加速器工学
粕谷 吾朗	放医研 病院	執行 信寛	九州大学 工
片寄 祐作	横浜国立大学 工	柴田 裕実	大阪大学 産業科研
金井 貴幸	放医研 企画室	島田 幹夫	東京工業大学 先端原子力研究所
兼松 信幸	放医研 病院医学物理	清水 喜久雄	大阪大学 RI センター
鎌田 正	放医研 臨床研究クラスタ	清水 森人	産業技術総合研究所
川田 敬太	東京大学 理	下浦 享	東京大学 理
川野 光子	放医研 障害治療	下川 卓志	放医研 重粒子線治療
菊田 駿	放医研 臨床研究クラスタ	下村 理沙	首都大学東京大学院
北川 敦志	放医研 企画室	STUHL Laszlo	東京大学 理
木村 充宏	名古屋陽子線治療センター	白井 敏之	放医研 加速器工学
久下 謙一	千葉大学 融合科学	新藤 浩之	JAXA
楠本 多聞	放医研 計測線量	鈴木 基史	放医研 障害治療
		須田 利美	東北大学 ELPH

砂田 成章	東京医科歯科大	福田 茂一	放医研 品質管理室
関田 恵子	放医研 クラスタ運営室	福田 光順	大阪大学 理
銭廣 十三	理化学研究所	福田 祐仁	量研 関西光研
高井 伸彦	長崎国際大学 薬	藤森 亮	放医研 障害治療
高田 栄一	放医研 加速器工学	藤原 健	産業技術総合研究所
高橋 昭久	群馬大学 重粒子線医学研究センター	古澤 佳也	放医研 障害治療
高橋 豊	大阪大学 医	本田 庸朗	(株)ジーテック
田口 勇希	セイコーイージーアンドジー	牧島 弘和	放医研 病院
武島 嗣英	放医研重粒子線治療	松尾 陽一郎	福井大学 国際原子力工学
武智 誠次	大阪市立大学 工	松藤 成弘	放医研 加速器工学
為ヶ井 強	東京大学 工	松本 謙一郎	放医研 障害治療
張 維珊	放医研 防護情報センター	松本 真之介	放医研
寺沢 和洋	慶應義塾大学 医	松本 晴久	JAXA
長江 大輔	理化学研究所	松山 知樹	理化学研究所
中川 清子	都立産業技術研究センター	丸橋 晃	京都大学 原子炉実験所
中島 徹夫	放医研 放射線影響	皆巳 和賢	大阪大学 医
中島 菜花子	放医研 障害治療	三原 基嗣	大阪大学 理
中嶋 大	関東学院大学 理	宮地 孝	千葉工大
仲田 祐希	JAXA	三好 寿顕	東京大学 工
中西 郁夫	放医研 障害治療	村上 健	放医研 企画室
中野 隆史	群馬大学	村松 正幸	放医研 加速器工学
錦戸 文彦	放医研 計測線量	百田 佐多生	高知工科大学 環境理工学
西原 昌宏	岩手生物工学研究センター	森口 哲朗	筑波大学 数理物質
新田 祐樹	放医研 加速器工学	森田 隆	大阪市立大学 医
二宮 康晴	放医研 放射線影響	山口 明則	クリアパレス株式会社
根本 建二	山形大学 医	山内 知也	神戸大学 海事科学
野田 章	放医研 加速器工学	山口 雄司	九州大学 工
野田 悦夫	放医研 加速器工学	山下 真一	東京大学 工
野村	放医研	山田 滋	放医研 病院
PARK, Woo-Chungbuk National University		余語 克紀	名古屋大学
Yoon		吉岡 公一郎	東海大学 医
萩原 雅之	KEK	米内 俊祐	放医研 加速器工学
長谷川 正俊	奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学	劉 翠華	放医研 障害治療
濱野 毅	放医研 企画室	涌井 崇志	放医研 加速器工学
原 明	(株)アド フェューテック	鷲尾 方一	早稲田大学 理工
坂東 暦子	放医研 クラスタ運営室	王 冰	放医研 放射線影響
東 明男	兵庫県立粒子線医療センター		
平川 博一	放医研 障害治療		
平田 則子	放医研 企画室		
平田 悠歩	名古屋大		
平山 亮一	放医研 重粒子線治療		
VARES,	沖縄科学技術大学院大学		
Guillaume			

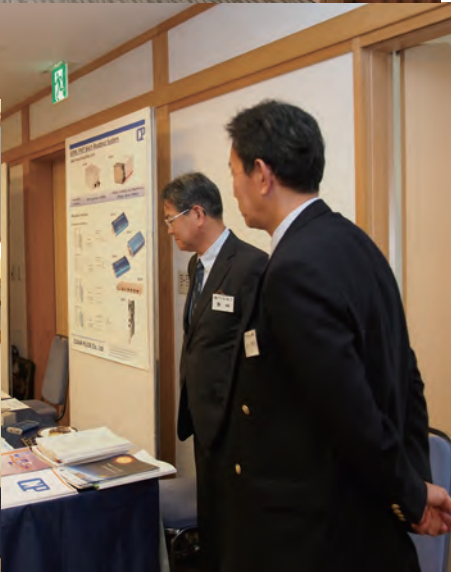
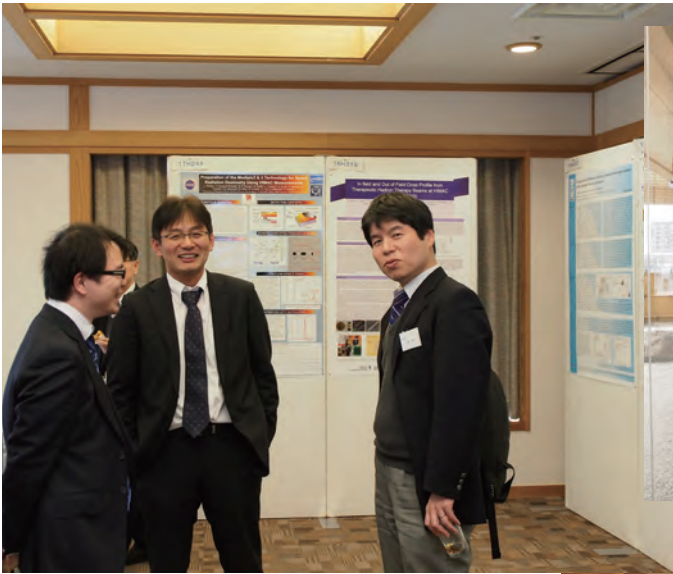
HIMAC 共同利用研究発表会



HIMAC 共同利用研究発表会



ポスター展示会場



懇親会

