

QST-R-13
HIMAC-147

2018 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

2018 Annual Report of the
Research Project with Heavy Ions
at NIRS-HIMAC

2019 年 9 月
September, 2019

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

2018 年度 HIMAC 共同利用報告書 巻頭言

HIMAC は、2016 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に、2018 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、HIMAC 共同利用運営委員会委員長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。

2018 年度は、所内参加者は 208 人とこれまでと同程度でしたが、外部の共同利用研究員の登録数が初めて 800 人台を突破し（832 人、これまでの最高は 719 人）、その内外国人ユーザーの数が 185 人と、何れも過去最高となりました。このように HIMAC は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。今後、重粒子線治療はさらに保険適応が拡大され、これまで以上に幅広くがん治療に貢献していくことが期待されています。そのなかであって、HIMAC は極めて多彩な基礎から臨床に至る研究拠点として世界をリードし続けています。HIMAC 共同利用研究が、優れた研究者の育成と研究成果の創出のためにますます発展されることを祈念致します。

HIMAC 共同利用運営委員会委員長 宇野隆

2018年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況

Operation of HIMAC in 2018

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 2018 totaled 5894 hours. The upper and lower rings supplied the beams to the users for 4769hours and 2866hours respectively. The unscheduled breakdown was 127hours in total.

2018 年度の HIMAC の運転状況は以下のとおりである。2018 年度入射器および主加速器運転状況を図 1 に、2018 年度 HEBT 運転と新棟供給状況を図 2 に示す。

入射器運転時間(供給+調整)は約 5894 時間で、シンクロtronへの供給は 5758 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 577 時間供給を行っている。シンクロtronへの供給と中エネルギーコースでの実験はタイムシェアリング運転により並行して行われている。主加速器では上シンクロtron 4769 時間、

下シンクロtron 2866 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)439 時間となっている。下 HEBT の実験利用は 2188 時間、上 HEBT の実験利用は 1303 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tronより新治療研究棟へ供給しており供給時間は 3108 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。

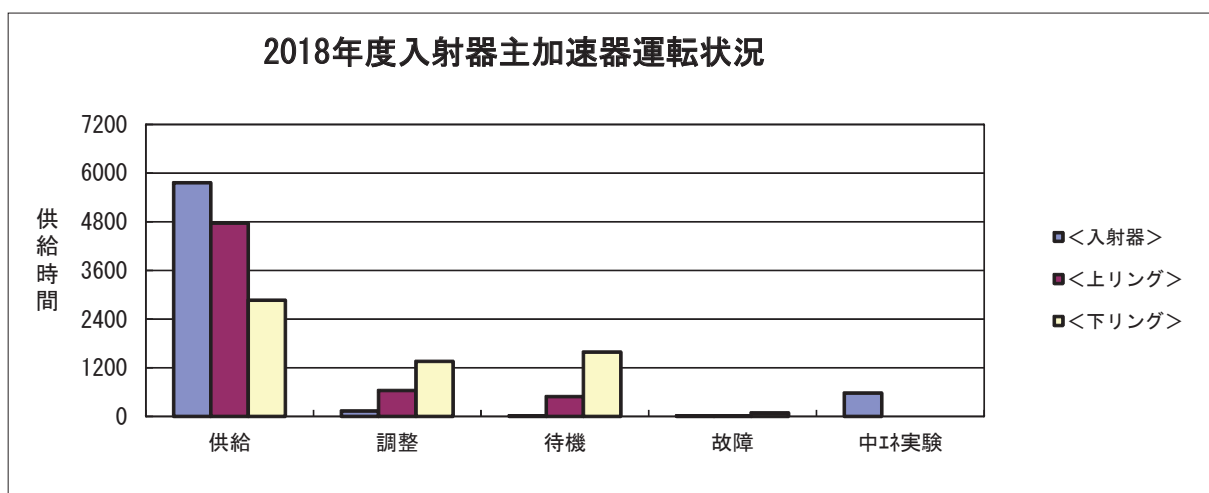


図 1. HIMAC の入射器および主加速器運転状況。「中エネ実験」に関しては、タイムシェアリング運転により主加速器供給中に供給を行っている関係で別途集計している。

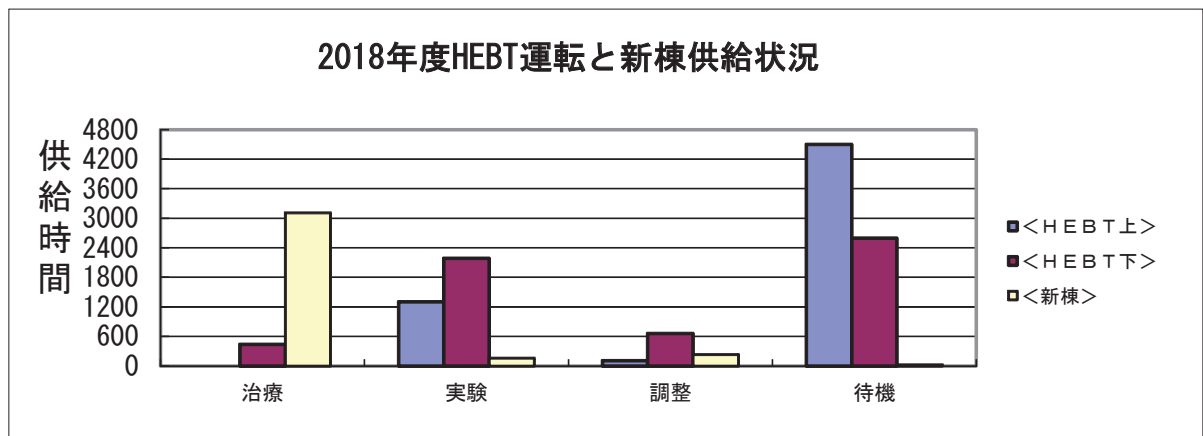


図2. 高エネルギービーム輸送系 (HEBT) の運転状況と新棟供給状況

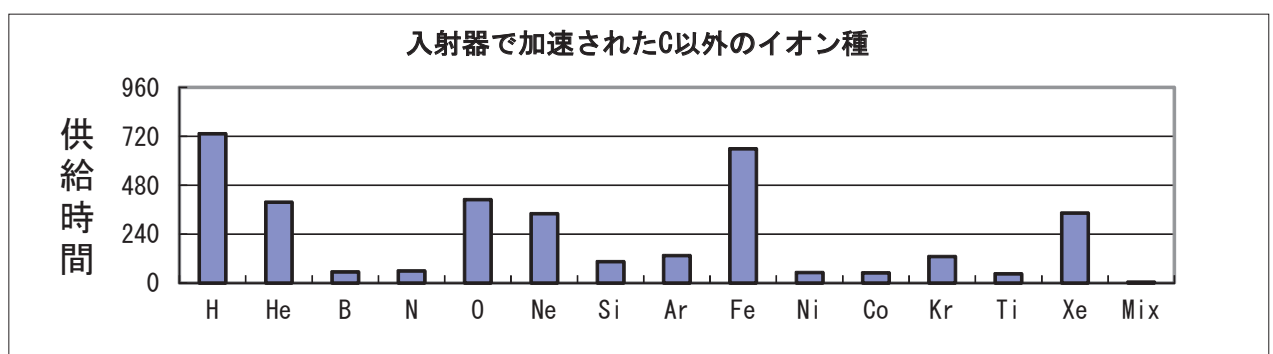


図3. 入射器で加速されたC以外のイオン種

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127時間(約2.1%)であり、高めの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9750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6167時間(63.2%)となっている。その他に加速されたイオン種は図3に示す通りである。

2018年度は経年劣化と見られる不具合が計算機、電源装置で多く発生し、マシンタイムに影響が出た。製造から年月が経っているが、予算枠内で機器更新が難しい現状の中で効率的な保守を考えていかなければならない。

今年度からマルチイオンビーム(C,He,O,Ne)を新

棟実験に供給。(グラフ中のMIX)

ビーム強度及び核種切替え時間の問題から、イオン源はPIG+HECでの供給であったが、今後1台のイオン源(HEC)で要求に対応出来る様、調整・改良を進める。また、次年度にはマルチイオン関連の制御をシステムに組み込む計画となっている。

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)

2018 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 FY2018

濱野毅^A、甲斐聡^B、近藤貴律^B

Abstract

Proposals of 125 were accepted in FY2018 at HIMAC. The beam time of 4169 hours was supplied to the project. Scientific papers and proceedings reported this year was 56. More than 832 researchers, including 185 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1994年度から、2018年度までの実施課題数の推移である。2018年度に実施された課題は125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れており、共同利用実験は、主として夜間と週末

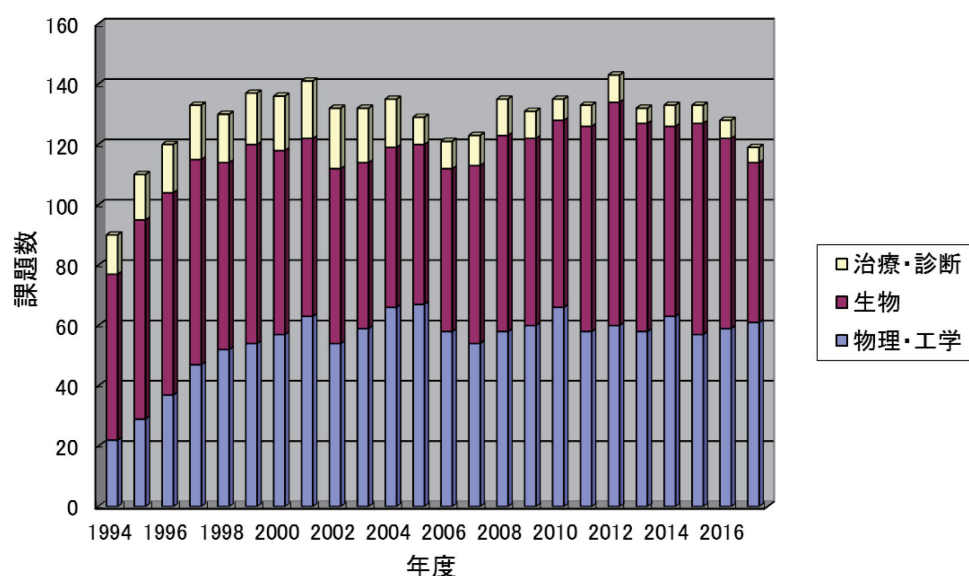


図1. HIMAC 共同利用研究課題数

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。

2018 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 4169 時間であった。この他に治療照射のために 3547 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。

2018 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 924 時間、物理・工学関係で 3245 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以前に比べて減少しているが、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 台のイオン源を利用して供給されている。また、SB コースを利用

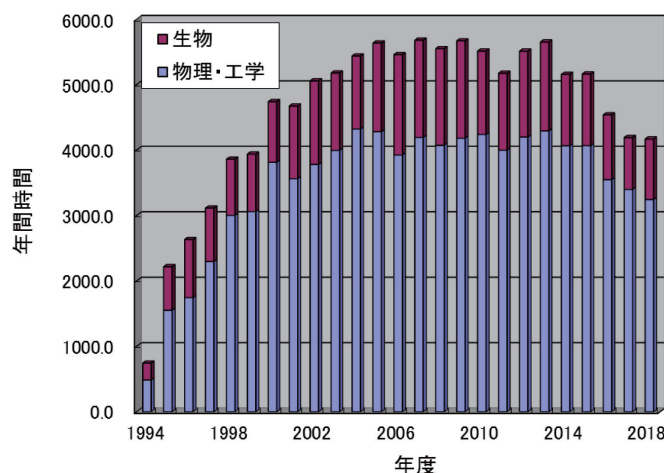


図 2. HIMAC 共同利用研究マシンタイム延べ時間数

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に、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。

2018 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 44 篇、プロシーディングス 12 篇、口頭発表 265 篇、その他 72 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 33 編、2018 年（主として 2017 年度卒業）44 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

2018年度に共同利用研究員として研究に参加した所外の研究者数は832名と急激に上昇した(図4参照)。2017年度からサイクロトロン、静電加速器の利用者も共同利用研究員として登録することになったが、それらの利用者数は30人前後であり、従来のHIMACの利用者が700人前後であったことを考えても利用者が大幅に増加したと言える。これ以外に、客員研究員や客員協力研究員の身分で参加されている方が若干名おられる。

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

準備に要する期間、機器、面積は、課題により大きく異なるため、実験室、準備室利用に関するスケジュール管理も重要な仕事である。更に、提供する共用品および、消耗品の在庫管理、発注作業に加え、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。

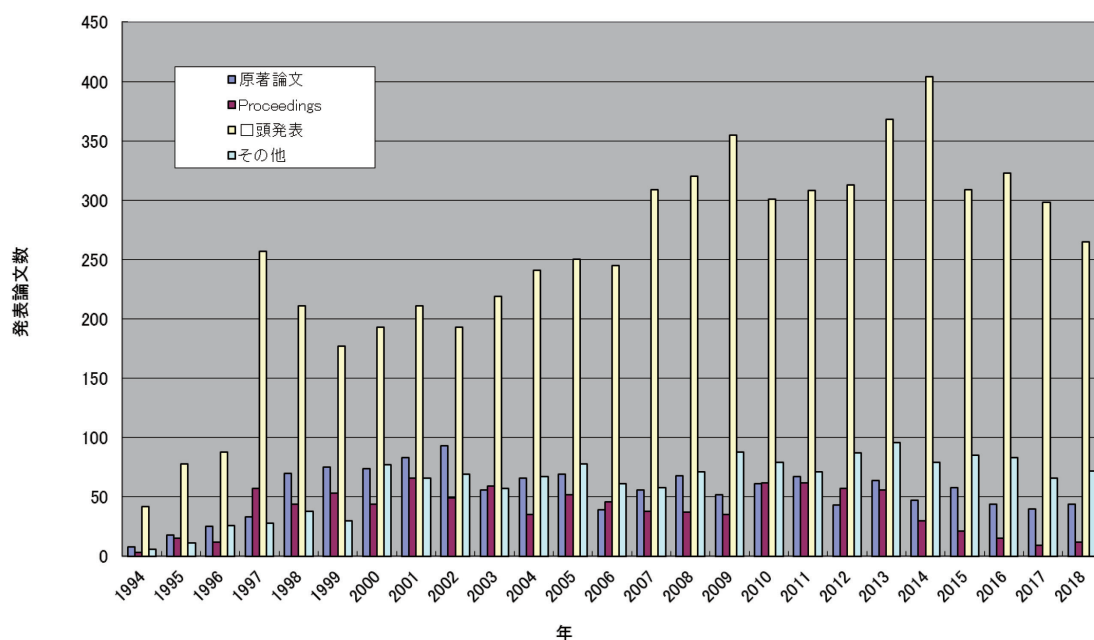


図 3. HIMAC 共同利用研究成果

参加者の内、二割強の185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27あった。これからも、国際的な利用は一定の割合を占めていくものと考えられる。

5. 共同利用研究への対応と実験室の環境整備

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

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

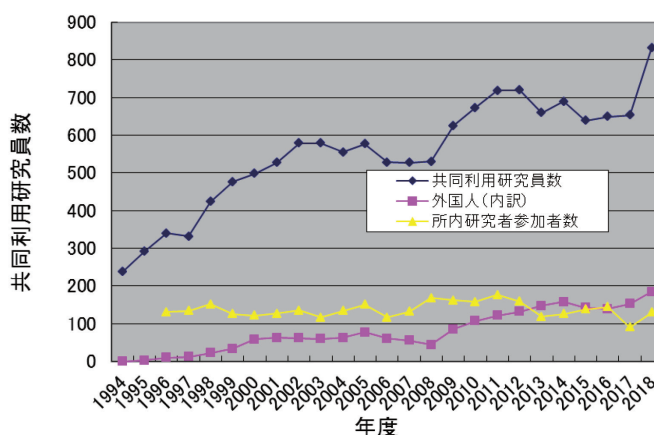


図 4. HIMAC 共同利用研究参加者数

今期、超伝導電磁石を使用した実験対応の為、冷却装置の水入れ替え（純水→水道水）、搬出搬入作業の補助等も行った。故障に関するものでは、中エネルギービームコースの実験用シャッターにリークが見つかった為、修理、および代替装置の用意などを行っている。

生物実験関係では、1月にバイナリフィルタのNo. 4 リーフにクラックが見つかり、年度末に交換作業を実施している。翌年度の初めに測定を行い以降の実験に備えた。また、実験者の利用している照射板で不均一な幅の物が見つかった為、端部を加工し、組み合わせによる干渉などをなくした。実験者の利用する機器のうち、安全キャビネット、オートクレーブ、乾熱滅菌器など法令に遵守した点検を実施し、必要に応じて作業環境を整備した。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。ピペッターについて、充電器の不良が見つかった為、調査から回収・交換までの対応を行った。その他、実験機器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、2018年度Ⅱ期よりマシンタイムの開始／終了時間が変わった為、上下の時間の違いに注意して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 Diagnosis

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 Assessment of risk factors associated with development of oronasal fistula as a late complication after Carbon Ion Radiotherapy for Head and Neck Cancer	3
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	5
18L107	粕谷吾朗	Dose-volume histogram analyses after carbon-ion radiotherapy for renal cell carcinoma	7
18L108	牧島弘和	眼球脈絡膜悪性黒色腫におけるスキャニング照射の安全性検証 Feasibility of the Use of Rotating Gantry in Carbon-ion Therapy for Ocular / Choroidal Malignant Melanoma	9
18L109	新田祐樹	重粒子線治療後の2次発がんに関する研究 Subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy, photon radiotherapy, or surgery	11
18L111	山田滋	膵臓癌に対するマルチイオン照射の有用性に関する研究 Efficacy of multi-ion irradiation for pancreatic cancer	13
18L113	土屋洋貴	重粒子線治療患者を対象とした Dual Energy CT を用いた推定造影剤濃度解析の有用性 Evaluation of the usefulness of Dual Energy CT based estimated iodine concentration to assess the effect of carbon-ion radiotherapy	15
18L114	瀧山博年	重仰臥位と腹臥位における腹部臓器の偏位に関する検討 Shift of the pelvic organs between supine and prone position	17
18L115	野元昭弘	炭素イオン線照射における腕神経叢の耐容線量を検討する研究 Tolerance of the Brachial Plexus to Carbon ion irradiation	19

生物班 Biology

18J103	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	23
18J104	VARES, Guillaume	Targeting cancer stem cells with miRNA-based strategies and particle radiation therapy	26
16J111	DURANTE, Marco	Immunologically augmented cancer treatment using a drug - radiation combination protocol	28

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	30
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	32
16J116	Rodriguez-Lafrasse, Claire	Role of HIF-1 α in the response of Head-and Neck-Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) cancer stem cells after carbon ion exposures	34
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	36
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	38
17J121	SHAO, Chunlin	Identification of radioresistance biomarkers in cancer cells toward ionizing radiation of different LETs	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 Basic Research Using Xenograft Tumor Models for Combination Chemotherapy to Expand Heavy-Ion Radiotherapy Indication	42
18J126	KIM, Jong-Ki	Comparison study of therapeutic nanoradiator dose by traversing proton and heavy ion beam	45
18J128	皆巳和賢	炭素イオン線エネルギーの違いによる細胞浸潤・遊走能への影響 The effect to cell invasive and migration capability by difference of energy on heavy ion beam	47
18J129	小池学	重粒子線治療に資する難治性がんの DNA 修復能の変化を指標とする基礎研究 Fundamental research for the heavy ion particle therapy on the basis of the change of DNA repair ability in resistant cancer	49
18J130	中島菜花子	腫瘍免疫におけるヒストン修飾酵素阻害剤と重粒子線の併用効果 Combination high LET irradiation and HDAC inhibitors restore the expression of Major histocompatibility complex I chain-related gene A and B on pancreatic cancer cells	51
18J131	武島嗣英	重粒子線治療後の細胞性・液性免疫応答の解析 Analysis of cellular and humoral immune responses after heavy ion therapy in mice	53
18J133	SPINA, Catherine S	Metronomic carbonimmunotherapy to induce a durable (mCAID) anti-tumor response in solid tumors	55
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	57

18J185	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	59
18J201	下川卓志	量子メ斯基盤研究：LET と生物効果の相関解析 Basic Biological Research for Quantum Scalpel	61
18J202	本田陽子	重粒子線が線虫の老化と寿命に及ぼす影響とその機構解明 The effects of heavy ion particle irradiation on aging and lifespan of the nematode <i>C. elegans</i>	63
18J203	原田浩	臓器間の DNA 損傷耐用能の違いから迫る「宇宙放射線克服ストラテジーの基盤構築」 Analysis of the difference in radiation tolerability among organs; toward the development of strategies against space radiation of the nematode <i>C. elegans</i>	64
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	66
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」—心房細動モデルに対する炭素線の効果— Effect of targeted heavy ion irradiation for the atrial fibrillation in aged and hypercholesterolemic rabbits	68
18J294	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	70
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	72
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	74
16J307	KIM, Eun Ho	Radiosensitization of zoledronic acid to low and high LET radiation	76
18J315	平山亮一	重粒子線による腫瘍再酸素化の病理組織学的評価による基礎研究 Basic research for histopathologic analyses of tumor oxygenation by heavy-ions	78
16J320	LU, Dong	Protective effects of yeast beta-glucan against the biological damage induced by heavy ion radiation and its related mechanism	80
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	82
17J326	ZHOU, Guangming	Evaluation of POLY-MVA as a new radio-protectant against high LET particle irradiation	84
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	86

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	88
17J329	ZHOU, Guangming	Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects.	90
18J330	KATO, Takamitsu	金属イオンは高 LET 放射線の効果を修飾する Metal ions modify high LET radiation effects	92
18J331	LE SECH, Claude	Inhibition of ATP production in cancerous cell by deoxyglucose and bromopyruvate combined with irradiation by carbon ions	94
18J333	PARK, Woo Yoon	Radioprotective effect of peptide YPs to C-ions in normal and cancer cells	96
18J335	勝部孝則	重粒子線に対する細胞応答における DNA 損傷応答関連因子の機能に関する研究 (2) Study on functions of the DNA damage response factors in the cellular response to heavy ion beams (2)	98
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	100
18J413	余語克紀	重粒子線誘発の DNA 損傷を指標としたアミノ酸およびアミノ酸誘導体の放射線防護剤の探索 Study of DNA damage induced by heavy ion beam for searching radioprotector candidates	102
18J414	赤松憲	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	104
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	106
16J419	山下真一	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	108
17J420	SAWAKUCHI, Gabriel	Optimizing intensity modulated particle therapy via rational combination of physical and biological approaches	110
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.	112
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 Bacillus subtilis spores	114
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	116

18J426	島田幹男	Effect of High LET irradiation to the centrosome amplification in stem cells 粒子線による幹細胞の中心体過剰複製への影響	118
18J427	SAFAVI-NAEINI, Mitra	Performance Quantification of Neutron Capture Enhanced Particle Therapy	120
18J428	LACOMBE, Sandrine	Effect of nanoMOF containing Gemcitabin combined with hadrons beams	122
18J429	松本謙一郎	重粒子（炭素）線で誘発される過酸化水素の影響評価 An Assessment of Biological Effects of Hydrogen Peroxide Induced by Heavy-Ion (Carbon) Beam	124
18J430	SU, Fengtao	Homologous Recombination Repair Mechanism in Clustered DNA Damage	126
18J431	中西郁夫	低 LET 炭素イオン線照射が脂質分子に与える影響 Effect of Low LET Carbon-Ion Beams on Lipid Molecules	127
18J468	平山亮一	重粒子線特異的な生物効果と放射線線質効果に関する基礎研究 Basic research for biological effect by radiation quality under oxic and hypoxic conditions	129
18J472	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.	131
18J487	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	133
18J488	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	135
18J501	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	137
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	139
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	141
18J505	高橋美智子	重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出 Generation of Mutants Tolerant to Nutrient-stress with Heavy Ions	143
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	147

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	149
18H093	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	151
18H095	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	153
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	155
18H157	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	157
16H186	鷺尾方一	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 -	159
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	161
18H212	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	163
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	165
17H248	PINSKY, Lawrence	Advancing the Medipix Technology For Use In Space Radiation Monitoring and Dosimetry Applications	167
18H252	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	170
18H262	為ヶ井強	新規超伝導体における粒子線照射によ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 New Superconductors by Means of Particle Irradiation	172
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	174
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	176

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	178
18H296	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	180
18H301	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	182
18H307	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	186
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	188
16H319	ROSENFELD, Anatoly	In field and Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams at HIMAC facility	190
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	192
16H322	HIRN, Attila	On -ground calibration of silicon detector telescope systems with energetic heavy ions	194
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	196
18H341	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	198
18H349	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	200
18H350	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	202
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	204
16H358	BARILLON, Remi	Radiation damage mechanism at molecular level approached with physicochemical technologies	206
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	208

16H362	川田敬太	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	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
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	216
17H373	BENTON, Eric	Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment	218
17H374	BURMEISTER, Soenke	Space Radiation Dosimetry—Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions	220
17H376	KUSHIN, Vladimir	A complex study of the bio-dosimeter response in wide LET range	222
17H377	PLOC, Ondrej	CZENDA - The CZEch Experimental Novel Dosimetry Assembly	224
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	227
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	229
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	231
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 spektrometer の開発 Development of the energy spectrometer using stacked CR-39 track detectors for laser-accelerated ions	233
17H388	市川裕大	三次元飛跡検出器 HypTPC の高ビームレート試験	235
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	237
18H392	吉野将生	粒子線治療のリアルタイム線量モニタ用コンプトンカメラのキャリブレーション The study of prompt gamma-ray distribution in PMMA for Real-time prompt gamma-ray imaging in particle therapy by ETCC	239
18H393	川村拓	粒子線線量測定でのポリマーゲル線量計による光学読み取りの検討 Optical evaluation about polymer gel dosimeter in particle beams	241
18H394	雨宮尚之	粒子線がん治療用加速器システムへの応用に向けた高温超伝導マグネットのビームライン試験 Beam-Line Test of High-Temperature-Superconductor Magnet for Applications to Accelerator System for Particle Cancer Therapy	243

18H395	PREZADO, Yolano	Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept	245
18H396	西畑洸希	スピン整列不安定原子核を用いたベータ NMR の開発 Development of β -NMR method using spin-aligned radioactive beam	247
18H397	幸村孝由	宇宙 X 線観測用 X 線検出器の放射線耐性の評価 Evaluation for the radiation resistance of X-ray detector in space use	249
18H398	小平聡	月近傍の過酷な宇宙放射線に対応可能な遮へい技術に関する研究 Radiation shielding verification for space radiation near the moon	251
18H399	市川雄一	Precision measurements of the ground-state electromagnetic nuclear moments for ^{21}O	253
18H402	泉川卓司	粒子線 C T のためのシリコンストリップ検出器の開発 Development of silicon micro strip detector for proton computed tomography	255
研究成果一覧 List of publications			257
2018 年度共同利用課題一覧 List of Proposals in 2018			279
2018 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会 2018 Annual Meeting			289

治療・診断班

Clinical Study and Diagonosis

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 Assessment of risk factors associated with development of oronasal fistula as a late complication after Carbon Ion Radiotherapy for Head and Neck Cancer (16L102)

小藤昌志、林和彦、伊川裕明

Masashi Koto, Kazuhiko Hayashi, Hiroaki Ikawa

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

Background: Oronasal fistula (ONF) is one of the serious complication of carbon-ion radiotherapy (C-ion RT). The purpose of this study is to determine the risk factors for developing ORF after C-ion RT.

Materials and Methods: This is a retrospective analysis where a total of 62 cases of sinonasal and oral cavity cancers treated with definitive C-ion RT between 2006-2011 who were followed up for more than 5 years were selected. The correlation between clinical and dosimetric parameters and development of ONF was retrospectively analyzed.

Results: The median age of the patients was 57 years. A total of 80.6% patients had sinonasal malignancies and most of them had advanced T-classification (96.8%). Maxillary invasion was found only in 16 cases (25.8%). Malignant melanoma was the most common histology (46.8%) followed by adenoid cystic carcinoma (35.5%). In this cohort 32 patients (51.6%) received C-ion RT 57.6 Gy (RBE)/16 fractions and 48.4% received 64 Gy (RBE)/16 fractions. At a median follow up of 88.8 months 23 patients (37%) developed ONF. Of the 46 patients without maxillary invasion, mean V20, V30, V40, V50 and D5 of maxilla were significantly higher in patients with ONF as compared to patients without ONF. On multivariate analysis of clinical parameters in the entire cohort (n=62), number of teeth irradiated with more than 50Gy (RBE) was the significant independent risk factor for ONF after C-ion RT. The number of teeth receiving more than 50Gy RBE still remained the significant risk factor when

multivariate analysis was performed for clinical and dosimetric parameters in 46 patients without maxillary invasion.

Conclusion: Number of teeth irradiated with more than 50 Gy (RBE) was the significant independent risk factor for the development of ONF as a long term complication of C-ion RT using 16 fraction regimen.

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好な適応であり、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¹⁾。しかし、エンドポイントを実際の臨床で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. 昨年度までの研究内容

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、顎骨が照射野に含まれ5年以上生存そして顎骨評価が可能であった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。また顎骨の線量体積が評価可能な顎骨浸潤のない46例で線量体積因子を加えて解析を行ったが、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 odds rate 2.466であった。

3. 今年度の研究内容

昨年度までの結果より高線量が照射される照射野内の歯牙の本数が瘻孔形成の危険因子である事が明らかとなった。一般の放射線治療において照射野内の予後不良歯牙（歯周病などで）の治療前の抜歯が勧められている。今回の症例で照射野内に含まれる歯牙に予後不良歯牙が含まれ、その歯牙が瘻孔原因となっている可能性があるため予後不良歯牙の有無を含め再度解析を行った。また瘻孔発生機序について検討を行った。照射野内の予後不良歯牙は20例に認められた。予後不良歯牙を含めた多重ロジスティック回帰解析では全62例、顎骨浸潤なく線量体積因子を含めた解析を行った46例でもやはり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。瘻孔形成は23例中21例で歯牙の脱落から始まっていた。50 Gy (RBE)以上照射された歯牙本数が3本以上になると高率に瘻孔形成が発生していることが明らかとなった。

4. まとめ

今回の研究から重粒子線治療後の口腔・鼻副鼻腔瘻の危険因子が50 Gy (RBE)以上照射された歯牙本数である事が明らかとなった。予後不良歯牙の有無は危険因子ではなかったが、本来予後不良歯牙は放射線

治療前の抜歯適応であり、重粒子線治療にあたり照射野内の予後不良歯牙の抜歯を積極的にを行い照射野内の歯牙本数をへらすことで長期的な患者のQOL維持に貢献できる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Sasahara G, Koto M, Ikawa H, et al. Effects of the dose-volume relationship on and risk factors for maxillary osteoradionecrosis after carbon ion radiotherapy. Radiat Oncol. 2014 Apr;9(1):92. doi: 10.1186/1748-717X-9-92.
- 2)

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 and bladder after carbon-ion radiotherapy (C-ion RT) with concurrent use of chemotherapy for uterus carcinomas. Between June 2010 and February 2016, 58 patients with uterus carcinomas were treated by C-ion RT with concurrent use of weekly cisplatin with curative intent. Dose-volume histogram (DVH) statistics were recalculated using recent planning software (Xio-N). The median follow-up period was 43 months (range: 6-95 months). The correlations of clinical and dosimetric parameters; V10–V60, D_{5cc}, D_{2cc}, and Dmax with incidence of morbidities were analyzed. The 3-year actuarial occurrence rates of \geq grade 2 proctitis and cystitis were 29% and 13%, respectively. Regarding the DVH data on the rectum, the V55 in patients with \geq grade 2 proctitis were significantly higher than in those with grade 0–1 toxicity. Whereas, no parameters showed statistical significance between patients with \geq grade 2 cystitis and those with grade 0–1 cystitis. The present study identified the dose–volume relationships in C-ion RT regarding the occurrence of late morbidities in the rectum. Assessment of the factors discussed herein would be beneficial in preventing late proctitis after C-ion RT with concurrent use of chemotherapy for pelvic malignancies.

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、重粒子線単独治療を受けた134例の子宮頸癌および子宮体癌の患者において、直腸線量については直腸D_{2cc}が、膀胱線量については膀胱D_{5cc}が、晩期有害事象の予測因子になることが明らかになった(1)。また、照射後の骨障害については、定期的に画像評価が行われていた102例を解析した結果、仙骨に最も高頻度(19例)に骨障害が認められ、仙骨のV10およびV20が、骨障害の予測因子になることが明らかとなった。

3. 今年度の研究内容

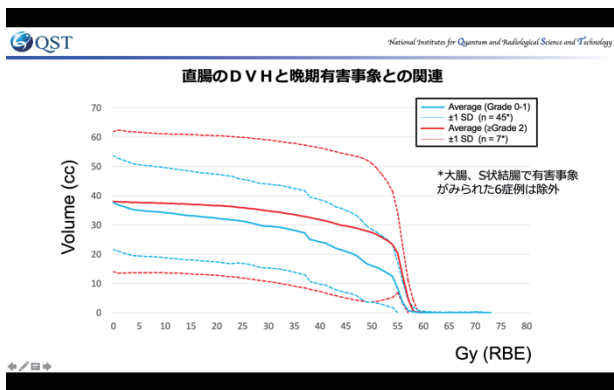
当院で、2010年6月から2016年2月までに化学療法併用重粒子線治療を受けた、計58例の子宮頸癌の患者について、Xio-NでDVHを再度作成し、直腸、

膀胱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 58 例中の治療後観察期間の中央値は 43 か月（幅：6-95 か月）であった。直腸・S 状結腸および膀胱の Grade 2 以上の 3 年時有害事象発生率は、それぞれ 29% および 13% 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、V55 は $20.4 (\pm 13.5)$ 対 $8.8 (\pm 8.8)$ cc ($p=0.003$) と、統計学的有意差を示した。D5cc や D2cc、V10-V50 の比較では統計学的有意差は認められなかった。



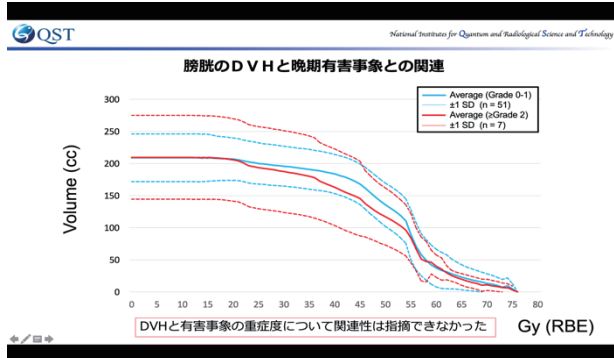
直腸 晩期有害事象とDVHパラメーターの比較

	Grade 0-1 n = 45	≥Grade 2 n = 7	p value
Rectum			
V10 (mean ± SD, cc)	34.2 ± 15.4	37.2 ± 23.7	0.315
V20 (mean ± SD, cc)	32.3 ± 15.0	36.6 ± 23.9	0.529
V30 (mean ± SD, cc)	29.7 ± 14.3	34.8 ± 24.2	0.442
V40 (mean ± SD, cc)	24.2 ± 14.4	31.8 ± 24.5	0.257
V50 (mean ± SD, cc)	16.1 ± 12.5	27.4 ± 23.7	0.064
V55 (mean ± SD, cc)	8.3 ± 8.8	20.4 ± 13.5	0.003
D5 cc [mean ± SD, Gy (RBE)]	55.8 ± 3.2	56.2 ± 1.0	0.522
D2 cc [mean ± SD, Gy (RBE)]	56.4 ± 1.9	56.6 ± 1.0	0.790
Dmax [mean ± SD, Gy (RBE)]	60.2 ± 4.1	58.6 ± 1.2	0.330

V55が直腸晩期有害事象を予測するパラメーターになる可能性が示唆された。

参考：S状結腸でGr2以上の晩期有害事象が見られた3例
V50cc: 42.9, 46.4, 49.5 V55cc: 33.1, 41.1, 6.6
→V50cc, V55ccとも比較的高線量が照射されていた。

膀胱に関しても同様に解析を行ったが、V10-V55、D5cc や D2cc 等、いずれの項目においても統計学的有意差は認められなかった。



膀胱 晩期有害事象とDVHパラメーターの比較

	Grade 0-1 n = 51	≥Grade 2 n = 7	p value
Bladder			
V10 (mean ± SD, cc)	209.0 ± 37.1	209.8 ± 65.4	0.963
V20 (mean ± SD, cc)	206.8 ± 32.9	205.7 ± 64.1	0.944
V30 (mean ± SD, cc)	195.8 ± 31.1	187.6 ± 63.7	0.587
V40 (mean ± SD, cc)	183.7 ± 30.4	163.0 ± 59.5	0.157
V50 (mean ± SD, cc)	135.7 ± 33.7	117.1 ± 44.4	0.235
V55 (mean ± SD, cc)	89.0 ± 39.0	83.9 ± 38.0	0.750
D5 cc [mean ± SD, Gy (RBE)]	70.6 ± 5.0	64.6 ± 7.1	0.091
D2 cc [mean ± SD, Gy (RBE)]	72.0 ± 4.4	66.8 ± 6.9	0.122
Dmax [mean ± SD, Gy (RBE)]	73.9 ± 2.9	70.7 ± 4.8	0.161

DVHと膀胱有害事象の重症度について関連性は認められなかった。

重粒子線単独治療の解析においては、直腸においては 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。今回の解析では、特に直腸に関して、化学療法併用重粒子線治療においては V55 が晩期有害事象の予測因子になることが示された。これらの指標は光子線治療で報告されている指標とは異なり、より安全な重粒子線治療の普及に向けて更にデータを蓄積して行く重要性が示唆された。

参考文献（成果）

- Okonogi N., et al.: Dose constraints in the rectum and bladder following carbon-ion radiotherapy for uterus carcinoma: a retrospective pooled analysis. Radiat Oncol. 2018 Jun 25;13(1):119.

所属

- 放射線医学総合研究所病院治療課

Dose-volume histogram analyses after carbon-ion radiotherapy for renal cell carcinoma (18L107)

粕谷吾朗^a、牧島弘和^a、尾松徳彦^b、辻比呂志^a
G. Kasuya, H. Makishima, T. Omatsu, H. Tsuji

ABSTRACT

The changes of tumor volume and function of surrounding healthy tissues after carbon-ion radiotherapy (CIRT) for renal cell carcinoma (RCC) is poorly understood.

This study revealed that significant relationships between 1) local failure and increase of tumor volume at 1-2y and 2-3y post CIRT, respectively, 2) non-irradiated ipsilateral kidney volume ≤ 144 ml and the deterioration of the grade of chronic kidney disease, 3) increase of contralateral kidney volume $>10\%$ and ipsilateral tumor located at hilum of the kidney. However, 4) no significant relationship between appetite loss and dose to bowel was observed.

1. 研究の目的とバックグラウンド

腎細胞癌への炭素イオン線治療は 2017 年までに 27 例が施行され、良好な成績が示されてきた (1-3)。しかし治療後の腫瘍および正常臓器への影響は不明である。本研究の目的は、炭素イオン線治療後の腫瘍および正常臓器へ線量や体積の関係を定量的に評価し、それらの臨床的意義を見いだすことである。

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

1) 腎腫瘍の経時的変化

1 年以内の他因死による早期死亡例 2 例を除く、25 例を解析対象とした。

局所再発との関連を調査するため、治療後の年間の腫瘍体積変化 (pre-1y、1y-2y、2y-3y)、ならびに線量処方、T stage との関係を調査した。

2) 正常腎への影響とその経時的変化

1)と同じ 25 例を解析対象とした。

治療後 chronic kidney disease[CKD] grade 悪化を event として、照射された腎の正常腎臓体積 (照射腎臓体積-planning target volume [PTV]) の線量と体積の関係を調査した。

3) 健側腎の経時的変化

1 年以内の他因死による早期死亡例 2 例と片腎 2 症例を除く、23 例を解析対象とした。

健側腎の 10%以上の体積増加を示した症例について、腫瘍の位置(腎門部、非腎門部)、照射された側の正常腎臓体積 (照射腎体積-PTV)、および T stage との関係を調査した。

4) 周囲腸管耐容線量

1)と同じ 25 例を解析対象とした。

明らかな腸管障害は認められなかったが、3 名に見られた治療中の食欲低下と結腸、小腸、

胃、十二指腸への線量との関係を調査した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

1) 腎腫瘍の経時的変化

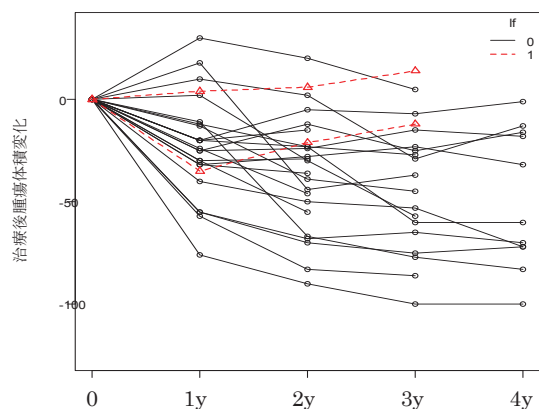


図1 重粒子線治療後RCC25例の腫瘍体積変化

(赤線:局所再発症例、黒線:無再発症例)

局所再発に対して、治療後1年間の腫瘍体積増加、処方線量ならびにT stageに有意な関連はなかった。一方、照射後1~2年、2~3年の間の腫瘍体積の増大が、局所再発に有意に関連した(それぞれ $p=0.033$ 、 $p=0.039$)。照射後1年間の腫瘍体積変化よりも、照射後1~2年、2~3年の腫瘍体積増加が局所再発に影響する可能性が示唆された。

2) 正常腎への影響とその経時的変化

表1 CKD低下に対する正常腎のdose-volume histogram 解析 (* spearman の順位相関係数)

	Σ^*	p
D5cc	0.127	0.555
D10cc	0.103	0.633
D15cc	0.151	0.481
V0	-0.368	0.079
V10	0.223	0.294
V30	0.163	0.446

治療後のCKD grade悪化に対し、V0に有

意ではないが、強い相関が認められた。

Receiver Operating Characteristic 解析により正常腎体積 = 144ml で治療後CKD grade悪化に対する感度・特異度が最も高かった。治療後のCKD grade悪化に対し、正常腎体積 $>144\text{ml}$ vs $\leq 144\text{ml}$ 、T stage、および治療前からの腎障害の有無について多変量解析を施行したところ、正常腎体積 $\leq 144\text{ml}$ だけがCKD grade悪化に対する有意な因子となった ($p=0.034$)。正常腎体積 $\leq 144\text{ml}$ とCKD grade悪化の関係が示唆された。

3) 健側腎の経時的変化

治療後の健側腎の体積変化は、治療後2年で中央値 +3%(範囲 -5%~+23%)であった。10%以上の健側腎の体積増加を示した症例は6症例だった。単変量解析にて、健側腎の10%以上の体積増加に対して、腎門部腫瘍にのみ有意な関係が認められた ($p=0.008$)。腎門部腫瘍の存在と、健側腎の体積10%以上の増大との関係が示唆された。

4) 周囲腸管耐容線量

本研究では治療中の食欲低下と腸管線量(結腸、小腸、胃、十二指腸)との有意な関係は示されなかった。

参考文献

1. Nomiya T et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72:828-833.
2. Kasuya G et al. Cancer Sci. 2018;109:2873-2880.
3. Kasuya G et al. Oncotarget. 2019;10:76-81.

a 放医研病院 治療課

b 放医研病院 診断課

眼球脈絡膜悪性黒色腫におけるスキヤニング照射の安全性検証
Feasibility of the Use of Rotating Gantry in Carbon-ion Therapy for Ocular / Choroidal
Malignant Melanoma
(18L108)

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、米内俊祐^a、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 feasibility of use of the rotating gantry and energy scanning carbon-ion beams for choroidal malignant melanoma.

Materials and Methods

Ocular melanoma cases with no extra-orbital lesions are enrolled. Carbon-ion radiotherapy is delivered using energy scanning and with a rotating gantry. Prescribed dose is 68 Gy (RBE) in 4 fractions using single field uniform dose optimization for the first 15 cases and multi-field sequential optimization or intensity modulated particle therapy optimization for the latter 15 cases. Primary endpoint is acute toxicity, secondary endpoints are late toxicity, local control, overall survival and eye retention rate.

Results

Patient recruitment has started from April 2018. A total of 9 cases has been enrolled by 20th Feb. 2018. All cases have passed individual QA within acceptable range. Five cases have completed 3 months observation for evaluation for acute toxicity. No cases with grade 2 or severe acute toxicities has been observed. All cases have no evidence of local failure nor distant metastasis.

Conclusion

Current preliminary results show the use of rotating gantry and energy scanning carbon-ion radiotherapy for ocular / choroidal melanoma is feasible. More patient recruitment will be done

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ヤ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ができなかった、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。(図)

平成29年度の基礎的検討を踏まえ、本研究においては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安全性試験を行う。

2. 今年度の研究内容

臨床試験概要

試験デザイン

無対照非盲検症例集積研究（侵襲あり・介入研究）

評価指標

主要評価指標

正常組織の急性期反応

副次的評価指標

正常組織の遅発正反応

局所制御率

生存率

眼球温存率

対象者

選択基準

- ・臨床的に診断された眼球の脈絡膜悪性黒色腫の患者。
- ・腫瘍の計測が可能である。
- ・Performance Status (ECOG)は0-2である。
- ・同意能力を有する患者。ただし、20歳未満に関しては、十分な理解力、判断力を有したうえで、文書での賛意を表することが可能であり、かつ代諾者の同意が得られること。

除外基準

- ・眼窩外病変の存在。
- ・生存期間が6か月に満たないと推定される。
- ・照射部位に難治性感染症がある。
- ・活動性の重複癌がある。
- ・重篤な合併症を有する。
- ・医学的、心理学的理由等により本研究の遂行が困難と判断される。

プロトコル治療方法

重粒子線治療1回17Gy(RBE)で4回、総線量

68Gy(RBE)の照射を行う。最初の15例はSingle Field Uniform Dose で治療計画を行い、続く15例を Multi-Field Sequential Optimization 若しくは Intensity Modulated Particle Therapy と Single Field Uniform Dose で比較検討し、治療計画を行う。

研究対象者の研究参加予定期間

文書同意取得時から照射終了後36か月までの期間。

3. 今年度の研究成果と解析結果

臨床試験実施準備

平成29年度の検討を踏まえ、安全性試験が実施可能であると判断された。本試験の倫理審査は2018年3月5日付で当機構研究倫理審査委員会において承認された。

臨床試験実施状況

2018年4月より登録を開始し、2019年2月20日現在で9例の登録を行った。全例において、患者QAでの誤差は許容範囲内であった。9例中、5例は3か月までの正常組織の急性期反応を評価済みであり、grade2以上の急性期反応は見られなかった。全例において局所再発、遠隔転移は認めない。(表)

患者QA

昨年度の成果を踏まえ、深部線量測定をBragg Peak chamberで、側方線量測定をPinpoint電離箱および位置モニターで行った。結果、いずれの症例においても臨床上問題となる誤差は認められず、治療可能であることが確認された。

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 Phys, 2013. **86**(2): p. 270-6.

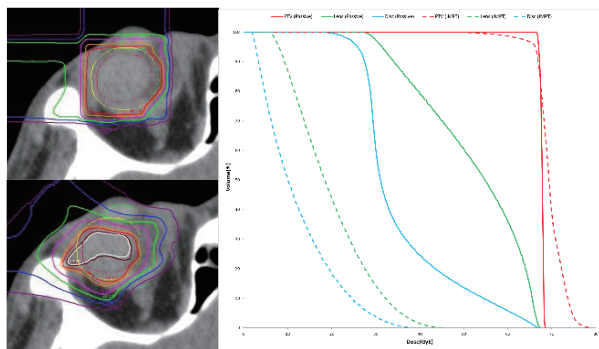


図: IMPTにより線量分布を最適化させた一例

左上: パッシブ照射、左下: IMPT、右: 両方法のDVH比較

表: 登録症例の概要

番号	性別	Stage	早期 皮膚反応	早期 眼球反応
1	M	2B	0	0
2	M	3A	0	0
3	F	2A	0	0
4	F	2A	0	0
5	M	2A	0	0
6	F	2A	0*	0*
7	F	2A	0*	0*
8	F	2B	1*	0*
9	F	1A	0*	0*

*: 観察期間3か月未満

a. 放射線医学総合研究所臨床研究クラスター

重粒子線治療後の2次発がんに関する研究

Subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy, photon radiotherapy, or surgery for prostate cancer (18L109)

新田祐樹^a、牧島弘和^a、Osama Mohamad^{a,b}、田淵貴大^c、野元昭弘^a、佐藤 亮^c、
粕谷吾朗^a、Hak Choy^b、山田滋^a、辻比呂志^a、宮代 勲^c、鎌田正^a

Yuki Nitta, Hirokazu Makishima, Osama Mohamad, Takahiro Tabuchi, Akihiro Nomoto, Akira Sato,
Goro Kasuya, Hak Choy, Shigeru Yamada, Toshitaka Morishima, Hiroshi Tsuji, Isao Miyashiro*, Tadashi
Kamada*

Abstract

Purpose

To clarify the risks of inducing subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy.

Materials and Methods

We reviewed the records of patients who received carbon ion radiotherapy for prostate cancer between 1994 and 2012. We compared the incidence of subsequent cancers in patients with prostate cancer treated with carbon beams to that of patients treated with photons or surgery from the Osaka Cancer Registry.

Results

1455 patients who received carbon radiotherapy for prostate cancer met the eligibility criteria. There were 234 subsequent primary cancers in the carbon ion radiotherapy cohort. 1983 patients treated with photon radiotherapy and 5948 treated with surgery were included from the Osaka cancer registr. After propensity score weighting, carbon ion radiotherapy was associated with a lower risk of subsequent primary cancers than photon radiotherapy (hazard ratio [HR] 0.81; 95% confidence interval [CI] 0.66-0.99), while photon radiotherapy was associated with a higher risk of subsequent primary cancers than surgery (HR 1.18; 95% CI 1.02-1.36).

Conclusion

Acknowledging the limitations in this study, carbon ion radiotherapy appears to have a lower risk of subsequent primary cancers than photon radiotherapy for patients with prostate cancer. Prospective evaluation with longer follow-up is warranted to support these results.

1. 研究の目的とバックグラウンド

癌治療の発達により、がんになり患後も寛解し長期生存する例は珍しくない。当然、生存しているからにはその後も新たながん（2次がん）になり患する可能性があるが、近年この確率が、いわゆる「がんサバイバー」で一度も癌になり患していない人に比べて有意に高いことが明らかとなってきた。これには大きく化学療法と、放射線治療が寄与していると感がられている。放射線治療後に2次がんをり患する確率は手術や一般集団と比較して相対リスクとして1.1~1.3程度と報告されている。[1]

一方で、通常放射線治療として用いられる光子線と異なり、粒子線治療ではその線量分布の良さから、これらの2次がんの増加リスクを低減できると考えられる。[2]

そこで、今回、当院で前立腺癌に対して重粒子線治療を受けた症例を解析することで、2次がんのリスクを解析することとした。

2. 今年度の研究内容

当院のデータベースから1995年6月から2012年7月までに前立腺癌に対して重粒子線治療を受けた症例と大阪府がん登録から1994年1月から2012年12月までに前立腺癌として診断され、光子線治療もしくは手術を受けた症例を対象とした。悪性腫瘍の既往・併発のあるもの、リンパ節転移、遠隔転移のあるもの、T4と診断されるものの、化学療法、放射線治療の既往のあるものを除外した。

重粒子線治療を受けた症例については年齢、前立腺癌のステージおよびリスク、既往歴、前治療、後治療、重粒子線治療開始日、線量及び分割、飲酒、喫煙、ECOG PS、転帰、2次がん発生についてデータを収集した。大阪府がん登録からは年齢、前立腺癌のステージおよびリスク、既往歴、前治療、診断日、転帰、2次がん発生についてのデータを収集した。

重粒子線治療を受けた症例に対して、2次がん発生をエンドポイントとした多変量解析を行い、リスク因子の抽出を試みた。治療別の比較については、最初の2次がんを対象イベントとし、死亡を競合イベントとしたGray検定を行った。また、治療ペア別にinverse probability of treatment weighting法で傾向スコアによる重み付けを行い、2次がん発生リスクを比較検討した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

対象期間中1580例の重粒子線治療を受けた症例があり、このうち1455例が上述の適格基準を満たした。対象期間中38594例の前立腺癌症例から7931例が上述の適格基準を満たした(手術5948例、光子線治療1983例)。重粒子線治療後、観察期間中央値7.9年で218症例に2次がんの発生を認めた。多変量解析では年齢と、喫煙が有意なリスク因子として抽出された。

大阪府がん登録からは観察期間中央値が手術症例で6.0年、光子線治療症例で5.7年であった。

それぞれ、304 例と 184 例で 2 次がんの発生を認めた。9.9 年で重粒子 16.1%に対して手術 18.7%、光子線 24.0%であった。重粒子と手術を比較すると HR 0.86 (95%CI 0.72-1.04 p=0.11)で有意差がないが、重粒子と光子線 HR 0.71 (95%CI 0.58-0.88 p=0.002)、光子線と手術 HR 1.18 (95%CI 1.02-1.37 p=0.024)と光子線治療後の群で有意に 2 次がんのリスクが高かった (図 1)。

また、死亡を年齢、治療(診断)時期、ホルモン療法の有無を変数として、傾向スコア重み付けをして治療群間の調整を行ったのちに累積発生率を計算すると、重粒子と光子線を比較すると HR 0.81 (95%CI 0.66-0.99 p=0.038)と有意に重粒子線治療後で少なく、光子線と手術で HR 1.18 (95%CI 1.02-1.36 p=0.029)と有意に光子線治療後で高かった。重粒子と手術では HR 0.80 (95%CI 0.68-0.95 p=0.009)と重粒子線治療後でリスクが低い結果が得られた (図 2)。

最後に 3 治療群の 2 次がん発生を国立がん研究センター がん情報サービスのデータと比較すると、重粒子線治療後では頻度に有意な上昇は見られなかったが、光子線治療後では膀胱癌の頻度の上昇を認めた(HR 3.34 95%CI 2.16-4.51)。

参考文献

1. Newhauser, W.D. and M. Durante, *Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy*. Nat Rev Cancer, 2011. 11(6): p. 438-48.
2. Yonai, S., N. Matsufuji, and K. Akahane, *Monte Carlo study of out-of-field exposure in carbon-ion radiotherapy with a passive beam: Organ doses in prostate cancer treatment*. Phys Med, 2018. 51: p. 48-55.

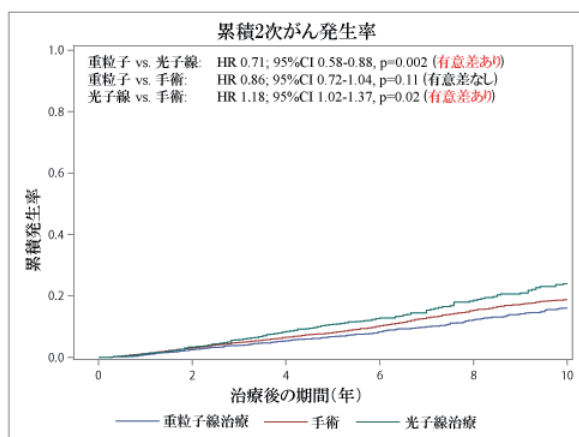


図 1：累積 2 次がん発生率と各治療ペアごとの発生リスク

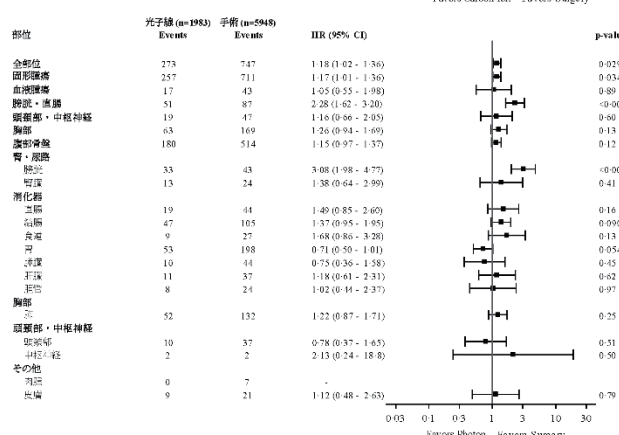
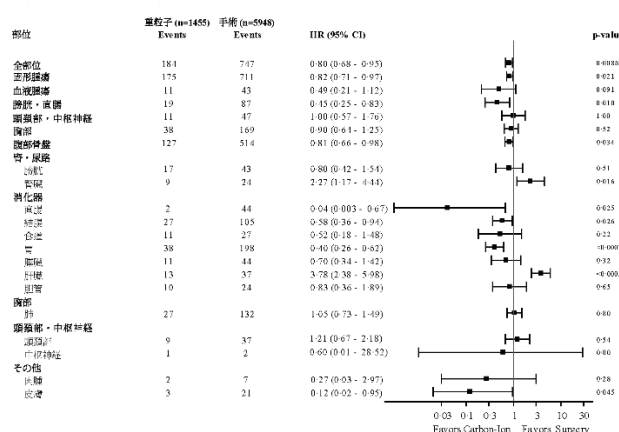
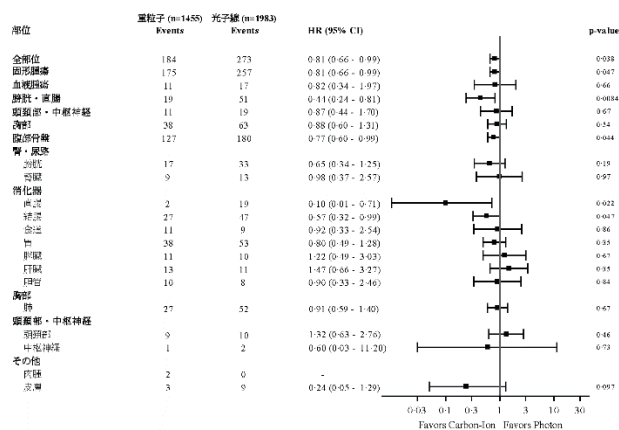


図 2：IPTW による調整後の各治療ペアの発生リスク

- a. 量子医学・医療部門放射線医学総合研究所
- b. University of Texas Southwestern Medical Center
- c. 大阪国際がんセンター がん対策センター

以上の結果は The Lancet. Oncology に掲載された(2019 年 3 月 15 日 online first)。

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30931-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30931-8)

膵臓癌に対するマルチオン照射の有用性に関する研究
Efficacy of multi-ion irradiation for pancreatic cancer.
(18L111)

萩原靖倫^a, 松藤成弘^a, 山田滋^a
Y. Hagiwara^a and N. Matsufuji^a and S. Yamada^a

Abstract

[Purpose]

Evaluate the relation between liner-energy transfer (LET) and local control.

If there are some relations, we can increase local control by using multi-ion irradiation technic.

[Methods and Materials]

From 1201G protocol 25 cases of pancreatic cancer were analyzed. All cases received 55.2 Gy (RBE)/12fr. Dose distribution of Gy (RBE), dose average LET were analyzed.

[Results]

Local recurrence was occurred in 6 cases.

There was no significant difference between local recurrence cases and local control cases about GTV volume (cc), GTV mean-dose, GTV D95, GTV D98, and GTV minimum-dose.

Only minimum dose average LET of GTV was significantly low in case of local recurrences.

[Conclusions]

In local recurrence cases minimum dose average LET of GTV was significantly low.

1. 研究の目的とバックグラウンド

膵臓癌は放射線抵抗性腫瘍として、X線治療では制御困難な腫瘍のひとつとして知られている。高い線エネルギー付与(高LET)をもつ重粒子線治療は、放射線抵抗性腫瘍にも有効であり、本邦における多施設後ろ向き研究では2年局所制御率が76%とX線治療より良好だが、満足できるものではない。

局所再発の原因としては、標的体積内のLET値が関与している可能性が考えられてきた。現在、膵臓癌の重粒子線治療においては治療線量として55.2 Gy (RBE)/12 Fr が汎用されている。Gy (RBE)は線量平均LETの影響を加味した値だが、重粒子ではLETが深さによって異なり、ブラッグピーク部分の高LET成分による投与と、より近位部分の低LET成分による投与とが複雑に足しあわされて55.2 Gy (RBE)の処方が実現されている。各座標の線量投与には、様々なLETによる投与が混在しているため、これを単一の値として扱うために、各座標において、どれだけの物理線量が、どんなLETで投与されたかで重み付けされた、線量平均LETが用いられている。

・線量平均LETの算出式

$$\bar{L}(r) = \frac{\sum_i [n_i \times D_i(r) \times L_i(r)]}{\sum_i [n_i \times D_i(r)]}$$

$D_i(r)$: ビーム*i*による物理線量分布

n_i : ビーム*i*の分割数

$L_i(r)$: ビーム*i*によるLET分布

なお、Gy (RBE)は耳下腺癌細胞におけるLETとRBEの関係をもとにして計算されており、膵臓癌細胞でのLETとRBEの関係から得られた値ではないことも考慮を要する。

現在の炭素イオンを用いた重粒子線治療においては、処方体積内のGy (RBE)は均一だが、線量平均LETは不均一である。この線量平均LETが局所制御に与える影響を調べた。

2. 昨年度までに得られている結果

本研究は本年度の新規課題である。

3. 今年度の研究内容

後ろ向き観察研究として、55.2Gy (RBE)/12Fr で処方された 2013 年 4～11 月の膵臓癌治療例を対象とした。そのうち線量平均 LET が得られた 25 症例を検討した。

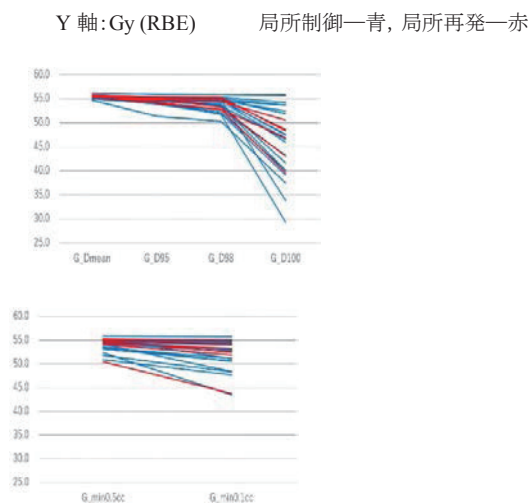
線量平均 LET と局所制御の関係を検討した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

まず、単純に Gy (RBE) の cold spot により局所再発が起きていないかを調べた。

いずれの症例も、GTV の 98%体積以上に、少なくとも 50Gy (RBE)以上が処方されていた。

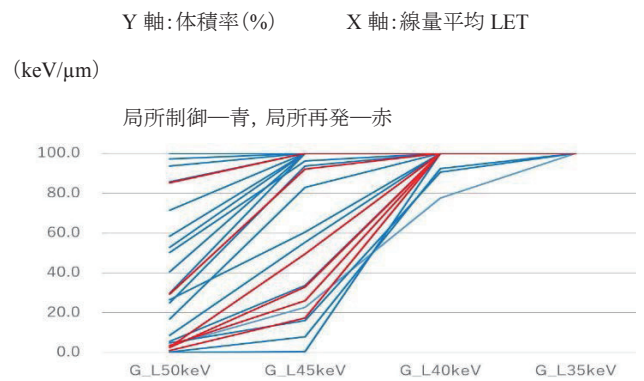
・GTV に対する線量 Gy (RBE)と局所制御の関係
→DVH を用いて GTV 内の Dmean, D95, D98, D100, 低線量側の 0.5cc, 低線量側の 1cc を検討。
いずれも有意差はなかった。



GTV に処方された Gy (RBE)に有意差がないことを確認したうえで、GTV の線量平均 LET と局所再発の有無について評価した。

なお、GTV の線量平均 LET は 35—75 keV/μm の範囲に収まっていたが、過半は 40—50 keV/μm だった。

・GTV に対する線量平均 LET と局所制御の関係



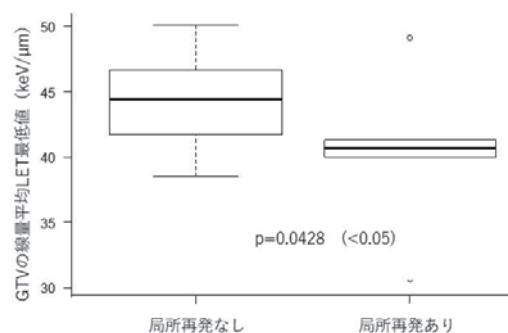
局所制御に関連する因子の検索 (線量平均LETとGTV体積率, t検定)

	局所再発なし (平均値)	局所再発あり (平均値)	p値
GTV_L30keV	100.0%	100.0%	1
GTV_L35keV	100.0%	100.0%	1
GTV_L40keV	97.9%	100.0%	0.38
GTV_L45keV	72.0%	52.9%	0.279
GTV_L50keV	40.5%	20.7%	0.237

局所制御に関連する因子の検索 (線量平均LETについて, t検定)

	局所再発なし (平均値)	局所再発あり (平均値)	p値
<u>GTV_Lmean</u>	48.9 keV/μm	45.7 keV/μm	0.128
GTV_L95	45.2 keV/μm	43.3 keV/μm	0.294
GTV_L98	44.9 keV/μm	43.1 keV/μm	0.313
<u>GTV_Lmin</u>	44.2 keV/μm	38.7 keV/μm	0.0428*
GTV_L低1.0cc	45.4 keV/μm	43.4 keV/μm	0.304
GTV_L低0.5cc	45.1 keV/μm	43.1 keV/μm	0.301
GTV_L低0.1cc	44.7 keV/μm	42.9 keV/μm	0.309

・GTV の線量平均 LET の平均値, 95%カバー値, 98%カバー値, 100%カバー値, 低値側の 0.1cc, 0.5cc, 1cc を局所再発有無で比較した。
→GTV の線量平均 LET の最低値が低いと、局所再発が有意に多かった。



なお、GTV 体積が大きいほど中心部の線量平均 LET が低下し、局所再発が増加する可能性を考慮。
→GTV 体積を局所再発有無で比較、有意差は認めなかった。

重粒子線治療患者を対象とした Dual Energy CT を用いた推定造影剤濃度解析の有用性 Evaluation of the usefulness of Dual Energy CT based estimated iodine concentration to assess the effect of carbon-ion radiotherapy

(18L113)

土屋洋貴^{a,b}, 立花泰彦^c, 發田英華^a, 岸本理和^c, 尾松徳彦^c, 粕谷吾朗^d, 牧島弘和^d, 小島隆行^c, 谷本克之^a,
山田滋^d, 辻比呂志^d, 鎌田正^d
H.Tsuchiya^{a,b}, Y.Tachibana^c, E.Hotta^a, R.Kishimoto^c, T.Omatsu^c, G.Kasuya^d, H.Makishima^d, T.Obata^c, K.Tanimoto^a,
S.Yamada^d, H.Tsuji^d, T.Kamada^d

Abstract

The purpose of this study is to assess the usefulness of estimated iodine concentration (eIC) calculated based on Dual Energy CT (DECT) to detect minimal-change in before and after carbon-ion radiotherapy (C-ion RT) for choroidal malignant melanoma.

Thirty patients with choroidal malignant melanoma who underwent CT examination in dual energy mode before and after C-ion RT (either or both 3 and 6 months) were included in this study. The eIC maps and simulating 120kVp images (commonly used in the clinic) were obtained from the DECT data acquired before C-ion RT, and 3months and 6months after RT, respectively. The ROI based values of eIC and 120kVp CT values were measured and averaged for the tumor lesions. We evaluated the changes in eIC values and CT values between before C-ion RT and 3, 6months after C-ion RT, respectively. Wilcoxon signed-rank test was used for these comparisons, and P-values of less than 0.05 were considered statistically significant.

The results showed that eIC value significantly decreased at 3months after C-ion RT, while CT value did not.

In conclusion, eIC value might be useful for following post C-ion RT tumor, because it can detect changes more sensitively than CT value.

1, 研究の目的とバックグラウンド

脈絡膜悪性黒色腫の重粒子線治療では、治療効果や転移の有無を客観的に評価するために治療前の評価から治療後の経過観察に至るまで造影 CT 検査による画像診断が行われている。

一般的な造影 CT による治療効果の判定では、腫瘍の縮小、造影効果の低下などが指標となるが、脈絡膜

悪性黒色腫の重粒子線治療後では明瞭な腫瘍縮小を生じない場合が多く、また、メラニンが多く含まれることでベースとなる腫瘍の CT 値が高く、通常の造影後画像のみでは造影増強効果を判断しにくいいため、CT による効果判定が難しい場合が多い。

定量的な評価を行おうとすれば、造影剤投与前後でそれぞれ取得した画像の差分を求める必要があるが、脈絡膜悪性黒色腫は一般に腫瘍の体積が小さいことに加え、造影前後で眼球を同一位置で保持することが困難であり技術的に難しい。さらに、CT 撮像を繰り返すことにより放射線感受性の高い水晶体の被ばく量が増加することも問題である。

これらの問題点は、当院で 2014 年から導入された Dual Source CT (DSCT) による Dual Energy CT (DECT) を利用して解決できる可能性がある。

DSCT は 2 組の X 線管球と検出器により 2 種類のエネルギー分布を持つ X 線による撮像を同時に行う。各管球で異なる管電圧の X 線を同時照射することで、コントラストが異なる 2 種類の画像を取得する。この 2 種類の画像は同時に取得されるため、体動などによる 2 画像間の位置ズレを抑えることができる。また、各管球の出力線量は機械制御により最適化され、被ばく量の低減を実現している。

DECT は X 線のエネルギーが異なれば物質ごとに吸収される線量も異なることを利用し、ヨードマップ像を取得可能としている。ヨードマップ像は 2 種類の X 線エネルギーによって計算された CT 値の分布が、ヨード造影剤では既知であり、非造影の対象組織では線形相関を示すことを前提としている。対象組織が造影後においてヨード造影剤により CT 値が上昇したとするならば、非造影の対象組織の CT 値の分布と差分することで対象組織のヨード含有量を定量値として推定

可能であり、さらに画像化によってヨードマップ像として取得できる。

本研究の目的は、このヨードマップ画像から得られる指標が脈絡膜悪性黒色腫に対する重粒子線治療による造影効果の変化を早期に評価し、長期の効果予測等の解析を行うための定量的指標となり得るかを評価することである。

この手法は定量的であることに加えて、同時撮像された DECT からの推定であるから眼球運動の影響はほぼなく、被ばく量も増加しないため、脈絡膜悪性黒色腫の CT による効果判定上の問題点を解決できる可能性がある。

2, 昨年度までに得られている結果

本研究は新規課題であるが、先行研究として造影剤濃度マップから得られる関心領域の推計ヨード濃度 (estimated Iodine Concentration : eIC) が妥当に推定できる定量値であることを確認しており、加えて算出パラメータの最適化も行った。本研究ではこの最適化されたパラメータを用いた。

3, 今年度の研究内容

対象患者と使用データ

本研究については放射線医学総合研究所の臨床研究審査委員会の承認を得て実施された。

対象患者は当院で 2014 年 4 月 1 日より 2018 年 10 月 31 日までの期間で当院において診療を受けた脈絡膜悪性黒色腫の患者のうち、治療開始日以前 1 ヶ月以内の期間と照射終了日以降 6 ヶ月以内の期間で共に DECT を用いた眼球局所病変の撮像を行った 31 例。そのうち、最長腫瘍径が 5mm 以下であった 1 例を除いた 30 例 (男性 16 例, 女性 14 例) を対象とし、治療後 3 ヶ月で 28 例, 治療後 6 カ月は治療後 3 カ月のデータがある 14 例のデータを収集した。年齢の中央値は 53 歳 (18-84 歳) であった。

装置はシーメンス社製 SOMATOM Definition Flash を使用し、2 種類の管電圧 (80kVp, 140kVp) による画像に加えて、一般に読影に用いられる 120kVp 相当の画像を再構成した計 3 種類の画像を用いた。

解析用データの取得と ROI の設定

最も組織間コントラストが得られる 80kVp 画像を用いてスライス毎に腫瘍辺縁に内接する ROI をマニュアルで設定、140kVp と 120kVp 画像にコピーし、各スライスの腫瘍部平均 CT 値と面積を取得した。

各スライスの ROI から得られた平均 CT 値を面積で加重平均し、取得画像の管電圧 (80kVp, 140kVp, 120kVp) ごとの 1mm³ 当りの平均 CT 値 (CT₈₀, CT₁₄₀, CT₁₂₀) を算出した。

治療前後の eIC 及び CT₁₂₀ の解析

治療前後の各時期に得られた CT₈₀, CT₁₄₀ のデータより、治療前、3 カ月後、6 カ月後の eIC を算出、治療前 eIC で正規化した。CT₁₂₀ については治療前、3 カ月後、6 カ月後で分類し、治療前 CT₁₂₀ による正規化を行った。

正規化後の eIC, CT₁₂₀ から、治療前と治療後 3 ヶ月、治療前と治療後 6 ヶ月における差を統計学的に検討した。比較には Wilcoxon signed-rank test を使用し、P<0.05 を有意とした。

4, 今年度の研究成果と解析結果

現段階では全例において、CT 以外の検査で再発・再燃と診断された症例はなかった。

eIC は治療前と比較して治療後 3 カ月で有意に低下し (P<0.01), 治療後 6 カ月でも有意に低下した (P=0.016)。CT₁₂₀ は治療前と治療後 3 カ月では有意差は見られず、治療後 6 ヶ月で有意に低下した (P=0.026)。また、eIC, CT₁₂₀ 共に治療後 3 カ月と 6 カ月では有意差は見られなかった。

この結果より、eIC は腫瘍の治療前後における主要な変化を CT₁₂₀ よりも鋭敏に評価することができると示唆された。ただし、治療効果を早期に評価するために使用できるかなどの臨床的意義についてはさらに検討が必要である。今後は長期経過症例を含めるとともに、症例数を増やしてさらに検討を進める必要がある。

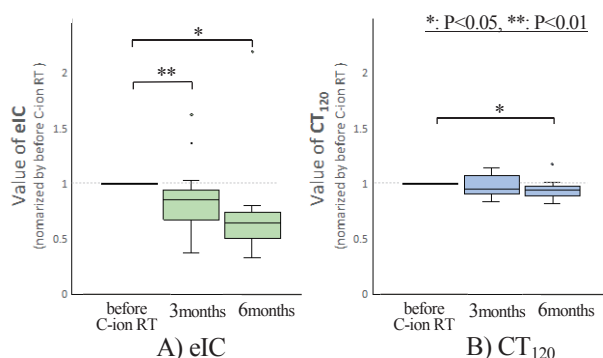


図 1. 治療前後における eIC, CT₁₂₀ 値の変化
eIC では治療後 3 カ月で有意に低下しているが、CT₁₂₀ では有意差は認められない。

- 放医研病院 診療放射線技術室
- 千葉大学大学院医学薬学府修士課程
- 放医研 分子イメージング診断治療研究部
- 放医研病院 治療科

仰臥位と腹臥位における腹部臓器の偏位に関する検討 (18L114)
Shift of the pelvic organs between supine and prone position
瀧山 博年^a Hirotooshi Takiyama

Abstract

In this study, we aimed to clarify the shift of the pelvic organs between supine and prone position. Ten patients with locally recurrent rectal cancer were diagnosed with CT scans in both supine and prone position.

With MIM software version 6.0 (Cleveland, OH), pelvic images were fused with reference to sacral promontory and pubis. Dorsal and ventral shift was defined as plus and minus, respectively. Maximum shift of rectus abdominis muscle was +5.6mm (median, -13.5 ~ +16.6) and no relation to BMI (Body mass index) or sex was found. Sacrum and coccyx tend to shift to plus and the shifting range was broader in female than male. A part of iliac arteries and uterine corpus correlated well with rectus abdominis muscle. Shift of bladder and intestine will be evaluated in the subsequent year.

1.研究の目的とバックグラウンド

直腸癌術後の骨盤内再発に対する重粒子線治療は、OAR(Organs at risk)への線量軽減や治療ビームの安定性のために主に腹臥位で行われる。しかしながら治療適応判断のため撮影される CT 検査は一般的に仰臥位で行われることから、実際の治療計画において臓器の偏位や腫瘍の位置関係の変化が問題となることが多い。そのため、病院治療課消化管腫瘍科では、当院で行う治療前評価用 CT 検査を仰臥位だけではなく腹臥位でも撮影している。本研究ではこの臨床目的の検査について、膀胱内尿量・腸管内容(胃液・腸液・宿便等)の状況が同一であるという条件を利用し、仰臥位と比較した際の腹臥位における腹部臓器の偏位について明らかにする。

2.今年度の研究内容

当院で 2018 年 6 月から 2019 年 1 月までに重粒子

線治療を受けた直腸癌術後再発の症例のうち、骨盤を対象に腹臥位での撮影を行なった計 10 例について、MIM Software 社製『MIM 画像診断支援ソフトウェア』Ver 6.0 を用いて仰臥位像・腹臥位像を Fusion し、各骨盤内臓器の偏位量を測定した。

3.今年度の研究成果と解析結果

・基準点の設定

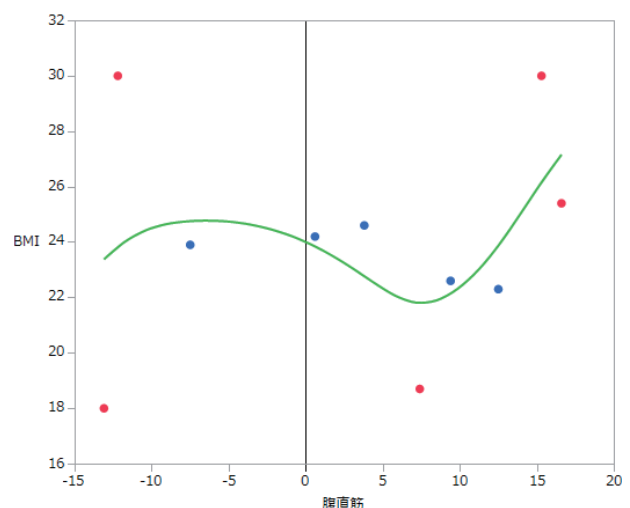
基準点として上前腸骨棘、岬角、恥骨結節、第 2 仙骨下縁、尾骨末端をそれぞれ reference point として試行を重ねた結果、仙骨岬角と恥骨結節の 2 点を Fusion の基準点として用いることが最も正確性・再現性が得られると考えられた。

・偏位量の定義

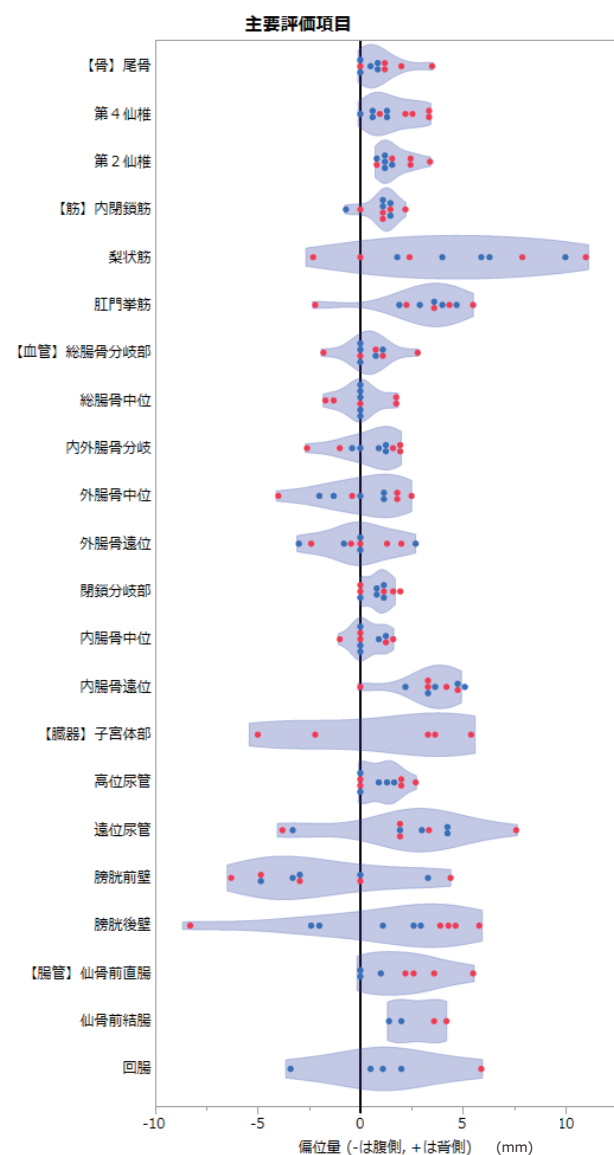
仰臥位を基準として腹臥位において背側に偏位する方向を正(+)、腹側に偏位する方向を負(-)と定義した。

・各臓器の偏移量

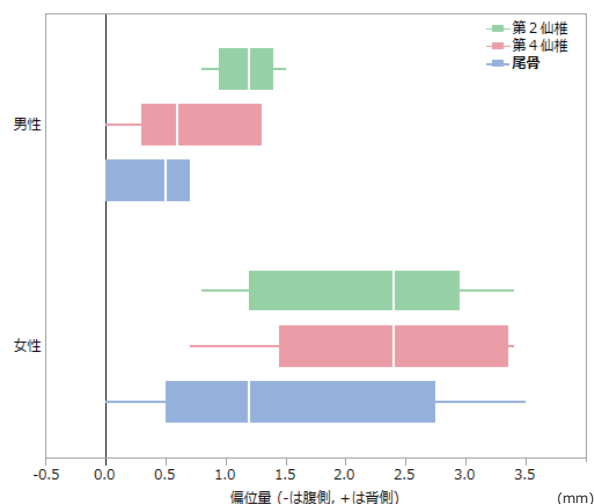
まず初めに下腹部の正中線において、腹直筋の偏位量の最大値を測定したところ、中央値+5.6mm(範囲-13.1 ~ +16.6)であった。赤点は女性、青点は男性を示すが、明らかな性差はなく、身長体重から算出した BMI との関連も見られなかった($R^2 = 0.02$)。



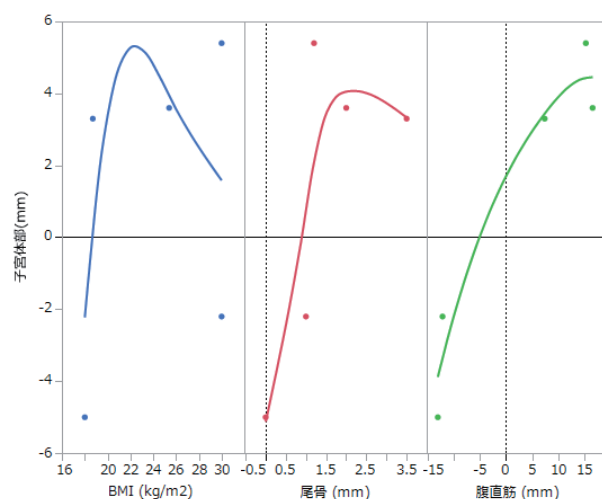
各臓器の測定は、骨、筋、血管、臓器、腸管に大別し、各々下図の細項目を設けて行った。ただし血管のうち静脈は明らかに体位変換に伴い脈管径が変化したため評価不適と判断した。



仙尾骨の偏位量は腹直筋の偏位量とは相関が見られなかったが、明らかな性差が見られ、女性は男性に対してより仙尾骨の正方向の偏位量が大きく、腹臥位で小骨盤腔が拡がりやすい傾向があった。



骨盤底を形成する筋群（内閉鎖筋、梨状筋、肛門挙筋）に関しては腹直筋の偏位量との関連は見られなかった。これらの筋群は下肢の肢位の影響を強く受けていると思われた。血管系のうち、外腸骨動脈遠位、内腸骨動脈中位、閉鎖動脈分岐部については腹直筋の偏位量と相関が見られたが、その他の血管系には相関は見られなかった。臓器については、遠位尿管と子宮体部の偏位量との相関が同様に見られた。子宮と BMI、尾骨との相関についても評価を行なったが、最もよく相関したのは腹直筋であった。



膀胱や腸管の偏位量についてはいずれも形態変化が大きく単純な直線距離での評価が可能であるかは疑わしく、適切な評価解析方法について次年度への継続的課題として引き続き検討することとした。

所属 a. 放射線医学総合研究所病院治療課

炭素イオン線照射における腕神経叢の耐容線量を検討する研究
Tolerance of the Brachial Plexus to Carbon ion irradiation
(18L115)

野元昭弘^a, 深堀麻衣^b, 中島美緒^a, 兼松伸幸^c, 山本直敬^a

A. Nomoto^a, M. Fukahori^b, M. Nakajima^a, N. Kanematsu^b, N. Yamamoto^a

1. Abstract

High dose irradiation to the brachial plexus have a potential risk of brachial plexopathy. Once this syndrome is developed, the quality of life is severely destroyed. Dose-toxicity relationship of carbon ion and consequent brachial plexus, however, remains unknown.

To evaluate tolerance of the brachial plexus to carbon ion irradiation, We have established analytical technique to recalculate dose to brachial plexus to relate clinical outcome whether patients experienced brachial plexopathy or not.

We will continue this study to estimate the risk of brachial plexopathy at the time of evaluating dose distribution prior to treatment execution.

2. 研究の目的とバックグラウンド

本研究は、炭素イオン線照射における腕神経叢の耐容線量を明らかにすることを目的とする。肺尖部肺腫瘍への炭素イオン線治療では、有害事象として腕神経叢障害（上肢の麻痺、感覚障害）をきたすことがある。不可逆的な障害であり、患者の生活の質に深刻な影響を残すが、照射線量ごとの障害発生リスクは定量化されていない。照射に伴う腕神経叢障害はX線治療でも報告はされているが、腕神経叢の出現期間について明確な定義はない。

3. 研究内容

本研究では、炭素イオン線治療における腕神経叢障害の有無を定義するための観察期間、及び線量-有害事象関係について、検討することを目的とした。

当院の臨床試験データベース（AMIDAS）および診療録の線量分布画像を元に、1994年11月以降に当院で肺・縦隔に対する炭素イオン線治療を実施した全症例から、標的が腕神経叢に近いと判断された症例238例を抽出した。

腕神経叢障害を来す線量を評価するには、まず各症例で腕神経叢障害を来したかどうかを定義する必要がある。腕神経叢障害はAMIDASの登録項目ではない。そこで腕神経叢障害の有無を診療録や電話追跡により確認し、腕神経叢障害の発生時期について検討した。

また、治療時の線量分布について、標的外の線量を評価するには線量分布の再計算が必要であることが判明した。これは飛程の不確定性補償のために、腫瘍の動きを加味して線量計算に使用する画像について、Target内Boxelを上下5mmのCT値の最大値に置換するコピー&ペースト処理を実施していたことによる。確実に標的をカバーするには有用な手法だが、腫瘍周囲の線量は過小評価するため、処理前のCTを用いて線量を再計算した上で、腕神経叢線量の評価が必要と考えられた。評価対象となる症例の大半は治療計画においてHIPLANで、一部Xio-Nで線量計算を実施していた。

すべてのプランをXio-Nでの再計算可能か検討の上で、実際の治療時のプランの再現が困難なため、臨床で使用した治療計画機で再計算を行った。

プラン再現のため、実臨床に用いた治療計画用CT（コピー&ペースト処理済み）とターゲットデータを用いて治療時のプランを再現した。作成したプランを処理前のCT上で線量計算を実施し、腕神経叢を定義して腕神経叢の線量体積ヒストグラム（DVH）データを取得した。得られたDVHデータをASCIIファイルで出力し、Microsoft Excel上で描出した。

腕神経叢の囲いについては、RTOGの腕神経叢アトラス¹を使用した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

腕神経叢障害の有無について、2006年11月から2016年10月までに照射を完了した現在までに確認し、線量分布から腕神経叢近傍に照射されたと判断した131例

において、運動障害を 5 例（脱力 2 例、麻痺 3 例）で、感覚のみの障害を 4 例で確認された。観察期間は 2～131 ヶ月、観察期間中央値は 40 ヶ月、平均観察期間は 44.9 ヶ月であった。

腕神経叢障害の出現までの期間は照射終了から 1～36 ヶ月後であった。

まず有害事象を来した症例から再計算を実施した。6 例で再計算を実施し、腕神経叢を囲って DVH を得た（図 1）。体積及び線量に関して、より多く、より広く照射された場合で運動障害が出現する傾向が確認できた。本研究の目的の実現に必要な解析手法が確立できた。

5. 今後の研究の展望

さらに過去の症例についても腕神経叢障害の出現の有無について追跡を勧め、腕神経叢の線量分布、DVH データから、腕神経叢を来しうるリスクを評価していく。腕神経叢の最大線量、 $D_{0.2cc}$ 、 D_{1cc} 、 D_{2cc} など、臨床参考にしやすい指標でのリスク算出を目指す。

観察期間が 36、24、12、6 ヶ月を超える症例はそれぞれ 74、94、120、126 例であり、実臨床を考えると 6

ヶ月程度の比較的短い観察期間の症例も含めて、線量を元に腕神経叢出現リスクの解析を実施していくことが望ましい。

6. 参考文献

1. Hall, William H., et al. "Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 72.5 (2008): 1362-1367.
2. Van de Velde, Joris, et al. "An anatomically validated brachial plexus contouring method for intensity modulated radiation therapy planning." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 87.4 (2013): 802-808.

-
- a 放医研病院 治療課
 - b 放医研病院 放射線品質管理室
 - c 放医研病院 医学物理室

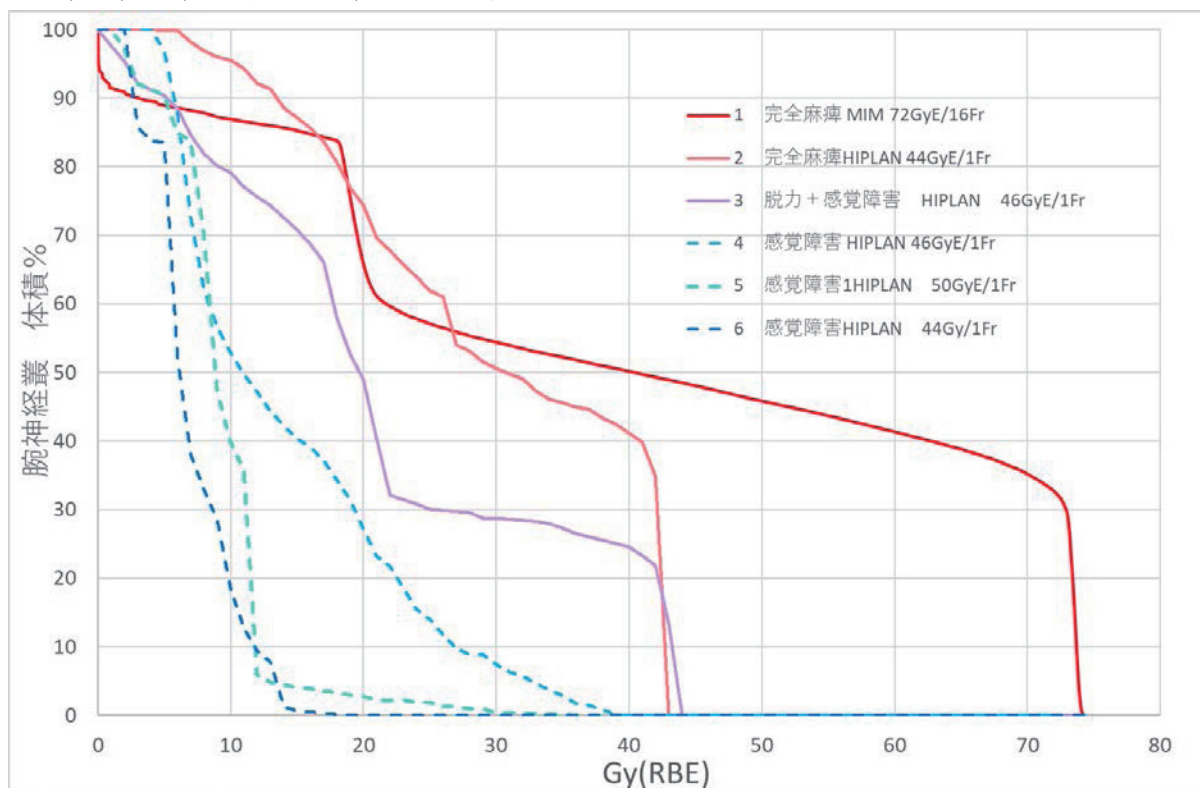


図 1 腕神経叢障害を来した 6 例の腕神経叢の線量体積ヒストグラム

運動障害を来した症例において、感覚障害のみの症例よりより多くの線量が、より多くの体積に照射されている。さらに多くの症例の DVH を追加して解析する予定である。

生 物 班

Biology

Abstract

Tumors that overexpress the receptor tyrosine kinase HER2 (HER2-positive tumors) tend to be higher grade tumors that are more likely to spread and thus are more aggressive than other types of breast cancers (BCs). In this study we investigated whether carbon-ion beam alone, or in combination with lapatinib, has a beneficial effect in targeting HER2-positive breast cancer stem-like cells (CSCs) compared to that of X-rays. Spheroid formation assays confirmed that ESA+/CD24- cells have CSC properties compared to ESA-/CD24+ cells. We found that CSCs were more highly enriched after X-ray irradiation combined with lapatinib, whereas carbon-ion beam combined with lapatinib significantly decreased the proportion of CSCs. Carbon-ion beam combined with lapatinib significantly enhanced apoptosis-related expression of caspase-3 compared to carbon-ion beam alone, X-rays alone, or X-rays combined with lapatinib. In conclusion, carbon ion beam combined with lapatinib has high potential to eliminate breast CSCs with enhanced apoptosis.

Introduction

Breast cancer (BC) is rapidly increasing in many Asian countries and has become the fifth-leading cause of cancer deaths in Japan. BCs represent a group of highly heterogeneous lesions consisting of morphologically distinct subtypes with different molecular and biochemical signatures. Tumors that overexpress the receptor tyrosine

kinase HER2 (HER2-positive tumors) tend to be higher grade tumors that are more likely to spread and thus are more aggressive than other types of BCs. Lapatinib is a very low molecular weight, dual inhibitor of the intracellular tyrosine kinase domain of HER1 (or EGFR) and HER2, and therefore has potential activity against brain metastases originating from HER2-positive BCs. In this study, we reasoned that carbon-ion beam combined with molecular targeting drugs may reduce the doses of irradiation needed to effectively destroy BC cells. The combination of lapatinib and heavy ion radiotherapy may open new perspectives in the fight against this challenging BC subgroup which suffers from limited therapy options and poor prognosis. In the present study, we examined the effects of carbon-ion beam irradiation alone or in combination with lapatinib on putative HER2-positive breast CSCs survival, expression changes of various cell death-related genes compared to that of X-ray irradiation.

Materials and Methods

The human breast cancer (BC) cells BT474 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 CD24-FITC and ESA-PE were used. The

medium was changed every other day. CSCs and non-CSCs isolated from BT474 and SKBR3 cells were cultured with Cancer Stem Cell medium (Heidelberg, Germany). Lapatinib was purchased from Sigma Japan. The lapatinib solutions were diluted in DMSO immediately before use.

Results

Cell viability after carbon ion beam or X-ray irradiation alone or in combination with lapatinib

BT474 cell viability after irradiation with carbon ion beam, or X-rays alone or in combination with lapatinib was performed using the CellTiter-Glo luminescent cell viability assay. Figure 1 showed that the cell viability was significantly decreased after 1 Gy of carbon-ion beam, or X-rays alone, and it was predominantly decreased after 1 Gy of carbon-ion beam in combined with 1 μ M lapatinib compared to 2 Gy of X-rays combined with lapatinib or with lapatinib alone.

Changes in the proportion of ESA+/CD24- cells after carbon-ion beam or X-ray irradiation alone or in combination with lapatinib

Percentage changes of cancer stem like ESA+/CD24- CSCs 96 h after carbon-ion beam, or X-ray irradiation alone or in combination with 1 μ M of lapatinib were investigated by FACS analysis. As shown in **Figure 2A**, the proportion of ESA+/CD24- cells in BT474 cells was significantly increased after 2 Gy of X-rays combined with lapatinib or with lapatinib alone, whereas 1 Gy of carbon-ion beam combined with lapatinib significantly decreased the proportion of ESA+/CD24- cells.

Real time RT-PCR Analysis of Apoptosis- and Autophagy-related Gene Expression

To quantitatively examine multiple gene

expression changes in CSCs (ESA+/CD24-) and non-CSCs (ESA-/CD24+) isolated from BT474 cells, quantitative real-time RT-PCR analysis was performed according to the manufacture's protocol. The data shows that irradiation with a carbon-ion beam combined with a constant treatment of 1 μ M of lapatinib for 72 h significantly increased the expressions of apoptosis-related caspase 3 but not Bax, and increased Bcl2 expression in both non-CSC and CSCs. (Figure 3).

Discussion

In this study, we found that the HER2 positive breast cancer cell viability was significantly decreased by using carbon-ion beam, or by lapatinib alone, and it was further decreased by using carbon-ion beam in combination with lapatinib when compared to X-ray irradiation alone, X-rays combined with lapatinib also reduced cell viability, but was less effective than using carbon-ion beam together with lapatinib. This is partially consistent with previous reports showing that lapatinib inhibits cell growth and enhances antibody-dependent cellular cytotoxicity of HER2-overexpressing cancer cells. In the present study, the percentages of cancer stem-like ESA+/CD24- cells (CSCs) in BT474 cell line showed a tendency to increase after either 2 Gy of X-rays or 1 Gy of carbon-ion beam, and it was significantly increased after 2 Gy of X-rays in combination with 1 μ M of lapatinib. In contrast, 1 Gy of carbon ion beam combined with lapatinib significantly decreased the proportion of CSCs in BT474 cells. This finding suggests that CSC proportions can be reduced when lapatinib is combined with slightly increasing doses of radiation. In the present study, we found that

after treatment with carbon-ion beam combined with lapatinib for radioresistant CSCs, apoptosis-related gene expression of caspase 3 but not Bax showed significant enhancements compared to that of carbon ion beam, X-ray alone or X-ray combined with lapatinib, suggesting that carbon-ion beam combined with lapatinib may have more power to induce multiple cell death. Altogether, carbon-ion beam combined with

lapatinib appear to show enhanced effects in inducing apoptosis and autophagy related gene expression at the mRNA levels in vitro in the disruption of HER2-positive breast CSCs; further investigation of these genes at the protein level is needed.

1, 量研機構・放医研・障害治療 2, KIRAMS
3, 順天堂大 4, 独協医科大

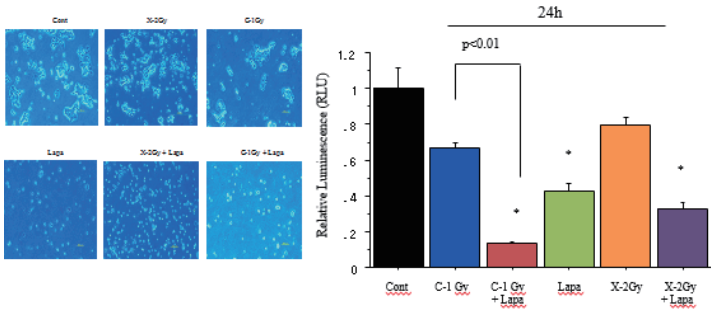


Figure 1. Cell viability analysis using CellTiter-Glo luminescent cell viability assay. BT474 cell viability was showed 72 h after carbon ion beam alone or in combination with 1 μ M of lapatinib.

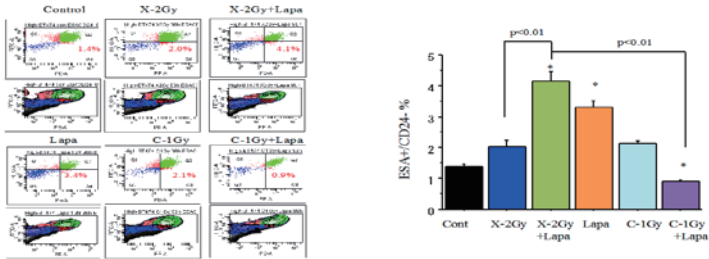


Figure 2. Percentage changes of ESA+/CD24- cells by FACS analysis 96 h after carbon-ion beam or X-ray irradiation alone or in combination with 1 μ M of lapatinib in BT474 cells.

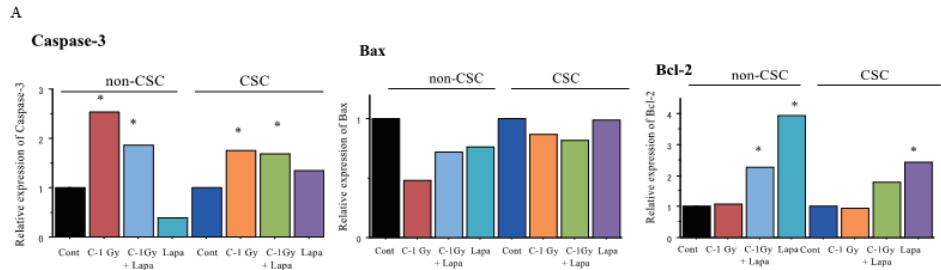


Figure 3. Real time RT-PCR analysis of Expression of apoptosis-related genes in CSCs delivered from BT474 cells after carbon ion beam, X-ray alone or in combination with lapatinib in CSCs.

Targeting cancer stem cells with miRNA-based strategies and particle radiation therapy (18J104)

Guillaume Vares¹, Vidhula Ahire³, Hong Huat Hoh¹, Shigeaki Sunada², Sei Sai, François Chevalier³, Tadashi Yamamoto¹, Tetsuo Nakajima² and Yannick Saintigny³

Abstract

Chondrosarcomas are chemo- and radioresistant cartilage-forming tumors of bone, with a propensity for relapse and for developing metastases. Cancer stem cells may account for treatment resistance and new therapy strategies are urgently needed. Here we show that chondrosarcoma cells contain a sub-population of resistant cancer stem cells that can be targeted with carbon-ion therapy, miR-34 mimic administration and rapamycin treatment. mTOR inhibition by rapamycin triggered FOXO3 and miR-34, leading to KLF4 repression. Our results show that particle therapy combined with molecular treatments effectively controls cancer stem cells and may ultimately contribute to overcoming treatment resistance in chondrosarcoma.

1. Introduction

Chondrosarcomas (CSs) constitute the second most common primary bone tumor in adults. Because these cartilaginous tumors exhibit resistance to chemotherapy and conventional radiation therapy, complete surgical resection remains to this day the primary treatment. New therapeutic approaches are urgently needed.

Cancer stem cells (CSCs) are more resistant than their non-CSC counterparts and were suggested to be at least partially responsible for treatment resistance, relapse and metastasis. CSCs have been characterized in osteosarcomas, but are not well defined in CS.

High LET radiation treatment, in combination with other targeted therapies (such as chemotherapeutic agent cisplatin or PARP inhibitor talazoparib), has shown favourable results in bypassing tumor and CSC radioresistance. For CS, the high RBE of carbon ions might allow lower non normal tissue complication probability (NTCP) than protons, for the same local tumor control (TCP), indicating that carbon ion therapy might be an appropriate CS treatment modality.

2. Results

CH-2879 chondrosarcoma cells contain a radioresistant cancer stem cell subpopulation suppressed by miR-34 *in vitro* and *in vivo*

The CH-2879 cell line was established from a recurrent Grade III chondrosarcoma of the chest wall, with tumorigenic and invasive abilities. Because CSCs have been associated with tumorigenicity and metastasis, CH-2879 should be a good model for the evaluation of treatment responses in hard-to-treat grade III chondrosarcomas.

CH-2879 cells contained an ALDH+ subpopulation (around 1%) that exhibited increased sphere formation and invasion abilities, as well as lower reactive oxygen species (ROS) levels. Exposure of CH-2879 cells to carbon-ion beam resulted in significant cell death and the induction of stress response pathways.

We then compared clonogenic survival of ALDH- and ALDH+ cells after exposure to X-rays and carbon-ion beam. Unsurprisingly, particle therapy had a higher relative biological efficiency (RBE) and ALDH+

cells were markedly more radioresistant to X-rays and carbon-ion beam. However, relative biological efficiencies (RBEs) for ALDH- and ALDH+ cells were similar, suggesting that particle therapy alone may not be sufficient to target CSCs in CS.

miR-34 is a tumor-suppressive micro-RNA associated with the regulation of stem-like cells in prostate cancer, pancreatic cancer or glioblastoma. Administration of a synthetic miR-34 mimic decreased sphere formation and invasion capabilities of CH-2879 ALDH+ cells, and increased ROS levels, indicating that the maintenance of chondrosarcoma stem-like phenotype may rely also on miR-34 repression. Indeed, miR-34 expression levels were lower in ALDH+ cells than in ALDH- cells.

Interestingly, the effect of miR-34 mimic did not seem to rely on selective apoptosis of CSCs, but rather on reversing CSC-like phenotype maintenance. Expression of miR-34 target genes 24 NOTCH1, C-MYC, LMTK3 and KLF4 was repressed in response to miR-34 mimic treatment, resulting in lower proportion of ALDH+ cells. KLF4 protein expression was detected in ALDH+ cells, but not in ALDH- cells or ALDH+ cells treated with miR-34 mimic. As observed in breast cancer, KLF4 seems to play a role in CSC maintenance in CS, since treatment with KLF4 siRNA partially recapitulated the effects of miR-34 mimic.

CH-2978 cells were able to generate tumor xenografts in nude mice. Tumors were observed when as few as 10,000 ALDH+ cells were injected (with 100% of the mice developing tumors), while ALDH- cells had very low tumor initiation abilities. Administration of miR-34 mimic together with tumor cells resulted in a significant decrease in tumor formation, with less than half of mice developing tumors after injection of 100,000 ALDH+ cells. However, when miR-34 mimic was delivered one month after xenograft, it could only slow down tumor growth. This suggested that miR-34 treatment alone may not be effective and that it might be necessary to combine particle therapy and/or other treatment modalities in order to target existing tumors.

mTOR inhibition by Rapamycin targets chondrosarcoma stem cells via FOXO3 and miR-34

The PI3K-Akt-mTOR pathway has recently emerged as a promising target for intervention in chondrosarcoma. Compelling evidence also indicates an important role of mTOR pathway in CSC maintenance. Rapamycin, an mTORC1 inhibitor, inhibited the proliferation of CH-2879 cells and decreased the proportion of ALDH+ CSCs. Interestingly, rapamycin administration led to increased levels of miR-34 and a repression of miR-34 target genes (NOTCH1, C-MYC, LMTK3, KLF4 and Rictor).

Forkhead box O (FOXO) transcription factors are crucial regulators of cell signaling, and coordinate Akt and mTOR activities. Here, both rapamycin treatment and transfection with FOXO3 expression vector enhanced FOXO3 promoter activity and caused ALDH+ cells losing sphere formation abilities (Figure 3d), suggesting that rapamycin effects in chondrosarcoma rely on FOXO3 activity. Furthermore, FOXO3

expression resulted in higher miR-34 expression levels and consequently lower levels of miR-34 target genes, including KLF4 transcript and protein (Figure 2c).

Combination of carbon-ion therapy with molecular treatments effectively controls chondrosarcoma stem cells

Combined action of rapamycin and miR-34 mimic led to sustained inhibition of sphere-forming abilities of CH-2879 cells, compared to individual treatments. Using combined treatment, it was possible to effectively control CSC subpopulations after exposure to carbon-ion doses as low as 1 Gy, as the resulting cell populations contained at least 10 times less CSCs than non-treated population. Such control was not observed when cells were exposed with an equivalent X-ray dose of 2 Gy.

3. Recent experiments: 3D models

In FY2018, we have established two 3D models for chondrosarcoma: a bio-printed model (using a 3D extrusion bioprinter from Cellink) and chondrosarcoma beads based on the protocol described by Ceuninck *et al.*

In January 2019, we have performed the first irradiation experiments of 3D bio-printed cartilage-chondrosarcoma models, treated with rapamycin. Samples will be analyzed for transcriptome regulations (RNA-Seq), proteome (Western Blot / Mass Spec.) and immunofluorescence.

4. Perspectives

In FY2019, we plan to further continue studies on 3D models and to evaluate our therapeutic strategies on irradiated animal models.

1 Cell Signal Unit, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University (OIST), Onna-son, Okinawa, Japan

2 Department of Radiation Effects Research, National Institutes of Radiological Sciences (NIRS), Chiba, Japan

3 Research Laboratory and Open Facility for Radiation Biology with Accelerated Ions (LARIA), CIMAP, CEA, Caen, France

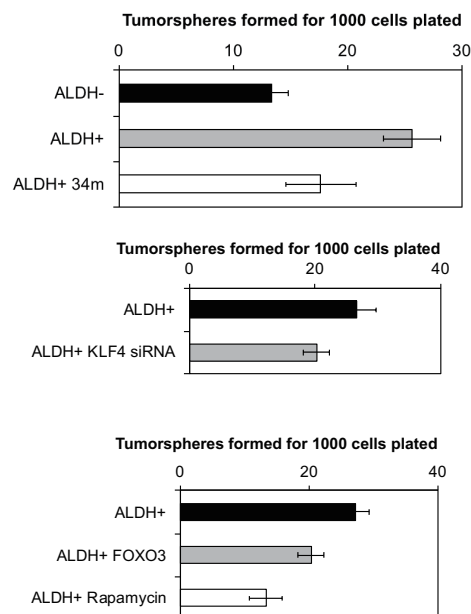


Figure 1. Sphere formation assay after administration of miR-34 mimic (m34), KLF4 siRNA, pCMV-FOXO3 expression vector or rapamycin.

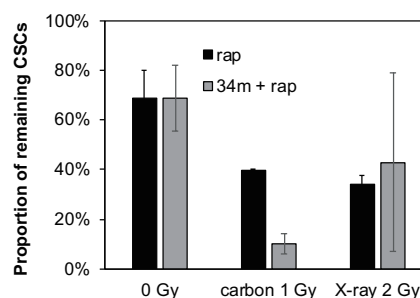


Figure 2. Proportion of remaining CSCs after carbon-ion or X-ray irradiation in cells treated with rapamycin (rap) alone or in combination with miR-34 mimic (34m).

Immunologically augmented cancer treatment using a drug-radiation combination protocol (16J111)

Alexander Helm^{1,2}, Walter Tinganelli^{1,2}, Palma Simoniello³, Fuki Kurosawa⁴, Takashi Shimokawa^{4,†} and Marco Durante^{1,2,*}

Abstract

Metastatic cancer disease remains a problem in cancer therapy despite a high local control rate for primary tumors due to modern irradiation techniques such as carbon ion therapy. Immunotherapy in combination with radiotherapy has been shown to have potential to tackle this problem. Carbon ion therapy is discussed to be a better match than conventional radiotherapy.

Background and objectives

Combination of radiotherapy and immunotherapy shows highly promising clinical results and is therefore a radiotherapy regimen of growing interest. Ionizing radiation is reported to be immunogenic, i.e. it may induce an immunogenic cell death in tumor cells during treatment leading to an immune activation that in turn may result in the shrinkage of metastases out of the radiation field. Such phenomenon is termed abscopal effect¹. Particle therapy with protons and especially carbon ions is assumed to further increase the immunogenic effect². Our collaboration seeks to set up a combination of particle radiation (carbon ions or protons) together with Ipilimumab (anti-CTLA4) and/or Nivolumab (anti-PD-1) before or after exposure to enhance the abscopal effect in mouse models (C3H/He and C57BL/6) harboring tumors originating from B16 melanoma cells and LM8 osteosarcoma, respectively. Experiments are currently under analysis and our group will continue these research activities on such highly promising therapy in future machine times at HIMAC.

Summary of the previous years

In a C57BL/6-B16 model, a combination of carbon ion therapy and Ipilimumab/Nivolumab tended to result in a reduced growth of abscopal tumors in comparison with carbon ions or Ipilimumab/Nivolumab only. In a C3H/He-LM8 model, the combination of carbon ion therapy and Ipilimumab/Nivolumab resulted in a reduced growth of the abscopal tumor and reduced formation of lung metastases. The model seems suitable to study the optimal temporally application of drugs in combination with carbon ion radiation. Further experiments are currently under analysis and we plan to investigate the application of further immunogenic drugs in such combination.

Activities and results in FY2018

In the last year (FY2018) of the ongoing research activity at HIMAC, our group also derived data on X-rays, later allowing for comparison to C-ion irradiation. Some of the data obtained for X-ray exposure are displayed in the following.

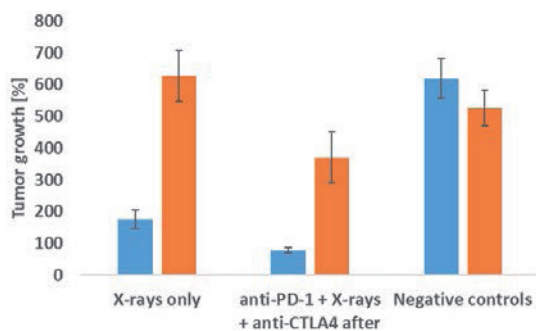


Fig. 1: Relative tumor growth 21 days after treatment with X-rays (10 Gy) and ipilimumab/nivolumab. Osteosarcoma cells (LM8) were injected in both hind limbs of C3H/He mice. One tumor (blue) was irradiated, the other tumor (orange) not. Ipilimumab and nivolumab were injected before and after irradiation. Tumor size was measured in the irradiated and the abscopal tumors (orange) every couple of days.

X-rays alone were able to control the growth of the irradiated osteosarcoma as expected, but failed to control the abscopal tumor when compared to the controls (fig. 1). The combination of X-rays with drugs instead resulted in a better growth control of both tumors. Likewise, X-rays alone were not sufficient to control the occurrence of lung metastases whereas the combination with drugs did result in a reduced number of metastases (fig. 2).

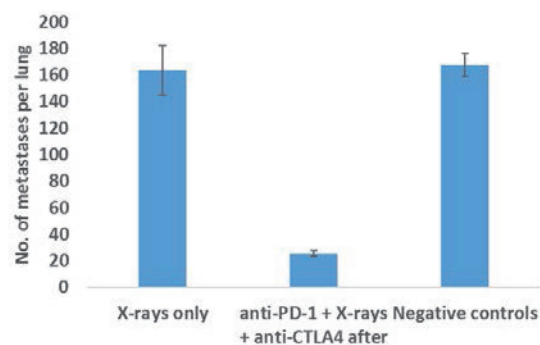


Fig. 2: Lung metastases 21 days after treatment with X-rays and ipilimumab/nivolumab. The number of lung metastases was counted on the surface of the lung.

References

¹ Durante et al., *Trends Mol Med.* 2013, 19(9):565-582

² Durante et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016, 96(5):934-936

¹ TIFPA-INFN, Trento, Italy

² GSI Helmholtz Center, Darmstadt, Germany

³ Parthenope University, Naples, Italy

⁴ QST-NIRS, Chiba, Japan

* Spokesperson

† Liaison scientist

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: Cell cycle was detected by the Cell-clockTM Cell cycle Assay, which can be employed to monitor the four phases of the mammalian cell cycle during in vitro culture. MCF-7 cell line with or without TAM exposure were analysed after C-ion or X-ray irradiation by time course.

To identify the metabolic characterization specific in the MCF-7 cells in TAM exposure or irradiation, metabolome analysis of the MCF-7 cell line was performed using CE - TOFMS, and concentrations of 108 metabolites were measured.

Results: No significant cell cycle difference was observed in TAM exposure without irradiation in MCF-7 cell line. In contrast, G2/M cell accumulation was seen after 3 to 6 hours C-ion or X-ray irradiation. TAM exposure tended to decrease G2/M cell accumulation in both irradiated cells.

In metabolomics, TAM exposure cells were characterized as a population with reduced levels of amino acids and TCA cycle intermediates and decreased intermediates in glycolysis and nucleic acid metabolism in contrast to the no treatment cells and irradiated cells.

Conclusion: TAM exposure can reduce cell activity after X-ray or C-ion irradiation in MCF-7 cell line.

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

前年度は各種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。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。MCF-7 以外の 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、増感効果があることが示唆された。MCF-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、各細胞の D10 における RBE は表 1 のごとくであった。

これらのメカニズムを関係する因子を網羅的に検索する目的で、MCF-7 を炭素線と X 線照射後に TAM (1μM) 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。結果、細胞周期関連遺伝子の Aurora Kinase A・B、CDK1・2、CHK1・2 など、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。

表 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) と RBE

Cell	TAM(1uM)	D10(Gy)		RBE (X-ray/C-ion)
		Xray	C-ion	
T47D	-	4.8	1.8	2.7
(Lum A)	+	4.5	1.6	2.8
ZR75-1	-	4.6	1.2	3.8
(Lum A)	+	5.1	1.0	5.0
BT474	-	5.7	2.5	2.3
(Lum B)	+	5.4	3.0	1.8

4. 今年度の研究成果と解析結果

①MCF-7 にて TAM 併用と炭素線 1 Gy、X 線 3 Gy 照射時の細胞周期解析をおこなった。TAM1 uM 併用のみでは 3~72 時間薬剤曝露下での細胞周期変動はみられなかった。炭素線照射後、3 時間・6 時間では G2/M 期の増加を認め、TAM 併用下では 3 時間後の G2/M 期の増加は非併用下より抑制される傾向があった。X 線照射でも同様の傾向を認めた。
②MCF-7 に関して、TAM 併用下と非併用下で炭素線照射の代謝産物を解析した。ATP 産生経路である NADH は炭素線照射により上昇を認め、グルタミンを含む総アミノ酸産生量は TAM 併用で有意に低下を認めた。またグルタミン代謝は炭素線照射では変化しなかったが TAM 併用では低下する傾向を認めた。炭素線・X 線照射後に TAM を併用することで細胞活動性低下を引き起こし、これにより放射線感受性の増強をもたらしている可能性が示唆された。

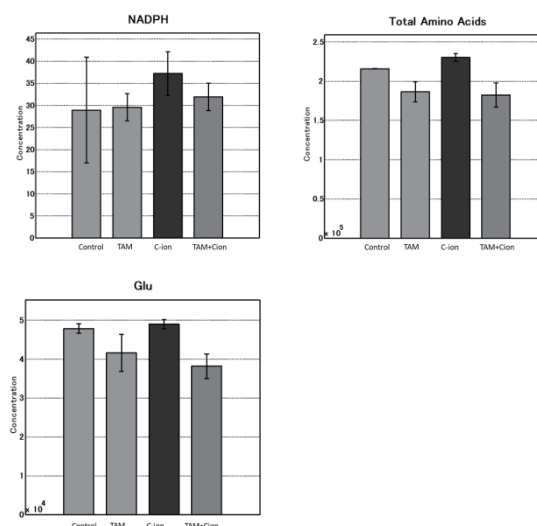


図 2. MCF-7 細胞株における、TAM 併用・非併用下での、炭素線照射後の NADPH、アミノ酸、グルタミン酸量の変化

-
- 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、伊吹依利子^a、皆巳和賢^a、中路拓^b、小泉雅彦^c、下川卓志^d、小川和彦^a
Y. Takahashi^a, Y. Ibuki^a, K. Minami^a, T. Nakaji^b
M. Koizumi^c, T. Shimokawa^d and K. Ogawa^a

Abstract

The abscopal effect, an antitumor effect outside radiation field, has been intensively investigated in preclinical models. We have shown that both X-ray and carbon ion irradiation combined with the dual immune checkpoint blockade (Anti PD-L1 (P1) and anti-CTLA-4 (C4) antibodies) provided higher probability of the abscopal effect and prolonged overall survival in murine osteosarcoma model. We next examined whether single immune checkpoint blockade (P1 only or C4 only) was also effective for osteosarcoma.

LM8 osteosarcoma cells were inoculated in both legs of mice, assigned to 4 groups, no treatment (No Tx), 5.3 Gy of carbon ion beam (Cion), CTLA-4 antibody (C4) only, and the combined therapy (COMB) groups.

Addition of C4 to carbon ion irradiation enhanced antitumor efficacy not only for irradiated tumors but also for distant sites. Furthermore, overall survival was significantly prolonged. Further study on immune cell analysis will be done in the next machine times.

いる。実際に様々な癌種に対し、免疫チェックポイント阻害剤と放射線の併用により奏効率が上がったことが報告されている。

私たちはこれまでに X 線抵抗性である骨肉腫に着目し、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), 2017)。しかし、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いなかったため、私たちは 2016 年より、炭素線と 2 種類の免疫チェックポイント阻害剤（抗 PDL-1 抗体および抗 CTLA-4 抗体：P1C4）を併用により、その局所効果と遠隔効果を検討し、その分子メカニズムを解明することを目的に研究をおこなってきた。さらに、2018 年度からは免疫チェックポイント阻害剤を 1 種類に減らし、抗 CTLA-4 抗体（C4）と炭素線との併用効果を検討した。

1. 研究の目的とバックグラウンド

種々の癌種に対し、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を阻害する免疫チェックポイント阻害剤の出現により、IV 期の腫瘍に対しても画期的な効果が得られている一方で、奏効率は 2 割程度にとどまっている問題点がある。

放射線治療は広範囲の照射は免疫抑制に働くことが知られているが、一方で、免疫応答介在性である、非照射領域の腫瘍に対し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って

2. 前年度までに得られている結果

2016 年度から 2018 年度前期にかけて、炭素線と P1C4 を併用し、高転移性のマウス骨肉腫細胞（LM8）を用い、原発巣の抗腫瘍効果、転移巣の制御、アブスコパル効果が惹起されるかどうか、また、そのメカニズムの解明を行ってきた。

これまでに私たちは X 線 10 Gy 単回照射と P1C4 併用による抗腫瘍効果の研究を行ってきた経緯があるため、はじめに、in vitro 実験により、移植に用いる LM8 細胞のコロニーアッセイにより、等価な線量を算出した。その結果、290 MeV 炭素線の 6 cm

SOBP 中心では、5.3 Gy であった。従って、*in vivo* 実験ではマウスの両脚に LM8 細胞を移植し、片側腫瘍のみに SOBP 中心で 5.3 Gy を照射して実験をおこなった。その結果、以下のことを明らかにした (Takahashi et al. Oncotarget 2019)。

(1) *In vitro* 実験では照射 72 時間後に LM8 細胞上に抗 PD-L1 抗体の標的となる PD-L1 の発現が著明に増加していた。

(2) 炭素線に P1C4 を加えることにより、局所の著明な抗腫瘍効果が得られた。それに伴い、照射腫瘍で有意に殺細胞性 T 細胞 (CD8+ GzMB+) の集積が増加した。また、CD8/Treg 比も増加した。さらに、局所効果は CD8 抗体を加えることにより減弱したことから、免疫反応介在性の局所効果増強であることが示唆された。

(4) 非照射腫瘍に対しても炭素線と P1C4 の併用で相乗的な抗腫瘍効果が得られた。P1C4 では腫瘍の完全消失は 20% のマウスに得られたのに対し、併用群では 64% で得られた。

(5) 併用群では無治療群に比べ、殺細胞性 T 細胞およびヘルパー T 細胞が有意に増加していた。また、アブスコパル効果は CD 8 抗体の投与により減弱したことから、免疫反応介在性であることが示唆された。

(6) 併用群では強力な肺転移、肝転移抑制効果があり、生存も有意に増加した。

以上の結果はいずれも X 線と P1C4 の併用効果と同等であり、骨肉腫に対し、炭素線でも 2 種類免疫チェックポイント阻害剤との併用で優れた局所および遠隔効果が得られることを示したものである。

3. 今年度の研究成果と解析結果

前年度までは炭素線と 2 種類の免疫チェックポイント阻害剤の併用効果を研究してきた。しかし、医療経済的観点および副作用軽減の観点から、免疫チェックポイント阻害剤単剤と炭素線の併用効果の研究へ展開した。今年度は前年度までと同様に、高転移骨肉腫細胞をマウスの両脚に移植し、抗 CTLA-4 抗体単剤 (C4) と片脚の腫瘍のみに SOBP 中心で 5.3 Gy を照射した。前期 1 回、後期 3 回の動物照射実験を行ない、

①照射側腫瘍に対する抗腫瘍効果、②非照射側の抗腫瘍効果 (アブスコパル効果)、③生存率、④照射腫瘍および非照射腫瘍の免疫環境の解析をおこなった。

(1) 炭素線と C4 の併用による抗腫瘍効果

腫瘍接種後 25 日目において、炭素線に C4 を加えることで有意差増感効果がみられた。また、非照射側でも C4 単独群では著明な抗腫瘍効果がみられなかったが、炭素線単独、および C4 と炭素線併用で著名な抗腫瘍効果が得られた (図 1)。さらに、C4 と炭素線の併用により、C4 単独よりも有意に生存期間が延長した (図 2)。以上のことから C4 単剤であっても炭素線の併用で著明な抗腫瘍効果が得られることが示唆された。

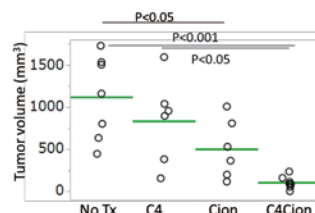


図 1. 腫瘍接種 25 日後の非照射腫瘍の体積。

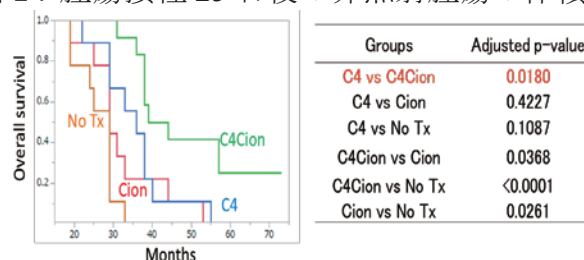


図 2. 各治療群の全生存率。

(2) 非照射腫瘍の免疫細胞の解析

腫瘍接種 18 日目に非照射腫瘍の免疫細胞の解析を行った。制御性 T 細胞やヘルパー T 細胞の変化はなかったが、殺細胞性 T 細胞 (CD8+ GzMB+) が増加している傾向があった。一方で、照射腫瘍、非照射腫瘍ともに、腫瘍細胞 (CD45-) の PD-L1 が減少している傾向があった。これらが C4 と炭素線の併用効果の一因になっている可能性もあり、今後、検討を継続していく予定である。

a. 大阪大学大学院医学系研究科 放射線治療学教室

b. 放医研放射線治療品質管理室

c. 大阪大学大学院医学系研究科 医用物理工学講座

d. 放医研 重粒子線治療研究部

Role of HIF-1 α in the response of Head-and Neck-Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) cancer stem cells after carbon ion exposure (16J116) 3nd year

AS Wozny^{1,2}, G. Vares^{3,4}, G. Alphonse^{1,2}, A. Cassard¹, P. Lalle¹, A. Fujimori³, T. Nakajima³ and C. Rodriguez-Lafrasse^{1,2}

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

Abstract

The survival rate at 5 years of HNSCC patients remains under 30% due to local recurrence or metastases. Cancer stem cells (CSCs), located in tumor hypoxic niches, are involved in these relapses and HIF-1 α (Hypoxia-Inducible-Factor-1 α), stabilized by hypoxia and ionizing radiation, is associated to their radioresistance. We previously showed that the lack of oxygen effect after C-ion irradiation traduced by an Oxygen-Enhancement-Ratio (OER) of 1 is associated with no stabilization of HIF-1 α in normoxia, probably due to the localization of the reactive oxygen species in the track, insufficient to stabilize HIF-1 α . Silencing HIF-1 α radiosensitizes HNSCC-CSCs under hypoxia after C-ion irradiation and we therefore tried to understand the molecular mechanism involved. C-ions induce complex irreparable DNA Double-Strand-Break (DSB); however the mechanisms involving HIF-1 α in the detection of the DNA damage and repair have not been yet elucidated, particularly under hypoxia.

In this work, we demonstrated in two HNSCC-CSCs and non-CSCs sub-populations that under hypoxia, C-ions induce less ATM phosphorylation after HIF-1 α silencing. Additionally, the Non-Homologous Recombination (NHEJ) mechanism was not involved in CSCs and non-CSCs irradiated with C-ions whatever the expression of HIF-1 α whereas HIF-1 α silencing associated with C-ions, decreases the Homologous Recombination (HR) under hypoxia.

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. Inhibition

of HIF-1 α with a siRNA leads to the decrease of HNSCC-CSC survival after both radiations in hypoxic conditions (OER<1). Furthermore, radiosensitization is associated with a significant increase of residual DSBs in response to both types of irradiation.

Objective of the experiments

In this work, we investigated the response of HNSCC-CSCs and non-CSCs to C-ions, compared with conventional radiotherapy, under hypoxic conditions. Several signaling pathways involved in the resistance of CSCs depend on the stabilization of HIF-1 α and the objectives were to study the involvement of HIF-1 α in the mechanisms of DNA-DSB signaling and repair. We focused on DNA damage detection (pATM) and repair by NHEJ (53BP1) and HR (Rad51) in two HNSCC non-CSCs sub-populations (SQ20B^{CD44Low} and FaDu^{CD44Low}) and their CSC sub-populations (SQ20B-CSCs and FaDu-CSCs) under hypoxia in response to carbon ion irradiation after HIF-1 α silencing or not.

Activities and results

Contribution of HIF-1 α on the phosphorylation of ATM (pATM): To fully investigate the possibility that the ATM phosphorylation is a consequence of HIF-1 α signaling, pATM was examined after HIF-1 α silencing in response to 2 Gy C-ion irradiation in normoxic and hypoxic conditions. pATM ratios were obtained after normalization of the foci to the basal foci and the initial and residual pATM ratios were presented in **Figure 1** for SQ20B (non-CSCs and CSCs). Previous results obtained without transfection (data not shown) were confirmed with the non-relevant plasmid, used as control. Hypoxia enhances significantly ATM phosphorylation at 30min and 24h after irradiation. In normoxic conditions, there was no impact of HIF-1 α inhibition on ATM phosphorylation. When HIF-1 α

was inhibited in hypoxic conditions, whatever the time considered, pATM ratios were decreased compared to hypoxic control cells. (Student t test *** $p < 0.001$; ** $p < 0.005$; * $p < 0.01$).

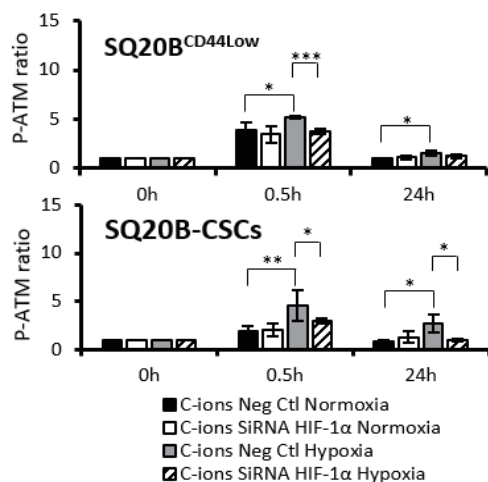


Figure 1: Kinetics of pATM for SQ20B non-CSCs and CSCs after 2Gy carbon ion irradiation

Contribution of HIF-1 α on the NHEJ: The 4 subpopulations were transfected with an irrelevant plasmid (negative control) or a plasmid targeting HIF-1 α . Kinetics were realized from 30min to 24h after 2Gy irradiation in normoxia or hypoxia. 53BP1 foci as a marker of the NHEJ, were counted with Metafer system® after labeling. Results in **Figure 2** are only shown for SQ20B-CSCs but the same were obtained for the three other subpopulations.

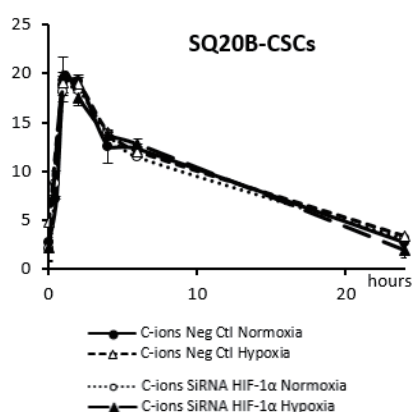


Figure 2: Kinetics of 53BP1 foci for SQ20B-CSCs after 2Gy carbon ion irradiation

They show that HIF-1 α has no influence on the NHEJ repair mechanism in response to carbon ion irradiation.

Contribution of HIF-1 α to HR: We used Rad51 as a prominent marker of HR. The results for SQ20B-CSCs in **figure 3** show a later activation of Rad51 compared to 53BP1 (peak of expression between 4h and 6h) correlated with the later activation of the HR. Furthermore, in response to C-ion irradiation, the expression of Rad51 was significantly decreased under chronic hypoxia compared to normoxia in SQ20B-CSCs after HIF-1 α silencing. These results suggest that HIF-1 α could modulate the HR pathway, via Rad51 expression.

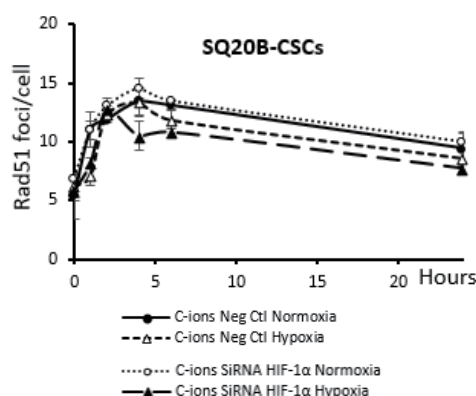


Figure 3: Kinetics of pATM for SQ20B non-CSCs and CSCs after 2Gy carbon ion irradiation

Conclusion

In this work, we demonstrated in two HNSCC-CSCs and non-CSCs sub-populations that HIF-1 α modulates the DNA signaling through the ATM phosphorylation but also the mechanism of DSB repair only in the HR pathway, whereas the NHEJ pathway seems to not be affected.

Future plans

Some experiments using a second marker of the NHEJ such as DNA-PK are currently in progress (Beam session December 2018). Moreover, since NHEJ activation depends on the phase of cell cycle, analyses of the impact of C-ion irradiation on the cell cycle are also on going.

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, 八巻香織^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, K. Yamaki^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. 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). RNA extraction, DNA microarray analysis, hierarchical clustering, etc. are in progress.

1. 研究の目的と背景

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、非常に予後不良である。重粒子線は良好な空間的線量分布に加えて、生物学的効果比（RBE）が大きく、難治性腫瘍における有用性が期待され、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、実際の臨床においては、悪性神経膠腫に対する重粒子線の有用性は未だに明確とは言い難い。

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、*in vivo*の実験でもその優位性はまだ明らかにできていない。

近年、抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）抗体

の膠芽腫に対する臨床的な有効性（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ているが、やや否定的な報告もあり、有効性、有害事象等を慎重に見極める必要がある。（Chinot OL. N Engl J Med 2014, Gilbert MR. N Engl J Med 2014, Yang SB. 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年度からの研究であるが、それ以前に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、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では、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はX線照射後と同様の傾向であることを示した。また、細胞の分化や感受性が異なる部位をマイクロダイセクションで取り出し、cDNA マイクロアレイ解析をおこなって、部位による遺伝子発現の相違を検討した。さらにp53変異型の放射線抵抗性腫瘍では、X線照射後と炭素イオン線照射後に異なる遺伝子発現傾向を認めた。特にp53変異型の膠芽腫では、p53, caspases, Fas, TNFの変動は明らかでなかったが、p53R2, p70S6K, TRAIL-R, NF-κB, IκBα, 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野生型の上野芽腫では、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。大型の残存細胞は、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。

平成 29 年度は、(1) *in vitro* の予備的検討として、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、上清を回収し、VEGF 濃度を ELISA で測定して、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い、次に (2) *in vivo* での検討として、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の併用実験を開始した。

3. 今年度の研究内容

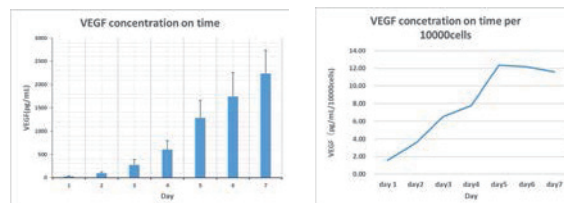
(1) *in vitro* の予備的検討の継続: 二次元におけるグリオーマ培養細胞 (U-251 MG) に X 線照射を行い、1, 2, 4Gy 照射後 day1~day3 に上清を回収し、VEGF 濃度を ELISA で測定して、腫瘍細胞からの VEGF 濃度の検討、mRNA の検討、さらに抗 VEGF 抗体 (Ab00715-10.3, ABA) による腫瘍細胞の増殖抑制の検討を行った。

(2) *in vivo* での検討の継続: 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 週間後の組織を RNA 安定液内に保存、RNA 抽出、cDNA アレイ解析等をすすめている。

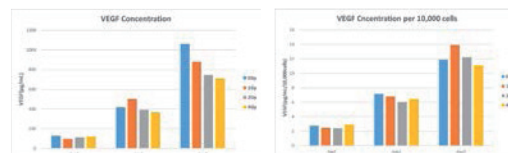
4. 今年度実施結果と解析結果

(1) *in vitro*: 昨年度から継続して検討している X 線照射後の VEGF 濃度、mRNA の変化では、1) グリオーマ細胞は恒常的に VEGF を分泌していることが示唆され、2) 放射線照射後も、残存細胞における VEGF 分泌能力にはほとんど影響が無く、3) VEGF の mRNA の定量でも転写量に X 線照射の影響はほとんど認めず、4) 抗 VEGF 抗体による有意な増殖抑制は認めなかった。

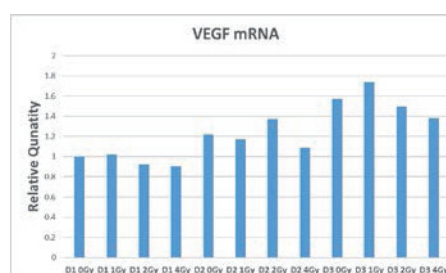
(2) *in vivo*: 抗 VEGF 抗体単独での顕著な増殖遅延、抗 VEGF 抗体併用による炭素イオン線の効果の増強も微妙で、さら検討を継続中である。



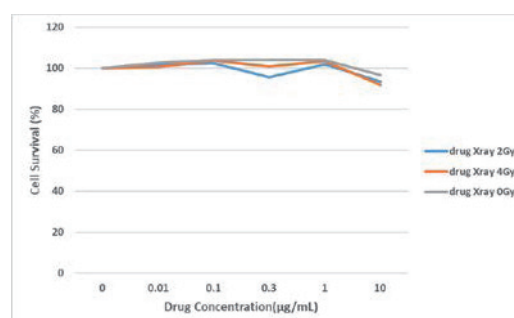
U-251 MG: VEGF Secretion



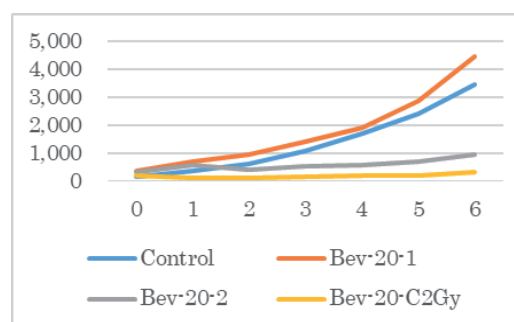
VEGF concentration (c) and c/10,000 cells after 0, 1, 2, or 4Gy irradiation



VEGF mRNA after 0, 1, 2, or 4Gy



Survival after Combination



Tumor Volume after Treatment

^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

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: Fused Toes Homolog (FTS) is involved in radio-resistance and radiation-induced EGFR signaling. The aim of this study is to explore the possibility of FTS as a target for cancer stem cells in treatment with carbon ions (C-ions).

Materials and Methods: Human cervical cancer cell lines (HeLa, ME180, CaSki) were used. FTS gene was silenced with siRNA. 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. Western blot and immunofluorescence were done to see protein expression. Spheroid formation and clonogenic ability were measured.

Results: Protein expression of Notch 1 was decreased by FTS-silencing combined with C-ions. Increased protein expression of cancer stem cell markers (Nanog, Sox2 and Oct4A) in spheroids and clonogenic cell survival was decreased by FTS-silencing combined with C-ions.

Conclusion: FTS-silencing has a potential to increase the effect of carbon ion therapy by targeting the marker proteins of cancer stem cells in cervical cancer cells.

Background and objectives:

Background:

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 study the functional role of FTS and Notch signaling molecules by C-ion radiation in cervical cancer cells.
- To evaluate the cancer stem cell markers and spheroid formation ability by FTS- silencing combined with C-ion irradiation.
- To ascertain the cellular pathways of Notch signaling by C-ion in cervical cancer

Activities and results in FY 2018:

First, the four cervical cancer cell lines were irradiated with C-ions (1, 2 and 4 Gy). The expression of Notch1, 2 and 3 was increased in cell line dependently. Then the expression of γ -secretase complex molecules presenilin1, presenilin2, nicastrin and PEN2 after C-ion radiation was assessed. In ME180 and CaSki the molecules were increased, but those were unchanged in HeLa cell line.

To understand the functional role of FTS, FTS gene was silenced using siRNA based approach. Notch signaling molecules Notch1,2, and 3, cleaved Notch1, γ -secretase complex and Notch

downstream target Hes1 were reduced by FTS-silencing combined with C-ion treatment.

Next, the sphere forming ability in ME180 and CaSki cells was assessed after C-ion irradiation and FTS-silencing. C-ion irradiation with 1 Gy didn't affect the sphere formation. However, by combining FTS-silencing and C-ion irradiation the spheroid forming ability and protein expression of stem cell markers OCT4A, SOX2 and Nanog were reduced significantly.

By combining FTS-silencing and C-ion irradiation the clonogenic ability was reduced in three cervical cancer cell lines (ME180, CaSki, HeLa).

Summary and Conclusion:

- Notch1, 2, 3 and FTS were increased by C-ion radiation.
- The protein expression of Notch1 and Hes1 were reduced by FTS-silencing combined with C-ion irradiation in ME180 and CaSki cells.
- The sphere forming ability, stem cell markers and clonogenic ability were reduced by FTS-silencing combined with C-ion.
- Taken together, FTS would 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 immunofluorescence assay to see the co-localization between FTS and Notch molecules by C-ion.

Need to repeat some of the experiments further to strengthen our findings.

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, Qianping Chen^a, Chen Wang^a, Wang Zheng^a, Yan Pan^a,
Yoshiya Furusawa^b, Teruaki Konishi^b and Chunlin Shao^a

Abstract

High-LET irradiation is now considered as an ideal method of radiotherapy, but the detailed molecular mechanisms underlying heavy ion radiotherapy and its ability to reduce cellular radioresistance remain largely unclear. Here we established the radioresistant sublines from 6 cancer cells lines, and compared their radiosensitivities toward photon or heavy ion radiation with their parental. We found that the sublines are all radioresistant to photon radiation, but this radioresistance can be totally eliminated by heavy ion radiation. More importantly, we determined the differences in the expression profiles of CNE1, CNE2 and their radioresistant sublines and confirmed that gene X played vital roles in regulating the radiosensitivity toward photon radiation in CNE1 and CNE2 cells, but modulating the expression of this gene might have no effect in improving the radiosensitivity toward heavy ion radiation, whether in the parental cells or the sublines. In the next stage, we will continue to detect the roles of other selected genes in the radiosensitivities toward photon or heavy 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 were 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.

Summary of 2017

We established radioresistant sublines from CNE1 and U87 cells toward γ -radiation (Fig.1A and B), and then exposed the two cell lines and their radioresistant sublines CNE1R1, U87R to carbon ion radiation to investigate how CNE1R and U87R would response to heavy ion radiation. We found that CNE1R1 is more radioresistant toward carbon ion radiation than its parental CNE1 (Fig.1 C), but due to that the colony formation of CNE1R1 without radiation is lower than CNE1, and in the meantime, this subline tends to show a relative higher frequency of spontaneous apoptosis, we choose another subline CNE1R for further experiments.

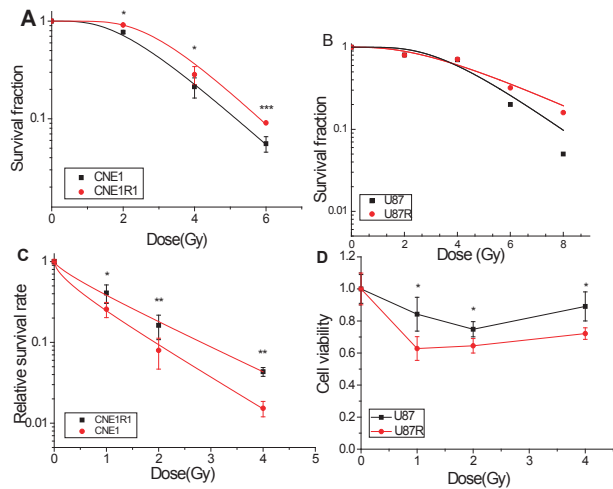


Fig.1 The radiosensitivity of CNE1, U87 and their sublines CNE1R1 and U87R toward photon or carbon ion radiation.

Activities and Results in 2018

In 2018, four more cell lines, CNE2, U251, T98G, PLC and SK-hep-1, were used to establish their radioresistant sublines, which were named as CNE2R, T98GR, U251R, PLCR and SK-hep-1R. Then the radiosensitivities of the above cell lines were determined using colony formation assay and the results were shown in Fig.2.

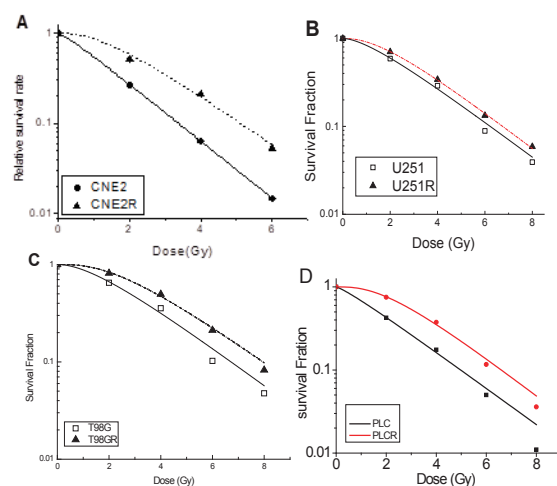


Fig. 2 The radiosensitivity of CNE2, U251, T98G, PLC and their sublines CNE2R, U251R, T98GR and PLCR toward photon radiation.

Then the proteins from CNE1, CNE2 and their radioresistant counterparts were collected and subject to TMT and LC-MS/MS analysis to determine the differences in the expression profiles of parental and radioresistant sublines, respectively. The results (fold change ≥ 2) from TMT-LC-MS/MS analysis were shown in Fig.3

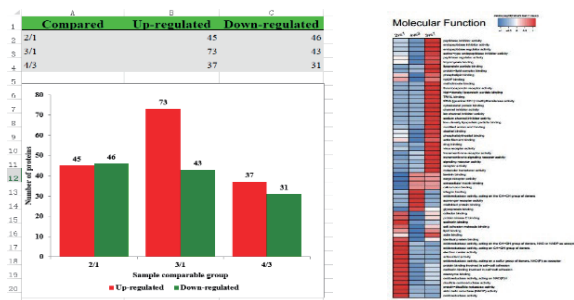


Fig. 3 The different expression file of protein in CNE1, CNE2 and their radioresistant sublines.

For CNE1, CNE2 and their radioresistant sublines, 7 up-regulated genes and 6 down-regulated genes were selected for further determination. Using PCR, we confirmed that gene X were up-regulated in both of the CNE1R and CNE2R sublines. Then we tested the radiosensitivity toward photon radiation in the cell lines that the gene X was knocked down, and found that the radiosensitivities of cells, including the parental and the radioresistant counterparts, were significantly increased, demonstrating that the upregulated gene X plays a vital role in rendering cells the radioresistance toward photon radiation.

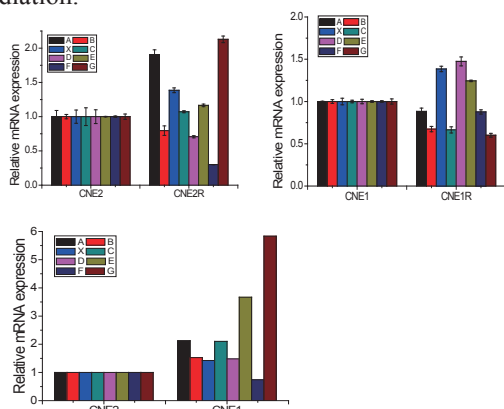


Fig.4. PCR assay of the selected genes expression in CNE1, CNE2 and their sublines CNE1R and CNE2R.

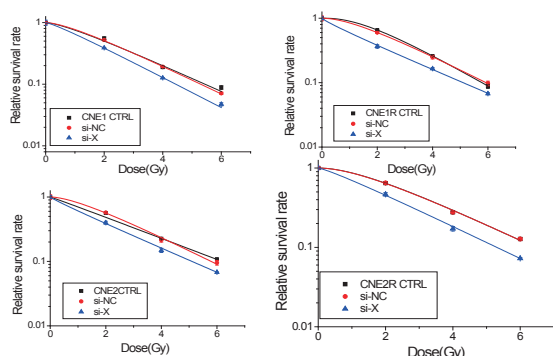


Fig.5. Knockdown of gene X increased the radiosensitivity of CNE1, CNE2 and their sublines CNE1R and CNE2R.

For T98G and U251 and their radioresistant sublines, we found 3 genes were all down-regulated, and 1 gene were both up-regulated in two radioresistant cell lines (Fig. 6). The above results suggested that these genes may play vital roles in regulating the radiosensitivity of these cell lines toward photo-radiation.

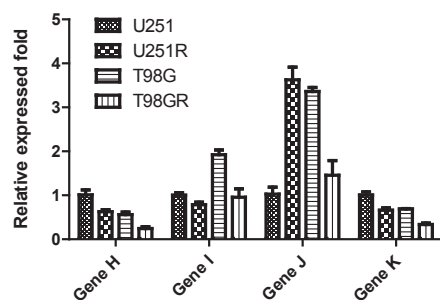


Fig.6. PCR assay of the selected genes expression in U251, T98G and their sublines U251R and T98GR.

In the end of 2018, after demonstrating that all the radioresistant sublines are stable, we performed the carbon ion radiation experiments. Interestingly, we found that the radioresistance toward photon radiation were totally eliminated by heavy ion radiation in all the four sublines, as shown in Fig.7.

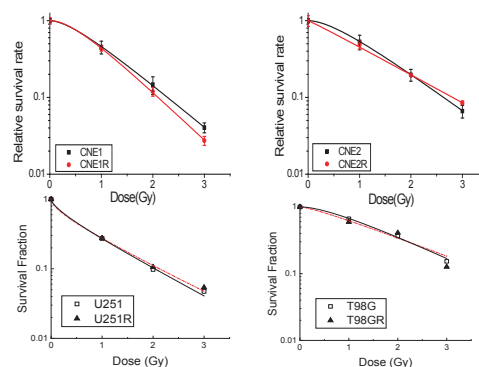


Fig. 7 The cellular radioresistance toward photon radiation was eliminated by heavy ion radiation.

In the meantime, we also tested whether gene X also played certain roles in modulating the radiosensitivity toward heavy ion radiation, and found that, including the parental and their sublines, no obvious differences could be detected in the radiosensitivities toward carbon ion radiation in gene X-knocked down cells, when compared to their negative si-control. Taken together, we confirmed that manipulating the expression of gene X can only affect the radiosensitivity toward photon radiation, but would not influence that toward carbon ion radiation.

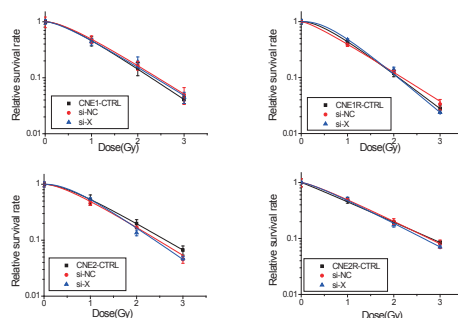


Fig. 8. Knockdown of gene X did not change the radiosensitivity of CNE1, CNE2 and their sublines toward carbon ion radiation.

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

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

Pancreatic ductal adenocarcinoma, which constitutes >90% of pancreatic cancers (PC) in humans, is one of the most devastating human malignancies. Despite extensive research during the past decades, the dismal prognosis has not markedly improved and is almost uniformly lethal, with an average overall 5-year survival of <5%. In this study we examined how effective on control PC xenograft tumor by carbon ion beam alone or in combination with TS-1, an oral anti-cancer agent, in vivo. We found that PANC1 xenograft tumor growth is slow (8 weeks after injection of the cells the tumors reach around 10 mm), whereas PK45 xenograft tumor growth is relatively fast (4 weeks after injection of the cells the tumors reach around 10 mm). Thus we used PK45 xenograft in this study. Carbon ion beam irradiation with 25Gy effectively suppressed PK45 xenograft tumor volume and in combination with TS-1 (10.0mg/kg po) significantly enhanced its action. Carbon ion beam alone with high dose (35Gy) significantly reduced tumor volume but TS-1 alone did not. Histopathological analysis showed that carbon ion beam with 25 Gy remarkably induced tumor cell fibrosis, cavitation and necrosis compared with that of by 30 Gy of X-ray irradiation or TS-1 alone. The immunohistochemical analysis of combination treatment of carbon ion beam and

TS-1 is undergoing. In conclusion, high dose of carbon ion beams or relatively low dose of carbon ion beam combined with TS-1 has superior potential to control PC xenograft tumor.

Introduction

Pancreatic cancer (PC) has a long latency period and usually detected at the disease has already reached the advanced stages. Therefore the prognosis for patients with PC is often very poor; the 1-year survival rate for PC 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 PC, 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 TS-1 on PC xenograft tumor compared to that of X-ray irradiation.

Materials and Methods

The pancreatic cancer (PC) cells PANC1 and PK45 were cultured in DMEM with 10% FBS. The PC 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/μm, 6-cm, SOBP) or X-rays.

Histopathological analysis of xenograft tumor samples using hematoxylin and eosin (HE) staining was performed.

Results

Xenograft Tumor of PK45

Figure 1 showed morphological and histopathological features of PK45 xenograft tumor. We found that it takes almost 25 days to grow 10 mm for P45 xenograft tumor, whereas about 50 days for PANC1 after subcutaneous injection.

Morphological and Histopathological Changes of PK45 Xenograft Tumor after Carbon ion Beam Irradiation

We found that PK45 xenograft tumors were shrunk 6-8 week after 30 Gy of carbon ion beam irradiation or 25 Gy of carbon ion beam combined with TS-1 (Figure 1). However, some of tumors were relapsed 5-6 weeks later even with 30 Gy of carbon ion beam irradiation. Histopathological analysis showed that carbon ion beam with 25 Gy and TS-1 remarkably induced tumor cell fibrosis, cavitation and necrosis compared to that of treated with X-ray and TS-1 combination treatment (Figure 2).

Discussion

In the present study, we found that it takes almost 4 weeks to grow 10 mm for PK45 xenograft tumor, whereas almost 8 weeks for PANC1 xenograft after subcutaneous injection. The PK45 xenograft tumors were shrunk 6-8 week after 30 Gy of carbon ion beam irradiation or 25 Gy of carbon ion beam combined with TS-1 (Figure 1). However, TS-1 alone treatment did not reduced tumor volume. Histopathological analysis showed tha carbon ion beam with 25 Gy and TS-1

remarkably induced tumor cell fibrosis, cavitation and necrosis compared to that of treated by 30 Gy of X-ray irradiation combined with TS-1 or TS-1 alone (Figure 2). In conclusion, carbon ion beam combined with TS-1 effectively reduced PK45 xenograft tumors, and further analysis of immunohistochemistry of combination treatment of carbon ion beam and TS-1 is undergoing.

1. 量研機構・放医研・障害治療
2. 量研機構・放医研・病院

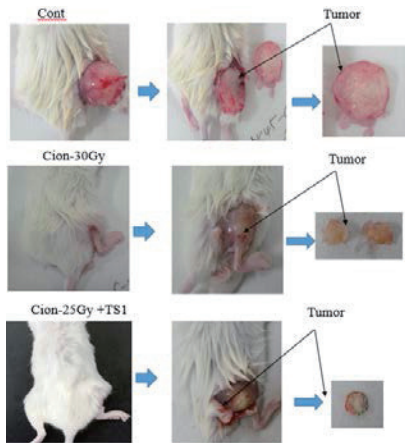


Figure 1. Morphological changes of PK45 xenograft tumor after carbon ion beam irradiation alone and in combination with TS-1 (10 mg/kg po).

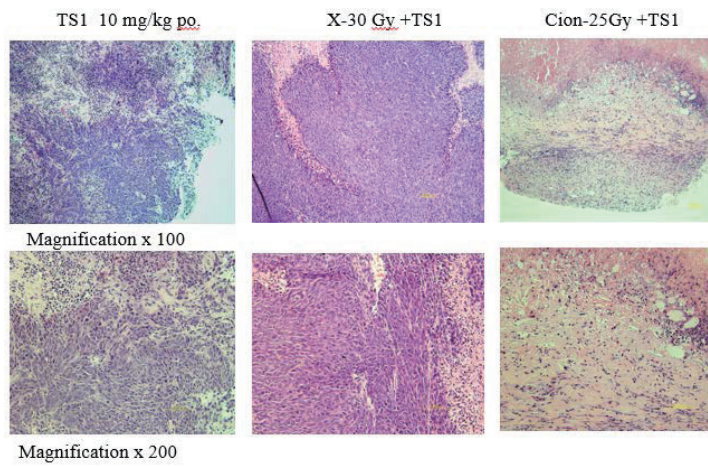


Figure 2. Histopathological changes of PK45 xenograft tumor after carbon ion beam irradiation in combination with TS-1.

Comparison study of therapeutic nanoradiator dose by traversing proton and heavy ion beam

(18J126)

Jae-Kun Jeon,^a Youn-Shick Choi,^a Jong-Ki Kim,^a Alexander Zaboronik,^b Toshiaki Kokubo^c and Tsuyoshi Hamano^c

^aCatholic University of Daegu, School of Medicine, Korea, ^bTsukuba University, Neurosurgery, ^cHIMAC, 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, Therapeutic efficacy of CNR effect was measured with F98 rat glioma model given BBB crossing and glioma targeting ApoB@AuNP with traversing 135 MeV Carbon beam and compared with the results of 100 MeV proton irradiation in range of 1-10 Gy. The result demonstrated enhanced therapeutic effect on tumor infiltration in a dose dependent manner for carbon beam irradiation. Number of MVP decreased with proton dose, but this decrease in MVP was not eminent in carbon irradiation. Limitation of therapeutic effect on main mass produced no beneficial on growth control of MVP in either proton or Carbon irradiation.

1. Background and objectives of the experiment

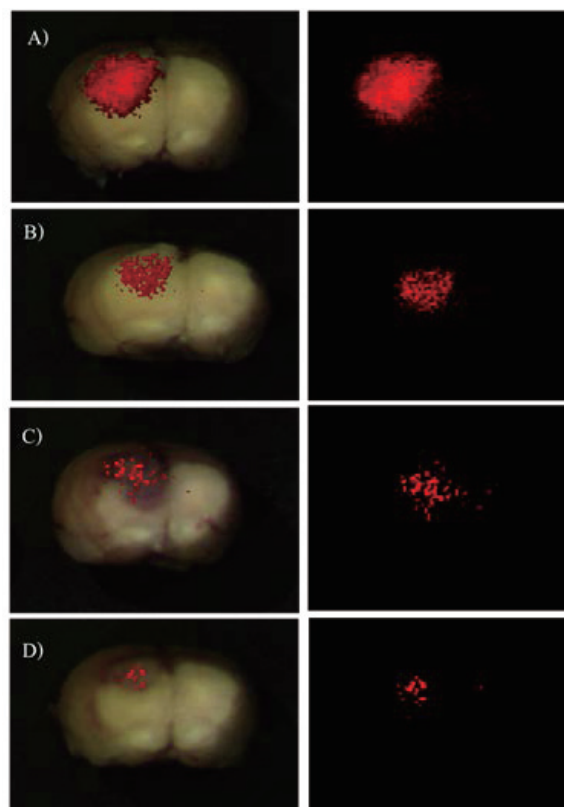
Low Density Lipoprotein Receptor (LDLR) is abundant in Blood Brain Barrier and overexpressed in malignant glioma cells. Prior study aimed at developing LDLR ligand-functionalized gold nanoparticles to selectively target infiltrative glioma cells via LDLR-mediated transcytosis of BBB as well as probing Coulomb nanoradiator effects under either proton or carbon beam irradiation. For this purpose, AuNPs were conjugated with ApoB peptide 29 mer which is LDLR binding element in natural Low-Density-Lipoprotein (LDL) and conjugated also with Cyanine 5.5 for fluorescence imaging (ApoB@AuNP-Cy5). Transcytosis to BBB and cellular uptake were tested using TEER method and in vivo F98 rat glioma model and compared with bare gold nanoparticles. BBB-transcytosis of ApoB@AuNP increased dose-dependently, demonstrated 3.4-fold augmentation compared to bare AuNP in 24 h post-incubation, followed by enhanced intracellular uptake in F98 glioma cell by 10-20 times compared to bare AuNP. Fluorescence imaging of F98 rat brain after intravenously delivering ApoB@AuNP-Cy5 demonstrated fluorescence with a larger area and higher intensity compared with rat brain treated with bare gold nanoparticles, suggesting enhanced uptake of LDLR-

targeted gold nanoparticles to infiltrative tumor cells surrounding viable mass by crossing over intact BBB. Coulomb Nanoradiator-mediated enhancement of ROS production was increased by 3.5 times under 4-Gy traversing proton irradiation compared to non-treatment. All together, these data indicate that the use of LDLR-ligand functionalized gold nanoparticles is a promising strategy not only to overcome BBB-crossing, but also to improve targeting to glioma.

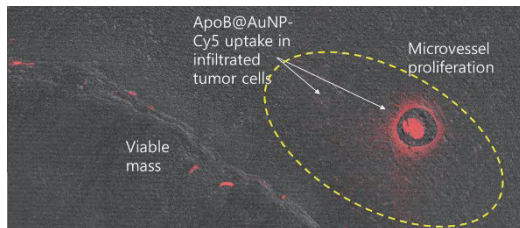
Herein, we like to investigate therapeutic effect of traversing carbon-mediated CNR while checking entrance dose-response of tumor mass and infiltrative MVP with iv injection of 100 mg/BW ApoB@AuNP.

Fig 1. Fluorescence imaging of enhanced BBB-crossing and glioma targeting ApoB@AuNP-Cy5 (A, B) compared with bare AuNP (C, D).

2. Activities and Results of 2018



In this work we measured therapeutic effect of Au-nanoradiator on infiltrated MVP and main mass of glioma in CNR-treated F98 rat model. Treated mice were sacrificed 7 days after treatment. H/E stained tissue samples were examined to count number of MVP and volume of tumor mass. In case of mice that were treated with cyanine 5.5-conjugated



ApoB@AuNP, targeted to both MVP and main mass via BBB crossing, tissues were examined with Confocal fluorescence microscopy.

Fig 2. Fluorescence microscopy image showing uptake of ApoB@AuNP-Cy5 across infiltrated tumor cells surrounding MVP or glioma mass

ApoB@AuNP-Cy5 was taken up in MVP as shown in Fig 2, indicating BBB crossing successfully.

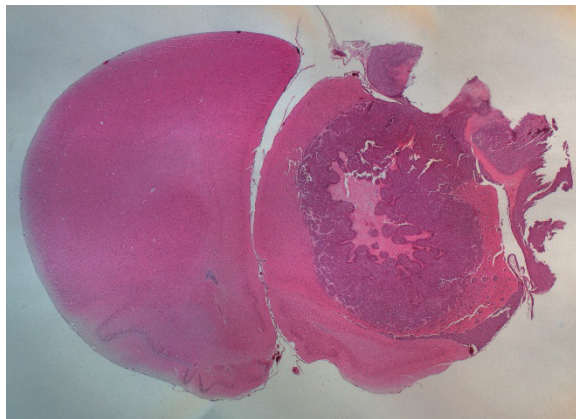


Fig 3. Typical tissue section containing tumor mass and MVP showing continuous growth of tumor volume after CNR treatment with 2-Gy single dose Carbon beam irradiation.

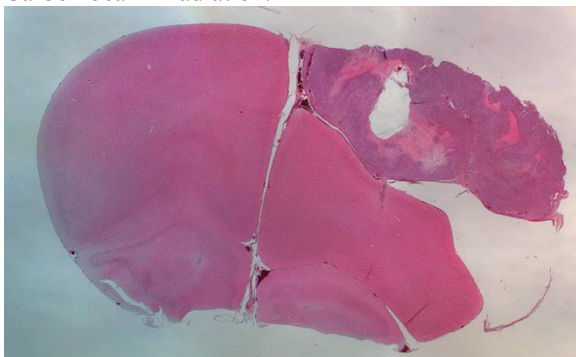
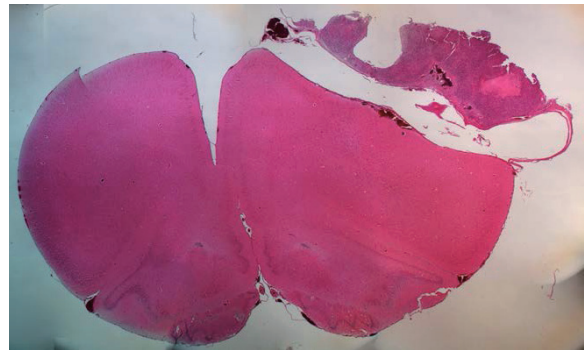


Fig 4. Typical tissue section containing tumor mass and MVP showing still enlarged tumor volume after CNR treatment with 4-Gy single dose Carbon beam irradiation.



In this CNR treatment with single dose of 2-8 Gy did not show appropriate response to control main tumor mass due to insufficient dose enhancement compared Fig 5.

to mass volume but demonstrated therapeutic response to MVP as shown in Fig 5-6. The number of MVP decreased greatly in 8-Gy CNR treated mice group. Infiltrated tumor cells were also decreased as shown in Fig 6, suggesting 8 Gy is suitable dose to cure MVP and infiltrated cancer cells.

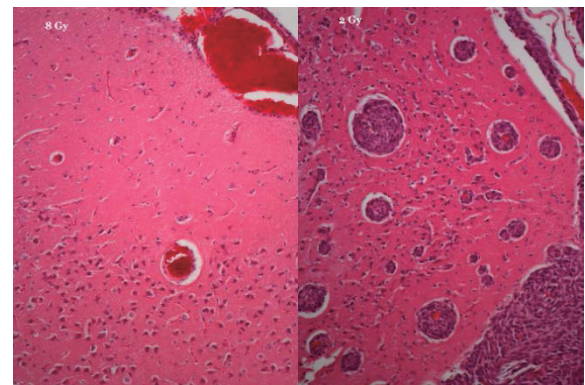


Fig 6. Comparison of MVP between 2-Gy and 8-Gy CNR treated mice group. Only small number of minute MVP was visible in 8-Gy treated mice.

In further study with SOBP irradiation to control main mass, we tried to localize tumor volume with CT-imaging prior to carbon-beam CNR irradiation. However, it failed to image brain tumor due to difficulty in proper injection of contrast agent into mice model for CT imaging. Then we could not obtain any therapeutic effects on mice group given ApoB@AuNP despite 3-port fractionated irradiation with increased dose (20 Gy). This was simply mismatched conformal dose with true tumor volume and position.

3. Future Plan

We have plan to repeat this experiment with ensured technique of iv injection of CT contrast agent and gold nanoparticles into mouse model in coming experiment. We like to increase dose 10-20 Gy with 3-port fractionation.

炭素イオン線エネルギーの違いによる細胞浸潤・遊走能への影響

The effect to cell invasive and migration capability by difference of energy on heavy ion beam (18J128)

皆巳 和賢^a, 足立 孝則^a, 近藤 梨加^a, 下川 卓志^b

K. Minami, T. Adachi, R. Kondo and T. Shimokawa.

Abstract

The purpose of this study is to investigate the effects on cell invasive and migration potential of cancer cells by difference of energy and linear energy transfer (LET), using carbon ion beam. Previous our project at HIMAC demonstrated that carbon ion beam irradiation suppressed the metastatic potentials on several cancer cells. However, we did not consider the parameter of energy or LET.

Generally, it is known that LET affect cell killing, but it is unknown whether this parameter affect the metastatic potentials or not. As the result in this study, we confirmed the tendency that carbon ion irradiated tumor cells were inhibited cell invasive capability, LET dependent manner until 85 keV/ μ m. However, we need more experiments to evaluate correctly that LET is one of the important factors to change the cell migration and invasive capabilities.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々はこれまでの HIMAC 共同利用研究により、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。しかしその中で、炭素イオン線のエネルギーや linear energy transfer (LET)の違いに着目することはなく、単一の照射条件によって成果を出してきた。古くから、LET と殺細胞効果、特に relative biological effectiveness (RBE)との関係性は研究されてきたが、近年になって LET と遺伝子・たんぱく発現変化との関係性を示唆する研究が増えてきた。また、粒子線治療時において、腫瘍内の不均一な LET 分布を均一かつ高 LET にする研究がなされている。RBE に関しては、LET が 100 keV/ μ m を超えてくると、むしろ減少することが知られているが、われわれが着目しているがん転移能に関しては、あまり知

られていない。そこで、本研究では、炭素イオン線エネルギーや LET の違いによって、がん細胞がもつ細胞浸潤能・遊走能に影響があるか否かを検討することを目的とした。

2. 対象と方法

対象:MDA-MB 231(高浸潤性ヒト乳癌細胞株) 方法:対象の細胞に炭素イオン線(135 MeV/n, mono)を、LET を 50, 85, 150 keV/ μ m と条件を変えて照射した。比較として、これまでの研究で使用してきた 290 MeV/n, 6 cm SOBP center の条件を使用した。照射線量は、0.01, 0.05 Gy とした。照射後、24 時間後に培養フラスコに接着している細胞のみを、マトリゲル (0.1 μ g/ mL) をコートしたケモタキセル (pore size = 8 μ m) の上層に 3.0×10^5 cells / well となるように播種した。細胞播種 24 時間後、ケモタキセルの下層に移動した細胞を、浸潤細胞としてカウントした。

3. 結果

各条件下の細胞浸潤能の結果を Fig に示す。290 MeV/n, SOBP center で照射された細胞の浸潤能と 135 MeV/n, 50 keV/ μ m の条件で照射された細胞の浸潤能は、似た結果となり、非照射細胞に比べ、0.01, 0.05 Gy 照射された細胞では、浸潤細胞の減少がみられるが、線量間における有意差は認められなかった。一方で、135 MeV/n, 85 keV/ μ m の条件で照射された細胞の浸潤能は、0.05 Gy 照射された場合、非照射に比べ有意に細胞浸潤能が低下した。135 MeV/n, 50 keV/ μ m と 85 keV/ μ m を比較した場

合, 0.05 Gy 照射された細胞であっても有意な差はみられなかった. 135 MeV/n, 150 keV/ μm の条件で照射された細胞では, 他の条件とは異なり, 非照射細胞に比べ, 細胞浸潤能が抑制されない結果を得た.

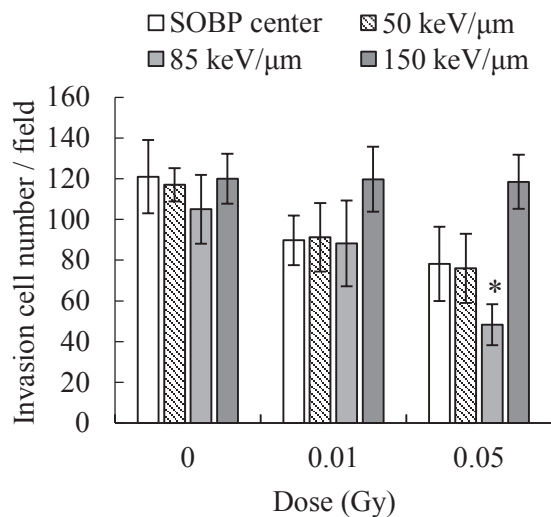


Fig. 高浸潤性ヒト乳癌細胞株における炭素イオン線照射の細胞浸潤能への影響. * $p < 0.05$ (v.s. 0 Gy)

4. まとめおよび展望

本年度の実験結果より, LET の値に依存して, 細胞浸潤能に変化がみられる可能性が示唆された. 一方で, 100 keV/ μm を超えるLETでは, 細胞浸潤能が変化せず, RBE 同様, 高すぎるLETは, むしろ浸潤抑制効果を低下させる可能性も示唆された. 今後の方針としては, 85 ~ 120 keV/ μm までの条件に対して, 細胞浸潤ならびに遊走能を検討し, 最も効果的な条件を選定すること, 他の癌細胞株においても同様の効果が得られるか否かを検討したい. また, 遺伝子・タンパク発現解析を進めることによって, LET がもたらすがん転移能への影響を分子生物学的観点から証明したい.

a: 大阪大学大学院医学系研究科

b: 放射線医学総合研究所先端粒子線生物研究プログラム

重粒子線治療に資する難治性がんの DNA 修復能の変化を指標とする基礎研究
Fundamental research for the heavy ion particle therapy
on the basis of the change of DNA repair ability in resistant cancer
(18J129)

小池 学^a、湯徳 靖友^a、大森 さくら^{a, b}、下川 卓志^a、藤井 万紀子^b
M. Koike^a, Y. Yutoku^a, S. Omori^{a, b}, T. Shimokawa^a, M. Fujii^b

Abstract

Recently, many reports have shown that the altered DNA repair ability is associated with treatment resistance of refractory cancers. In this study, we aim to clarify the influence of altered DNA repair ability on cell killing effects of refractory tumor cells by carbon-ion (C-ion) beams. In this year, we investigated the cell survival of refractory tumor-derived cells (e.g. human malignant pleural mesothelioma cells, human colon cancer cells, and human cervical cancer cells) following C-ion beams irradiation or X-irradiation. In addition, we analyzed the radiation-induced DNA double-strand breaks by immunocytochemistry with anti- γ H2AX antibody. We observed that the number of survived colony after C-ion beams irradiation was fewer than that after X-irradiation in HCT116 cells and MESO-1 cells. In addition, we found that C-ion irradiation-induced γ H2AX foci were larger and more distinct compared to that induced by X-irradiation in HCT116 cells and refractory tumor cells, such as MESO-1 cells.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我が国では前立腺がん、頭頸部非扁平上皮がん、肺がん、骨軟部腫瘍などをはじめとする様々ながんに対する重粒子線治療が行われており、高い治療効果を上げている。従って、今後さらに多種多様な難治性がん治療にも重粒子線治療の適応拡大を進めることが期待されている。一方で、重粒子線治療の適応拡大を進めるには培養細胞や動物モデルを用いた実験データを含む基礎データの提示が重要である。私たちは、これまでにヒト悪性胸

膜中皮腫、大腸がんや子宮頸がん細胞を材料に DNA 修復研究を進めてきた。最近、治療抵抗性の難治がんでは DNA 修復能が変化していることが多数報告されている。そこで、悪性胸膜中皮腫等の難治性がん由来細胞や、DNA 修復能に変化のあるヒト大腸がん細胞とヒト子宮がん細胞を用いて、重粒子線の効果をエックス線と比較する。さらに、重粒子線による難治性がん細胞の殺傷効果への DNA 修復能の変化の影響とそのメカニズム解明を目的とする。

2. 今年度の研究内容

本課題は今年度第 II 期より開始した。今年度は主に実験条件の検討を行った。炭素線 (290 MeV/n) のマシンタイムを当初 4 回 (2 時間/回) 配分して頂いたが、この内の 1 回の実験マシンタイムは中止となった。代わりに 2 回 (1 時間半/回) の追加配分を頂いた。照射対象としてヒト悪性胸膜中皮腫細胞株 (MESO-1、MESO-4 など)、ヒト子宮がん細胞 (HeLa)、ヒト大腸がん細胞 (HCT116) と各種 DNA 修復遺伝子欠損大腸がん細胞を使用した。

1) サバイバルアッセイによる感受性評価

6 ウェルプレートに細胞を播種し、翌日に炭素線 (0.62 Gy, 1.25 Gy, 2.5 Gy, 10 Gy)、または X 線 (0.62 Gy, 1.25 Gy, 2.5 Gy, 5 Gy, 10 Gy) を照射した。照射 11 日目にコロニーを染色し、50 個以上の細胞から構成されるコロニー数を計測した。

2) 免疫細胞染色法による DNA 二本鎖切断損傷(DSB)の検出

8 ウェルチャンバースライドに細胞を播種

し、翌日、炭素線 (1.25 Gy, 2.5 Gy) または X 線 (1.25 Gy) を照射した。照射 1 時間後に細胞の固定を行い、抗 γ H2AX 抗体を用いて免疫細胞染色を行った。染色した細胞は蛍光顕微鏡 (オリンパス) を使用して観察・撮影した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

本課題は今年度第 II 期から開始した。初年度であるため、まずは実験法と実験条件の確立を目指した。

1) HCT116 細胞と MESO-1 細胞の X 線感受性と炭素線感受性をサバイバルアッセイにより解析した結果、炭素線照射後のコロニー形成数は、X 線のそれと比較して少なかった (図 1A)。また、HCT116 細胞の X 線の生存曲線の LD10 値は 4.3、炭素線の LD10 値は 2.2 で、生存曲線の LD10 値で比較した X 線に対する炭素線の RBE は約 2.0 であった (図 1B)。その他の細胞を用いた X 線感受性と炭素線感受性は現在解析中である。

2) HCT116 細胞を材料に X 線あるいは炭素線照射 1 時間後の DSB の有無と大きさを、 γ H2AX を指標に解析した。その結果、X 線と炭素線照射後に γ H2AX フォーカス形成を検出できた (図 2A)。X 線照射後の γ H2AX フォーカスと比較して、炭素線照射後の γ H2AX フォーカスは、大きく、明瞭であった (図 2A)。また、HeLa 細胞、MESO-1 細胞、MESO-4 細胞においても、炭素線照射 1 時間後に大きく明瞭な γ H2AX フォーカスが検出できた (図 2B-D)。これらのヒトがん細胞を用いた X 線と炭素線照射後の DSB 修復の程度については現在解析中である。

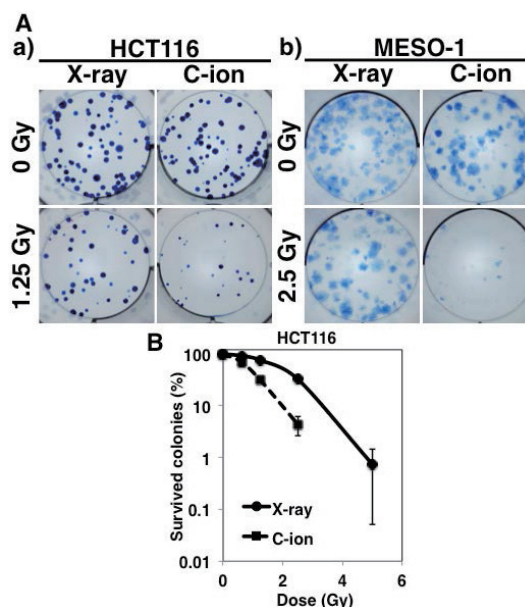


図 1 ヒトがん細胞の炭素線感受性

A) X 線あるいは炭素線照射後 11 日目のコロニー像

a) ヒト大腸がん細胞 HCT116

b) ヒト悪性胸膜中皮腫細胞 MESO-1

B) ヒト大腸がん細胞 HCT116 の生存曲線

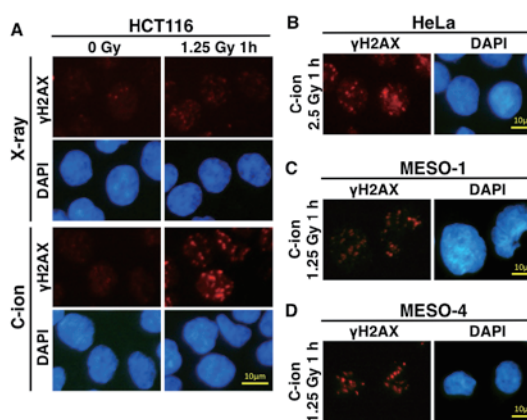


図 2 ヒトがん細胞の炭素線照射後の γ H2AX フォーカス像

A) ヒト大腸がん細胞 HCT116

B) ヒト子宮がん細胞 HeLa

C) ヒト悪性胸膜中皮腫細胞 MESO-1

D) ヒト悪性胸膜中皮腫細胞 MESO-4

a. 量研機構・放医研

b. 広島大・医歯薬保健

腫瘍免疫におけるヒストン修飾酵素阻害剤と重粒子線の併用効果

Combination high LET irradiation and HDAC inhibitors restore the expression of Major histocompatibility complex I chain-related gene A and B on pancreatic cancer cells

(18J130)

中島 菜花子^a、飯島 茂異人^{a,b}、長谷川 純崇^a

Nakako Izumi Nakajima, Moito Iijima, Sumitaka Hasegawa

Abstract

Immunotherapy is expected to be promising as a next generation cancer therapy. Immunoreceptors are often activated constitutively in cancer cells however, such levels of ligand expression are not effectively recognized by the native immune system due to tumor microenvironmental adaptation. Studies have demonstrated that natural-killer group 2, member D (NKG2D), a major activating immunoreceptor, responds to DNA damage. The upregulation of major histocompatibility complex class I-related chain A and B (MICA/B) (members of NKG2D ligands) expression after DNA damage is associated with NK cell-mediated killing of cancer cells. However, the regulation of DNA damage-induced MICA/B expression has not been fully elucidated in the context of the types of tumor cell lines: insensitive cell lines.

We previously found that the phosphorylation of Chk1 (Check point kinase 1) regulates the transcription of MICA/B in tumor cells. We also reported that high LET irradiation induces a high level of phosphorylation of Chk1 and increase the expression levels of MICA/B on human osteosarcoma cells: U2OS. However the expression level of MICA/B on insensitive cells did not increase by high LET irradiation.

In present study, we were able to increase the expression levels of MICA/B on insensitive cells by combination treatment with histone deacetylase (HDAC) inhibitors and high LET irradiation (Carbon ion beam, LET 70keV/ μ m mono peak). This result suggests that regulation of the expression of NKG2D ligands by combination treatment with chromatin-remodeling drugs may be an attractive strategy for Carbon ion irradiation therapy and immunotherapy.

【研究の目的とバックグラウンド】

がんの第4の主要治療法とされている免疫療法は、腫瘍に対する免疫機構を利用した治療であるが、奏効率が1-2割と言われており、特に難治性がんに対する奏功には課題が残されている。放射線治療には腫瘍免疫を高める効果（アブスコパル効果）があることが古くから知られ、放射線治療と免疫療法の併用は相乗・相加効果があると期待されている。MICA/B(Major histocompatibility complex class I Chain-related

gene A and 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り、アブスコパル効果を引き起こす因子の一つと考えられている。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受容体に結合しエフェクター細胞の細胞傷害活性を高める。MICA/Bは腫瘍細胞に高く発現する傾向があり、DNA損傷応答・ウィルス感染で発現を高める。すなわちMICA/Bは放射線治療によって腫瘍排除能を活性化する機構の中心的役割を担っており、MICA/B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可能性が期待できる。しかし、腫瘍の中にはMICA/Bが低発現の腫瘍が存在する。MICA/B発現の低下も腫瘍が免疫機構から逃れている原因の一つと考えられている。

課題代表者らはこれまでに、MICA/Bの転写調節機構を解析し、リン酸化Chk1がMICA/Bの転写調節において重要な機能を持つこと明らかにしつつある。一方で、重粒子線は、「損傷末端が複雑なDNA損傷」を誘導することによって、Chk1のリン酸化を効率よく引き起こすことを課題代表者らは明らかにしている。昨年度までのHIMAC共同利用研究課題において、課題代表者らは、種々のがん細胞の高LET放射線照射後のMICA/B発現の変化を解析し、骨肉腫細胞株U2OSのMICA/B発現がLET70keV/ μ mの炭素線によって同線量のX線照射よりも有意に増加することを見いだした。その増加率にはLET依存性が認められ、炭素線によるMICA/B発現の増加はChk1阻害剤によって抑制された(14J188課題・17J119課題報告書)。これらのことから、MICA/B発現はChk1が関わる経路によって制御され、複雑なDNA損傷を誘導する重粒子線は高度に腫瘍免疫を賦活化することが強く示唆された。

しかしながら、放射線応答しない腫瘍細胞株・線量依存性が低い腫瘍細胞においては、重粒子線照射によっても発現は回復しなかった。

一方で、課題代表者らはHADC阻害剤ががん細胞のMICA発現と放射線応答性発現増加を高

めることを明らかにしている (Nakajima NI et al. Oncology Reports 2017)。

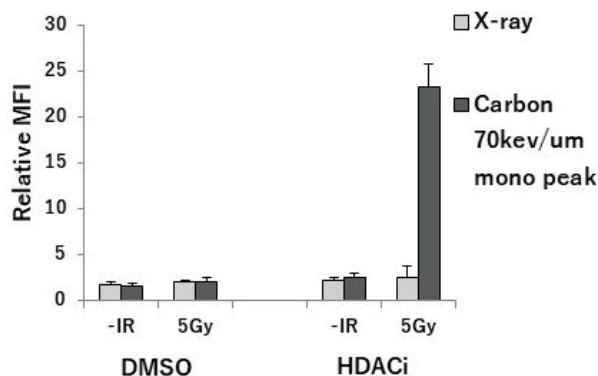
MICA/B 低発現腫瘍および放射線応答抵抗性腫瘍が、重粒子線照射に誘導される高度な Chk1 のリン酸化 (DNA 損傷応答) と HDAC 阻害剤併用効果により MICA/B 発現を回復するか検討した。

【今年度の研究内容】

MICA/B 発現が低く、X線照射後も発現増加が認められない膵癌細胞株 MIA PaCa-2、BxPC-3 を HDAC 阻害剤処理し、炭素線(290 MeV/n, LET \sim 70keV/ μ mono peak)および鉄線 (500 MeV/n, LET 200 keV/ μ m) を照射し、48 時間後に細胞膜表面の MICA/B 発現の変化をフローサイトメーターで解析した。

【今年度の研究成果と解析結果】

MICA/B 低発現株 MIA Paca-2 と BxPC-3 は炭素線 2,5,10Gy 照射後も MICA/B 発現の有意な変化は認められなかった。HDAC 阻害剤処理、HDAC 処理した細胞に X 線照射しても MICA/B 発現の変化は認められなかった。しかし HDAC 処理と炭素線との併用において、MIA Paca-2 細胞の MICA/B 発現の有意な増加を認めた (図)。膵癌は免疫療法抵抗性と言われているが、この結果から、炭素線・HDAC 阻害剤との併用は免疫療法の奏功を高めると期待され、次期は動物実験により検証を進める予定である。



図：炭素線・HDAC 阻害剤処理による MIA Paca-2 細胞の MICA/B 発現(Relative MFI)変化

^a 放射線医学総合研究所 臨床研究クラスター 重粒子線治療障害研究部 放射線がん生物学チーム

^b 慶應義塾大学 大学院 医学研究科

重粒子線治療後の細胞性・液性免疫応答の解析

Analysis of cellular and humoral immune responses after heavy ion therapy in mice

(18J131)

武島 嗣英^a、平山 亮一^a、下川 卓志^a、中島 菜花子^a、鶴澤 玲子^a、小池 幸子^b、
長谷川 純崇^a

T. Takeshima, R. Hirayama, T. Shimokawa, N. Nakajima, A. Uzawa, S. Koike, and S. Hasegawa

Abstract

Carbon-ion radiation therapy (C-ion RT) has the potential to provide tumor regression that is likely to involve the immune system. However, there are only few reports concerning immune responses after C-ion RT. In this study, we compare the difference of anti-tumor immune responses between induced by C-ion and by X-ray RT using tumor-bearing mice. This year we obtained the cell survival in vitro and the tumor growth curves in vivo to know their radio-sensitivities of B16F10-OVA and 3LL-OVA cell lines, which will be used in the present study. The RBE values of a C-ion beam relative to X-ray for B16F10-OVA and 3LL-OVA cell lines at the D10 values determined by colony formation assay were 2.2 and 2.6, respectively. There were no differences in the tumor volumes of both B16F10-OVA and 3LL-OVA irradiated between at 8 Gy of C-ion and at 15 Gy of X-ray. These preliminary data will be used for measuring immune responses.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療で腫瘍塊が縮小する理由は、放射線が物理的に DNA を切断して腫瘍内の細胞を死に導くからであるが、それに加えて、死細胞やその構成成分が引き起こす免疫機構により腫瘍細胞が排除されるからである。後者は最近の基礎・臨床研究で明らかになっている。

通常の放射線治療後と同様に、強い殺細胞効果を示す炭素イオン線治療後にも腫瘍に対する免疫が生体内に働くと考えられる。しかし、これについてはっきりと言及する報告例はなく、例えば X 線と同程度の生物効果を示す線量の炭素イオン線を腫瘍に照射したとき、その後に引き起こる免疫応答の種類や

強さ、タイミングなど、X 線照射後のそれらと違いがあるかは知られていない。もし違いが見つければ、それぞれの放射線治療に適した併用免疫療法が判明するだけでなく、それらの治療に特化した新規併用治療法モデルの開発ができるかもしれない。

本研究では、担癌マウスを用いて、炭素イオン線照射後に引き起こるがん特異的な細胞性免疫、液性免疫応答を測定して X 線照射後のそれらと比較し、それぞれの放射線治療に特徴的に起こる免疫応答を探索する。

2. 昨年度までに得られている結果

初年度のため該当なし

3. 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

照射対象物はマウス黒色腫株 B16F10-OVA と肺がん細胞株 3LL-OVA の 2 種類と、それぞれ C57BL/6 マウスの右脚に移植して作らせた腫瘍塊である。炭素イオン線 (290 MeV/n、SOBP 6cm) を使用し、細胞実験を 2 回、担癌マウスの実験を 3 回行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

本研究で行う担癌マウスのがん特異的免疫反応の測定にはがん抗原の情報が必要であるため、研究を始めるにあたり、既知のがん抗原 (タンパク質) を発現するがん細胞株を遺伝子導入により作製した。このモデルがん抗原としては腫瘍免疫実験で良く使用される OVA (Ovalbumin、卵白アルブミン) を選び、その遺伝子を有するプラスミドベクターを

B16F10 と 3LL に導入して B16F10-OVA と 3LL-OVA を作製した。

B16F10-OVA と 3LL-OVA については炭素イオン線照射の経験がないため、まずは放射線感受性に関する基礎データを得る目的で照射後の生存率（コロニー形成法）、そして担癌マウスの腫瘍塊の増殖抑制能を測定した。

図 1 に 2 つの細胞の X 線（X-ray）と炭素イオン線（C-ion）照射後の生存率を示す。この図から、10% の細胞が生残する線量（D10）は B16F10-OVA では X-ray で 5.0 Gy、C-ion で 2.2 Gy、3LL-OVA では X-ray で 4.4 Gy、C-ion で 1.7 Gy であり、それぞれの細胞株の RBE は B16F10-OVA で 2.2、3LL-OVA で 2.6 と計算された。

図 2 にそれぞれの細胞株の担癌マウスに X-ray または C-ion 照射を行ったあとの腫瘍増殖曲線を示す。

C57BL/6 の右脚皮下にそれぞれの細胞株を 1×10^6 /匹移植し、腫瘍サイズが 6-8mm に達した段階で X-ray を 0 から 25 Gy、C-ion を 0 から 12 Gy の照射を腫瘍塊に向けて行った。図 2 から、B16F10-OVA、3LL-OVA 担癌マウスともに X-ray 15 Gy と C-ion 8 Gy 照射で同様の腫瘍増殖抑制効果を示すことが分かった。

来年度はこれらのデータを用いて照射後の免疫応答性を評価する。

a 量研・放医研・重粒子線治療研究部

・放射線がん生物学研究チーム

b 量研・放医研・加速器工学部

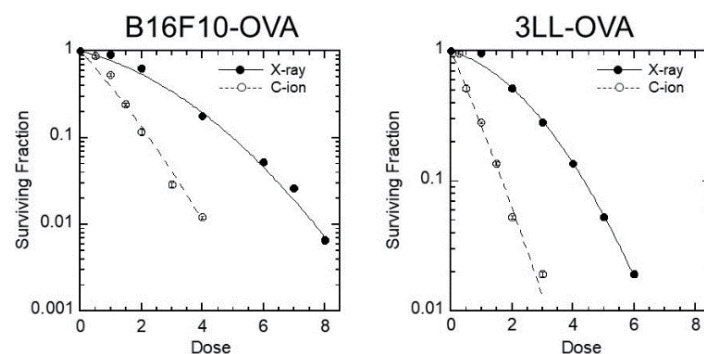


図 1. B16F10-OVA と 3LL-OVA に X 線と炭素イオン線照射したときの生存率

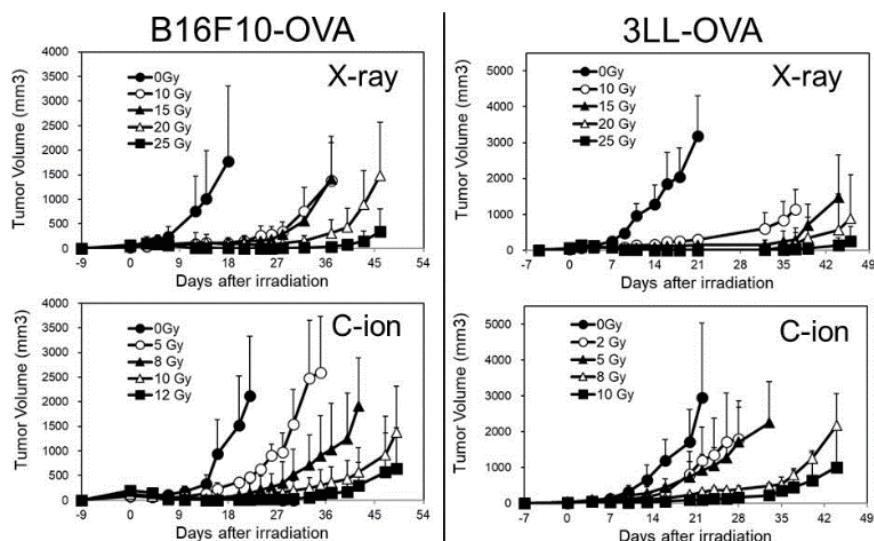


図 2. B16F10-OVA と 3LL-OVA 担癌マウスに X 線、炭素イオン線照射したときの腫瘍増殖曲線

Metronomic carbonimmunotherapy to induce a durable (mCAID) anti-tumor response in solid tumors.

(18J133)

Spina CS¹, Tsuruoka C², Hirayama R³, Sunaoshi M², Shang Y², Kakinuma S², Drake CG¹

Abstract

There is a mounting body of evidence supporting conventional photon therapy as an immunomodulator of an irradiated tumor capable of promoting a local and systemic tumor-specific immune response. Pre-clinical data suggest that carbon-ion (C-ion) therapy may indeed be a more potent inducer of immunomodulation of a treated tumor, compared to photon therapy. Using the 4T1 orthotopic breast cancer mouse model, we demonstrate that delivery of very low (0.4 Gy), low (1 Gy) and high-dose (4 Gy) C-ion therapy resulted in a dose-dependent decrease in intra-tumoral leukocytes (CD45+) 72 hour after treatment. Low (1 Gy) and high-dose (4 Gy) C-ion therapy resulted in a decrease in CD4+ T-cells, but not CD8+ T-cells. High-dose (4 Gy) C-ion therapy increased proliferation and production of pro-inflammatory cytokines (granzyme B, IL-2 and TNF- α) by both CD4+ and CD8+ T-cells, along with an increase in abundance and proliferation of immunosuppressive regulatory T-cells (Tregs). Compared to biologically equivalent doses of photon therapy, there was a more potent pro-inflammatory response following at high-dose carbon-ion therapy. Together, these data suggest that very low-dose (0.4 Gy) C-ion therapy may be lymphocyte sparing, while high-dose (4 Gy) C-ion therapy induces a measurable pro-inflammatory response accompanied by an increase in immunosuppressive Treg.

Background and Significance

Radiation therapy is an integral and complementary component of multidisciplinary cancer care. There is a mounting body of evidence suggesting that conventional photon therapy results in immunomodulatory effects, including induction of a tumor-specific adaptive immune response [1].

Though not yet widely available, carbon-ion therapy is a highly sought after therapeutic modality. Compared to conventional photon therapy, carbon-ion therapy is more therapeutically attractive due to the physical attributes of an accelerated heavy ion including high linear energy transfer (LET), high relative biological effectiveness (RBE, 2.5 – 3), and low oxygen enhancement ration (OER 2.5 – 1) [2]. Beyond these well-defined qualities, there is a growing body of pre-clinic data to suggest that carbon-ion therapy may also confer a relative immunologic advantage by further enhancing the immunogenicity of a treated tumor, compared to photons [3-5].

The field of Oncology has undergone a revolutionary transformation in recent years through the development systemic checkpoint inhibitors (anti-CTLA-4, anti-PD-1/PDL-1) or ‘immunotherapy.’ These new systemic therapies are designed to harness the patient’s adaptive immune system and activate naive T-cells for targeted killing.

Much is yet unknown about the potential synergistic effects of combined immunotherapy and

radiation therapy – especially carbon-ion therapy. Preclinical studies suggest that external beam photon therapy alters the immunophenotype of the tumor, including release of tumor antigen, increased tumor antigen presentation, up-regulation of PD-L1 on tumor cells, and increased infiltration of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) – all contributing to enhanced efficacy of immunotherapy when the two are combined [6-8]. It has been suggested that carbon-ion therapy may further enhance the adaptive tumor-specific adaptive immune response, compared to photon therapy. To our knowledge there is little data combining carbon-ion therapy and checkpoint inhibitors.

The optimal dose and fractionation of both photon and carbon-ion therapy required to induce the maximal immunomodulatory effect to a treated tumor is yet unknown and of much interest to clinical oncology.

Our group and others [7] have demonstrated that high dose (≥ 10 Gy) photon therapy is required for successful induction of radiation-induced cross-priming of antigen presenting cells (APC) for the generation antigen-specific T-cells, much like the immunological response to vaccination. We and others have shown that low dose photon therapy (e.g., 0.75 - 2 Gy) can reprogram the tumor microenvironment by normalizing and activating the tumor vasculature and modulating its immunophenotype for improved influx of the anti-tumor immune response. Hence, **we hypothesize that combining (a) high dose carbon-ion therapy to a dominant tumor to induce an in situ vaccine response with (b) very low, immunomodulatory doses of carbon-ion therapy to sites of metastatic disease with (c) systemic immunotherapy, can induce the anti-tumor immune response and more efficiently facilitate the influx of tumor-specific cytotoxic T-cells to metastases.**

Activities & Results from FY2018

Photon Experiments (CUMC, New York NY USA)

Photon experiments have been conducted at Columbia University Medical Center in New York, USA using the orthotopic 4T1 mouse breast cancer model. We evaluated the immunomodulatory effects of very low (0.75 Gy), low (2 Gy) and high (8 Gy) doses of photon therapy on primary mammary tumors. Conformal photon therapy treatments were delivered using the Small Animal Radiation Research Platform (SARRP, Xstrahl). Film dosimetry experiments were conducted using a mouse phantom, confirming that the dose delivered to the target volume (tumor) is within $\leq 2.2\%$ accuracy.

Mouse mammary tumors were treated 7 days post-implantation. Seventy-two hours after radiation therapy, the tumors, draining lymph node and spleen were harvested for (a) flow cytometric analysis, (b) sorting of CD45+ leukocytes from within the tumor for RNAseq experiments and (c) protein extraction for cytokine analysis.

By flow cytometry, we evaluated the immunologic response to therapy through characterization of the tumor-infiltrating lymphocyte and myeloid populations. Analysis of the lymphocyte population demonstrated that 72-hours after very low (0.75 Gy), low (2 Gy) and high-dose (8 Gy) radiation there was a significant reduction in the abundance of both CD4+ and CD8+ T-cells, illustrating the highly radiosensitive nature of lymphocytes. However, very low (0.75 Gy) and low (2 Gy) dose radiation increased the abundance of memory CD4+ T-cells and decreased the number of immunosuppressive regulatory T-cells (Tregs), compared to untreated controls. Both immunosuppressive Tregs and CD8+ T-cells responded to treatment through increased proliferation. These data suggest that at 72-hours post-treatment, the reduced abundance of CD4+ and CD8+ T-cell populations may be transient as the cells recover through active proliferation.

Analysis of the myeloid population 72-hours post-treatment confirmed a dose-dependent increase in the immunosuppressive phenotype. Notably, there was a significant increase in abundance of the potent immunosuppressive cells, M-MDSCs, after treatment with low (2Gy) and high (8Gy) dose radiation, but not very low dose (0.75 Gy) radiation. A dose-dependent increase in abundance of the immunosuppressive M2 macrophages was noted across all treatments. However, within the immunosuppressive M2-Arg1+ subset, only high dose (8 Gy) treatment demonstrated a significant increase, further implicating high dose radiation as *more immunosuppressive* in nature. Finally, there was a significant dose-dependent decrease in pro-inflammatory/anti-tumor M1 macrophages across all treatments. **These data demonstrate that higher doses of photon radiation render the tumor microenvironment more immunosuppressive and hence may limit successful infiltration of the anti-tumor adaptive immune system for tumor cell killing.**

C-ion Experiments (NIRS-HIMAC, Chiba Japan)

Using the same orthotopic 4T1 mouse breast cancer model, and assuming a relative biological effectiveness (RBE) of 2.0 for C-ion therapy compared to photon therapy, we evaluated the immunomodulatory effects of very low (0.4 Gy), low (1 Gy) and high (4 Gy) doses of C-ion therapy on primary mammary tumors.

We demonstrate that delivery of very low (0.4 Gy), low (1 Gy) and high-dose (4 Gy) C-ion therapy resulted in a dose-dependent decrease in intra-tumoral leukocytes (CD45+) 72 hour after treatment. Only low (1 Gy) and high-dose (4 Gy), but not very low-dose (0.4 Gy) C-ion therapy resulted in a decrease in CD4+ T-cells. Interestingly, there was no significant change in the abundance CD8+ T-cells following all doses of C-ion therapy.

High-dose (4 Gy) C-ion therapy increased proliferation and production of pro-inflammatory cytokines (granzyne B, IL-2 and TNF- α) by both CD4+ and CD8+ T-cells, along with an increase in abundance and proliferation of immunosuppressive regulatory T-cells (Tregs). Compared to biologically equivalent doses of photon therapy (8 Gy), there was a more potent pro-inflammatory response following at high-dose carbon-

ion therapy. **Together, these data suggest that very low-dose (0.4 Gy) C-ion therapy may be lymphocyte sparing, while high-dose (4 Gy) C-ion therapy induces a more potent pro-inflammatory response, compared to photon therapy, accompanied by an increase in immunosuppressive Tregs.**

Ongoing Work

We are finalizing our RNAseq analyses of CD45+ leukocytes sorted from photon-treated tumors to elucidate differences myeloid and lymphocyte gene expression profiles. We are also conducting tumor cytokine analysis using ELISA and Luminex multiplex immunoassay profiling to gain mechanistic insight into the observed changes in immune cell populations. Finally, we will conduct immunofluorescence analyses of iNOS expression (M1 marker), markers of vascular endothelial cell activation (ICAM1) and spatial analysis of select immune cell types.

We are currently finishing our flow cytometry analysis of C-ion-treated tumors including characterization of the myeloid population. In addition, we plan to conduct tumor cytokine analysis using ELISA and Luminex multiplex immunoassay profiling and compare this to the photon-treated tumors. We also plan to complete immunohistochemical analysis of paraffin-embedded tumor sections.

Affiliations

1. Columbia University Medical Center, New York NY 10032, USA
2. National Institute of Radiological Sciences (NIRS), National Institute of Quantum and Radiological Science and Technology (QST), Department of Radiation Effects Research, Chiba, 263-8555, Japan
3. Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC), National Institute of Quantum and Radiological Science and Technology (QST), Department of Radiation Effects Research, Chiba, 263-8555, Japan

References

1. Sharabi AB et al. Radiation and checkpoint clockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncology* 2015; **16**: e498-509.
2. Mohamad O et al. Carbon Ion Radiotherapy: A Review of Clinical Experiences and Preclinical Research, with an Emphasis on DNA Damage/Repair. *Cancers (Basel)* 2017; **9**(6).
3. Matsunaga A et al. Carbon-ion beam treatment induces systemic antitumor immunity against murine squamous cell carcinoma. *Cancer* 2010; **116**(15): 3740-8.
4. Ohkubo Y et al. Combining carbon ion radiotherapy and local injection of alpha-galactosylceramide-pulsed dendritic cells inhibits lung metastases in an in vivo murine model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **78**(5): 1524-31.
5. Ando K, et al. Intravenous dendritic cell administration enhances suppression of lung metastasis induced by carbon-ion irradiation. *J Radiat Res* 2017; **58**(4): 446-55.
6. Sharabi AB et al. Stereotatic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune responses via cross-presentation of tumor antigen. *Cancer Immunol Res* 2015; **3**(4): 345-55.
7. Dovedi SJ et al. Acquired resistance of fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 2014; **74**(19): 5458-68.
8. Dewan MZ et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res* 2009; **15**(17): 5379-88.

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¹、黒澤ふき^{1,2}、武島嗣英¹、中島菜花子¹、上野恵美¹、松本謙一郎¹
T. Shimokawa¹, L. Xie², F. Kurosawa^{1,3}, T. Takeshima¹, N. Nakajima¹, 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 have evaluated impact of combination with immune checkpoint inhibitors and investigated mechanisms of anti-tumor immunity induced by irradiation. Our results clearly demonstrated that C-ion irradiation increased immune related gene expression in tumor cells and tumor-antigen specific CTL in the irradiated tumor.

1. 研究の目的とバックグラウンド

炭素イオン線治療はその物理・生物学的特性から従来の放射線治療に抵抗性の腫瘍に対しても有効であり、良好な治療成績が得られている。しかし症例によっては局所が制御できても転移によって予後不良となる事がある。そのため、転移抑制は炭素イオン線治療において重要な課題の一つである。これまで我々は、炭素イオン線照射と他の治療法との「併用療法」による転移の制御の可能性について検討をすすめてきた。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。本課題では、更にこの効果を効率的に誘導し、転移などの遠隔に存在する腫瘍を含めた全身に対して治療効果を波及させることを目指している。

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うこと、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3回、後期5回の照射時間を配分されたが、そのうち後期1回は加速器に問題が生じたため、キャンセルとなっている。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：炭素イオン線照射により誘導される腫瘍 CTL の解析

これまでの解析では、炭素イオン線による免疫
賦活化を介した抗腫瘍効果の評価を腫瘍サイズや
遠隔転移などを指標に行ってきたが、定量性など
の問題があり、線質間での比較実験の課題となっ
ていた。そこで、癌特異的抗原のモデルとして
OVA(Ovalbumin)を発現させたがん細胞をもちい
て、OVA を認識する CTL の増減を評価する実験
系を本課題に導入した。今回行った実験では、炭
素イオン線の線量依存的に照射腫瘍内における
OVA を認識する CTL の数並びに CD8+T 細胞中で
の割合の増加傾向が認められた。

結果 2：分割照射による免疫を介した治療効果の 亢進

本年度は、免疫を介した遠隔腫瘍への治療効果
に対する分割照射の影響の検証を目的の一つとし
ており、後期に 1 週間の間隔を開けて 2 回マシン
タイムを配分してもらった。しかし運悪く 1 回目の
照射日にビーム供給予定の加速器に問題が生じ、
その日の実験は中止となった。そのため 2 回目の
照射日にビームが供給されたが、本牧的の実験は
実施することができなかった。来期より実施の新
しい課題にて、先に示した OVA を利用したモデル
を活用し評価を進める予定である。

結果 3：炭素イオン線照射後がん細胞における遺 伝子発現変動

放射線照射によりがん細胞における PD-L1 の発
現が上昇することは以前より知られていたが、最
近 DNA 損傷応答を介したメカニズムが報告され
た。そこで、*in vitro* で培養細胞を用いて炭素イ
オン線照射後の遺伝子発現変動を測定した。その結
果、PD-L1 とその制御転写因子である IRF1 の一過
性の発現亢進が認められ、さらに PD-L2 など免疫
応答に関する遺伝子の発現が誘導されていること
が示された。

結果 4：PET を用いた腫瘍内免疫応答の解析

昨年度に引き続き、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、^[64Cu]
で標識した抗体と PET イメージングを用いること
に、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。今年度はいただいたマ
シンタイムと PET 用の Probe 製造のタイミングが
うまく合わず、どちらも実験の都合に合わせて移
動することができなかったため、照射による変化
の違いを評価するために至適な条件での解析が行
えなかった。照射後 1 週間目での解析では、^[64Cu]
PD-L1 抗体の取り込みに照射腫瘍と非照射腫瘍で
大きな差が認められなかった。この結果は *in vitro*
での解析結果と一致しており、今後、OVE を利用
した解析と並行して実施することにより、重粒子
線による効果的な抗腫瘍免疫の亢進とそのメカニ
ズム解析を進めることができると考えられる。

-
1. 量研機構・放医研
Natl. Inst. Radiol. Sci., QST
 2. 東邦大・理学・生物分子科学
Toho U., 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

(18J185)

野村大成^a、足立成基^a、梁 治子^a、坂巻 靖^{a, b}、種村匡弘^{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, S. Adachi^a, H. Ryo^a, Y. Sakamaki^{a, b}, M. Tanemura^{a, b}, M. Tori^{a, b}, K. Yoshidome^{a, b}, M.
Tsujiimoto^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 observed. In the first year of 18J185, difference of RBE in the different case and pathological pattern were examined in the lung cancer and pancreatic cancer.

1. 研究の目的とバックグラウンド

ヒト組織に対する拒絶反応を無くした SCID マウスにヒト臨床がん組織を移植維持し、重粒子線（炭素イオン、ヘリウムイオン）のヒトがん組織への直接治療効果（有効性）を、X線と併せて調査研究するとともに、SCID マウスに移植維持したヒト正常組織への重粒子線による組織障害（安全性）を調査することにより、有効かつ安全な重粒子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）と乳がん（502、1265）、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た。移植約 1 か月後（～200mm³）、また、ヒト正常組織は移植 1 週間後に重粒子線センターにて炭素線、ヘリウム線の照射、医薬健栄研にて X 線照射を行い、基盤健栄研にて飼育観察を行った。炭素線照射条件は、C290MeV/μm、SOBP60mm、φ 10cm、3.596E-5 Gy/count、ヘリウム線照射条件は、150MeV/μm、SOBP60mm、φ 10cm、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 25～29 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がん 575 の RBE は、C；約 5、He；2 以下、肺扁平上皮癌は、C；2.5 であった。前立腺がんにおいては 3 Gy までは炭素、ヘリウム、X 線に差はなかった。ヒト PSA 値は、腫瘍サイズに比例して減少している。

ヒト膵がんにおいては、C；2.3、He；ほぼ 1 であった。乳がん 502 は、C；3.9～4.4 と高い値を示し、1265 は、低い RBE を示した。照射マウスにおいて、高線量 X 線（8～10 Gy）により照射部位の脱毛・脱色が 14 匹中 11 匹にみられた（毛根の色素細胞の死による）。しかし、マウス表面より 5 mm 遠方に照射された炭素線 5 Gy では、10 匹中 2 匹にしか毛色変化は見られなかった。

ヒト正常肺への影響に関しては、マイクロアレイによる遺伝子発現の変化を比較したところ、照射線量とともに増加し、炭素線の RBE は 4.6 となり、原子炉中性子線に特異的に反応した 14 遺伝子（甲状腺；文献 2）と異なっていた。

3. 今年度の研究内容

30 年度は、継続新規 18J185 の初年度であり、肺がん、膵がんの症例および病型による炭素線感受性について検討した。

4. 今年度の研究成果と解析

肺がん組織 575 は、腺癌と軟骨肉腫の混在する腫瘍で、継代のたびに肉腫部分が優勢になる特異的な腫瘍であることが分かった。そ

のため高い RBE を示したのでないかと推察される (Fig. 1)。肺扁平上皮がん 1171 では、RBE は 2.5 であり (Fig. 2)、肺腺がん 1124 を用い実験を行ったところ、1.9 と 2 に近い値を示した (Fig. 3)。

Fig.1. Growth Delay or Suppression of Human Lung Cancer 575 (Adenocarcinoma + Chondrosarcoma) in SCID Mice by Carbon & Helium Ion Irradiation

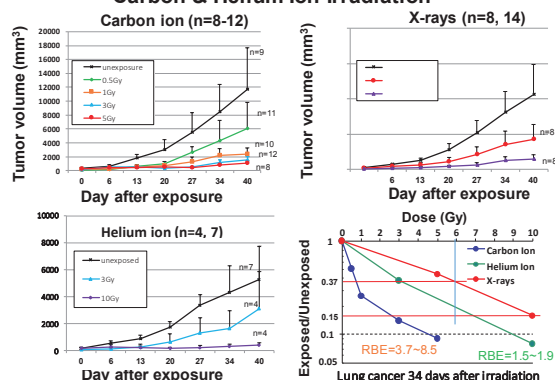


Fig.2. Growth Delay or Suppression of Human Lung Cancer 1171 (Squamous cell carcinoma) in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation

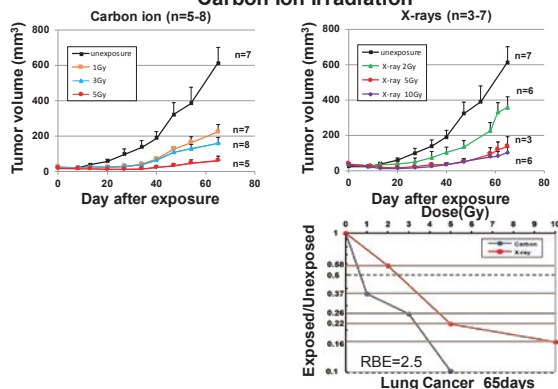
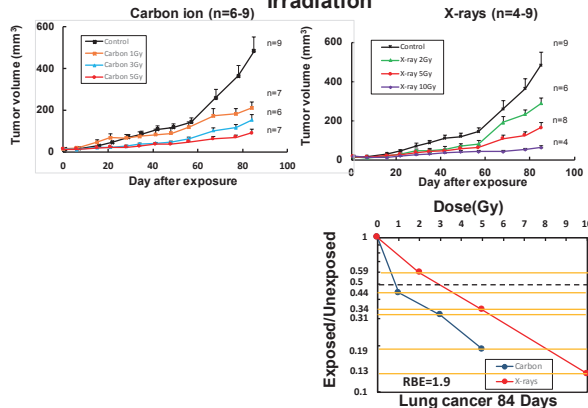


Fig.3. Growth Delay or Suppression of Human Lung Cancer 1124 (Adenocarcinoma) in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation



膵がん 175 は膵頭部がんで 1991 年より 30 年にわたり継代維持・保存・再生を繰り返しても組織形態不変の症例、1666 は新たに樹立した PDX である (Fig. 4, 5)。同じ病理組織型では、同じく 2 に近い値を示した。

Fig.4. Growth Delay or Suppression of Human Pancreatic Cancer 175 (Ductal adenocarcinoma) in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation

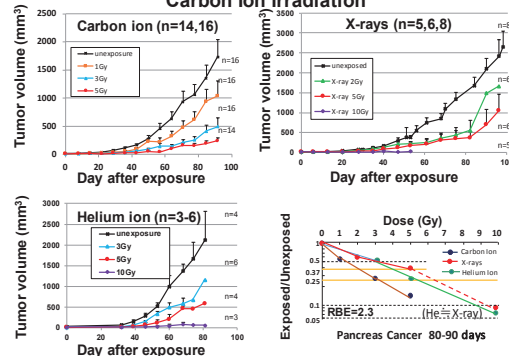
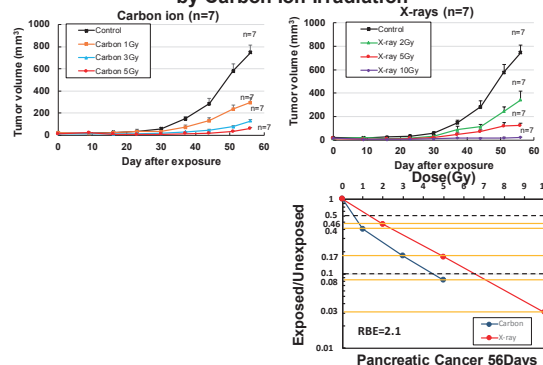


Fig.5. Growth Delay or Suppression of Human Pancreatic Cancer 1666 (Invasive ductal adenocarcinoma) in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation



【今後の方針】

乳がん、前立腺がん等の病理型による炭素線の増殖抑制効果の違いを検討する。

参考文献

1. Taisei Nomura, Shigeki Adachi, Haruko Ryo, et al. Differential radiation sensitivity to morphological, functional and molecular changes of human thyroid tissues and bone marrow cells maintained in SCID mice. *Mutat Res.* 657(1): 68-76, 2008.
2. Shigeki Adachi, Haruko Ryo, Taisei Nomura, et al. Effects of Fission Neutrons on Human Thyroid Tissues Maintained in SCID Mice. *Mutat Res.*, 696,107-113 2010.
3. ヒトがん組織等移植 SCID マウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究。平成 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
4. Taisei Nomura, Keynote Address; Experimental heavy ion therapy with patient-derived cancer xenografts in super-SCID mice. Aroicon 2016, Bhubaneswar, India, 2016.11.24-27

- a. 医薬基盤研究所 野村プロジェクト
- b. 大阪警察病院、c. 大阪大学医学系研究科
- d. 放医研

量子メス基盤研究:LETと生物効果の相関解析
Basic Biological Research for Quantum Scalpel
(18J201)

下川卓志¹、小池幸子¹、小久保年章¹、黒澤ふき^{1,3}、鶴澤玲子¹、武島嗣英¹、長谷川純崇¹、山田
滋¹

T. Shimokawa¹, S. Koike¹, T. Kokubo¹, F. Kurosawa^{1,3}, S. Koike¹, A. Akiko¹, T. Takeshima¹,
S. Hasegawa¹, S. Yamada¹

Abstract

The charged particle beam has an advantage that not only the quantity but also the quality of irradiation can be controlled by changing the LET (Linear Energy Transfer). It is known that high LET and low LET have different biological effects. Since high LET beam showed low OER (Oxygen Enhancement Ratio), high LET treatment might be more effective especially for low oxygen region in tumor. In the current charged particle beam therapy, the treatment has been planned based on the irradiation dose mainly, but it is expected that it will develop into treatment that takes into consideration the biological effect based on LET in the future.

In this study, to obtain basic biological data for future LET painting treatment, we evaluated normal tissue damages and antitumor effects of different LET irradiation.

ローチを進めている。その中で、治療成績の向上に向けた改良計画の一つとして、局所制御率のさらなる向上と正常組織障害の低減にむけ、マルチイオン照射などによるlinear energy transfer (LET)分布の向上が研究されている。現状の治療においては照射標的内のLET分布については考慮されていないが、放医研稲庭らを中心にIMPACTによるLET分布を考慮した照射方法が検討されている。しかしながら、マルチイオンを用いLET分布を向上させた場合における生物学的効果（抗腫瘍効果、正常組織への影響）や、LETの高低による生体内での抗腫瘍免疫応答の差異は明らかになっておらず、IMPACTによるLET paintingやマルチイオン照射を臨床応用するために、これらを解明することは喫緊の課題と言える。

本研究では、LET分布を変調させた場合の生物学的効果（抗腫瘍効果、正常組織への影響）の差異を明らかにし、量子メス実現のための基礎的データを確立し、さらに臨床応用することを目的とする。

1. 研究の目的とバックグラウンド

放医研で開始された重粒子線治療は、約二十年経過し、これまでに1万例以上の治療を行ってきた。従来の放射線治療では治癒困難であった疾患に対しても、その有効性を示してきた。2016年には切除非適応の骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療が公的保険の適用となるなど、その高い効果が認知されてきた。昨年、原子力研究開発機構の一部との統合によりQSTとして生まれ変わった現在、QSTが目指す「がん死ゼロ」のため次世代に向けた「量子がん治療」技術の開発と実現が急務となっている。そのために設立された未来ラボ：量子メス研究グループでは、機器の開発を含め、多様なアプ

2. 昨年度までに得られている結果

初年度のため該当せず

3. 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

前期 1 回 (C 290 MeV/u)、後期 3 回 (Ar 500MeV/u, Fe 500MeV/u, Si 490MeV/u)の照射時間を配分され、それぞれのビームの Plateau 領域を用いてマウス照射実験を行った。本年度は、i) 放射線の感受性の異なる 2 系統のマウス (C3H/He, C57BL/6J) に全身照射を行い、LD50/10, LD50/30 の測定、ii) マウス

(C3H/He, C57BL/6J)の右下肢に同系統マウス由来のがん細胞を移植し、照射による増殖抑制効果の測定、iii) BALB/c-nu/nu マウス右下肢にヒト由来のがん細胞を移植し、照射による増殖抑制効果の測定の3種類の実験を行った。

4. 今年度の解析結果のまとめ

結果 1: 全身照射による LD50 の評価

メスの8週齢 C3H/He および C57BL/6J マウスに対し、線量を変えて全身照射を行った。1群3~9匹とし、照射後週3回体重の測定を行った。測定は30日間行い、各照射線量における生存率を決定した。線量はまず炭素イオンでの予備実験(Fig.1)に基づき決定し、その後は得られたデータを追加して検討し、決定した。本報告時点ではまだ低 LET のイオンについて測定が終了していない。現時点での傾向として、腸管死の指標となる LD50/10 は LET の影響をほぼ受けないが、骨髄死の指標となる LD50/30 は、LET 依存性が認められた。

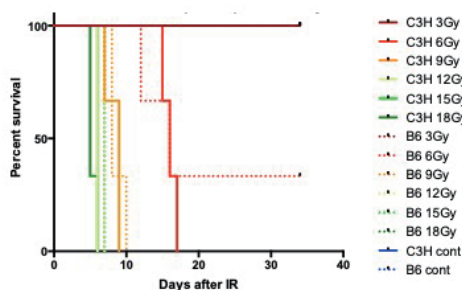


Fig.1 炭素イオン線全身照射後の生存率

結果 2: マウス由来がん細胞移植モデルによる評価

メスの7週齢 C3H/He および C57BL/6J マウスの右下肢にがん細胞株(SCCVII, B16F10)を移植し、5~6日後に線量を変えて局所照射を行った。Fig.2 に

示すように、照射後の腫瘍サイズを測定し、照射による増殖遅延を観察した。現在経過観察中である。

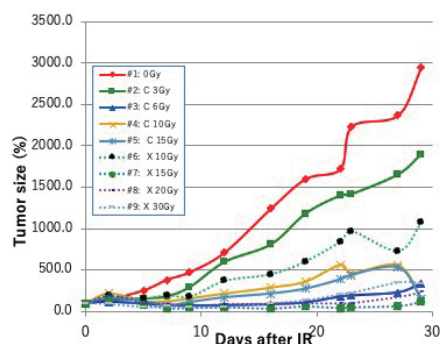


Fig.2 照射による腫瘍増殖抑制
C3H/Heマウスの右下肢に移植したSCCVIIにX線または炭素イオン線を照射した。

結果 3: ヒト由来がん細胞移植マウスモデルを用いた評価

本課題は治療に向けた基礎データの取得を目的としているため、ヒト由来がん細胞での評価を行った。まず、HIMACでの照射実験での実行性を考慮して、9種類のヒト由来がん細胞のヌードマウスまたは Scid マウスへの生着性と増殖能を検討した。その結果、生着率が高く、増殖速度が速く HIMAC 実験に適した細胞として MIA PaCa-2 を選出した。後半の実験より実施を始め、現在経過観察中である。

1. 量研機構・放医研
NIRS, QST
2. 東邦大・院・理学研究科・生物分子科学専攻
Toho U., Grad. School of Science.

重粒子線が線虫の老化と寿命に及ぼす影響とその機構解明

The effects of heavy ion particle irradiation on aging and lifespan of the nematode *C. elegans*

(18J202)

本田陽子^a、本田修二^a、鶴岡千鶴^b、柿沼志津子^b

Y. Honda^a, S. Honda^a, C. Tsuruoka^b and S. Kakinuma^b

Abstract

The effects of heavy ion particle irradiation on lifespan in the nematode *Caenorhabditis elegans* were investigated. We measured the lifespan of wild type *C. elegans* irradiated with various doses of the heavy ion particles (carbon and iron) at the young adult stages. Different lifespan-shortening effects were observed between carbon and iron ion particles. Namely, irradiation with carbon ion particle had little effects on lifespan till 100 Gy and shortened it from 200 to 800 Gy in a dose response manner. On the other hand, irradiation with iron ion particle had little effects on lifespan till 400 Gy and shortened it at 800 and 1000 Gy.

1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙環境においては地上ではほとんど曝露されない高線エネルギー付与(LET)の放射線、特に重粒子線に、微小重力の下で曝露される。長期間の宇宙滞在が現実になってきているが、微小重力下での重粒子線の老化に及ぼす影響についての知識は少ない。重粒子線の炭素イオン照射でマウスの寿命が短縮するという報告がある (Kakinuma, S, et al 2004) が、重粒子線と微小重力両者の老化への影響は不明である。われわれは重粒子線の老化・寿命への影響とそれに重力がどのように関わるかを解明するため、炭素イオンと鉄イオンを種々の線量で線虫に照射し、寿命への影響を明らかにする。さらに照射後に過重力環境へ曝露した際の寿命への影響についても研究していきたい。

2. 昨年度までに得られている結果

該当せず。

3. 今年度の研究内容

線虫 *C. elegans* 野生体の若齢成虫を照射対象とした。線虫は環境省の定める「実験動物」の定義に含まれない。無菌状態で液体培地 CeMM とともに照射容器 (培養用フラスコおよび凍結用プラスチックバッグ) にそれぞれ約 3000 匹を密封し、炭素イオン線と鉄イオン線の 2 種類を 50~1000Gy の線量で照射した。照射後線虫を研究室に持ち帰り、培養プレート 1 穴に 25 匹を入れ、全個体が死ぬまで毎日観察した。それぞれの線量につき 4 穴を測定した。プラスチックバッグは照射直後、照射後約 5 時間後、24 時間後にドライアイスで凍結し、-80℃で保存した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

線虫 *C. elegans* の野生体成虫を照射容器に入れ、それぞれ炭素イオンを 50、100、200、400、800Gy の線量で照射し、約 100 匹の寿命を測定した。その結果 200Gy 以上の線量で線量依存的な寿命の有意な短縮がみられた。鉄イオンについても同様に 50、100、200、400、800、1000Gy の線量で照射を行い寿命を測定した。400Gy までは有意な寿命の短縮はみられず、800、1000Gy と線量依存的な寿命の短縮がみられた。凍結した試料は来年度に遺伝子の発現解析等を行う予定である。

a. 早大先端生命医科学センター (Center for Advanced Biomedical Sciences, Waseda University)

b. 放医研放射線影響研究部 (Department of Radiation Effects Research, National Institute of Radiological Sciences)

臓器間の DNA 損傷耐用能の違いから迫る 「宇宙放射線克服ストラテジーの基盤構築」

Analysis of the difference in radiation tolerability among organs;
toward the development of strategies against space radiation
(18J203)

原田 浩^a、小林 稔^a、鶴岡 千鶴^b、柿沼 志津子^b

Hiroshi Harada^a, Minoru Kobayashi^a, Chizuru Tsuruoka^b, Shizuko Kakinuma^b

Abstract

Several lines of research have reported that radiation tolerability is different among organs; the notion is known as the so-called Bergonie-Tribondeau's law. However, it remains largely unclear how and why the efficiencies of both generation and repair of DNA damage are influenced by tissue microenvironments. In our project, we aim to analyze the diversity of the radiation-induced DNA damage responses among major organs by the use of genetically-engineered mice which enable us to monitor DNA double-strand breaks in real-time. In addition, we aim to identify novel gene networks responsible for the diversity. A goal of our project is to comprehensively understand the impact of space radiation on our body for the development of strategies to overcome space radiation.

(a) 研究の目的とバックグラウンド

宇宙環境を積極的に活用しようとする試みは、居住空間の拡大のみならず、宇宙科学という複合的学術領域から新たな知見を得、そしてそれを「健康・長寿社会の実現」に昇華させる極めて重要な意味を持つ。そして宇宙科学の発展は、究極的に「サステイナブルな世界（持続可能な世界）の構築」に繋がると期待される。しかしながら、宇宙空間ではオゾン層や大気などがないため、我々のカラダは宇宙放射線に晒されてしまう。X線等の単一線源を用いた過去の研究から、放射線に対する感受性の高い臓器などがベルゴニー・トリボンドーの法則として類推さ

れているが、重粒子線や様々な線種を含む宇宙放射線による生体への影響は完全には解明されていない。

我々はこれまでの研究を通じて、DNA二重鎖切断部位（DNA DSB）を可視化できる遺伝子改変マウスとして、DNA DSBに集積する特性を持つ p53 binding protein 1 の M ドメイン（53BP1M）と緑色蛍光タンパク質 EGFP の融合蛋白質を全身で発現する遺伝子改変マウス（EGFP-53BP1M ノックインマウスと命名）を作成した。また、細胞の放射線抵抗性を誘導する新規遺伝子（IDH3、LY6e、UCHL1、PER2）を同定し、各遺伝子の臓器特異的コンディショナルノックアウト（cKO）マウスを作製してきた。これらの成果を基盤に本研究で我々は、（1）EGFP-53BP1M ノックインマウスに宇宙放射線を模した放射線（具体的にはまず鉄線）を照射し、放射線に強い臓器と弱い臓器を *in vitro*、*in vivo* 双方の実験を組み合わせで明らかにする。また、（2）放射線抵抗性関連遺伝子の cKO マウスに放射線を全身照射し、遺伝子ノックアウトによって個体レベルの放射線感受性が低下する臓器・組織を絞り込む。もって、個体レベルの放射線抵抗性・感受性を予測するために、放射線感受性関連遺伝子の発現レベルを解析すべき臓器と遺伝子を同定する。

以上の研究を通じて我々は、宇宙環境の利用で想定される諸問題の中から、宇宙放射線被曝を克服する礎を築くことを目指す。

(b) 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

EGFP-53BP1M ノックインマウスの心臓、肝臓、腎臓、脾臓、肺、脳、尾のそれぞれから樹立した不死化細胞に対して、500MeV の Fe イオンビームを 2Gy 照射する実験を 2 回実施した。各実験では、照射後のタイムコースを取るために 4 回照射を行った。

また、53BP1M-EGFP マウスに対して 500MeV の Fe イオンビームを 4Gy 全身照射する実験を 1 回実施した。6 匹のマウスに対する照射を 2 回、計 12 匹のマウスを用いる実験を実施した。

(c) 解析結果

EGFP-53BP1M ノックインマウスの各組織より樹立した不死化細胞に対して、Fe イオンビーム 4Gy を照射し、照射後の EGFP-53BP1M の foci 数を経時的に計測し、2 重鎖切断の経時的な変化について観察した。各条件につきおよそ 100 個の細胞核内の foci 数をカウントした。

その結果、心臓や脳から樹立した細胞は、他の臓器から樹立した細胞と比較して、照射約 1 時間後に観察される最大値の foci 数が、他の細胞と比較して多かった。その一方で、心臓、脳から樹立した細胞は、Fe イオンビーム照射照射 4 時間後まで foci 数の減少が観察されたが、肺や尾から樹立した細胞では foci 数の減少が見られなかった。

Fe イオンビームだけでなく、 γ 線でも同様の実験を行ったところ、EGFP foci 数の最大値は、Fe イオンビームと同様、心臓と脳から樹立した細胞で多い傾向を示したが、すべての臓器から樹立した細胞において、時間経過による EGFP foci 数の減少が確認された。以上の結果は、線種の違いによって組織の DNA 損傷修復応答が違うことを示唆している。

EGFP-53BP1M ノックインマウスに Fe イオンビームを全身照射し、各組織における EGFP foci 数の計測は現在解析中である。

動物実験が、照射時間の割り当てが 2 回から 1 回に減ったため、実験回数が減ったものの、実験はおおむね予定通り進行している。

-
- a. 京大院 生命附属放生研 がん細胞生物学
 - b. 放医研 放射線影響研究部

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 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 comparing to ground based experiment using HIMAC..

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。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度は、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を行った。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-sequece 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、時間的变化や、宇宙サンプルでの発現変化について、解析する予定である。

3. 今年度の研究内容

今年度の研究は、宇宙放射線の粒子線のなかでも、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H2AX遺伝子の野生型細胞、ヘテロ、ホモについて、Fe線(500 MeV/u)で、0.2Gy, 1Gy, 3Gyで照射実験を行った。また同様の実験を陽子線(230 MeV/u)でも行った。また、これらのサンプルは現在、凍結中である。平成29年7月に回収された生細胞についても同様の実験を行い、凍結による影響の補正に用いることとした。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行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

ISSに4年4か月冷凍保存したマウスES細胞および、HIMACでFe線、3Gyで照射後、融解し、培地で0、2時間、8時間培養した。RNAを抽出し、RNA Seqで発現を解析した。その結果、重粒子線照射で発現の増強する遺伝子を選出した。その中でDNA修復、細胞分裂調節などに関連する遺伝子を3種選び、宇宙サンプルと比較した(図1)。

全体にFe3Gy、あるいは宇宙線により、発現が顕著に上昇する遺伝子は5-6万遺伝子のなかでも少なかった。その中でDNA損傷などのストレスに応答する遺伝子が2種類、また細胞周期に関する遺伝子が発現レベルが低い、差がみられた。地上に比して増加している量をFe3Gy照射と比較したが、遺伝子により、異なることが分かった。

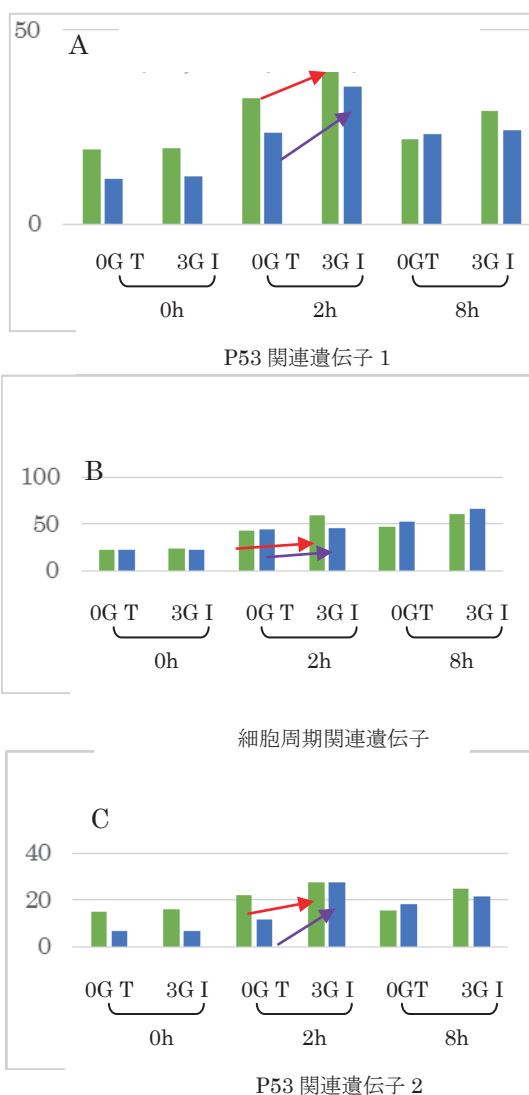


図1. Feで3Gy, 0Gy照射したマウスES細胞を0, 2, 8時間培養後、RNAを抽出して、遺伝子発現をRNA sequencingにより解析した(0G, 3Gの緑バーで示した)。ISSで4年4か月冷凍した細胞から0, 2, 8時間場いいようしたものは、I(青バー)で示した。地上で保存した細胞(地上コントロール)はT(つくば)で示した。

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

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

「重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発」
—心房細動モデルに対する炭素線の効果—
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: The effects of targeted external heavy ion beam irradiation (THIR) for atrial fibrillation (AF) is not well understood. THIR modulation on the electrophysiologic and neural remodeling of AF model are investigated.

Methods: Forty-months-aged older rabbits with hypercholesterolemia (HC) are used (n=16). Single irradiation of 15Gy carbon beam was applied on the atrium using an accelerator (HC+THIR group, n=8). Eight rabbits without THIR as controls (HC group, n=8). Each 4 rabbit from the 2 groups were used for the in-vivo for electrophysiologic study, and the other 4 rabbits were used for the optical mapping study. Immunocytochemical analysis was performed in the atrium for connexin43/40 (Cx43/40), growth-associated protein 43 (GAP43), and tyrosine hydroxylase (TH).

Results: Immunoreactive Cx43 signals were increased by 36.2%, and Cx40 signals were increased by 42.1% of the HC+THIR group compared with that of controls (p<.05). Nerve density stained by GAP43 signals were not changed between 2 groups, however TH signals were decreased by 12.9% and 21.2% of the HC+THIR group compared with that of controls (p<.05). The AF vulnerability in Langendorff-perfused hearts was 87.5% in the

HC group, however induced with only 12.5% in the HC+THIR group.

Conclusion: Carbon ion significantly reduced vulnerability to AF in hypercholesterolemic aged rabbits, probably via the mechanism in the recovery of gap-junction and reduction of sympathetic hyperinnervation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

H29 年度は高脂血症により誘発される心房細動 (AF) モデルを用いて、単回重粒子線照射 (targeted heavy ion irradiation ; THIR) による心房細動 (AF) の抑制作用を明らかにしてきた。しかし、そのメカニズムについては明らかではない。H30 年度は電気生理学的および神経モデリングに対する照射の影響を検討した。

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。生体電気生理学検査による評価では、AF 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。加算平均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

方法: 40 ヶ月齢の高齢ウサギを使用し、高脂質コレステロール食 (Purina 5321, 0.5% cholesterol [Wako Co], 10% coconut oil [Yeali co]) を 8 週間給餌した (n = 16). 加速器 (HIMAC, Chiba, Japan) を用いて、左房 (LA) に対して炭素線 15Gy を単回照射した (HC+THIR 群, n=8). THIR を施行しない 8 匹のウサギを対照群として使用した (HC 群, n=8). 両群から各 4 匹を生体電気生理学実験で、残り 4 匹をランゲンドルフ灌流光学マッピング実験に使用した。免疫組織染色は、左房/右房 (LA/RA) における Cx43, connexin40 (Cx40), growth-associated protein 43 (GAP43), tyrosine hydroxylase (TH) について行った。

4. 今年度の研究結果

血清コレステロールレベル(mg/dL)は、HC+THIR 群で 1209±431, 対照群で 1218±392 であった (p=n.s). 超音波心臓検査 (UCG) 所見のパラメータは両群に有意差はなかった。加算平均心電図検査(SAECG)によって検出された心房遅延電位 (ALP) は、HC + THIR 群で root mean square voltages in the last 30 ms (RMS 30ms, μ V) の有意な増加をもたらした(2.3 +/- 0.6 vs 対照群 1.4 +/- 0.6), しかし filtered P-wave duration (FPD) の変化は認められなかった。

免疫染色による Cx43 シグナルは HC + THIR 群の RA において対照と比較して 36.2%増加し、Cx40 シグナルは 42.1%増加した (p < 0.05)。GAP43 シグナルによって染色された神経密度は 2 群間で変化は認められなかったが、TH シグナルは対照群と比較して HC 群+ THIR 群の LA 群で 12.9%, RA 群で 21.2% 減少した (p < 0.5)。

Langendorff-hearts を用いた AF 易誘発性はプログラム刺激または高速ペーシングによって評価した。HC 群では心房頻拍が 87.5% で誘発されたかあるいは自然発生した、いっぽう HC + THIR 群ではわずか 12.5%のみ

で誘発された。

5. 結語

炭素イオンは、ギャップ結合の回復および交感神経過増生を減少させるメカニズムを介して、高齢ウサギの高コレステロール血症に惹起される AF に対して脆弱性を有意に減少させた。

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

Amino M, Yoshioka K, T Kamada, Y Furusawa. The Potential Application of Heavy Ion Beams in the Treatment of Arrhythmia: The Role of Radiation-Induced Modulation of Connexin43 and the Sympathetic Nervous System. International Journal of Particle Therapy. 2018. Vol. 5, No. 1, pp. 140-150.

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
(18J294)

川野光子^a、三浦太一^a、高橋慶子^a、中山文明^a
M. Kawano, T. Miura, K. Takahashi, F. Nakayama

Abstract

The clinical application of carbon ion (C-ion) beams is one of most effective and safety cancer therapy. Because C-ion beams are concentrated to irradiate pancreatic carcinoma in the upper abdomen. However, this radiotherapy potentially causes adverse reactions in the gastrointestinal tract. Some of fibroblast growth factor (FGF) have protective effects against radiation injury. FGF1 is a candidate radioprotector for radiation-induced intestinal damage. FGF1/CPP-C chimeric protein was created to enhance the intracellular signaling mode of FGF1 instead of FGFR signaling. The present study investigated the protective effects of FGF1/CPP-C on the intestinal adverse reactions of C-ion radiotherapy.

FGF1/CPP-C was administered intraperitoneally to BALB/c mice 12 h before total body irradiation (TBI) with low-LET C-ion (17 keV/lm) at 6–8 Gy. Several radioprotective effects were examined in the jejunum.

The FGF1/CPP-C treatment promoted crypt survival after C-ion irradiation at 8 Gy significantly more than the FGF1 treatment. FGF1/CPP-C also inhibited C-ion radiotherapy-induced apoptosis and reduced γ H2AX foci in crypt cells. However, FGF1/CPP-C inhibited the downstream signaling pathways of FGFRs and suppressed the activation of cell-cycle regulatory molecules in the intestine until 4 h after TBI. These results suggest that the intracellular signaling mode of FGF1/CPP-C attenuates the intestinal adverse effects of C-ion radiotherapy.

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、重粒子線による正常組織障害を予防・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。申請者が所属する研究チームでは、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), 4)}。また、FGF1 の細胞内移行を増強することを目的として作製したキメラタンパク質 FGF1/CPP-C が、ガンマ線による放射線障害を軽減することが示された³⁾。そこで、本研究課題では、重粒子線照射時における正常組織障害に対しても FGF1/CPP-C 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。マウスの全身に低 LET 領域の炭素イオン線を照射し、重粒子線腸管障害マウスモデルを作製した。このモデルを利用して、重粒子線による正常組織障害に対し、FGF1/CPP-C が防護効果を有するか解析し、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. 昨年度までに得られている結果

ガンマ線による腸管障害に対し防護効果を有する FGF1/CPP-C 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クリプトアッセイにより検討したところ、FGF1/CPP-C を照射 12 時間前に投与することで高い防護能を示した。

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、FGF1/CPP-C 投与群では、濃度依存的にクリプトあたりのアポトーシス細胞の減少がみられた。

γ -H2AX 染色により DNA 二重鎖切断頻度を評価した結果、FGF1/CPP-C 投与群では γ -H2AX 陽性細胞数が有意に減少した。

3. 今年度の研究内容

FGF1 または FGF1/CPP-C 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, 17 keV/um) 8.0 Gy

を照射し、重粒子線による腸管障害に対する防護効果について、そのメカニズムを検討すると同時に、再現性の確認を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

(1) DNA 二重鎖切断の再検討

昨年度までの実験結果から、細胞内移行能を増強したキメラタンパク質 FGF1/PPP-C の投与により、重粒子線による腸管障害が軽減され、それらがクリプトあたりのアポトーシスおよび DNA 二重鎖切断の頻度の減少に起因していることが示唆された。今年度は DNA 二重鎖切断対し FGF1/PPP-C がその修復効果を有するかどうか再検討するため、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、クリプトあたりの DNA 二重鎖切断の頻度を再度評価した。照射後 6 時間目までにおいて、FGF1/PPP-C 投与群では、クリプト当たりの γ -H2AX 陽性細胞数は有意に減少したのに対し、FGF1 投与群では、照射後 4 時間目以降の減少は見られなかった。以上の結果から、FGF1/PPP-C は炭素イオン線 8.0 Gy 照射による DNA 二重鎖切断を照射後早い段階で修復し、クリプト細胞の生存率を上昇させることで、炭素イオン線による腸管障害の修復を促進している可能性が示唆された。

(2) 細胞周期および DNA 損傷修復に対する検討

炭素イオン線による腸管障害に対する FGF1/PPP-C の防護効果において、そのメカニズムを総合的に理解するために、以下の検討を行った。

①細胞内シグナル伝達経路について

照射後 2 時間、4 時間、6 時間目の空腸サンプルを用い、タンパク質レベルで解析した。FGF1 投与群では照射後 4 時間目まで FGF 受容体を介した MAPK 経路 (Raf-MEK-Erk1/2, JNK および p38) が活性化されていたのに対し、FGF1/PPP-C 投与群では照射後 4 時間目までは活性化が見られず、6 時間目以降に活性化が見られた。

②細胞周期に対する検討

照射後 4 時間目の空腸サンプルを用い、mRNA およびタンパク質レベルにおける細胞周期の制御に係わる分子の発現および活性化状態を検討した。mRNA を用いたアレイ解析により網羅的に

検討した結果、炭素イオン線の照射により、細胞周期における G2/M 期移行に係わる遺伝子群の発現減少および G2/M 期移行を阻害する遺伝子群の発現上昇が確認された。しかしながら、FGF1/PPP-C の投与によりそれらが大きく変化することはなかった。一方、ウェスタンブロッティングを用いたタンパク質レベルでの解析では、FGF1/PPP-C 投与群において G2/M 期移行に係わる分子の活性化が抑制されていることが示された。一方、FGF1 投与群では細胞周期の進行に寄与する分子群の活性化が確認された。

③DNA 修復について

照射後 4 時間目の空腸サンプルを用い、mRNA およびタンパク質レベルにおける DNA 修復の制御に係わる分子の発現および活性化状態を検討した。mRNA を用いたアレイ解析により網羅的に検討した結果、炭素イオン線の照射により DNA 修復経路のうち Homologous Recombination 経路に係わる遺伝子群の発現上昇が確認され、FGF1/PPP-C 投与群では FGF1 投与群に比べてさらにそれらの発現が上昇することが示された。一方、ウェスタンブロッティングを用いたタンパク質レベルでの解析では、照射群・FGF1 投与群・FGF1/PPP-C 投与群間での変化は見られなかった。

以上の結果から、FGF1/PPP-C は FGF 受容体を介したシグナルを抑制するとともに、G2M 期移行を阻害することで細胞増殖活性を抑制することが示唆された。さらに、DNA 損傷修復を促進し、腸管クリプト細胞の生存を促進することで、炭素イオン線による放射線障害から腸管を防護することが示唆された。

参考文献

- 1) Nakayama et al. J Biol Chem. 2011; 286: 25823-25834.
- 2) Nakayama et al. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2013; 85: 477-483.
- 3) Nakayama et al. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2014; 88: 377-384.
- 4) Kawano et al. Adv Radiat Oncol. 2016, 1: 170-181.

^a 放医研・放射線障害治療研究部

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 (3 年目)

(c) マシントイム 4 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 (Bmax)、受容体親和性 (Kd)、トレーサーと受容体の二分子結合定数 (kon) 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 Bmax 及び Kd 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/μm, 1 Gy/min)
マシンタイム 4 回 (4 回目は、2/1 実施)
炭素線照射後の MK-801 の照射後投与実験

4. 今年度の研究成果と解析結果

前年度までの受容体実験結果から、炭素照射 24-48h 後にかけて壊死に関与する NMDA 受容体の活性化が生じていることが判明した。また NMDA 受容体阻害剤を照射 30 分前に投与することにより、照射による腸管クリプト数の低下を有意に防護することが明らかとなった。これらの結果から、NMDA 受容体の活性化は比較的緩やかに進行することが判明したことから、NMDA 受容体阻害剤である MK-801 を照射 30 分後投与し、腸管クリプト数だけでなく腸管絨毛長の画像解析を実施した。MK-801 を照射 30 分後投与に投与したことにより、コントロール群に比べ炭素線 12Gy 照射群では、Duodenum (十二指腸)、Jejunum (空腸)、Ileum (回腸) において放射線感受性の違いが見られた。また最も感受性の高かった Duodenum は、照射 30 分前投与群、30 分後投与群においても有意な放射線防護作用が認められ、Jejunum においても有意な放射線防護作用が認められた。さらに現在解析中であるが、受容体解析の結果から照射 12 時間後でも防護作用が認められるのかについて検証を実施している。

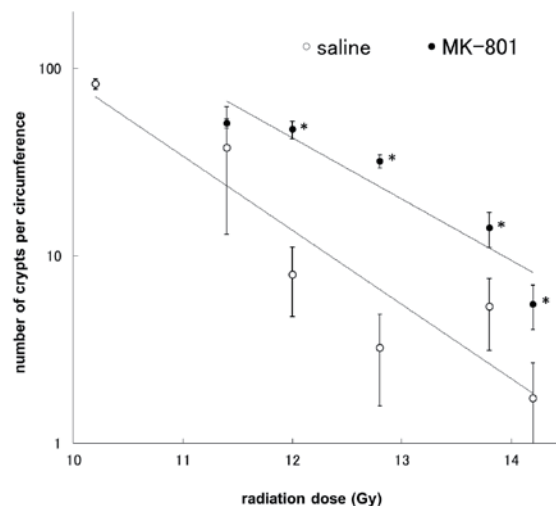


Fig. 1 炭素線照射後の腸管クリプト細胞数に与える NMDA 受容体阻害剤の影響

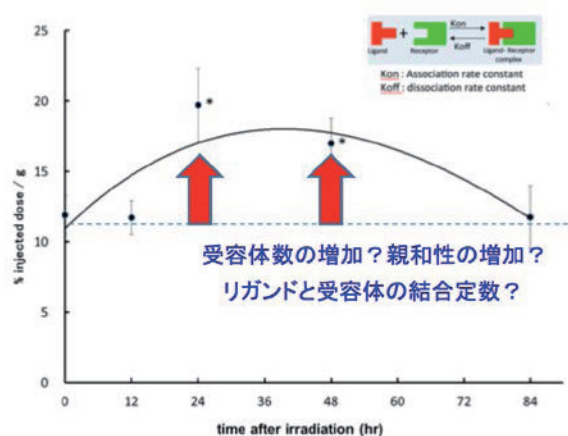


Fig. 2 炭素線照射後の腸管の ^3H -MK801 の in vivo 集積動態

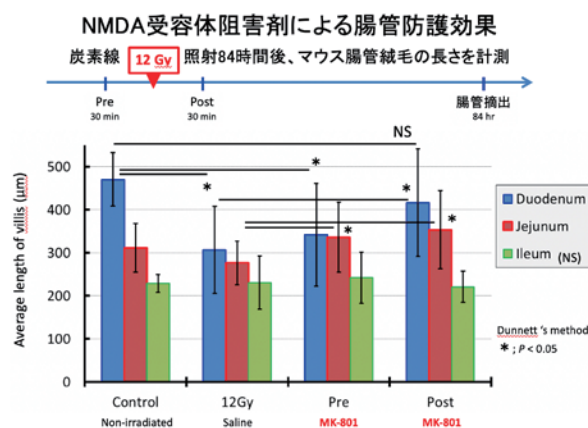


Fig. 3 腸管絨毛長に対する炭素線照射後の MK801 の防護効果

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 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 basic data about the biological effects of 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に、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切の課題である。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を作製し、組織学的変化および機能変化を詳細に調べることで、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

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^{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⁴⁾を明らかにしてきた。これらの結果を踏まえ、昨年度は組織培養切片の重粒子線照射による影響を調べるために、組織培養切片の照射法を確立することとした。シリコン樹脂で数種類の押さえを作成し(図1)。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2)。この方法による照射では、半数がコンタミネーションしてしまい、正確な解析を行うことが出来なかった。

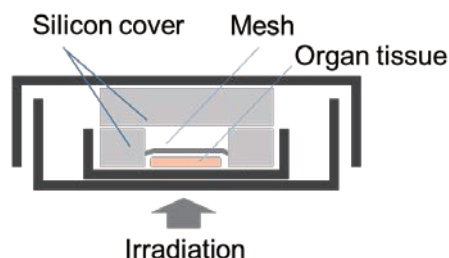


図1 器官培養切片を水平ビームにて照射した際の固定の様子



図2 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

3. 今年度の研究内容

1) 組織切片培養

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、培養を継続した。

2) 照射方法の確立

切片の厚みおよびビームの飛程から水平に設置しても切片の全エリアに照射されると判断し、試料を水平のまま照射に乗せて照射した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度は1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。その後、筆頭研究者が産前休暇に入ったため、これらのサンプルはまだ未解析である。復職後（2019年4月を予定）、早急に解析を行い、次に予定している動物実験につなげていきたい。

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

Osteosarcoma (OS) represents the most frequent primary malignant bone tumor in children and adolescents, with poor overall-survival rates observed in cases involving non-resectable tumors and advanced metastatic disease. Given the deleterious effects of photon-beam radiation in the treatment of OS, in this study, we evaluated the efficacy of combined use of carbon-ion radiation (IR) and zoledronic acid (ZOL) to increase the radiosensitivity of OS cells and OS-cell-derived tumors. Our *in vitro* results indicated that combined ZOL+IR treatment of KHOS and U2OS cells, as well as an OS-patient-derived cell line, significantly inhibited OS-cell proliferation by arresting cell cycle progression and initiating apoptosis. Additionally, *in vivo* results in an orthotopic mouse model of OS revealed that IR+ZOL treatment attenuated tumor growth and dimension relative to controls or treatment with IR alone. Moreover, we observed that ZOL+IR treatment inhibited OS-cell motility, invasion, and angiogenic potential to a degree greater than that observed following treatment with IR or ZOL alone, and that this activity was associated with changes in the phosphorylation of proteins involved in critical signaling pathways related to cell proliferation. Furthermore, we found that ZOL treatment upregulated the expression of the tumor suppressor microRNA (miR)-29b, with *in vitro* and *in vivo* analyses revealing that miR-29b overexpression suppressed the epithelial–mesenchymal transition, thereby inhibiting OS-specific metastatic potential. These results demonstrated the synergistic effects of ZOL-mediated increases in the radiosensitivity and chemosensitivity of OS cells and miR-29b upregulation, with these activities resulting in inhibition of OS-cell proliferation and metastasis. Our findings suggest ZOL+IR treatment combined with miR-29b as a potential therapeutic approach and strategy for OS patients

Background and Objectives

Currently, bisphosphonates comprise the most important class of inhibitors of osteoclast-mediated bone resorption and are used extensively for treating skeletal diseases, such as Paget's disease, postmenopausal osteoporosis, and tumor-induced osteolysis. Zoledronic acid (ZOL), a third-generation nitrogen-containing bisphosphonate, is an inhibitor of osteoclast-mediated bone resorption, with demonstrated efficacy in treating bone metastases in cancer patients with breast, prostate, lung, and other solid tumors.

MicroRNAs (miRNAs) are a class of small, endogenous, noncoding RNA that can regulate gene expression at the posttranscriptional level by inhibiting mRNA translation by inducing its degradation. Recent studies indicate that various biological and pathological processes, including cell proliferation, differentiation, and apoptosis, can be caused by mRNA dysregulation. Growing evidence suggests that some miRNAs, including miR-31, miR-181, miR-324-3p, and miR-214, are related to radioresistance or chemoresistance; however, the mechanisms associated with this miRNA-mediated resistance remain largely unknown.

In this study, we found that among the miRNAs frequently

dysregulated in human cancer, miR-29b, which is upregulated following ZOL or carbon-ion treatment, is of great interest due to its potential for therapeutic applications. Several additional miR-29b targets, including the anti-apoptotic protein induced myeloid leukemia cell-differentiation protein, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), DNA methyltransferase 3A and 3B, extracellular matrix proteins, collagen, and cell cycle regulators, might contribute to malignant phenotypes and metastatic progression. Furthermore, target prediction suggested that miR-29b influences cancer chemosensitivity or radiosensitivity by targeting Akt, activation of which represents a frequent event in cancer that correlates with outcome. Immunohistochemical identification of phosphorylated Akt (p-Akt) is associated with worse prognostic variables and outcomes, and previous studies demonstrated that inhibition of the PI3K–Akt pathway sensitizes cancer cells to the apoptotic effect of chemotherapy *in vitro* and *in vivo*. Based on these findings, we investigated the synergistic effects of synthetic miR-29b on OS-cell proliferation, apoptosis, and metastatic potential and explored the sensitizing molecular pathways that underlie or counteract miR-29b function in combination with carbon-ion therapy and ZOL administration.

Results

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

ZOL+IR treatment produced significantly greater antitumor effects on KHOS and U2OS cells as compared with either treatment alone according to trypan blue staining and BrdU and clonogenic survival assays.

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. The intensity of the cleaved PARP-1 band increased up to 48 h after exposure to ZOL and carbon beam.

Overexpression of miR-29b inhibits OS-cell proliferation and promotes apoptosis

We then analyzed miR-29b expression in 10 pairs of OS tissues and matched adjacent histologically normal tissues by qRT-PCR. We found that the average miR-29b-expression level was significantly lower in tumor tissues as compared with that observed in non-malignant tissues. To determine whether miR-29b is involved in regulating ZOL-mediated OS-cell radiosensitivity, we treated OS cells with ZOL and the result indicated that ZOL treatment upregulated miR-29b expression. Transfection efficiency of miR-29b mimics was evaluated using RT-PCR and transfection with the miR-29b mimic significantly increased the expression level. Subsequent assays revealed that miR-29b overexpression inhibited OS-cell growth at 72-h post-transfection in 3D cultures and increased OS-cell

apoptosis.

miR-29b regulates IR-mediated inhibition of OS-cell proliferation and EMT-related signaling pathways

To determine whether miR-29b overexpression increases radiosensitivity and/or chemosensitivity, OS cells were transiently transfected with control miRNA or miR-29b mimic, followed by a assessment of proliferation, survival and apoptosis rates. We found that combined miR-29b overexpression and ZOL+C-ion treatment inhibited the cell viability and survival fraction and induced significant OS-cell apoptosis relative to levels observed in controls according to changes in caspase-3/7 activity. Because we observed miR-29b-mediated reductions in OS-cell migration, we evaluated miR-29b-mediated changes in levels of EMT-associated proteins *in vitro* and *in vivo*. Western blot and transwell assays revealed that miR-29b overexpression increased levels of the epithelial marker E-cadherin and decreased the mesenchymal marker vimentin in EMT markers following transfer of miR-29b-overexpressing ZOL+C-ion treated OS cells.

Fig1. The radiosensitizing effects of ZOL on OS cells treated with IR

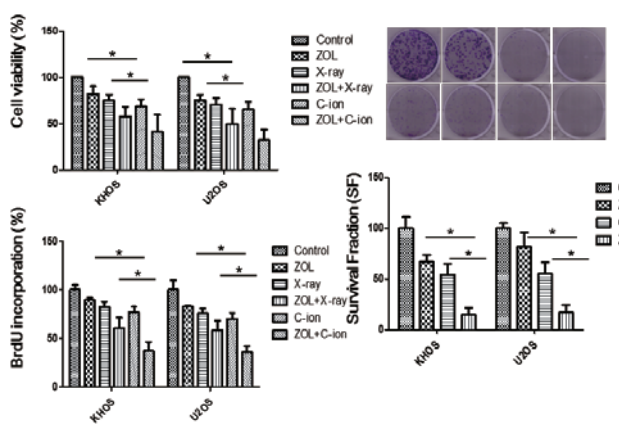


Fig2. Effects of ZOL and IR on OS-cell apoptosis

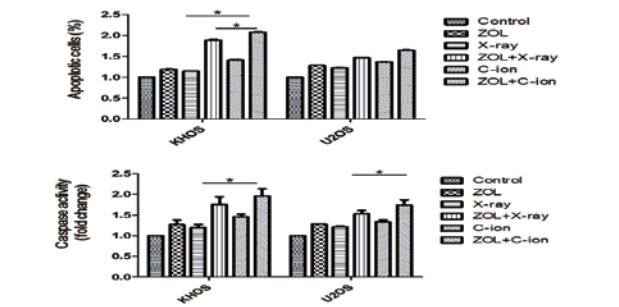


Fig3. Effects of miR-29 overexpression on OS cells in vitro

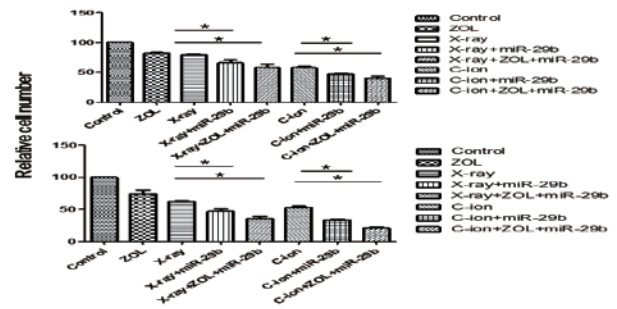
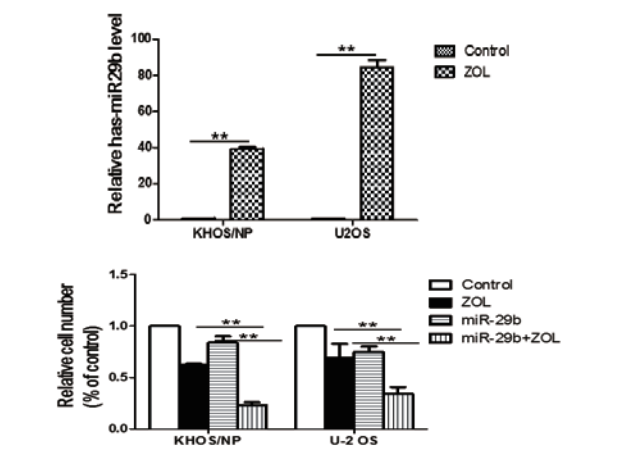
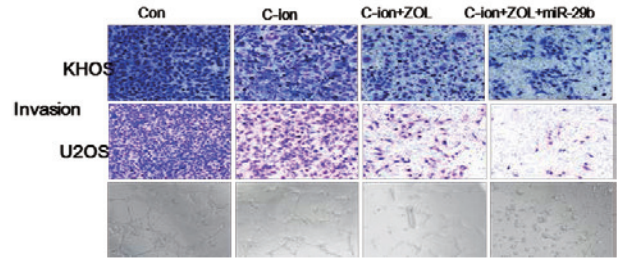


Fig4. Modulation of miRNA expression affects ZOL+IR treatment sensitivity



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 novel insight into a strategy wherein miRNA overexpression combined with ZOL-mediated chemosensitivity or radiosensitivity increased the efficacy of OS-specific treatment. However, it should be acknowledged that such an approach might preferentially identify miRNAs influential in determining chemosensitivity across tumor types, and might not identify those miRNAs exhibiting a cancer-specific influence on ZOL-mediated responses. Although these findings provide an important contribution to understanding the mechanisms associated with cancer-cell response to therapeutic agents, it should be recognized that a comprehensive understanding of the biologic determinants of chemotherapeutic responses will ultimately require the incorporation of additional variables, such as DNA sequence and copy number, mRNA-expression profiles (vs. predicted mRNA targets), and protein levels and posttranslational modifications. Our data contribute to the growing body of evidence suggesting that miRNAs have potential utility as personalized-medicine biomarkers of cancer-cell response to therapy and, moreover, might also represent viable therapeutic targets to increase cancer-cell chemosensitivity.

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

重粒子線による腫瘍再酸素化の病理組織学的評価による基礎研究
Basic research for histopathologic analyses of tumor oxygenation by heavy-ions
(18J315)

鵜澤玲子^a、鈴木基史^{a,b}、平山亮一^a
Akiko Uzawa^a, Motofumi Suzuki^{a,b}, Ryoichi Hirayama^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. Furthermore, slices of the tumor were prepared, then the number of blood vessels was counted. The density of blood vessel was calculated. The SCCVII tumor reoxygenated 30 h after neon-ions, the degree was the largest than the others. The change of density of blood vessel was not depending on radiation types. The involvement of vessel density in reoxygenation by neon-ions at 30 h seems to be small.

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などの微小環境変化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、血管新生ならびに腫瘍内代謝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。前課題で遂行した細胞生存率から求めた腫瘍内低酸素分画の算出を継続し、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

前課題では、6cm に拡大した He-、C-、Ne-SOBP ビームの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 細胞塊へ局所照射し、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 12, 50 ならびに 93 keV/μm である。統計的な信頼度は十分ではないが、Paired survival curve assay による HF の算出が行えた。

3. 今年度の研究内容

本年度は前課題からの継続実験を含め、2 つの実験を行った。

実験①: Paired survival curve assay を用いて、腫瘍内低酸素分画を経時的に調べ、重粒子線照射による腫瘍再酸素化を定量する。

実験②: 照射後、腫瘍組織切片を作成し腫瘍血管の密度を求め、腫瘍血管密度と腫瘍再酸素化の関連性を明らかにする。

4. 今年度の研究成果と解析結果

実験①: 図 1 に X 線、He 線、C 線ならびに Ne 線の D₁ 線量を照射 6 と 30 時間後の腫瘍内の HF を示した。照射 6 時間後では、どの放射線照射後であっても腫瘍内に存在する生存細胞のほとんどは低酸素細胞であることがわかった (図 1 左)。よって、照射 6 時間後では腫瘍再酸素化はほとんど観察されなかったことを意味する。一方、照射 30 時間後では全ての放射線照射で腫瘍再酸素化が観察され、特に Ne 線では HF は約 30% まで減少し、Ne 線照射後の腫瘍内に存在する生存細胞の約 70% が再酸素下により、有酸素

状態に変わったことが明らかになった(図1右)。今後は統計解析を行い、照射後の再酸素化とLET依存性の関係を明らかにする予定である。

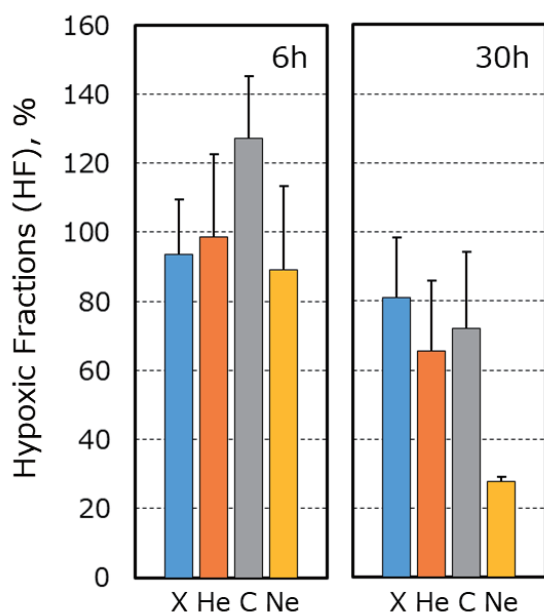


図1 各放射線 D₁ 線量照を照射し、6 または 30 時間経過後に Paired survival curve assay を用いて腫瘍内低酸素領域の割合を算出した。X : X 線、He : He 線、C : C 線、Ne : Ne 線。Mean ± s.e.

実験②：図2にX線、He線、C線ならびにNe線のD₁線量を照射6と30時間後の腫瘍内の血管密度を示した。血管密度は腫瘍断面あたりに観察される血管数から求めた。照射6時間後では、X線を除き、どの粒子線照射後であっても腫瘍内の血管密度には大きな違いが観察されなかった(図2左)。非照射腫瘍と比較しても、大きな違いが見られなかったことから、照射による血管数の増減は無いことが示唆された。非照射サンプルは照射前と照射6時間後では血管密度の変化に有意差はなかった($P > 0.1$)。一方、照射30時間後ではX線を除き、照射6時間後の血管密度と比べて、全ての粒子線照射による血管密度変化は観察されなかった。非照射腫瘍においても、統計的には血管密度は増加していなかった($P > 0.1$)。血管密度をエンドポイントにした場合、放射線照射による血管密度に変化は無かったが、今後、サンプル数を追加し、統計的な解析精度を高める予定である。

今年度は統計的な議論を行うまでの精度は確保できなかったが、次年度以降、データの精度を高める予定である。また、Ne線照射30時間後に見られる腫瘍再酸素化の機序について、腫瘍血管の数については因果関係が小さいように見えるため、次年度以降は腫瘍再酸素化に関与する他の要因を調べていく予定である。

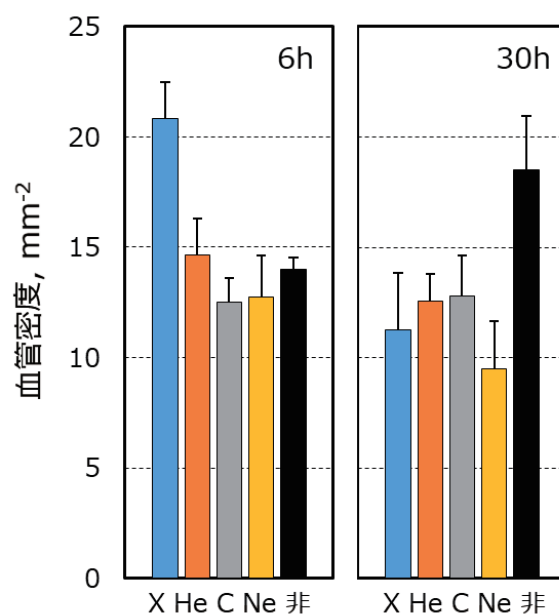


図2 各放射線 D₁ 線量照を照射し、6 または 30 時間経過後に腫瘍内の血管数を単位面積あたりで算出した。X : X 線、He : He 線、C : C 線、Ne : Ne 線、非 : 非照射腫瘍。Mean ± s.e.

a. 量研・放医研 (NIRS, QST)

b. 北大・薬学部 (Pharm, Hokkaido. Univ.)

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, ¹Zhang Miaomiao

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 umbilical vein endothelial cells (Eahy926) and human alveolar basal epithelial cells (A549) were treated with β -glucan for before X-ray or 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 investigate the effect of β -glucan treatment on the heavy ions irradiation induced cells injury.

Activities and results in FY 2018

Human umbilical vein endothelial cells (Eahy926) were cultured in DMEM (high glucose) containing 20% fetal bovine serum (FBS). Human alveolar basal epithelial cells (A549) were cultured in MEM containing 10% 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.

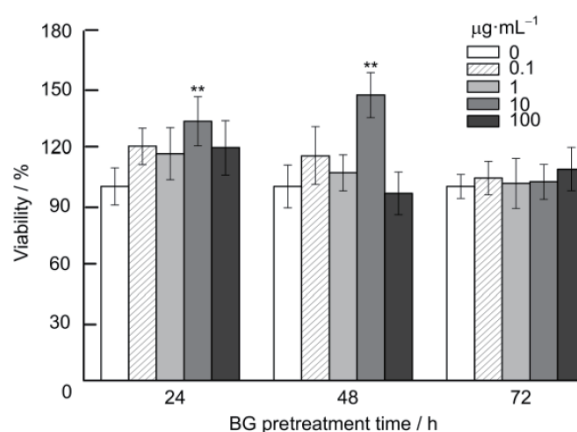


Fig.1 Effects of β -glucan (BG) on survival rates of Eahy926 cells (** p <0.01 vs. control group)

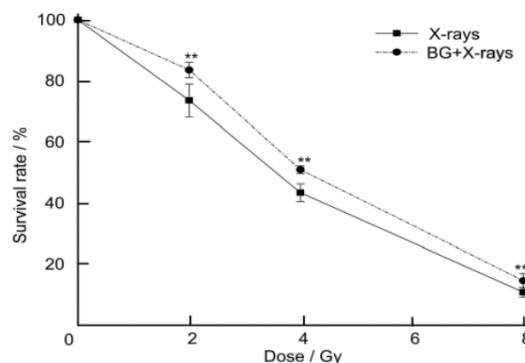


Fig.2 Effects of β -glucan on radiosensitivity of Eahy926 cells (** p <0.01 vs. control group)

No significant toxic effects on Eahy926 cells in the experiments. 10 μ g/mL β -glucan treatment for 24 and 48

h promoted cells proliferation (Fig. 1). According to the MTT experiment results, 10 $\mu\text{g/mL}$ β -glucan was selected and the effect of β -glucan on cell radiation damage was studied for 24 h.

Figure 2 shows the effect of 24 h on the radiation sensitivity of Eahy926 cells after 10 $\mu\text{g/mL}$ β -glucan treatment. β -glucan pretreatment is significantly improved compared to the irradiated group alone.

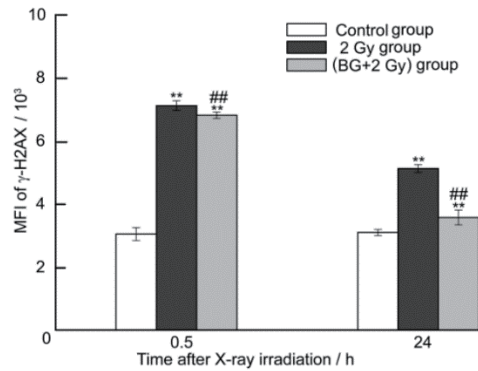


Fig.3 Effects of β -glucan on DNA damage in Eahy926 cells (** $p < 0.01$ vs. control group; ## $p < 0.01$ vs. 2 Gy group)

Fig.3 shows the DNA Double Stranded Break (DSB) after irradiation. β -glucan pretreatment group γ -H2AX level reduction rate(47.61%) is much larger than the reduction rate of γ -H2AX level in the irradiated group alone(27.99%), that is, the repair rate of DNA DSB in β -glucan pretreatment group is higher than irradiation group, indicating that β -glucan pretreatment promotes DNA DSB repair.

The results showed that BG was non-toxic to Eahy926 cells. BG pretreatment could decrease the cell damage caused by X-rays and significantly increase clone survival rates. At 0.5 h and 24 h after irradiation, the DNA damage of the BG pretreatment group were significantly lower than those of the 2 Gy group. At 0.5 h and 24 h after irradiation, the repair rates of DNA damage in the BG pretreatment group were higher than those in the 2 Gy group. The results indicate that BG has a radioprotection effect on Eahy926 cells, reduction of DNA damage and promotion of the repair of DNA damage.

Fig.4 shows the results of survival fraction of A549 after iron ion irradiation with or without 10 $\mu\text{g/mL}$ β -glucan. We found that in this concentration, β -glucan almost have no promotion effect on A549 cells colony formation.

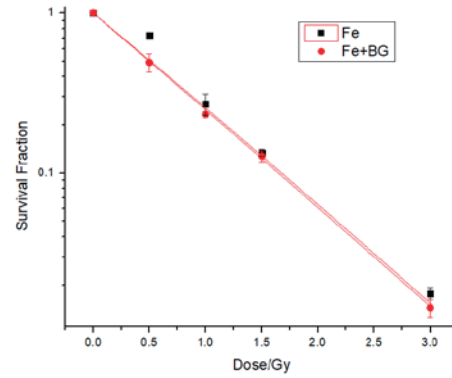


Fig.4 Survival fraction of A549 after iron ion irradiation with or without 10 $\mu\text{g/mL}$ β -glucan

The results showed that the β -glucan treatment have no toxic effects to Eahy926 cells and alleviated DNA damage. The results also demonstrated that β -glucan had protective effects against cell damage induced by X-ray or heavy ions irradiation, but almost no protect effect to A549 cells. So the β -glucan might be useful as a potential agent to protect cells from heavy ion beams and X-ray irradiation. And the mechanisms of these should be further studied both *in vito* and *in vivo*.

1. Lu Dong, Furusawa Yoshiya, Konishi Teruaki, Kobayashi Alisa, Zhang Miaomiao. Protective effects of yeast beta-glucan against the biological damage induced by heavy ion radiation and its related mechanism. 2017 Annual Report of HIMAC Research, (2017.04), Chiba.
2. Lu Dong, Liu Fang, Furusawa Yoshiya, Konishi Teruaki, Kobayashi Alisa, Zhang Miaomiao. Protective effects of yeast beta-glucan against the biological damage induced by heavy ion radiation and its related mechanism. 2018 Annual Report of HIMAC Research, (2018.04), Chiba.
3. Liu Fang, Wang Zhuanzi, Li Wenjian, Wei Wei, Dang Bingrong, Radioprotective effects of beta-D-glucan derived from *Saccharomyces cerevisiae* on human umbilical vein endothelial cells, Journal of Radiation Research and Radiation Proces, 2018, 36(4): 040201(1-7) (in Chinese)

¹ IMP/CAS

² NIRS/QST

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 cell line (T98, U87) and mouse kidney primary culture cells were used. Irradiated cells were plated immediately and cultured in different conditions with different concentration of oxygen. Survival fractions cultured in 3% oxygen conditions were higher than those cultured in normal oxygen conditions in the three kinds of cells. Chromosome aberration frequency by FISH method was analyzed in mouse kidney cells and found that chromosome aberration frequency is lower cultured in hypoxic (1%, 3%) than in 21% oxygen conditions. More over micronuclei frequency in human glioblastoma cells (T98, U87) was analyzed and indicated after radiation, micronuclei frequency cultured in 3% oxygen conditions was lower than those cultured in 1% or normal oxygen conditions. Homologous recombinant (HR) cell frequency in RaDR mice kidney cells cultured in hypoxic conditions is lower than those cultured in normal oxygen conditions. These results indicated after radiation, oxygen condition will be response to chromosome repair fidelity or genomic instability.

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). 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 (~21% 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 clear for hypoxic conditions on DNA repair or genomic instability to high LET radiation such as carbon ion beams.

In this study, human glioblastoma cells and mouse kidney primary cells are used to investigate the cellular responses to oxygen conditions after irradiation with heavy ion beams.

2. Past work until last year

Human Cells (A172, HFL-I, T98G, U87) and mouse kidney primary culture cells were used in 2016. Cells were cultured in 21% 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 conditions, but for A172 and HFL-I cell lines, there are no different cultured in different oxygen concentrations conditions.

Human Glioblastoma Cell lines (T98, U87) and mouse kidney primary culture cells were used in 2017 year. Cells were cultured in 21% or 1% oxygen incubator for 3 days. Then cells irradiated with heavy-ion beams. After radiation, cells were plated and cultured in different oxygen conditions.

Cell cycle was analyzed at 24h or 36h, the results indicated cell cycle distributions cultured in hypoxic conditions is different to normal oxygen conditions.

3. Work for this year

3.1. Materials and methods

3.1.1 Cells: Human Glioblastoma Cell (T98, U87) and mouse kidney primary cells come from RaDR mouse were cultured in a 5% CO₂ incubator with different oxygen conditions (1% and 21%) for three days.

3.1.2 Irradiation: Confluent Cells were irradiated with heavy ion beams accelerated by the HIMAC.

3.1.3 Homologous recombination frequency assay:

To evaluate the homologous recombination frequency, *Rosa26* Direct Repeat-GFP homozygote mouse kidney primary cells were used and the recombinant cells (GFP positive cells) were analyzed by flow cytometry.

3.1.4 Chromosome aberration assay:

Chromosome samples were hybridized in situ with fluorescent whole chromosome painting and analysis chromosome aberrations.

3.2 Results obtained in this fiscal year 2018:

3.2.1. Survival fraction:

This year we also repeated some of survival fractions experiments with Glioblastoma cell lines (T98, U87) irradiated by low or high LET carbon ions. The result showed before radiation, cells cultured in 21% oxygen condition, after radiation, cells cultured in different oxygen conditions. The results showed the survival fraction are higher in 3% hypoxia conditions than those in 21% oxygen conditions.

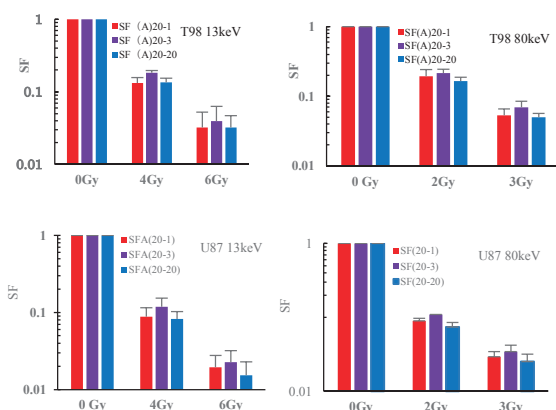


Fig.2. Survival fractions of T98 and U87 cells cultured in different oxygen conditions

3.2.2 Chromosome aberrations analyzed for mouse kidney cells: To clarify chromosome repair fidelity to oxygen condition, Chromosome aberration were analyzed.

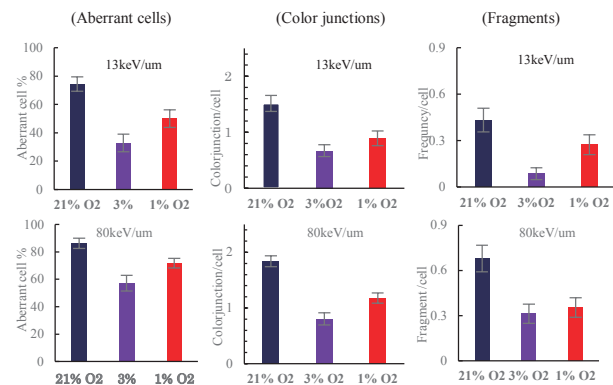


Fig.3. Chromosome aberration cultured in different oxygen conditions after carbon ion radiations

Fig.3. showed the chromosome aberrant, exchange and fragment frequency are lower cultured in hypoxic conditions than cultured in normoxic conditions (21% O₂) after radiations.

3.2.4 Micronuclei frequency

After radiation, micronuclei frequency cultured in 3% oxygen conditions is lower than those cultured in 1% or 21% oxygen conditions in glioma cells.

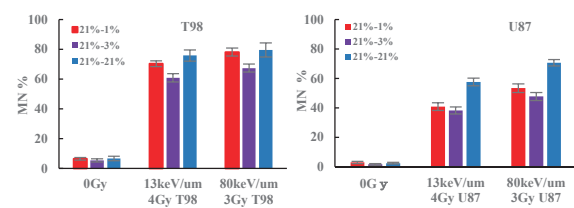


Fig.4. Micronuclei frequency in T98 and U87 cells after cultured in different oxygen conditions.

3.2.3 GFP cell frequency

The irradiated cells were immediately trypsinized and cultured in different conditions with different concentration of oxygen (21%, 3%, 1% O₂) for 7 days and GFP positive cells cultured in 1% or 3% hypoxic conditions are lower than those cultured in 21% oxygen conditions. Results showed in Fig.5.

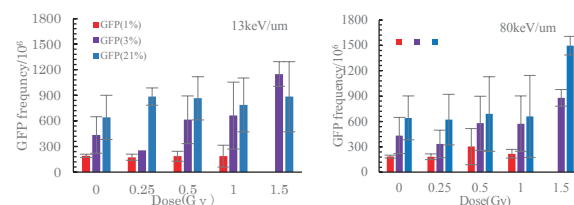


Fig.5. Homologous recombination frequency after cultured in different oxygen conditions.

a) National Institute of Radiological Sciences; National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology.

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

G. Zhou^b, B. Wang^a, R. Hirayama^a, A. Wu^b, W. Hu^b, J. Zhang^b, Z. Guo^b, C. Liu^a, T. Katsube^a, M. Neno^a

Abstract: Ploy MVA was evaluated for its potential to protect mouse from radiation. Treatment of 8 Gy X-ray-irradiated mice with polyMVA increased survival rate to 100% 30 days after irradiation. The best effect was based on adequate absorption of ployMVA by a health mouse intestine. Doses higher than 8 Gy X-rays or 5.5 Gy carbon ions induce serious intestinal injury, which caused impeding absorption of ployMVA. We found simple ployMVA treatment was ineffective in protecting mice from carbon ion irradiation of doses higher than 5.5 Gy. However, the synergistic effect of ployMVA and Amifostine against irradiation deserves further exploration. In the FY 2018, we have plotted a credible survival fraction of the mice exposed to X-ray irradiation, which has laid the foundation for the heavy ion experiments.

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 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 is the only drug approved by the US FDA to reduce the side effects of medical radiotherapy [3]. 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, and it can't effectively treat the ulcers and inflammation induced by ionizing radiation. ployMVA, a commercially available supplement, is formulated with palladium α -lipoic acid complex, which is a kind of nutrition approved by 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 is unclear [4, 5].

2. Summary of the previous year(s)

In previous study we found all mice survived 8 Gy X-rays (Fig. 1), implying that polyMVA is a promising radio-protectant. Neither amifostine nor ployMVA was efficient in protecting mice from 9 Gy X-rays irradiation. However, combining Amifostine with ployMVA is efficient in protecting mice from 9 Gy X-ray, the survival rate was 100% in 30 days (Fig. 2).

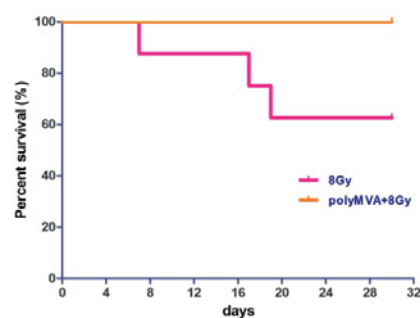


Fig. 1 Survival rates of C57BL/6J mice. Whole body irradiation was performed with 8 Gy X-rays. Dose of polyMVA was 10 ml/kg once a day, and the drug was administrated 4 days before and 4 days after exposure for 8 consecutive days totally.

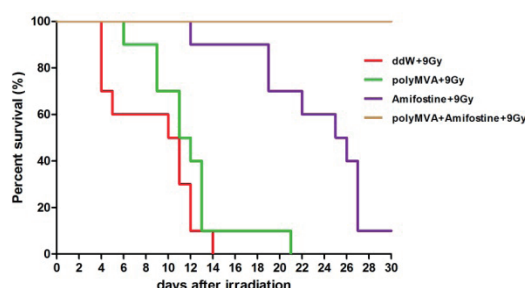


Fig. 2 Survival rates of C57BL/6J mice exposed to 9 Gy X-rays. Dose of polyMVA was 10 ml/kg once a day, and the drug was administrated 4 days before and 4 days after exposure for 8 consecutive days totally. Amifostine (AF) was intraperitoneally injected 1 h prior to whole-body irradiation at a dose of 150mg/kg.

We went to NIRS to perform HI experiments in Nov., 2017. As to the survival rate after 6.5 Gy irradiation, 33.3% in ployMVA group while 30% in control group, no significant difference between the two groups. Similarly ployMVA administration failed to increase the mouse survival rate in 5.5 Gy carbon ions irradiated group (Fig. 3).

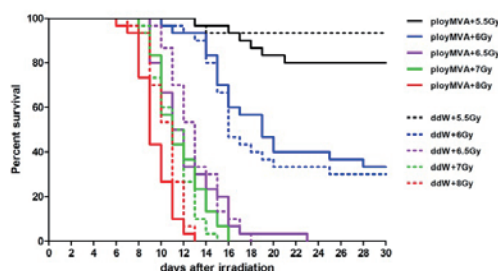


Fig. 3 Survival rates of C57BL/6J mice. Carbon ions were generated by HIMAC. The initial energy was 290MeV/u in a single energy (MONO) ion beam irradiation at LET of 14.1 keV/μm. Whole body irradiation was performed with 5.5 Gy, 6 Gy, 6.5 Gy, 7 Gy, 8Gy Carbon ions. Dose of polyMVA was 10 ml/kg once a day, and the drug was administrated 4 days before and 4 days after exposure for 8 consecutive days totally. All negative control groups were administered double distilled water.

3. Activities and results in FY 2018

In 2018, the heavy ion experiment was not

conducted in NIRS since the funds were not in place. We studied the synergistic effect of ployMVA and Amifostine on the survival of 9 Gy X-rays-irradiated mice. In the past months, we have plotted a credible survival fraction of the mice exposed to X-ray irradiation, which has laid the foundation for the heavy ion experiments in FY 2019.

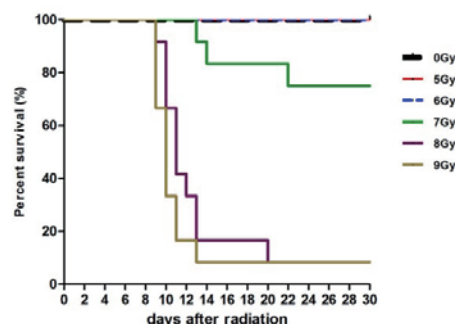


Fig. 4 Survival rates of C57BL/6J mice. Whole body irradiation was performed with X-rays of various doses.

Next step, we will study the radioprotective effect of the combination use of ployMVA with antioxidative Amifostine on the survival of mice exposed to X-rays. If we got positive results about the combined treatment, we will then carry out the study the radioprotective effect of the combined treatment against heavy ion whole body irradiation.

References

1. Hamada N, Imaoka T, Masunaga S, et al. J Radiat Res, 51: 365-383, 2010.
2. Durante M and Cucinotta FA. Nature, 8: 465-473, 2008.
3. Sasse AD, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 64, 784-791, 2006.
4. Sudheesh NP, et al. Food and Chemical Toxicology. 48, 1858-1862, 2010.
5. Sridharan V, et al. Radiat Res. 87(3): 361-366, 2017.

^aNIRS, QST, Japan

^bSoochow University, China

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、田中薫^b、勝部孝則^b、村上正弘^b、下川卓志^b、根井充^b、
越智進太郎^a、西山祐一^a、

Akinori Morita^a, Bing Wang^b, Kaoru Tanaka^b, Takanori Katsube^b, Masahiro Murakami^b,
Takashi Shimokawa^b, Mitsuru Nenoⁱ, Shintaro Ochi^a, and Yuichi Nishiyama^a

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

Abstract

Radiation damage to normal tissues is one of the most serious concerns in radiation therapy, and the tolerance dose of the normal tissues limits the therapeutic dose to the patients. p53 is well known as a transcription factor closely associated with radiation-induced cell death. We recently demonstrated the protective effects of several p53-regulating agents against low-LET X- or γ -ray-induced damage. Although it was reported that high-LET heavy ion radiation ($> 85 \text{ keV}/\mu\text{m}$) could cause p53-independent cell death in some cancer cell lines, whether there is any radioprotective effect of the p53-regulating agents against the high-LET radiation injury in vivo is still unclear. In the present study we verified and confirmed the efficacy of these agents on bone marrow and intestinal damages induced by high-LET carbon-ion irradiation in mice. Vanadate dramatically improved 60-day survival rate in mice treated with total-body carbon-ion irradiation, indicating its effective protection of the hematopoietic system from radiation injury. 5CHQ slightly increased the survival rate after abdominal irradiation, suggesting the moderate relief of the intestinal damage. More detailed investigation is currently in progress to clarify the mechanisms involved in protecting the mice from high-LET radiation.

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、高精度放射線治療が普及しつつある現在も依然として正常組織障害が処方線量の限界、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

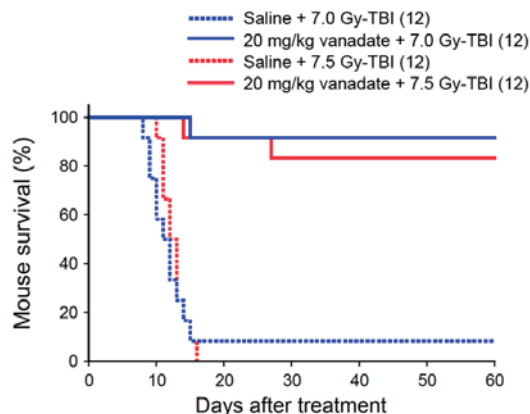
由来培養細胞を用いて明らかにされているが、急性応答において感受性組織となる骨髄や腸管の放射線高感受性を再現できる適切な培養細胞系はなく、マウス個体の生存率および組織解析が最も適切な防護活性評価方法となる。

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、参考文献 1）を、また、腸死に有効な「p53 調節剤」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、参考文献 2）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線（14 keV/ μm ）と、p53 非依存的な致死作用を示した鉄線（189 keV/ μm ）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 年度下半期に行った 2 回の実験では、炭素線（290 MeV/u, mono-beam, LET 14 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 日生存率を観察した（図 1）。



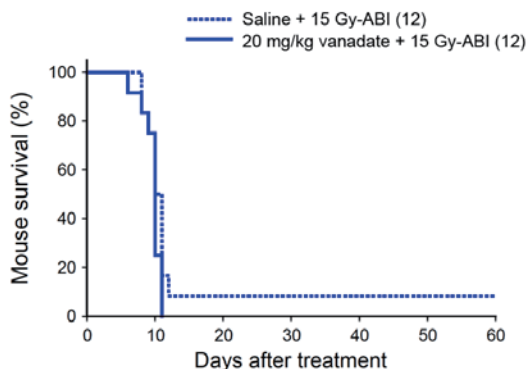


図 1 バナデートによる炭素線照射マウス防護効果

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。上図に示した骨髓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、7.5 Gy では溶媒投与群が 8.3%、0%の生存率に対し、バナデート投与群が 92%、83%生存し、有意な放射線防護活性を示した ($p < 0.0001$)。一方、下図の腸死相当線量の炭素線を 15 Gy 腹部照射 (abdominal irradiation; ABI) したマウスでは、防護効果が認められなかった。

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。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した (図 2)。

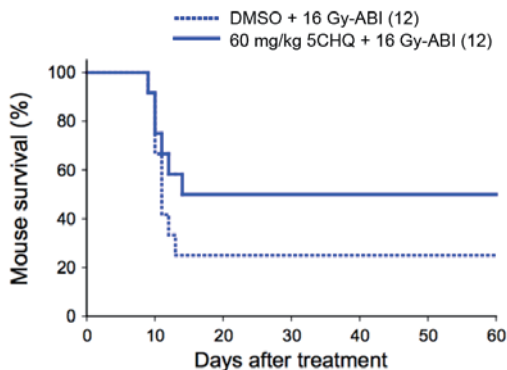


図 2 5CHQ による炭素線腹部照射マウス防護効果

8 週齢の雌性 ICR マウスを用いた (括弧内は匹数)。5CHQ は、照射 30 分前に 60 mg/kg 腹腔内投与した。腸死相当線量の炭素線を腹部照射したマウスでは、溶媒投与群で 25%、5CHQ 投与群で 50%生存し、最大線量の 16 Gy 照射群においても十分な致死効果が得られなかったが、5CHQ 投与マウスの方が溶媒投与群より高い生存率を示した ($p = 0.206$)。

3. 今年度の研究結果と解析結果

本年度は、5CHQ については、8 週齢の雌性 ICR マウスを用い、炭素線腹部 17 Gy、18 Gy 照射試験を各照射群 12 匹として実施した。また、鉄線 (500 MeV/u, mono-beam, LET 189 keV/μm) 腹部照射試験では、11 Gy、12 Gy、12.5 Gy、13.75 Gy、15 Gy の各照射群を 6 匹として実施した。何れの照射試験においても 5CHQ は防護効果を示さなかったが、培養細胞を用いた細胞死抑制効果、および X 線腹部照射試験によるマウス防護試験により、今年度用いた 5CHQ は、精製の不具合により防護活性が低下していたことが判明し、精製 5CHQ の供給元である東京理科大学薬学部青木研究室から再提供を受けることとなった。5CHQ の防護活性評価については、来年度、高純度精製品を用いてあらためて検証する予定である。

一方、バナデートについては、鉄線全身照射試験 (6.5 Gy、7.0 Gy、7.25 Gy、7.5 Gy、8.0 Gy) を 8 週齢の雌性 ICR マウス (生理食塩水投与群各 9 匹、バナデート投与群 12 匹) に対して実施し、60 日生存率について観察した (図 3)。

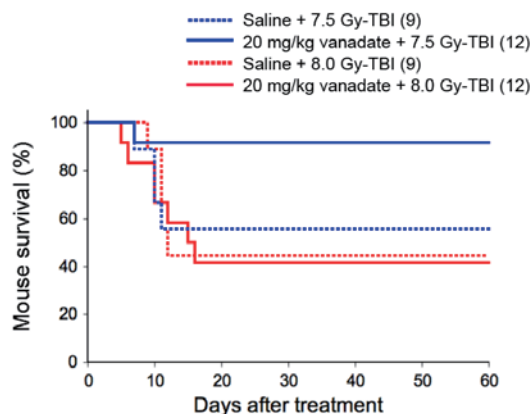


図 3 バナデートによる鉄線照射マウス防護効果

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。7.5 Gy-TBI では溶媒投与群が 56%の生存率に対し、バナデート投与群が 92%生存し、溶媒投与群より高い生存率を示したが ($p = 0.055$)、8.0 Gy では防護効果が認められず、鉄線による骨髓死では、p53 依存性はあるものの、その寄与は炭素線に比べて低いことが示唆された。

参考文献

1. A. Morita, *et al. Cancer Res.* 70, 257-265, 2010.
2. A. Morita, *et al. 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ystan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 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 mediators 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.

COX-2 protein expression in A549 cells irradiated with different LETs was compared at 10% and 4% surviving dose (D_{20} and D_4). In D_{20} irradiated cells, the LET 13 keV/μm increased COX-2 significantly compared to LET 70 keV/μm after 4 hours irradiation. Even in bystander cells, the LET 13 keV/μm irradiation condition significantly increased compared with LET 70 keV/μm. On the other hand, in D_4 irradiated cells, the COX-2 expression was increased significantly with LET 70 keV/μm after 8 hours of irradiation compared to the LET 13 keV/μm. However, in bystander cells the irradiation condition of LET 13 keV/μm significantly increased compared to LET 70 keV/μm. This suggested that COX-2 expression pathway of bystander cells differed by dose and LET. Further, we have collected proteins of bystander cells co-cultured with the cells irradiated at iso-dose of D_{10} with above two LETs. 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ystan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ystanダー応答によって受ける影響が異なると考える。我々はバystan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ystan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ystan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ystanダー細胞) の COX-2 を指標としたバystan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、2017 年度後期より開始し、C イオン (290 MeV/n) のマシンタイムを 6 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 2 点に対するバystan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变化を測定ならびに、照射細胞と共培養したバystan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)。

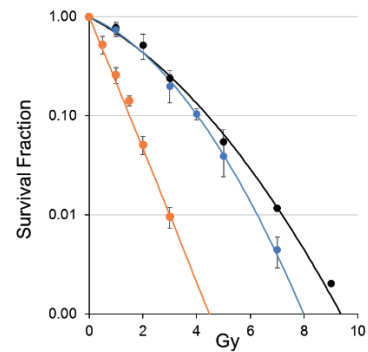


図 1: 炭素イオン (●13 keV/μm ; ●70 keV/μm) と X 線 (●) 照射後の A549 細胞の生存率曲線

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% と 4% を示す線量 (D_{20} と D_4) で両 LET による COX-2 発現を比較した (図 2)。 D_{20} 照射細胞においては LET 13 keV/μm の照射条件は COX-2 の増加が照射 4 時間以降 LET 70 keV/μm と比較して有意に増加した。バイスタンダー細胞においても LET 13 keV/μm 照射条件は LET 70 keV/μm と比較して有意に増加した(図 2)。それに対して D_4 照射細胞においては LET 13 keV/μm の照射条件に対して COX-2 の増加が照射 8 時間以降 LET 70 keV/μm の方が有意に増加した。しかしバイスタンダー細胞においては LET 13 keV/μm 照射条件が LET 70 keV/μm と比較して有意に増加した(図 3)。

このことから、炭素イオン照射によるバイスタンダー細胞の COX-2 発現経路が線量および LET によって異なることが示唆された。現在、 D_{10} での照射細胞、ならびにバイスタンダー細胞の COX-2 発現について解析を行い、バイスタンダー効果の LET・線量依存性について、調べをすすめている。来年度は、データの再現性を確認する必要があるため継続して照射実験を実施する。

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

	α	β	D_{10}	D_1	RBE(D_{10})
X-ray	0.328	0.044	4.42	7.18	1.00
C290 13 keV/μm	0.268	0.075	4.04	6.26	1.09
C290 70 keV/μm	1.515	0.007	1.51	3.00	2.93

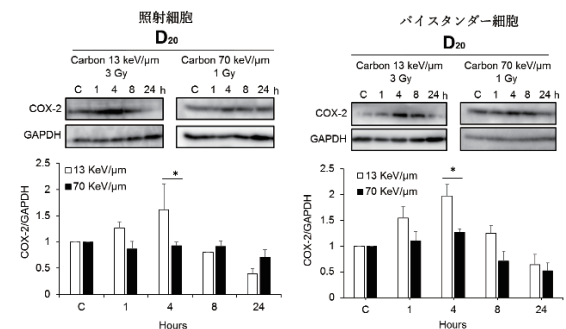


図 2: D_{20} における照射細胞とバイスタンダー細胞 COX-2 タンパク質量の経時的变化

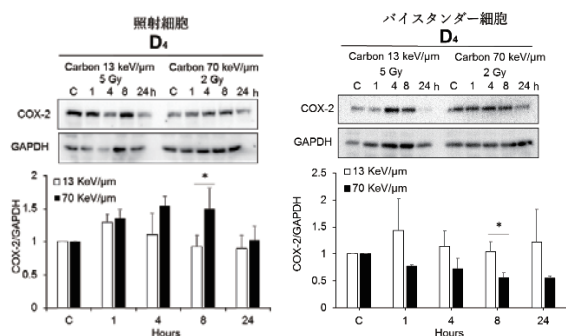


図 3: D_4 における照射細胞とバイスタンダー細胞 COX-2 タンパク質量の経時的变化

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)の助成を受けて実施した。

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, T KONISHI^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 2018:

■ We synchronized cells at G0/G1 phase with thymidine and subsequently released them into S or G2/M phase (Fig. 1). We found that the expression levels of LNC CRYBG3 correlated with the different cell cycle stages, the highest being in G0/G1 phase and the lowest in M phase. The low expression of LNC CRYBG3 in M phase was further confirmed with cells synchronized with nocodazole. At the same time, the F/G actin ratio was lowest in G0/G1 phase and the highest in G2/M and M phase (Fig. 1).

■ Overexpressed lncRNA CRYBG3 inhibited cell mitosis.

A549 cells transfected with LNC CRYBG3 completed karyomitosis step but failed to undergo cytoplasmic division. Cell movement, deformation and proliferation were significantly reduced when A549 cells overexpressed LNC CRYBG3. Fluorescent in situ hybridization (FISH) assay (Fig. 2) demonstrated that the overexpression of LNC CRYBG3 led to the production of binucleated cells, as the proportion of binucleated cells in all the A549, Calu-1, H1299, and MRC5 cells dramatically increased. The number of binucleated cells was alleviated by the knockdown of LNC CRYBG3 (Fig. 2). These findings indicate that the overexpression of LNC CRYBG3 blocks cytokinesis.

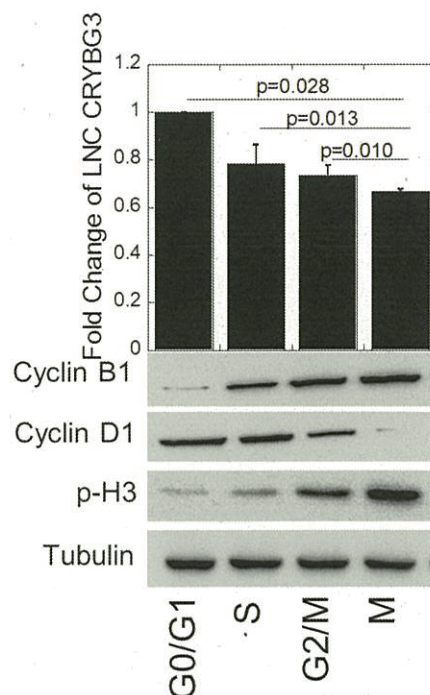


Figure 1 LNC CRYBG3 expression in G0/G1, S, G2/M and M phase, detected by qRT-PCR (mean \pm SE, n=3).

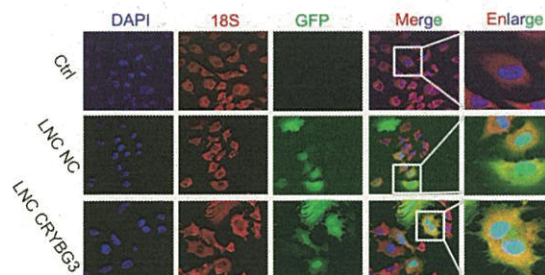


Figure 2 The number of binucleated cells was counted.

■ 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.

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.

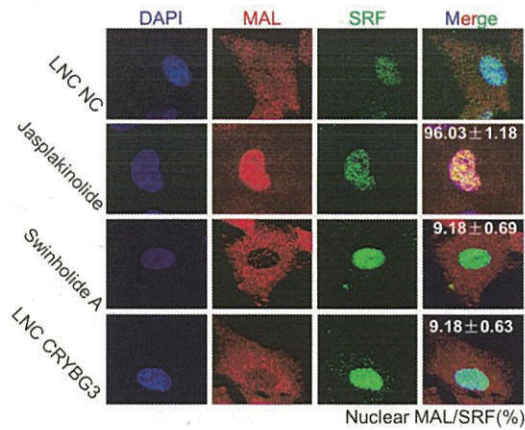


Figure 4 Figure4 LNC CRYBG3 induced alterations in actin dynamics induce MAL nuclear accumulation and affect the activity of SRF.

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

金属イオンは高LET放射線の効果を修飾する

Metal ions modify high LET radiation effects

(18J330)

Dylan Buglewicz¹, Suad Elmegerhi¹, Hiroto Yoshikawa², Hirokazu Hirakawa³,
Akira Fujimori³ and **Takamitsu Kato**¹

Abstract

High LET radiation is hard to be modified its effect due to high ionizing density. We aim to find the metal ions can modify high LET radiation effect by gel electrophoresis and confirm it with cell culture system. This research may contribute to solve the fundamental mechanisms of ionization events at early stage of high LET radiation. It may be combined with future nanoparticle or drug delivery system for clinical usage to reduce radiation doses to patients.

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. In other word, high LET radiation effect is very difficult to be modified with traditional radio-protectors nor sensitizers.

Both high and low LET radiation, hydroxyl radicals (OH radicals) are the most important to produce DNA damages. Previous studies (Figure 1 and 2) showed Cupric ions (Cu²⁺) can modify radiation effects in vitro and in vivo. They showed Curpic ions enhanced low LET radiation effects in hypoxic state compared to air. This finding suggested that Fenton like reaction between hydroxyl radicals and Cupric ions induce radiosensitization. However, no high LET radiation research was carried out.

It is possible that Cupric ions can interfere Spur and Blob formation of ionizing radiation via Fenton reaction. In this case, it may cause different modification effects when high LET radiation was irradiated in the presence of Cupric ions or other metal ions.

We hypothesized that in the presence of metal ions, high LET radiation effect will be enhanced by Fenton reaction and can efficiently kill irradiated cells even in hypoxic state.

Objectives

We aimed to clarify the following two things

1. Whether Cupric ions can increase DNA damage and increase cell death in air or hypoxic conditions
2. Whether other metal ions can cause similar effects.

By answering those questions, we will be able to provide specific elements can modify high LET radiation effect.

This research is important to understand the early ionizing events of high LET radiation and the process to form final DNA damage. High LET sensitizing elements can be used for future radiosensitizers in the nano-particle forms or specific drug delivery form for medical usage.

Activities and Results in FY2018

The preliminary experiments were conducted to screen metal ions can modify low LET radiation (X-rays and gamma-rays). Cupric ions and Cobalt ions were selected from these preliminary experiments.

Materials and Methods

(1) In vitro DNA damage analysis by gel electrophoresis

DNA solution including lambda phage dsDNA or M13 phage ssDNA with 10 mM Tris-HCl was mixed with 0.2 mM of Cupric ions or Cobalt ions. After irradiation (up to 300 Gy), DNA was separated by electrophoresis in 1% agarose gel with 1xTAE buffer to obtain the fraction of intact DNA by densitometry analysis. Sensitization by metal ions was estimated by the difference of slopes with or without metal ions.

(2) Irradiation and cell survival fraction

Exponentially growing cells (CHO, XR1 (NHEJ deficient), V3 (NHEJ deficient), 51D1 (HR deficient), KO40 (Fanconi Anemia deficient), PADR9 (PARP deficient), EM9 (BER deficient), UV135(NER deficient) were pretreated with metal ions for 6 hours before irradiation (no cytotoxic, no cell cycle effect). After irradiation (0.5-6 Gy), cells were immediately subcultured for colony formation assay. After 7-10 days, colonies were fixed and stained for analysis of cell survival curves. Enhancement with metal ions was evaluated with the changes of D10 values (90% cell killing dose).

Results

(1) DNA strand break enhancement by metal ions.

For low LET radiation, ssDNA breaks were observed within 100 Gy but dsDNA breaks were hardly observed up to 500 Gy. Metal ions modified gamma-ray induced ssDNA breaks but no or very

small amount for dsDNA breaks.

For high LET radiation, Cupric and cobalt ions enhanced ssDNA damage dramatically. dsDNA breaks were also enhanced with metal ions.

The enhancement was clear especially high LET radiation induced single strand break formation.

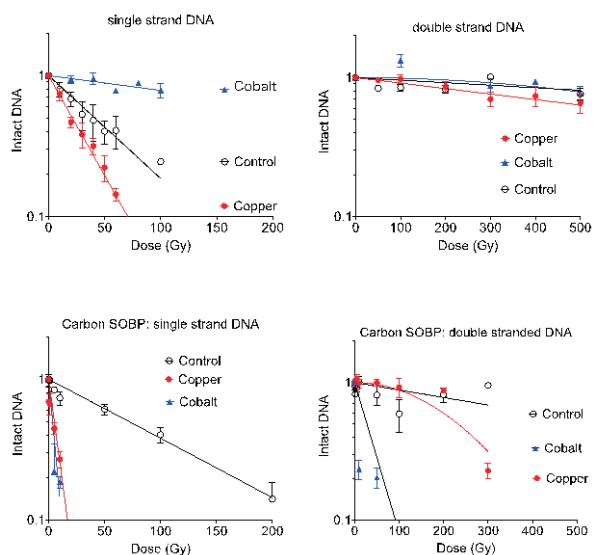


Figure 1. Cupric and cobalt ions modified radiation induced DNA strand breaks in vitro. Top graphs (gamma-rays) and Bottom graphs (carbon ion SOBP) irradiation.

(4) Radio sensitization of cells with metal ions.

Based on in vitro data, we had expected metal ions can sensitize cells to high LET radiation more than low LET radiation. However, cell survival assay results rejected our expectation. Cobalt ions pre-treated cells were only sensitized to low LET radiation but not high LET radiation in normal oxidic condition. Cupric ions did not present any effect for radiosensitivity to CHO wild type cells.

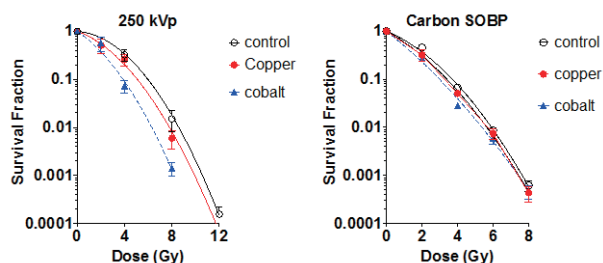
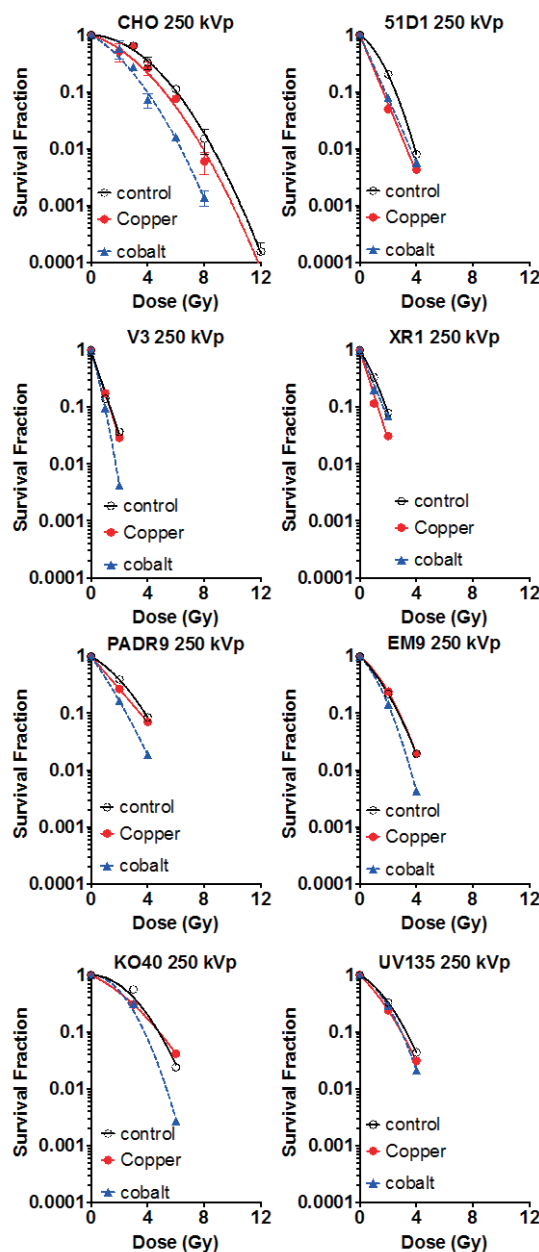


Figure 2. Survival curves with metal ions pretreatment.

(3) Metal ions modified cellular radiosensitivity to low LET radiation.

Various DNA repair deficient mutants were used to confirm metal ion induced radiosensitization. All

tested mutants except XR1 (NHEJ deficient), UV135 (NER deficient) cells showed cobalt ion induced radiosensitization. Although this suggests metal ions may interact with DNA repair system rather than radical events, this data set is still preliminary. We will conduct more experiment and complete cell survival with high LET radiation and other endpoints.



Conclusions and Future Plans And Discussion

We successfully sensitize in vitro DNA to high LET radiation but it did not sensitize cells with proficient DNA repair system. We will conduct more experiments with DNA repair deficient cells and high LET radiation to clarify the mechanisms of metal ions induced radiosensitization.

1. Colorado State University, 2. North Carolina State University, 3. QST

Inhibition of ATP production in cancerous cell by deoxyglucose and bromopyruvate combined with irradiation by carbon ions

18J331

N. Usami^a, Y. Furusawa^b, R. Hirayama^b, K. Kobayashi^a, C. Le Sech^c

Abstract

The experiments performed at HIMAC in February 2018, have been concerned with the quantitative study of changes in the cell death induction of cancerous cervical cell lines HeLa, when the cells are loaded by high-Z atoms like platinum-salt. Combination with deoxyglucose has been made to investigate a possible synergy.

Some years ago we have shown, that the combination with heavy atoms like platinum, or gold, and irradiation by fast ions - C^{6+} or He^{2+} - augment the induction of damages in biomolecules, like DNA, and increase of the cell death rate [1,2,3,4]. The high-Z atoms considered are contained in molecules like gold or platinum salts.

In the present report we make an analysis of the mechanisms involved in the combination, and discuss the major role of the free hydroxyl radicals HO^\bullet .

1 Purpose

The aim of the present work is to investigate the possibility to augment the cell death by decreasing the cell defences. We have irradiated HeLa cell added with deoxyglucose 2-DG. Deoxyglucose decreases the glycolysis and the ATP (Adenosine Tri Phosphate) production. Experiments combining the molecules 2-DG and platinum salt have been made.

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) 2-DG 6 mM. No toxicity at the cell level was observed in presence of PtTC or 2-DG.

Irradiation at HIMAC. Irradiations of cells by C^{6+} ions with initial energies of 290 MeV/amu and LET set at 70 keV/ μ m respectively were performed. For irradiation, the flasks were fixed in a sample holder, perpendicularly to the beam and irradiated under atmospheric conditions at room temperature. More details concerning the experimental conditions can be found in [4, 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

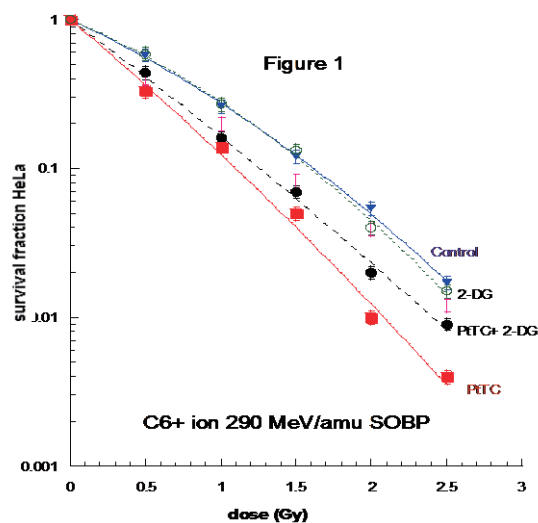


Figure 1

Survival fraction versus dose of HeLa cell line
Filled triangles : control, Filled squares PtTC added
Open circles 2-DG added, Filled circles PtTC + 2-DG

The figure above illustrates the enhancement of the cell death rate of HeLa in presence of platinum salt (PtTC, 350 μ M , filled square) irradiated at the Bragg peak (SOBP) LET \sim 70 keV/ μ m by carbon beam ions at 290 MeV/amu -. The survival fractions SF(2), at 2 Grays, for the experiments (PtTC, 2-DG) :

SF(control, 2Gy) = 0.050, SF(PtTC, 2Gy) = 0.012

SF(2-DG+PtTC, 2Gy) = 0.021

SF(2-DG, 2Gy) = 0.050

The survival fractions in presence of PtTC is in perfect agreement with other results obtained in the past. It is important to notice the important effect in cell death induction. The 2-DG **molecules do not give** a significant enhancement in the cell death induction of HeLa.

It is important to notice that similar experiments made with X-rays indicate an increase in the cell death rate [6].

The combination PtTC+2-DG reveals that the 2-DG molecules decreases the radiosensitization of the platinum salt.

4 Discussion

Proposed Interpretation. The increase in the cell death rate when heavy atoms are added is easily understood at the light of the precedent experiments made on the CHO cell line [5].

Briefly stated, the secondary electrons ejected along the ions tracks, or the incident ion, trigger an Auger effect in the high-Z atom. As a result the emission of the secondary electrons is amplified, which subsequently induces the production of an extra concentration $[HO^\circ]_{Pt}$ of hydroxyl radicals. The enhanced oxydative stress has been proposed to explain the increase of the cell death rate when high-Z atoms are present [5].

In the combination PtTC+2-DG, the deoxyglucose molecules behave as a scavenger. Let us consider the linear quadratic law $N = N_0 \exp(-\alpha t - \beta t^2)$, t being the irradiation time.

The tangents at the origin in presence of platinum or without are α_{PtTC} , α_F , and α_{2-DG} when 2-DG is present. The difference between the tangents :

$\alpha_{2-DG} - \alpha_F$ can be expressed as :

$$\alpha_{2-DG} - \alpha_F = A - \delta\kappa[HO^\circ]_F[2-DG]$$

$$\alpha_{2-DG+PtTC} - \alpha_{Pt} = \alpha_{2-DG} - \alpha_F - \delta\kappa[HO^\circ]_{Pt}[2-DG]$$

Where A represents the metabolic rate of radiosensitization by 2-DG molecules and $\delta\kappa[HO^\circ]_i[2-DG]$ the scavenging properties of 2-DG in presence of $i = [HO^\circ]_F$ or $i = [HO^\circ]_{Pt}$.

The equations above give the **specific contribution** of deoxyglucose without and with PtTC added.

The interpretation is the following : when 2-DG is added its scavenging rate compensate the radiosensitization then: $\alpha_{2-DG} - \alpha_F = 0$. Whereas when platinum is present, the free radical concentration is augmented and $\alpha_{2-DG+PtTC} - \alpha_{Pt} < 0$, due to the contribution : $-\delta\kappa[HO^\circ]_{Pt}[2-DG] < 0$.

The deoxyglucose behaves as a scavenger relatively to the platinum salt. The cell death rate is smaller in the combination PtTC+ 2-DG than when PtTC is alone [7].

5 Projects

Experiments have been proposed in 2019 to study the dose effects modifying metabolic agents using ions at lower LET values, in order to decrease the concentration of the HO° free radicals. Similar experiemnts to the present one, with deoxyglucose and betamethasone, are planed using C^{6+} at the entrance channel (13 KeV/ μ).

The cell line that will be considered is HeLa.

6 Conclusion

The present study shows that the combination of salts containing platinum atoms, potentiate the cell death rate of HeLa by irradiation with carbon ions. The combination with deoxyglucose reveals the importance of scavenging properties of added molecules. An added molecule can behave as a radiosensitizer or a radioprotector, depending on the free radical concentration. This dual role should be considered in the optimized design of radiosensitizers to be used with ionizing radiation at different LET. Radiosensitizers used with low LET - less HO° - radiations should more interesting than with high LET particles. Thus radiosensitizers are better indicated to be used with gamma rays, proton and helium. Small molecules with metabolic radioenhancement properties might be of interest in combination with high LET particles.

^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)
- [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. Guerquin-Kern and C. Le Sech, *Mammalian cells loaded with platinum-containing molecules are sensitized to fast atomic ions.* *IJRB* 84 603-611(2008).
- [6] Lin X, Fanjie Zhang F, Bradbury C M, Kaushal A, Li L, Spitz D R, Aft R L, Gius D 2003. D 2 -D-Glucose-induced Cytotoxicity and Radiosensitization in Tumor Cells is Mediated via Disruptions in Thiol Metabolism *Cancer Research* 63:3413–3417
- [7] Combination of dose effects modifying agents in hadrontherapy: Role of the free $^\circ OH$ radicals .
Usami N., Hirayama R., Kobayashi K, Furusawa Y., Le Sech C. 2019.
Submitted to *International Journal Radiobiology*

Radioprotective effect of peptide YPs to C-ions in normal and cancer cells

Project No: (18J333)

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

Abstract:

Purpose: Ionizing radiation (IR) causes the generation of damaging reactive oxygen species that lead to cellular damage and death. *Cryptosporidium parvum* exhibits the highest known resistance to ionizing irradiation among parasites. We designed peptides (YPs) from amino acid analyses of *C. parvum* and investigated radio-protective effects of them by C-ion in cervical cancer and normal cell lines.

Materials and Methods: Two human cervical cancer cell lines (ME180, CaSki) and two normal cell lines (HaCat, COS-7) were used. The cells were treated with four kinds of peptides (HM, YP2, YP3 and YP4) for 24 hr and irradiated with C-ions of 290 MeV/n with average LET 50 keV/ μ m and a dose rate of 3 Gy/min. Viability of cells was assayed by EZ-Cytox reagent.

Results: YP3 and 4 showed the highest ability to protect the normal cells from C-ion irradiation.

Conclusion: The peptides have a potential to be developed as radio-protectors for C-ion irradiation.

Background and objectives:

Background:

C. parvum is one of the radio-resistant organisms identified to date. The results from our laboratory showed the lysates of *C. parvum* were able to protect normal cells from radiation-induced damage. So, we designed the peptides (YP) from the amino acid

analyses of *C. parvum*. Here, we investigated the radio-protective effects of YPs on C-ion in cervical cancer cells and normal cells.

Objectives:

- To see the cell survival change with or without YPs by C-ions.
- To assess the clonogenic ability with or without YPs by C-ions.
- To investigate the change of proteins related to DNA damage and repair with or without YPs by C-ions.
- To see the intracellular change of ROS and ROS related proteins with or without YPs by C-ions.

Activities and results in FY 2018:

The radio-protective efficacy of the peptides (HM, YP2, YP3 and YP4) was measured based on the cell viability in two normal cell lines (COS-7, HaCaT) and two cervical cancer cell lines (CaSki, ME180). The peptides were added to the cell culture media with a concentration of 2 mg/ ml for 24 h and were subjected to irradiation with 1 Gy and 4 Gy of C-ion. After 48 h incubation the viability of cells was assayed by EZ-Cytox reagent. The results show that YP3 and YP4 conferred the highest levels of radioprotection on HaCaT cells. In CaSki and ME180, on the contrary, a radio-sensitive effect was observed.

Summary and Conclusion:

YP3 and YP4 showed the radio-protective effect in HaCaT cells. On the contrary, cervical cancer cell lines (CaSki, Me180) showed the radio-sensitive effect.

Plan of next experiments:

We have a plan to do clonogenic assay with or without peptides by C-ions. Also, we have a plan to see the change of proteins related with ROS, DNA damage and repair (γ -H2AX, DNA-pk and pDNA-pk) with or without peptides by C-ions (Western blot, Immunofluorescence)

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

² Department of Charged Particle Therapy Research, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), Inage-ku, Chiba, 263-8555, Japan

Study on functions of the DNA damage response factors
in the cellular response to heavy ion beams (2)

(18J335)

勝部孝則¹、LIU Qiang²、XIE Yi³、GAN Lu³、SUN Chao³、YE Fei³、王 冰¹

T. KATSUBE¹, Q. LIU², Y. XIE³, L. GAN³, C. SUN³, F. YE³ and B. WANG¹

Abstract

We previously examined the cellular responses of a non-homologous end joining (NHEJ)-proficient human cell line HCT116 and isogenic NHEJ-deficient lines (*Artemis*^{-/-} and *XRCC4*^{-/-} cells) to high and low LET ionizing radiation (IR) and demonstrated that high LET IR was more effective than low LET IR on killing of not only NHEJ-proficient but also -deficient cells in human. This result was inconsistent with previous reports using rodent cell lines, in which high LET IR was shown to be more effective than low-LET IR on killing of most cells but not on killing of NHEJ-deficient cells, including Ku70, Ku80 and DNA-PKcs mutant lines. The aim of this project is to address the difference in roles of NHEJ in cellular response to high LET IR between human and rodent. Using a NHEJ-proficient Chinese hamster cell line CHO-K1 and isogenic NHEJ-deficient cell lines (*XRCC4*-deficient XR-1 and Ku80-deficient XrS6) we obtained some results confirming that high LET IR is much effective on killing of NHEJ-proficient cells as compared to low LET IR but not on killing of NHEJ-deficient cells in Chinese hamster.

1. 研究の目的とバックグラウンド

一般に、高 LET 放射線は、低 LET 放射線よりも生物効果が高い (RBE > 1)。しかしながら、主に齧歯類由来の培養細胞株を用いた解析で、Ku70, Ku80, DNA-PKcs 等の非相同末端結合 (NHEJ) 関連遺伝子欠損細胞では高 LET と低 LET の効果に違いが見られない (RBE ≒ 1) ことが報告され、高 LET 放射線に対する DNA 損傷応答 (DDR) では、NHEJ は機能しないとのモデルが提唱されている (H. Wang et.al., DNA Repair, 7, 725-733, 2008; S. Moore et.al., DNA Repair, 17, 64-73, 2014)。

我々は、2014-2016 に実施した HIMAC 共同利用研究 (14J313, 申請者: LIU Qiang) において、ヒト由来の細胞株 (HCT116) から遺伝子ターゲティング法より樹立された NHEJ 関連遺伝子欠損細胞株 (*Artemis*^{-/-}, *XRCC4*^{-/-}) の放射線に対する DDR を比較検討し、野生型株と同様に、NHEJ 欠損細胞株においても、高 LET 放射線の方が低 LET 放射線よりも生物効果が高い (RBE > 1) ことを示した (Table 1, 一部未発表データ)。この結果は、齧歯類とは異なり、ヒトの高 LET 放射線に対する DDR においては NHEJ が機能することを示唆している。本課題は、ヒトと齧歯類で NHEJ の機能が相違する背景を探ることで、高 LET 放射線に

対する DDR の作用機序を明らかにする。

Table 1. RBE of heavy ion beams to X-rays

	<i>XRCC4</i> ^{-/-}	<i>Artemis</i> ^{-/-}	HCT116
C	2.8	2.5	2.7
Fe	2.1	2.3	2.8

2. 昨年度までに得られている結果

今年度下期に採択された新規課題であり該当しない。

3. 今年度の研究内容

前述の通り、2014－2016 に実施した HIMAC 共同利用研究 14J313 において、ヒト NHEJ 欠損細胞株の高 LET 放射線（炭素線、鉄線）と低 LET 放射線（X 線）に対する DDR を比較検討した。今年度、齧歯類の NHEJ 欠損細胞では、高 LET と低 LET 放射線の効果に違いがないことを確認する実験に着手した。チャイニーズハムスター由来の NHEJ 欠損細胞株 XR-1 (XRCC4 欠損)、XrS6 (Ku80 欠損) と、対応する野生型細胞株 CHO-K1 について、鉄線 (500 MeV/u, 200 keV/μm) および X 線 (200kvp) に対する感受性を、コロニー形成法による生存率解析で検討した。本課題は、本年度下期に着手したものであり、現時点では、鉄線、X 線とも、各 1 回分の解析結果が出たところである。

4. 今年度の研究成果と解析結果

各 1 回の解析結果であるが、齧歯類の NHEJ 欠損細胞株では、鉄線の X 線に対する RBE が 1 に近いことを示す結果を得ている (Fig. 1)。野生型では RBE は 2 を超える可能性がある。今後、これら結果の再現性を確認することに加え、炭素線に対する感受性も検討する。

齧歯類細胞においては、NHEJ の中核因子の 1 つ DNA-PK の酵素活性がヒト細胞に比べ著しく低いことが知られている

(Peterson SR. et al., Proc. Natl. Acad. Sci, USA, 92, 3171-4, 1995)。ヒトと齧歯類での、高 LET 放射線照射後の NHEJ の機能の相違は、生物種間での DNA-PK 活性の違いによる可能性がある。今後、特異的阻害剤により DNA-PK 活性を抑制した場合のヒト培養細胞の放射線応答を、齧歯類培養細胞株と比較する予定である。

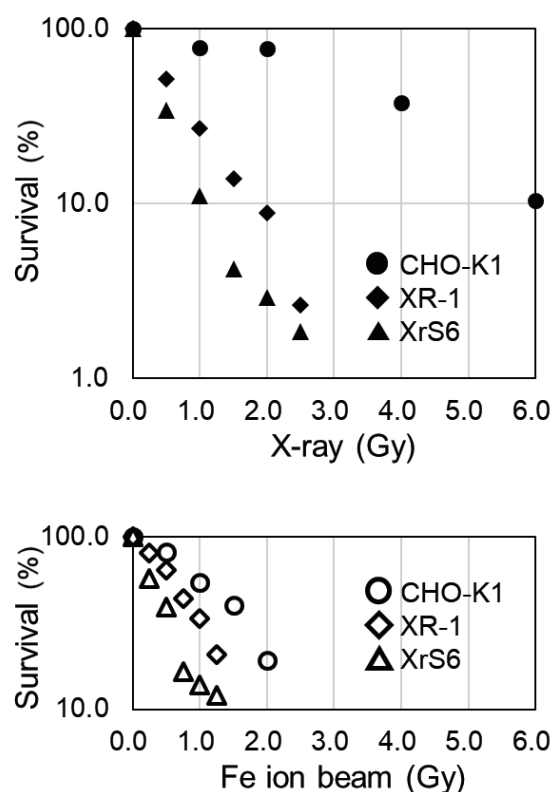


Fig. 1. Sensitivity of NHEJ-proficient and -deficient Chinese hamster cells to X-ray and Fe ion IR. CHO-K1, NHEJ-proficient cells; XR-1, XRCC4-deficient cells; XrS6, Ku80-deficient cells.

1. 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 放射線影響研究部
QST, NIRS
2. 中国医学科学院 放射医学研究所
Institute of Radiation Medicine,
Chinese Academy of Medical Sciences
3. 中国科学院 近代物理研究所
Institute of Modern Physics,
Chinese Academy of Sciences

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、鵜澤玲子^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。このような背景を踏まえて、重粒子線がん治療における正常組織の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/前駆細胞の生存率曲線の解析

炭素線を全身に 0.01 ~ 5.0 Gy 照射し、1 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。

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、低線量超高感受性を示した。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。これらの解析結果から 0 ~ 0.5 Gy までの生存率曲線の数式

$$y = 0.515 + 0.460 \times \exp(-16.086x) \quad (R = 0.977)$$

および 0.5 ~ 5 Gy までの生存率曲線の数式

$$y = 0.538 + (-1.401) \times (1 - \exp(-0.0778x)) \quad (R = 0.978)$$

を求め、これらの数式を被ばく線量を推定する検量線とした。

(2) 炭素線 SOBP 手前での大腿骨骨髄の被ばく線量の推定

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 SOBP 中央で 1.0 ~ 10.0 Gy となるように単回全身照射し、照射 1、7 および 14 日後に大腿骨を提出し、大腿

骨髄の被ばく線量を推定した。

(2) 照射7日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく

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

SOBP Dose (Gy)	Day 1			Day 7			Day 14		
	Estimation Dose (Gy)	SD of Estimation Dose (Gy)	Estimation Dose (%)	Estimation Dose (Gy)	SD of Estimation Dose (Gy)	Estimation Dose (%)	Estimation Dose (Gy)	SD of Estimation Dose (Gy)	Estimation Dose (%)
0.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.0	0.41	0.369	40.6	0.09	0.024	9.0	0.00	0.025	0.0
2.0	1.12	0.124	56.2	0.10	0.002	5.0	0.00	0.001	0.0
3.0	1.75	0.124	58.4	0.93	0.083	31.0	0.00	0.008	0.0
5.0	2.74	0.130	54.9	1.82	0.403	36.4	0.00	0.008	0.0
10.0	5.93	0.014	59.3	4.05	0.469	40.5	1.10	0.027	11.0

- ① 照射 1 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量は SOBP 中央の線量の 40% ~ 60%であった。
- ② 照射 7 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量は SOBP 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。
- ③ 照射 14 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量は SOBP 中央の線量が 1 ~ 5 Gy までは 0 Gy となり、骨髄幹細胞/前駆細胞の回復が示唆された。10 Gy での推定被ばく線量は 1.2 Gy であり、SOBP 線量が 10 Gy 以上では照射 14 日後においても損傷した骨髄幹細胞/前駆細胞の残存が示唆された。

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 SOBP 中央の線量が 1 および 2 Gy では照射線量の 10%以下となり、3 ~ 10 Gy では照射線量の 30% ~ 40%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

SOBP 中央の線量が 1 ~ 5 Gy までは 0 Gy となり、昨年と同様に骨髄幹細胞/前駆細胞の回復が示唆された。10 Gy での推定被ばく線量は 1.1 Gy であり、SOBP 線量が 10 Gy 以上では照射 14 日後においても損傷した骨髄幹細胞/前駆細胞の残存が示唆された。(表 1 および図 1)。

3. 今年度の研究内容

昨年度の実験回数が少なかったため、今年度も昨年度と同じ実験を繰り返し実施した。

(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 SOBP 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

調製した骨髄細胞分画を 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 SOBP 中央の線量の 40% ~ 60%であった(表 1 および図 1)。

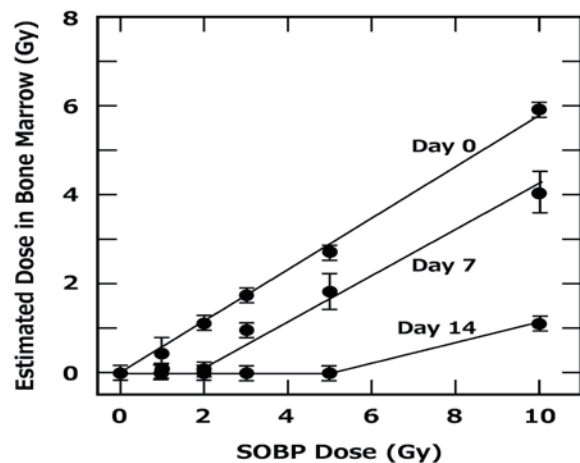


図 1. 骨髄幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量の推移

- 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

重粒子線誘発の DNA 損傷を指標とした アミノ酸およびアミノ酸誘導体の放射線防護剤の探索

Study of DNA damage induced by heavy ion beam for searching radioprotector candidates
(18J413)

余語克紀^a、松本謙一郎^b、平山亮一^b
K. Yogo^a, K. Matsumoto^b, R. Hirayama^b

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^aは低 LET 放射線照射または白金含有抗癌剤による治療の過程で正常組織に生じる粘膜炎・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。昨年度は、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、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。

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。

3. 今年度の研究内容

4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度は都合により、マシンタイムをキャンセルさせていただいたため、新たな研究成果はありません。

5. まとめ

昨年度は、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。来年度は、これらの結果を固めて発表したい。

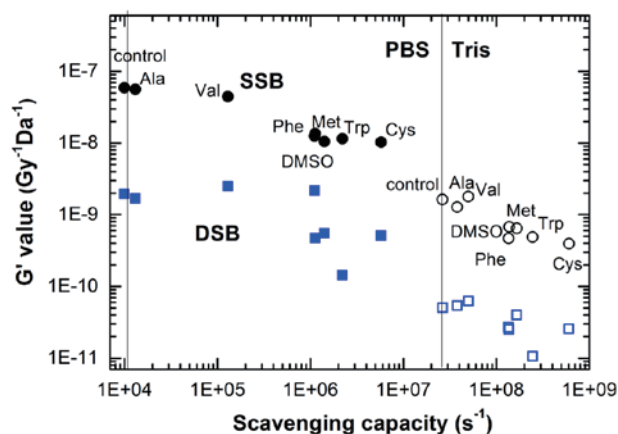


図 1. アミノ酸の OH ラジカル消去能力と DNA 損傷の関係; cysteine (Cys), tryptophan (Trp), methionine (Met), phenylalanine (Phe), valine (Val), alanine (Ala), dimethylsulfoxide (DMSO).

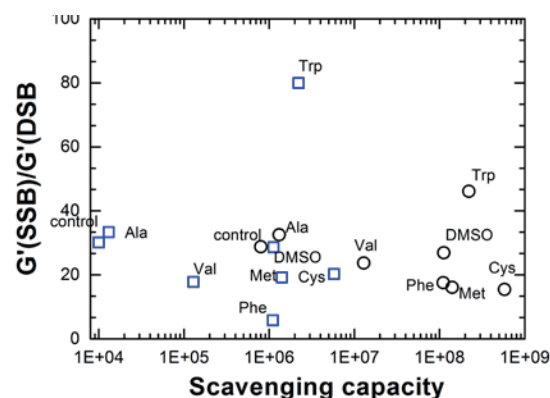


図 2. ラジカル消去能と $G'(\text{SSB})/G'(\text{DSB})$
PBS ; circle と Tris buffer ; square

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 (18J414)

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 are developing a methodology for studying structural feature of DNA DSB end and affinity between the DSB end and a repair protein. We have tried to irradiate gamma-rays, carbon- and iron ion beam with LET of ~ 0.2 , ~ 90 and ~ 200 keV/ μ m, respectively, to pUC19 in a cell-mimetic buffered solution. As a result, we found that these ions tend to produce *direct* DSB (except for a DSB by sequentially-produced opposed close SSBs) compared with ^{60}Co γ -rays. We will isolate linear pUC19 with DSB ends and study how a repair protein recognize and process a DSB end.

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[3,4]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。昨年度までに新しく開発したFRET (Förster resonance energy transfer)を用いた方法によって、線質による損傷局在性の特徴を調べてきた[5-9]。今年度より、クラスター損傷の一種である2本鎖切断末端に着目し、その末端構造の特徴解析方法の開発を始めた。

2. 照射実験（今年度）

DNAにはpUC19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（10 μ g/ μ L, 0.2M Tris-HCl, pH7.5）とした。また、DNA水

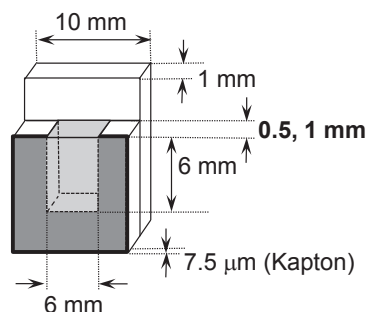


図2. DNA水溶液用照射ホルダー（上面以外PMMA製）

溶液の厚みが0.5または1mm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 ~ 90 keV/ μ mに調整、Fe線はBF無し（ ~ 200 keV/ μ m）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。

3. 照射DNAを用いた研究内容（今年度）

（1）照射によるpUC19の鎖切断と構造変化（form I, II, III）

各照射DNA試料溶液からDNA 0.5 μ gをとり、1%アガロースで電気泳動を行った。super coiled, open circular, linear form（各々form I, II, III）を定量し各々の分率を算出した。

（2）form IIIの大量分取法の開発（今年度）

鎖切断末端の分析には、大量のform IIIを回収する必要がある（図1）。アガロースゲルからの電気泳動法を基に、1回の電気泳動操作によりDNA 25 μ gから最大10 μ g程度のform IIIを回収できるプロトコルを作成した。

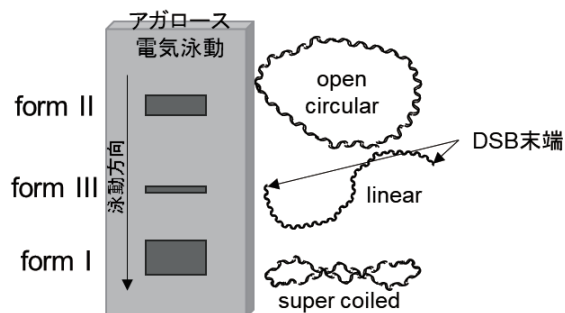


図1. 切断が入ったpUC19のアガロース電気泳動分析の基本パターン（form Iは切断なし）

4. 研究成果と解析結果（今年度）

（１）１本鎖切断(SSB)、及び２本鎖切断(DSB)収率の算出

各線質における各 form の分率と吸収線量の関係を図 2 に示す。Form II の収率変化を見ると、ガンマ線では 0.8 近くまで上昇するのに対し、重粒子線では 0.6 程度で頭打ちになることが分かった。このことから重粒子線は、form I から form III への直接的に移行（DSB を生成）しやすいといえる。

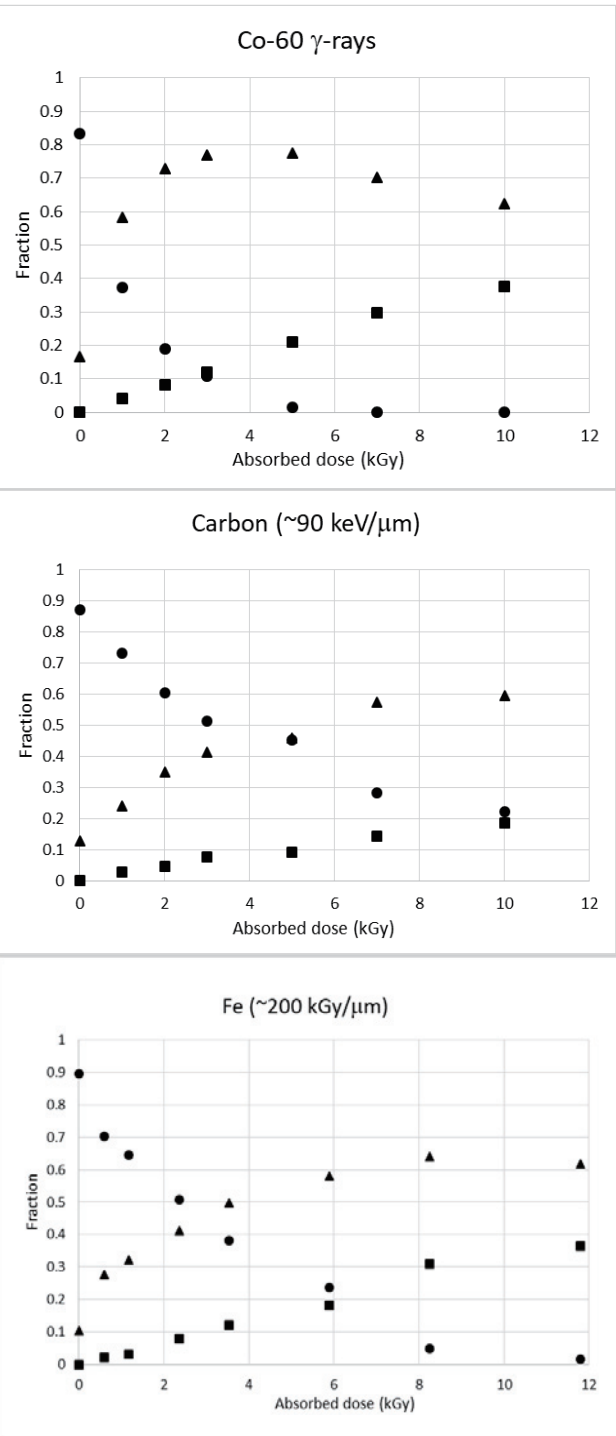


図 2. γ 線、炭素線、及び Fe 線照射した DNA (pUC19) の各 form の分率と吸収線量の関係 (● : form I, ▲ : form II, ■ : form III)

また図 2 のグラフより、SSB 及び DSB（ここでは単トラックで一気に生成する DSB のこと）の収率を求めると表 1 のようになった。SSB, DSB とともにガンマ線のほうが収率が高いが、鎖切断による form I 減少の原因として DSB が占める割合 (R_{DSB}) は 6.7%程度で、重粒子線のそれ (C: 13%, Fe: 17%) と比較して有意に低いことがわかる。これらのことから、高 LET では鎖切断が起こりにくくなる一方、鎖切断全体に対する DSB の割合が増加することが示唆される。

表 1. 各種放射線による SSB、DSB 収率 (Cowan らのモデル [10]を基に算出) $R_{dsb} = dsb/(ssb+dsb)$

	収率 ($\times 10^{-11}$ /Gy/Da)		
	$^{60}\text{Co } \gamma$	C	Fe
SSB	41.7	8.7	11.7
DSB	3.0	1.3	2.4
R_{dsb}	0.067	0.13	0.17

一方、図 2, 3 の実験で得られる情報は、切断の量のみであり、質（切断末端の構造）は不明なままである。これまでに得られた重粒子線照射 pUC19 試料から、図 1 のアガロース電気泳動により、form III 画分を大量に分取するプロトコルを作成したので、今後、form III を用いて様々な分析方法により、その末端構造の特徴、線質間の相違について明らかにしておく予定である。

謝辞

コバルト 60γ 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] N.Shikazono *et al.*, *Mutat. Res.*, **810** (2018) 6-12.
[5] K.Akamatsu and N.Shikazono, *Anal. Biochem.*, **433** (2013) 171-180.
[6] K.Akamatsu *et al.*, *Radiat. Res.*, **183** (2015) 105-113.
[7] 赤松 憲、*放射線と産業* **143** (2017) 21-25.
[8] K.Akamatsu *et al.*, *Anal. Biochem.*, **536** (2017) 78-89.
[9] K.Akamatsu *et al.*, to be submitted.
[10] R.Cowan *et al.*, *J.Theor.Biol.*, **81** (1987) 229-245.

- a. 量研機構・関西 (KPSI, QST)
- b. 感染研 (NIID)
- c. 放医研重粒子 (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スな発現を示す *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 (RK0 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)。亜致死線量の 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事が明らかになり、このときの結果が Radiation Research 誌に昨年度報告された(原著論文 1、図 1)。

2016 年 - 2018 年 (3 年間) の研究内容

細胞系と同様の HR レポーター遺伝子をホモ接合体としてもつ ATM+/- (ヘテロ接合) の RaDR マウスの親どうしの自然交配により出生した F1 マウスを SPF 動物施設で約 8 週齢になるまで飼育し、0、0.5、1、1.5、2、4 Gy の γ 線、あるいは 0、0.2、0.5、1、2 Gy の鉄イオン線 (ATM+/-、N=3~10) または炭素イオン線 (ATM+/-、N=4~8) による全身照射を実施した。照射後 1 ヶ月間飼育室で維持されたマウス (週齢 10-13) を解剖し、脾臓、胸腺、骨髓 (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、肝、脾、腎は固定後凍結保存した試料から切片標本の作製と蛍光顕微鏡による画像解析を行った。現在得られたデータの統計処理を進めている。

結果と考察

RaDR 座位のゲノム突然変異 (HR) の頻度は正常組織において $10^{-6} \sim 10^{-5}$ レベルと極めて稀であり、 γ 線 (4Gy) による誘導はせいぜい数倍であった。鉄イオン線 0.5Gy に対する骨髓または脾 (♂) の細胞の HR 頻度の増加は有意と思われる、この HR の増加の程度は、脾で観察された加齢 (約 1 年) による HR の増加に相当した (図 2 と図 3)。しかし、いずれもゲノム安定性の維持に重要な ATM や scid など関連遺伝子を欠損させた RaDR マウス (非照射群) の生体における頻度の増加に及ばなかった (詳細は省略)。RaDR マウスは固形組織の細胞に生じたゲノム変異を定量的に検出できることが魅力である。光の透過性が良好な脾臓は、これをガラス板で挟んで直接蛍光顕微鏡で撮影する計測法を採用することで、データ回収効率が向上した (2017 年度の成果報告)。今後、造血系以外の組織の HR 頻度の定量解析をすすめ、結果を粒子線のリスク評価と防護に役立てたい。 γ 線に RaDR マウスのアッセイ系を適用した共同研究の論文が今年 Dose Response 誌に掲載予定となった (原著論文 2)。

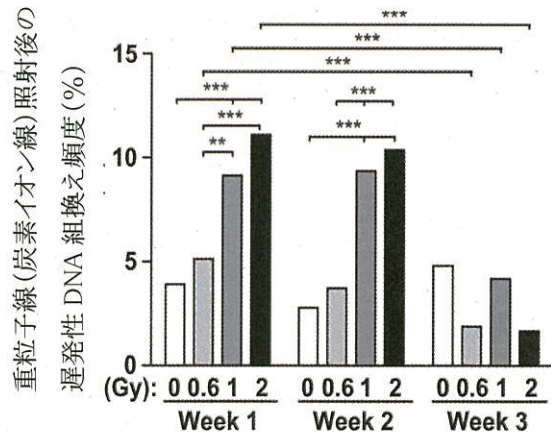


図 1. 培養細胞 (RKO) における重粒子線の非標的型 HR 誘導は 2 週間まで観察された (Allen ら、Radiat. Res. 188, 2017)。

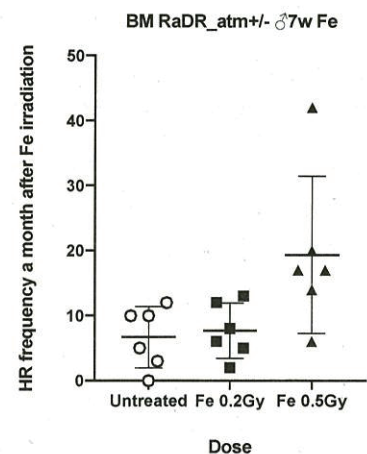


図 2. 骨髓における GFP 陽性細胞数の存在比率。鉄イオン線の個体全身照射から 1 ヶ月目の例。

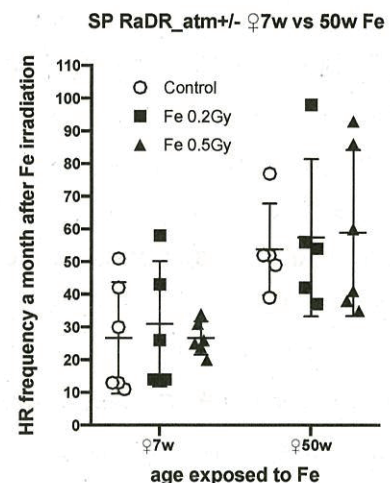


図 3. 脾臓の細胞において、照射の有無にかかわらず加齢によってゲノム突然変異 (HR) の頻度が増加した。

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 by Glycosylated Flavonoids toward Heavy Ion Beams
(16J419)

于 嵩¹, 永井菜月¹, 山下 真一¹, 横谷 明德², 平山 亮一³
H. Yu¹, N. Nagai¹, S. Yamashita¹, A. Yokoya², R. Hirayama³

Abstract

Flavonoids are known as antioxidants, which can reduce oxidative stress and expected as radioprotective agent because of their high ability to scavenge reactive oxygen species (ROS). 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 on clarification of the radiation protection mechanism by using glycosylated flavonoids especially under irradiations of different types of radiations.

Firstly, we have improved preparation of DNA by upgrading the way of dialysis so that radiation protection by tiny amount of flavonoids can be distinguished. Then, dilute aqueous solutions of plasmid DNA, pUC18, were irradiated with X-rays, C ions and Fe ions. Stable damage such as single-strand break (SSB), double-strand break (DSB) and base lesions were detected by electrophoresis and yield of SSB was evaluated based on dose-response behaviors.

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。

昨年度までには、短時間領域において、時間分解吸収分光であるパルスラジオリシス法を実施し、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。結果、放射線から生成されたラジカルのほかに、酸化性 DNA 分子に対しても回復する過程が確認できた。

2. 今年度の研究内容

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した。プラスミド DNA は通常 supercoiled 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、定量の精度および感度が高い。さらに、塩基損傷も塩基除去修復酵素 (Nth, Fpg, Nfo, 等) 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。しかし、これらの物質はすべて OH ラジカルと高い反応性があり、微量の抗酸化剤の添加効果を解明するためには邪魔になってしまう。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 OH ラジカル捕捉剤を除去することに取り組んできた。

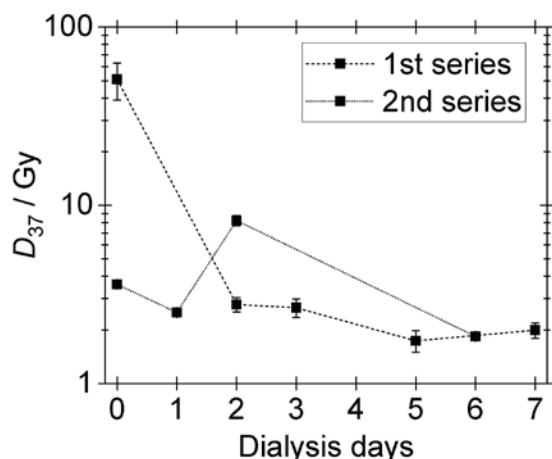


Fig. 1: Sensitivity of plasmid DNA in dilute aqueous solutions toward X-ray irradiation as a function of dialysis days.

3. 今年度の研究成果

不純物フリーのDNA試料作製法を確立した。高純度試薬で調製したリン酸バッファにカプセル型透析膜でDNA試料を浸し、試料中の不純物を除去した。図1には、希薄水溶液中でX線照射した際の D_{37} Gyを透析日数に対してプロットしてある（二種のシンボルは二回の独立実験の結果）。 D_{37} は、損傷が生じていないDNAの割合を線量に対してプロットしたときに $1/e=37\%$ になる線量のことである。二日間程度の透析で D_{37} が大幅に低下しており、DNAの放射線感受性が大幅に向上していることが分かる。一週間程度の透析により D_{37} はほぼ一定の値になっており、不純物の除去がおおよそ完了していると考えられた。

図2には、透析したDNA試料を希薄水溶液中で照射した際のSSB収率（ G 値）を試料中のDNA濃度に対してプロットしてある。このSSBの G 値（ G_{SSB} ）は D_{37} から以下の式で求めた。

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

ここで $\rho \text{ kg/dm}^3$ は試料の密度、 $[\text{DNA}] \text{ mol/dm}^3$ はプラスミドDNAの（分子としての）濃度である。

炭素線と鉄線のどちらの場合も、プラスミドDNA濃度増加に伴ってSSB収率が増加

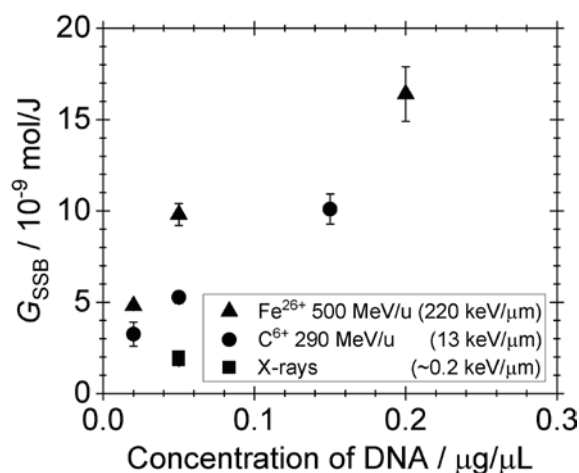


Fig. 2: G-Value of SSB on plasmid DNA in dilute aqueous solutions under X-ray (■), C-ion (●) and Fe-ion (▲) irradiations.

していた。この原因は必ずしも明確ではないが、プラスミドDNAの濃度増加に伴ってOHラジカルに対する捕捉反応が早くなり、OHラジカル同士や水和電子との反応などによるロスが減ったためと推察している。

同じDNA濃度で比較すると、炭素線でのSSB収率は鉄線の場合と比べて1.5から2倍ほど高くなっていた。X線では一つのDNA濃度のデータしかないものの、その条件でのSSB収率は炭素線よりさらに2.4倍ほど高かった。このような線質による違いは、それぞれの線質で報告されているOHラジカルの収率とよく対応していた [S. Yamashita, *et al. Radiat. Phys. Chem.* **77**, 439 (2008)]。

希薄水溶液では間接作用が大半を占めてしまい、線質による違いは量的なもののみで、質的な違いはほとんど見えてこないと考えられる。線質による損傷の質の違いは主に直接作用に起因すると考えられるため、今後は直接作用で生じたDNA変異とその防護作用について調べていく。希薄水溶液のほかフィルム状DNA試料もHIMACで照射を始めたところだが、今回は分析が間に合わず掲載していない。

1. 東大院・工 (Sch. Eng., Univ. Tokyo)

2. 量研機構・東海量子ビーム (QuBS, QST)

3. 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, S. Chakraborty^a, D. R. Grosshans^a, R. Mohan^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 on particle therapy (PT) response. We have exposed five cell lines (M059J, M059K, H1299, H460 and BxPC-3) to 6 MV x-rays, protons (100 MeV: 1.1, 2.5 and 7.8 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). Here we presented updated values of the RBE of these cell lines, which ranged from 0.90-1.70 for protons, 0.87-1.30 for He-ions, and 1.11-1.97 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 non-homologous end joining repair has a major role in repairing radiation induced DNA lesions.

1. Introduction

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 defects in double strand break repair, 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 have investigated the relevance of homologous recombination (HR) and non-homologous end joining (NHEJ) as a function of LET.¹⁻⁷ We hypothesize that the DNA repair status of cells is a hallmark of PT response. Our long-term goal is to develop a clinical framework in which PT response could be predicted based on the DNA repair status of the tumor. During the first and second years of this proposal we acquired clonogenic cell survival data of cell lines that are from different histologies and have different mutations in DNA repair genes.

2. Activities and results in FY 2018

2.1 Irradiations

We performed experiments with 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 (1.1, 2.5 and 7.8 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) HR deficient; (2) NHEJ deficient (DNA-PKcs^{-/-}); or (3) overexpress RAD51. 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 8 Gy. After incubation for 7-14 days, cells were fixed, stained and colonies with ≥50 cells were counted. Experiments were performed at least in triplicate and independently repeated three times.

2.4. Results

To determine the role of NHEJ 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: $SER_{10\%} = (0.1/D_{10\%}^{KD}) / (0.1/D_{10\%}^{wild})$. $SER_{10\%}$ characterizes the sensitivity of a knockdown relative to the wild-type. NHEJ deficient M059J cells had no or little difference in their response to photons ($D_{10\%} = 1.48 \pm 0.05$ Gy) compared to their response to protons ($D_{10\%} = 1.37 \pm 0.09$ Gy at 7.3 keV/μm) or C-ions ($D_{10\%} = 1.09 \pm 0.02$ Gy at 61.4 keV/μm) (Fig. 1A). Being unable to perform NHEJ causes extreme radiosensitivity, with a 3.9 ± 0.3 and 5.0 ± 0.2 fold change in response to protons (7.3 keV/μm) and C-ions (61.4 keV/μm), respectively, compared to the NHEJ proficient M059K counterpart exposed to photons (Fig. 1B). Therefore, cells that are deficient in NHEJ are sensitive to both photons and particle beams, which indicates that NHEJ has a major role in the repair of both low- and high-LET radiation. This confirms that NHEJ is the main repair pathway for promoting survival in response to both low- and high-LET radiation including He- and C-ions using M059K and M059J cells.

We used γ-H2AX foci as surrogate for double strand break (DSB). We show that at 7.3 keV/μm, M059J cells have 2.4 ± 0.5 times more persistent radiation-induced foci (RIF) at 24 h compared to M059K cells (Fig. 1C), indicating that M059J cells cannot repair radiation induced DSB. At 1 h and 24 h time points there were 3.5 ± 0.6 and 3.5 ± 0.5 more RIF per M059J nucleus per particle for 7.3 keV/μm compared to 1.1 keV/μm protons, respectively. Additionally, our foci data also shows that in average the γ-H2AX RIF surface area for cell lines exposed to 7.3

keV/μm are larger compared to 1.1 keV/μm protons (data not shown).

In Table 1 we listed the cell lines according to ascending $D_{10\%}$ values for the 6 MV x-rays. Interestingly, resistance to x-rays (higher $D_{10\%}$) in general correlates with susceptibility to high-LET (higher $RBE_{10\%}$).

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 NHEJ is the main repair pathway for promoting survival in response to both low- and high-LET radiation.

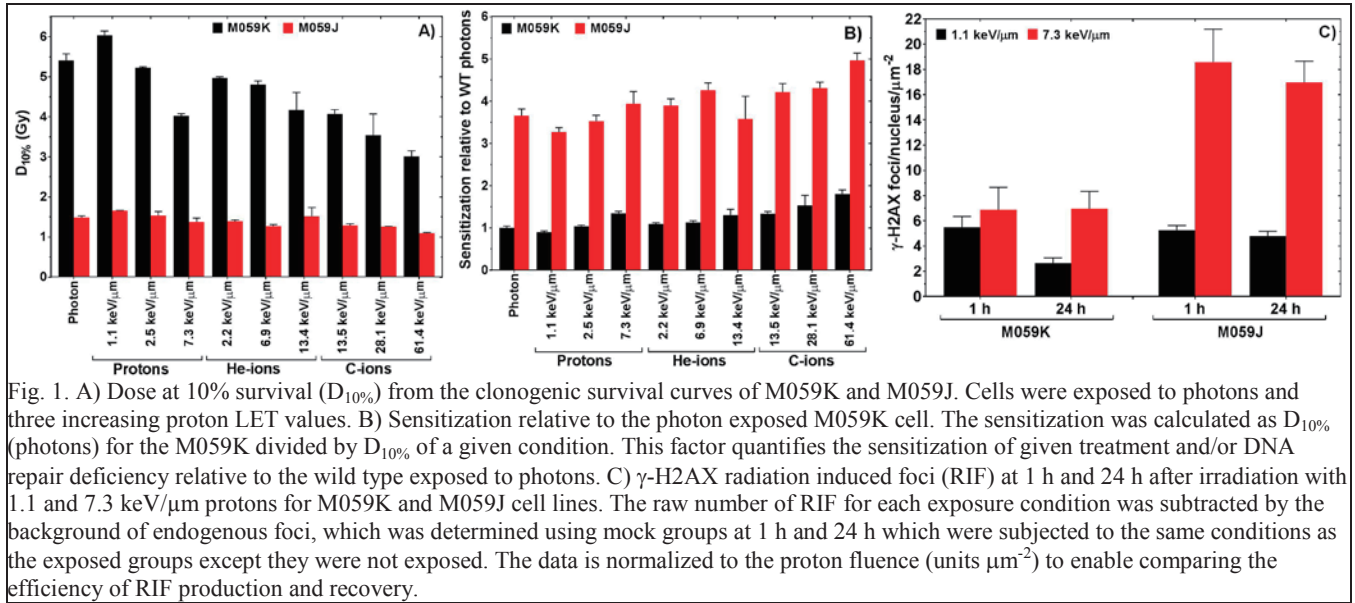


Table 1: Dose to reduce the survival fraction to 10% ($D_{10\%}$) for 6 MV x-rays, and RBE for 10% survival fraction ($RBE_{10\%}$). Cell lines are listed according to ascending $D_{10\%}$ values for the 6 MV x-rays. X-rays and protons experiments were performed in triplicates and repeated at least four times. C-ions experiments were performed at least in duplicates and repeated three 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	2.5 keV/μm	7.8 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	1.48 ± 0.04	1.00 ± 0.04	0.89 ± 0.03	0.96 ± 0.04	1.03 ± 0.09	1.06 ± 0.04	1.16 ± 0.05	0.98 ± 0.15	1.15 ± 0.05	1.18 ± 0.04	1.35 ± 0.05
H460	4.48 ± 0.06	1.00 ± 0.02	0.955 ± 0.015	1.04 ± 0.02	1.29 ± 0.05	1.077 ± 0.018	1.109 ± 0.015	1.24 ± 0.02	1.19 ± 0.05	1.58 ± 0.02	1.80 ± 0.05
M059K	5.41 ± 0.16	1.00 ± 0.04	0.90 ± 0.03	1.04 ± 0.03	1.34 ± 0.04	1.09 ± 0.03	1.12 ± 0.04	1.30 ± 0.14	1.33 ± 0.05	1.5 ± 0.2	1.80 ± 0.10
BxPC3	5.48 ± 0.17	1.00 ± 0.04	0.89 ± 0.03	0.91 ± 0.03	1.35 ± 0.07	0.87 ± 0.04	0.93 ± 0.03	1.1 ± 0.3	1.11 ± 0.06	1.38 ± 0.05	1.96 ± 0.16
H1299	8.50 ± 0.15	1.00 ± 0.02	1.14 ± 0.03	1.18 ± 0.02	1.70 ± 0.04	1.03 ± 0.05	1.14 ± 0.03	1.20 ± 0.03	1.24 ± 0.02	1.56 ± 0.03	1.97 ± 0.05

^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.

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Fontana AO, Augsburger 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.

7. Ma H, Takahashi A, Yoshida Y, et al. Combining carbon ion irradiation and non-homologous end-joining repair inhibitor NU7026 efficiently kills cancer cells. *Radiation Oncology* 2015;10:225.

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 biological effects concerning the split-dose recovery in a human tumor cell line irradiated with different ion beams. Our final goal is to analyze the Elkind recovery curves using the microdosimetric kinetic model (MKM) and to construct the specific logic for highly developed and tailor-made heavy-ion radiotherapy. This year we focused on ion-species and energy dependent Elkind recovery curves using HeLa cells as one of the human tumor cell lines induced by the split-dose irradiation with the short-term intervals ranging from 0 to 165 min. The split-dose irradiations were carried out to divide the doses, which obtained around 5% of the surviving fraction, equally into two fractions at the defined time intervals. The results showed that the split-dose recoveries among 2.3keV/ μ m He ions and 11 · 13 · 21keV/ μ m C ions were almost the same level, having big recoveries between 100 and 120 min. On the other hand, those among 55keV/ μ m C ions, 30keV/ μ m Ne ions and 55keV/ μ m Si ions were also the same level, showing no recovery. Furthermore, the recovery curve for 21keV/ μ m O ions was the similar to those for the higher LET ions. Our results suggest that the split-dose recovery is dependent on ion species, not energy (LET) of ion beams. The result provides important implications for the developed heavy-ion radiotherapy except for carbon ions or using multi-ions with different ion species and energies.

1. 研究の目的とバックグラウンド

高 LET 粒子放射線によるがん治療の最適な治療スケジュール構築のためには、粒子線の生物効果を加味した独自の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、高 LET 粒子放射線を生物影響研究に供することが出来る実験施設の制約や実験施設ごとに異なるビーム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、高 LET 粒子放射線に対する放射線基礎医学的効果の一般化された見解が得られているとは言い難いのが現状である。さらに、QST 未来ラボの中の量子メス研究においては、炭素イオンをはじめとして核種の異なるイオンやエネルギー (LET) を用いたマルチイオンビームによるがん治療の基礎・臨床研究を進めている。このためには、核種の異なるイオンビームの生物効果が必要不可欠となる。

本研究課題は平成 29 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現在進められている QST 未来ラボ・量子メス研究グループの研究課題の一つである、炭素以外の核種による新たな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つ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に解析し、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つ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。

2. 前年度までに得られている結果のまとめ

平成 29 年度においては、配分を受けた 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) 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 日間連続照射したときの致死感受性の変化をコロニー形成法による細胞増殖死として調べた。得られた結果から、何れのイオン種・LET・細胞腫に対しても 3 回の連続照射による細胞生存率は指数関数的に減少し、連続照射の間に致死感受性の変化は起こらなかった。

3. 今年度の研究内容及び結果

平成 30 年度は、炭素イオン (290MeV/n) と酸素イオン (350MeV/n) の 3 日間の連続照射のマシントimeを各 1 回、Elkind recovery を調べるための 3 時間照射のマシントimeを、複数の異なる核種のイオンに対して、

ヘリウム(150 MeV/n) 1回、炭素(135, 290 MeV/n) 各2回、炭素(350 MeV/n) 1回、酸素(350 MeV/n) 2回、ネオン(400 MeV/n) 1回、シリコン(490 MeV/n) 1回の配分をそれぞれ受けた。これらのなかで酸素イオンのマシンタイムの内の1回は、3月14日予定のため報告書作成時には照射実験を実施していない。これらのマシンタイムを利用して、ヒトがん細胞として HeLa 細胞を用い、Elkind recovery 曲線のイオン種・エネルギー依存性を明らかにする実験を実施した。用いた LET は、ヘリウム 2.3keV/μm、炭素 11・13・21・55keV/μm、酸素 21keV/μm、ネオン 30keV/μm、シリコン 55keV/μm を用いた。現段階でマシンタイムの回数は 1-2 回であり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。比較のため低 LET 粒子線の代表としてサイクロトロン棟のプロトン(70MeV、0.95keV/μm)を用いた実験結果を併記した。図1の各ビームの Elkind recovery 曲線比較より、比較的低 LET であるプロトン、ヘリウムイオン(2.3keV/μm)、炭素イオン(11-21keV/μm)では、二分割間隔 120 分付近をピークに顕著な生存率の上昇が認められたが、比較的高 LET である炭素イオン

(55keV/μm)、ネオンイオン(30keV/μm)、シリコンイオン(55keV/μm)では、前者ほどの大きなピークは現れなかった。また、酸素イオンは LET が 21keV/μm ではあるが同等な炭素イオンの曲線とは大きく異なり、大きな Elkind recovery は観察されなかった。この結果は、現在進めている QST 未来ラボ・量子メス研究グループの研究課題の一つである、炭素以外の核種による新たながん治療の可能性を示唆する生物学的基礎実験データであると認識している。

平成 31 年度以降は実験回数を増やし、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

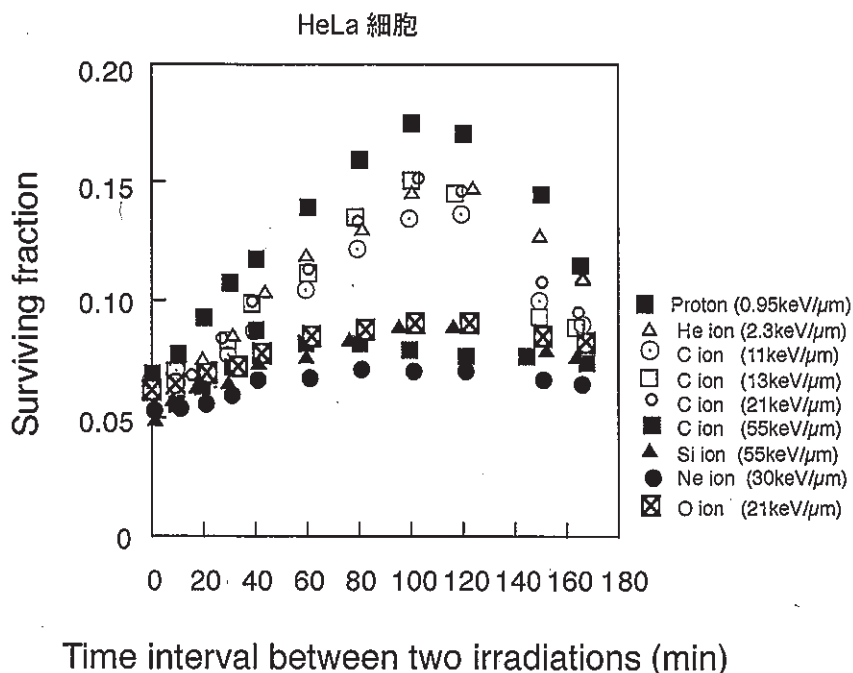


図1. HeLa 細胞に対する Elkind recovery 曲線のイオン種・エネルギー依存性。プロトンのデータはサイクロトロン棟で実施した実験結果を示す。

[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 & objectives of CO-REPAIR

Spores of *Bacillus subtilis* have been used extensively as biological dosimeters for probing terrestrial and extraterrestrial ionizing radiation for environmental and astrobiological studies. Ionizing radiation can damage cellular components through direct deposition of radiation energy into biomolecules and indirectly by generating reactive oxygen species. The biological effects of ionizing radiation are thought to arise from the formation of single- and double-strand breaks (SSB and DSB) in DNA and clustered DNA damage, e.g. two or more closely spaced lesions, including abasic sites, base lesions, SSB or DSB. CO-REPAIR is designed to provide new insights in interaction and teamwork on spore-specific and universal DNA repair mechanisms. Within the proposed research project is aimed to study the major and alternative DNA repair mechanisms (e.g., spore photoproduct lyase (SP lyase), nucleotide excision repair (NER), base excision repair (BER), recombinational repair (HR), 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 is 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. Here, we study the effects of low and high LET ions. For studying the DNA repair of irradiated spores, a combination of various biochemical and molecular biological methods was used to study the spore resistance to heavy ion radiation exposure. Two in their LET differing heavy ions used to study spore survivability and analyses of the germination capability.

Methodology

For studying the impact of heavy ion exposure irradiation-induced DNA damage on spore survival, air-dried spore samples ($\sim 10^8$ spores) were irradiated at room temperature with Helium (with an LET of 2.2 keV/ μ m) and Iron (highest LET; 200 keV/ μ m) ions. The surviving fraction of *B. subtilis* spores was determined from the quotient N/N_0 , with N being the number of CFU of the irradiated sample and N_0 being that of the non-irradiated controls. Spore survival was plotted as a function of heavy ion irradiation dose. The best-fit curves were used to calculate LD₉₀ values, i.e., the lethal dose for 90% of the initial population, for statistical comparison. Each

experiment was repeated at least three times, and the data shown are expressed as averages \pm standard deviations. The treated spores were compared statistically using Student's *t* test. Values were analyzed in multigroup pairwise combinations, and differences with *P* values of ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Results (spore survival)

Spores of all (single repair) mutant strains tested were significantly more sensitive to He ions than were wild-type spores (LD₉₀: 837 \pm 67 Gy), with the *ligD ku* (NHEJ; LD₉₀: 236 \pm 23 Gy) spores being the most sensitive (Fig. 1).

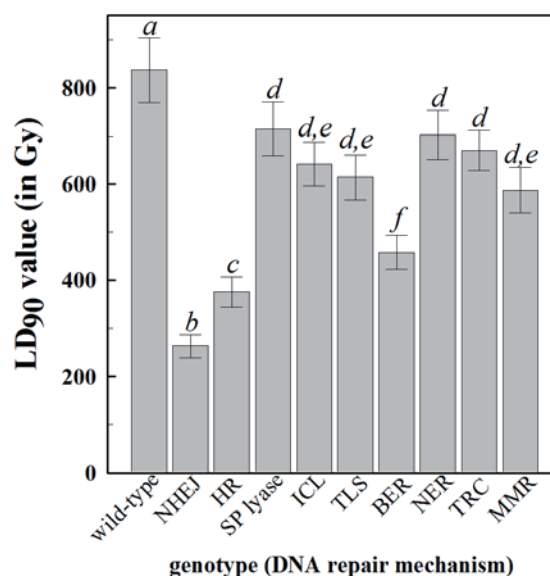


Fig. 1 Resistance of single mutant and wild-type spores to high-energy charged He ions radiation. LD₉₀ values are expressed as averages \pm standard deviations ($n = 3$). Lowercase letters above the bars denote groups significantly different by ANOVA ($P \leq 0.05$). Genotypes: NHEJ: *ligD ku*; HR: *recA*; SP lyase: *splB*; ICL: *sbcDC*; TLS: *polY1,2*; BER: *exoA nfo*; NER: *uvrAB*; TRC: *mfd*; MMR: *mutSL*.

In order, from most to least sensitive, were spores of mutants in *ligD ku* > *recA* > *exoA nfo* > *mutSL* > *polY1,2* > *sbcDC* > *mfd* > *uvrAB* > *splB* >> wild-type. Repair of DSB and base modification/loss via NHEJ, HE and BER appear to be important mechanisms for spore resistance to He ion radiation and the SP lyase or NER-mediated repair of dimers plays only a lesser role.

Analysis of the spore survival rates of *ligD ku* (NHEJ) spores additionally lacking other DNA

repair genes, revealed that almost all DNA repair mutations (with the exception of the SP lyase (SP repair) by *splB*) caused significant increases in spore sensitivity, when compared to that of the *ligD ku* single mutant spores (Fig. 2).

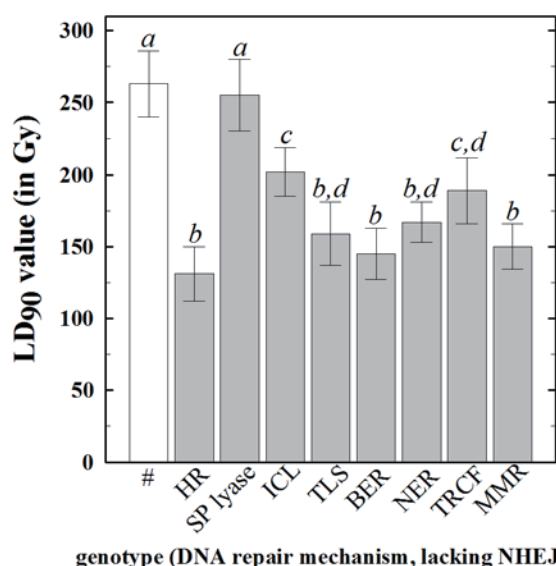


Fig. 2 Resistance of mutant and wild-type spores to high-energy charged He ions radiation. LD₉₀ values are expressed as averages \pm standard deviations ($n = 3$). Lowercase letters above the bars denote groups significantly different by ANOVA ($P \leq 0.05$). Genotypes: NHEJ: *ligD ku* (here as # for being the reference - single mutant strain); and all others as mutants lacking in HR: *recA*; SP lyase: *splB*; ICL: *sbcDC*; TLS: *polY1,2*; BER: *exoA nfo*; NER: *uvrAB*; TRC: *mfd*; or MMR: *mutSL* in *ligD ku* background.

Spores lacking NHEJ and HR, NHEJ and BER, NHEJ and TLS, NHEJ and MMR exhibited dramatic increases.

Results (spore germination)

Spore germination involves complex signal transduction pathways and biophysical events that have been studied best in spores of *B. subtilis*. Germination of *B. subtilis* spores can be triggered by different organic substances ("germinants") by interacting with specific nutrient germinant receptors (GR). During spore germination several major events occur in a defined order. The earliest measurable event after germinant-GR interaction is termed commitment, in which even if the germinant is removed, committed spores continue through germination. Commitment is followed by release of monovalent cations as well as the spore core's large pool of Ca-DPA (1:1 chelate of Ca^{2+} with dipicolinic acid), and its replacement by water (T_{release}).

The process of an individual spore's germination is divided into different phases according to a spore's optical intensity in phase-contrast or differential interference contrast (DIC) microscopy. Ca-DPA leakage begins after germinant addition and is probably coincident with the time of commitment, followed by the completion of rapid CaDPA release

and a small decline in spore refractility due to the hydrolysis of the spore cortex PG and spore core swelling and hydration; the time when spore refractility becomes constant is termed (T_{lys}). While the analysis of spore populations provided some information on the germination behavior of Fe ion-irradiated spores, these germination curves were the average behavior of many different spores whose individual behavior differ due Fe ion radiation damage (Fig. 3).

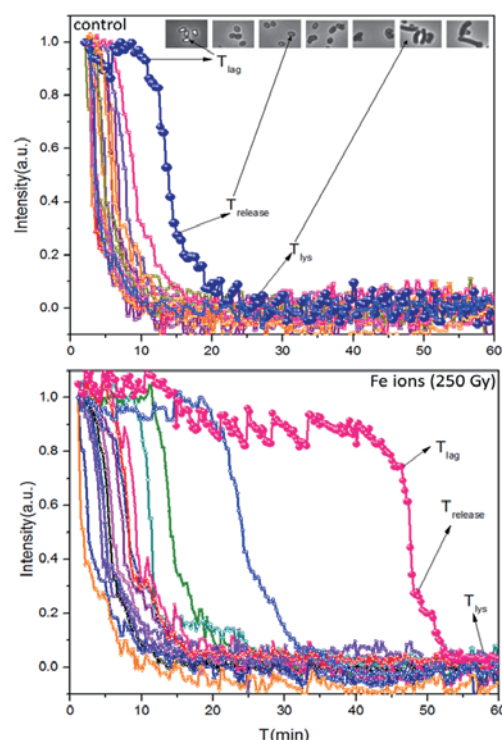


Fig. 3 Germination of (wild-type) *B. subtilis* spores irradiated with Fe ions. Germination of at least 15 randomly chosen individual spores that completed germinated by 60 min was monitored by phase microscopic image intensity in arbitrary units (a.u.). As kinetic parameter DPA release was monitored.

Conclusions

Our 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**. Despite the protection mechanisms provided by the components of the dormant spore, potentially lethal or mutagenic damage may accumulate in the spore DNA. It is finally the **accuracy with which spore DNA damage can be repaired** during germination that determines the degree of radiation resistance. Strikingly, the complete germination and its complex signal transduction pathways are strongly effected by heavy ion radiation, which has not reported before.

^aGerman Aerospace Center, Radiation Biology Department, Cologne, Germany; ^bNational Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (NIRS/QST), Department of Basic Medical Sciences for Radiation Damages, 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、浦野建太^a、加納一樹^a、内山 怜^a、平山亮一^b、富田雅典^c、古澤佳也^d
A. Ito^a, K. Urano^a, K. Kano^a, R. Uchiyama^a, R. Hirayama^b, M. Tomita^c, and Y. Furusawa^d

Abstract

The distribution of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) using an immuno-staining method was observed for a DNA-lipid complex sheet to estimate the contribution of a penumbra area with low LET nature in a track structure of heavy ions. The size of the penumbra in the direction perpendicular to a beam path was estimated using two irradiation systems: DNA sheet was placed in parallel with or in perpendicular to ion beams. The area of fluorescence dots originated from 8-OHdG was measured using Image J software. The results showed that the penumbra size becomes larger with increasing LET and ion mass, which is consistent with previous theoretical and simulation studies. In the case of the perpendicular irradiation setup, to eliminate fluorescence dots that result from background noise, the use of DNA sheet made on CR39, a particle track detector, would be very effective. In this study, we also determined the etching time for the growth of etch pits resulting from beam passage that were observable under optical microscope. The etching time was found to decrease with increasing LET.

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 放射線産物を可視化した画像に基づいて検討を行う。このために 8-hydroxy deoxyguanosine (8-OHdG と略記) に対する抗体を用いた免疫染色を DNA シートについて行い、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必要である。penumbra の生物作用への寄与について、我々は高 LET 線の細胞死において OH ラジカル由来の損傷の寄与が大きいことを示してきた^{1, 2)}。そこで次段階として、

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 の生成の空間分布を免疫染色法によって求める方法を開発した。水を含んだ環境下で照射するために、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⁾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 シートにおける粒子飛跡に沿った 8-OHdG 生成の粒子種依存性

一昨年度 DNA シートへの粒子の水平照射を試み、粒子飛跡に沿った 8-OHdG の生成を検出することができた。8-OHdG 生成は連続的ではなく、離散的 (ドット状) に生成されていることが観察された。引き続き昨年度は、その手法を様々な粒子種、LET に適用し、8-OHdG 生成領域の飛跡と垂直方向への広がり (penumbra 領域の広がりに対応)、離散的生成の間隔の 2 つのパラメータを用いて比較した。C, Ne, Si, Ar, Fe について、重い粒子の方が、垂直方向への広がり、離散的生成間隔ともに大きくなる傾向が見られた。この結果は、重い粒子ほど penumbra 領域が広いという従来の知見と一致した。しかし、8-OHdG 生成の間隔については LET の増大によってむしろ短くなることが想定されたため、今後の課題として残された。

3. 今年度の研究内容と成果

今年度は 3 テーマについて実験を行った。

1) 水平照射による飛跡に沿った損傷サイズの精度評価

昨年度は多くの粒子に対して 8-OHdG の垂直方向への広がり (Width)、離散的生成間隔 (Space) を求めることができたが、それぞれの粒子で 1-2 本の飛跡での解析であった。今年度は、解析に用いた飛跡数と飛跡内ドット数を増やし、蛍光顕微鏡画像に対するサイズ計測を昨年度の Image Pro Plus から Image J に変更し、さらに誤差を算出して数値の定量的評価を行った。表 1 に鉄線 (200MeV) LET 440, 750 keV/μm での結果を示す。

Table 1. Size of 8-OHdG area generated along iron tracks in horizontally aligned DNA sheet to beam

LET (keV/μm)	Width (μm)	Space (μm)
440	2.31 ± 0.07	9.76 ± 0.69
750	3.78 ± 0.34	8.52 ± 0.64

この結果から、LET が大きいほど 8-OHdG の広がり、すなわち penumbra の領域が大きいことが分かる。また、比較として、QST 高崎量子応用研究所の TIARA で得られた低 LET 粒子線 (プロトン、LET 2.77keV/μm) での広がりが 1.33μm であったことから、粒子が大きくなると penumbra が広がることが再確認された。なお、離散的生成間隔については、同一粒子であれば、大きな違いがないことが示唆されたが、さらにデータを蓄積する必要がある。

2) 垂直照射での損傷サイズの評価

ビームに対して垂直に試料を配置する垂直照射においては、8-OHdG 生成がドット状で観察され、ビームに垂直方向の 8-OHdG 生成の広がりが計測できる。これについても Image J により解析を行った。結果を表 2 に示す。

Table 2. Area of 8-OHdG in perpendicularly aligned DNA sheet to beam

Ion species (LET; keV/μm)	Area of 8-OHdG (μm)
Iron (440)	2.83 ± 0.52
Iron (750)	3.90 ± 0.39
Neon (31)	2.97 ± 0.16
Carbon (13)	1.11

垂直照射の結果と同様に、同じ鉄でも LET が大きいと 8-OHdG の広がりが大きくなる傾向が見られ

た。また、広がりサイズもほぼ一致した。

3) CR39 のエッチング条件の検討

垂直照射の場合の 8-OHdG 生成は、水平照射の場合の直線的な生成と異なりドット状に観察されるために、バックグラウンドノイズとの識別が難しい。そのため粒子が通過した箇所を特定する必要性から、エッチングによって粒子通過痕を拡大し、顕微鏡下で観察可能となる CR39 の利用を考えた。将来的には、CR39 上に DNA シートを作製することを目指す。今年度は粒子種、LET に依存したエッチング条件を求めた。図 1 にエッチング後の画像を示す。黒いドットがエッチピット (粒子痕に対応) で、エッチピットが検出され始める時間を求めた。なお、エッチングのための KOH 濃度は 13.4M、処理温度は 65°C とした。

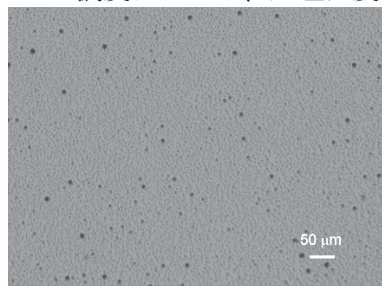


Fig. 1. Etch pits on CR39 irradiated with carbon with an LET of 80 keV/μm.

Table 3. Etching time of CR39 for various ion species

Ion species (LET; keV/μm)	Etching time (min)
Carbon (13)	45
Ne (31)	31
Carbon (80)	18
Argon (90)	16.5
Neon (200)	13
Iron (440)	7.5

表 3 からわかるように、エッチング時間は粒子種というよりむしろ LET に依存して短くなることがわかった。今後はさらに他の核種、LET について計測し、基礎データをそろえたい。

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・重粒子線治療研究部

^c 電中研・放射線安全

^d 放医研・研究基盤センター

Effect of High LET irradiation to the centrosome amplification in stem cells
重粒子線による幹細胞の中心体過剰複製への影響
(18J426)

島田幹男^a、土屋尚代^a、平山亮一^b、松本義久^a

M Shimada^a, H Tsuchiya^a and Ryoichi Hirayama^b Y Matsumoto^a

Abstract

Ionizing radiation (IR) induce chromosome instability caused by DNA damage and centrosome amplification. Centrosome is one of organelle which consists of two centrioles. Previously, we reported that IR and chemicals induce centrosome amplification in mammalian cells such as human osteosarcoma cells U2OS and murine embryonic fibroblasts NIH3T3. Meanwhile, relationships between stem cells and centrosome amplification remain unclear. In this study we addressed effect of heavy ion irradiation to the centrosome amplification in iPS cells as stem cell model.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線の細胞への照射により染色体不安定性が誘発されるが、これは染色体 DNA の切断のほか、細胞分裂の際に均等な染色体分配を司る中心体の過剰な複製も原因にあげられる。中心体は細胞内小器官の一つであるが、放射線や化学物質により過剰に複製が誘導されることが知られている。申請者はこれまで HIMAC 共同利用研究において放射線照射依存的に増加する中心体の過剰複製について解析を実施してきており、ヒト骨肉腫細胞 U2OS やマウス胎児線維芽細胞 NIH3T3 において重粒子線照射がガンマ線照射と比較して有意に中心体過剰複製を増加させることを報告してきた。一方で幹細胞における中心体の過剰複製とその影響は報告が少ない。本研究では iPS 細胞を幹細胞のモデルとして用い、重粒子線の中心体に与える影響を検討した。

2. 昨年度までに得られている結果

本課題は今年度が初年であるために本項目は該当しない。

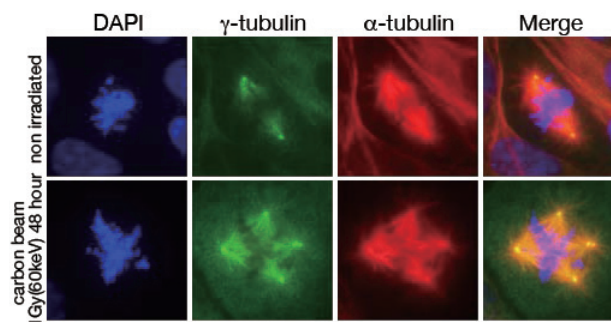
3. 今年度の研究内容

今年度はヒト新生児皮膚由来線維芽細胞 NB1RGB から樹立した iPS 細胞 (NB1RGB C2)を用

いて炭素線、ネオン線、鉄線を照射し(全て 60KeV/μm)、48 時間後、72 時間後に細胞を 100%メタノールで固定し、中心体マーカーであるγ-tubulin および微小管マーカーであるα-tubulin 抗体で染色し、蛍光顕微鏡観察により過剰に複製した中心体を持つ細胞数の計測と多極性細胞分裂している細胞の数を計測した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

これまでの HIMAC の共同利用研究によりヒト U2OS 細胞およびマウス NIH3T3 細胞に炭素線、鉄線を照射し、48、72 時間後に細胞を固定し中心体を蛍光観察した際は 5%から 10%程度有意に中心体の過剰複製と多極性細胞分裂を示した。今回はヒト幹細胞における挙動を観察するために我々がヒト皮膚由来線維芽細胞 NB1RGB から樹立した iPS 細胞を使用した。その結果、炭素線、鉄線、ネオン線を照射し 48、72 時間後に観察すると 30-40%の多極性細胞分裂を示した。多極性細胞分裂はこれまでの報告でその多くが細胞分裂死(mitotic catastrophe)に至ることが知られている。一方でγ線照射時は 2-5%の細胞分裂死を示したことから重粒子線は iPS 細胞に対して細胞分裂死を惹起する要因があることが示唆された(図 1)。引き続き次年度もこれらの現象の確認とそのメカニズムの解明に挑む予定である。



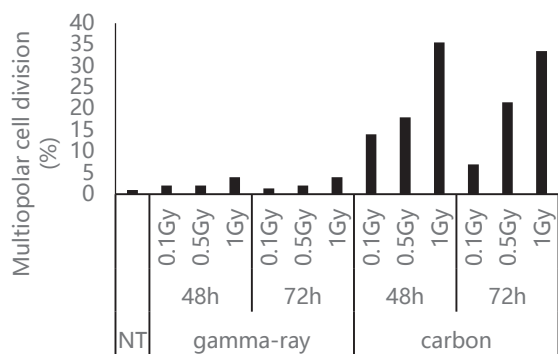


図1 炭素線照射による多極性細胞分裂の増加

(上)炭素線照射後の iPS 細胞を γ -tubulin 抗体(緑：中心体)および α -tubulin 抗体(赤：微小管)により染色した免疫染色像。細胞核は DAPI 染色(青)。上段は放射線非照射、下段は炭素線 1Gy(60keV/ μ m)照射 48 時間後に細胞を固定し、観察した。

(下)細胞に γ 線、炭素線を 0.1、0.5、1Gy 照射し、48、72 時間経過後、固定し観察された細胞分裂している細胞のうち多極性細胞分裂している細胞の割合を示した。炭素線では γ 線と比較して有意に多極性細胞分裂が増加していることがわかる。

参考文献

なし

-
- a. 東工大科学技術創成院先導原研
 - b. 量研機構放医研

Performance Quantification of Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (18J427)

Mitra Safavi-Naeini^{1,2,3}, Nicholas Howell¹, Ryan Middleton¹, Andrew Chacon^{1,3}, Benjamin Fraser¹, Keith Bambery¹, Attila Stopic¹, Joseph Bevitt¹, Ulf Garbe¹, Anthony Dosseto³, Louis Rendina², Susanna Guatelli³, Ryoichi Hirayama⁴, Naruhiro Matsufuji⁴, Anatoly Rosenfeld³.

Abstract

Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (NCEPT) is an enhancement to proton and heavy ion therapy being developed by the Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO) and the University of Wollongong, Australia, which aims to both reduce the side effects of radiotherapy and deliver significant dose to nearby satellite tumours outside of the primary treatment volume. Two successful rounds of in vitro experiments have now been conducted at HIMAC in Japan, which have provided the first experimental proof of concept for NCEPT.

Background & Objectives

Neutron capture enhanced particle therapy (NCEPT) is a novel adjunct to proton therapy (PT) and heavy ion therapy (HIT), which is jointly under development at the Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO) and the Centre for Medical Radiation Physics, University of Wollongong (CMRP, UOW). NCEPT works by capturing thermal neutrons produced during PT/HIT using drugs presently approved or in development for neutron capture therapy (NCT). The magnitude of the expected thermal neutron fluence in both proton and carbon therapy has been evaluated previously via extensive Monte Carlo computer simulations, which indicate that with clinically feasible concentrations of two neutron capture agents, a significant therapeutic effect should be achievable [1].

The experiments planned for FY2018 had three primary objectives:

1. Confirming the magnitude and distribution of the predicted thermal neutron fluence in and around the planned treatment volume (PTV);
2. Determining whether the results predicted via the previous simulation study would translate to effective attenuation of cancer cell proliferation in vitro, using two ion species (^4He and ^{12}C) and two neutron capture agents (^{10}B -BPA and ^{157}Gd -triphenylphosphonium salt DOTA).

3. Determining the effect of NCEPT on cancer cells outside of the PTV but still within the thermal neutron field generated by the heavy ion irradiation

Summary of Previous Activities and Results

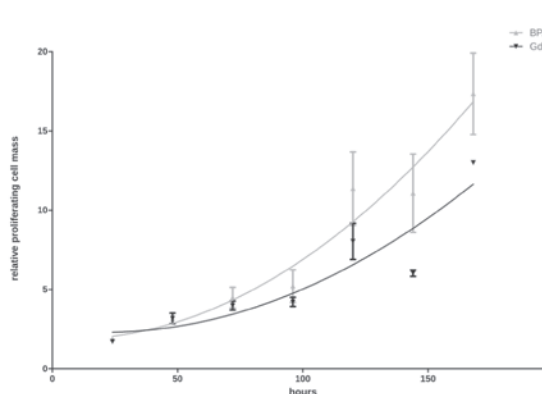
N/A (first experimental work at HIMAC commenced in July 2018)

FY2018 Activities and Results

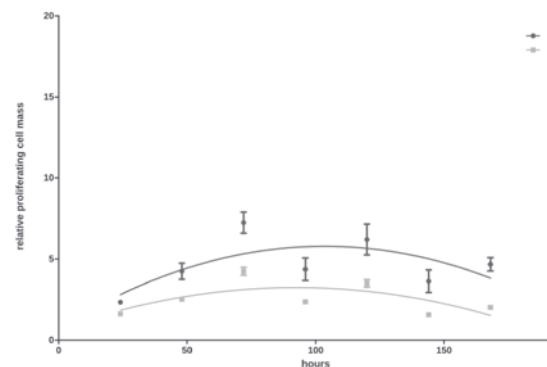
1. The first in-beam thermal neutron fluence measurements obtained using gold foil activation method were obtained for both ^4He and ^{12}C . To our knowledge, this is the first time that this technique has been applied to heavy ion therapy thermal neutron fluence measurement. The results obtained are comparable to the predictions from the simulation.

2. Experiments conducted at HIMAC in July 2018 provided first experimental proof of concept for NCEPT. T98G (human glioblastoma) cells inside a polymethyl methacrylate (PMMA) phantom were irradiated with both ^4He and ^{12}C ion beams, with and without the presence of a neutron capture agent (NCA). Two neutron capture agents were used: ^{10}B -BPA, which is already in clinical use for boron neutron capture therapy (BNCT), and ^{157}Gd -triphenylphosphonium salt DOTA, originally developed by Prof. Louis Rendina at the University of Sydney and synthesised for this work at ANSTO. The results obtained at HIMAC demonstrated that cell viability was reduced by a factor of up to 5 at doses of 2-3 Gy compared to controls subject to the same ion beam dose, but without the NCA. Figure 1 compares tAffiliations: (1) Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO), (2) University of Sydney, (3) University of Wollongong, Australia, (4) National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology NIRS-QS

Affiliations: (1) Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO), (2) University of Sydney, (3) University of Wollongong, Australia, (4) National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology NIRS-QS

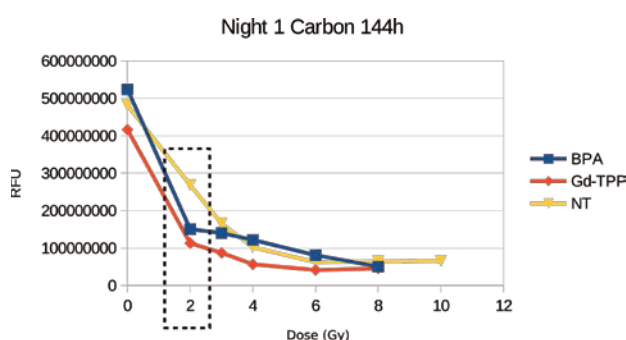


(a) Controls (3 Gy, no NCA)

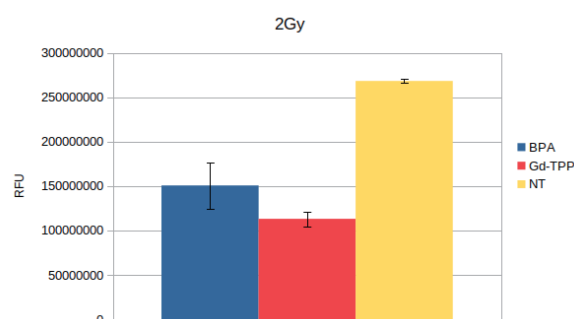


(b) Treated cell cultures (3 Gy + Gd & B)

Figure 1: Cell response to 3 Gy carbon ion irradiation (6 cm SOBP, 8-14 cm depth in PMMA).



(a) Preliminary dose response curve



(b) Dose response to 2 Gy irradiation

Figure 2: Preliminary results from February 2019 experimental campaign at HIMAC (PTV only)

Experiments being conducted in February 2019 aim to provide additional replication and refinement of the first experimental results. Figure 2 shows some preliminary PTV results, which confirm the results obtained in July 2018.

3. Finally, the February 2019 experiments will evaluate the effectiveness of NCEPT on cell cultures outside of but adjacent to the PTV. The expectation is that these cells should also show a strong response when treated with a NCA due to the extension of the thermal neutron field beyond the PTV. Analysis is ongoing, but initial indications are that significant attenuation of T98G cell proliferation outside of the PTV has occurred following irradiation in the presence of NCAs.

Additional outcomes

The first paper related to NCEPT was published in *Scientific Reports* in Nov. 2018. This paper presented the concept together with early theoretical and simulation results demonstrating the potential of NCEPT with both boron and gadolinium-based NCAs. Additionally, PCT patent #P106901.PCT on NCEPT was lodged in 2018. Several media releases and News stories have referenced NCEPT [2-4].

Three grants related to NCEPT have been submitted: (1) a US DoD Peer-Reviewed Cancer Research Program (Career Development) proposal, to fund additional further in vitro / in vivo experiments with NCEPT for carbon ion therapy and proton therapy; (2) a US NIH Small Grant proposal, to fund in vitro / in vivo work with proton therapy, and (3) an Australian Research Council Discovery Project Grant, which will fund improvements in Monte Carlo modelling of the interaction of ^{157}Gd with radiation in the proximity of radiosensitive organelles such as mitochondria. The NCEPT team won the 2018 ANSTO George Collins Award for Innovation.

References:

- [1] *Scientific Reports* vol.8, Article number: 16257 (2018)
- [2] <https://www.ansto.gov.au/news/innovative-technology-provides-enhancement-to-advanced-radiation-therapy>
- [3] <https://www.ansto.gov.au/news/australia%E2%80%99s-best-and-brightest-nuclear-scientists-recognised-2018-research-awards>
- [4] <http://www.thekidscancerproject.org.au/stories/november-2018/innovative-technology-provides-enhancement-to-advanced-radiation-therapy>

Effect of nanoMOF containing Gemcitabin combined with hadrons beams

(Project N° 18J428)

NanoHadrons

E. Porcel^a, P. Maury^a, A. Paz^b, R. Hirayama^b, and S. Lacombe^a

1. Abstract

Increase of radiation effect in tumor whilst preserving healthy tissue located at the entrance of the track is an important challenge in particle therapy. Nanoparticles (NPs) are good candidates to achieve this goal, thanks to their preferential accumulation in cancer cells and their electronic emission. Nanoscale Metal Organic Frameworks (nanoMOFs) recently developed in the French group and loaded with anticancer drug (Gemcitabin) can act as a contrast agent due to the presence of Fe and free water molecules in their structure and enable a strong amplification of gamma rays.

However, the presence of hypoxic cells in the tumor is a main cause of radioresistance which can lead to relapse, metastasis and treatment failure. In the present study, we quantify by clonogenic assay the effect of nanoMOFs loaded or not with Gemcitabin on HeLa cells treated with Carbone or Helium ions, function to the cells oxygenation degree. For oxic and hypoxic conditions, we demonstrate that nanoMOFs loaded with Gemcitabin amplify drastically cell killing as due to an increase of directly lethal damages. In presence of these NPs, the dose needed to achieve a survival fraction of 10% is 1.4 to 3.4 lower than ions beam alone.

2. Introduction – objectives

Radiotherapy is limited by damage to healthy tissues and related side effects. The use of high energy ions is an alternative superior to conventional radiotherapy thanks to the specific properties of ions to stop in the tumor, which prevents damage to the healthy tissues located behind the tumor. On the other hand, the dose deposition is significant at the beam entrance, which limits its use in clinic. The addition of electrons emitting nanoparticles (radioenhancers) able to target tumors would amplify the effects of radiation to the tumor specifically.

On the other hand, chemotherapy is another strategy to fight cancer but systemic drug therapy exposes all tissues, normal and tumor alike, to cytotoxic action. Recent developments in nanomedicine in particular drug encapsulation, which enable to deliver the drug inside cells bypassing the low intracellular penetration of free drug, brought new perspectives to improve tumor targeting and reduce side effects.

A new strategy developed in our group (paper in process) is to use a nano-object engineered to act both as a radioenhancer and a radiosensitizer carrier to the tumors. We explored here the use of nanoscale Metal Organic Frameworks (nanoMOFs) loaded with monophosphate Gemcitabin.

Indeed, one of the main activities of our group consists of characterizing the properties of nanoagents to amplify the effects of fast ions and understanding the mechanisms involved in this phenomenon. The group studied the physical-chemical events that take place at

the nanoscale^[1]. In particular we have shown that water radicals play a major role.

In parallel, it has been shown by Hirayama and co-workers that oxygen concentration in cells is an important parameter of cell sensitivity to radiation. Low oxygen concentration (hypoxia) may result in significantly decrease cell death after exposure to ionizing radiation leading to radioresistance and treatment failure^[2].

Hence, it is of fundamental interest to find a new strategy to increase the therapeutic index in hypoxic tumors.

The objective of the present study performed at HIMAC was to investigate the effect of nanoMOFs loaded with Gemcitabin on HeLa cells incubated in oxic and hypoxic conditions. We demonstrated that these nano-agents, coupled with ions beam, enable a strong amplification of radiations effect in particular in hypoxic conditions, which is a breakthrough.

3. Methodology

3.1 Nanoparticles (NPs)

NanoMOFs are loaded with Gem-MP through a solvent-free “green” procedure. The nanoMOF has a regular highly porous 3D structure composed of Fe trimers. Biodistribution and toxicity studies have been performed in France before experiments at HIMAC.

3.2 Cell culture and incubation

HeLa (human cervical cancer) cells are cultivated in Dubelcco's Modified Eagle Medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum, penicillin (100 mg/mL) and streptomycin (100 mg/mL). For our experiments, 2×10^5 cells were plated in 35mm glass dishes 24 hours before the irradiation. Cells were maintained in 5% CO₂ incubator at 37°C. 6h prior irradiation, cells were treated or not with Gemcitabin (50µg/ml), nanoMOFs (1mg/ml) or nanoMOFs loaded with Gemcitabin (1mg/ml nanoMOF containing 50µg/mL of Gemcitabin). For the study of oxygen concentration, a device developed by Y. Furusawa (NIRS) and R. Hirayama (NIRS) was used to achieve hypoxic conditions. The gas chamber was flushed with a mixture of 5% CO₂, 95% N₂, 1h before irradiation. So, the cells were irradiated at normoxic conditions (pO₂=20%) and hypoxic conditions (pO₂=0.5%).

The combined effect of radiation and NPs on cells was quantified by clonogenic assay. After irradiation, cells were trypsinized and plated into 100 mm petri dishes at a density of 100 surviving cells per dish. After two weeks of incubation, the colonies were fixed and stained. The colonies were counted to determine the surviving fractions.

3.3 Irradiation

Irradiations by C⁶⁺ ions (E=290 MeV u^ma⁻¹, Spread Out Bragg Peak, SOBP=6cm, LET=50keV/µm) and He²⁺

(E=150 MeV uma^{-1} , Spread Out Bragg Peak, SOBP=6cm, LET=2keV/ μm) were performed at the Heavy Ion Medical Accelerator (HIMAC, Chiba, Japan). The doses ranged from 0 up to 12Gy, depending on the radiation and on oxygen conditions.

3.4 Analysis

To characterize the type of lesions amplified by the NPs, the survival fraction (SF) curves were simulated with a linear quadratic law: $\text{SF}(D) = \exp -(\alpha D + \beta D^2)$

D is the dose of irradiation. The coefficient α correspond to the contribution of lesions which are directly lethal for the cell, whereas β is attributed to the contribution of additive sub-lethal lesions. The efficiency of NPs to amplify radiation-induced cell deaths is quantified by calculating the radiation Sensitizing Enhancement Ratio (SER) and the Dose Enhancing factor (DEF): $\text{SER}(\%) = (\text{SF}_{\text{control}}^{D_0} - \text{SF}_{\text{NPs}}^{D_0}) / \text{SF}_{\text{control}}^{D_0}$ where $\text{SF}_{\text{control}}^{D_0}$ and $\text{SF}_{\text{NPs}}^{D_0}$ are the SF of the control cell sample and the cell sample incubated with NPs respectively irradiated at a certain dose (D_0).

$\text{DEF} = D_{\text{control}}^{\text{SF}_0} / D_{\text{NPs}}^{\text{SF}_0}$ where $D_{\text{control}}^{\text{SF}_0}$ is the dose needed to achieve a certain biological effect in the control and $D_{\text{NPs}}^{\text{SF}_0}$ is the dose needed to achieve the same biological effect when NPs are present.

The radiosensitizing effect of oxygen can be expressed quantitatively by the oxygen enhancement ratio (OER), which is defined as the ratio of doses $D(p_1)$ and $D(p_2)$ given under two different oxygenation conditions with oxygen partial pressures $p_1 < p_2$ to produce the same biological effect. The OER is defined as:

$$\text{OER} = D_{\text{oxic}}^{\text{SF}_0} / D_{\text{hypoxic}}^{\text{SF}_0}$$

4. Results and discussions

The survival curves of NPs-free Hela cells (control), Hela loaded with Gemcitabin, nanoMOF or nanoMOFs+Gemcitabin (incubation time of 6h) irradiated by carbone ions are presented in Figure I. The values of SER (2Gy), SER (6Gy), DEF (10%), α , β , and OER are given in table 1 for carbone and helium beams.

C^{6+}	SER(2Gy)	SER(6Gy)	DEF	α	β	OER
NORMOXIC CONDITIONS						
Control				0.8	0.1	
nanoMOFs+Gem	55%	99%	1.4	1	0.1	
HYPOXIC CONDITIONS						
Control				0.5	0.0	1.4
nanoMOFs+Gem	83%	97%	1.9	1.1	0.0	1
He^{2+}	SER(2Gy)	SER(6Gy)	DEF	α	β	OER
NORMOXIC CONDITIONS						
Control				0.4	0.1	
nanoMOFs+Gem	48%	91%	2.6	0.7	0.1	
HYPOXIC CONDITIONS						
Control				0.4	0.0	1.5
nanoMOFs+Gem	54%	87%	3.4	0.6	0.0	0.4

Table 1: Summary of radiobiological values obtained for nanoMOF+Gemcitabin for a combination with carbone or helium ions

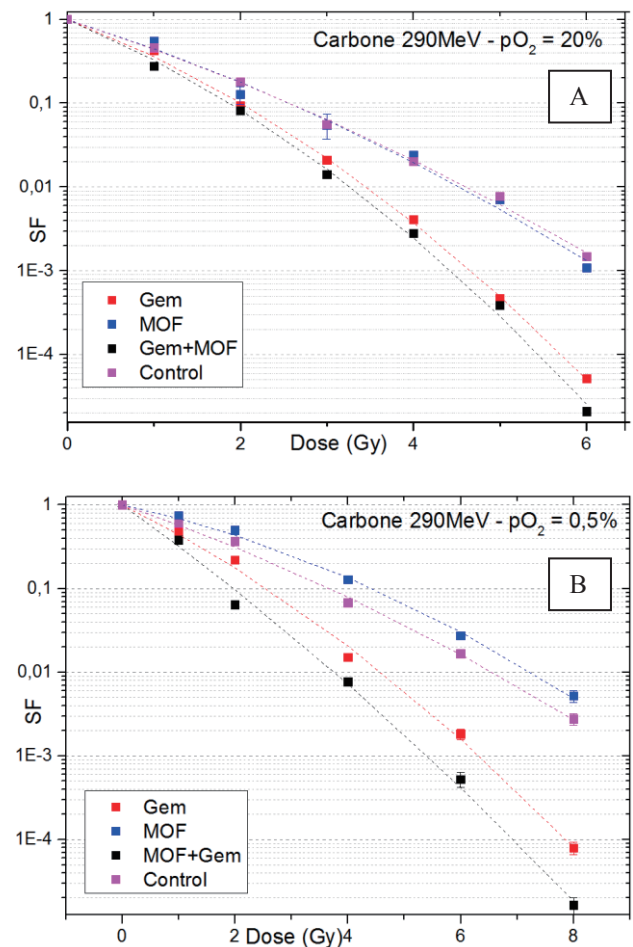


Figure I : Survival fractions of Hela irradiated with carbone ions in normoxic (A)/hypoxic (B) conditions with nanoMOFs+/-Gemcitabin

The cell survival fraction decreases exponentially with the increase of the radiation dose. The higher enhancement is obtained with nanoMOF+Gem and in particular in hypoxic conditions; a SER(2Gy) of 83% is obtained when carbon ions are used. The radio-enhancement effect of nanoMOFs+Gem is due to an increase of directly lethal damage, shown by the augmentation of α parameter.

5. Conclusions and Perspectives

We have shown a higher radio-enhancement effect when Hela cells are loaded with nanoMOFs+Gemcitabin for carbon and helium ions irradiation. The high efficiency of nanoMOFs+Gemcitabin combined to carbon ions in hypoxic conditions is a promising advance. We need to repeat the experiment to assess the results. Next step is to perform similar experiments in 3D cell models to be closer to the realistic conditions, to pave the way towards *in vivo* experiments.

^aInstitut des Sciences Moléculaires d'Orsay (ISMO), CNRS, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, F-91405 Orsay (France),

^bNational Institute of Radiological Sciences (NIRS), National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST), 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan,

[1] Porcel, E. and al, Nanotechnology 2010; 21(8):85103. Highlight 2010

[2] Hirayama, R. and al, Journal of radiation research 2005; 46(3), 325-332

重粒子(炭素)線で誘発される過酸化水素の影響評価

An Assessment of Biological Effects of Hydrogen Peroxide Induced by Heavy-Ion (Carbon) Beam (18J429)

松本 謙一郎、上野恵美、青木伊知男

Ken-ichiro Matsumoto, Megumi Ueno, Ichio Aoki

Abstract

Biological effect of hydrogen peroxide (H_2O_2) induced by irradiating carbon beam to a mouse were assessed using a redox imaging technique performed on MRI. A selenium deficient (SeD) mouse model was prepared and used in the experiment. The SeD mouse model showed somewhat different time course of redox response after carbon beam irradiation compare to the healthy control mouse.

1. 研究の目的とバックグラウンド

X 線と重粒子線では、水中に生成するヒドロキシルラジカル ($\cdot OH$) の密度と分布が全く異なることが分かった (23B483)。¹ そのため、放射線照射後の生体内でのレドックス反応の進み方も異なると予想される。そこで正常組織 (マウス脳) について X 線あるいは重粒子線照射後のレドックス状態変化を、レドックス感受性常磁性造影剤である MC-PROXYL を用いた MR レドックスイメージング法により調べた (J288)。その結果、照射後 1~2 日目にレドックス状態が変化し、X 線と炭素線では影響が観察される時期が異なることが分かってきた。影響が遅れて生じることから、ミトコンドリアの障害に伴うスーパーオキシドの生成が関与している可能性がある。

本研究では、過酸化水素 (H_2O_2) の消去能を欠くセレン (Se) 欠乏モデルマウスを作成して、重粒子線照射後の生体内のレドックス環境に対する H_2O_2 による影響を調べ、過酸化水素が主に影響することによって生じる酸化組織障害のタイミングを明らかにする。

2. 昨年度までに得られている結果

23B483: 「重粒子線によるフリーラジカル生成反応の解析と制御」により、高 LET 炭素線では、酸素消費を伴わずに

H_2O_2 が生成すると思われるデータが得られた。炭素線では、非常に密な $\cdot OH$ 生成の割合が多いことが示唆され、 $\cdot OH$ 同士の反応が可能であるためと考えられた。¹

J288: 「重粒子 (炭素) 線で誘発される組織のレドックス状態変化の画像解析」の結果から、照射 1~2 日後に組織のレドックス変化が起きていることが分かり、X 線では比較的早い時期に、炭素線ではやや遅れて組織のレドックス環境に影響が表れるものと思われた。

15H347: 「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」では、蛍光プローブによる検出法を用いて、EPR 法 (23B483) と同じ原理で、極めて高密度の $\cdot OH$ 生成の検出を実施し、検出原理の正しい事が裏付けられた。²

3. 今年度の研究内容

Se は H_2O_2 を分解する酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px) の活性中心を成す元素であるため、Se が欠乏すると GSH-Px の活性が低下し、 H_2O_2 の分解が困難になる。本研究では、放射線照射した Se 欠乏マウス組織のレドックス状態の経時変化を、MRI におけるレドックスイメージングの手法を用いて観察した。また、6 Gy 全身照射後の 30 日生存率を観察した。

Se 欠乏モデルマウスの作成

妊娠 15 日目の C3H マウスを購入して出産させ、出産後 15 日目 (仔マウスが 2 週齢) から親マウスの餌を Se 欠乏餌に切り替えた。離乳まで母マウスと共に Se 欠乏餌で飼育した。離乳後は仔マウスに Se 欠乏餌を与えて実験に用いるまで飼育を続けた。作成したマウスの各臓器における GSH-Px 活性を測定し、Se 欠乏の程度が充分であることを確認した。

正常組織への炭素線照射後の組織内レドックス経時変化の評価

8週齢のSe欠乏マウスをペントバルビタールで麻酔し、専用の固定板に紙製粘着テープで張り付けた。HIMAC照射装置のスリットを利用して頭部（大脳部位）以外を遮蔽した。炭素線は290 MeV/nucleonの ϕ 10 cmのモノビームを使用し、頭皮表面におけるLETを60 keV/ μ m、線量を8 Gyとした。

核磁気共鳴レドックスイメージング(MMRI)測定は、照射0日後、1日後、2日後、4日後、8日後に行った。マウスをイソフルランで麻酔し、尾静脈にカニューレを挿入し、測定部位に検出コイルを装着して7 T MRI装置のマグネット内に置いた。共鳴条件を調節し、測定部位（スライス）を設定後、FLASHシーケンスでT₁強調画像の連続撮像を開始した。ベースラインとなる画像を撮像後（連続撮像の途中で）、尾静脈のカニューレからニトロキシル造影剤を投与した（0.75 μ mol/g b.w.）。ニトロキシル造影剤はBBBを通過可能なMC-PROXYLを用いた。造影剤投与後20分間の連続撮像を続けた。信号強度（造影剤由来の信号増加率）の減衰速度とパターンを解析し、組織のレドックス状態を評価した。

コントロールとして正常餌(MB-1)で飼育したマウスでも同様の実験を行った。更にそれぞれ同様の実験をX線でも行い比較した。

5 Gy 全身照射の影響 (30 日生存率による評価)

8週齢に至った各マウスをHIMAC生物照射室に移動し、照射用の容器に入れ、覚醒下で炭素線を(BF0またはBF117)で5 Gy全身に照射する。照射後はマウスを保定から直ちに解放して飼育ケージに戻した。その後30日間の生存率を観察した。観察中は2~3日に1回の頻度で体重を測定した。

4. 今年度の結果と解析結果

MC-PROXYLをマウスに投与すると、マウス脳のMRI信号が増幅し、その後、

時間とともに減衰した。信号強度の増幅率の自然対数を時間に対してプロットすると、2相性の減衰曲線が得られた。1相目の減衰から減衰速度 k_1 、2相目から k_2 を算出した。減衰速度 k_1 は主に還元能を、 k_2 はクリアランスを主に反映する指標である。

正常雌のC3Hマウス頭部にX線を照射すると、照射の数時間後にMC-PROXYL由来のT₁強調MRI信号の減衰速度 k_1 が低下し、その後、1週間程度かけて回復する傾向がみられた。一方、Se欠乏マウスでは照射の数時間後に k_1 が低下するよう思えるが、健常マウスほど変化が大きくなり、むしろ1~2日かけてゆっくり低下しているようにも見える。炭素線照射後では、健常マウスでもSe欠乏マウスでも、 k_1 が一度低下した後一度回復が見られ、再び低下して数日かけて再び回復するよう思われた。Se欠乏マウスでは最初の回復の過程が遅いように感じられたものの、この点について数値化して比較するにはデータが十分に得られなかった。

健常マウスにX線を照射すると照射数時間後に k_2 が低下したが、1日後には回復していた。一方、健常マウスに炭素線を照射すると、 k_2 が徐々に低下し2日目以降は低いままとなった。Se欠乏マウスの k_2 はそもそも健常マウスに比べて遅く、照射後も同程度の遅い値のままであった。Se欠乏マウスでは k_2 の値がばらついており、特筆できる変化は見られなかった。

雄マウスでの結果は現在データを取得中である。

覚醒下5.6 GyのX線全身照射の30日生存率は、健常C3Hマウスは、雄雌ともに半数が生存した。しかしながらSe欠乏マウスは雌雄ともに15日程度で全てが死に至った。炭素線5 Gy照射後の30日生存率は、現在観察中である。

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.* **63**, 97-101, 2018.

Homologous Recombination Repair Mechanism in Clustered DNA Damage (18J430)

Fengtao Su¹, Qianqian Chen¹, Lu Dong², Konishi Teruaki³

Abstract

Compared with low LET induced simple DSBs, high LET carbon beams induced cluster DSBs include different type of DNA damage: DSBs, SSBs, cross-link, base damage, etc. In our previous data, we confirmed HR Pathway was More Relevant in response Carbon ions induced cluster DNA damage. Different types of repair pathway had important roles in cluster DNA damage in S phase cells. In this project we want to investigate how homologous recombination repair pathway works in clustered DNA damage utilizing HIMAC heavy ion accelerator terminal: 1) In cluster DNA damage, following DSBs end resection, whether other types of DNA damage are also modified or even cut. What kinds of enzyme play this role; 2) Through modified Idu-ChIP assay, we will screen what kind of repair factors play central role in this process; 3) Through multi-fluorescence DNA fiber assay, we will assess how these factors regulate DNA replication progress. This project will characterize unique detail in cluster DNA damage repair mechanism, which is separate with simple DSBs. This will support the basic theory for modifying and developing potential technique in heavy radiotherapy.

Background and Objectives

Based on the clinical, physical, and biological advantages, over 10 heavy ion accelerators are working all over the world in hospitals and more than 21580 tumor patients have benefited from carbon ions radiotherapy for 1994 to 2016. At the same time, it's becoming urgent need to focus the basic heavy ion radiobiology mechanism and efficiency to modify and develop potential combination heavy radiotherapy.

DNA double-strand breaks (DSBs) are the most toxic DNA damages lead to genomic instability and cell death. Nonhomologous end-joining (NHEJ) and homologous recombination (HR) are two major repair pathways that the cell can repair DSBs in eukaryotes. Compared with clinical X, Y-rays, Carbon ions beam as high-LET particles induce more and complicated clustered DSBs which are considered difficult to repair. But how does cell repair this cluster DNA damages and maintain cell survival?

Recently years, we try to using simple DSBs repair theory, HR and NHEJ to explain the clustered DNA damage repair mechanism. But high LET carbon beams induce cluster DSBs in human cells include different type of DNA damage: DSBs, SSBs, base damage, cross-link, etc. Once cell repair cluster DSBs, how different types of repair proteins cooperate and repairs these different types of damage together smoothly.

Several published studies have addressed that the different contributions of the NHEJ and HR pathways to clustered DSBs repair according to the complexity of the DSBs and the cell cycle phase in which the cells are irradiated. In addition, it was reported that high-linear energy transfer (LET) particle beams induced more complex and more

fragmented DNA lesions, and the involvement of HR in the repair of these lesions was greater than that observed for low-LET photon irradiated lesions. However, we need pay more attention to address the characteristics of particle beam-induced DNA lesions and the associated repair pathways characteristic.

In previous study, we found that HR pathway have important role in carbon particle irradiation inducing cell death. And different type of DNA repair pathway proteins (Rad51—HR, DNA-PKcs—NHEJ, FANCD2) have roles in heavy ion induced DNA replication collapse DSBs. In this project we want to investigate how homologous recombination repair pathway works in clustered DNA damage utilizing HIMAC heavy ion accelerator terminal: 1) in cluster DNA damage, following HR end resection, whether other types of DNA damage are also cut? What kinds of enzyme play this role (MRE11 or others); 2) what kind of repair factors play central role in this process? 3) How they involve DNA replication progress? 4) In chromosome and cell level, HR repair influences in response to carbon beams irradiation.

Activities and results in FY 2018

The project 18J430 "Homologous Recombination Repair Mechanism in Clustered DNA Damage" was approved in August 2018. After this, we applied and got the first beam time on Dec. 7th, 2018. Then we prepared the material for NIRS. From Dec. 3 to 14, we worked in NIRS-HIMAC. And we got all the samples irradiated with Carbon particle beam smoothly based on the plan. Sincerely appreciate everyone in NIRS for their help! Now we are also collecting the corresponding X-ray samples and also doing the follow-up experiments.

For the first time, we mainly focus on what kind of unique proteins response in carbon induced cluster DNA damage compared with X-rays in DNA replication site. Now we are still in doing the follow-up experiments period. Hopefully, we will get the first batch data in May. I will report them in annual report of this year. Once we confirm the unique proteins, we will do their biological function in cluster DNA damage repair pathway later.

¹Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai

²IMP / CAS, Lanzhou,

³NIRS / QST, Chiba

低 LET 炭素イオン線照射が脂質分子に与える影響
Effect of Low LET Carbon-Ion Beams on Lipid Molecules
(18J431)

中西郁夫^a、上野恵美^a、牧野祐典^{a,b}、松本謙一郎^{a,b}
I. Nakanishi,^a M. Ueno,^{a,b} Y. Makino,^{a,b} and K. Matsumoto^a

Abstract

The effect of the plateau region carbon ion beams (13 keV μm^{-1}) on lipid molecules was investigated by electron spin resonance (ESR) spin-trapping technique. *N*-tert-butyl- α -phenylnitron (PBN) was used as a spin-trapping agent for radicals derived from lipid molecules. An ESR signal intensity due to the radical adduct of PBN was significantly increased after 20 Gy C-ion (13 keV μm^{-1}) or X-ray irradiation (1.66 Gy min^{-1}) to an isopropyl myristate solution of PBN. No significant change in the ESR spectrum was observed for an oleic acid solution of PBN after 20 Gy C-ion (13 keV μm^{-1}) irradiation. 20 Gy C-ion (13 keV μm^{-1}) irradiation to a methyl oleate solution of PBN resulted in a significant increase in the ESR signal intensity of the radical adduct of PBN.

1. Introduction

Carbon-ion (C-ion) beams are known to exhibit a sharp maximum of the energy deposition, called as a Bragg peak, at a certain penetration depth. Thus, the cancer cells are precisely killed by adjusting the Bragg peak to a tumor. However, the dose in the plateau region of the C-ion beams before the Bragg peak is not necessarily zero. Thus, the quantitative evaluation of changes in the redox state induced by the plateau region C-ion beams is considerable importance to eliminate the adverse effects of radiation therapy on normal tissues adjacent to the tumor. We have recently reported that 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical (DPPH[•]) used as a redox probe was more susceptible to the plateau region C-ion beam than to X-ray in isopropyl myristate (IPM), which is one of the saturated fatty acid esters (Fig. 1).¹ This suggests that lipid molecules may be more susceptible to the plateau region C-ion beam than to X-ray. In this study, the effect of the plateau region C-ion beams on lipid molecules was investigated by electron spin resonance (ESR) spin-trapping technique.

2. Experimental

All the chemical reagents used in this study were

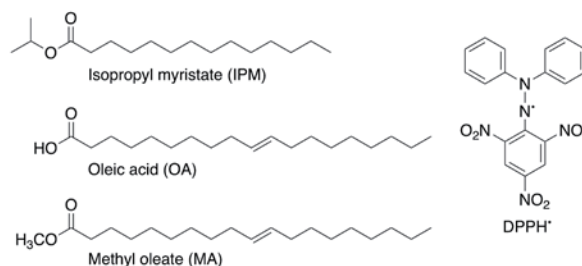


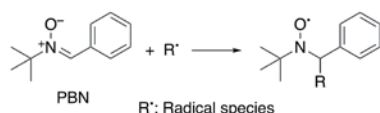
Fig. 1 Molecular structures of lipid molecules and DPPH[•]

commercially obtained and used as received unless otherwise described. All the samples (1.0 or 1.5 mL each in a microtube) were irradiated by 290 MeV carbon beam (C290MONOΦ10, 13 keV μm^{-1}) using the HIMAC at room temperature. X-irradiation was carried out using a Shimadzu Pantak HF-320 at a dose rate of 1.66 Gy min^{-1} (200 kVp, 20 mA, 0.5 mm Al + 0.5 mm Cu filter) at room temperature. UV-vis spectra were measured using an Agilent 8453 photodiode array spectrophotometer. The ESR spectra were taken on a JEOL X-band spectrometer (JES-RE1X) at room temperature under the following conditions: microwave frequency 9.42 GHz, microwave power 4 mW, center field 336 mT, sweep width 15 mT, sweep rate 5 mT min^{-1} , modulation frequency 100 kHz, modulation amplitude 0.2 mT, and time constant 0.1 s. The ESR signal heights were adjusted with the signal height of a Mn^{2+} marker.

3. Results

The redox state of lipid molecules having one or more double bonds after irradiation by the plateau region C-ion beams was investigated with use of DPPH[•] as a redox probe. However, the absorption band at 518 nm due to DPPH[•] in oleic acid, an unsaturated fatty acid, decreased gradually without C-ion beam irradiation. This suggests that oxidized products of oleic acid by molecular oxygen may scavenge DPPH[•]. The bleaching of DPPH[•] was also observed, when oleic acid was replaced by the corresponding methyl ester, methyl oleate. Thus, DPPH[•] is too sensitive to be used as the redox probe in the lipid molecules having double bonds.

The generation of radical species after the plateau region C-ion irradiation was investigated by the ESR spin-trapping with use of *N-tert-butyl- α -phenylnitron* (PBN), which is a spin-trapping agent for carbon- and oxygen-centered radicals. PBN reacts with radicals (R^{\bullet}) to form the radical adduct, which can be detected by ESR spectroscopy (Scheme 1). Fig. 2a shows the ESR spectrum of an IPM solution of PBN (2.5×10^{-2} M) without irradiation. A small amount of the radical adduct were observed. The ESR signal intensity of the radical adduct was significantly increased after 20 Gy C-ion irradiation ($13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$) (Fig. 2b). When C-ion was replaced by X-ray (20 Gy), the ESR spectrum with a slightly larger intensity than that after the C-ion irradiation was observed as shown in Fig. 2c. When IPM was replaced by OA, the ESR signal intensity of the radical adduct of PBN without C-ion irradiation was much smaller than that in the case of IPM (Fig. 3a). Furthermore, no significant increase in the ESR signal intensity was observed after 20 Gy C-ion irradiation ($13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$) (Fig. 3b). On the other hand, an MA solution of PBN (2.5×10^{-2} M) shows a significant intensity of ESR signal due to the radical adduct before C-ion irradiation (Fig. 4a). Thus, the oxidation of MO by molecular oxygen produced radical species without C-ion irradiation. 20 Gy C-ion irradiation ($13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$) significantly increased the ESR signal intensity as shown in Fig. 4b.



Scheme 1 Spin-trapping reaction of PBN.

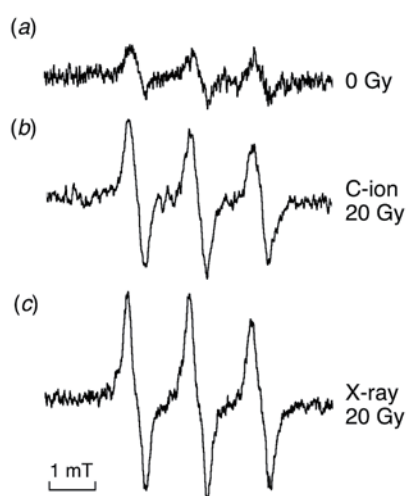


Fig. 2 X-band ESR spectra of (a) IPM solution of PBN (2.5×10^{-2} M), (b) IPM solution of PBN (2.5×10^{-2} M) after 20 Gy C-ion irradiation ($13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$), and (c) IPM solution of PBN (2.5×10^{-2} M) after 20 Gy X-ray (1.66 Gy min^{-1}).

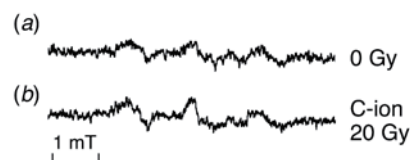


Fig. 3 X-band ESR spectra of (a) OA solution of PBN (2.5×10^{-2} M) and (b) OA solution of PBN (2.5×10^{-2} M) after 20 Gy C-ion irradiation ($13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$).

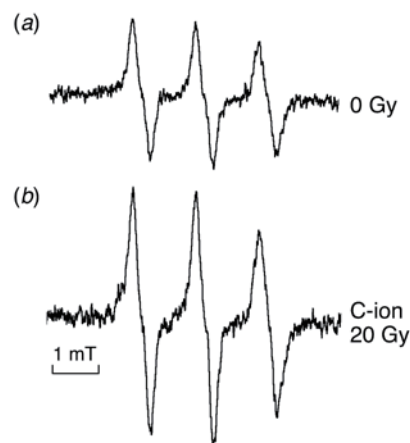


Fig. 4 X-band ESR spectra of (a) MO solution of PBN (2.5×10^{-2} M) and (b) MO solution of PBN (2.5×10^{-2} M) after 20 Gy C-ion irradiation ($13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$).

Recently, Yamada et al. have reported a fluorescence probe, 2,2,6-trimethyl- 4-(4-nitrobenzo [1,2,5]oxadiazol-7-ylamino)-6-pentylpiperidine-1-oxyl (NBD-Pen), for lipid radicals with high selectivity and sensitivity.² NBD-Pen reacts with radicals to form a stable radical adduct, which can be detected by fluorescence spectrometer. Furthermore, the structures of the lipid-derived radicals can be determined by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for the radical adduct of NBD-Pen. Thus, 20 Gy C-ion irradiation ($13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$) was also carried out to an IPM solution of NBD-Pen (1.0×10^{-5} M). The structure determination is now underway.

References

- 1 Nakanishi I., Yamashita S., Shimokawa T., Kamibayashi M., Sekine-Suzuki E., Ueno M., Ogawa Y., Ozawa T., Matsumoto, K., *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 1272–1276 (2018).
 - 2 Yamada K., Mito F., Matsuoka Y., Ide S., Shikimachi K., Fujiki A., Kusakabe D., Ishida Y., Enoki M., Tada A., Ariyoshi M., Yamasaki T., Yamato M., *Nat. Chem. Biol.*, **12**, 608–613 (2016).
- a 放医研障害治療
Department of Basic Medical Sciences for Radiation
Damages, NIRS
- b 芝浦工大
Shibaura Institute of Technology

重粒子線特異的な生物効果と放射線線質効果に関する基礎研究
Basic research for biological effect by radiation quality under oxic and hypoxic conditions
(18J468)

平山亮一^a、鶴澤玲子^a、鈴木基史^a、劉 翠華^a、武島嗣英^a、A. Paz^a、松藤成弘^a
R. Hirayama^a, A. Uzawa^a, M. Suzuki^a, C. Liu^a, N. T. Takeshima^a, A. Paz^a, Matsufuji^a

Abstract

Chinese hamster ovary (CHO) cells were exposed to C-, Si-, Ar- and Fe-ions with linear energy transfer (LET) values ranging from 55-438 keV/μm under oxic and hypoxic conditions. The oxygen concentrations used were oxic (air) and hypoxic (95% N₂, 5% CO₂). The relative biological effectiveness (RBE) and oxygen enhancement ratio (OER) values have been calculated from the measured clonogenic survival curves. We compared survival curves after C-ions and Si-ions at 55 keV/μm. We could not see the large difference in RBEs and OER values 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 the RBE resulting from survival curves under oxic conditions. LET-RBE spectrums might be showed dependency on radiation types.

1. 研究の目的とバックグラウンド

研究代表者は今まで有・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 値において粒子種の違いによる生物効果の違いも報告されている。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や DNA 損傷修復欠損細胞を用いることで、生物効果と重粒子線の線質の関連性を明らかにすることを目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果

実験①：RBE や OER を指標とした同一 LET 値での細胞致死効果における粒子種依存性

LET 値を 55、90、196 ならびに 438 keV/μm にした場合での粒子種の違いによる細胞生存率の結果では、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生存率曲線を作

成し、10%生存率での OER を求め、LET 依存的な RBE と OER の変化を粒子種間で比較した。実験回数は少ないが、粒子種間での連続的な RBE と OER の変化が見られた。ただし、実験回数不足により統計的な解析には至っていない。

3. 今年度の研究内容

今年度は前課題で不足していた繰り返し実験を実施し、データの精度を高めた。

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

実験で使用する粒子種（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/μm)	粒子種と加速エネルギー (MeV/n)
55	C290, S490
90	C290, S490, Ar500
196	C290, Si490, Ar500, Fe500
438	Si490, Ar500, 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の違いを調べた。SOBP ビームは LET 指定が難しいため、6cm-SOBP 内の複数箇所で細胞生存率曲線を作成した。その後、LET 依存的な RBE と OER の変化を求め、粒子種間での相違を調べた。LET 値は HIBRAC コードにより計算された値を参考に推定した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

実験①：RBE や OER を指標とした同一 LET 値での細胞致死効果における粒子種依存性

LET 値を 55、90、196 ならびに 438 keV/μm にした場合での粒子種の違いによる細胞生存率の結果の一部を図 1 にまとめた。RBE ならびに OER を指標した場合、C 線と Si 線での粒子種の違いは見られなかった。また、データの信頼性は低い、他の LET 値での粒子種間での RBE や OER の違いは見られない傾向を示した。今後は、実験回数を増やしデータの信頼性を高め、統計的な解析を進める予定である。

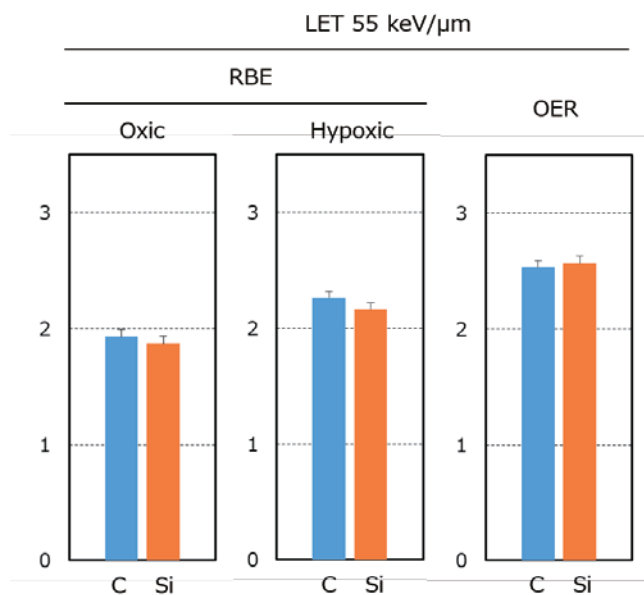


図 1. 同一 LET 値 (55 keV/μm) における RBE と OER を指標とした粒子種依存性。RBE は 90 MeV の陽子線のデータを標準放射線として算出した。Mean ± s.e.

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曲線を作成し、10%生存率での RBE を求め、LET 依存性な RBE の変化を粒子種間で比較した (図 2)。

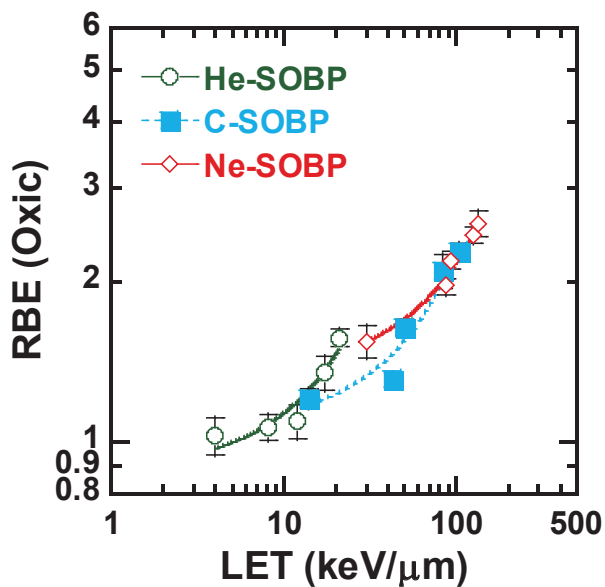


図 2. SOBP ビームによる細胞生存率から求めた大気下照射での RBE の LET 依存性。RBE は 90 MeV の陽子線のデータを標準放射線として算出した。Mean ± s.e.

同一 LET において、粒子種間の RBE 値に違いが観察された (統計的な検定は行っていない)。LET が 20 keV/μm では C 線よりも He 線の方が、LET が 40 keV/μm では C 線よりも Ne 線の方が大きい RBE 値を示しており、同一 LET 値における粒子種依存性に一定の法則があるようには見えなかった。低酸素下での RBE や OER にも粒子種依存性がある傾向を示した (data not shown)。

今回用いた SOBP ビームにおける LET 値の算出は HIBRAC コードの計算値から外挿した値を用いているため、PHITS コードを含めた他のシミュレーション方法での LET を計算する予定である。また、データの信頼性を向上させるため、繰り返し実験を引き続き行い、新しいプロットを増やすことで、LET 依存性な RBE 値の連続的な変動を詳細に解析する予定である。

前課題や本年度の研究により、mono ビームと SOBP ビームでは生物効果における粒子種依存性の有無が異なる可能性が出てきた。今後は物理条件を精査し、生物学的な影響について明らかにしていく予定である。

^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.

(18J472)

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

Our research group has been studying ion-beam induced mutation of the budding yeast, S288c (*RAD*⁺) as model of eukaryote cell. In cases of ion-beam irradiations, several features of deep interest can be observed, contrasting with the low-LET radiations such as gamma-rays. The yeast cells were irradiated with carbon ions (¹²C⁵⁺; 290 MeV) with the dose 50 to 200 Gy. Carbon ion beam was generated from synchrotron in HIMAC.

When we analyzed the survival rate with different radiations, the survival rate was reduced along with the LET. While the mutation frequencies were enhanced along with the LET. The mutation frequency increased consistently with LET. This result indicates the high LET ion beam is more mutagenic than low LET ion beam.

In the research project of this year (18J472), we examined the ion-beam induced cell killing effects the *rad52* strains (DSB repair⁻). Our results show the survival rates for yeast strain S288c (wild type) and *rad52* after irradiation with carbon ion beams. These results show that mutation in the *RAD52* gene leads to a large increase in sensitivity to killing.

1. 研究の目的とバックグラウンド

現在、がん治療をはじめとする医学応用や遺伝子資源の開発などの分野において、ガンマ線と比較して粒子線の有効性が明らかになっている。ガンマ線と比較して、粒子線が物質中を通過するとき、その飛跡に沿って密にイオン化を起し局所的にエネルギーを付与する。このため細胞の生死および突然変異誘発にとって極めて重要となる DNA の損傷が、粒子線照射の場合、構造的特異性や空間分布を持つことが推測される¹⁾。我々は、出芽酵母(*S.cerevisiae*)S288c 株

の細胞や DNA を対象として、生存率・突然変異率や突然変異スペクトル、及び DNA 鎖損傷における粒子線の特徴について、線種の異なる放射線間で比較し明らかにすることを目的として研究を行った。特に 2018 年度以降は二本鎖切断修復遺伝子不活性株 *rad52* に対する炭素重粒子線の効果に注目した。

2. 昨年度までに得られている結果

1) 重粒子線による酵母細胞の生存率・突然変異誘発率の評価：粒子線照射による突然変異生成機構を解析するために出芽酵母の S288c 株を用い、LET : 13 から 107 keV/μm の炭素線を照射した場合の致死率・突然変異率を評価した。結果から、致死率及び突然変異率は LET に依存することが示された。また、シーケンス解析の結果から、炭素線及びガンマ線では一塩基置換(主に GC:TA トランスバージョン)が起こるが、炭素線ではガンマ線とは異なり変異部位が主にヌクレオソーム構造でのリンカー DNA 領域に局在して生じることが示された²⁾。

2) DNA修復遺伝子欠損株を対象とした重粒子線照射による生存率の評価：二本鎖切断修復遺伝子不活性株 *rad52* に対する炭素重粒子線(290 MeV, LET13および107 keV/μm)による生存率を評価した。野生株及び *rad52* 株ともに、LETが13 keV/μmの場合と比べLETがより高い107 keV/μmの重粒子線照射では致死率が上昇することが示された。また、*rad52*株では重粒子線照射に対し高感受性であった³⁾。

3. 今年度の研究内容

1) DNA 修復遺伝子欠損株を対象とした重粒子線照射による突然変異誘発率の評価：二本鎖切断修復遺伝子不活性株 *rad52* に対する炭素重粒子線(290 MeV, LET13 keV/ μ m)照射による生存率を評価した。結果を図 1 に示す。*rad52* は自然突然変異誘発率(0 Gy)が野生株より約 40 倍高く、また突然変異誘発率のピークが 10 Gy と、野生株の結果²⁾と比較して低線量側となった。これは *rad52* は野生株と比較して放射線感受性が高く、突然変異誘発率も高いためであると考えられる。なお *rad52* について、10 Gy での生存率は約 80 % である³⁾。

2) CAN1 遺伝子を対象とした欠失突然変異の評価；植物を対象とした突然変異育種技術の研究では、炭素重粒子線照射により大領域(100 - 1000 bp)の欠失が起こることが報告されており、炭素重粒子線による生体効果の大きな特色となっている。これまで実施してきた出芽酵母での *URA3* をターゲット遺伝子とした実験系では、上述したように一塩基変異が主体的に検出された。これは *URA3* 遺伝子の近傍に生存に必要な遺伝子が存在するためであると考えられる。出芽酵母を用いた実験系において、重粒子線による大領域欠失について評価することは重要であると考えられる。そこで、*URA3* の場合と比較して遺伝子が長いシーケンス解析には不適であるが、近傍に重要な遺伝子を持たないため大きな領域が欠失した場合でも検出が可能であると推測される *CAN1* 遺伝子(原形質膜でのアルギニン透過酵素活性に関与)に注目し、炭素重粒子線照射による *CAN1* 突然変異率を調べた。野生株に対し、LET:13keV/ μ m の炭素重粒子線を照射した場合の *can1* の変異率を図 2 に示す。比較のため *ura3* の変異率の結果も合わせて示す。*ura3* 変異の場合と比較して、*can1* 変異の頻度が低いことが示された。*CAN1* 遺伝子は *URA3* 遺伝子と比較して近傍に生存に必要な遺伝子が少ないため突然変異率も高いという仮定とは異なった。

[1] J. A. Sikorsky, et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 355, 431-437 (2007)

[2] Y. Matuo, et, Mutat. Res., 602, 7-13 (2006)

[3] Y. Matuo, et al., Mutat. Res. 810, 45-51 (2018).

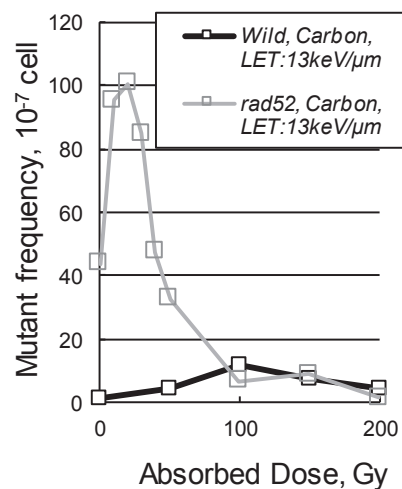


図.1 炭素重粒子線(LET:13keV/ μ m)を照射した場合の *URA3* 突然変異誘発率

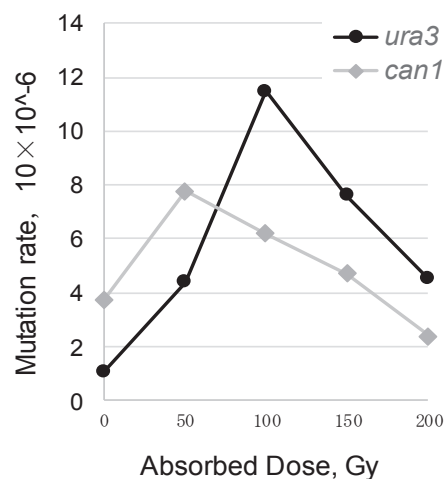


図.2 炭素重粒子線(LET:13keV/ μ m)を照射した場合の *ura3* および *can1* 突然変異誘発率の比較

-
- a. a. 福井大学 学術研究院工学系部門 原子力安全工学分野
 - b. 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター
 - c. 大阪大学放射線科学基盤機構 附属ラジオアイソトープ総合センター

重粒子線が誘発する DNA-タンパク質クロスリンク損傷の同定と修復機構
DNA-Protein Cross-Links Generated by Accelerated Heavy Ion Beams: Mechanisms of
Formation and Repair
(18J487)

井出博^a, 津田雅貴^a, 金本僚太^a, 上山拓哉^a, 中野敏彰^a, 平山亮一^b, 鵜澤玲子^b
H. Ide^a, M. Tsuda^a, R. Kanamoto^a, T. Ueyama^a, T. Nakano^a, R., Hirayama^b, and A. Uzawa^b

Abstract

DNA is constantly associated with proteins and forms chromatin in eukaryotic cells. When cells are irradiated with ionizing radiation, DNA and protein radicals are generated in chromatin. Decay of DNA radicals by themselves gives rise to DNA lesions such as base damage, DNA single-strand breaks, and DNA double-strand breaks. In contrast, recombination between DNA and protein radicals yield DNA-protein cross-links (DPCs). The biological consequences and repair mechanisms of base damage, DNA single-strand breaks, and DNA double-strand breaks have been extensively studied. However, those of radiation-induced DPCs have not been clarified. In the present study, we irradiated SCCVII mouse tumors with X-rays and accelerated carbon-ion beams and analyzed the formation and repair of DPCs. X-rays and accelerated carbon-ion beams produced DPCs. DPCs were produced more efficiently in hypoxic tumors than in normoxic tumors. Accelerated carbon-ion beams produced DPCs slightly more efficiently than X-rays. Interestingly, two types of DPC were generated that differed according to their repair rate.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線は細胞の DNA に様々な損傷を誘発する。誘発される損傷としては、塩基損傷, DNA 一本鎖切断, DNA 二本鎖切断 (DSB) が知られており, これらの損傷の複製・転写に対する影響や修復機構が明らかにされている。細胞の DNA は, DNA の構造, 機能制御, 代謝に関わるタンパク質と結合し, クロマチンを形成している。したがって,

放射線照射された細胞では, DNA および結合タンパク質に反応性の高いラジカルが発生し, これが結合タンパク質および DNA とそれぞれ再結合することにより, DNA-タンパク質クロスリンク (DPC) が生成する。DPC に含まれるクロスリンクタンパク質はかさ高く, 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と考えられる。しかし, DPC と他の放射線誘発 DNA 損傷の生物影響の比較は行われていない。さらに, 放射線誘発 DPC の修復機構もよく分かっていない。

当研究グループでは, 重粒子線・X 線でマウス移植腫瘍および培養細胞を照射し, DPC の誘発を調べてきた。その結果, DPC 誘発効率は, X 線に比べ炭素イオン線の方が高く, DPC 形成に LET 依存性があることが示唆された。さらに, DPC 生成は, 常酸素細胞に比べ低酸素性細胞が多く, 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重要性が示唆された。

本研究では, 重粒子線・X 線で細胞を照射し, DPC に含まれるクロスリンクタンパク質を同定する。さらに, クロスリンクタンパク質の違いによる DPC の修復速度を比較し, 長期間残存する DPC 成分 (生物影響の大きい DPC) を同定する。この結果から, 低酸素性細胞の放射線致死に対する DPC の寄与を考察する。

2. 昨年度までに得られている結果

マウス SCCVII 移植腫瘍を炭素イオン線 (SOBP)・X 線で照射し次の結果を得た。
(1) DPC 誘発効率は, X 線に比べ炭素イオン

線の方が高い (1.3～1.5 倍)。この結果は、DPC 形成に LET 依存性があることを示唆する。

(2)低酸素腫瘍では常酸素腫瘍に比べ DPC 生成量が多い (4.4 倍)。一方、DSB 生成量は減少する (1/2.4)。この結果から、腫瘍酸素濃度に依存して、DPC と DSB 生成比が変化することが示された。

3. 今年度の研究内容

下肢に SCCVII腫瘍をもつ C3H/He マウスの大腿部を輪ゴムで結紮し、腫瘍を人為的に低酸素状態にした。腫瘍を X 線あるいは炭素イオン線 (SOBP) で 40Gy 照射後、結紮を解きインキュベートした。結紮しない常酸素状態の腫瘍も 40Gy 照射し、同様にインキュベートした。照射後、経時的に腫瘍を摘出した。腫瘍をホモジェナイズ後、CsCl 密度勾配超遠心で DNA を精製した。DPC は FITC 標識法で定量した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

X 線照射 (40 Gy) した腫瘍におけるゲノム DPC の経時変化を調べた。DPC の量は照射後 6 h まで減少したが、それ以降はほとんど減少せず、18 h 後でも約 60%の DPC が残留していた。照射後におけるゲノム DPC の減少率は、常酸素および低酸素腫瘍でほぼ同じであった。

炭素イオン線照射 (40 Gy) した腫瘍におけるゲノム DPC の経時変化を調べた。X 線照射の場合と同様に、DPC の量は照射後 6 h まで減少した。しかし、それ以降はほとんど減少せず、18 h 後でも約 60%の DPC が残留していた。照射後におけるゲノム DPC の減少率は、常酸素および低酸素腫瘍でほぼ同じであった。

X 線照射および炭素イオン線照射した腫瘍における DPC の減少は、単純な指数関数型の減少ではなく、速やかに除去される成分とゆっくり除去される成分があるように見えた (図 1)。そこで、DPC の時間依存的な減少を二重指数関数モデルで近似し、速やかに除去される成分とゆっくり除去される成分の半減期と初期生成量を求めた

(表 1)。データ解析には、常酸素および低酸素腫瘍における DPC の平均値を用いた。X 線誘発 DPC のパラメータ解析から、速やかに除去される DPC の半減期は 0.65h であり、DPC 初期生成量における割合は 32%であった。また、ゆっくり除去される DPC の半減期は 70 h であり、初期生成量における割合は 68%であった。炭素イオン線誘発 DPC のパラメータ解析から、速やかに除去される DPC の半減期は 0.98 h であり、DPC 初期生成量における割合は 23%であった。また、ゆっくり除去される DPC の半減期 63h であり、初期生成量における割合は 77%であった。

今後、修復速度の速い DPC と修復速度の遅い DPC に含まれるタンパク質を明らかにするとともに、これらの DPC の修復機構を解明していく必要がある。

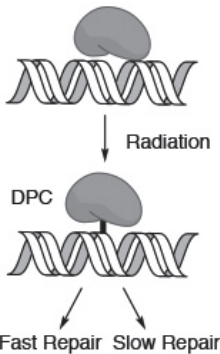


図 1 DPC の生成・修復スキーム

表 1 X 線および炭素イオン線が誘発する DPC のタイプと修復

放射線	DPC の半減期 (h)	%生成量 (相対値)
X 線	0.65	32
	70	68
炭素イオン線	0.98	23
	63	77

^a 広島大学大学院理学研究科

^b 放医研重粒子線治療

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
(18J488)

寺東宏明^a, 平山亮一^b
H. Terato^a and R. Hirayama^b

Abstract

Ionizing radiation leads the irradiated organisms serious biological effects such as temporary dysfunction, death, and carcinogenesis. These injurious results are usually derived from DNA damage induced by ionizing radiation. We know that heavy ion beams have more malignant effect than gamma-rays or X-rays. Therefore, we aim to elucidate the character and biological process of DNA damage induced by heavy ion beams. Our study in the previous fiscal years of this project, we analyzed the yields of clustered DNA damage consisting of base lesions (clustered base damage: CBD) in cultured cells irradiated with various heavy ion beams from HIMAC. Also, we investigated these repair dynamics in the post irradiation periods, and showed the relationship between the acute effect and the CBD. Then, we here analyzed mutagenesis with heavy ion beams for elucidation of the late effect.

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 of radiation biological effect, we analyzed the yields of clustered DNA damage and its repair process after cell irradiation with heavy ion beams. For the repair process, we mainly investigated the effect of base excision repair (BER). BER is a major responsible pathway for base damage as well known. Therefore, it is also thought to work for CBD. BER is a multi-step repair pathway, and we investigated the DNA

glycosylase and ligase steps in this study. The results of these investigation indicated that the CBD affected the acute effect such as irradiated cell death via the repair process producing DNA double strand breaks (DSBs) as the repair intermediate. Then, we start to analyze the mutagenesis with heavy ion beams as a next step of elucidation of heavy ion beam's biological effect.

2. Result in this years

We 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 analyze the sequence change. We also used gamma-rays irradiation for comparative control study. The mutation results are summarized in Table 1. The major mutations

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

induced by carbon ion beams were transition and deletions. The major C→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 are more complicated form such as clustered DNA damage.

Then, we analyzed the yields of oxidative base damage by mass spectrometry, which are thought to be involved in those mutageneses. In this study, we focused two oxidative base damage such as 8-oxoguanine and 5-hydroxycytosine because of the possible involvement damage from our mutation result as mentioned above. The irradiated plasmid DNA as the mentioned above were digested by nuclease P1 and then by alkaline phosphatase to obtain the nucleosides from the DNA. The nucleosides were subjected by LCMS-8030 (Shimatzu, Japan). The measurement conditions of the liquid chromatography step were mentioned below: the column was KINETEX 1.7 μm C18 and the temperature was 40°C. The chromatography solvent was 0.1% (v/v) formic acid and 5% (v/v) acetonitrile, and the flow rate was 0.2 mL min⁻¹. The retention times of 8-oxo-deoxyguanosine and 5-hydroxy-deoxycytidine were 2.7 and 1.5 min under that condition, respectively. The injection volume of the sample from the liquid chromatography to mass spectrometry was 20 μL . We used the stable isotope standard molecules for mass spectrometry, such as ¹⁵N₅-8-oxo-deoxy-guanosine and ¹³C, ¹⁵N₂-5-hydroxy-deoxy-cytidine. In the mass spectrometry step, the MRM transitions were 284.10 > 168.10 m/z (+), 289.10 > 173.10 m/z (+), 244.15 > 128.10 m/z (+), 247.15 > 130.90 m/z (+) for 8-oxo-deoxyguanosine, ¹⁵N₅-8-oxo-deoxyguanosine, 5-hydroxy-deoxycytidine, and ¹³C, ¹⁵N₂-5-hydroxy-deoxycytidine, respectively.

Our analysis of the mass spectrometry is in progress now. Therefore, we showed only gamma-rays result here (Fig. 1). The yields of the two base damage increased for dose until 100 Gy, and then the increments declined. This indicated that the both damage were produced by ionizing radiation, and that the yields were saturated over 100 Gy. Then, we compared the two damage yields. In the whole dose range that we investigated here, the yield of 8-oxo-deoxyguanosine was two times higher than that of 5-hydroxy-deoxycytidine. This result corresponds to the mutation result in this study.

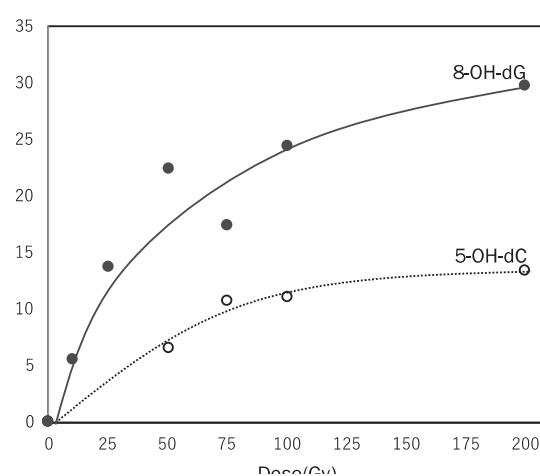


Fig. 1. The yields of 8-oxo-deoxyguanosine and 5-hydroxy-deoxycytidine irradiated by

The machine time in this year is below:

1) C290MONOΦ10: 10/30/18

2) C290MONOΦ10: 11/13/18

3. Conclusion

Our 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.

^aAdvanced Science Research Center, Okayama 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

18J501

下川卓志^a、山田康嗣^b、櫻井健二^c、西原昌宏^d、堀江智明^e、齊藤太郎^f、富永晃好^g、野口拓也^h
T. Shimokawa^a, K. Yamada^b, K. Sakurai^c, M. Nishihara^d, T. Horie^e, T. Saito^f, A. Tominaga^g and T. Noguchi^h

Abstract

Radiation is able to induce several types of mutations. Therefore, it is a useful method for breeding, which has resulted in the successful establishment of valuable breeds from different organisms and species. Ion beam is expected to become more effective tool for the breeding, because it has unique biological characters such as induction of mutations with high frequencies. However, the use of ion beam for breeding is still limited.

The principle aim of this project is developing ion-beam breeding to become a commonly-accepted method. We organized a collaborative system with breeding researchers to share the basic results of radiation effect. This year, seven collaborative groups have joined this project and we have irradiated 70 samples including seeds, seedlings, graft and alga.

このように大きな利点を持ちながらも、育種研究においてイオンビームを含む放射線利用は主流とは言いがたい。

現在、HIMAC における育種研究目的での利用申請は年々増加傾向にある。これまでの HIMAC 共同利用研究でも、イオンビームの有効性だけでなく、HIMAC の深い照射野が育種研究においても高い利便性と利点を有す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、本課題を実施している。

1. 研究目的とバックグラウンド

γ線や UV、化学物質などを用いた従来の突然変異育種技法に比べ、イオンビームを用いた育種は、その変異発生頻度の高さと誘導される変異の種類の多様さが際立っており、現在では有用な手技として認識されている。この分野を牽引してきた理研や旧原研高崎研では、イオンビームを利用した新品種を樹立し、すでに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、光子線育種品種を含めて、身近にある多くの品種が放射線を用いて樹立されたことは一般的にも、研究者の間でもあまり知られていない。そのため、

2. 昨年度までに得られている結果

15J501 では、初年度 (H27) 6 グループの種子や休眠枝など 22 サンプル、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)、最終年度(H29)は 8 グループより送られてきた 56 サンプルに対し、BF=0 で 1-400Gy 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 100Gy までの条件で開始したが、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 400Gy まで照射線量を拡大することにより、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 5 回(Fe 500MeV/u, Si 490 MeV/u, Ne 400MeV/u, C 290 MeV/u, C 135MeV/u)、後期 6 回(Fe 500MeV/u x2 回, 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, Ne, C290) については、季節上まだ解析を開始できていない。

7 名の課題分担者 (共著者) より送られてきた 70 サンプル (種子 50、穂木 7、培養個体 3、藍藻類 4、菌類 6) に対し、BF=0 で 1-400Gy (C135 は LET 80KeV/ μ m とするため BF を使用) 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半数(50%)は後半の実験で、更に栽培に長期間かかるものや、評価が照射世代の次世代になることがあるため、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は、徳永 (静岡大)、堀江 (信州大) が代表となっている 2 グループにより行われた。徳永からは、複数の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 の影響の違いが報告された。以前廣瀬らにより報告された結果と同様の LET 依存性が認められており、動物由来細胞で認められるような overkill による RBE の低下が起こっていなかった。さらに M1 世代での複数の変異体の報告もされた。堀江からは、イネとオオムギ種子の C130MeV での変異体獲得に向けた照射および栽培実験について進捗状況報告があった。立教新座中学・高等学校の齋藤らからも昨年度照射種子での発芽実験について報告があり、今年度も放射線

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、一部照射後の培養がうまくいかなかった対象もあった。本実験の性質上、輸送期間を含め最低 3 日間同一培養液中で維持する必要がある。そのため培養環境の劣化による影響が考えられ、増殖速度が速いサンプルに対する改良が必須であることが示唆された。ユーグレナの山田らからは、藻類での生存率と、変異体獲得の報告があった。

穂木を対象とした照射実験は、今年度はナシとホップで行われた。これらはまだ評価できるところまで成長していない。昨年度照射した穂木については、いくつかの系で今年度の異常気象による枯死の報告を受けているが、残りは引き続き観察を続けている。

昨年度より FileMarker を用いた実施記録の管理システムの運用を開始し、今年度はデータベースとしての利便性の向上を進めた。さらに、本課題を元に、1 実験が独立課題に、1 実験が PIXE による元素分布解析へと発展した。

-
- a. 量研機構・放医研・重粒子線治療研究部
 - b. 株式会社ユーグレナ・研究開発部
 - c. 秋田県立大学・生物資源科学部・生物生産科学科
 - d. 岩手生物工学研究センター・園芸資源研究部
 - e. 信州大学・繊維学部・応用生物科学科
 - f. 立教新座中学・高等学校
 - g. 静岡大学・農学部・地域フィールド科学教育研究センター
 - h. 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、根本圭一郎^a、坂本裕一^a、小田島雅^b、小澤傑^b、阿部弘^b、川戸善徳^b、
浅川知則^b、佐々木真人^b、下川卓志^c

M. Nishihara, K. Nemoto, Y. Sakamoto, M. Odashima, S. Ozawa, H. Abe, H. Kawato,
Y. Asakawa, M. Sasaki, T. Shimokawa

Abstract

Pollen of Japanese gentian lines was irradiated with C and Fe ion beam at doses ranging from 12 to 100 Gy. They were used for pollination and M₁ seeds were harvested. M₂ seeds were also obtained from M₁ plants grown from seeds collected last year. Several pink-flowered gentian mutant lines (previously obtained from C irradiation) and haploid lines were irradiated with C ion, ranging from 7 to 10 Gy and from 1 to 4 Gy, respectively. Effects of Ne and C ion irradiations were investigated on callus formation of leaf explants from irradiated *in vitro* cultured gentians. The results showed higher doses than 12 Gy greatly affected callus formation rates with both ion beams. Budwoods of apple cultivars were exposed to Fe ion beam at doses from 1 to 4 Gy. After grafting to rootstocks, the length of each newly extended branch was measured. Growth was repressed at irradiation over 3 Gy in 'Beni-Iwate' but not in 'Fuji'. Fruiting bodies of *L. edodes* dikaryotic strain SR-1 and Mu143 were irradiated by Fe ion beam at doses 175 and 250 Gy (Fe). Totally 1,711 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

であるリンドウ（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）の重粒子線の照射を実施し、照射個体を継代した後、脇芽の成長率の調査を行った。上記の Ne および C イオンビーム照射区から花色が青色からピンク色に変化した変異系統が得られた。また、リンドウ花粉に C, Fe イオンビームを照射し、花粉発芽率への影響を評価したのちに、一部交配に使用し、種子を得た。また、リンドウ穂木へのイオンビーム照射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。シイタケにおいては、子実体に Fe イオンビーム照射（175, 250Gy）を実施した。照射した子実体から組織分離を行い、1,711 株の菌糸体を回収した。その中には傘が開かない株などを得ることができた。

3. 今年度の実施内容

・リンドウについては新たに 5 系統の花粉を照射材料として用いた。50mL チューブに密封したリンドウ花粉に C 290 MONO Φ 10 (BF=0, LET 計算値：13 keV/μm)、Ne 400 MONO Φ 10 (BF=0, LET 計算値：31 keV/μm) を用いて C 25, 50, 100 Gy 及び Ne 12, 20 Gy となるように照射を行い、照射花粉を交配に用いて M₁ 種子を採種した。一方、昨年度に照射した花粉を交配して得られた M₁ 個体は圃場において栽培し、一部 M₂ 種子の採種を行った。また、上記のピンク色花変異リンドウの 5 系統への C (同上) 7, 8, 9, 10 Gy の再照射を実施

した。さらに、半数体培養リンドウに C (同上) 1, 2, 3, 4, 5 Gy を照射し、節培養により増殖、経過観察中である。新たにリンドウの再分化系を用いて変異体の選抜を実施するために、リンドウ培養物へ C (同上) 5, 8, 10, 12, 15, 20 Gy, Ne (同上) 3, 5, 6, 7, 8, 9, 12 Gy を照射し、葉片からの再分化 (カルス増形成率) に及ぼす影響を評価した。

・リンゴについては岩手県育成品種である‘紅いわて’及び‘ふじ’の穂木に Fe 500 MeV/u MONOΦ10 (BF=0, LET 計算値: 185 keV/μm) を用いて 1, 2, 3, 4 Gy となるように照射を行った。接ぎ木後、前年までと同様の手法で新梢伸長を測定した。現在、圃場において養成中である。

・シイタケにおいては Fe イオン (175Gy と 250Gy) の照射を行った。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。また、再生した組織分離菌糸の一部はプロトプラスト化して回収した。

4. 今年度の解析結果

昨年度、リンドウ花粉に照射して得られた M₁ 個体を圃場で栽培し、M₂ 種子を得た。来年度、育苗し、圃場での栽培、形質評価を実施予定である。また、今年度の花粉照射により新たに M₁ 種子を得た。今後、同様に栽培し、交配に用いる予定である。ピンク花変異体及び半数体リンドウ培養物への照射については、現在、増殖と経過観察を行っている。リンドウ葉片からの再分化に及ぼすイオンビームの影響を評価したところ、C 及び Ne イオンビーム 5-10 Gy まではカルス形成率に大きな影響は認められなかったが、12 Gy 以上の照射によってカルス形成率が顕著に抑制された (Figs. 1, 2)。この結果は、昨年度までのリンドウ培養物照射における脇芽伸長の成長率を指標にした解析結果とほぼ一致した。今後、カルスから不定芽を誘導し、個体再生させたのちに開花させ、形質を調査する予定である。

リンゴについては新たに岩手県育成品種である‘紅いわて’および‘ふじ’の穂木に Fe イオンビーム照射し、接ぎ木後に新梢伸長を測定した。‘紅いわて’は 3Gy 以上の照射によって約 50% の伸長抑制が認められたが、‘ふじ’ではほとんど阻害が認められなかった。また、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。

シイタケ二核菌糸体である SR-1 株及びその UV 変異株である Mu143 株の子実体に 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 1,711 株分離した。再生した菌糸の一部からプロトプラスト化を行い、172 株を得た。再生した菌糸より、子実体発生を行い、表現型を観察した。子実体に Fe 照射した菌株からは、傘が開かないが、組織内側にはひだが形成される株 (Fig.

3)などが得られた。

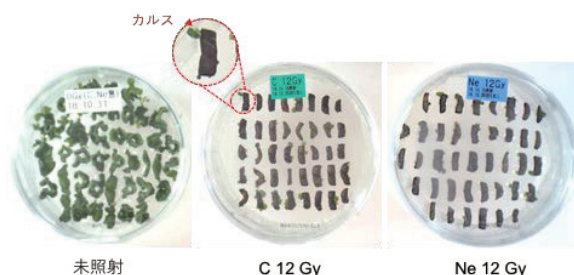


Fig. 1. リンドウ葉片からの再分化の例
未照射 (左), C (中央) 及び Ne (右) 12Gy 照射

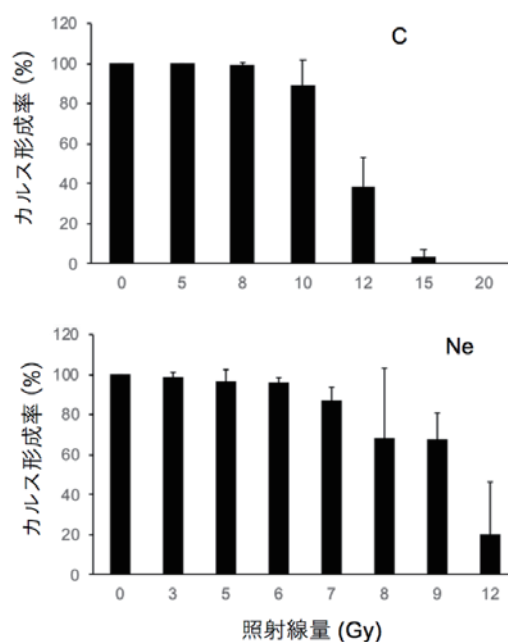


Fig. 2. イオンビーム照射リンドウ培養物の葉片からの再分化に及ぼす (リンドウカルス形成率)



Fig. 3. Fe イオンビーム照射により得られた開傘不全株

^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、小田切正人^a、齋藤洋太郎^a、古川浩二^b、下川卓志^c

T. Matsuyama^a, M. Otagiri^a, Y. Saito^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 (290 MeV/u, LET13–20 keV/μm) 10、20、30、40、50、60、75、100、200 Gy 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、矮化傾向のある変異体 501、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の増殖を進めた。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。また、503 と共に 501 とした矮性系統も選抜し、接ぎ木による系統の維持を進めた。

イネ類では、農研機構・次世代作物開発センターが育成し、今後国内外での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。今年度は 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、アルビノが分離する自殖系統に絞り、欠失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： 503 については矮性化と共に葉形について野生型の楕円状披針形・尖形葉から披針形凹形葉への変異が観察されており、現在静岡大学フィールドサイエンスセンターにも移し、形態・形質調査を進めている（図 1）。503 と共に 501 とした矮性系統も選抜されており、照射野由来の地上部においてフロサイトメトリー分析により倍加していることが示唆されている。

イネ科植物：アルビノ分離のあったプールからアルビノを除いた緑色植物体群の自殖系統を作成し、多型解析を進めている。これまでに 80 種の改良プライマーによる多型検出を行なった。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、葉の形やトゲに形態の違いが認められ、引き続き形態調査を行う。501 では、オリジナルと共に増殖体群の倍数性に関する分析を進める。イネでは DNA 多型領域が見つかり次第、マーク化し、最終段階の形態・形質調査に供する。また、核種や LET を変えた変異誘発を行う予定である。

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
- b. 株式会社 向山蘭園
- c. 放射線医学総合研究所



図 1 選抜された矮性を示す変異体系統（503）
接ぎ木し増殖を行い、形態形質調査を続行中。

重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出 Generation of Mutants Tolerant to Nutrient-stress with Heavy Ions (18J505)

清水菜月^a、鷹箸寛^a、下川卓志^b、高橋美智子^a
N. Shimizu^a, H. Takanohashi^a, T. Shimokawa^b, and M. Takahashi^a

Abstract

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

To produce the useful and novel stress-tolerant plant efficiently, plants were irradiated under Ni excess and Fe-deficient conditions. Since two Ni tolerant lines were screened from the Ne400 60Gy irradiated plants in the previous study, *Arabidopsis thaliana* was irradiated Ne400 60Gy in this study. In addition, we researched the suitable condition for irradiation of rice under Fe-deficient condition.

ローズ濃度を高めた培地によりアントシアニン合成を誘導した状態で重イオンビームを照射することで、これまでにない花色の変異体を高い効率で得ることができるという新手法が報告された(Hase et al. 2010)。これはアントシアニン合成系の遺伝子発現系が働いている条件下で照射することで、アントシアニン合成に関連した遺伝子の発現系に効率よく変異導入が行われたことを示唆した。

本研究ではこの方法を植物栄養学分野に応用し、栄養過剰ストレスまたは栄養欠乏ストレス条件下で各栄養ストレスに応答する遺伝子群の発現系に高い効率で変異を導入する。これにより各栄養ストレス耐性に寄与する遺伝子や元素集積(土壌からの有害元素、放射性元素、有用元素(レアメタル)の回収)に寄与する遺伝子の発現が強化された植物を作出する。

1. 研究の目的とバックグラウンド

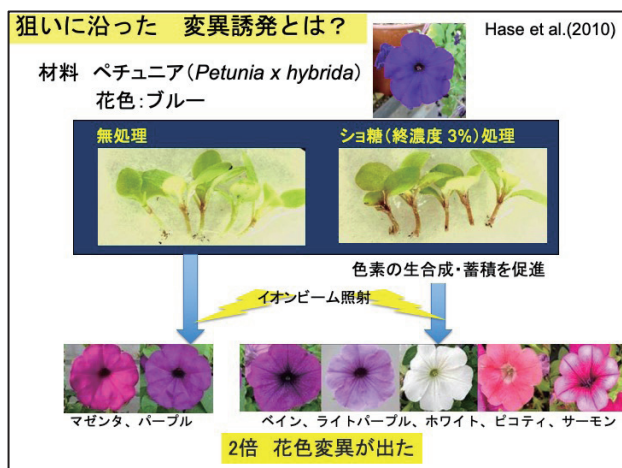


図 1. Hase ら (2010) の報告

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

近年、放医研の共同利用研究によりシューク

2. 今年度の研究内容

今年度は HIMAC 生物照射室で、シロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*, ecotype, Columbia (col-0)) とイネ (*Oryza sativa* L. cv. Nipponbare) を材料に、重イオンビーム (ネオン: Ne400 MONOΦ10) を照射した。ニッケル過剰培地で発芽させたシロイヌナズナの実生への照射を行い、照射系統数を増幅した。また、鉄欠乏条件下におけるイネ実生への照射条件の検討も行なった。

3. 今年度の研究成果と解析結果

(1) シロイヌナズナへの照射

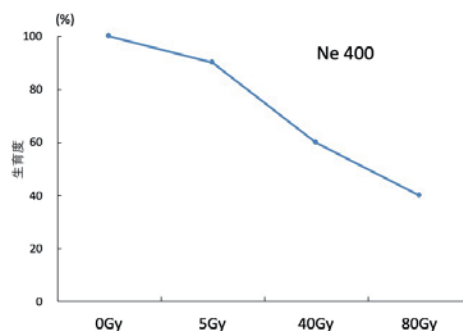


図 2. Ne400 で実生に照射したナズナの生育度

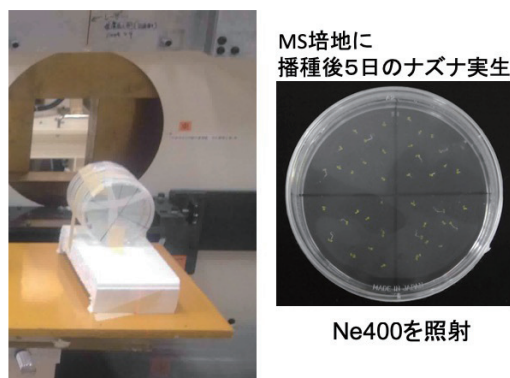


図 3. 照射の様子とシロイヌナズナ実生

以前採択された研究課題において、シロイヌナズナ実生への Ne400 照射では 30 から 60 Gy で生育度が半減することが分かった (図 2)。また、ニッケル過剰培地で生育させた実生に Ne400 を照射することで得られたニッケル過剰耐性変異体が 60Gy 照射区のみから選抜されたことから、2018 II 期では、60Gy のみ照射した。図 3 のようにニッケル過剰培地にシロイヌナズナの種子を直播きし 5 日後に Ne400 を 60Gy 照射した。照射後、23℃の気象器で栽培し (図 4) 照射 9 日後にロックウールに移植し種子とりまで栽培した。

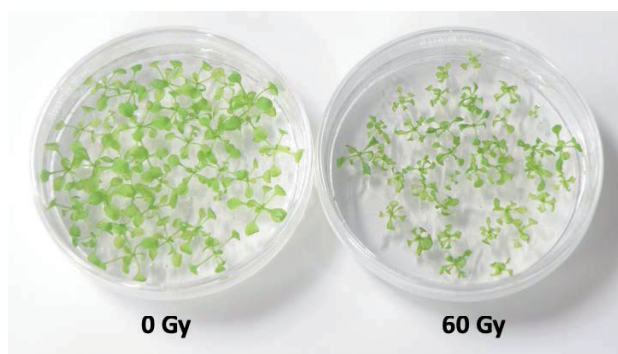


図 4. Ne400 60Gy で実生に照射したナズナ(右)

(2) イネ実生への Ne400 照射条件の検討

シロイヌナズナの実験において、栄養ストレス条件下における植物体への照射、特にネオンイオンビームの照射が効率的な栄養ストレス関連の変異体の作出に有効であることが示唆された。そこで、2018 II 期の照射実験において鉄欠乏条件下におけるイネ実生 (図 5) へのネオンイオンビーム照射条件を検討した。その結果、鉄欠乏条件下のイネ実生への Ne400 の照射適線量は 15~35Gy であることが示唆された (図

6、7)。

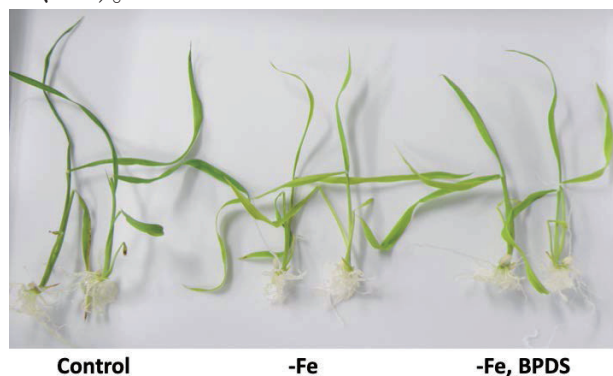


図 5. 鉄欠乏のイネ実生 (右側 4 個体)

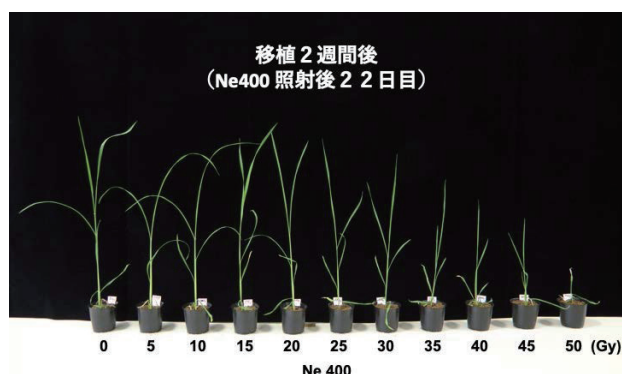


図 6. Ne400 を照射 22 日後のイネ

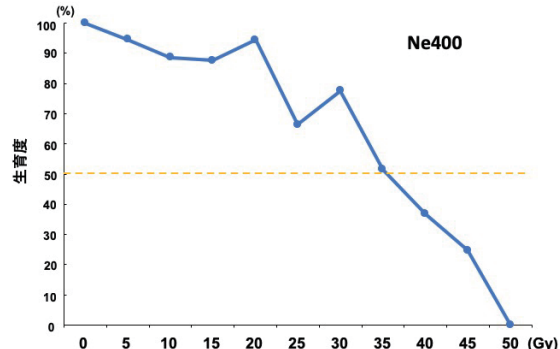


図 7. 鉄欠乏イネ実生に Ne400 照射したイネの生育度グラフ

(3) 今後の研究

照射して得られたシロイヌナズナ、イネの変異体群を用いてそれぞれ耐性系統 (ニッケル過剰耐性、鉄欠乏耐性) の選抜を行う。

参考文献

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

^a 宇都宮大学農学部; Utsunomiya University, Fac. of Agriculture

^b 量研機構 放射線医学総合研究所; NIRS, QST

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、稲庭拓、浦郷由佳ⁱ、大田朝宏ⁱ、兼松伸幸、古場裕介、坂間誠、佐野大河ⁱⁱ、

袖山梨花子ⁱⁱⁱ、原洋介、福田茂一、古川卓司、村田将ⁱⁱ、米内俊祐^{ほか}

N. Matsufuji, T. Inaniwa, Y. Uragoⁱ, T. Ohtaⁱ, N. Kanematsu, Y. Koba, M. Sakama, M. Sanoⁱⁱ.

R. Sodeyamaⁱⁱⁱ, Y. Hara, S. Fukuda, T. Furukawa, S. Murataⁱⁱ, S. Yonai *et al.*

H005 is aimed at conducting experimental studies to further improve ongoing carbon-ion radiotherapy at NIRS-HIMAC. This year, much effort was put on the issues to clarify the physical characteristics of the therapeutic beams; precise evaluation of the effective point of measurement for carbon-ion beams on routinely-used various ionization chambers as well as their beam-quality correction factor. Development of novel *in-vivo* dosimeter or the dosimetric characteristics of mini-beam irradiation field was also studied.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本課題は放射線医学総合研究所 HIMAC で行っている炭素線がん治療の高度化に資するため、加速器から供給されるビームの特性を明らかにするための研究開発や治療用照射場の整備、治療関連システムのコミッショニングを行うことを目的とする。治療ビームを用いた実験によって治療の高精度化・最適化に必須となる情報を取得する。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

- ・ダイヤモンド検出器の炭素線応答
- ・水等価型多層電離箱(MLIC)の開発
- ・円筒形電離箱の実効中心の評価
- ・線量計測システムの開発 など

3. 今年度の研究内容と成果

【*in-vivo* 線量計の開発】

前立腺がんに対する炭素線治療として放医研では今年度より新たに腫瘍に囲まれた尿道の線量を選択的に低減し、尿道障害を避けつつ4回照射で完結する超短期照射の臨床試験が開始された。その中で体内、特に尿道で計画通りの線量低減が実現されているか検証するため、カテーテルを介して尿道の線量を測定可能な小型体内線量計の開発検討を進めている。これまで線量計の候補として、光輝尽性蛍光体や液体線量計の応用を検討してきた。これらは生体等価性に優れ小型化が容易であるものの LET 依存性や測定線量域の点で未だ改良の余地を残す。そこで今年度は新たに近年開発された自己出力型の球状小型ダイオードについて線量計としての出力特性を調べ、炭素線治療時の小型体内線量計としての応用の可能性を調べた。

測定は HIMAC CHC コースで 290MeV/n 炭素線を用いて行った。ダイオード素子にはスフェラーパワー（株）製の直径 3mm の球状太陽電池 Sphelar® One を用い、遮光チューブに封入したのちに LET、線量率を変化させて照射、出力電荷量をエレクトロメータで測定した。その結果、1Gy あたり約 1% の感度低下が生じたものの、これを補正することで治療線量域で優れた出力線形性を確認した。また、深部線量分布も電離箱での測定結果を精度良く再現し (fig.1)、LET に依存することなく炭素線の線量測定に供する性能を有していることが明らかとなった。

【円筒形電離箱の実効中心の評価】

昨年度に引き続き円筒形電離箱の炭素線場における実効中心を評価した。実効中心が空洞内前面の中心と明確な平行平板形電離箱で炭素線深部線量分布を測定したのち、Farmer型円筒形電離箱PTW30001を用いて同様の測定を行い、深部線量分布曲線の深さ方向のずれから円筒形電離箱の実効中心を求めた。

測定には C-290～400MeV/u、SOBP 幅 30～90mm の5種類のビームを用いた。fig.2 に290MeV/n ビームでの実効中心のSOBP幅依存性を示す。実効中心はSOBP幅に依存せずほぼ0.85r(幾何学的中心より0.85r線源側、rは電離箱半径)であった。幾何学的平均である0.75rよりも大きくなった理由について、来年度以降引き続き検討する。

【ミニビーム照射野形成実験】

近年放射線治療においてビーム飛程上に位置する正常組織障害を軽減させるため、幅1mm以下に絞ったミニビームを離散的に照射する手法が検討されている。そこで炭素線でのミニビーム照射の有用性の検討を目的とし、炭素線ミニビームの照射野形成実験を実施した。測定にはC-290MeV/nを用い、幅0.7mm、ピッチ3.5mmのスリットを設けた真鍮製コリメータ通過後の深部線量分布および側方線量分布を水カラム中でPTW310023ピンポイント電離箱で測定した。

その結果スリット上/スリット間の線量比は水カラム中での照射深0mmで約8.5、ブラッグピークの118.7mmで約1.6と、多重散乱によるビーム幅の広がりを反映し、標的組織に均一な線量分布を維持しつつ浅い領域では照射部位を局所に限局できるため、正常組織が並列臓器であり強い体積効果が期待できる場合には組織防護につながる可能性が示唆された。

今年度はこの他ダイヤモンド検出器の性能試験、ガフクロミックフィルムを用いた線質評価システムの開発、Glass-GEM 検出器による2D線量分布測定試験などを実施した。

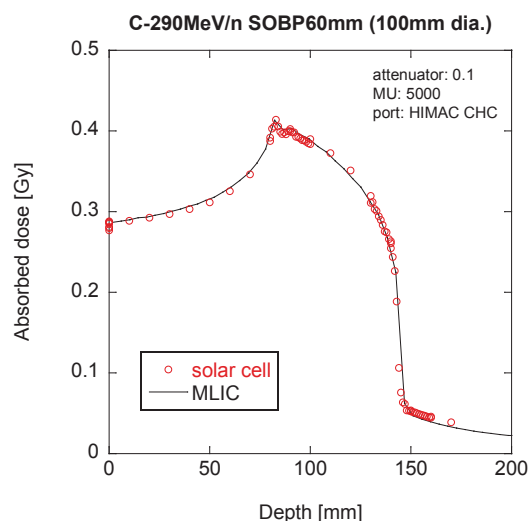


Fig. 1 太陽電池素子で測定した C-290MeV/n 60mmSOBP ビームの深部線量分布(赤○)。比較対象として多層電離箱(MLIC)で測定した結果を実線で示す。

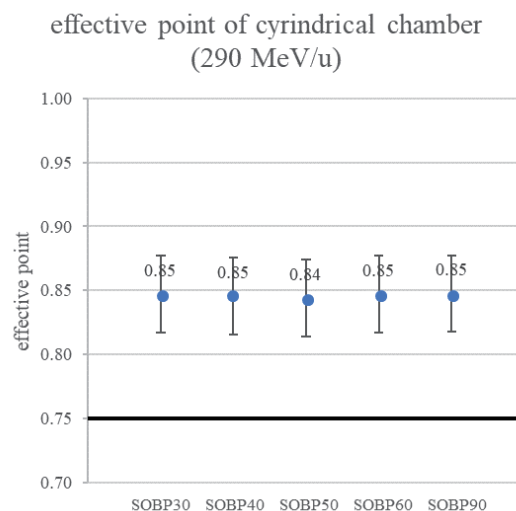


Fig. 2 C-290MeV/n ビームで測定した PTW30001 電離箱の実効中心の SOBP 幅依存性。実効中心は SOBP 幅には依存せず、また総じて幾何学的な平均物質厚 0.75r よりも高い値を示した。

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、稲庭 拓、水島康太、丹正 亮平、皿谷 有一、原 洋介、Lee Sung Hyun、佐藤眞二、
村松正幸、岩田佳之、野田耕司

T. Shirai, T. Inaniwa, K. Mizushima, R. Tansho, Y. Saraya, Y. Hara, H. S. Lee, S. Sato, M. Muramatsu, Y. Iwata,
and K. Noda

Abstract

A new therapeutic technique using several ion species in a single treatment session, *multi-ion irradiation*, is being studied for optimizing the physical dose as well as dose-averaged LET distributions in a patient. To fulfill requirements of the multi-ion irradiation, the accelerators have to produce and accelerate various ion species, and those ions have to be quickly changed and subsequently provided to the treatment room. In this report, accelerator development for the multi-ion irradiation is described.

1 研究の目的とバックグラウンド

本研究課題は、粒子線がん治療の高精度化、高効率化を図るため、HIMAC 加速器の総合的研究を行うことを目的としている。本年度からは、複数の異なるイオン種を用いた照射技術(マルチイオン照射)に関する基礎研究に着手した。マルチイオン照射では、低酸素状態など放射線抵抗性の腫瘍領域に対し、LET が高く OER が低い重いイオンを照射し、逆に放射線感受性が高い正常組織と腫瘍の境界領域には、LET が低い軽いイオンを照射する。これにより、線量分布制御のみならず、線質(LET) 分布の制御も可能となることから、更なる治療効果の向上が期待できる[1,2]。本稿では、マルチイオン照射に向けた HIMAC 加速器の高度化に関する研究開発の進捗を述べる。

2 昨年度までに得られている結果

昨年度までは、世界に先駆けて開発した重イオン治療用超伝導回転ガントリーのビーム輸送に関する研究開発を行ってきた。HIMAC シンクロトロンから得られるビームは、水平・垂直で非対称な位相空間分布を持つことから、全ガントリー回転角に対して、円形且つ均一なビームスポットを保ちつつアイソセンターまで輸送するため、水平・垂直ビームエミッタンス平準化の開発を行った。その成果を受け、現在、回転ガントリーは全角度に対して治療ビーム供給が可能となっており、現在、ガントリーは日々の治療に供されている。

3 今年度の研究成果

マルチイオン照射実現に向け、HIMAC 加速器の高度化、並びに、治療計画モデルの基礎デ

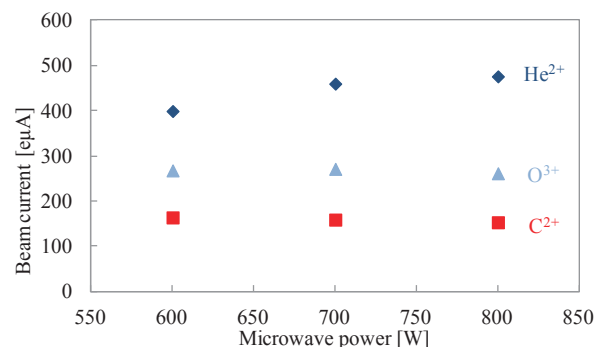


図1 混合ガス(CO₂+He) 利用によるマルチイオン生成試験の結果。横軸はイオン源に導入するマイクロ波のパワー、縦軸は生成されたイオンのビーム電流値。

ータ取得を行った。前者に関しては、1 台のイオン源を用いて複数種のイオンを生成し、加速する技術の開発、後者に関しては、マルチイオン治療計画のモデルパラメータを決定するため細胞照射を通じた基礎データの取得を行った。以下、それぞれに関する研究成果を述べる。

3.1 マルチイオン生成

マルチイオン照射では、治療照射側からの要求に応じて、迅速にイオン種を切り替える必要がある。想定されるイオン種はヘリウム、炭素、酸素、ネオンの4種類である。複数のイオン源を容易すれば比較的容易に切替可能となるが、今後の普及展開を見据えて1 台のイオン源で行うことを考える。4 種類のイオンを生成するため、イオン源に導入するガスは He ガス、CO₂

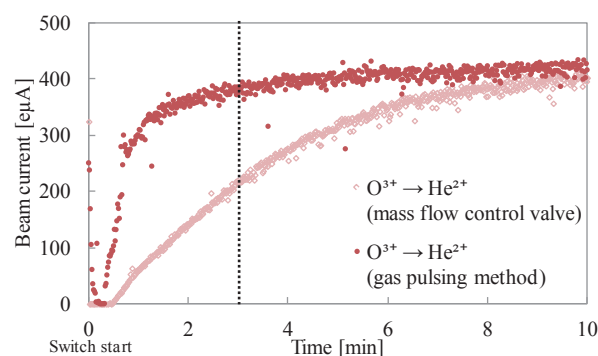


図2 通常のMFCを用いたイオン切替と、ガスパルス法を用いた際のイオン切替時間の実測結果。

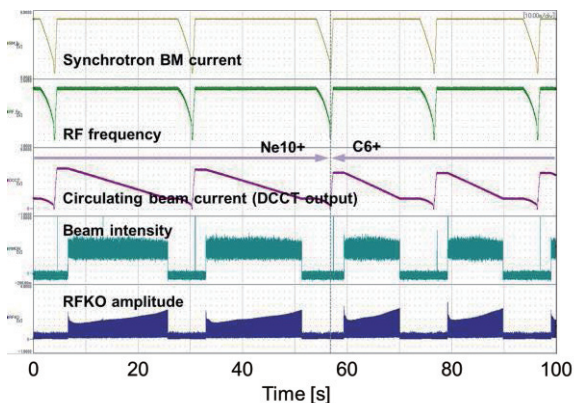


図 3 マルチイオン加速試験の結果。Ne¹⁰⁺イオンを加速・取り出した直後に、次の運転パルスにてC⁶⁺イオンを加速し、取り出した際の各種波形。

ガス、Ne ガスの 3 種類とした。また、イオン源で生成するイオンは質量電荷比が重ならず、かつビーム電流を確保できる He²⁺、C²⁺、O³⁺、Ne⁴⁺とした。

多種イオン生成の実現性を確認するため、初めに CO₂ と He の混合ガスを用いたガスミキシング試験を 18 GHz ECR イオン源にて実施し、複数イオンを同時生成する可能性に関して調べた。結果は図 1 に示した通り、3 種イオンが十分な強度で得られることがわかった。

また、マルチイオン照射では、1 分以内にイオン種の切替を完了する必要がある。通常、イオン源ガスはマスフローコントローラ (MFC) にてガス流量の制御が行われているが、MFC によるガスの ON/OFF は反応が遅く、図 2 に示した通り、切替に 10 分程度を要してしまう。そこで我々はパルスバルブを用いることで、ガス流を即座に遮断する手法 (ガスパルス法) を開発した。結果は図 2 に示したとおり、凡そ 1 分程度でイオン種の切替を行い、かつ、所望のビーム電流量を得ることに成功した[3,4]。

3.2 マルチイオン加速

イオン源により生成された 4 種イオン (He²⁺、C²⁺、O³⁺、Ne⁴⁺) は線形加速器で加速された後、線形加速器直下流に設置されている炭素薄膜により荷電変換される。炭素薄膜通過後、何れのイオンもフルストリップのイオン (He²⁺、C⁶⁺、O⁸⁺、Ne¹⁰⁺) となるため、それより下流機器の運転パラメータはイオン種によらず共通である。つまり、シンクロトロンは全てのイオン種に対して同一運転パターンで加速可能となる。しかしながら、厳密にはイオン種毎に静止質量が僅かに異なることから、治療に要求されるビーム品質を得るために静止質量分の補正が必要か否かを検証する必要がある。

検証のため、異なるイオンを HIMAC シンクロトロンに入射・加速を行うマルチイオン加速試験を行った。その一例として、図 3 はネオンイオンを HIMAC シンクロトロンに入射・加速・取り出した後、続けて炭素イオンについて

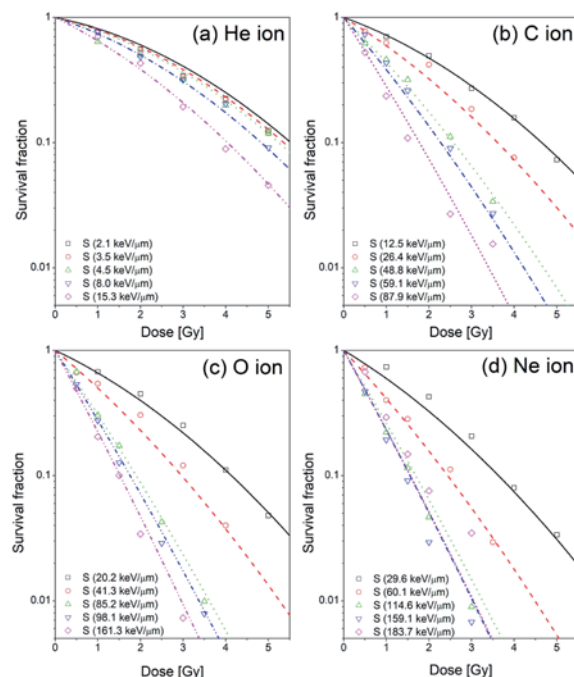


図 4 HSGC-C5 細胞に対して 4 イオンを照射した際の線量と生残率の関係。

も同様にビーム取り出しまで行った結果である。この試験結果から、静止質量補正を加えずとも、イオン種毎に同品質のビームを得ることが出来ることが明らかになった[5]。

3.3 モデル基礎データの取得

粒子線治療では、患者個々の画像データに基づき、治療計画装置によって線量分布が計算・最適化される。治療計画装置を、複数イオン種を用いることで線量分布のみならず線質まで最適化するマルチイオン照射に拡張するため、治療計画に用いる生物モデルパラメータを決めるために必要な基礎データの取得を行った。図 4 はがん細胞 (ヒト扁平上皮がん細胞 HSGC-C5) に対して、4 種のイオンを照射した際の線量と生残率の関係を示したものである。本データに基づき、マルチイオン照射に必要な生物モデルパラメータを決定した。

4 まとめ

本年度はマルチイオン照射に向けた主に加速器の高度化に関する基礎研究を行った。次年度以降も引き続き、マルチイオン照射の臨床利用に向けた応用研究を続けて行く所存である。

参考文献

- [1] T. Inaniwa and N. Kanematsu, Phys. Med. Biol. 61 542–550 (2016).
- [2] T. Inaniwa, et al., Phys. Med. Biol. 62 5180 (2017).
- [3] M. Muramatsu, et al., proceedings of ECRIS 2018, TUP03, pp. 79-81, 2018.
- [4] 高橋勝之他、第 15 回日本加速器学会年会プロシーディング、WEP043、p. 408、2018.
- [5] 水島康太他、第 15 回日本加速器学会年会プロシーディング、THP125、p. 1210、2018.

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
(18H093)

福田光順^a, 武智麻耶^b, 西村太樹^d, 田中聖臣^a, 若林諒^a, 福留美樹^a, Ronja Kehl^a, 三原基嗣^a,
松多健策^a, 泉川卓司^e, 本間彰^b, 山口滉太^b, 富田瑞樹^b, 茂住圭一^b, 野口法秀^b, 片山美稀^b, 成瀬彩夏^b,
吉村暢也^b, 生越瑞揮^b, 大坪隆^b, 藤井朋也^c, 横田健次郎^c, 坂上護^c, 鈴木健^c, 山口貴之^c, 景澤玲央^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, R. Wakabayashi, M. Fukutome, Ronja Kehl,
M. Mihara, K. Matsuta, T. Izumikawa, A. Homma, K. Yamaguchi, M. Tomita, K. Mozumi,
N. Noguchi, M. Katayama, A. Naruse, N. Yoshimura, M. Ogoose, T. Ohtsubo,
T. Fujii, K. Yokota, M. Sakaue, T. Suzuki, T. Yamaguchi, R. Kagesawa,
S. Momota, S. Fukuda, S. Sato, and A. Kitagawa

Abstract

Reaction cross sections for unstable nuclei ${}^9\text{Li}$, ${}^{12}\text{Be}$, ${}^{16}\text{N}$ 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. Charge changing cross sections σ_{cc} for ${}^{14,17}\text{C}$ and Sc isotopes have been also measured to study the translation from σ_{cc} into the proton-density radii.

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研究を行っ

た。

- ① 炭素同位体ビーム(${}^9, {}^{10}, {}^{11}, {}^{13}, {}^{14}, {}^{15}, {}^{16}, {}^{17}\text{C}$) 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(σ_{R})と ${}^{16}\text{N}$ アイソマーの σ_{R} 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、陽子過剰側も含めて C 同位体のデータ解析をまとめた。データから導出された核子密度分布からの核子分布平均2乗半径を質量数に対してプロットしたものを図1に示す。本研究で得られたデータ(●)を、電子散乱データ(▲), 高エネルギー相互作用断面積

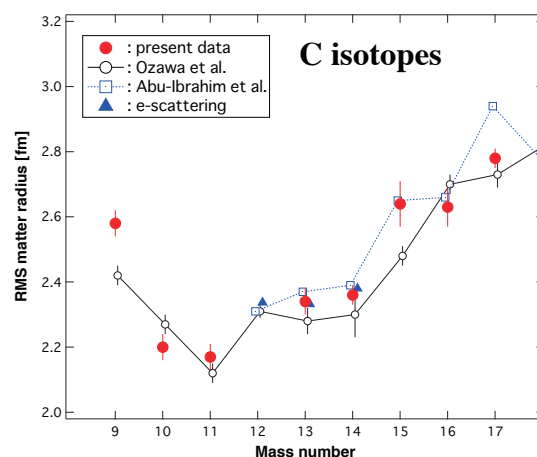


図1 測定値から導出された C 同位体の核子分布平均2乗半径。理論計算³⁾, 高エネルギー実験値⁴⁾などとの比較。

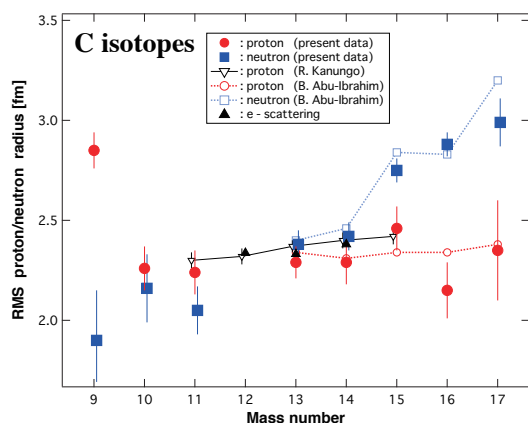


図2 C同位体の陽子・中性子分布平均2乗半径。理論計算³⁾との比較。

データ(○), コア-バレンス中性子モデル理論値(□)と比較している。^{13, 14}Cでは核子分布平均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おり, 導出された密度分布も陽子・中性子でほぼ同様のものとなった。高エネルギー相互作用断面積データとの比較も, 概ねよく一致しているが, ⁹C, ¹⁵Cに対しては, 本研究の実験値がやや大きく出ている。このことは, これらの核種には距離の大きなところに薄い密度の陽子または中性子のテールが存在する可能性を示している。つまり, 高エネルギーでは核子散乱断面積が小さくなるため, 密度の薄い部分には感度が小さくなるのに対し, 本研究で用いているより低エネルギー領域での反応断面積データはより大きな核子散乱断面積を反映して, 低密度テールに高感度になっていることが原因として考えられる。理論値(□)は本研究の実験値をよく再現しているが, ¹⁷Cだけは仮定している単一粒子軌道がs軌道であるためか一致が悪い。図2に, 導出された陽子(●)・中性子(■)分布半径をそれぞれ示す。同様に理論値(○・□)との比較は全体的によく一致しているが, やはり¹⁷Cだけやや一致が悪い。安定核近傍に限られるが, ▽で示された荷電変化断面積から得られた陽子分布半径との一致もよい。

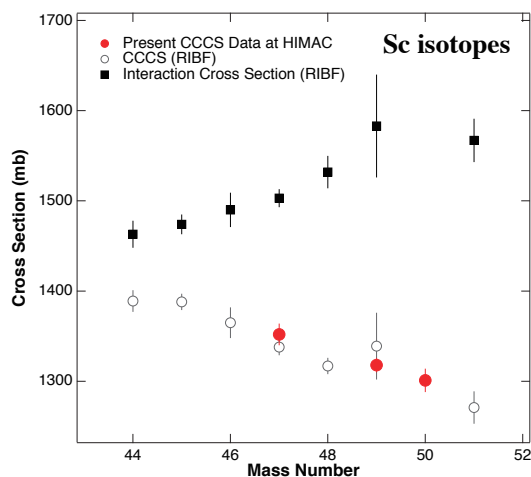


図3 HIMACにおける Sc+C の荷電変化断面積の測定値(●)と理研RIBFでの測定値(○), 相互作用断面積(■)。

理研RIBFでの中性子スキン研究との関連で, 荷電変化断面積の研究も行っている。図3に ⁵⁰Ti 250 MeV/u 1次ビームから生成された~200 MeV/u の ^{47, 49, 50}Ti 2次ビームの炭素標的に対する荷電変化断面積を示す(●)。白丸が理研RIBFで測定された Sc + C の荷電変化断面積データを示しているが, 本研究におけるデータがうまくそれを補間・増強できたことがわかる。特に今回のデータは, 中性子魔法数 N=28 をまたぐデータになっている。Ca 同位体において, 理論では説明できていない荷電半径のキンクがN=28で観測されており, また Sc 同位体では荷電半径は未測定であるので, 本研究で導出される陽子分布半径の N=28 をまたぐ変化が大変興味深い。

反応断面積を通じて原子核の半径や密度分布を研究する上で, 我々は通常 Glauber 計算を利用しているが, その計算の中には例えば核子ピックアップ反応は完全には考慮されていない。したがって, もし核子ピックアップ断面積が反応断面積に対して無視できないくらい大きいと問題となる。そこで, 我々は1核子ピックアップ反応について測定を行ってみた。¹⁶Oビームの1陽子ピックアップ反応断面積のエネルギー依存性を図4に示す。100 MeV/u以上であれば十分に小さく問題ないが, Gauss型の運動量分布を仮定した予測値(細線)に比べ, エネルギー依存性がかなり緩やかであることがわかった。

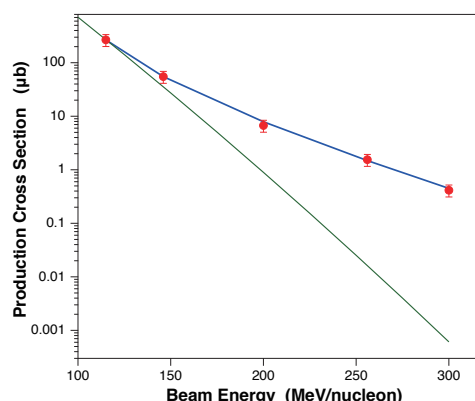


図4 ¹⁶O + Be → ¹⁷F + X の断面積を ¹⁶O のエネルギーに対してプロットしたもの。

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).
- a. 大阪大学理学研究科
 - b. 新潟大学自然科学研究科
 - c. 埼玉大学理学研究科
 - d. 東京理科大学理工学
 - e. 新潟大学アイソトープ総合センター
 - f. 高知工科大学
 - g. 放射線医学総合研究所
 - h. 筑波大学数理物質科学

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

(18H095)

仲田 祐希^a, 水田 栄一^a, 新藤 浩之^a,
岩田 佳之^b, 村上 健^b

Y. Nakada^a, E. Mizuta^a, H. Shindou^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ゆえに、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

過去の研究成果においてSiC-SBDの放射線による劣化傾向について言及してきた。放射線環境下では図1に示すように、SiC-SBDはその種類を問わず、

逆方向電圧(V_R)が大きくなるにつれ、徐々に逆方向のリーク電流(I_R)が増加する傾向があることがわかっている(2016 年度報告書)。電子部品において発生するオフ状態や電圧印可状態のリーク電流成分は、デバイスの余計な発熱や電気回路上のその他の部品のトラブルを引き起こすことなどから発生しないことが望ましい。一方で、この影響を完全に解決する手段は未だ見つかっておらず、上手に付き合っていく方法を検討することも必要である。そこで、今年度は、リーク電流発生をより追求していくべくその起点となる原因の検討や劣化デバイスの長期信頼性の評価を実施した。本報告書では、その結果を報告する。

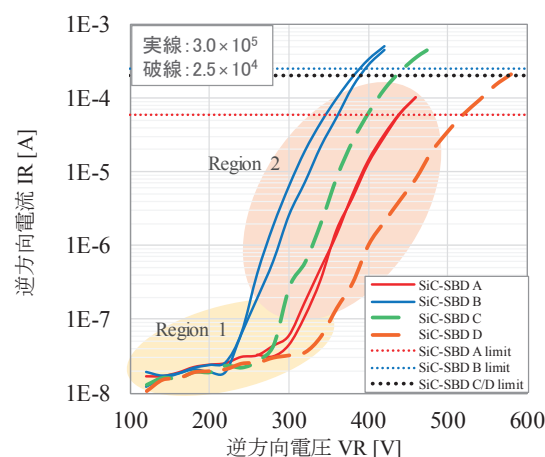


図1 SiC SBD 逆方向電流リーク量

3. 今年度の研究成果

3-1. 放射線劣化の発生条件抽出

本実験に供したデバイスの特性、構造および粒子情報を表1、図2および表2に示す。試験に供したデバイスはCOTS品である。

表1. 供試体の電気的特性

Rated	特性
V_R [V]	1200
I_F [A]	20
T_R [°C]	-55~175

表2. 粒子情報

Ion species	Energy [MeV]	LET _{surface} [MeV*cm ² /mg]	Range [μm]
¹³² Xe	16328	14.6	2100
	15306	15.2	1930

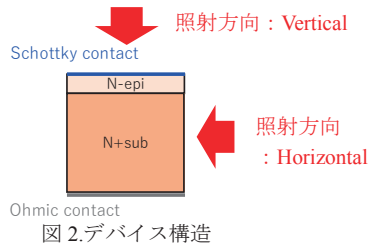


図2.デバイス構造

3-2 実験結果と考察

図3にSiC-SBDの照射方向の違いによるリーク電流値IRの挙動を示す。照射量は共に各電圧 3×10^5 p/cm²である。同図のVerticalで示すラインは、図2のショットキー電極表面から照射した電流値で図1と同様の傾向が見える。一方、Horizontalで示すラインは、図2でいうデバイス側面から照射したときの電流値だが、垂直方向よりもはるかに発生電流量が少なく、またsample Bにおいては目立った劣化なく突然破壊している。この結果は2017年度の報告書で示したGaN-HEMTの結果と対比できる¹⁾。横型構造のHEMTでは水平照射時の方が劣化が早く、縦型構造のSBDでは垂直照射時の方が劣化が早い。このように、デバイス構造上の絶縁性や電流経路が劣化に大きく寄与していることがわかった。

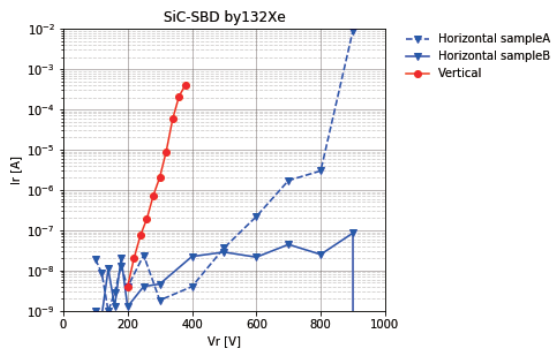


図3. SiC-SBDの照射方向依存

3-3. 放射線劣化デバイスの長期信頼性

次に、図1および図3で示したような放射線により劣化したデバイスに対しバーンイン試験を行った。バーンイン試験は、使用による劣化を温度ストレスにより加速させ、短時間で故障を発見する試験であり、電子部品の長期信頼性を評価するうえでよく用いられる手段である。試験の条件は、Ta=175℃、印可電圧VR=272Vおよび1200Vとし、逆方向電流値をモニタした。印可電圧の違いは、実使用を想定した場合と定格電圧での実力値の把握のためである。図4にその結果を示す。劣化デバイスは16328MeVのセラミックパッケージを完全に貫通させるXeを用い、デバイス規格値である逆方向電流値10uAの50%(5uA)まで劣化させたものを用いた。一定間隔で電流値が突減少している点は、データ取得のための

取り出し点であり、温度及び電圧を落としているためである。また、Vr=1200Vの条件での実験（下図）については、現在実施中のため途中経過を報告する。

実験では、僅かながらストレス時間に伴い電流が減少しており、アニール効果のような現象があらわれたが、今回の実験時間内においては、使用による更なる劣化は確認されていない。一方で、1200V試験では開始直後に急激な電流上昇がみられ、低電圧では全く発生していないことから、高電圧と高温の複合効果で何らかの異変が発生したと思われる。また、劣化・非劣化サンプル両方に確認されているため、SiCデバイスそのものの課題である可能性も示唆される。

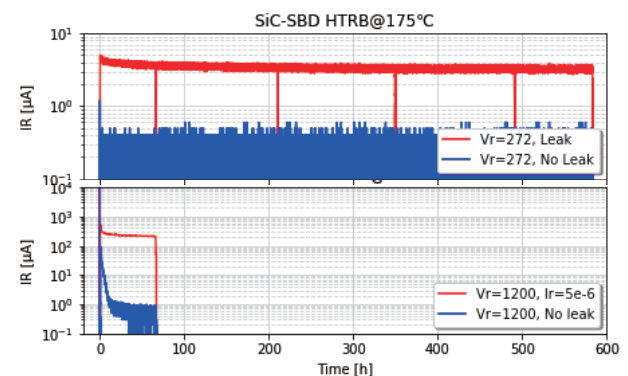


図4. Ta=175℃環境下でのリーク電流値の変化

4. まとめと今後の予定

本報告書では、SiC-SBDのリーク発生条件の追加検討とリークが発生したデバイスの長期信頼性について報告した。本研究の結果からは、SiC-SBDの放射線劣化とイオンの入射方向には依存性があり、またそれは構造の違いにより顕著に現れることがわかった。また、劣化デバイスの長期使用評価では、放射線劣化により、使用に伴いさらに劣化が進行するような現象は発生しなかった。Xe等の飛来確率が非常に低いことを考慮すれば、仮に劣化が発生したとしても飛来後の信頼度はそこまで低くはないと想定されるが、本試験では定常的に降注ぐ宇宙環境は模擬できていないため、それらを同時的に行える試験を考えることが課題である。

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。

- 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, QST

Reference

- (1) E. Mizuta et al., IEEE Trans. Nucl. Sci, vol.65, Issue 8, 2018

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^{b,c}、東和樹^a、大谷拓也^a、酒井盛寿^a、千葉昌寛^a、濱野拳^a、
金崎真聡^a、小田啓二^a、小平聡^b、バリオンレミ^c

T. Yamauchi^a, T. Kusumoto^a, K. Azuma^a, T. Otani^a, M. Sakai^a, A. Chiba^a, K. Hamano^a,
M. Kanasaki^a, K. Oda^a, S. Kodaira^b, and R. Barillon^c

Abstract

The response of typical polymeric etched track detectors of PET, PC, PI and PADC has been evaluated for each ion against the stopping powers. Latent track structure was also studied in both sides of detection thresholds. Proposed chemical damage parameters of damage density (the amount of loss of considered functional groups per unit distance of track length), effective track core radius (the considered chemical groups are lost with that radius) and the radiation chemical yields, G values, for each functional group were also evaluated, as a function of the stopping power.

1. 研究の目的とバックグラウンド

ほとんどの放射線検出器が窒息するような電磁パルスや、高強度の電子線、ガンマ線との混成場であっても (< 100 kGy)、エッチング型飛跡検出器は、特定のイオンのみを弁別し、良好なエネルギー分解能を持っている。そのため、宇宙放射線計測や、慣性核融合実験、高強度レーザー駆動イオン加速実験において現在も活用されている。特にイオン加速実験においては、AlやFeイオン等の発生も報告されるようになっており、それらとCやOイオンとの識別も要請されている。検出感度の高いポリアリルジグリコールカーボネート (PADC) だけでなく、検出閾値が高いポリエチレンテレフタレート (PET) やKapton等のポリイミド (PI) 樹脂がそれぞれの長所を生かしながら活用されている。

検出感度と分子配列との関係を明らかにし、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ことが本研究の最終的な目標で

ある。トラックエッチング速度が、それ以外の領域でのバルクエッチング速度より大きくなり、エッチピットが生れる閾値を決定している化学的な意味での実態究明は、そのような検出器開発のためには避けられない課題である。飛跡検出器が登場した1960年代から阻止能が検出器感度を表現しないことは広く知られ、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開発・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、理論と称しても実体はフィッティングであった。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。

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おり、更新している。電子線やガンマ線照射結果との比較も行い、重イオンに特有な照射効果をこれらの比較の中で明らかにしている。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、細いコリメータを使った分析や赤外顕微鏡によって実施した。特にPADC

についてはカール・フィッシャー水分計を導入し、ヒドロキシル基の定量分析に成功している。

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-10、B-11、C、Ar、Fe イオンを照射した。B-10 と B-11 イオン照射は PET の閾値周辺に見られるステップ状の潜在飛跡構造変化の追試のために実施した。プロトンと C イオンは、PADC 及びナイロン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 135 MeV/u C イオンを PADC に照射した。PADC の検出閾値を求めた。
- 3) 物理照射室 PH1 において、大気中で 135 MeV/n C イオンを PADC と Kapton に照射した。照射域を絞ったビームにて直径 1 mm のコリメータ利用の妥当性の検証を行った。同時にプロファイルを実測するために顕微赤外分光のマッピング分析を行った。

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について、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 イオンの閾値は、それぞれ、17 eV/nm、37 eV/nm、55 eV/nm と決定された。PADC の場合には閾値における検出感度はイオンの核電荷が大きくなるにつれて増大することも見出した。検出閾値における感度がイオン種によって異なるという事実は、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で感度を記述しようとする試みの限界を如実に示している。我々は新しい物理的な指標として、イオンの軌跡を軸とする円柱の側面を通過する 2 次電子の面密度として定義する、イオントラック内径方向電子フルエンス (REFIT) を提案した。最初の計算は Geant4-DNA

を用いて行った。図 1 はイオンの軌跡からの距離を横軸にとった場合の REFIT の計算結果であるが、プロトンと He、C イオンの検出閾値における値は数倍の範囲で互いに一致している。

PET の検出閾値における感度は、PADC とは異なり、核電荷が大きくなるほど低下する。先に述べた REFIT の値は、イオン種が異なっても閾値においてはほぼ同等な値であった。図 2 は Kapton の検出感度及び閾値を阻止能の関数として表している。ここでも閾値における感度は核電荷とともに低下している。Kapton の場合には、Kr や Xe 等が対象となり、Geant4-DNA を用いて REFIT を計算するには断面積データの拡充が必要である。

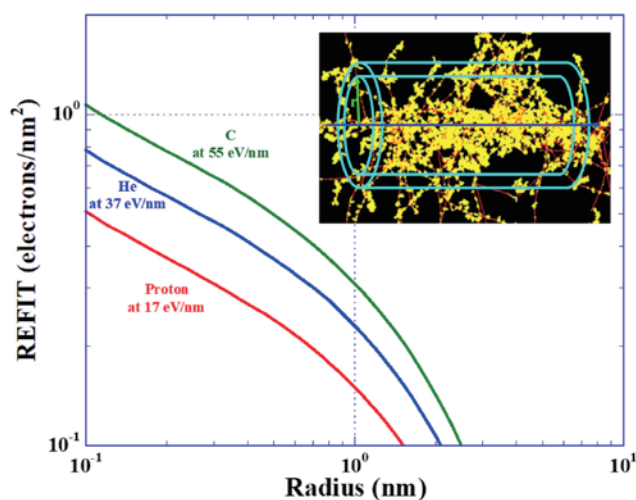


図 1 PADC に対する REFIT の計算例.

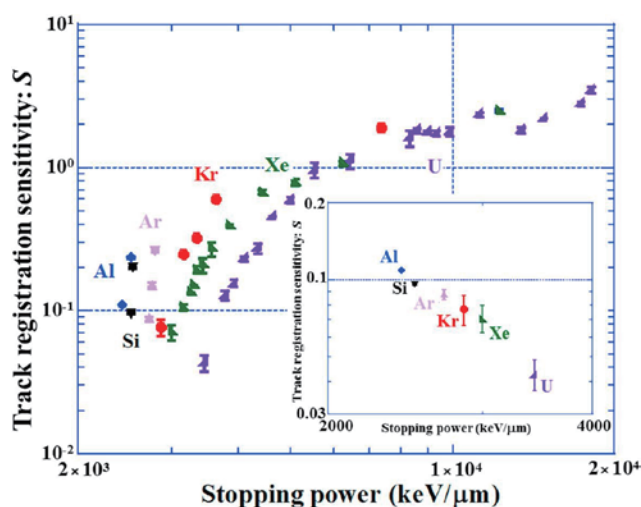


図 2 Kapton (PI) の閾値における検出感度.

^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
(18H157)

小林憲正^a, 癸生川陽子^a, 五東弘昭^a,
佐藤智仁^a, 倉本想士^a, 浅野真哉^a, 横堀伸一^b, 吉田聡^c
K. Kobayashi^a, Y. Kebukawa^a, H. Gotoh^a,
T. Sato^a, S. Kuramoto^a, S. Asano^a, S. Yokobori^b and S. Yoshida^c

Abstract

A wide variety of amino acids have been detected in extracts of carbonaceous chondrites. One of the possible origins of extraterrestrial 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) from HIMAC. Amino acid precursors were formed after hydrolysis of the products, which strongly suggested that amino acid precursors could be formed in ISD ice mantles. The products before acid-hydrolysis were characterized. It was suggested that not small molecules like aminonitriles but complex molecules with large molecular weights were major amino acid precursors formed by particles irradiation. Such complex amino acid precursors were more stable than free amino acids or small precursors against heavy ions irradiation. It is expected that the present results could change the paradigm of classical chemical evolution toward origins of life.

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。

また、これまで、化学進化は小分子同士の反応により少しずつ大きな分子が生じていくというモデル（古典的モデル）で考えられてきた。このモデルではアミノ酸は、アルデヒドとシアン化水素とアンモニアの反応（Strecker 合成）で生じたとされ、この場合、アミノニトリルが

前駆体となり、その加水分解でアミノ酸が生じたとされる。

また、星間で生成した有機物は原始太陽系星雲に取り込まれ、さらに太陽系生成時に隕石母天体や彗星に取り込まれる。地球へは、隕石や彗星により、さらに隕石・彗星から生じたダスト（宇宙塵）の形で供給したと考えられる。その間に、宇宙線や太陽紫外線などによる変成を受け、さらに原始海洋（熱水系）でさらに変成と進化の末、生命誕生に向かった可能性が考えられる。

本研究では、星間での宇宙線によるアミノ酸などの生成とその安定性について継続的に調べている。本年度は、主として模擬星間物質（氷）への粒子線照射により生じたアミノ酸前駆体のキャラクタリゼーションと、その安定性を調べた。

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し、これは安定同位体を用いた実験により確認された。

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。また、RNA 塩基はアミノ酸やアミノ酸前駆体よりも安定であった。

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のキャラクタリゼーション:

実際の星間塵アイスマントルの組成を参考に、種々の組成のメタノール・アンモニア・水(モル比 1:1:2.8 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(MeAW)、特にアミノ酸前駆体の解析を陽イオン交換および逆相 HPLC, ゲルろ過 HPLC, 限外ろ過法などにより行った。比較として、一酸化炭素・アンモニア・水混合物中への陽子線(2.5 MeV; 東工大タンデム加速器)照射も行い、生成物(CAW)を同様に解析した。

2) アミノ酸・アミノ酸前駆体の重粒子線照射や他の量子ビーム等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、グリシン(Gly)、およびその前駆体候補となるヒダントイン(Hyd)、アセトアミノニトリル(AAN)、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))に重粒子線した。さらに、紫外線、軟 X 線、ガンマ線などを照射、あるいは海底熱水系を模した水熱反応を行い、それらの種々の宇宙地球環境下での安定性の比較を行った。

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の解析:

まず解析法の確立のため、CAW を用いた実験を行った。AW 分取実験では、ストレッカー反応関連物質である「アミノアセトニトリル、グリシンアミド」が溶出する画分、およびそれ以外の画分からのグリシン生成量を測定した。測定結果から、ストレッカー反応関連物質の画分は相対的にグリシンが非常に少ないことが分かった。この結果から、星間で生成されるアミノ酸前駆体として、ストレッカー反応関連物質のような低分子量化合物は少ないと考えられる。次に、限外ろ過実験の結果から、模擬星間物質は高分子量アミノ酸前駆体を多く含んでいることが示唆された。また、ゲルろ過実験ではタンパク質スタンダードとの比較により、CAW の推定分子量は 6000 以上であることが分かった。最後に、ESI-TOF-MS による CAW の質量分析を行った結果、 $m/z = 1000$ 以上のピークが確認された。これらの結果から、星間では高分子量アミノ酸前駆体が生成されていると考えられる。

この方法を重粒子線照射生成物(MeAW)に適

用したところ、CAW 同様、分子量数千と推定される分子が主要なアミノ酸前駆体であることが示唆され、従来、主要なアミノ酸生成機構とされてきた Strecker 合成の寄与は極めて低いことがわかった。

2) アミノ酸前駆体の重粒子線照射に対する安定性評価:

重粒子線照射において、CAW, Hyd, Gly は比較的安定で AAN は分解しやすいことがわかった。軟 X 線照射では、全ての試料において 10 分照射後には分解が進んだが、CAW のみ 50%ほどのグリシン回収率を得た。 γ 線照射において、CAW, Hyd, AAN は比較的安定で Gly は分解しやすいことがわかった。以上の結果から複雑態アミノ酸前駆体である CAW が低分子量物質である Gly, Hyd, AAN よりも種々の粒子線・光子に安定であることがわかった。本研究(1)で、星間で生成するアミノ酸は高分子態前駆体であることが示唆されており、これが低分子体前駆体や遊離アミノ酸より安定なことから、原始地球にもたらされた有機物が複雑で高分子量のものが主であることが示唆された。

5. 今後の展望:

「星間氷」への宇宙線照射により、高分子態のアミノ酸前駆体が直接生成することを示唆されたが、これをさらに確認するためには、出発材料(メタノール、アンモニア)を同位体ラベルした実験も行い、その生成物を質量分析することが必要になるため、そのような実験を次年度に行うことを予定している。また、アミノ酸前駆体の安定性に関しては、2019 年から開始予定の「たんぽぽ 2」宇宙実験でも調べられる予定である。

従来、化学進化過程は、小さい分子から大きい分子への段階的な進化と考えられてきたが、隕石有機物をはじめ、宇宙には分子量の大きい複雑な分子が多く存在し、それらが化学進化に重要な働きをした可能性が浮上してきた。本重粒子線照射実験は、従来の古典的化学進化パラダイムの転換を促すものになることが期待できる。

-
- 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)

鷲尾方一^a、長澤尚胤^b、岡 壽崇^c、村上 健^d
M. Washio^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 Proton Exchange Membrane (PEM) is fabricated by the ion beam radiation-induced graft polymerization technique. Tetra fluoro ethylene perfluoro alkyl vinyl ether copolymer (PFA) films were irradiated by C, Ar and Xe ions. After the irradiation, PFA was grafted with the functional monomer in Waseda University. The structures of nano region in fabricated membranes were evaluated by the XRD analysis. The crystalline structure induced by the graft polymerization was observed in Ar-GM(Graft Material) and Xe-GM. In the fuel cell performance tests, the power generation results for C-PEM showed higher performance than Ar-PEM and Xe-PEM. In this study, it was found that the changes in power generation performance appear due to the difference in ions applied for PEM fabrication.

1. 研究の目的とバックグラウンド

量子ビームによる固体材料へのエネルギー付与、材料への機能付与や加工など、幅広い先端科学分野においてイオンビーム利用の可能性を秘めているが、決定的な理解と利用には至っていない。これまでに私たちは各種高分子(i) 含フッ素系高分子(PTFE, FEP)、(ii) ポリイミド(PI)等の耐熱高分子、(iii) バイオプラスチックを主な試料とし、イオンを真空中照射し、分光分析、構造解析等を行い、照射による化学反応の微小空間における局所性に関して基礎的知見の取得を行ってきた。その中で異なるイオン種を用いて作製された燃料電池用の電解質膜において、性能の違いが現れた。本課題では、高分子材料に対するイオンビーム照射に基づく放射線化学の理解、及び質量の異なる3種類のイオンビームを利用し燃料電池用の電解質膜を作製し、ナノ空間物性の違いについての理解を目標とする。

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 ions/cm²~ 10^{13} ions/cm² 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、新規治療法である再生医療への応用を検討してきた。燃料電池においては、ULEB の事前照射による表面改質とステンシルマスクを利用し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なった場合、ステンシルマスクの形状に従った格子状の凹凸の形成、表面改質により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効率的なプロトン伝導が可能となり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 Ar と Ne の 2 種類のイオン種を用いた電解質膜の作製においてそれぞれ発電性能の違いが現れていることから、ナノ空間のエネルギー付与の違いに原因があるのではないかと示唆されている。

3. 今年度の研究内容

本年度は、重粒子線の線種を複数使用した燃料電池用電解質膜を作製し、構造解析に基づく線種の違いによるナノ空間のエネルギー付与の違い、及び発電性能の変化を観察した。膜厚 25 μ m 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)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、中エネルギー照射室にてビームサイズ $\phi 25\text{mm} \times 22\text{mm}$ に制御された重粒子線(線種:C, Ar, Xe)を真空中で照射した。なお、本実験ではグラフト率を均一にするため、ラジカル生成量が同じになるようにフルエンスを調整した。¹⁾Fig.1 に各イオン種の線量深度分布、Table 1 に本実験でのフルエンスを示す。その後、各種のブラッグピークの影響が出ないよう Layer1 を利用し、スチレンモノマーとのグラフト重合、クロロ硫酸によるスルホン酸基導入により燃料電池用の電解質膜を合成した。

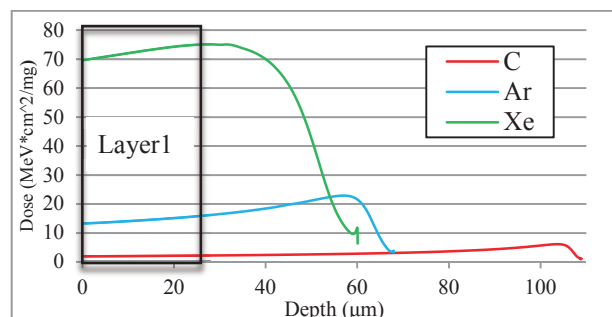


Fig.1 The Depth-Dose profile of the C, Ar and Xe ion beam simulated by SRIM-2013 code.

Table 1 The relationship between ion species and fluence

Ion species	Fluence (ions/cm ²)
C	2×10^{11}
Ar	4×10^{10}
Xe	1×10^{10}

4. 今年度の研究成果と解析結果

まず諸物性として、各グラフト重合試料(GM)のグラフト率、及びスルホン化処理を施した各 PEM の膨潤率、含水率を測定、さらに理論 IEC を計算した。結果を Table 2 に示す。本実験ではラジカル生成量を一定にするためフルエンスを調整したが、グラフト率は C-GM が一番高い結果となった。これはイオン種が大きい場合、架橋反応が促進されたからではないかと考えられる。イオン種が大きくなるにつれスパーの間隔は小さくなる。そのため密にラジカルが形成され、ラジカル同士の再結合が起こりやすくなったのだと考えられる。

Table 2 Characteristics of each samples

	Degree of Grafting (%)	Swelling Ratio (%)	Theory IEC (meq/g)	Water Uptake (%)
C-PEM	39.0±2.0	13.7	2.22	143
Ar-PEM	35.2±0.4	21.6	2.08	121
Xe-PEM	36.4±2.6	16.3	2.13	161

次に、PFA と各 GM に対し XRD 測定を行なった。Table2 に結晶化度、結晶の格子定数 d を示す。GM はイオンビーム照射、グラフト重合反応により PFA よりも結晶化度が小さくなった。また、結晶の格子定数は PFA と C-GM では 5.0\AA と 2.7\AA 付近の 2 種類のみが検出されたのに対し、Ar-GM と Xe-GM では 2 種以外に新たに 2.0\AA 付近の格子定数($d-3$)が確認された。 $d-3$ は PFA の結果では存在しないためグラフト重合によって発生した結晶構造であると考えられる。一方 C-GM では $d-3$ は検出されなかった。以上からスパー形成の違いにより、C と Ar・Xe ではグラフト鎖の状態が異なっており、質量の大きいイオンビームにより密にグラフト鎖が形成されることが示唆された。

Table 2 The result of XRD measurement

	Crystallinity (%)	d-1(\AA)	d-2(\AA)	d-3(\AA)
PFA	34.2	5.23	2.71	-
C-GM	13.8	5.13	2.68	-
Ar-GM	11.2	4.99	2.69	2.02
Xe-GM	17.7	5.19	2.68	2.03

そして各 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 Fig.2 に示す。

C-PEM を利用した際、最大の発電性能を示した。これは PEM 内部の構造の違いによりプロトン伝導性に差が生まれたからではないかと考えられる。プロトン伝導にはオキシニウムイオンを形成し移動していくビークル機構、 H^+ が水分子間を跳躍移動していくグロッタス機構の 2 種類が存在する。そのため発電時はオキシニウムイオンおよび水分子が PEM 内部を移動し、効率よく移動させることで発電性能の向上に繋がると推測できる。XRD 測定の結果より Ar-PEM と Xe-PEM には約 2.0\AA

のグラフト重合由来の結晶構造が形成されたことがわかっていく。オキシニウムイオンおよび水分子は直径約 3\AA であるため⁽²⁾、これがプロトン伝導を阻害しているのではないかと考えられる。一方、C-PEM では Ar・Xe のような結晶構造は存在しないため、Ar-PEM, Xe-PEM よりも効率よくプロトン伝導ができ、発電性能が高くなっ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 ($^{\circ}C$)	60	60
Flow Rate (mL/min)	50	50
Relative Humidity (%)	16	0
Back Pressure (MPa)	0.2	0.2

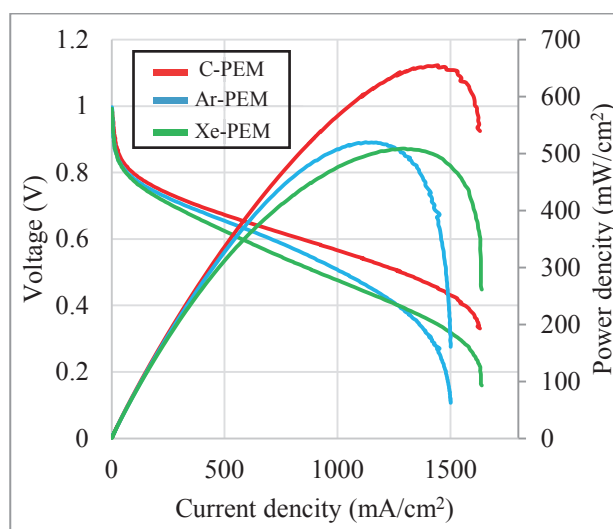


Fig.2 FC performance of each PEM

5. まとめと今後の展開予定

本年度の実験によって、PEM 作製に利用するイオン種の違いによって発電性能に変化が現れることがわかった。XRD 測定と発電性能を比較することにより、質量の大きいイオン種においてグラフト重合により 2.0\AA 付近の結晶構造が形成され、それによりプロトン伝導が阻害されることを示唆した。

今後は中性子小角散乱測定の実行やアレニウスプロットの獲得によりイオン種の違いによるプロトン伝導機構についてさらに考察していく。また今年度の結果をもとに、昨年度までに確認されている ULEB による表面改質と微細加工による親水/疎水部の機能制御を導入することでさらなる性能向上を図る。

Reference

- (1) T. Yoshikawa, Radiation Physics and Chemistry, 81, 2012
- (2) 大滝仁志, Japan Analyst, 18, 1969

- 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 高度教養教育・学生支援機構, IEHE, 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、福山誠二郎^g、北村尚^h、小平聡^h、吉光徹雄^c、山田哲哉^c、大槻真嗣^c、中手直哉^c、関谷優太^c、池田俊民^c、K. Terasawa^{a,c}、S. Akashi^g、T. Fuse^c、Y. Fujita^c、S. Fukuyama^g、N. Ikeda^c、T. Ikeda^c、M. Katsuta^c、Y. Kishimoto^b、H. Kitamura^h、S. Kodaira^h、T. Komiyama^c、H. Kubo^d、D. Masuda^c、H. Matsumoto^c、K. Miuchi^d、A. Nagamatsu^c、Y. Nakamura^c、N. Kakate^c、M. Ootsuki^c、K. Saito^b、S. Sasaki^b、Y. Sekikya^c、K. Takahashi^b、T. Tanimori^e、H. Tawara^b、T. Yamada^c and T. Yoshimitsu^c

Abstract

An active space tracking dosimeter named "Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber" (PS-TEPC) has been developed and performed dosimetry inside the Japan Experimental Module of the International Space Station for one year and four months. The gain map data which help the analysis were obtained with the Bread Board Model (BBM) in the beam line at HIMAC BIO.

1. 研究の目的とバックグラウンド

国際宇宙ステーション (ISS) 上における宇宙飛行士の滞在期間は半年程度に限定され、その被曝線量は~100mSv のオーダーであるが、今後、月や特に火星への有人飛行となれば、既存の被曝制限値 (数百~1000 mSv 以内)¹⁾に迫る或いは超える被曝が想定される。

放射線影響は通常、線量当量 (吸収線量と、LET の関数として与えられる線質係数の積) で評価するため、精度よく LET を実測することが肝要となる。LET は、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 から、 $\Delta E/R$ として得ることができる。

これまでにスペースシャトルや ISS 等の地球周回低軌道軌道上における被曝線量の実測は、NASA が標準検出器として採用している、Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC)²⁾や国産の Real-time Radiation Monitoring Device-III (RRMD-III、Si 位置検出器の組み合わせ)³⁾等で行われてきた。TEPC は中性子に感度を持つ生体組織等価物質で構成されているが、位置有感でないため LET の実時間測定に対して大きな系統誤差 (円筒形で 51%) を持ち、測定精度に依存する宇宙滞在期間は、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)⁴⁾をもって実測することが勧告・推奨されているが、それを達成できない。

一方、RRMD-III は荷電粒子に対する測定精度は十分であるものの、中性子に対してほぼ感度を持たない。そこで、生体組織等価性と位置有感性を兼ね備えた、PS-TEPC (Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber) の開発を

本研究で開始した⁵⁾。

原理的には、気体の 3 次元飛跡検出器 (Time Projection Chamber, TPC)で実現でき、電極として、ストリップ電極の一種である、Micro-Pixel Chamber (μ -PIC)⁶⁾を用いる。

宇宙空間で主要な被曝対象となるのは、宇宙放射線中の銀河宇宙線で、水素原子核 (陽子) から鉄原子核 (鉄以上はフラックスが大きく下がる) まで広く分布し、数百 MeV/n 付近にエネルギー分布のピークを持つことから、HIMAC から供給される粒子を銀河宇宙線として模擬できる。

線量の内訳として、荷電粒子 8 割、中性子 2 割という結果もあるが^{3,7)}、中性子については実測対象のエネルギー範囲が狭いことや、測定精度の悪さから (factor 2 程度)、未だ確固たる実測例はなく、荷電粒子と共に中性子の実測も必要である。

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 (重) 荷電粒子に対する応答を調べ、ISS 等での軌道上実証を行い、最終的には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

まず、面積が $100 \times 100 \text{ mm}^2$ の大きさの既存の μ -PIC を用いた検出器に対して、初めて重粒子を照射した結果、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た⁸⁾。続いて、搭載性を考慮した小型電極 (有効面積が $25 \times 25 \text{ mm}^2$ の μ -PIC) を新たに開発し、原子番号が小さく低 LET で、より測定条件の厳しい 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し、検出器全体で生体組織等価性を高めた。

線量計測のためには既存の高位置分解能は不要であるため、 $400 \mu\text{m}$ ピッチの電極で隣り合う 4 本を接続し、x-y 面でそれぞれ 64 本あるストリップ

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)

プの読み出しをそれぞれ 16ch (全体で 32ch) とした。

研究開始当初、経験のある 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 (CH_4 : 64.4%, CO_2 : 32.4%, N_2 : 3.2%の混合ガス) の使用も開始し、いずれの場合も、前述の 30%以内の精度を達成できる見込みとなった^{9,10)}。

また、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、ついに、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。初期データから LET 分布、放射線カウントのグローバルマップ等を取得し、過去の実測例との比較も行った。

3. 今年度の研究内容

ISS 軌道上で、 μ -PIC というマイクロパターン比例計数管型の電極を使用した検出器において、2018 年 4 月までの 1 年 4 ヶ月に渡り、実測の継続に成功した。

並行して、地上実験においては、これまで主に物理汎用照射室を利用し 5mm ϕ ほどの細い profile の

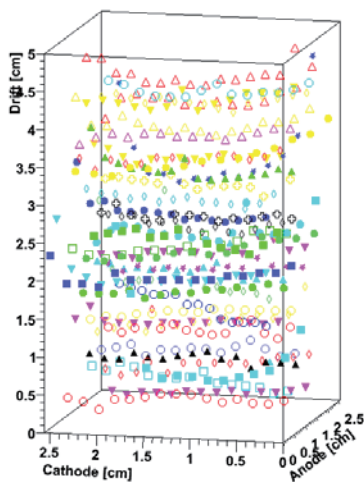


Fig.1 Typical three-dimensional tracks observed with the PS-TEPC (BBM), which is irradiated for the whole detector in the beam line at HIMAC BIO. The effective volume is $2.5 \times 2.5 \times 5.0 \text{ cm}^3$.

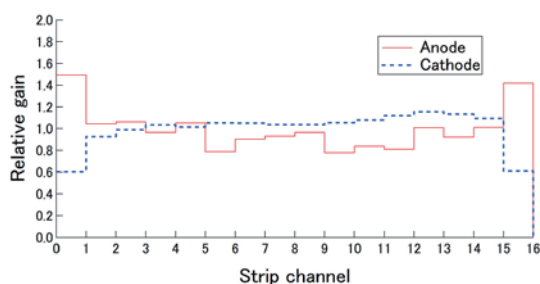


Fig.2 Relative gas gain map of the PS-TEPC (BBM) for each strip parallel in the direction of the anode or cathode strip by the irradiation of Si 490 MeV/n.

ビームを使用していたが、生物照射室で幅広のビーム ($\sim 70\text{mm}\phi$) により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。検出器としては、FM と検出部については同等の BBM を用いて検証を行った。

付随して、比較のために軌道上で実測を共にしている、受動型線量計 (Passive Dosimeter for Lifescience Experiments in Space: PADLES、熱蛍光線量計 TLD と固体飛跡検出器 CR-39 の組み合わせ) や、衛星等への搭載性優先型 (軽量、省電力) の超小型能動型線量計 (D-shuttle、Si 検出器 1 枚のタイプ) のデータ校正のための照射も行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

Fig.1 に生物照射室にて BBM の照射により取得した 3 次元飛跡の例、Fig.2 にゲインマップの例について示す。Anode と Cathode で 2 次元 (x と y) に対する各ストリップの応答を相対値で示している。全体として 2 割程度のはらつきがあるが、このマップを利用したデータ補正により分解能が同様に 2 割程度改善できる見込みとなった。来年度以降、地上帰還後の FM による照射を行い、実際に軌道上でのデータに適用する予定である。

今後、PADLES については、宇宙飛行士への携行線量計等として継続使用するための校正データの取得を行い、D-shuttle については最終的には探査機等への搭載を目指す。

謝辞

本研究は、宇宙航空研究開発機構、(財) 日本宇宙フォーラムが推進している「宇宙環境利用に関する地上研究公募」プロジェクト、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) T. Doke et al., *Radiat. Meas.*, 33 (2001) 373.
- 4) NCRP Report No.142, Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements, (2002).
- 5) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2005-12 (2005) 63.
- 6) A. Ochi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A471 (2001) 264.
- 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
(18H212)

久下謙一¹, 多田智美², 白石卓也², 中 竜大², 小平 聡³

Ken'ichi Kuge¹, Satomi Tada², Takuya Shiraishi², Tatsuhiro Naka², Satoshi Kodaira³

Abstract

Quantitative analyzing-system for minute radiation tracks by silver-salt photographic materials using localized surface plasmon resonance on small metal clusters was developed. Clear bright emission-images were observed with an epi-illumination microscope and the system to detect the tracks automatically was constructed. Brightness of the images changed with dE/dx of high-energy charged particles, and the automatic analysis provided B_{volume} , which was the sum of brightness, and the half width of the brightness (HW) across the track width. Both values correlated dE/dx with high linearity. Fluorescence of silver halide by radiation exposure at low temperature was observed and the emission spectra impacted by charged particles were different from the one excited by the light.

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が感光し、現像処理で現像銀粒子となる。これまでこの飛跡の検出は現像銀粒子の光学顕微鏡による観察で行われてきた。ここで得られるのは現像銀粒子の光吸収による透過像であり、低い最大濃度やにじみにより S/N が低下する。

これを発光像に変換して輝度で測定すると S/N が高くなるので、飛跡を光らせて検出するのは高い測定精度を得るのに有効な方法である。この方法として以前に蛍光標識化法を提案し、さらに昨年度金属微粒子の示す局在表面プラズモン共鳴による輝度像を提案した。後者は現像銀像を処理せずとも光るため操作が簡単である。ただこれらの飛跡像の観察は目視によるのでデータが定性的であり、また操作を手動で行っていた。そのため測定の自動化と定量化が必須であった。

一方、原子核乾板の感光物質であるハロゲン化銀に低温で放射線を照射すると、光照射と同じく強い蛍光発光を示すことを見いだした。この発光挙動は光照射の場合と異なっており、この違いは放射線の高い dE/dx により与えられるエネルギー量が異なることと、ハロゲン化銀粒子内は高密度な電子-正孔励起状態になっているためと考えられた。これは発光という新たな情報による高密度電子状態の理解や荷電粒子識別の可能性を与えうる。

2. 本年度の研究内容

飛跡を落射の光学系で撮影し、その中から輝度像の飛跡を特定して飛跡画像を自動的に取得するシステムを開発し、それらの飛跡の差異を定量的に評価する指標を作成して定量化を試みた。

さらに低温で α 線や重粒子線を打ち込みながら蛍光発光を測定し、放射線情報の違いが発光能力の違いから得られるかを検討した。

3. 実験方法

数 10nm の超微粒子ハロゲン化銀粒子からなる原子核乾板に、重粒子線を HIMAC とスイスの CERN (欧

州原子核研究機構)の加速器で照射した. HIMACでC ion(290 Mev/n; 2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遮光パックであり, 合計42パックに照射した. 2017年度に照射したAr ion(500 Mev/n)の照射試料も解析に使用した. CERNの加速器ではXe ion(150 Gev/n), Pb ion(150 Gev/n)を 8×10^4 ions/cm²の密度で照射した. 照射後の写真乾板を現像し, 得られた飛跡像を自動化された落射光学系の光学顕微鏡で3次元の断層像として取得した. 電荷識別能の指標として, 飛跡像を横断する各ピクセルの輝度値の和である B_{volume} と半値幅 HWを画像処理より算出した.

蛍光測定のために, 液体窒素に浸したアルミブロックに挟んだ原子核乾板に水平に HIMAC で重粒子線を照射し, 乾板上においた光ファイバーで発光をモノクロメーターに取り込み, 照射中の波長ごとの発光強度を測定した.

4. 今年度の研究成果と解析結果

重粒子線の飛跡像観察において, dE/dx の小さいCイオンによる細い飛跡もプラズモン共鳴による輝度像では明瞭に認識でき, 飛跡像の認識が容易になった. dE/dx が大きくなると飛跡が太くなり, また周囲にできる δ 線による飛跡も寄与するため, 飛跡の輝度値は大きくなる. これらの輝度値を定量的に解析するために, 光学顕微鏡と組み合わせた自動解析アルゴリズムを組み立てた. 飛跡像の自動観察で各飛跡の B_{volume} と HWの分布を求めた. Z/β の異なる各イオンでの B_{volume} の平均値を Fig. 1に示す. 各プロット点はよく直線に沿っており, B_{volume} は Z/β に対して高い一次の相関性を80以上までの広い範囲で示した. 電荷識別能についてはOtaらの式¹⁾を当てはめて2.14~3.03と見積もられた. 同様に, HWと Z/β の関係も直線にのり, 同様の高い相関を示した. HWから空間分解能を0.26 μm と見積もった. このように両者の数値から飛跡像を定量的に解析することができた. これらは飛跡を作った核種のZの測定法や, 重粒子線治療における破砕片などのマイクロシメトリなどに有用と考えられる.

液体窒素温度の低温で原子核乾板にCイオンや α 線を照射したときの発光スペクトルを Fig. 2に示す. 405 nmのLED光を照射したときの発光は560 nm付近にピークを持つが, Cイオンや α 線を照射したときには, ピークは540 nm付近に短波長シフトした. この540 nm付近のピークは放射線露出に特有のものと考えられ, 今後 dE/dx の違いによるピークの変化を詳細に解析する.

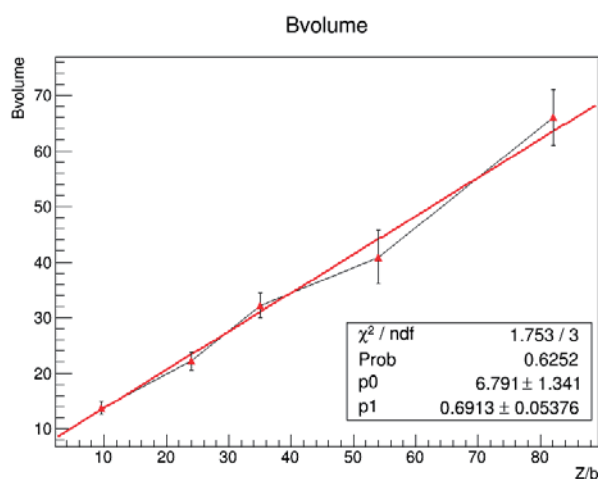


Fig. 1 Relationships between Z/β and B_{volume}

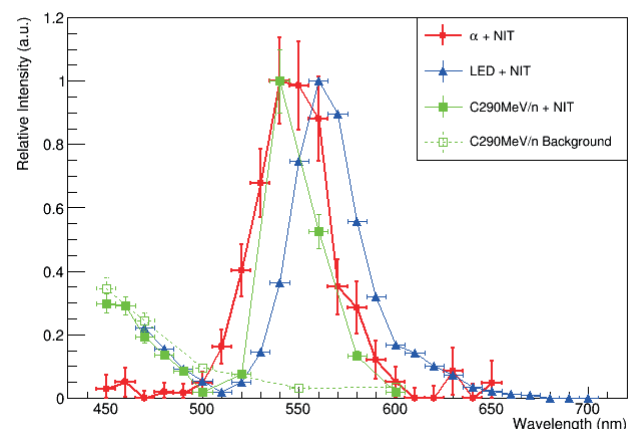


Fig. 2 Emission spectra from nuclear emulsion plates exposed to light, α -ray or carbon ions at liquified nitrogen temperature

参考文献

1). S.Ota, N.Yasuda, S.Kodaira, et al., Nuclear Instruments and methods in Phys.Res.B, 269, 1382 (2011).

1.千葉大アイソトープ実験施設, 2.名大院理, 3. NIRS

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, 染佳梨子^b, 安藤貴俊^b, 佐藤方実^b, 佐藤眞二^h, 北川敦志^h

M. K. Kubo^a, Y. Kobayashi^b, Y. Yamada^c, M. Mihara^d, W. Sato^e, J. Miyazaki^f, T. Nagatomo^g,
N. Takahama^b, K. Some^b, T. Ando^b, M. Sato^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 halide.

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 established an emission Mössbauer spectrometry system at HIMAC employing a β - γ anti-coincidence measurement and applied it to various solids, 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 consisting of light elements since the low penetrability of 14.4 keV Mössbauer γ -ray from ^{57}Fe practically limits the sample with small self-absorption. In the last few years we chose calcium fluoride CaF_2 as a sample for the investigation of chemical and physical properties of ion atoms in 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 calcium fluoride which would be revealed by Mössbauer spectroscopy. Last

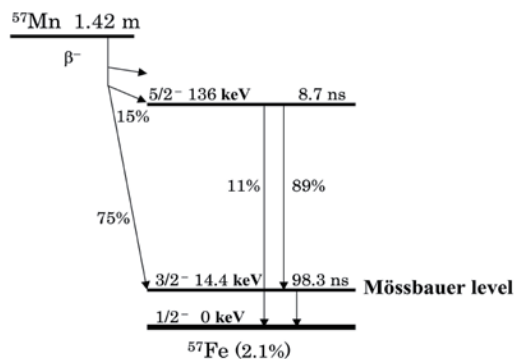


Figure 1. Level scheme of ^{57}Fe arising from ^{57}Mn .

two years we obtained low temperature Mössbauer spectra and found a few iron species. This year data at higher temperatures were collected to elucidate the stability of the chemical species and their physical behavior.

2. Experiment

A commercially available CaF_2 single crystal of $20 \times 20 \times 2 \text{ mm}^3$ was placed in a furnace and measured Mössbauer spectra at up to 574K. 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 $\beta - \gamma$ anti-coincidence counter to reduce the background caused by energetic electrons [1]. The elapsed time between the β -ray and the Mössbauer γ -ray was also registered to investigate possible time course changes of chemical and physical states of ^{57}Fe from the time of the production from ^{57}Mn . 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. With the results of DFT calculations with B3LYP CP(PPP) and chemical states were speculated. The component D1 is a high spin state $^{57}\text{Fe}^{2+}$ substituted at the Ca^{2+} site surrounded by eight F^- ions shown in red lines in Figure 2. D2 is also a high spin state $^{57}\text{Fe}^{2+}$ resides at an interstitial site surrounded by eight F^- ions drawn in blue lines in Figure 2. The site and chemical state of D3 is now being calculated (red lines in Figure 2).

At higher temperatures, the spectra showed convergence to one broad peak though the statistics were not satisfactory. Fluoride ion in CaF_2 is known to start moving at around 600K from bulk conductivity measurements [6]. Mössbauer spectroscopy is sensitive to microscopic environmental disturbance around the probe ^{57}Fe atom. The broadening could result from the fluoride ion movement near the iron site at high temperatures.

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)
 [6] S. P. Choudhuri and G. K. Bichile, Solid State Comm., 64, 993 (1987).

- 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)

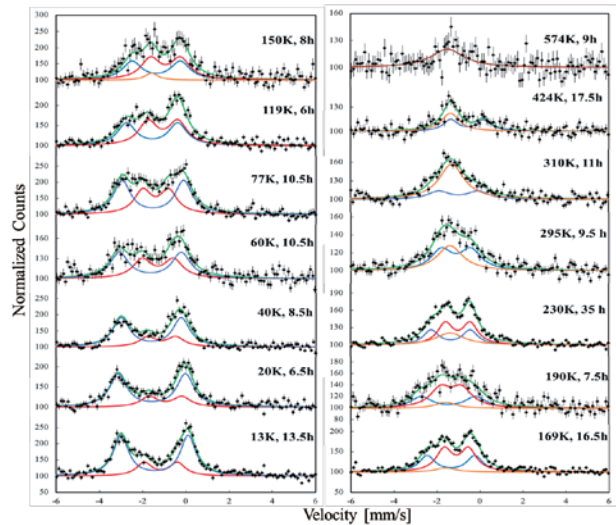


Figure 2. In-beam Mössbauer spectra of ^{57}Fe obtained on ^{57}Mn implantation in CaF_2 between 13 and 574K. The isomer shift is given relative to $\alpha\text{-Fe}$ at room temperature. The sign of velocity is opposite to the conventional absorption experiment.

Advancing the Medipix Technology For Use In Space Radiation Monitoring and Dosimetry Applications (17H248)

L. Pinsky^a, S. George^a, M. Kroupa^c, T. Campbell-Ricketts^a, N. Stoffle^c, L. Tlustos^a, R. Rios^c, 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), as well as a TDC-like Time-of-Arrival (TOA) 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. HIMAC has provided an essential capability to develop this technology, and will continue to be crucial for the development of the next generation of Timepix devices and NASA flight hardware.

1. Background and Objectives

This report summarizes the specific accomplishments of this very successful project with respect to the studies conducted at HIMAC during the previous years with an update on the past year (2018) with respect to the investigation of a silicon-based hybrid pixel detector to be used to develop active radiation area monitors and personal dosimeters for use by NASA in space radiation environments. This project originally began in 2008, when the Timepix first became available from the Medipix2 Collaboration at CERN. In part based on data taken at HIMAC during those earlier years, NASA became convinced to initiate the current project to deploy this technology initially on the ISS (See Figure 1) and to evolve it towards the basis for future active radiation monitoring activities. An essential feature of our HIMAC campaigns has been to characterize the capabilities of each new generation of devices from the Medipix2, Medipix3 and Medipix4 Collaborations.

The Timepix is a robust mature hybrid pixel detector technology based on electronics developed for use in the harshest radiation conditions at the core of the major experiments at the Large Hadron Collider (LHC) at CERN (the European Organization for Nuclear Research) in Geneva, Switzerland. The advent of the Timepix version allowed us to begin to explore its properties and to make the case with NASA that it should be used as the basis of the next generation of space radiation dosimeters. This project has been successful. NASA has undertaken a formal project that included the deployment of 7 individual units on the International Space Station (ISS). See Figure 1. Based

on this and the ground-based results from the HIMAC, NASA committed to related projects such as the devices flown on the test of the new US Orion Crew Module in 2014, with the further decision to incorporate the next generation of this technology into the built-in radiation area monitoring hardware to be deployed when these



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.

Orion modules become operational. Beyond that, the use of the technology for portable personal dosimeter versions is also being seriously explored. Again, it is impossible to overstate the importance of the data taken at HIMAC in allowing us to achieve this success, and it will continue to be so in the future as we begin the formal program to develop operational hardware based on the next generation of the Medipix technology, the Medipix3 Collaboration's Timepix3 and the newly formed Medipix4 Collaboration's planned Timepix4. In addition, there is also a re-design of the current Timepix by the Medipix2 Collaboration, and that device, the Timepix2, began the characterization process in December, 2018, a process that will continue into 2019 and beyond.

The overall objectives of this project are to support the development of the hardware and software required to produce NASA flight hardware for the coming missions, and to continue to improve the analysis software for the current and future devices. This activity will include exposing different versions of the technology to HIMAC beams of heavy ions through Fe. We also typically need to include periodic proton runs to ensure the full range of performance capabilities for space radiation applications.

^a University of Houston, Houston, Texas, USA.

^b National Institute for Radiological Sciences, Chiba, Japan.

^c Space Radiation Analysis Group, NASA Johnson Space Center, Houston, Texas, USA.

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.

Past year's HIMAC running has yielded a wealth of baseline data to enable us to develop and refine algorithms to determine the pathlength for penetrating particles enabling more accurate dE/dx measurements, and to develop techniques for distinguishing tracks of particles with differing charges and energies, while having the same nominal dE/dx range.

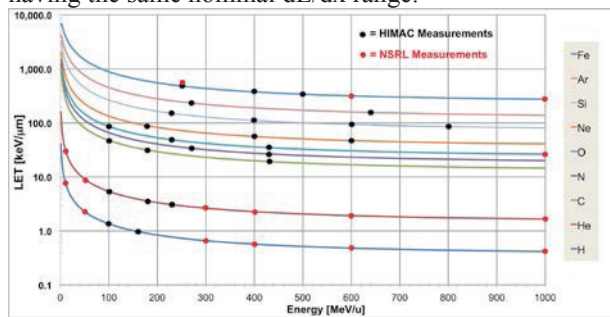


Figure 2. This presents a plot of nominal LET curves (logarithmic in LET) v. energy in MeV/ μ . The black dots on the curves indicate beams that we have taken data with at HIMAC using the Timepix detectors, and the red dots are the corresponding points taken at NSRL.

3. Activities and Results in 2018

Our 2018 HIMAC activity was focused on improving and tuning the algorithms for use with 500 μ m thick sensors in our new NASA flight hardware configurations. One of the primary assets of HIMAC's capability turns out to be the remarkable to produce reliable and consistent exceptionally "feint" beams. We have discovered that while the Timepix-based devices do remarkably well at higher fluxes, we need to have these feint beams to simulate the sensor response analogous to what we see in space, where heavy ions are a rarity. Individual heavy ions impact the bias voltage configuration, which takes time to recover, and that means in a higher flux beam, the later coming ions in each spill increasingly are subjected to a potentially perturbed bias field structure. With HIMAC's ability to provide these exceptionally feint beams, we can gather data samples that are highly likely to behave as they do in space with an uncompromised bias field structure. As such, we have been able to reproduce the matrix of beam species and energies with feint beams to bolster our database, which is the core of our reference data to test the prototype flight hardware analysis and compare it to more valid data than we had before with

the more intense beams. These data have been essential in the development of the most recent algorithms to resolve the Lineal Energy Transfer (LET) of individual tracks, especially where the incident particles have relatively long projected track lengths and sufficiently low initial kinetic energies so that changes in the particle's LET during the traversal of the sensor can be identified. A maximum likelihood analysis can then be applied to identify the most probable identity of the charge and kinetic energy of the particle. Data from the ISS devices have been analyzed to reveal over the applicable kinetic energy ranges a separation of light isotopes in the incident fluence. While those details were seen in the on-orbit data, the fundamental routines that allowed the necessary resolution were based on the storehouse of HIMAC data as incremented with the feint beams taken during the 2017 and 2018 HIMAC runs.

In addition, our most recent runs at HIMAC have seen the exercise of the actual final HERA (Hybrid Electronic Radiation Assessor) flight configuration hardware and software, which included real-time on-board data analysis with reporting of the high-level spectroscopic summary of the incident radiation field in operating conditions. Figure 3 shows the HERA hardware (purple modules) mounted on a special plate in the physics beam line at HIMAC. HERA consists of a control and power module (HPU) and several sensor modules (HSU) that are connected to the HPU. Both typed of units have a Timepix detector inside. Note that HERA has already been integrated into the Orion flight vehicle for the planned EM-1 mission in 2020.

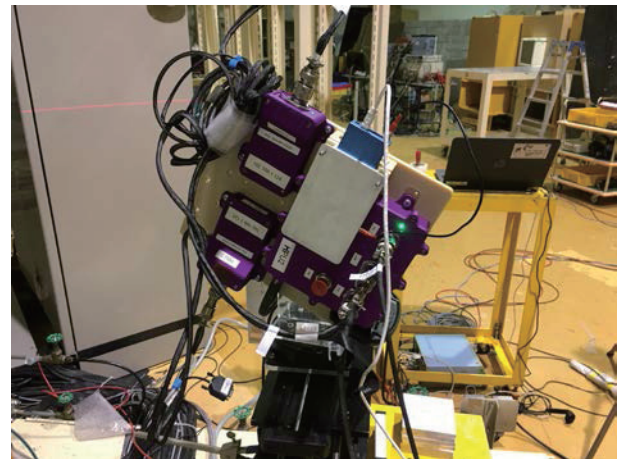


Figure 3. This image was taken of the NASA HERA flight hardware (purple modules) mounted on a special plate to allow exposure of each module in turn to the HIMAC physics beam. Each module contains a Timepix detector, and the data were read-out and analyzed in real-time using the onboard flight software. The identical flight units have been installed in the Orion EM-1 mission spacecraft.

Looking forward to our remaining approved beam times in March 2019, where we are planning to focus on continuing the initial characterization of the new Timepix2 that we were able to begin during our December 2018 HIMAC running. The Timepix 2 is a frame-based device like current Timepix, but it has both TOT and TOA capabilities in each pixel. Further, it suppresses triggering on events that occur before the

frame is opened where the input level is still high, and it will continue to digitize hits that occur within the frame after the frame closes to insure that the data represent only events that occurred within the frame open time itself. The Timepix2 also has a new innovative frontend design that promises a substantially higher dynamic range as compared with the Timepix. The initial data from the December run indicates that to the extent tested, the frontend response is performing as the design simulations predicted. Continuing this characterization will be the key focus of our 2019 HIMAC running.

4. Acknowledgments

Our work has been supported by Wyle Laboratories on a pass-through contract from NASA/JSC's Space Radiation Analysis Group (SRAG). We also 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

(18H252)

執行信寛^a、魚住裕介^a、Eunji Lee^a、泉谷祥伍^a、清田衛^a、徳元千隼^a

梶本剛^b、佐波俊哉^c、古場裕介^d、松藤成弘^d、Cheolmin Ham^e

Dalho Moon^e、Seung-Woo Hong^e

N. Shigyo^a, Y. Uozumi^a, E. J. Lee^a, S. Izumitani^a, M. Kiyota^a

C. Tokumoto^a, T. Kajimoto^b, T. Sanami^c, Y. Koba^d, N. Matsufuji^d

C. Ham^e, D. Moon^e and S.-W. Hong^e

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 MeV/u ¹³⁶Xe beam on a carbon and a niobium targets were performed. 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.

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 the systematics of neutron yields from heavy ion induced reactions. 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 100 and 290 MeV/u Si, 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 MeV/u ¹³⁶Xe beam on C and Nb targets were performed in this year.

2. Research of this year

In this year, we performed measurements of DDXs for a ¹³⁶Xe of 290 MeV/u induced on a carbon and a niobium targets to investigate neutron and γ -ray production. These reactions are possible combinations of beam and target the new heavy ion accelerator facility RAON in Korea in addition to systematics of neutron yield for heavy ion induced reactions. The typical experimental setup is shown in Fig. 1.

The beam spot size was about 10 mm in diameter on the target. Since the beam intensity was low of about 3×10^5 particles / 3.3 sec, the number of incident particles was counted individually by

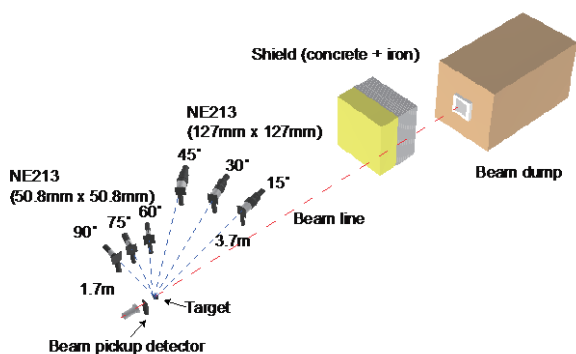


Fig. 1 Typical experimental setup.

two 0.5-mm thick plastic scintillators to monitor the number of ions and to provide trigger signals for the time-of-flight (TOF) measurements. Energies of emitted neutrons were measured with two (large and small) sizes of NE213 and EJ301 liquid organic scintillators by the TOF technique. The detectors as well as the target placed in atmosphere at six directions from 15° to 90° . Neutron detection efficiencies were calculated SCINFUL-QMD code.

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 estimated by measurements with iron shadow bars between the target and the neutron detectors.

The scintillators are also sensitive to γ -rays. The energy spectra of γ -rays from the heavy-ion induced reactions are obtained by unfolding the scintillator light output spectra with response functions calculated by EGS5 code.

For example, tentative experimental double-differential cross sections for 290 MeV/u ^{136}Xe incidence on a C target are presented in Fig. 2. This figure only shows data obtained by the large scintillators. Experimental data are compared with PHITS results. Shape of energy spectra by both codes represent experimental data above 10 MeV.

Figure 3 displays tentative γ -ray double-differential cross sections for 290 MeV/u ^{136}Xe incidence on a C target obtained by the large scintillators. PHITS reproduce the experimental data between 1 and 10 MeV.

Experimental data for the C target measured by the small scintillators and all data for the Nb target are under analysis.

3. Summary

Measurements of neutron and γ -ray double-differential cross sections for 290 MeV/u

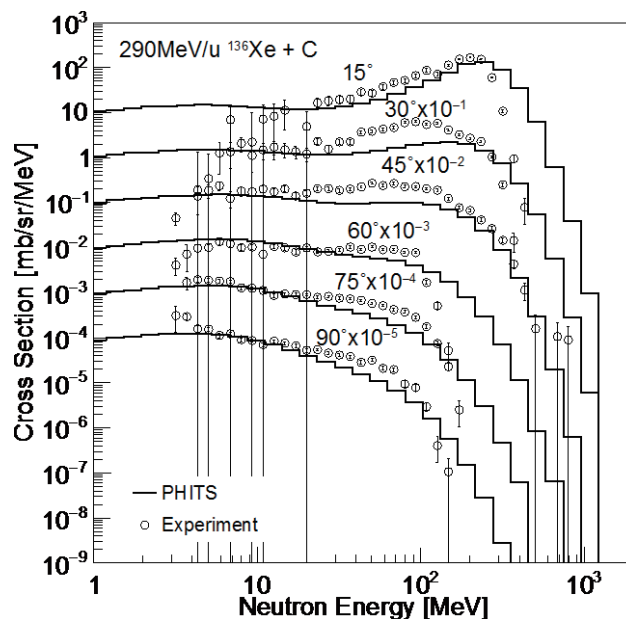


Fig. 2 Tentative neutron DDXs for 290 MeV/u ^{136}Xe incidence on a C target by large scintillators with PHITS simulation.

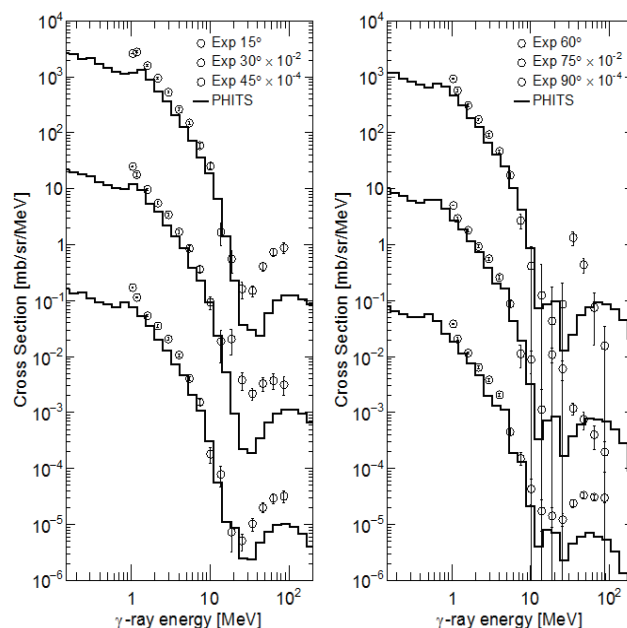


Fig. 3 Tentative γ -ray DDXs for 290 MeV/u ^{136}Xe incidence on a C target by large scintillators with PHITS simulation.

^{136}Xe beam on a carbon and a niobium target were performed. PHITS code reproduces experimental data generally.

- a. 九大院工
- b. 広島大工
- d. 高エネルギー加速器研究機構
- e. 放医研
- g. 成均館大学校

新規超伝導体における粒子線照射によ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 New Superconductors by Means of Particle Irradiation
(18H262)

為ヶ井強^a、李 文杰^a、卞 舜生^a、岡安 悟^b、一瀬 中^c
T. Tamegai^a, W. Li, S. Pyon^a, S. Okayasu^b, and A. Ichinose^c

Abstract

Effects of heavy-ion irradiation in layered superconductor NbSe₂ has been studied. We found anomalous enhancement of critical current density in 800 MeV Xe irradiated crystals. As a function of splay angle, θ_{CD} , the peak field systematically shifts to higher field. These peak effect induced by 800 MeV Xe irradiation is compared with that induced by 320 MeV Au irradiation.

1. Introduction

Studies on superconductors can be categorized into fundamental and applied research. Typical fundamental studies are those on the mechanism of superconductivity. Basic understanding of superconductivity has been gained by a seminal work by Bardeen, Cooper, and Schrieffer, who have established that the superconductivity is induced by the attractive interaction between electrons via electron-phonon interactions [1]. The electron-phonon interaction is mostly isotropic and resulting symmetry of the gap function is symmetric *s*-wave. One good counter-example to such a phonon-mediated superconductivity is the spin-fluctuations mediated one with repulsive interaction. Gap equation, which relates the matrix element of interaction and the wave-number dependent gap function, $\Delta(\mathbf{k})$, requests that the gap function must change sign on different part of the Fermi surface. Such a sign-changing gap function has been confirmed by several experiments [2]. Whether recently found iron-based superconductors belong to either sign-changing or non-sign-changing gap function is debated intensively [3,4].

One the other hand, research for applications of superconductivity has been done mainly on the development of superconducting wires that can carry large dissipationless current. Superconducting devices for high-performance computing and extremely sensitive detectors for photons and neutrons are also studied extensively. In order to enhance the current-

carrying capability, enhancing the pinning force for vortices, whose motion generates dissipation, is very important. Defects created by high-energy particles are known to be very effective to enhance critical current density (J_c) [5].

In the present study, we have investigated J_c characteristics of a layered conventional superconductor NbSe₂, after introducing defects via 800 MeV Xe irradiation. We found a novel enhancement of J_c , which is called “peak effect”, in Xe-irradiated NbSe₂.

2. Experiments

Single crystals of NbSe₂ are grown by iodine vapor transport method. Crystals are mounted on a rotating stage attached to irradiation chamber of intermediate-energy beam port in HIMAC, and 800 MeV Xe ions were irradiated from two symmetric direction with respect to the crystallographic *c*-axis. J_c as a function of external magnetic field is evaluated by measuring magnetization of the sample using a commercial SQUID magnetometer, and using the Bean model. In order to characterize the homogeneity of superconductivity, magneto-optical (MO) imaging 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.

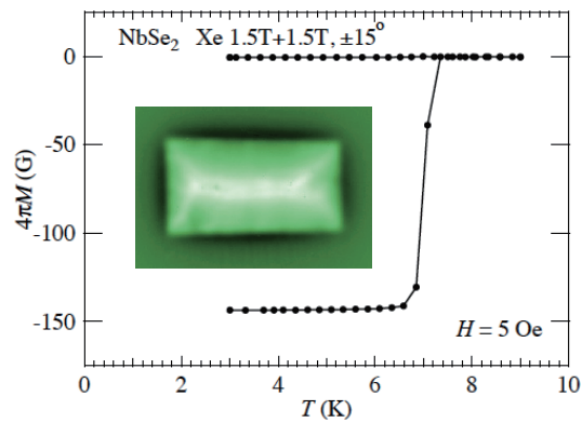


FIG. 1: Temperature dependence of magnetization for NbSe₂ single crystals. Inset shows an MO image in the remanent state at 6 K.

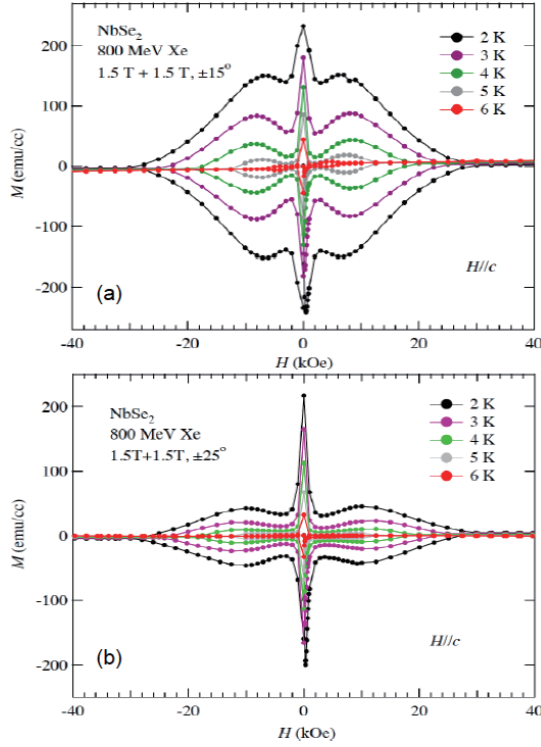


FIG. 2: Magnetic hysteresis loops at several temperatures for NbSe₂ with splayed CDs with $\theta_{CD} = \pm 15^\circ$ and $\pm 25^\circ$ (800 MeV Xe, $B_\Phi = 1.5 \text{ T} + 1.5 \text{ T}$).

3. Results and discussion

Figure 1 shows a temperature dependence of magnetization for NbSe₂ at $H(\parallel c) = 5 \text{ Oe}$. A sharp onset of diamagnetism starting from $\sim 7 \text{ K}$ indicates that the crystal is of high quality. The inset is an MO image in the remanent state at 6 K. A symmetric profile of trapped field again confirms the good homogeneity of the crystal.

Figures 2(a), (b) show M - H hysteresis loops at several temperatures for NbSe₂ with splayed columnar defects (CDs) with $\theta_{CD} = \pm 15^\circ$ and $\pm 25^\circ$ ($B_\Phi = 1.5 \text{ T} + 1.5 \text{ T}$). Clear enhancements of J_c at some fractions of total B_Φ , which are nearly temperature independent, are observed in both cases. The presence of peak effects at some fraction of total B_Φ reminds us of a similar peak effect in (Ba,K)Fe₂As₂ with splayed CDs [6]. However, a clear shift of the peak with θ_{CD} is different. Figures 3(a), (b) show STEM images of defects created by 800 MeV Xe and 320 MeV Au in NbSe₂. In contrast to our naïve expectation, CDs in the 800 MeV Xe-irradiated NbSe₂ is very faint, while those in 320 MeV Au-irradiated NbSe₂ is very close to what we observed in (Ba,K)Fe₂As₂. Figure 4 shows M - H hysteresis loops at several temperatures for NbSe₂ with splayed CDs created by 320 MeV Au with θ_{CD}

$= \pm 15^\circ$ ($B_\Phi = 2 \text{ T} + 2 \text{ T}$). A clear enhancement of J_c at lower fields are observed at 4 K, which is different from the peak effect induced by 800 MeV Xe irradiation. Although the origin of the peak effect is not clear, it became clear that superconductors with splayed CDs show various kinds of peak effects.

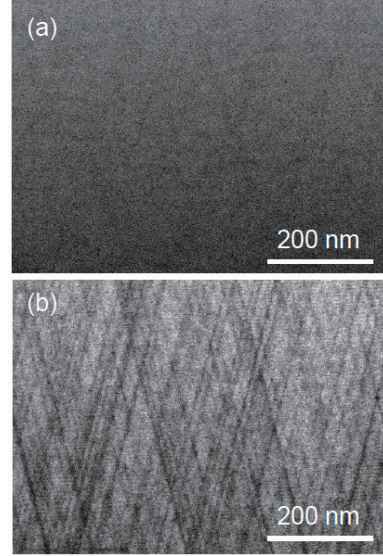


FIG. 3: STEM images of cross section of NbSe₂ irradiated by (a) 800 MeV Xe ($\theta_{CD} = \pm 20^\circ$, $B_\Phi = 1.5 \text{ T} + 1.5 \text{ T}$) and (b) 320 MeV Au ($\theta_{CD} = \pm 15^\circ$, $B_\Phi = 2 \text{ T} + 2 \text{ T}$).

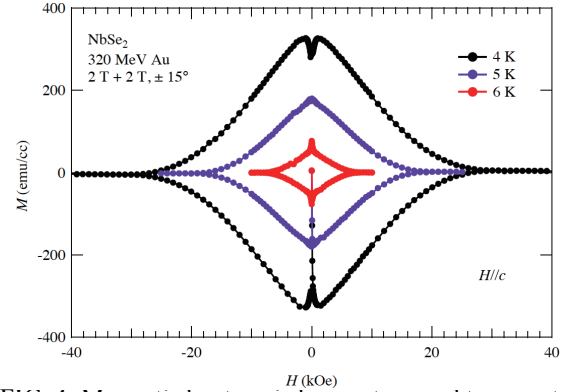


FIG. 4: Magnetic hysteresis loops at several temperatures for NbSe₂ with splayed CDs with $\theta_{CD} = \pm 15^\circ$ (320 MeV Au, $B_\Phi = 2 \text{ T} + 2 \text{ T}$).

References

- [1] J. Bardeen, L. N. Cooper, and J. R. Schrieffer, Phys. Rev. **108**, 1175 (1957).
- [2] C. C. Tsuei *et al.*, Phys. Rev. Lett. **73**, 593 (1990).
- [3] I. I. Mazin *et al.*, Phys. Rev. Lett. **101**, 057003 (2008).
- [4] K. Kuroki *et al.*, Phys. Rev. Lett. **101**, 087004 (2008).
- [5] L. Civale *et al.*, Phys. Rev. Lett. **67**, 648 (1991).
- [6] A. Park *et al.*, Phys. Rev. B **97**, 064516 (2018).

^a. 東京大学工学系研究科物理工学専攻

^b. 原子力研究機構

^c. 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、金丸善朗^b、佐藤 仁^b、森 浩二^b、冨田 洋^c、幸村 孝由^d、萩野 浩一^d、濱野 毅^e

H. Nakajima^a, Y. Kanemaru^b, J. Sato^b, K. Mori^b, H. Tomida^c, T. Kohmura^d, K. Hagino^d, T. Hamano^e

Abstract

We have been developing an X-ray CCD and a front-end ASIC used for SXI (Soft X-ray Imager) onboard XRISM (X-Ray Imaging Spectroscopic Mission, renamed from XARM) satellite that is to be launched in 2021 Japan fiscal year. Four identical CCD chips will be aligned in 2×2 array at the focal plane of an X-ray mirror assembly. Analog signals from CCDs are processed with low-noise analog ASICs (application-specific integrated circuits). Radiation tolerance of CCDs and ASICs must be verified prior to the launch. We concentrate upon CCDs in this fiscal year. The radiation hardness of miniature size P-channel CCDs developed for the SXI was investigated with 100MeV proton to simulate the radiation damage in a planned low earth orbit. The spectroscopic performance of the device under test was measured after the experiment. As a result, our CCD is found to be radiation tolerant for the space application with a sufficient margin.

(a) Objectives and background

The Soft X-ray Imager (SXI) is the focal plane detector of X-ray mirror assembly onboard the XRISM satellite. The role of SXI is the imaging spectroscopy in the energy band of 0.4-13keV with a large field of view of 38'×38' throughout the lifetime of no less than 3 years. It utilizes charge-coupled device (CCD) sensors and application-specific integrated circuits (ASICs).

The primary cause of its performance degradation in orbit is the radiation damage due to the solar particles and cosmic-rays. In the case of CCD chips, 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 increases the charge transfer inefficiency (CTI) and leads to the deterioration of the spectral resolution. Design of the sensor for XRISM is basically the same as the one used in the previous Hitomi satellite, but we employ a notch structure of potential for signal charges by

increasing the implant concentration in the charge transfer channel. It is expected that the signal charges are concentrated into the notch during the transfer and consequently the charges are relatively free from charge traps compared with the device adopted for Hitomi satellite.

(b) Specifications of the experiments in this fiscal year

Considering that the CCD is placed in the camera body that is made of Al, the dose rate in orbit has been simulated to be ~ 260 rad/yr. The new device was exposed up to approximately 7.9×10^{10} protons cm^{-2} at 100 MeV in the PH1 course, which corresponds to approximately 30 years in the orbit with the height of 575 km and inclination angle of 31 deg. The beam was extracted after normal debunch process and the beam size was narrowed down to approximately $\sigma=1$ mm. The device was not cooled down to room temperature at one atmosphere of pressure to simplify our experimental setup (Figure 1.). We tested two devices; one of them is the same specification as that for XRISM except for the pixel format and another device has basically the same specification as that for Hitomi, that is, it does not have notch structure in the



Figure 1. Device under test at PH1 during the alignment. A CCD is placed on the beam axis at room temperature and 1 atmosphere of pressure. Beam flux is measured with a scintillation counter prior to the experiment.

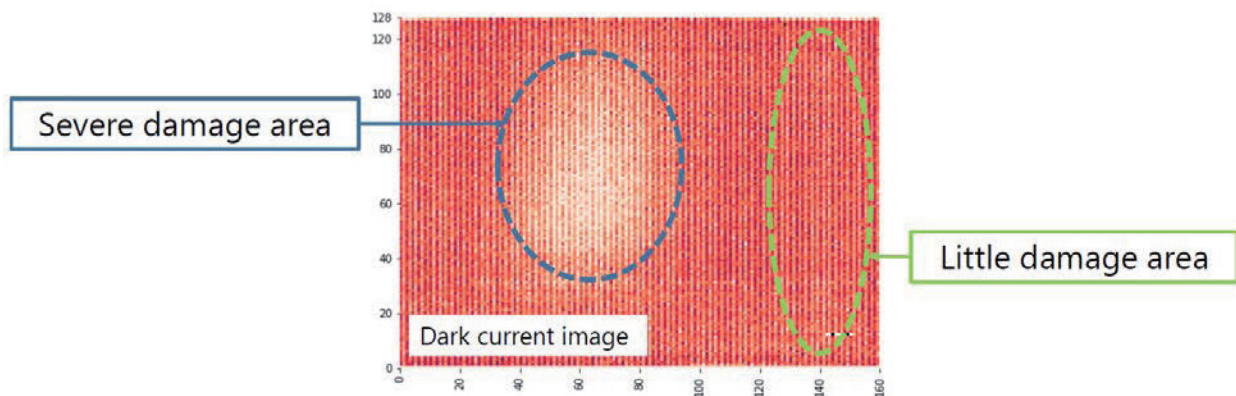


Figure 2. Dark current image of a CCD with the format of $160(\text{H}) \times 128(\text{V})$ pixels obtained after the irradiation at the temperature of -110°C . The region encircled with blue dashed ellipse exhibits relatively larger amount of dark current compared with another region encircled with green dashed ellipse, which leads us to identify them as severely and little damaged area, respectively.

transfer channel. with the same specifications to roughly estimate systematic errors. The devices were transported to our experimental room in Osaka University and was irradiated with 5.9 keV X-rays from ^{55}Fe radio isotope source with the device temperature of -110°C to monitor CTI. Figure 2 shows a dark current image of a damaged CCD. The size of the imaging area is $7.7\text{mm}(\text{H}) \times 6.1\text{mm}(\text{V})$. The region encircled with blue dashed ellipse exhibits relatively larger amount of dark current compared with another region and the size of the region is roughly consistent with the beam size. Hence we identify the region as severely damaged area. In fact, the region shows relatively higher CTI than other regions. The charge transfer inefficiency was estimated pixel by pixel with an ^{55}Fe source.

In order to quantify the relation between the CTI value and the radiation damage at each row, the proton fluence in each row also needs to be estimated. Since the total number of the incident protons to the imaging area was measured, the proton fluence in the row of y is estimated by integration of the beam distribution. We approximated the beam distribution as a 2D Gaussian function. A device without the notch structure was also examined for comparison. The result shows that the notch device has a significantly higher radiation hardness than those without the notch structure including the device adopted for Hitomi. Since we had already shown that even the notchless CCD we adopted for Hitomi was radiation tolerant enough for space use, these results suggest that our new notch CCD has a sufficient margin of radiation tolerance for the application to XRISM.

We also performed charge injection (CI) technique in the

evaluation, which which reduces signal packet loss by filling traps with regularly-spaced injected charges. We confirmed that the CI technique effectively works for both types of CCDs in the evaluation.

(c) Summary of the results

We have investigated the radiation hardness of a CCD developed for the XRISM satellite. The device was exposed up to approximately 7.9×10^{10} protons cm^{-2} at 100 MeV. The charge transfer inefficiency was estimated as a function of radiation dose with an ^{55}Fe source. By implementing notch structure in the transfer channel, we found that the radiation tolerance improves significantly and it is proved that the new CCD can be used in the planned orbit throughout the mission lifetime with a sufficient margin.

^a 関東学院大学理工学部

Faculty of Science and Engineering, Kanto Gakuinn University

^b 宮崎大学工学部

Faculty of Engineering, University of Miyazaki

^c 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

^d 東京理科大学理工学部

Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science

^e 放射線医学総合研究所

National Institute of Radiological Sciences

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、佐藤真二^a

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

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 3-gamma imaging with a prototype whole gamma imaging (WGI) system, 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)WGI 装置を用いたイメージング方法の検討
- (3)ウサギを用いた Washout 測定

などを行った。(2)の Whole gamma imager (WGI)は、Fig. 1(i)に示すとおり、PET 検出器リングの内側に新たな検出器リングを追加することで、コンプトンカメラの原理による付加的な情報を得るイメージング手法である。3 ガンマイメージングでは、PET のための 1 対の 511keV 消滅放射線の他に放出されるシングルガンマ線も画像化に用いることで、画質を向上させることが期待できる。インビームイメージングでは、RI ビームである ¹⁰C を用い、そこから放出される消滅放射線と 718 keV のガンマ線を用いて画像化を行う。

2. 前年度のまとめ

昨年度のマシナタイムでは、OpenPET を用いた線量分布推定の研究、RI ビームを用いたイメージング技術の研究、ウサギを用いた Washout 測定を行った。OpenPET を用いた線量分布推定の研究では、¹²C (350, 290 & 150 MeV/u, 1.9×10^9 pps)や ¹⁶O (290 & 150 MeV/u, 1.1×10^9 pps)で得られた線量分布と Geant4 での計算結果の比較を行った。RI ビームを用いたイメージング技術の研究では、¹¹C や ¹⁵O 等の RI ビームを水・ゼラチンファントムに照射し、その PET 画像を得ることが出来た。ウサギを用いた Washout 測定では 2 匹のウサギの脳に ¹¹C、¹⁵O ビームを照射し、照射直後からのダイナミック撮像を行った。それぞれの核種で異なる拡散速度成分を持つことが確認され、今後の Washout モデルの解明を進めるためのデータが得られた。

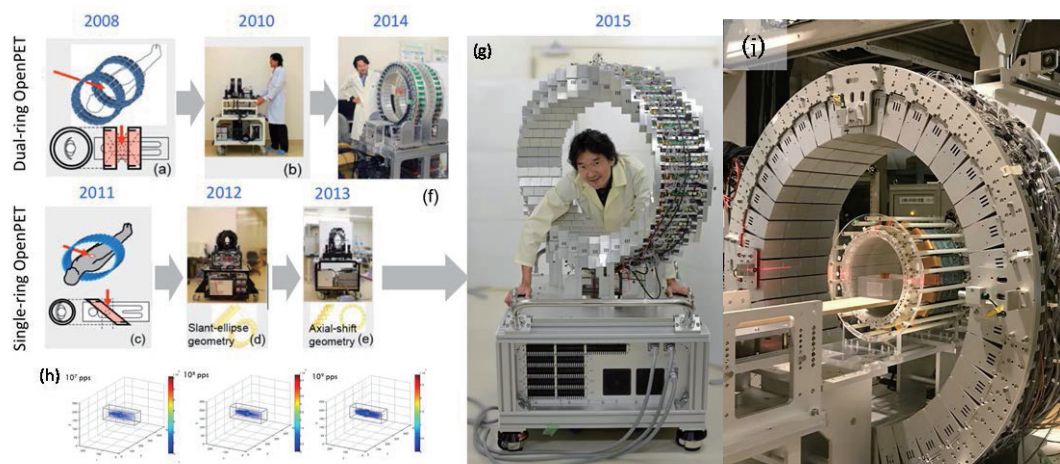


Fig. 1. Conceptual sketches and prototypes of the OpenPET geometries: the dual-ring OpenPET (DROP) (a)-(b) and the single-ring OpenPET (c)-(e). A whole-body DROP was developed (f). A whole-body SROP developed and evaluated in 2015(g), in-beam imaging obtained by whole-body SROP (h) and in-beam 3-gamma imaging with a prototype WGI system.

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 SB2 コースを用いて行った。ファントムに対し、安定核である ^{12}C や ^{16}O 、RI ビームである ^{11}C や ^{15}O を照射したのち PET イメージングを行った。ビームのエネルギーは、 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{15}O 、 ^{16}O ビームで、それぞれ 350、350、250、430 MeV/u 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。それぞれのビームに対し PET 測定を行い、画像の比較を行った。

3.2 WGI 装置を用いたイメージング方法の検討

本研究テーマの目的は、WGI 装置による 3 ガンマ線イメージングを用いた、インビームイメージングの原理実証である。実験は SB1 コースを用いて行った。 ^{10}C ビームは ^{12}C (430 MeV/u) を Be ターゲットに当て生成した。最終的な ^{10}C の強度は約 10^5pps である。照射対象には $10\text{ cm} \times 10\text{ cm} \times 30\text{ cm}$ の PMMA ファントムを用いた。12 スピルビーム照射+12 スピルビーム停止を 10、30、75 回繰り返し、WGI 試作機を用いてデータ収集・画像化を行った。

3.3 ウサギを用いた Washout 測定

in-beam PET で支配的なポジトロン放出核である ^{11}C および ^{15}O に着目し、ウサギの脳に照射した場合の洗い出し速度を測定した。そしてポジトロン放出核が全身へ拡散する様子を画像化し、その機序の解明に向けた基礎データを取得した。SB1 コースで ^{11}C 、 ^{15}O ビームをウサギの脳に照射した。測定には、高い検出感度を有する OpenPET 開発機を用いた。ウサギを固定するアクリルケースは麻酔器と接続し、照射は深麻酔下にて行った。 ^{11}C および ^{15}O ビームはそれぞれを 3 羽ずつ別の個体に照射し、合計 6 羽のデータを取得した。 ^{11}C ビーム照射の場合は 42 分間、 ^{15}O ビーム照射の場合は 20 分間の PET 測定を行った。

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

Fig. 2、Fig. 3 に PET 画像から得られた、 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{15}O 、 ^{16}O に対する入射粒子当たりの陽電子対消滅位置分布を示す。Fig. 2 が炭素、Fig. 3 が酸素で、それぞれについて青が安定核、赤が RI ビームに対する分布である。どちらのケースでも RI ビームのほうが、明らかに単位入射粒子当たりの検出光子数が増加していることが示されている。

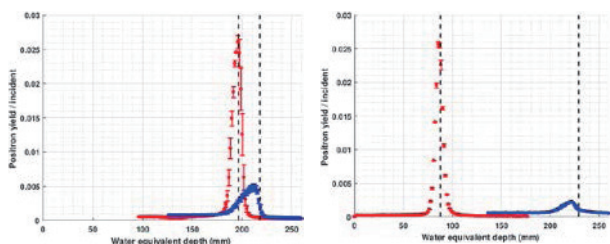


Fig.2 Positron annihilation profile per incident particle for ^{12}C (blue) and ^{11}C (red)

Fig.3 Positron annihilation profile per incident particle for ^{16}O (blue) and ^{15}O (red)

4.2 WGI 装置を用いたイメージング方法の検討

データの収集はシングルモードで行っているため、コインシデンスの処理を変えることで、3 ガンマを用いた画像や、比較のための消滅放射線のみを用いた PET 画像も得ることも可能である。Fig. 4 は PET モードで得られた 3 次元画像である。現在 3 ガンマイメージングの再構成を進めているところであり、画像化できしだい、PET イメージとの比較を行う予定である。

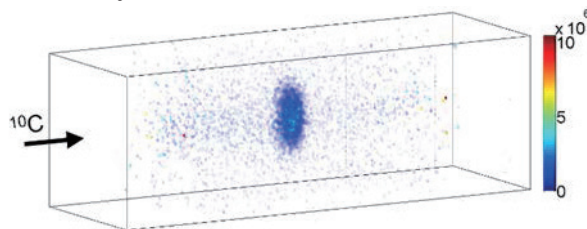


Fig. 4 3D PET image of an irradiated PMMA phantom with ^{10}C beam.

4.3 ウサギを用いた Washout 測定

生物学的洗い出し効果により入射ビームが拡散し、特に ^{11}C ビームを照射した後、ポジトロン核種が血液体積の高い領域に分布する様子が見られた。入射 ^{11}C ビームは $^{11}\text{CO}_2$ や ^{11}CO 等を形成し血液・肺循環に組み込まれて洗い出されている事を示唆している。 ^{15}O ビームを照射した場合には、 ^{11}C ビームを照射した場合と比較し、全身に広く拡散したポジトロン核種の分布が得られた。入射 ^{15}O ビームは体内で H_2^{15}O を形成し、全身に洗い出されている可能性が示唆される。Fig. 5 に各ビーム照射にて得られた心臓、肺領域の組織内放射能時間曲線(TAC)を multiple component model によるフィッティングの結果とともに示す。心臓、肺領域において、 ^{11}C ビームを照射した場合は遅い洗い出し速度成分が観察され、 ^{15}O ビームを照射した場合は早い速度成分と遅い速度成分の二成分が観察された。今回の実験にて、脳に照射した ^{11}C と ^{15}O ビームでは異なる拡散の様子が観察された。本結果により、生物学的洗い出し効果の機序の解明に向けて有用な基礎データが得られた。

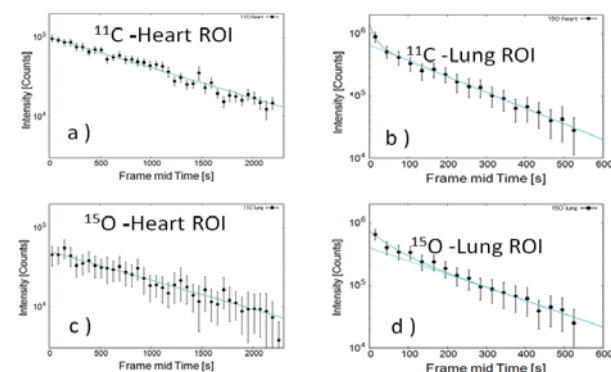


Fig. 5 Time activity curve of (a) ^{11}C - heart, (b) ^{11}C - Lung, (c) ^{15}O - heart and (d) ^{15}O - lung.

参考文献

[1] Yamaya T, et al.: Phys. Med. Biol. 53, 757–73, 2008.

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,i}、若林諒^a、泉川卓司^b、西村太樹^c、百田佐多生^d、
西畑洸希^e、長友傑^e、小沢顕^f、大坪隆^g、南園忠則^a、北川敦志^h、佐藤眞二^h
M. Mihara^a, K. Matsuta^a, M. Fukuda^a, M. Tanaka^{a,i}, R. Wakabayashi^a, T. Izumikawa^b, D. Nishimura^c, S. Momota^d,
H. Nishibata^e, T. Nagatomo^e, A. Ozawa^f, T. Ohtsubo^g, T. Minamisono^a, A. Kitagawa^h, and S. Sato^h

Abstract

Precise nuclear magnetic resonance spectra of ^{12}N ($I^\pi = 1^+$, $T_{1/2} = 11.0$ ms) and ^{17}N ($I^\pi = 1/2^-$, $T_{1/2} = 4.173$ s) in liquid samples H_2O and CH_3NO_2 were measured by means of the β -NMR technique. Plural components with different chemical shifts were identified for both of H_2O and CH_3NO_2 . From the comparison between the spectra of ^{12}N and ^{17}N , ratio of the magnetic moments $|\mu[^{17}\text{N}]/\mu[^{12}\text{N}]| = 0.773925(13)$ 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. スピン偏極ビーム開発

これまでに本研究課題 H290 で開発・生成した β -NMR プローブ核について、探索した中で最も測定効率の高い生成条件を表 1 にまとめた。 ^{12}B お

よび ^{17}N については、過去に報告された結果 [1,2] を参考にして条件を決定した。測定効率の目安となる figure of merit は、 β 線収量 Y と非対称度 AP を用いて $Y \times (AP)^2$ で表され、 ^{12}B が最も高い。次いで ^{12}N [3] および ^{17}N が比較的高効率で測定可能な核種となる。

2-2. 固体物性研究への応用

偏極 ^8Li ビーム生成条件の探索の結果得られた、偏極度約 20% の ^8Li ビームを用いて、リチウムイオン電池の負極材料であるグラファイト中 ^8Li のスピン-格子緩和時間 T_1 測定を行い 430 K および 550 K のデータを取得した。高偏極、高強度ビームが得られる ^{12}B を用いて、人工ダイヤモンド単結晶中 ^{12}B の β -NMR の観測に成功し、室温での NMR スペクトルを測定した。

2-3. 液体中 $^{12,17}\text{N}$ の β -NMR

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 [4]。また、精密化学シフト測定を目指し、核スピン $I = 1/2$ の ^{17}N を用いて液体試料の H_2O および ニトロメタン (CH_3NO_2) 中の NMR スペクトルを測定した。 ^{17}N の T_1 については、いずれの試料中においても 10 s 程度以上であった。 H_2O 中 ^{12}N で観測された T_1 は数十 ms と ^{17}N よりも 2~3 桁短いことから、 ^{12}N の偏極緩和の原因は四重極相互作用の揺動であることが明らかとなった。

表 1. H290 で生成した β -NMR プローブ核.

核種	$T_{1/2}$	I	A	μ^*	Q^{**} (mb)	一次ビーム	E/A (MeV)	標的	β 線収量 Y (cps)	$ AP $ (%)	偏極確認用試料
^8Li	838 ms	2	-1/3	1.65340	32.7	^{12}C	70	Be 4 mm	~3	~6	Pt, Si
^9Li	178 ms	3/2	-0.1	3.4391	27.8	^{10}B	70	Be 4 mm	~3	1-3	Pt, Si
^{12}B	20.4 ms	1	-1	1.00272	13.2	^{13}C	70	Be 2 mm	~200	20	Pt
^9C	126 ms	3/2	0.2	1.3914	未測定	^{12}C	120	Be 8 mm	~1.5	1-2	Pt
^{15}C	2.4 s	1/2	-0.4	1.720	—	^{15}N	70	Be 1 mm	~7	2.6	graphite
^{12}N	11 ms	1	1	0.4573	9.8	^{12}C	70	CH_2 1.2 mm	~60	10	Pt
^{17}N	4.17 s	1/2	~0.25	0.352	—	^{18}O	70	Be 2 mm	~500	1.5	CH_3NO_2

* 磁気モーメント(核磁子単位)、** 四重極モーメント

3. 今年度の研究内容

電気四重極モーメントをもたない核スピン $I = 1/2$ である ^{17}N を用いて、液体試料中の精密 β -NMR スペクトルの測定を行った。線幅の狭い NMR スペクトルを測定するために、周波数変調 (FM) を用いず、かつ測定効率の高い方法として、 π (180°) パルスによるスピン反転を用いた測定を試みた。

ダイヤモンド中へのホールドーピングの鍵となるホウ素不純物の挙動を調べるために、人工ダイヤモンド単結晶中 ^{12}B の β -NMR 測定を行った。

4. 今年度の研究結果

4-1. π パルスによる ^{17}N のスピン反転

静磁場 B_0 の下、ラーモア周波数 $\omega_0 (= \gamma B_0)$, γ は磁気回転比) で歳差運動する核スピンに対し、 B_0 に垂直な面内に ω_0 と等しい周波数の回転磁場 B_1 を印加すると、 ω_0 の回転座標系で核スピンは B_1 の周りを周波数 $\omega_1 (= \gamma B_1)$ で歳差運動する。 B_1 を印加後 $\omega_1 t = \pi$ を満たす時間 t で切る、すなわち時間幅 t のパルス RF 磁場を印加することにより、核スピンを B_0 に対し 180° 回転させることが可能となる。効率良く反転させるためには一様性の高い B_1 が必要なため、新たにソレノイド型の RF コイルを作成した。図 1 に、 ^{17}N についてパルス幅と β 線非対称度の変化の関係を測定した結果を示す。これにより π パルスの条件を決定した。NMR スペクトルの線幅は ω_1 に比例するため、狭くするには B_1 を下げ π パルスの条件を満たすように t を延ばせばよい。

4-2. 液体中 ^{17}N の精密 β -NMR スペクトル

図 2 に示すように、 π パルス法により、速い断熱過程 (AFP 法) に比べて幅の狭い NMR スペクトルが得られ、 H_2O 中においては明確に 2 成分存在することが示された。 CH_3NO_2 についても 2 成分の存在を示唆している。 ^{12}N の結果との比較により、 H_2O 中 ^{17}N の低周波数側のピークは、 ^{12}N では消失することが分かった。磁気モーメントの比として $|\mu[^{17}\text{N}]/\mu[^{12}\text{N}]| = 0.773925(13)$ が得られた。

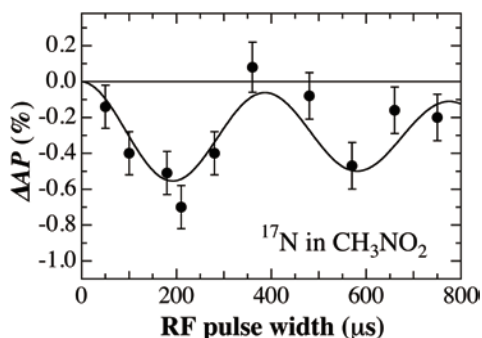


図 1. π パルス幅調整の結果。

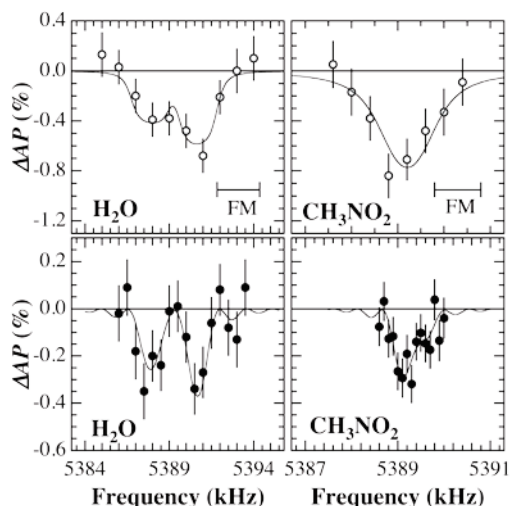


図 2. AFP 法 (白丸)、および π パルス法 (黒丸) で測定した H_2O および CH_3NO_2 中 ^{17}N の β -NMR スペクトル。室温、静磁場 1 T で測定した。

4-3. ダイヤモンド中 ^{12}B の β -NMR 測定

室温において図 3 に示す NMR スペクトルが得られた。ピーク成分は、RF 磁場強度に対する依存性から 2 量子遷移の可能性を示しており、その場合、四重極分裂が生じているはずである。四重極共鳴 (NQR) スペクトルから電場勾配が得られれば、打ち込まれた ^{12}B 位置で形成される格子欠陥構造に関する知見が得られると期待できる。

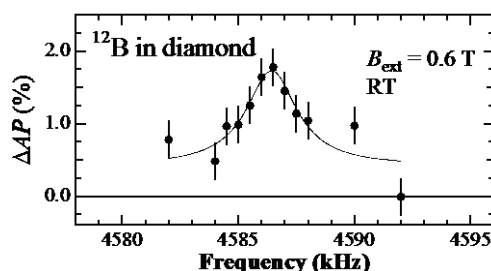


図 3. ダイヤモンド単結晶中 ^{12}B の β -NMR スペクトル。

参考文献

- [1] K. Matsuta et al., Hyperfine Int. **120/121**, 713 (1999).
- [2] M. De Rydt et al., Phys. Rev. C **80**, 037306 (2009).
- [3] M. Mihara et al., Hyperfine Int. **220**, 83 (2013).
- [4] 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. 東京都市大学 (Tokyo City Univ.)
- d. 高知工科大学 (Kochi Univ. Tech.)
- e. 理化学研究所 (RIKEN)
- f. 筑波大学数理物質研究科 (Univ. Tsukuba)
- g. 新潟大学大学院理学研究科 (Niigata Univ.)
- h. 量子科学技術研究開発機構 (QST)
- i. 九州大学 (Kyushu Univ.)

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
(18H296)

長江大輔^a、山口貴之^b、鈴木伸司^c、向井もも^c、森口哲朗^c、上岡大起^c、景澤怜央^c、
小沢顕^c、鈴木健^b、大甕舜一朗^{a,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、坂上護^b、横田健次郎^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, M. Mukai^c, T. Moriguchi^c, D. Kamioka^c,
R. Kagesawa^c, A. Ozawa^c, T. Suzuki^b, S. Omika^{a,b}, K. Inomata^b, H. Arakawa^b,
K. Nishimuro^b, T. Kobayashi^b, Y. Inada^b, S. Hosoi^b, M. Sakaue^b, K. Yokota^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 RIKEN Rare-RI Ring. We developed a time-of-flight detector, a δ -ray detector, position-sensitive scintillating fiber detectors, and fast ΔE inorganic scintillation detectors. Properties of these detectors were measured using Kr beam at $E = 200$ A MeV and fragmentation products produced by using Kr 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 リングではリング中での飛行時間とリング上流部での速度により質量を決定する。 10^{-6} 以下の誤差での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 200 A MeV の 1 次ビームと Kr 400 A MeV と Be ターゲットからの 2 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。

i. BE-MCP: 速度とリング中飛行時間を測定するための飛行時間検出器。本検出器では、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、交差した電磁

場を用いて MCP へ輸送し検出する。目標の時間分解は $\sigma < 100$ ps。これまでに厚さ $1\ \mu\text{m}$ のアルミ蒸着マイラー膜を用いて膜全面 $\phi 40\ \text{mm}$ で約 100% の検出効率と 50 ps 以下の時間分解能を得た。電場の一様性確保のため、検出器を構成する 3 枚の電極のビーム通過部分にはそれぞれに薄膜（内一枚は二次電子生成用）を使用していたが、陽子数が大きくなるにつれ 3 枚の薄膜による速度変化が大きくなり、質量決定精度を悪くする。よって、検出器の性能を維持しつつ通過物質を減らす必要がある。

ii. 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、最適化の為、入射軌道もしくは周回軌道に設置する。ビーム通過により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 ($100\ \text{mm}$ 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 2 ns を得た。試作機で稀少 RI リングに蓄積された ^{78}Ge の周回観測に成功している。時間分解能を上げるために光センサとして光電子増倍管に変更、薄膜との距離と角度を変えながら分解能を最適化し、60 ps の分解能を得た。

iii. BE-MCP90: BE-MCP の原理を応用した位置検出器で、リング上流のビームラインへの設置を予定。MCP を薄膜に対して垂直に設置することで、二次電子の輸送時間がビーム通過位置に依存することを利用している。昨年度は、原理実証の為に小型機を製作・性能試験を行った。磁場は約 110

Gとした。位置分解能 $\sigma < 2$ mm、MCPの有効領域 $\phi 15$ mmに対して約100%の検出効率を得た。位置分解能 $\sigma \sim 1$ mmが要求されるため、さらなる改善が必要である。

3. 今年度の研究内容

Kr 200 AMeV の1次ビーム、Kr 400 AMeVからの2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：薄膜を二次電子放出用の一枚のみとし、電場補正用の電極を追加した。先行研究と同様150 Gの磁場で性能を評価した。また、電極間での放電を避ける為に電場を下げた設定（電場減少に伴って磁場は140 G）でも性能評価を行った。

② δ 線を利用した周回モニター：これまでの測定から判明した時間分解能を最適にする配置でプラスチックシンチレータと光電子増倍管による二次電子検出器を製作し、真空中で時間分解能を測定した。

③ファイバースチンチレーション検出器：稀少RIリングの直線部2 mに設置するファイバースチンチレーション検出器（2 mm角18本、両端からMPPCで読み出し）を製作、位置分解能を測定した。

④無機シンチレータを用いた高速 ΔE 検出器：厚さ1-2 mmのYAP(Ce), BaF₂, GAGG, CsI(pure)と光電子増倍管(H2431)に対して一次ビームによる時間分解能と二次ビームによる原子番号Z分解能を測定した。また、チェレンコフ検出器としてTiO₂結晶も同様に試験した。

⑤BE-MCP90：位置分解能向上が見込まれる約68 Gの磁場で性能試験を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

①BE-MCP：150 Gの磁場設定では、補正電極の形状に起因して、検出効率が悪くなる領域が生じた。一方、140 Gの磁場設定では、補正電極無しでこれまでと同様に時間分解能50 ps以下、検出効率 $\sim 100\%$ を得た。性能試験の間、一度も放電が起らず安定して動作した。磁場の一様性を改善することで、時間分解能の向上が期待できる。

② δ 線を利用した周回モニター：昨年度の大気中での測定とGEANT4シミュレーションの結果から、プラスチックシンチレー

タの位置を最適化（薄膜から角度45°、距離65 mm）し、170 psの分解能を得たが、これは装置の制約に由来した二次電子の角度広がりによる時間差が主な原因であった。昨年、今年度の結果を踏まえ、稀少RIリング用の新しい δ 線検出器を製作し、2018年秋の質量測定実験において周回周期の測定に成功した。

③ファイバースチンチレーション検出器：2 mの検出器を35 cm毎移動させて、ファイバー両端のMPPCからの時間差から位置を得る。位置分解能は3 cmであった。

④無機シンチレータを用いた高速 ΔE 検出器：いずれのシンチレータも時間分解能は20-40 psと良いもののZ分解能は悪い。CsI(pure)のみ1.5%のZ分解能を得た。これは実用になる値であるが、CsI(pure)は2成分のパルス出力があるため、高レートには問題がありそうである。チェレンコフラジェータTiO₂(1 mm³)のZ分解能はCsI(pure)よりは劣るものの、3%という良好な値を得た。高レートにも耐えられそうである。図1にSi検出器(325 μ m)との ΔE 相関図を示す。

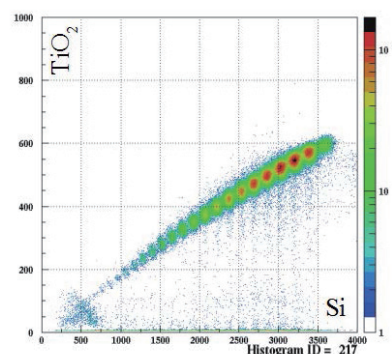


図1: チェレンコフTiO₂検出器とSi検出器のパルス高相関

⑤BE-MCP90：位置分解能 $\sigma < 1$ mm、MCPの有効検出領域に対して約100%の検出効率を得た。今後は、ビームライン導入を目指し、検出器の大型化を行う。

参考文献

[1] A. Ozawa et al., Prog. Theor. Exp. Phys. 2012, 03C009 (2012).

- 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 (18H301)

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、安藤貴俊^a、高濱矩子^a、染佳梨子^a、
佐藤方実^a、糸屋 匠^a、佐藤眞二^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, T. Ando^a, N. Takahama^a, K. Some^a,
M. Sato^a, T. Itoya^a, S. Sato^g, and A. Kitagawa^g

^a電通大院基盤理工、^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 ^{57}Mn ($T_{1/2} = 89$ s) implantation is one of useful methods to *in-situ* characterize the oxidation states and final lattice positions of “localized” ^{57}Fe probes produced after the nuclear decay in solid. In this period, the chemical products of ^{57}Fe atoms in ice and lithium aluminum hydride (LiAlH_4) at low temperatures by the in-beam Mössbauer spectroscopy and the *ab initio* density function theory (DFT) calculations.

1. The purpose and background

The ^{57}Mn emission Mössbauer study differs from the conventional ^{57}Fe absorption and/or ^{57}Co emission Mössbauer spectroscopy. ^{57}Mn as another Mössbauer mother probe of ^{57}Fe is obtained as a highly charged particle, decaying to ^{57}Fe in several charge states. It is expected to obtain the exotic chemical Fe species with highly charge states of Fe^{n+} or unusual coordination environments. Recently, the reactions of Fe atoms with hydrogen have attracted much attention, because iron is expected as a promising material for hydrogenation catalysts and hydrogen storage alloys. However, iron hydride FeH_x is produced by iron reduction under applied pressure of under high pressure [1], and there are few studies on electronic states and coordination environments of Fe in FeH_x . A stable ternary compound

Mg_2FeH_6 consisting of $[\text{FeH}_6]^{4-}$ complex anion has been reported [2], but binary compounds of hydrogen and iron or manganese have not been synthesized under normal pressure. The in-beam Mössbauer spectroscopy has been carried out to study the electronic states and spin states of Fe atoms in several matrices containing H atoms such as LiH [3-5], CH_4 [6], C_2H_4 [7], and C_2H_2 [8].

In the experiment of LiH [3-5], DFT calculations indicate the Mössbauer parameters. For the Li substitutional site, the isomer shift (δ_{cal}) was estimated to be -0.59 mm/s, and -0.02 mm/s for the H substitutional site. Comparing the experimental values to these predictions suggests that the Fe atom ($\delta_{\text{exp}} = -0.76(6)$ mm/s) was located at a Li substitutional site and at an H substitutional site ($\delta_{\text{exp}} = -0.19(5)$ mm/s). The observed doublet corresponded to an Fe atom at a Li substitutional site with a missing nearest Li(H) atom. Another doublet corresponded to an Fe atom located at an H substitutional site with a neighboring defect. To confirm the implantation sites and to discuss the more detailed chemical states, systematic measurements at the high temperature range were performed.

The spectra obtained in a CH_4 matrix at low temperatures were determined with two constitutional isomers of $[\text{Fe}(\text{CH}_4)_2]^+$; one has a Fe^+ ion connected to edges of two tetrahedrons of CH_4 , and the other has Fe^+ attached to the faces of two tetrahedrons of CH_4 , on the

basis from the DFT calculations. It was proposed that $[\text{Fe}(\text{CH}_4)_2]^+$ species were formed, in which Fe^+ ions were located at the interstitial octahedral or tetrahedral positions in the CH_4 matrix and have more than two CH_4 molecules in the nearest neighbor of Fe^+ [6].

Three reaction products of Fe atoms and C_2H_4 matrices at low temperatures were determined by the in-beam Mössbauer and DFT calculations. There were (a) $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ with Fe^0 ($S = 1$), (b) $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_3]^+$ and (c) $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]^+$ with an excited state of Fe^+ ($S = 3/2$). In the molecular structure of (a), 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. In (b), there are three C_2H_4 molecules coordinated at an equal distance from the Fe^+ ion. The structure of (c) 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 (c) disappeared in the Mössbauer spectrum measured at 45 K [7].

2. Previous results obtained since last year

The in-beam Mössbauer spectra of ^{57}Fe species produced with C_2H_2 molecules were observed at 17 K and 65 K. The obtained spectra were analyzed as three components of (d), (e), and (f). The (d) and (e) were assigned to $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_2)_2]^+$ and $[(\text{C}_2\text{H}_2)\text{FeCCH}_2]^+$, respectively, with Fe^+ ($S = 3/2$). On the other hand, component (f) was not yielded by the calculations. It is probable that Fe^0 atoms are captured in interstitial positions in the acetylene lattice. $(\text{C}_2\text{H}_2)\text{FeCCH}_2$ with Fe^0 state is an isomer of component (e) of $[(\text{C}_2\text{H}_2)\text{FeCCH}_2]^+$. 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 $(\text{C}_2\text{H}_2)\text{FeCCH}_2$, but there was a significant

difference between the values of the quadrupole splittings. Thus, it was difficult to determine the Fe species of (f). 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, $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_2)_4$ 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 $S = 1$ [8].

3. Experiments in FY2018

^{57}Mn nuclei were produced by the nuclear projectile fragmentation reaction between a primary ^{58}Fe beam with the energy of 500 MeV per nucleon and a target of ^9Be with a thickness of 25 mm. The ^{57}Mn nuclei 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 ^{57}Mn nuclei at an adequate depth in the samples. The ^{57}Mn 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 ^{57}Mn beam was about 1.5×10^6 particles per one pulsed beam.

A parallel-plate avalanche counter (PPAC), that is a gas-filled resonance detector, was employed for obtaining the Mössbauer spectra. The PPAC detects internal conversion electrons emitted after Mössbauer resonance of the ^{57}Fe -enriched stainless steel absorber. C_3F_8 was used as the counter gas. The PPAC was mounted on the Mössbauer transducer. Velocity calibration of the Mössbauer spectra was performed using a $^{57}\text{Co}/\text{Fe}$ 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 [9].

Ice and lithium aluminum hydride (LiAlH_4) were used as samples. The sample was mounted on a metal plate kept at low temperature by He refrigerator.

4. Results and discussion in FY2018

The Mössbauer spectrum measured at 13 K, as shown in Fig. 1, were analyzed by two components of doublets. The major doublet corresponded to Fe^{2+} species, but its ΔE_Q value was obviously smaller than that of $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$ in ice reported previously. This species was assigned to Fe^{2+} ion trapped in a vacancy of the lattice of the ice, which has smaller coordination number than six. Another doublet was observed in the Mössbauer spectra observed at 77 and 150 K, while the intensity decreased with increasing the temperature of the sample because of the decrease of a recoil-free fraction. These types of ^{57}Fe species, which were high-spin divalent Fe^{2+} species, were evident in the ice. Although a divalent Fe^{2+} ion in water is stabilized in the form of $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$, the ^{57}Fe atom implanted into low-temperature ice had a different chemical form. DFT calculations indicated that the major component was assigned to Fe^{2+} bonded to four H_2O molecules of the ice, $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$, which is located inside of cubic form ice (ice Ic). Other minor species that appeared at 13 K was assigned to Fe^{2+} bonded to OH^- and three H_2O molecules, $\text{FeOH}(\text{H}_2\text{O})_3^+$, trapped in the ice. Another species that appeared at higher temperatures of 77 and 130 K was assigned to $\text{Fe}(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ trapped in ice Ic [10].

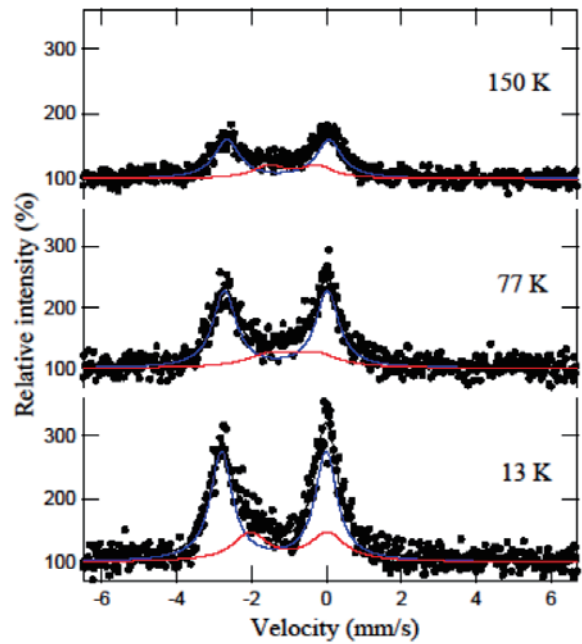


Fig. 1. In-beam emission Mössbauer spectra of ^{57}Fe after ^{57}Mn implantation into ice at 13, 77, and 150 K [10]. The velocity is given relative to α -Fe at room temperature. The sign of the velocity scale is opposite to the conventional absorption experiment.

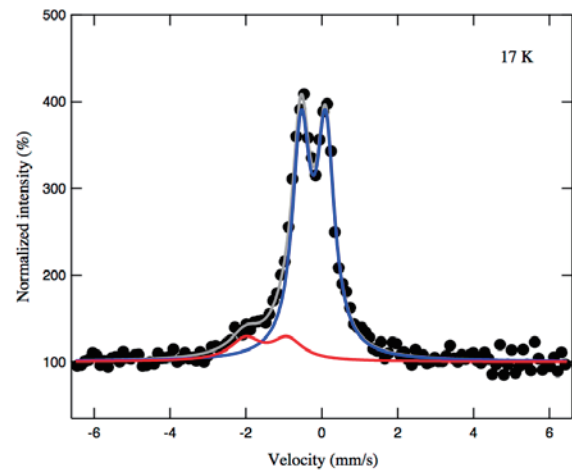


Fig. 2. In-beam emission Mössbauer spectra of ^{57}Fe after ^{57}Mn implantation into LiAlH_4 at 17 K. The velocity is given relative to α -Fe at room temperature. The sign of the velocity scale is opposite to the conventional absorption experiment.

The Mössbauer spectrum of ^{57}Mn implanted into lithium aluminum hydride (LiAlH_4) measured at 17 K showed two sets of doublets, as shown in Fig. 2. The major doublet was assigned to FeH_4^- , in which the Fe located at an Al substitutional position. The Mössbauer parameters were in agreements with the results estimated by DFT calculations. Another minor doublet was assigned to the Fe atom having a Li^+ substitutional site. This result indicated that the Fe atom was preferentially stabilized at the Al substitutional position having the FeH_4^- form.

This work was partially supported by Grants-in-Aid for Scientific Research (C) (Research Project Numbers 16K05012) of the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS).

References

- [1] L. Morris et al., *J. Alloys Comp.*, 590 (2014) 119.
- [2] J. J. Didisheim et al., *Inorg. Chem.*, 23 (1984) 1953.
- [3] T. Nagatomo et al., *Hyp. Int.*, 204 (2012) 125-128.
- [4] J. Miyazaki et al., *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 303 (2015) 115-1158.
- [5] Y. Sato et al., *Hyp. Int.*, 237:74 (2016) 10.1007/s10751-016-1299-0.
- [6] S. Tanigawa et al., *Hyp. Int.*, doi 10.1007/s10751-016-1261-1 (2016).
- [7] Y. Kobayashi et al., *Hyp. Int.*, 237 (2016) 10.1007/s10751-016-1353-y.
- [8] Y. Kobayashi et al., *Hyp. Int.*, 239 (2018) 10.1007/s10751-018-1494-2.
- [9] T. Nagatomo et al., *NIM, B* 269 (2011) 455.
- [10] Y. Yamada et al., *Hyp. Int.*, 239 (2018) 10.1007/s10751-018-1500-8.

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 (18H307)

大田晋輔^a、Benoit Mauss^b、角田理恵子^a、増岡翔一朗^a、北村徳隆^a、堂園昌伯^a、銭廣十三^b、
岩本ちひろ^a、早川勢也^a、今井伸明^a、川田敬太^a、道正新一郎^a、遠藤史隆^c、鈴木大介^b、
磯部忠昭^b、Chengui Lu^d、Tianlei Pu^d、Ningtao Zhang^d、溝井浩^e、原田知也^f、村上哲也^g、
高田栄一^h

S. Ota^a, B. Mauss^b, R. Tsunoda^a, S. Masuoka^a, N. Kitamura^a, M. Dozono^a, J. Zenihiro^b, C. Iwamoto^a,
S. Hayakawa^a, N. Imai^a, K. Kawata^a, S. Michimasa^a, F. Endo^c, D. Suzuki^b, T. Isobe^b,
C. Lu^d, T. Pu^d, N.T. Zhang^d, Y. Mizoi^e, T. Harada^f, T. Murakami^g, and E. Takada^h

Abstract

We are developing the gaseous active target CAT for the measurement of inelastic scattering to study the equation of state and the property of the phases of nuclear matter. 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. In 2018, we examined the trigger production by using TPC and silicon detectors, respectively and measured $^{132}\text{Xe}(d,d')$ to determine the energy of isoscalar giant monopole resonance in ^{132}Xe . High-counting-rate detectors SR-PPAC and Xe scintillator are also tested.

Introduction and previous works

Equation of State of nuclear matter (EoS) 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_τ is an indicator for the theoretical model since it can be derived directly from the experiments. The slope parameter L of symmetry energy is also important parameter and discussed deeply. Those parameters are derived from the isoscalar monopole and isovector dipole strength distributions, respectively. A common technical importance in the studies of monopole and dipole strength distribution is the measurement of forward angle scattering in the center of mass frame for wide excitation energy region

Our aim is to measure the strength distribution of isoscalar monopole transition and isovector dipole transition in wide excitation energy region from

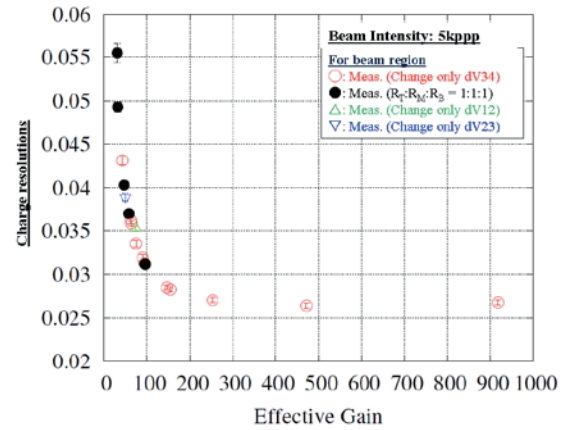


Fig.1 Charge resolution as a function of effective gain.

ground state up to 10-30 MeV by means of the missing mass spectroscopy for unstable nuclei. In order to measure these strengths effectively or to obtain larger statistics, we developed the new active target CAT-M with large active volume together with the high-counting-rate detectors of SR-PPAC and Xe scintillator.

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. The gain at beam region can be controlled by using DG-M-THGEM independently from the one at recoil region. Figure 1 shows one of the results; the charge resolution as a function of effective gain. Different symbols show the different voltage ratio among the layers, respectively. The charge resolution depends only on the effective gain. The results are being summarized as an original paper now. In 2017, we commissioned the newly developed active target CAT-M and measured the $^{136}\text{Xe}(p,p')$, where the TPC worked well while the trigger rate from silicon detectors was too much to operate the DAQ system stably. The data from TPC is under analysis.

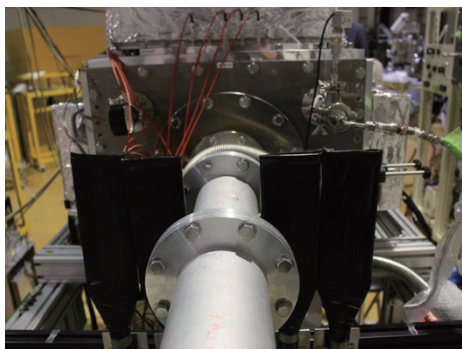


Fig. 2 Photograph of setup taken from upstream of CAT-M. Four VETO scintillators are located.

Present study

In FY2018, the goal of the experimental study is three folded. The first one is to clarify the source of background, which makes large amount of undesired trigger signals, and the second one is to take the data of deuteron inelastic scattering off ^{132}Xe for the determination of ISGMR energy from the wide angular range measurement. The second goal will be simultaneously achieved when the first goal is achieved. The third one is to evaluate the performance of SR-PPAC and Xe scintillator. We performed the measurement at PH2 course of HIMAC in Feb. 2019. In this report, rather qualitative results are described, and the details and quantitative results will appear after the analysis.

In order to search for the source of background, we added plastic scintillator array in front of the CAT-M. Figure 2 shows the photo of setup taken from the upstream of the CAT-M. Two plastic scintillators called VETO scintillators are located at the left and right side, respectively, in the air to detect unknown particles from the upstream of CAT-M. The SR-PPAC and Xe scintillator are located downstream of the CAT-M to avoid the secondary particle production. The VETO scintillators detected certain amount of the particles from upstream in the air. A part of the hits in VETO scintillators are found to be coincident with the hits in silicon detectors, which show that a part of trigger signals from silicon detector contains the undesirable triggers and also that a part of the trigger signal can be rejected by using anti-coincidence of VETO scintillators. Rest part of the triggers from the silicon detector may contains the other background, since the count rate was still high. It is found from the online analysis that a part of the rest silicon triggers contained the particles from the reaction on the field cage wire, which is made from gold-coated beryllium-copper with 50- μm diameter. In order to reduce this background, the field cage with thinner foil might be a solution, but this trial will be performed in the next step. In addition to the silicon triggers, it was found that TPC triggers contained

the similar kind of background from the counting of coincidence between TPC trigger signals and VETO scintillator signals. At last, we decided to use logical OR of the TPC trigger with anti-coincidence of VETO scintillator, silicon trigger and downscaled beam trigger. The data analysis is in progress.

As for the high-counting-rate detectors, we tested a strip-readout PPAC (SR-PPAC) and a Xe scintillator. The SR-PPAC itself has been evaluated by using metallic wired connection aiming at the high throughput of the signal transfer stage in FY2016. In this experiment we constructed a prototype SR-PPAC toward mass production using flexible printed circuit (FPC) instead of metallic wire to readout individual strips independently. Figure 3 show the photo of insight of the new SR-PPAC. The FPC is specially designed for this purpose. From the online analysis, the performance seemed to be

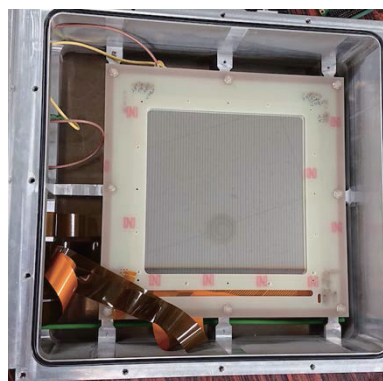


Fig.3 Photograph of insight of SR-PPAC using similar level with the one measured in FY2016. The main issue in Xe scintillator has been the reduction of outgas in the operation without gas flow. The outgas causes the gain reduction and its reduction rate strongly dependent on the degas rate of outgas from the inner surface of the chamber. The chamber is prepared with fine polish and long-time pumping to reduce the outgas. In this experiment, the Xe gas is filled at first, then the gas has been kept without flow during whole the measurement time. As a result, the gain reduction becomes slower than that in the previous experiment. We just finished the experiment and the data analyses are in progress.

^aCenter for Nuclear Study, the University of Tokyo, ^bRIKEN Nishina Center, ^cTohoku University, ^dInstitute for Modern Physics, ^eOsaka Electro-Communication University, ^fToho university, ^gKyoto University, ^hNational 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 of the small-size dosimeter for use in the carbon-ion radiotherapy. The OSL materials showed the sensitivity deterioration in a high LET region. The relationship between the sensitivity deterioration and the LET may depend on the type of irradiation particles. We investigated the response of the small-size dosimeter with neon ion irradiation. In order to investigate the use in actual treatment region, we conducted an assessment assuming that the small size dosimeter was inserted into the urethra.

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の荷電粒子の LET 依存性等の各種応答特性評価試験や炭素線治療中の線量モニターに適用すべく改良を加えていく。

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。また、照射するイオン種や蛍光体の組成などを変えて実験を行い、LET 依存性がどのようなパラメーターに依存するか調査を行ってきた。加えて、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。そしてこれら 2 種類の蛍光体を組み合わせて一つの線量計を作製し LET 依存性の補正を行った。

3. 今年度の研究内容

今年度は、LET 依存性の評価の一つとしてネオン線照射による照射粒子依存性を調査した。また、実際の治療場での使用に関する検討を行うため、線量計を尿道に挿入することを想定した試験を行った。これらの実験は HIMAC の生物照射室にて行われた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

我々の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 や Eu:BaFBr などの光刺激蛍光体を配して小型線量計を作製した。線量を読み出す際には 532 nm や 630 nm のレーザー光を光ファイバーに入射させ、生じた光刺激蛍光をそれぞれの波長に対応したダイクロイックミラーにより分別し光電子増倍管 (PMT) で計測した。

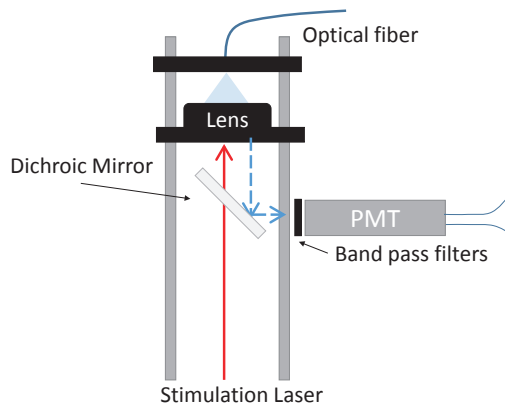


Fig.1 Schematic diagram of the OSL small-size dosimeter read out system.

高 LET 場における光刺激蛍光体の感度低下は蛍光体中での電離密度に依存する。そのため照射するイオンが異なれば同様の LET であっても異なった応答を示すことが考えられる。そこで Eu:BaFBr と Ce:CaF₂ を用いた小型線量計に 400 MeV/u のネオン線照射実験を行った。**Fig.2** に(a)EuBaFBr と(b)Ce:CaF₂ にネオン線と以前に測定を行った炭素線、ヘリウム線を照射したときの平均 LET と発光効率の関係を示す。それぞれの発光効率は、炭素線照射時の減速材を用いない直接照射の時の平均 LET である 14.4 keV/μm での発光効率を 1.0 としている。Eu:BaFBr では粒子の種類によらず発光効率と平均 LET の関係は一つの曲線上に分布した。一方で Ce:CaF₂ の発光効率変化は同様の平均 LET であっても粒子により異なる傾きを示した。Ce:CaF₂ で生じた消光現象の発生過程は粒子により異なっていたことが考えられる。より重い粒子に対して強く消光したことから、δ 線の飛程よりも一次粒子であるネオン線の直接電離の影響が強かった可能性がある。

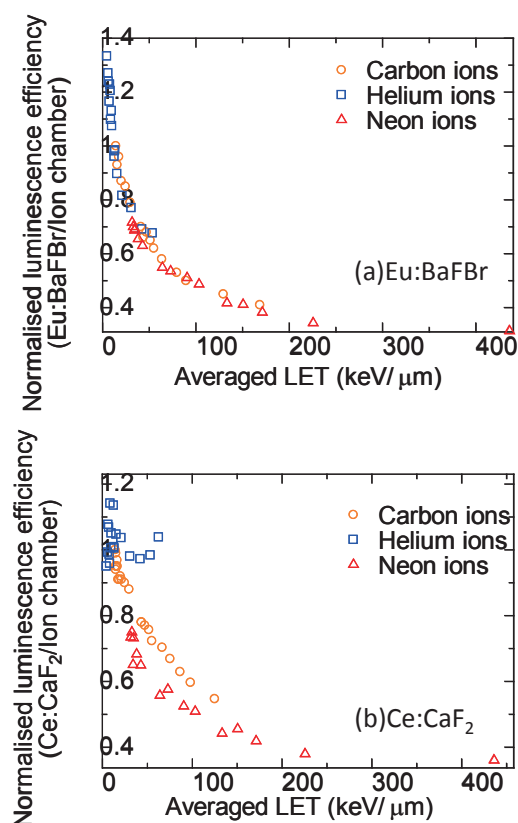


Fig.2 Comparison of the luminescence efficiencies of the small-size dosimeters of (a) Eu:BaFBr and (b) Ce:CaF₂ with irradiated particles.

我々の小型線量計は前立腺治療時に尿道に挿入し尿道の線量がターゲットである前立腺よりも下がっていることを確認することを想定している。我々の小型線量計が利用できるかを検討するために模擬 Spread Out Bragg Peak (SOBP) 測定を行った。350 MeV/u の単色エネルギー炭素線を水ファントムに照射した。水ファントムの上流に設置したバイナリフィルター (BF) の厚さを 2.5 mm ずつ変化させて炭素線の飛程を変化させ、それぞれの線量分布を重ね合わせたときに SOBP になるよう各 BF 厚さあたりの照射粒子量を調整した。尿道での線量低減を模擬するため、仮想的な尿道位置 (深さ 100 mm) にブラッグピークを持つ飛程の炭素線を除外した。水ファントム中に小型線量計を設置し重ね合わせによりこれらの分布を形成する炭素線照射を行った。**Fig.3** に電離箱と Eu:BaFBr を用いた小型線量計で読み出した線量応答を示す。電離箱での応答と比較を行うため深さ 100 mm に線量計を設置した時の応答で規格化を行った。Eu:BaFBr を用いた小型線量計でも尿道位置で線量低下を計測することができた。しかし小型線量計の応答変化は電離箱と比較すると小さかった。仮想的な尿道位置における線量は、その場所にブラッグピークを持つ炭素線を除外することにより変化している。そのため変化の成分が高 LET となり、蛍光体の感度低下により変化が小さくなってしまったと考えられる。

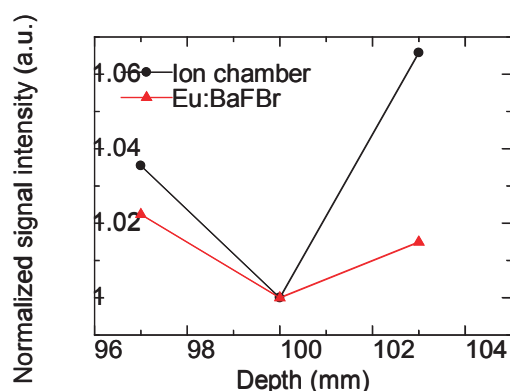


Fig.3 The normalized response of the small-size dosimeter and the ion chamber around the virtual urethra (100 mm depth) in simulated SOBP.

a. 名古屋大学大学院工学研究科

In field and Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams at HIMAC facility (16H319)

L. T. Tran¹, B. James¹, S. Perrachi¹, D. Bolst¹, Jeremy Davis¹, L. Chartier^{1,2}, D. Prokopovich^{1,2}, A. Pogosso¹, S. Guatelli¹, M. Petasecca¹, M. Lerch¹, M. Povoli³, A. Kok³, M. Jackson⁴, N. Matsufuji⁵ and A. B. Rosenfeld¹

Abstract

This work studied the radiation damage to electronics as well as radiobiological hazards to astronauts in space environments using a second generation Mushroom microdosimeter with 3D sensitive volumes (SVs). The Mushroom microdosimeter was irradiated at the biological beamline in HIMAC, Japan, with 400 MeV/u and 500 MeV/u ¹⁶O and ⁵⁶Fe ions, respectively. The quality (\bar{Q}) of the radiation field was studied with/without aluminium plates of different thicknesses to mimic the International Space Station (ISS) wall. Furthermore, the LET of the incident ion beams were measured to predict the radiation damage in electronics. The experimentally measured LET values show good agreement with the theoretical values calculated using SRIM for both ¹⁶O and ⁵⁶Fe.

1. Purpose and Background

Space environments present a dangerous environment for both astronauts and electrical equipment in terms of radiation damage. At the altitude of the International Space Station (ISS), the main radiation sources are Galactic Cosmic Rays (GCR), made up of approximately 87% protons, 12% alpha particles and 1% heavy ions (e.g. C, O, Si, Fe) with a large energy spectrum, up to hundreds of GeV/u. Although heavier ions' abundance is much lower than protons and alpha particles, their high LET can cause significant damage to electronics and lead to radiobiological effects to the astronauts. Additionally, as high energy ions traverse spacecraft materials or tissue, significant numbers of secondary particles, some with larger ranges than the incident ion, can be created.

Single Event Effects (SEE) occur in microelectronics when highly energetic particles strike sensitive regions of a microelectronic circuit. SEE events can cause four possible outcomes: no observable effect, disruption of circuit operation, change in logic state or permanent damage to the device or integrated circuit. For equipment damage, the incident radiation LET spectrum should be characterised and monitored.

Monitoring of the radiation field is also vital for the safety of the crew. This work investigates the use of a silicon microdosimeter for the monitoring of radiation hazard to personnel and equipment in environments typical of the ISS. The microdosimeter investigated is a second generation Mushroom structure, developed at the Centre for Medical Radiation Physics (CMRP), University of Wollongong in collaboration with SINTEF MiNaLab, Oslo, Norway. Silicon microdosimeters are an attractive tool for spacecraft environments due to their compact design and simple operation.

2. Materials and Methods

The Mushroom microdosimeter was used to study mimic of galactic radiation by irradiating it in the Biological beamline at HIMAC, Japan, with 400 MeV/u and 500 MeV/u ¹⁶O and ⁵⁶Fe ions, respectively. Fig. 1a shows a simplified schematic of the sensitive volume of the second generation Mushroom microdosimeter used in this study, which uses a trenched planar design with SV thicknesses of either ~5 or ~10 μ m. Fig. 1b shows an SEM image of the device.

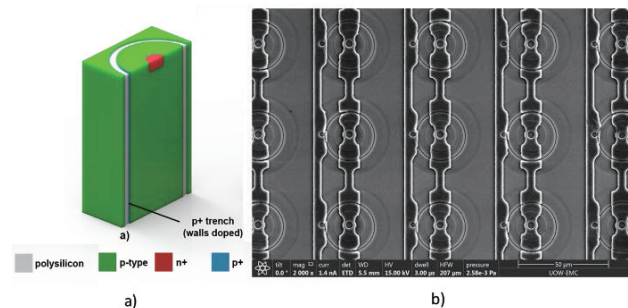


Figure 1: a) Simplified schematics illustrating sensitive volume geometry of a trenched planar structure and b) scanning electron microscope (SEM) image of the mushroom microdosimeter.

The Mushroom was tested for its ability to be used as a real time monitoring device in space radiation, for both personnel and SEE aboard the ISS. A free air geometry was implemented by placing the MicroPlus probe with the Mushroom microdosimeter along the central axis of the beam, as shown in [1]. A small 10 mm thick slab of PMMA was put in front of the probe to reproduce the scenario for the dose equivalent Hp(10) estimation.

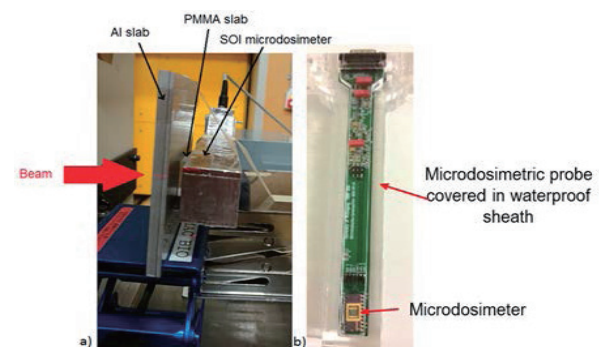


Figure 2. Free air geometry setup inside the irradiation room at HIMAC. b) Microdosimetric probe connected to the SOI mushroom microdosimeter put in a waterproof sheath

Because the aim was to mimic the radiation environment outside and inside the ISS, the spacecraft's wall was modelled with two aluminium slabs corresponding to the ISS wall's specification [2]: the first slab of 7.3 mm

represents the real aluminium pressurized shell of the ISS. The thicker slab of 35.95 mm includes an additional layer corresponding to the so-called “Internal Out-fitting”: it is considered as the equivalent areal mass of aluminium due to the presence of several devices and structures inside the habitable volume of the ISS.

We define the quantity LET_{MCA} , calculated for the experiment. This differs from the LET provided by SRIM, which is the theoretical energy lost by the ion in silicon. LET_{MCA} was defined in previous work [3]. In brief, LET_{MCA} is calculated by taking the peak of an incident beam's energy deposition spectrum (multichannel analyser (MCA)) divided by the SOI active layer thickness of the microdosimeter. The ion energy for each experimentally obtained LET_{MCA} value corresponds to the energy of the ion after traversing water as calculated using Geant4. In the simulation, the ion energy was tuned to 493 MeV/u for Fe ions and 394 MeV/u for O ions to match the observed range in the experiment.

Results and discussion

Figure 3 shows tissue equivalent microdosimetric spectra measured with the 3D Mushroom SOI microdosimeter and their derived Q average value (\bar{Q}) for 500 MeV/u ^{56}Fe ions. The introduction of the 7.3 mm wall does not significantly change the microdosimetric spectra measured behind 10 mm PMMA, where the primary ^{56}Fe ions dominate the spectrum. The corresponding Q values with/without 7.3 mm of Al wall was 22.96 and 22.10, respectively, while thick aluminium wall is totally stopped ^{56}Fe ions and microdosimetric spectra and \bar{Q} are determined by secondary particles.

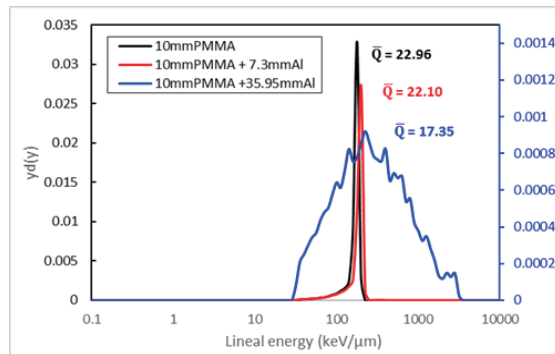


Figure 3. Microdosimetric spectra obtained during 500MeV/u ^{56}Fe irradiations in free air.

Figure 4 shows a comparison of LET and LET_{MCA} values in silicon for ^{56}Fe ions of different energies in silicon calculated using SRIM and experiment using the Mushroom microdosimeters. The experimental results for ^{56}Fe match values from SRIM reasonably well. The values of LET_{MCA} , measured by the microdosimeter, are slightly lower compared to the theoretical values calculated by SRIM. This difference is due to delta electrons produced along the ion track which do not contribute to the LET_{MCA} but is included in the unrestricted LET value as energy lost to the medium as calculated using SRIM. Similarly, figure 5 compares the measured values of LET_{MCA} and theoretical values using SRIM for the ^{16}O beam. As was seen with ^{56}Fe , the agreement between measured and theoretical values of LET/LET_{MCA} is reasonably well.

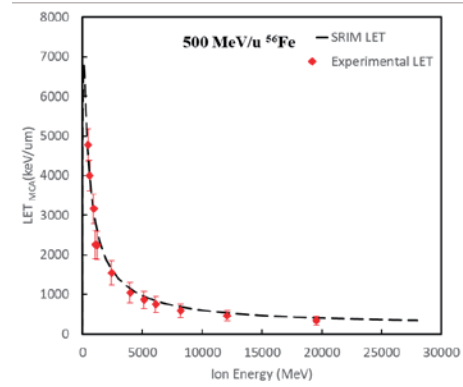


Figure 4: LET_{MCA} measurements by SOI Mushroom microdosimeters at different depths in water for 500 MeV/u ^{56}Fe in comparison with SRIM data.

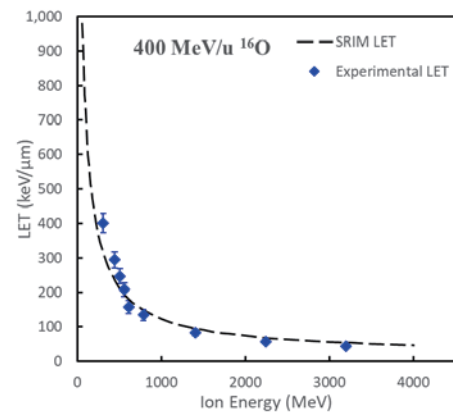


Figure 5: LET_{MCA} measurements by SOI Mushroom microdosimeters at different depths in water for 400 MeV/u ^{16}O in comparison with SRIM data.

Conclusions

A new 3D Mushroom microdosimeter was irradiated in ^{16}O and ^{56}Fe ion beams to study the LET of the primary ions as well as the radiobiological effect to astronauts in the ISS. The use of this microdosimeter for monitoring the radiation hazard to both astronauts and electronics equipment shows the flexibility and advantages of the device for a range of different applications. Measurements of LET showed good agreement between theoretical values for both ^{16}O and ^{56}Fe ions and can be used for prediction of SEE.

References

- [1] L. Chartier et al., "New silicon microdosimetry probes for RBE and biological dose studies using stationary and movable targets in ^{12}C ion therapy," *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 777, 2017.
- [2] R. Destefanis et al., "Space environment characterisation of Kevlar®: good for bullets, debris and radiation too," *Universal Journal of Aeronautical & Aerospace Sciences*, vol. 2, pp. 80-113, 2014.
- [3] B. James et al., "SOI Thin Microdosimeter Detectors for Low-Energy Ions and Radiation Damage Studies," in *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 66, no. 1, pp. 320-326, Jan. 2019.
- ¹Centre for Medical Radiation Physics, University of Wollongong, Wollongong, Australia
- ²Institute of Materials Engineering, Australian Nuclear Science and Technology Organization, Lucas Heights, Australia
- ³SINTEF, Norway
- ⁴University of New South Wales, Sydney, Australia
- ⁵Research Centre for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Inage, Japan.

熱蛍光板状線量計による重粒子線の線量と線質分布に関する研究

Research of dose and radiation quality using Thermoluminescence Slab Dosimeter for Heavy Ion
beam
(16H320)

眞正浄光^a、古場裕介^b、張維珊^b、柳澤伸^a、丸山大樹^a、下村理紗^a、高木瞳^a、
王良賢^a、川口綺羅々^a、懸川明貢^a、工藤森海^a、田中誠也^a、菅原理^a、古塩夏芽^a、
提箸瑚乃香^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, S.Yanagisawa^a, D.Maruyama^a, R.Shimomura^a, H.Takagi^a, R.Oh^a,
K.Kawaguchi^a, A.Kakegawa^a, M.Kudo^a, M.Tanaka^a, S.Sugawara^a, N.Koshio^a, K.Sagehashi^a,
G.Wakabayashi^c, Y.Kawaji^d, S.Fukuda^b

Abstract

We developed a measurement system of 2D dose distribution using thermoluminescence detector (TLD) based on Cr-doped alumina ($\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$) ceramic TLD. The TLD is reusable and has high spatial resolution.

In this study, we investigated the TL efficiency to LET in detail and glow curves.

The TL efficiency showed unique trend lines separated by particle beams and the glow curve shape remained the same whereas the TL intensity decrease when LET increases. Changes of LET may have no connection with trap depth of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$ ceramic TLD.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療を実施する前には線量分布測定が必要である。粒子線の線量測定では主に電離箱線量計が使用されるが、電離箱線量計は1点ごとの測定であり、体積が大きいことから高い空間分解能を得ることは難しい。さらに、粒子線治療では患部に到達するまでにLET(Linear Energy Transfer)が変化するため、線量分布測定にはLETの依存

性がない、または補正ができる高空間分解能の検出器が望まれている。我々は高空間分解能かつ再利用可能な $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$ セラミクスTLスラブの開発を進めている。本研究では $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$ セラミクスTLスラブのLET依存性について調査を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

酸化アルミニウム(Al_2O_3)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ており、さらに酸化クロム(Cr_2O_3)を添加することによって熱安定性及び感度の向上に成功した。この $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$ セラミクスTLスラブを用いて陽子線2次元線量分布測定を行ったところ、monoエネルギーにおいて電離箱線量計と比較し4%以内で一致したがSOBPではピーク終端にかけて過大評価となった。バンドパスフィルタを用いてTL弁別測定を行うことにより簡便に2次元線量分布測定ができる可能性が得られた。

3. 今年度の研究内容

昨年度までの結果として、分光測定法を利用することにより $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$ セラミクス

TL スラブの LET 依存性を小さくすることは可能であることを示した。より精度の高い線量計測には LET 依存性の考慮が必要である。また、炭素線治療における線量評価を行うためには核破砕片として発生する様々な核種における LET 依存性を測定することも必要となる。そのため、 $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ の LET による TL 効率変化についてさらに詳細な調査を行った。具体的には、バイナリフィルタを用いて粒子のエネルギーを変えて $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ の照射を行った。その時の粒子の LET はモンテカルロシミュレーションによって計算した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

図 1 に LET に対する $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ セラミクス TL スラブの TL 効率の変化を示す。LET が同じでも、粒子線の種類によって TL 効率の変化は独自の変化を示した。

図 2 に He 線 11.5 keV/ μm 、C 線 13.3 keV/ μm と 128.2 keV/ μm によるグロー曲線の結果を示す。粒子の違いによるグロー曲線の変化は見られなかった。また、同一粒子線による LET の異なるグロー曲線の比較についても同様の結果が得られた。

グロー曲線による結果から、LET は $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ セラミクス TL スラブの電子がトラップされる位置と関係がなく、発光量のみが変化することが示された。LET が変化することによって発光量が変わる要因について調査をする必要がある。また、得られた LET 依存性の結果から二次元線量分布測定の補正について考えていきたい。

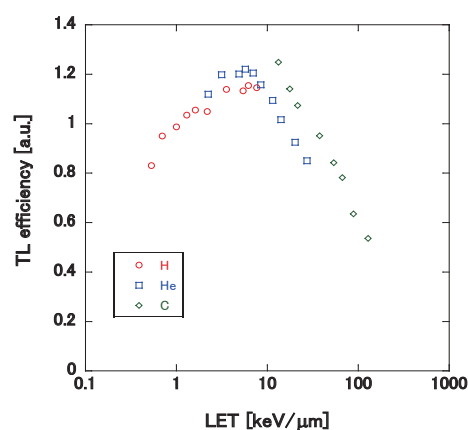


図 1 LET に対する $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ セラミクス TL スラブの TL 効率の変化

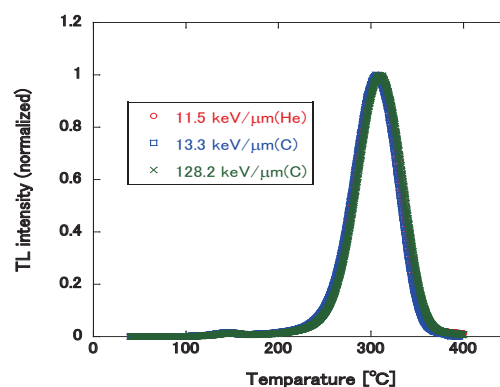


図 2 He 線 LET 11.5 keV/ μm 、C 線 LET 13.3 keV/ μm と C 線 128.2 keV/ μm によるグロー曲線

-
- a. 首都大学東京
 - b. 量研機構放医研
 - c. 近畿大学
 - d. 純真学園大学

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 (MTA EK) in the past years in cooperation with BL-Electronics Ltd. 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. Due to delay in the development and manufacturing of the new instruments to be used, no beam times were used in FY2018 in the frame of the experiment No. 13H322. In the present report, the latest progress in analysis of former measurement data are summarized.

1. Background and objectives of the experiment

4.1. 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 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.

Other systems under development in MTA EK (the RadMag instrument in the frame of ESA's GSTP 6.3 RADCUBE programme, and the D3S-RadMag in the frame of a Hungarian ESA Task Force project, both targeting ESA's Space Situational Awareness optional programme) will employ silicon detectors with different thickness and connected in coincidence and anti-coincidence logic. With such system separate measurement of the energy spectra of the protons, electrons, alpha and heavier particles will be possible for space radiation.

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). Measurement data are also compared with the results of Monte Carlo simulations performed with the Geant 4 Radiation Analysis for Space (GRAS) tool developed by ESA. The results of the comparison are also used for validating our models for new telescope systems.

2. Summary of the previous years

In FY2016, measurements with 180 MeV/u He, 230 MeV/u Ne, and 230 MeV/u Si, in FY2017 with 180 MeV/u O, 230 MeV/u Ne, and 800 MeV/u Si ions were performed. The energy-deposition spectra obtained at higher angles of incidence were shifted towards higher energies (according to the cos-law), as expected. From the measurements performed with particles coming from behind (angle of incidence: 180°) the effective (self-)shielding thickness of the TRITEL instrument in might be estimated.

3. Activities and results in FY2018

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 ~1000–2000 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 (Fig.1).

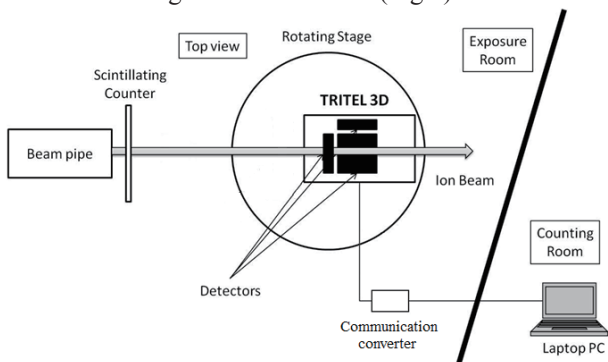


Figure 1 Schematic view of the setup for beam experiments in HIMAC

3.2. Progress made in FY2018

Comparison of measurement data with data from Monte Carlo simulations has also got underway. First comparisons were performed for beams from FY2013-15 with simplified TRITEL detector geometry. A fair agreement was found for 400 MeV/u C, 600 MeV/u Si and 290 MeV/u Ar, however there was a significant difference in the simulated and measured spectra for

230 MeV/u He and 400 MeV/u O. Interpretation of data is an ongoing work. Results are summarized in Table 1.

Table 1 Comparison of measured and simulated peak energies

Ion - energy	Peak E_{meas} (MeV)	Peak $E_{\text{MC-sim}}$ (MeV)
He (230 MeV/u)	0.67 ± 0.05	0.83 ± 0.01
C (400 MeV/u)	6.04 ± 0.02	6.1 ± 0.1
O (400 MeV/u)	10.2 ± 0.2	10.9 ± 0.2
Si (600 MeV/u)	28.5 ± 0.3	27.3 ± 0.3
Ar (290 MeV/u)	69.5 ± 1.5	67.3 ± 0.5

The simulated and measured spectra for C 400 MeV/u ion are also shown as an example in Fig.2.

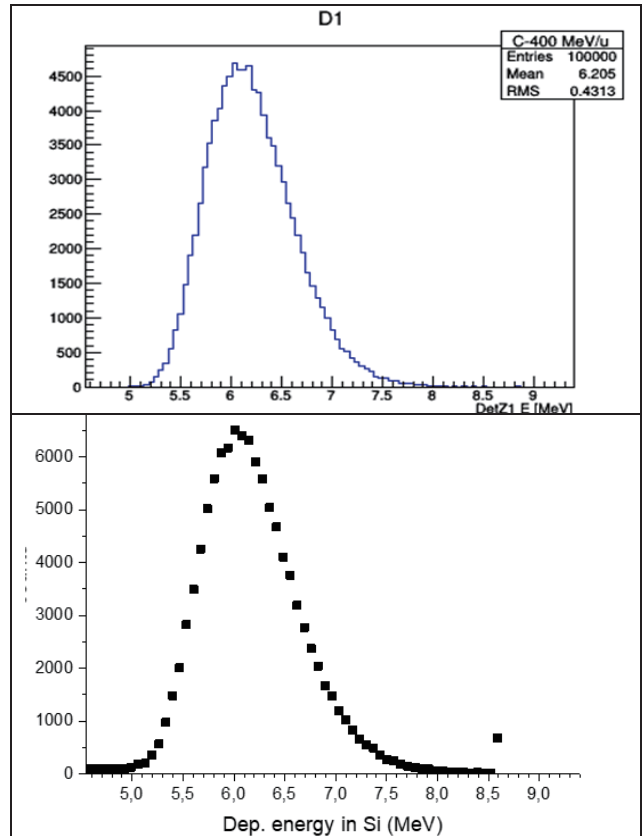


Figure 2 400 MeV/n C ion peak. Monte Carlo simulations (top) vs measurements (bottom)

^aMTA EK, ^bNIRS

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

(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, 齋藤拓也^a, 石井隼也^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) is developing the primary dose standard for particle radiation therapy. In the present study, we compared the calibration coefficients of absorbed dose to water in 290 MeV/u uSOBP and sSOBP carbon ion beams. 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、水カロリメータおよびグラフイトカロリ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、グラフイトカロリメータおよび水カロリ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。水カロリメータを用いて、炭素線治療に用いられる物理線量分布を模擬した SOBP (sSOBP) と、校正に用いる予定の平坦な物理線量分布を持つ SOBP(uSOBP) の中心における水吸収線量計測を行った。カロリメータによる吸収線量の決定後、同じくそれぞれの SOBP 中心の位置にファーマ形電離箱 (PTW 30013, Exradin A19) 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。

表1 SOBP の物理線量分布の違いに対する水吸収線量校正定数の比較※

電離箱	sSOBP	uSOBP
PTW 30013	53.97 (27)	54.03 (27)
Exradin A19	50.01 (25)	50.12 (26)

※熱欠損の不確かさが大きいため、熱欠損補正を含まない形で比較した。() 内は相対標準不確かさ。なお、表の値は水の熱欠損の補正を含んでいない。

アラニン線量計については、sSOBP の中心、uSOBP の中心、モノビームのプラトー領域の3種類のビームをアラニン線量計 (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

水カロリメータを用いて sSOBP, および uSOBP の中心における物理線量を決定し、電離箱線量計を校正した結果を表 1 に示す。いずれの電離箱においても校正結果に標準不確かさ以上の差は見られなかった。なお、表 1 の値は水の放射化学反応によって失われる熱量を考慮しておらず、最終的な水吸収線量校正定数は表の値より 4 ± 1 % 大きくなると見込まれる。来年度以降、熱欠損の評価に取り組み、より不確かさの小さい水吸収線量校正定数を決定する。

アラニン線量計に sSOBP の中心、uSOBP の中心、モノビームのプラトー領域で 10, 20, 30 Gy を照射し、校正曲線を求めた結果と、産総研で Co-60 γ 線を照射した結果を図 1 に示す。sSOBP と uSOBP は、ほぼ同じ校正曲線となっていることが分かる。プラ

トー領域では、SOBP よりも大きな応答を示してい

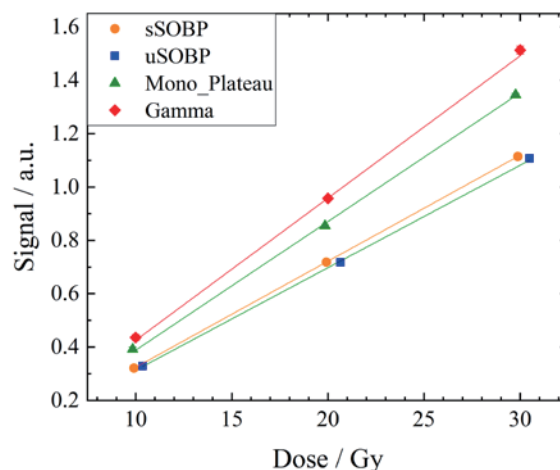


図1 アラニン線量計の炭素線水吸収線量に対

する。Co-60 γ 線に対する応答の比は、sSOBP, uSOBP, プラトー領域でそれぞれ 0.746, 0.721, 0.905 となった。これらの結果から、プラトー領域は SOBP 中心よりも LET 小さく、Co-60 γ 線は炭素線よりも LET が小さいため、LET に反比例して応答が変化していると考えられる。

今年度の成果として、アラニン線量計の応答が sSOBP, uSOBP の間ではほとんど差がないこと、プラトー領域や γ 線の照射も含め、LET に依存して応答が変化していることが確認された。これまではレンジシフトを用いて水等価厚を変化させて照射を行っていたが、今後は、実際の第 3 者出力線量評価サービスと同様に、固体ファントム中での照射を行う。

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

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 (18H341)

藤原健^a、古場裕介^b、三津谷有貴^c、中村吏一郎^d、辰本隆太^d、前畑京介^d
T. Fujiwara^a, Y. Koba^b, Y. Mitsuya^c, R. Nakamura^c, R. Tatsumoto^d, K. Maehata^d

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線を用いたがん治療は、放射線治療の中でも深部の治療等に適した副作用の少ない治療法である。一方、重粒子線治療は従来の放射線治療と比べ、その局所的に高い線量故に、少しでも狙った位置から照射位置がずれると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一般的に使用されている。これは重粒子線のブラッグピーク付近の高 LET 領域では、その高いエネルギー密度ゆえに、気体検出器以外の放射線検出器ではクエンチ現象と呼ばれる効果により、応答の線形性が失われるためである。一方、電離箱には測定時間、空間分解能に課題があり、線形性を維持したまま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。

また、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が生まれることがあり、問題となっていた。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と応答速度を有しつつ、線量測定において LET 依存性がなく線形性のある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。また、増幅型のガス検出器は放電によるノイズ混入や損傷が問題となるが、本年度は Glass GEM 基板の性能向上に取り組み、電極の形成プロセスを見直すことで、図 1 に示すように従来の Glass GEM と比べて電極が平滑になり増幅度と安定性が大幅に向上した。

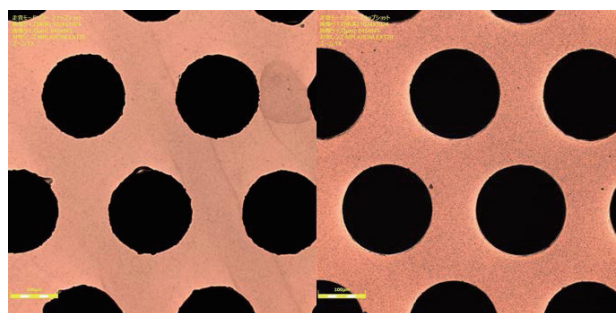


図 1. 従来型の GlassGEM の電極(左)と平滑度向上し、安定性も向上した改良型 Glass GEM の電極(右)

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。本年度はガスチャンバーの材料にガラスエポキシを採用し、3D プリンタで造形した部品等を組み合わせることで、軽量かつガスを密封可能な新しいガスチャンバーを開発した。(図 2)



図 2. 改良した密封型・軽量ガスチャンバー

3. 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、4 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。フラグメントテールの線量も標準電離箱と同等の測定結果が得られるようになった。

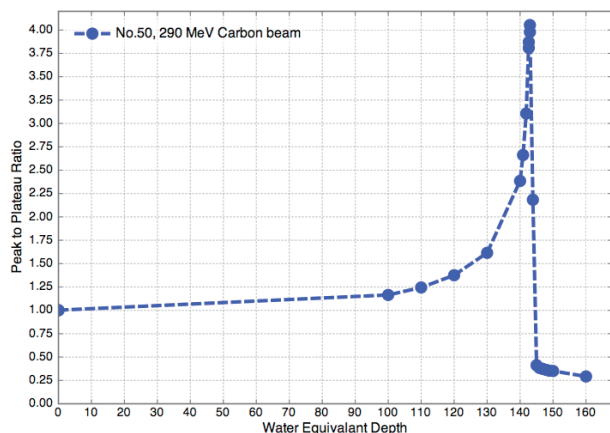


図 3. 290 MeV/u 炭素線のモノピークの測定結果。Scintillating Glass GEM でもピーク・プラトー比が 4 を越えるという値を示した。

また、図 4 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。昨年度までは 100 ms 積分が限界であったが、改良した Glass GEM 基板によってゲインが向上し、10 ms 積分 100 fps で高速に線量分布

が測定可能になった。スポットスキャン治療の 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。

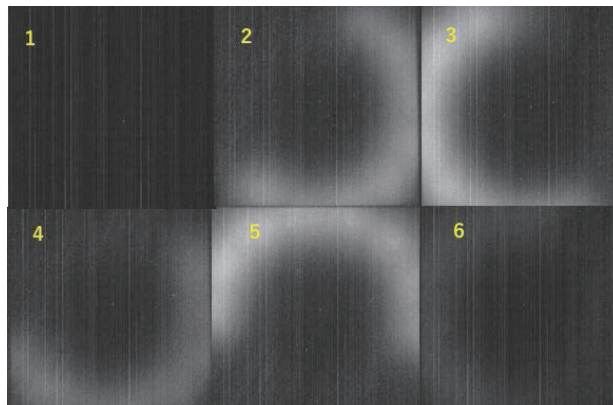


図 5. 本研究で開発した Scintillating Glass GEM 検出器を用いて、ワブラー磁石を用いて回転させたビームを 100 fps で動的に捉えることに成功した。

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ャン法においては、SOBP ではなくモノエネルギーのピークを高速でスキャンしているため、ブラッグピークの測定が必要である。こうした目的のためにもブラッグピークを正確に再現できるような二次元線量計の開発が必要であるため、今後はガスの組成を見直して He 等のガスを用いて測定することを考えている。

また、治療現場にはガスポンベを持ち込むことは望ましくなく、チャンバー内のガスを密封した状態でのオペレーションが求められるため、密封チャンバーの開発に取り組んだが、ガスチャンバー本体からのアウトガスによりゲインが低下するという別の問題も出てきた。これまでの測定結果からガスフローの状態では十分な性能がでているので、ガスチャンバー内のジオメトリーはそのままとし、今後はガスチャンバーの材質を PEAK 材等のアウトガスの少ない材質に変更して一日でも早い実用化を目指していく。

- a. 産総研、 b. 放医研、 c. 東大、 d. 九大

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
(18H349)

藪 美智^a、青木 茂樹^a、山本 紗矢^b、伊代野 淳^b、小平 聡^c、他 GRAINE collaboration^{d-f}
M. Yabu, S. Aoki, S. Yamamoto, A. Iyono, 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

我々は気球搭載型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）は極めて高い空間分解能 ($<1\ \mu\text{m}$) を持つ三次元飛跡検出器で、ガンマ線に対して優れた角度分解能を実現できる。名古屋大学の乳剤製造装置を用いて開発した新型原子核乾板は、従来品の約 2 倍の対最小電離粒子感度を持ち、GRAINE 計画の 2015 年および 2018 年の豪州気球実験において使用されている。

気球高度ではガンマ線の他に地上で観測できない一次宇宙線が観測できる。本研究は、原子核乾板に入射した荷電粒子飛跡の電荷識別のための較正データを取得し、電荷識別能力を評価することを目的とする。

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、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) 化合物やテトラズリウム (Tz) 化合物をいろいろな濃度で添加した乳剤を製造し、支持体となるプラスチックベースに塗布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。

水素、ヘリウム、炭素については生物照

射室でのビーム照射でデータ取得に成功したが、リチウム、ベリリウム、ホウ素については、物理・汎用照射室 SB2 において、炭素ビームからの単色二次ビームとして照射することでデータを取得することができた。

名古屋大学の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。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。

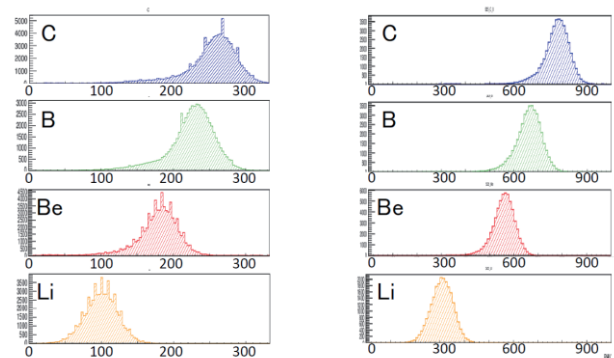


Fig.2 未増感乳剤+Rh 少の PHV 分布
(左)フィルム1枚から得た PHV 分布
(右)貫通した各飛跡に対してフィルム3枚から得た PHV 分布

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る。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.3 右に示す。

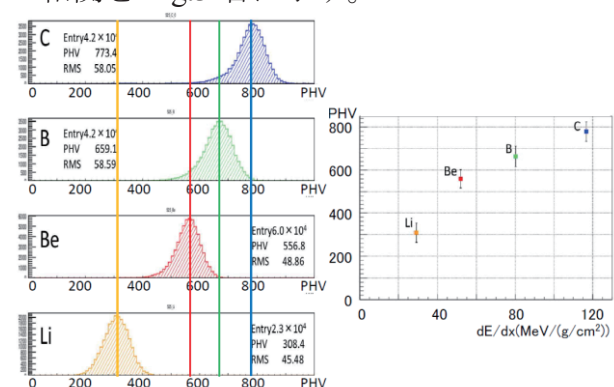


Fig.3 (左)フィルム3枚から得た PHV 分布
(右)PHV 分布のピークとビームの dE/dx の相関

1種類の乳剤の貫通フィルム3枚だけから得られる PHV 情報だけでは 68% (1σ) の収集効率を確保しようとした際に隣接核種の 10% 程度の混入が避けられない。これに対して、別の独立な3枚からの情報を加えることで隣接核種からの混入率を半減させることができる。Fig.5 に、減感率の異なる乳剤によるフィルム3枚からの情報を加えて二次元分布にした図を示す。

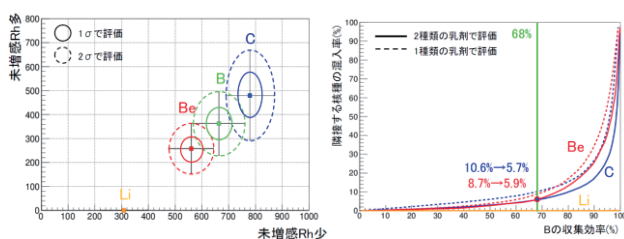


Fig.5 未増感乳剤+Rh 少の PHV 分布
(左) Rh 化合物の添加濃度が少なめのフィルムと多めのフィルムの PHV 二次元分布
(右) 二次元分布に基づくホウ素の収集効率と隣接核種の混入率

3. 今年度の研究内容

Fig.3 右の PHV 分布のピークとビームの dE/dx との相関の傾きは、少しずつ緩やかになっているが、曲線の傾きが飽和する変曲点を確認するため、炭素 400MeV/u に加えてネオン 400MeV/u および珪素 490MeV/u のビーム照射を生物照射室にて行った。今年度の照射では CR-39 を各チェンバーに2枚ずつ搭載し、原子核乾板の PHV とエッチピットサイズを同期させ、原子核核種をより確実に同定することを狙っている。

また、2018 年 4 月に実施した豪州気球実験において、本研究で有用性が確認された感度コントロールを施した複数種類のフィルムと CR39 を組み合わせた少量のテストチェンバー「重粒子チェンバー」をパラサイト的に実装し、高度 35~38km の高度で約 14.7 時間のフライトに成功した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

2018 年 4 月の豪州気球実験に実装した「重粒子チェンバー」用いたフィルムと 11 月に生物照射室でビーム照射を実施したチェンバーに用いたフィルムは、同じ乳剤を使用して感度コントロールを施したフィル

ムであるが、現像後のフィルムを観察すると部分的にカビの孢子や菌糸のようなものが写っており、通常の設定では系統的なデータ収集が困難な状態となっている。これらに対しては解析可能なデータを取得するための条件出しや処理を進めている。

ともに照射した CR-39 については、エッチングを行い、エッチピットサイズを計測した。照射ビームの z^2/β^2 に対するエッチピットサイズ (長径-短径 $< 0.5 \mu\text{m}$) を昨年度照射の 350MeV/n のデータと共に Fig.6 に示す。照射ビームの z^2/β^2 によりエッチピットサイズが異なるため、同じチェンバーに組み込んだ原子核乾板の PHV とエッチピットサイズを組み合わせ、より確実な原子核核種の同定ができると考えられる。

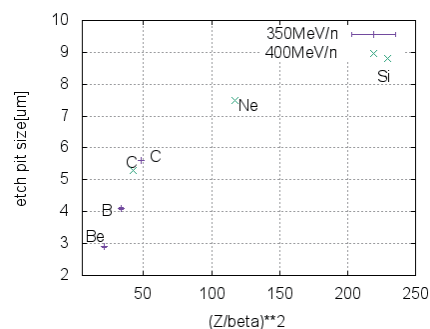


Fig.6 CR-39 で計測された重粒子ビームのエッチピットサイズの荷電依存性 (2017 年照射:350MeV/n, 2018 年照射:400MeV/n)

感度コントロールを施したフィルムは異なる薬品の添加などを伴うため、防腐材などの処方従来品とは異なり、カビに対する耐性が異なっていた可能性が疑われる。2017 年照射実験まで使用したフィルムも基本的には同じ乳剤から製作しているが、あらためて当時の解析写真を再チェックしてみると、わずかながら、同様の兆候が確認できる。

すべてのフィルムが同じような損傷を受けているわけではなく、フィルムによって差があるため、それらを分析し原因の洗い出しを行い、再発防止対策を講じた上で、あらためてのテスト計画を再検討したいと考えている。

- a. 神戸大学 b. 岡山理科大学 c. 放医研
d. 愛知教育大 e. ISAS/JAXA f. 名古屋大

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 (18H350)

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 carbon-ion beam of 100 MeV/u from HIMAC, and DDXs have been determined for p-, d-, t-, ³He- and ⁴He-production reactions on two targets of ¹²C and ²⁷Al. Measured angles were ranging from 30 to 120 degrees.

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 conduct experiments for energy-angle double- differential cross sections (DDXs) of charged particles induced by 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 made measurements for He-induced reactions at 100 and 230 MeV/u, and determined DDXs for emitted light ions from protons to α particles by using newly developed dE-E counter telescopes consisting of two Si-semiconductor-detectors, GSO(Ce) and PWO scintillators. Thanks to high energy resolutions of Si detectors, good particle identification for He isotopes were achieved. On three target nuclei, DDXs were determined at laboratory angles from 30 to 90 degrees.

3. Research of this year

We have started DDX measurements with carbon-ion beams. The beam energy was 100 MeV/u.

Experimental setup was prepared as, we prepared a vacuum chamber and detectors, and installed them at the PH2 beam line. Measurements of DDXs were carried out with a 100-MeV/u C- ion beam and targets of ¹²C, and ²⁷Al. 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 C-ions at downstream of the chamber.

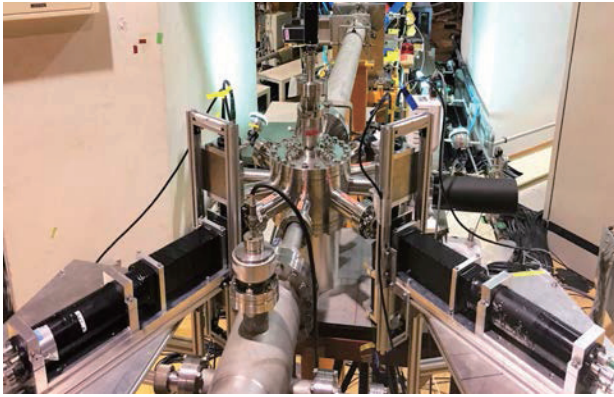


Fig. 1 Experimental setup at PH2.

We obtained DDX spectra for 100-MeV/u C induced reactions on ^{12}C , and ^{27}Al targets in terms of emitted particles of p, d, t, ^3He and ^4He . Preliminary DDX spectra of $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, \text{dx})$ and $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, ^3\text{He x})$ reactions at 100 MeV/u are shown in Fig. 2 and 3, respectively. Calculation results with INC-ELF and QMD are also shown for comparison. These calculations underestimate high-energy part of ^3He spectra.

3. Summary

We finished measurements with alpha beams and started with C-ion beams. By using scintillator detectors and a vacuum chamber, we performed measurements for charged particle production DDXs with a 100-MeV/u C beam on ^{12}C and ^{27}Al targets. DDXs were obtained for produced particles from protons to ^4He ions. INC and QMD calculations agree with present DDXs.

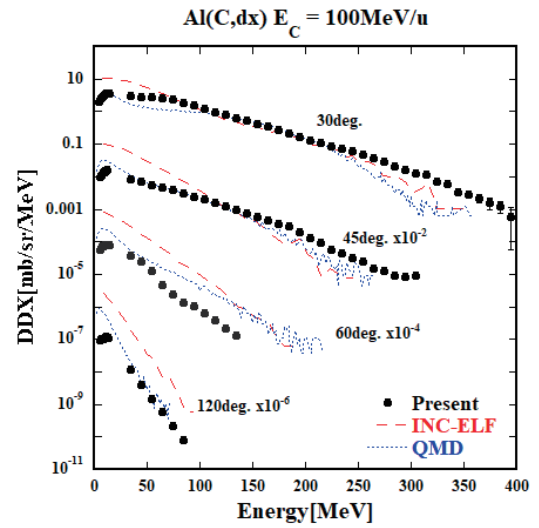


Fig. 2 Preliminary DDX spectra for the $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, \text{dx})$ reaction at 100 MeV/u. Lines are INC-ELF and QMD calculations.

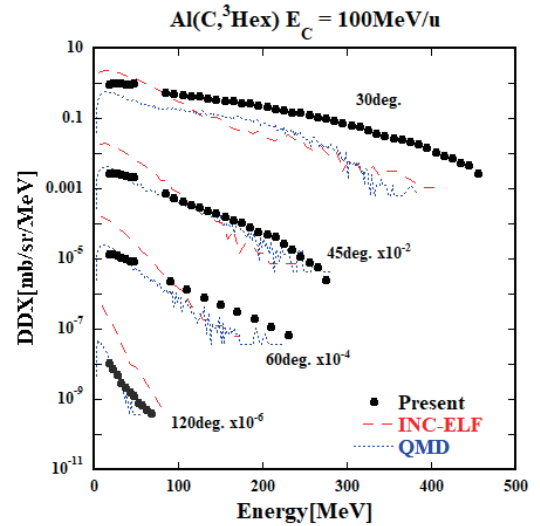


Fig. 3 Preliminary DDXs for $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, ^3\text{He x})$ reaction at 100 MeV/u.

-
- ^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

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、河村一朗^a、岡田豪^b、古場裕介^c、中内大介^d、加藤匠^d、藤本裕^a、
河口範明^d、柳田健之^d、浅井圭介^a

M. Koshimizu^a, I. Kawamura^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 $\text{Y}_5\text{Al}_3\text{O}_{12}$ (YAG) crystals. TL was measured after irradiations of gamma-ray at different doses and energetic ions at 10 Gy of water equivalent quantity. The observed TL is attributed to the transition at Ce^{3+} ions. In the glow curves, the relative intensity of the glow peak at high temperature decreased with LET while increased with gamma-ray dose. This opposite trend in the TL glow curve strongly suggests that the TL properties do not depend solely on the time-integrated excitation density but on the dynamics of the excited states.

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

本課題は一昨年度から開始されたものである。昨年度までには、いくつかの蛍光体を対象とした研究を行った。 Ce をドープした LiCaAlF_6 単結晶（トクヤマ社にて製造）では、 He 照射に対する熱蛍光グローカーブにおいて、binary filterを用いてLETを変化させて照射を行うと、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。H照射においても同様の結果が得られており、現在、定量的な解析を進めている。

さらに、酸化物を対象として、 YAG:Ce

についてもその熱蛍光挙動の解析を進めた。異なる Ce 濃度の YAG:Ce について、異なる LET での照射後の熱蛍光グローカーブを測定した。LiCaAlF₆ ほど顕著ではないものの、異なる温度でのグローピークの相対強度について、LET 依存性が観測された。具体的には、高い LET では、高温側のグローピーク強度が相対的に高かった。この傾向は、LiCaAlF₆ の場合とは逆であった。

3. 今年度の研究内容

今年度には、昨年度に引き続き、塩化物およびガラスからなる蛍光材料の熱蛍光特性の LET 依存性を調査した。アニオンとしてフッ素・塩素・酸素を選択し、それらにおける LET 特性の相互比較を試みた。さらに、ガラス材料においては、ホウ素を主成分として含有するものを選択した。これは、¹⁰B の(n,α)反応を用いた熱中性子計測の可能性を検討するためである。(n,α)反応を用いた場合には、α線や ⁷Li によるエネルギー付与による電子励起により、熱蛍光の前駆状態が生じると想定されるためである。

さらに今年度には、YAG:Ce について、⁶⁰Co ガンマ線源を用い、その熱蛍光グローカーブの線量依存性について調査した。この線量依存性と、重粒子線照射による LET 依存性とを比較することにより、高 LET での熱蛍光特性発現につながる励起状態ダイナミクスについての知見を得る。

4. 今年度の研究成果と解析結果

YAG:Ce では、異なる Ce 濃度の試料を対象とした解析を行ったところ、高い Ce 濃度の試料ほど、LET 依存性や線量依存性がほとんど見られないことが明らかとなった。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。低い Ce 濃度の試料では、高 LET で高温側の

グローピークの相対強度が高くなったが、ガンマ線による線量依存性では、高線量ほど高温側のグローピーク温度は低いという結果が得られた。付与されたエネルギー密度に対する依存性に、正反対の結果が得られたこととなる。これは、以前に報告した LiCaAlF₆:Ce についての結果とは相反するものである。

均一に線量を増大させることと、LET を増大させることでは、時間積分値としての励起状態生成密度は、ともに増大することとなる。LiCaAlF₆:Ce では、このことを利用し、電子正孔対の拡散距離を求めた。それに対し、YAG:Ce では、このような時間積分値としての励起状態生成密度では、熱蛍光特性は一意的に決定されないという結果となった。このことは、YAG:Ce においては、時間の関数としての励起状態生成密度が重要であることを意味している。どのような時間スケールでのダイナミクスが、この相反する依存性の原因であるのかについては、ガンマ線照射下での、秒～分での線量率依存性を解明し、その依存性を基に議論を進めていきたい。

一方、ホウ素を含有したガラスにおいては、顕著な LET 依存性は観測できなかった。このことはむしろ、¹⁰B を主成分とした当該材料の中性子検出用熱蛍光材料としての有用性を示唆するものであるため、その方向での材料開発を進める。

-
- a 東北大学大学院工学研究科
 - b 金沢工業大学
 - c 放射線医学総合研究所
 - d 奈良先端科学技術大学院大学

Radiation damage mechanism at molecular level approached with physicochemical technologies (16H358)

N. Ludwig¹, Q. Raffy¹, T. Kusumoto², T. Yamauchi³, R. Barillon¹, S. Kodaira²

Abstract: This report summarizes the results obtained on the radiolysis of water and biomolecules. The kinetics of hydroxyl radical yield were determined under medium and high-energy carbon ions, completing a systematic study with LET. The study of phenylalanine radiolysis was completed, and yields of hydroxyl radical were determined, together with that of phenylalanine radiolysis products along the path of a high-energy carbon ion. Radiolysis of several model proteins was studied, both as concentrated gels and diluted solutions.

Introduction

As part of this project, many experiments were done, between October 2016 and June 2018, with a total of 15 HIMAC beam-times. These experiments focused on the study of water radiolysis, as well as on the fate of phenylalanine, an aromatic amino-acid and model proteins under ion-irradiations. The main results from the experiments of June 2018 and from that of February 2018 not already presented in the previous Himac annual report are summarized below. Previous results (2016-2018) are briefly summarized for each topic.

Results and discussion

Water radiolysis: Among reactive species formed by water radiolysis, hydroxyl radical HO^\bullet , is the most potent one in oxygenated medium. This is why our team wanted to systematically study its radiolytical yield, that is the number of HO^\bullet formed compared to the energy deposited, under various ions irradiations.

During the course of this project, we were able to reconstruct the kinetics of HO^\bullet radiolytical yield, using a specific chemical probe, based on a coumarin scaffold. These kinetics were obtained in the very same conditions under medium energy alpha particles and protons, between 7 and 1400 ns. The last beam times allowed us to complete these results with high energy protons and carbon ions, and medium energy carbon ions. For these experiments, specific irradiation flow cells were developed and used.

These experiments resulted in a unique set of data, with systematic determination of the HO^\bullet yields at various times after passage of an ion, and on a wide range of Linear Energy Transfer (LET) (Fig. 1, data at 72 ns). A paper covering all the data obtained for hydroxyl radical is currently under redaction.

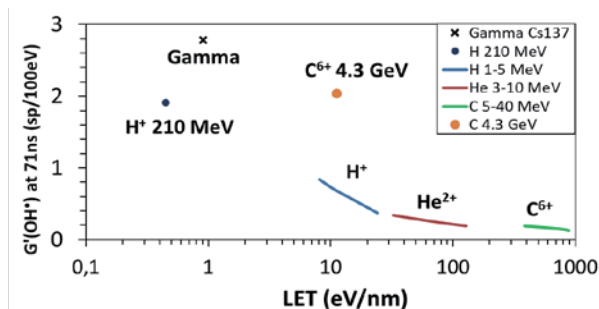


Figure 1. Representation hydroxyl radical radiolytical yield at 71 ns, with respect to LET of various particles used, including gamma rays and 210 MeV protons. Similar results were obtained from 7 to 1400 ns.

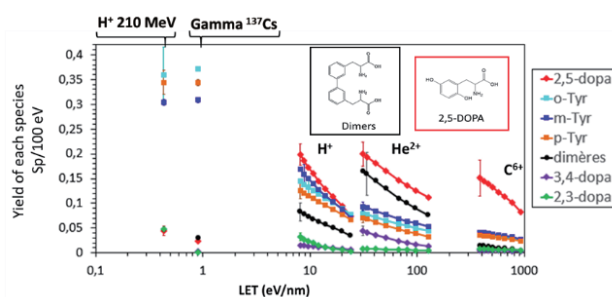


Figure 2. Yields of phenylalanine radiolysis products measured under irradiation by several ions of various energies and gamma rays. Inset: Products of radiolysis of phenylalanine formed specifically under ion-irradiation

Radiolysis of an amino-acid: We had previously thoroughly studied the radiolysis of phenylalanine, an aromatic amino-acid under medium energy protons irradiation, with an exhaustive identification of all the radiolysis products formed. We performed similar experiments under medium energy carbon ions, and alpha particles, to study the mechanism of formation of products and their systematic evolution with LET. With the last results, we showed that two products, dimers and 2,5-DOPA are specific to ions, and that their formation is strongly correlated to the LET of the particles (Figure 2).

During the beam time of June 2018, an experiment was also performed to measure both hydroxyl radical yield and phenylalanine radiolysis products yields along the track of 400 MeV/nu carbon ion in water. To do so, circulating solutions of coumarin, phenylalanine were irradiated sequentially. The energy of the carbon ions was gradually lowered with high-density polyethylene (HDPE) blocks mimicking water. This allowed

irradiation by carbon ions of energies ranging from 4.7 GeV (LET 11 eV/nm) to 570 MeV (LET 44 eV/nm).

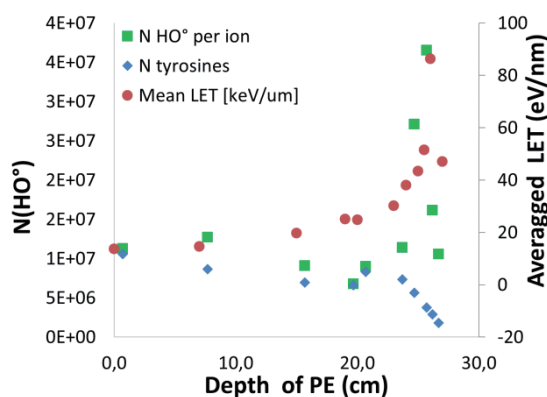


Figure 3. Representation of the number of HO \cdot (green squares) formed per carbon ion, measured as a function of HDPE thickness, together with the total number of tyrosines (blue diamonds) formed by carbon ion and the average LET (red circles) measured with CR39.

With increasing HDPE thickness, the number of fragments of carbon ions is expected to increase, as during medical treatment when carbon ions pass through healthy tissues to reach the tumor. In October 2018, a complementary experiment was performed, with low fluences CR39 irradiations, after the same layers of HDPE, allowing determination of the energies and the LET of the particles and the averaged LET.

This gave a unique set of data (Figure 3), in which we have together the physical dose (average LET), the chemical efficient dose (HO \cdot) and the number of damages to a biomolecule (Phenylalanine radiolysis products). The influence of the fragments in the chemical dose could be important, as they have much lower LETs than carbon ions, and needs to be studied further.

Radiolysis of proteins: Previous experiments had been performed on myoglobin, a small protein containing a heme, which is a cofactor consisting of an iron porphyrin. Last experiments were performed on other model proteins, in order to assess the generality of the observed phenomena, and to study the influence of protein secondary structure.

The effects of ions radiolysis were studied first on diluted aqueous solutions of proteins, at various scales. Secondary structures of the proteins were measured as a function of dose deposited, and chemical modifications of the protein were analyzed through LC-MS experiments. For every protein studied, specific patterns could be observed.

Among the proteins studied, the most striking results are the one obtained with myoglobin and apo-myoglobin. Apo-myoglobin is the exact same protein as myoglobin, but in which the heme has been

chemically removed. In the case of myoglobin, the most important effect of radiolysis detected was covalent coupling of the heme to the protein. Almost no oxidation could be detected, contrary to what is observed in most proteins, whatever the nature of the ionizing radiation. And indeed, apo-myoglobin, when irradiated in the exact same conditions as myoglobin, underwent numerous hydroxylations. This shows that the heme could have a “protecting” effect towards radiolysis of the protein, at least towards its hydroxylation. The same behaviour was observed with protons, alpha particles and carbon ions.

As proteins are highly concentrated in the cell, concentrated protein gels (30 % w/w) were also irradiated, to study the “direct effects” of the ions on the proteins structures. These protein gels were developed by IPHC team in a manner that protein secondary structures remain unaffected in the pristine samples. They were irradiated by various ions, and their infrared spectra were recorded online, sequentially with the irradiations. Secondary structure of the samples were extracted from the infrared data, and the modifications induced by radiolysis could be measured. Five proteins were studied, chosen according to their secondary structures. For all the proteins, very consistent results were obtained, showing that ions induce strong modifications of the structure of the proteins, leading to a new defined structure rather than destruction of the biomolecule. Alpha helices are particularly sensitive to ion irradiation compared to beta structures.

Conclusions and prospects

In the course of this Himac proposal, we have determined the kinetic of HO \cdot radiolytical yield as a function of LET for various ions with a unique scavenging molecule, allowing a systematic description. These data will be useful for Monte-Carlo simulation of the water radiolysis under ion irradiation. To go further, we would like to measure the yields at shorter time scale, to go closer to the ion track. This could be done using another scavenger, much more soluble than coumarin in water, and will be tested in the next Himac proposal.

As for the proteins, we want now to determine the influence of the direct effects of ions on the behavior observed in the concentrated gels. To do so, studies of the radiolysis with respect of the water content of the sample need to be performed.

Last but not least, we want now to study the radiolysis of small peptides, to try to bridge the gap between the results obtained with a single amino acid and those with proteins.

-
- 1) IPHC/CNRS
 - 2) NIRS/QST
 - 3) Kobe Univ.

Calorimetry of Heavy Charged Particle by superconducting transition edge sensor

(16H360)

大野雅史ⁱ、スミスライアンⁱ、中田直樹ⁱ、三浦義隆ⁱ、池田時浩ⁱⁱ、坂間誠ⁱⁱⁱ、松藤成弘ⁱⁱⁱ、ほかM. Ohnoⁱ, R. Smithⁱ, N. Nakataiⁱ, Y. Miuraiⁱ, H. Takahashiⁱ, T. Ikedaⁱⁱ, M. Sakamaⁱⁱⁱ, N. Matsufujiiⁱⁱⁱ, *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 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。

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 spektrometers 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で構成される重粒子線吸収部 ($0.5\text{ mm}\times 0.5\text{ mm}\times 0.3\text{ mm}$) 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した。なお TES を流れる電流は磁気変化に変換され、 100mK 以下に冷却されるコールドステージ上の TES 素子近傍に配された SQUID アレイにより増幅され出力される。

2. 昨年度までに得られている結果

2017年2月に 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 イオン入射による TES の信号応答検出に成功している。ただし、この実験においては、入射したイオンが TES の重粒子吸収体部以外、および吸収体部を貫通してその背後にある超伝導薄膜温度センサ

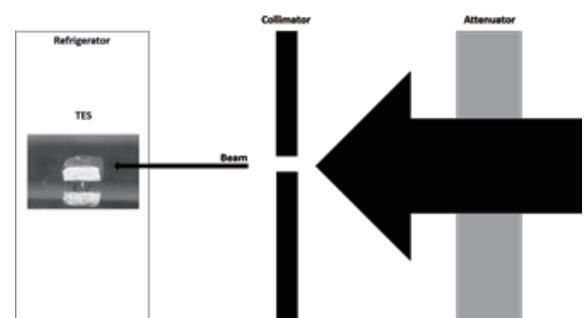


図 1 : PH2 ビームポートにおける炭素線入射ビームがエネルギー減衰板およびコリメータを通過して TES に至るビーム入射体系

部に到達し、それに伴うノイズが災いして検出特性を大きく劣化させていた。

3. 今年度の研究内容と成果

今年度は吸収体部を貫通した粒子線が、超伝導薄膜温度センサ部に当たることによるノイズ発生を防ぐため、重粒子ビームを検出素子基盤に対して垂直方向から照射する従来の方式を改め、吸収体部側面からビームを照射するように、検出素子の配置体系を見直すと共に、重粒子線が吸収体部のみに照射されるように重粒子ビームは冷凍機の入射窓手前にて1mm 径のタングステンコリメータを用いてコリメートされる入射体系を新たに構築した。図1にPH2ビームポートにおけるTESへの炭素ビーム入射体系を示す。2018年12月に前回と同様のTES検出素子を用いてヘリウムおよび炭素ビーム（共に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。本稿では、このうち炭素ビームの照射結果について述べる。

4. 今年度の研究成果と解析結果

炭素ビーム照射において、アルミニウム製減衰器の厚さが5.5mm 以上の場合に信号が検出されなかった。そのため減衰器が無い場合、減衰器厚がそれぞれ3.0mm、4.0mm、4.5mm、5.0mm、5.2mm の場合の信号波形を収集した。

検出器の熱容量が小さいため、重粒子入射による温度上昇が超伝導転移領域を飛び越えて完全な常伝導状態に移行して、信号が一時的に飽和した波形が観察された(図2参照)。この場合、飽和時間が検出器への入射エネルギーの大きさを反映するため、本研究では入射信号の飽和時間を解析し、その飽和時間を持つイベント数の合計が1になるように標準化して形成したヒストグラムを図2に示す(減衰器厚が0, 3, 5.2mm 時のみ記載)。減衰器が無い場合と3.0mm、5.2mm の減衰器を入れた場合のそれぞれの飽和時間のヒストグラムを比較すると、減衰器の厚さが増すごとに飽和時間自体の増加とピーク部の幅に広がりが見られた。減衰器が無い場合のピーク

部の幅は、前回のHIMAC照射実験時と比べて格段に先鋭化しており、すなわちTES検出器のエネルギー弁別特性が大幅に向上したことが確認された。これは冷凍機システムの機械振動抑制に努めたこと、そして重粒子ビームがTESの重粒子吸収体部のみに照射され、かつ粒子線が吸収体部を貫通し検出器の超伝導薄膜部に入射するのを抑制できるように入射体系を改善し、ノイズ低減に図ったことによるものと考えられる。

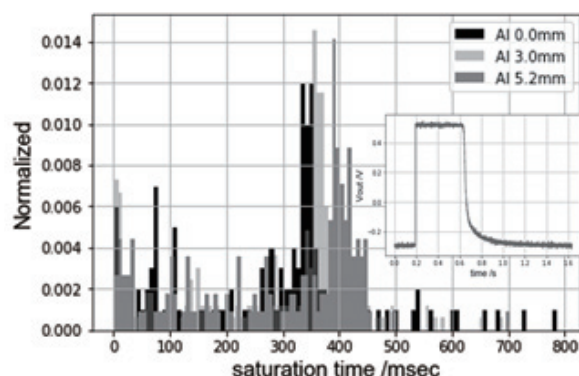


図2：TESにより検出されたCイオンの入射応答波形におけるアルミ減衰板厚と飽和時間の分布

本実験結果より、入射応答における飽和時間が減衰器の有無や厚さに依存することが確認された。減衰器の厚さ調節により入射ビームのエネルギーがブラッグピークに近づくほど飽和時間が増大しており、TES検出器における重粒子線の吸収線量を正確に反映していることが明らかとなった。また、減衰器の厚さが増大するほど、飽和時間のピークの広がりも増大することが確認された。これは減衰器内での重粒子とアルミニウムの相互作用のばらつきの大きさが影響しているものと考えられ、今後より詳細な解析により、重粒子と物質の相互作用における精密物理パラメータの導出把握、ち密かつ定量的な物理現象の理解をもたらしうるものと期待される。

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, 増岡翔一郎^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}, Jongwon Hwang^A, 遠藤 史隆^G

K. Kawata^{A,B}, S. Ota^A, M. Dozono^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}, Jongwon Hwang^A, Fumitaka Endo^G

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, Tohoku University^G

Abstract

The charge exchange reaction from Iron is one of the most important topics in nucleosynthesis in the supernova explosion.

That reactions are expected to occur in the high-temperature circumstance. The high temperature circumstance is corresponding to the excited state. But it is impossible to use excited state for target because of short life. We will perform that reaction study by using inverse kinematics with long-life excited state (isomer) beam.

In this study, we are aiming at studying systematics of isomer beams by using projectile fragmentation reaction by changing the momentum transfer, incident angle and projectile nuclei. The ratios of isomeric states in the beams were measured by using fragmentation from ⁵⁸Ni, ⁵⁹Co and ⁸²Kr.

研究背景

重い原子核の元素合成過程の解明は物理における課題の一つである。超新星爆発過程における元素合成過程では鉄周辺核からの電子捕獲過程が重要であり、遷移強度のエネルギー依存性を研究する必要がある。超新星爆発時には高温状態下での電子捕獲過程が進行する。高温下での原子核は有限の励起エネルギーを持つことが期待されるため、励起状態からの電子捕獲過程が重要となってくる。これまで荷電交換反応を用いて電子捕獲過程の遷移強度分布が導出されてきたが、基底状態からのみであり、励起状態からの遷移については実験的な情報がない。そこで、高温状態に対応する励起状態からの荷電交換反応の遷移強度を実験により直接決定し、理論モデルが再現すべき指標を与えることが研究全体の目的である。

一般的に励起状態の原子核の寿命は非常に短く、標的として利用する順運動学での実験が困難である。そこで本研究では比較駅長寿命な励

起状態である核異性体(アイソマー)に着目し、逆運動学でのアイソマーをビームとする核反応実験を実現することを目指して、核破碎反応によるアイソマビーム生成の生成機構を解明する。

このようなアイソマーの候補として

⁵²Fe(12⁺, *Ex* 6.9 MeV, 半減期 46 s) ⁵³Fe(19/2⁻ *Ex* 3.0 MeV 半減期 152 s) ⁵⁴Co(7⁺, *Ex* 0.7 MeV 半減期 89 s)などがあげられる。

アイソマー比 $R = (N_{\text{isomer}} / (N_{\text{ground}} + N_{\text{isomer}}))$ をコントロールしたアイソマービームを効率的に生成するために、本研究では、①運動量移行[1]②入射核のスピン③質量欠損[2](入射核の質量と破碎片の質量差)の依存性を確認し、最適な条件を探る。

実験概要

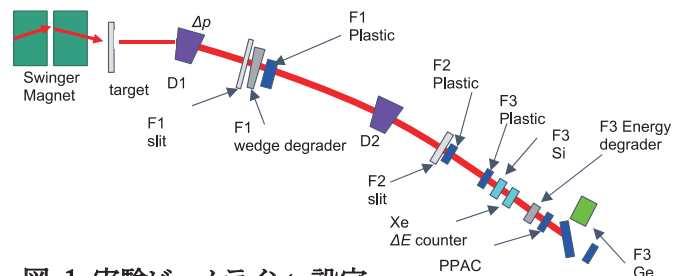


図 1 実験ビームライン 設定

2017 年度の 16H362 実験では R の入射核種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 ⁵⁸Ni、⁵⁹Co、⁸²Kr からのアイソマー生成実験を行なった。⁵⁸Ni に関しては入射角度を 0° から 1° まで変え、それぞれの角度に対して縦運動量移行を変化させた。図 1 は SB2 コースにおける実験ビームラインの設定を示す。スィンガーマグネットによって入射角度をつけ、ターゲットに入射し、出てきた破碎片を 2 台の双極磁石で分離、識別した。破碎片のうち ⁵²Fe の周辺核のみをプラスチックストッパーに止め、出てくるガンマ線を Ge 検出器で検出した。

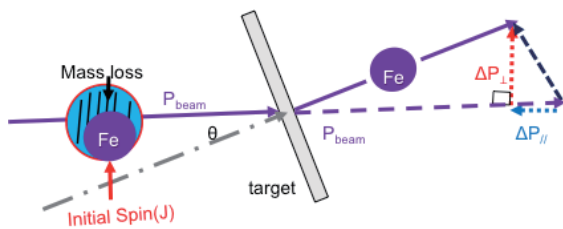


図 2 運動量移行方向の定義

図 2 では運動量移行の方向を定義する。①の運動量移行の依存性を確認するために、破砕片の運動量を選び、縦運動量移行 (ΔP_{\parallel}) を制御し、入射角度を変えることで横運動量移行 (ΔP_{\perp}) を破砕片に付与した。また②の入射核のスピンの依存性を確認するために ^{59}Co ($7/2^-$) を利用する。③の質量欠損は ^{58}Ni 、 ^{59}Co 、 ^{82}Kr の質量の差の依存性を確認した。

結果

図 3, 4 は 2017 年度の R と縦運動量移行と横運動量移行の依存性を示す。

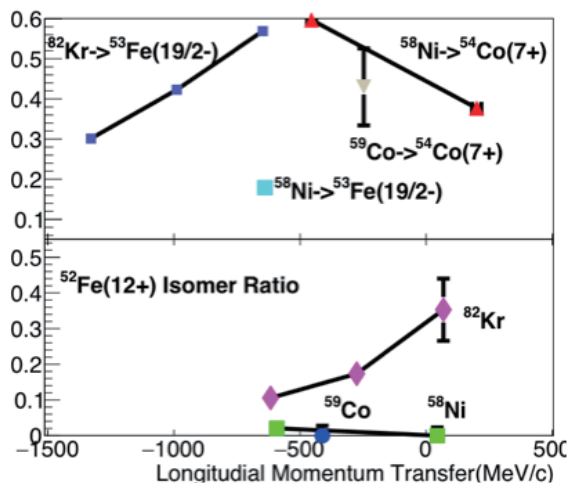


図 3 R の縦運動量移行依存性

上図の縦軸が ^{54}Co ($7+$)、 ^{53}Fe ($19/2^-$) の各アイソマーの R を示し、下図が ^{52}Fe の R を示し、横軸が縦運動量移行を示す。これは R の縦運動量依存性を示している。 ^{59}Co と ^{58}Ni からの ^{54}Co ($7+$) の R は誤差の範囲内で一致し、有為な差はみられなかった。質量欠損はそれぞれの核種の R に対して大きな依存性を示した。

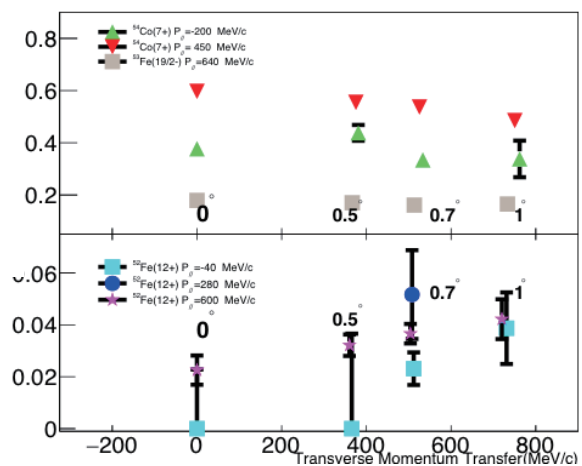


図 4 R の横運動量移行依存性

図 4 は上図が $0-1^\circ$ まで入射角を変えた時の ^{54}Co ($7+$)、 ^{53}Fe ($19/2^-$) のある運動量条件における各アイソマーの R を示し、下図が ^{52}Fe のある運動量条件での R を示す。横軸は角度を運動量移行に直した値を示す。同じ縦運動量移行の場合には予想したような依存性は見られず、縦運動量と異なり劇的な R の変化はなかった。

今後の実験計画

2018 年度実施予定の実験では、 ^{58}Ni を入射核として、今まで見ていた中心運動量から見て小さい運動量だけではなく、大きい運動量から R の縦運動量移行依存性を議論し、各点における入射角度を変えることで横運動量移行の依存性を調べる。また、入射核が ^{59}Co の場合の他のアイソマーに対する R の運動量移行依存性も同様に調べる予定である。

参考文献

- [1] W.-D. Schmidt-Ott *et al.* Z. Phys. A **359**, 215-219(1994).
- [2] M. De Jong *et al.* Nuclear Physics A **613** (1997) 435-444]

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、濱野毅^c、北村尚^c

H. Ueno^a, H. Matsumoto^a, K. Kamiya^a, J.H. Kaneko^b, S. Hirano^b, T. Hamano^c, H. Kitamura^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 order to evaluate the radiation resistance of the diamond detector, 500 MeV Si ions irradiated to the detector for two hours. The peak of wave height value showed no changes. We have also developed a prototype position sensitive detector (PSD). The PSD was irradiated by 600 MeV/n Si ions and the distribution of irradiated region was confirmed.

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、シリコンとダイヤモンドの平均電子正孔対生成エネルギーをそれぞれ 3.62, 13.1 eV としたときの電荷収集率が電子正孔ともに 100% に近い電荷収集率のダイヤモンド結晶合成技術が確立し、シリコン半導体とほぼ同等のエネルギー分解能が達成されつつあることがこれまでの照射試験で確認された。放射線耐性評価のため陽子 100 MeV の長時間照射からは劣化は確認されなかった。

2. 今年度の研究内容

今年度ポーラリゼーションの有無を評価した。ポーラリゼーションとは、重粒子を連続入射することによって出力（ピーク CH、計数率）が変化することである。500 MeV/n 鉄イオンを連続照射させることで、波高値分布のピーク CH の変化を評価した。

また、位置検出器を試作し、HIMAC において Si 600 MeV/n の照射により 2 次元検出器としての動作確認（全面照射、ポイント照射による位置分解能評価）を実施した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

3.1. 鉄イオン照射による性能劣化の確認

500 MeV/n 鉄イオンを 30 分照射後約 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 1 に示す。エラーの範囲内で変化は認められなかった。

3.2. 位置検出器の動作確認

我々は位置検出器の形態として、抵抗分割型位置検出器を採用した。製作した位置検出器を図 2 に示す。素子として MPCVD 法を用いて作製した面積 $3.5 \times 4 \text{ mm}^2$ 、厚さ $87 \mu\text{m}$ の単結晶 CVD ダイヤモンド薄膜を用いた。素子の片面に抵抗電極として炭素電極 ($2 \times 2 \text{ mm}^2$) を蒸着し、その上から 4 隅に読み出し電極を蒸着した。更にもう片面に Al 電極 ($2 \times 2 \text{ mm}^2$) を蒸着した。位置検出の原理としては、各極から測定された電荷量を $Q_1 \sim Q_4$ (左端から時計回りに番号づけするものとする) とすると、以下の式で書ける。

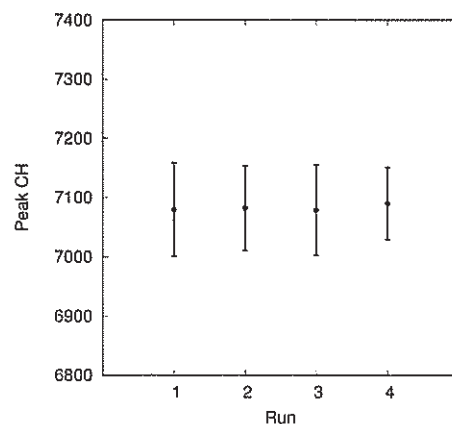


図 1 500 MeV/n Fe の連続照射によるピークチャ

^a JAXA

^b 北海道大学

^c 放医研

ンネルの変化

$$X = \frac{L(Q_1 + Q_4) - (Q_2 + Q_3)}{2(Q_1 + Q_4 + Q_2 + Q_3)}$$

$$Y = \frac{L(Q_1 + Q_2) - (Q_3 + Q_4)}{2(Q_1 + Q_4 + Q_2 + Q_3)}$$

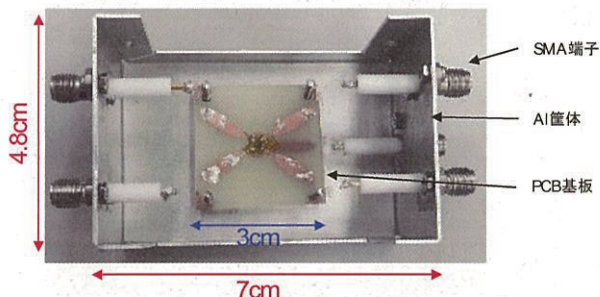


図2 試作した抵抗分割型位置検出器

ここで、 L は電極の辺の長さである。

照射試験においてまずは、1 チャンネルからの読み出し信号とシリコンセンサ（単極）のデータから電荷収集率を確認した。読み出し系は各極に前置増幅器を接続し、それぞれ波形整形器を経て4CH 同時読み出し用 MCA を接続し、PC にてデータ取得を行った。なお、各極のゲインを合わせるために、 ^{241}Am の 5.5 MeV α 線照射により取得したヒストグラムからそれぞれのピークが一致するように波形整形器のゲインを調整した。1 極から読み出した場合の電荷収集率のデータを図3に示す。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, 13.1 eV としたときの電荷収集率が 100%に近い高電荷収集率であることが確認された。

次に、Si 600 MeV/n の全面照射による分布の歪みを測定した。各極から読み出された信号のうちそれらが同時であると判定したデータについて、3.2 節の式を用いて位置を算出した。その分布を図4に示す。4 隅で先端部分が伸びるような分布が見られた。測定系のノイズ環境により MCA の低いチャンネル側は閾値を設けて除外しているため、本来であればさらに尖った分布になるはずである。しかし、この歪みは弓形部分の半径が分かれば補正ができる。

最後に、位置分解能の評価のため、0.3, 0.5, 1.0 mm のコリメータと光学定盤を用いて照射したが、コリメータの厚さが 15 cm であることから角度の精度（約 1 度）が必要であり、今回の計測系ではコリメータを通ってきた粒子は観測できなかった。計測系の改善が必要であることが本試験で明らかになった。

4. まとめと今後の課題

高電荷収集率ダイヤモンドの合成から位置検出器の試作までを実現した。位置検出器についてはその動作にまだ検証と改善の余地はあるが、位置

検出器製作に必要な技術的知見が蓄積できつつあるといえる。課題としては特に、位置分解能の検証においてはある程度の面積が必要であり、また検証方法についても今回の試験から改善が必要であることがわかった。これを踏まえ、今後も引き続き検証を続ける予定である。

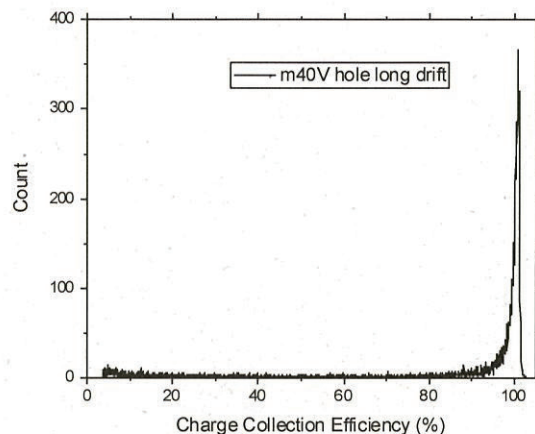


図3 単極読み出しでの電荷収集率(5.5MeV α 線)

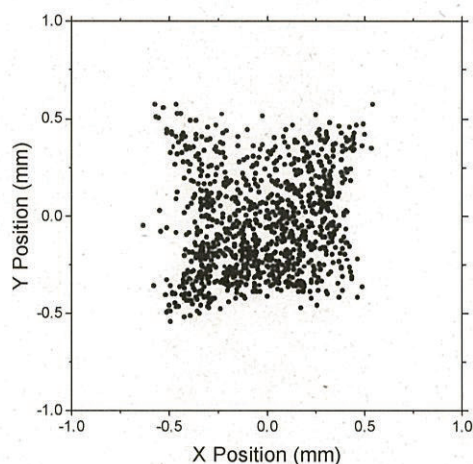


図4 全面照射での照射位置分布 (Si 600 MeV/n)

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^b、向井もも^a、天野将道^a、上岡大起^a、景澤怜央^a、
阿部康志^c、藤居朋也^d、長江大輔^c、坂上護^d、鈴木健^d、山口貴之^d、横田健次郎^d、
Baohua Sun^e、北川敦志^f、佐藤眞二^f

T. Moriguchi^a, A. Ozawa^a, S. Suzuki^b, M. Mukai^a, M. Amano^a, D. Kamioka^a, R. Kagesawa^a,
Y. Abe^c, T. Fujii^d, D. Nagae^c, M. Sakaue^d, T. Suzuki^d, T. Yamaguchi^d, K. Yokota^d, B.H.Sun^e,
A. Kitagawa^f and S. Sato^f

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

スキン構造は不安定核の特徴的な現象の一つとして知られている。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 の差として定義され、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。

核子密度分布の導出によって反応断面積(σ_R)のエネルギー依存性の測定は有効とされている。さらに、核子核子全断面積のアイソスピン非対称性から、陽子標的を用

いることで原子核内の中性子により高い感度を与えることができる。これは原子核内の陽子密度と中性子密度を別々に導出できる可能性を示唆する。先行研究として、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 を導出することができた[T. Moriguchi et al., Physical Review C, 88(2) 024610, 2013.]。しかし、不安定核における陽子標的を用いた σ_R の実験データは少なく、そのエネルギー依存性やスキン厚の導出に関する検討は必ずしも十分ではないのが現状である。

本研究では不安定核のスキン厚導出に向け、固体水素標的における σ_R のエネルギー依存性を調べた。特に、先行研究の発展として、本研究では陽子ドリップライン核である ^{17}Ne と ^{17}F に注目した。 ^{17}Ne は実験的にスキン厚が既知であり、本手法の妥当性を確認するのに適している。一方、 ^{17}F のスキン厚は実験的にまだ報告されていない。

2. 今年度の研究内容

昨年度まで、 ^{17}Ne に関してはエネルギー73, 100, 289 MeV/u、 ^{17}F に関しては160, 282 MeV/uで固体水素標的を用いて σ_R を測定している。今年度は、より広い範囲におけるエネルギー依存性を知るために、より高いエネルギー領域でのデータと、 ^{17}F に関して

は 100 MeV/u 以下のデータを取得した。

実験は SB2 コースで行った。図 1 に実験セットアップを示す。1 次ビームとして 180, 290, 600 MeV/u の ^{20}Ne を用いて、入射核破砕反応によって ^{17}Ne や ^{17}F を生成させた。固体水素標的上流の粒子識別には、F1 と F3 に設置した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。固体水素標的下流では、電離箱(IC)で ΔE を測定し、NaI(Tl)シンチレーション検出器で全エネルギーを測定した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

図 2(a)は 432 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 が他の粒子と良く分離できているのが確認できる。図 2(b)は上流で ^{17}Ne を選んだ場合の固体水素標的下流における IC で得たエネルギー損失のスペクトルである。 ^{16}Ne が非束縛核であること、反応標的に中性子が含まれないことから、図 2(b)のメインピークは未反応の ^{17}Ne に対応する。反応イベントを示す C、N、O 同位体のピークも確認できる。また、 ^{16}F が非束縛核であることから F 同位体のピークは見えていない。 σ_R は反応標的への入射粒子数と未反応粒子数の比から求めることができる。図 3 は本研究で得られた ^{17}Ne と ^{17}F の固体水素標的における σ_R である。430 MeV/u 近傍のデータは今年度取得したもので、 ^{17}F の 100 MeV/u 以下のデータは解析中である。本研究から、 ^{17}Ne と ^{17}F の広いエネルギー領域における固体水素標的を用いた σ_R のエネルギー依存性を得ることができた。現在、スキン厚の導出を含め、実験データの理論的な考察を進め

ている。

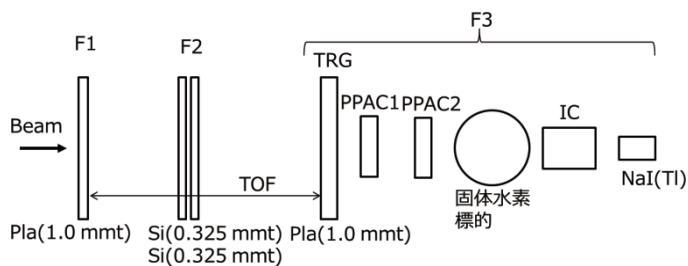


図 1 実験セットアップ。

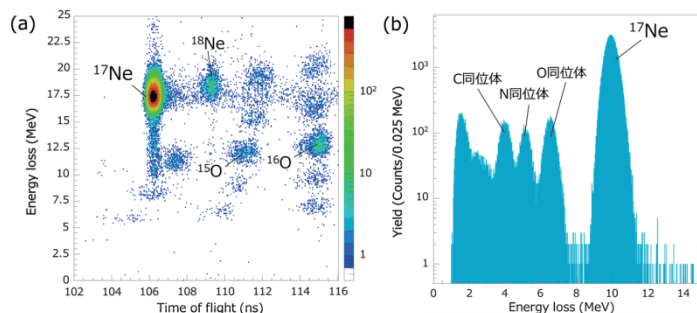


図 2 (a)固体水素標的上流の粒子識別図 (432 MeV/u の ^{17}Ne)。 (b)固体水素標の下流の IC で得たエネルギー損失。上流で ^{17}Ne を選んでいる。

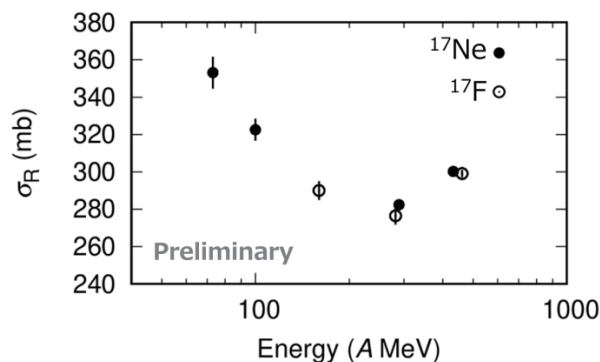


図 3 本実験で得られた固体水素標的による ^{17}Ne (●) と ^{17}F (○) の σ_R 。

- a. 筑波大学物理
- b. Institute of Modern Physics (IMP)
- c. 理研仁科センター
- d. 埼玉大学物理
- e. 北京航空航天大学
- f. 放医研加速器工学部

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、鋪田巖^b、山谷泰賀^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 and 2 mm × 2 mm. The experiment was performed in the PH2 course of HIMAC. The energy of the ¹²C beam was 290MeV/u. The beam intensity was $1 \times 10^8 \sim 1.8 \times 10^9$ particles per second (pps). As a result, we succeeded measurement of induced charge from carbon beam irradiation with OPD detector in vacuum condition. Although Bragg curves for carbon beam obtained, LET dependence was observed. Finally, radiation hardness of the OPD was evaluated and sufficient radiation hardness was obtained.

1. 研究の目的とバックグラウンド

有機フォトダイオード(organic photodiode, OPD)は薄型軽量、安価に作製が可能であり、形状の可変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フォトダイオードと同じであるため、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OPD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OPD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

本課題ではOPDの1種であるPCBM: P3HTを使用し、炭素線に対する応答の評価を行ってきた。エネルギーは290MeV/n、サイズは直径約1cm、ビーム強度は 10^8 particle per second (pps)程度のもを使用し、OPDからの出力電荷を測定した。その結果、0.1秒後毎の出力電荷量の測定に成功した。また、ブラッグカーブの測定も行う事ができたが、出力電流のLET依存性が確認された。また、昨年度までの実験では、空气中で測定を行っており、空气中の電離電子を収集している可能性が指摘されており、その効果を排除した測定を行う必要があるという課題も残された。

3. 今年度の研究内容

今年度は、真空中チャンバーを用いた測定(収集電荷測定・ブラッグカーブ測定)、OPDの放射線耐性の測定を行った。

実験ではOPDとしてIZO(100nm)/PEDOT: PSS(30 nm)/PCBM: P3HT(200 nm)/Al(70 nm)の構造を持つ検出器を使用した。有感領域は8 mm × 4 mm、2 mm × 2 mmの2種類のものを用いた。Fig. 1左に8 mm × 4 mmのOPD検出器を示す。有感領域の厚さは200nmである。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。OPDはFig.1右の真空チャンバー内に封入され、ロータリーポンプで真空排気を行いながらビーム照射・測定を行った。

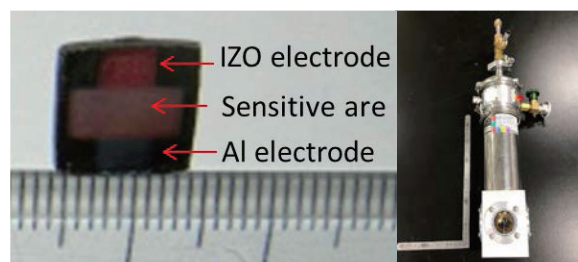


Fig. 1 Photograph of an organic photodiodes (left) and vacuum chamber used in experiments (Right).

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。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 10^8 ppsに調整した。放射線耐性の測定時のみ最大強度(1.8×10^9 pps)で照射を行った。ブラッグカーブの測定の際には、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ながら測定を行った。また、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秒後毎の出力電荷量の時間変化を示す。上図がリファレンス用の電離箱の出力、下図がOPDで得られた電荷量である。HIMACのビームは3.3秒周期であり、山の部分が実際に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、20pC程度の電荷がOPDで計測されているが、これは暗電流によるものである。図

の通り、HIMAC からの ^{12}C ビームのスパイル構造が再現されている。また、測定は真空状態でされており、得られた信号が OPD 由来であることが確かめられた。

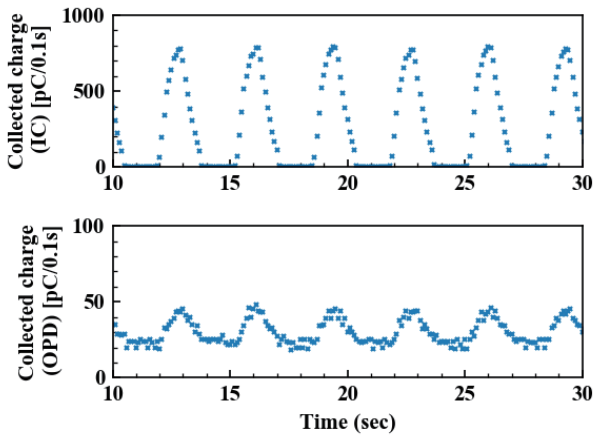


Fig. 2 Collected charges obtained with the reference ionization chamber and an OPD for ^{12}C beam.

Fig. 3 に 10^8 pps で 30 分照射し続けた際の 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。時間変化は観測されず、十分な安定性が得られているといえる。

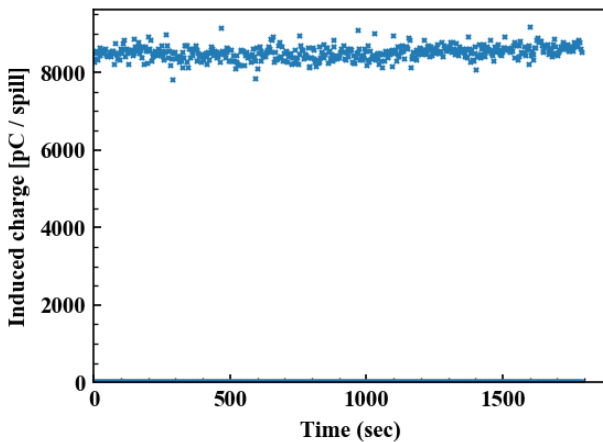


Fig. 3 Stability of the OPD output (8 mm \times 4 mm OPD, 10^8 pps).

Fig. 4 に真空状態で得られたブラッグカーブの測定結果を示す。実線はリファレンス用の電離箱で得られたブラッグカーブである。昨年度に得られたデータと同様に、ブラッグピーク付近の高 LET 領域で OPD の出力の低下が見られた。本検出器はバイアス電圧を掛けることが難しく、無バイアスで測定を行っているため、キャリアの移動度が低く十分な収率が得られていないと考えられる。

次に OPD 検出器の放射線耐性の測定結果を示す。本実験のみ最大ビーム強度(1.8×10^9 pps)、空气中での計測を行った。図 5 に炭素線照射による

OPD からの誘起電流成分、図 6 に暗電流成分の時間変化を示す。それぞれ 50 スパイル毎の平均値を示してある。どちらの場合にも炭素線照射による影響は見られず、炭素線計測に十分な放射線耐性を有していると考えられる。

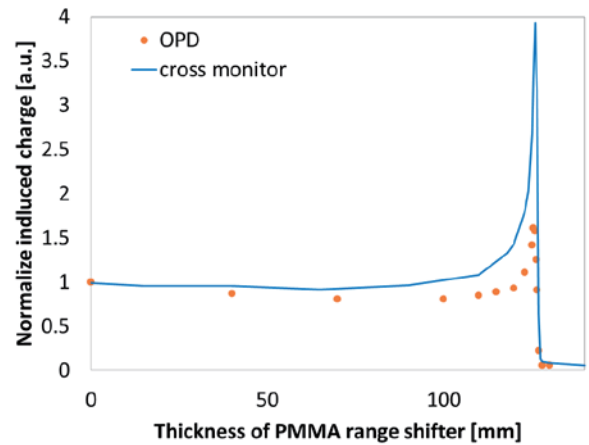


Fig. 4 Bragg curve measurement for ^{12}C beam (8 mm \times 4 mm OPD, 10^8 pps).

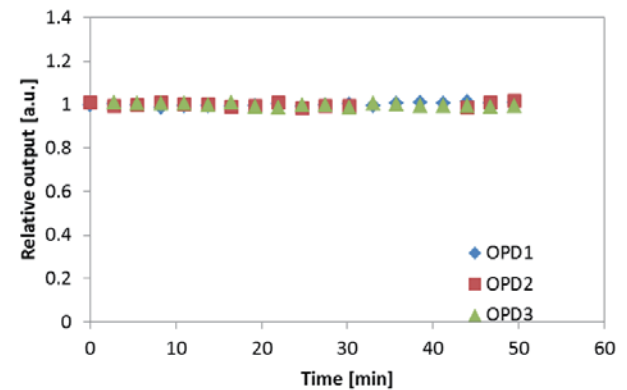


Fig. 5 The averaged induced charge during 50 spills for the three OPDs.

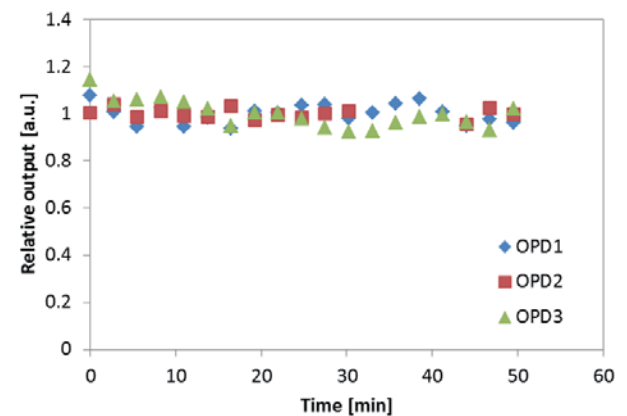


Fig. 6 The averaged dark current component during 50 spills for the three OPDs.

Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment (17H373)

Eric Benton¹, Oliver Causey¹, Bryan Hayes¹ and Satoshi Kodaira²

¹Oklahoma State University, Dept. of Physics, Stillwater, Oklahoma, USA

²National Institute of Radiological Problems, Chiba, Japan

Abstract

The OSU Radiation Physics Laboratory is developing a compact, low-cost tissue equivalent proportional counter (TEPC) called the Active Tissue Equivalent Dosimeter (ATED) for use in ionizing radiation dosimetry in space and in the atmosphere. The instrument is based on a gas-filled tissue equivalent proportional counter designed to simulate a $2\ \mu\text{m}^3$ biological cell such that the sensitivity of the detector to ionizing radiation is similar to that of human tissue. Following calibration at HIMAC, ATED was operated aboard the International Space Station (ISS) during July-Sept. 2018. Development of ATED is ongoing with the addition of a new spectrometer and with preliminary studies at HIMAC to measure the secondary neutron component created in heavy ion interactions with the mass of the spacecraft or with shielding materials.

1. Introduction

ATED was 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 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. A major goal 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. ATED deployed in Node 3 aboard the ISS.

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 kg. Peak power consumption is <8 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 ISS version of ATED 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.

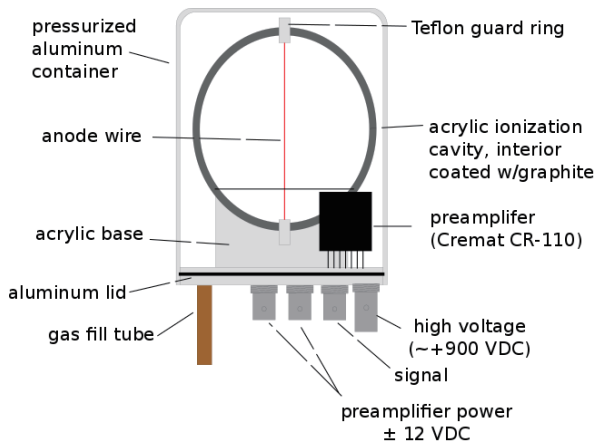


Figure 2. Diagram illustrating the Active Tissue Equivalent Dosimeter detector head.

A new version of ATED that uses a different low cost, dual channel Red Pitaya DAQ platform was tested. Each of the two signals is first processed by separate pulse shaping amplifiers having different gains. The signals will then be digitized. 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.

3. HIMAC Exposures

The space flight and engineering ATED units were exposed at HIMAC to beams of 150 MeV protons, 387 MeV/n C, 443 MeV/n Si, 422 MeV/n Fe. Exposures were made both to the bare beam (no absorber) and behind various thicknesses of water equivalent absorber (binary filter) 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

Figure 2 shows the lineal energy (y) fluence spectra, respectively measured by the ATED unit to C, Si and Fe beams at HIMAC. The spectra have been normalized to peak height.

This data, together with data from protons and Ne beams was used to generate the detector response function used in analyzing the ATED data measured aboard the ISS.

Figure 4 shows lineal energy spectra measured in ATED exposed to 422 MeV/n Fe beam at HIMAC behind varying thicknesses of absorber. The data for the two largest depths of absorber, 60 and 70 mm H₂O equivalent, shows additional peaks at high lineal energy, not seen at the lower absorber depths. This reveals a non-linearity in the ATED amplifier which we were then able to correct, illustrating one of the major areas of importance in characterizing the instrument at HIMAC.

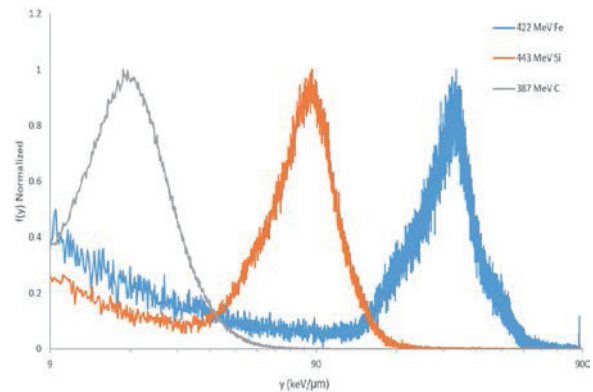


Figure 3: Lineal energy (y) spectra measured in ATED at HIMAC exposed to 422 MeV/n Fe, 443 MeV/n Si and 387 MeV/n C.

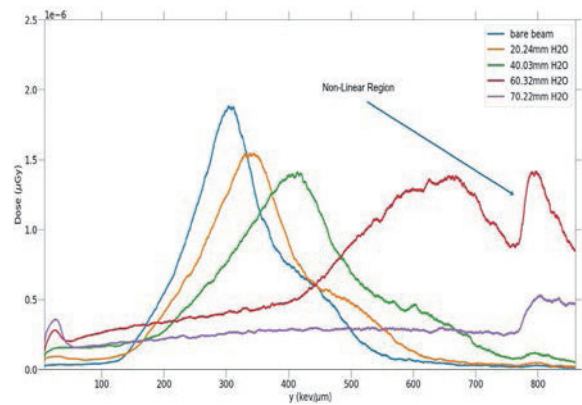


Figure 4: Lineal energy (Y) spectra from a 422 MeV/n Fe beam behind varying thicknesses of absorber showing non-linearity in the ATED amplifier.

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, 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** three beam times have been performed from June 2017 up to June 2018. The fourth beam time is currently ongoing at HIMAC. Table 1 provides for these four beam times the relevant ion species, energies and the location at HIMAC. The first three runs have been performed in the HIMAC physics room (PH1), while the current fourth beam time is performed in the HIMAC Biology (BIO) room.

Table 1: HIMAC beam times (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
2	February/March 2018	Fe	500	BIO
		C	400	PH1
		Fe	500	PH1
		H	180	PH1
		Ne	600	PH1
3	June 2018	C	430	PH1
		H	230	PH1
		O	430	PH1
		N	430	PH1
		He	230	PH1
4	February 2019	He	150	BIO
		C	400	BIO
		Si	490	BIO

The fifth beam time is scheduled for June 2019. Table 2 provides the instruments which have been applied and calibrated within the first four beam times. For the first three beam times the focus was on the LND instrument, which already landed as part of the Chinese ChangE4 mission on the surface of the Moon, as well as on the HET instrument for the ESA Solar Orbiter Mission and the M-42 instrument to be applied for the NASA ORION EM-1 mission. Beam time three also focused on comparison of the M-42 instrument with the

commonly known Liulin instruments, applied for various space missions in Low Earth Orbit (LEO), but also on missions to the Moon and Mars.

Table 2: Instruments applied during HIMAC beam time #1 - #4

Instruments		Beam time			
		1	2	3	4
1	M-42	X	X	X	X
2	LND	X			
3	HET	X	X	X	
4	DOSTEL 3D				X
5	MiniPix				X
6	Liulin			X	X

2. Results

2.1 MARE M-42 and Liulin

Figure 1 shows the setup of the M-42_C silicon detector system in the physics Room at HIMAC during beam time #3.

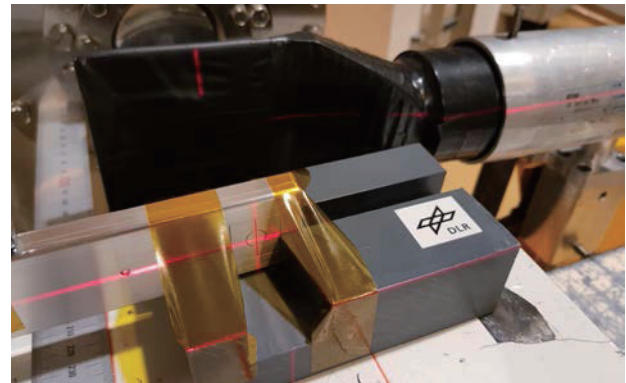


Figure 1: Setup of the M-42_C instrument at the HIMAC physics room during HIMAC beam time #3

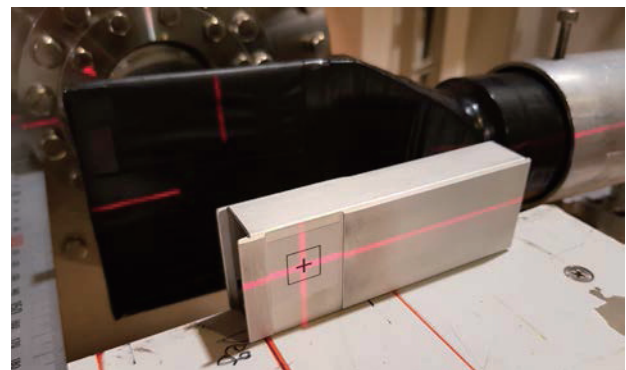


Figure 2: Setup of the Liulin instrument at the HIMAC physics room during HIMAC beam time #3

Figure 2 shows the setup for the Liulin detector used for

comparison with the M-42_C in the physics Room at HIMAC during beam time #3. Figure 3 provides the comparison of the energy deposition spectra measured with the M-42_C and the Liulin instruments for three different ion species (C, O and Ne) showing the perfect overlap in the spectra.

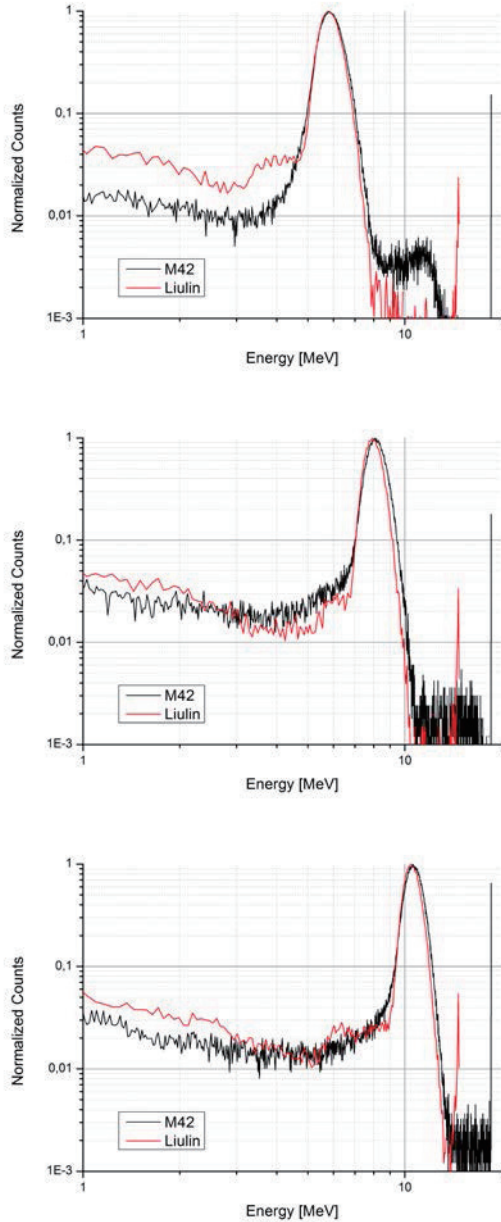


Figure 3: Energy deposition spectra comparison between M-42_C and Liulin for primary Carbon, Oxygen and Neon ions

2.2 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 4) to study and quantify this effect for different ions. The model was equipped with three Peltier elements to cool the scintillator. Figure 5 provides the results for Ne ions with and without additional absorber during beam time #3.

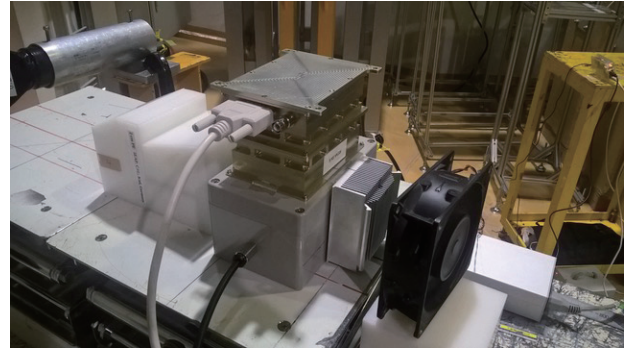


Figure 4: Set up of the HET instrument for the thermal quenching study at the HIMAC physics room during HIMAC beam time #3

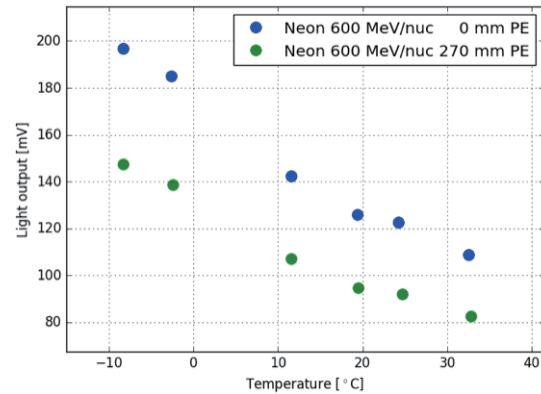


Figure 5: Light output in the BGO crystal vs. temperature. With decreasing temperature the light output of the scintillator increases. The data was taken with Neon ions without and with additional PE filter.

3. Conclusion and Outlook

The first three beam times at HIMAC were focused on the LND, the HET and the M-42 instruments to be applied for various space missions. In the next HIMAC runs the group will focus on new developed systems for the upcoming MATROSHKA-III experiment to be performed on board the International Space Station (ISS). For this already first instruments (DOSTEL 3D, MiniPix) are calibrated and irradiated during the fourth beam time at HIMAC in February 2019. First preliminary results show very promising data for these new instruments.

^aDLR, Germany; ^bCAU, Germany; ^cNIRS, Japan.

A complex study of passive and active dosimeters response in wide LET range (17H376)

K.O. Inozemtsev^a, S. Kodaira^b, H. Kitamura^b, V.A. Shurshakov^a,
I.S. Kartsev^{a,c}, R.V. Tolochev^a and V.V. Kushin^d

Abstract

This report presents preliminary results of passive space radiation dosimeters calibrations made at HIMAC facility. Special attention was paid to the study of secondary radiation originated under the impact of high-energy protons in the tissue-equivalent material of Etch Track Detectors (ETD). The new method for the recognition and measurements of cosmic secondaries on a high background of primary radiation was developed and implemented. Results obtained with the use of new method in the space experiment on board ISS were compared with those obtained in the on ground experiment at HIMAC. Additional emphasis was placed on the first calibrations of the new Russian space radiation silicon dosimeter.

Irradiations were performed in the period November 15-19, 2018.

1. Background and objectives of the experiment

1.1. Background

One of the most hazardous factors of manned space flights is radiation impact. Biological objects in a 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 LET, and GCR heavy nuclei with large values of LET and residual ranges. Until now it was believed that GCR 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 onboard. 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 caused by GCR.

Etch track detectors (ETD) made from PADC are convenient for registration both long-range and short-range particles of space radiations. ETD enables to carry out reliable secondary flux measurement on board using appropriate methods of track scanning and data processing. The special ETD method to distinguish fraction of secondary particles on a high background of primary radiation was developed and used in both space and on ground accelerator experiments. In such measurements passive thermo-luminescent detectors (TLD) or active silicone dosimeters are needed to evaluate dose from primary space radiations.

Obviously, preliminary calibrations on accelerator are required before carrying out the measurement on board.

1.2. Evaluation of secondary cosmic radiation

Set of passive TLD and ETD detectors was exposed onboard the International Space Station (ISS) in Mini-Research Module No.2. Experiment lasted 653 days starting on November 24, 2014 [1].

1.3. Objectives

The main objective of this project is the on ground calibration of passive (TLD, ETD) and active detectors, and study of secondary radiation originated in the bulk of ETD under the impact of high-energy protons.

The following irradiations were performed in FY2018: *protons 100-230 MeV* (to simulate trapped particles) and *Fe 500 MeV/n* (to simulate GCR heavy nuclei).

2. Summary of the previous year(s)

This was the second year of experiment. The responses of ETD and TLD to high-LET ions were measured and studied in the first year (FY2017). ETDs were calibrated to measure high-LET nuclear fragments. Portion of our recent results were published in paper [2].

3. Activities and results in FY2018

3.1. Materials, Methods and Experimental Procedure

3.1.1. ETD treatment, scanning and data processing
“TASTRAK” ETDs (Track Analysis Systems Co., Ltd., Bristol, UK) were used in the experiments. Detectors were etched in 6 N NaOH solution at 70° C for 2, 6 and 15 h consequently. After that, detector surfaces were analyzed on the track analysis system based on Carl Zeiss® AxioScope.A1 microscope, equipped with digital camera and digital image processing software in manual mode.

Surface of ETD exposed on board ISS was analyzed at locations with the same coordinates after every etching session. Total scanned area was about 0.04 cm² per session, while the total number of observed events amounted to 4000 per session. Surface of ETD irradiated with high-energy protons was analyzed at arbitrary locations after every etching session. The total scanned area was about 0.01 cm² per session, while the total number of observed events amounted to 500 per session.

Different sets of measurable track parameters were obtained to evaluate the detector sensitivity V [3]. The following parameters were measured: D and d – major and minor track ellipse axes, l – track projected length, r – bottom sphere radius, and H_0 – etched off layer thickness. The following parameters were evaluated: V

– etch rate ratio (sensitivity), H – etched off layer thickness. More details and explanations can be found in paper [4].

3.1.2. TLD readout

Russian TLDs $^{nat}\text{LiF:Mg,Ti}$ trade name DTG-4 (ROSATOM State Corp., Russia) were applied in the project. TLD readings were 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 are used in the TLD treatment: pre-heating at +50 °C; detector's heating range +50...+300 °C; detector's heating rate $\beta = 4$ °C/sec; full annealing time 63 sec; integration interval was selected in the temperature range +150...+250 °C. All TLDs were preliminary calibrated with use of ^{60}Co γ -source.

3.1.3. Active silicone dosimeter readout

Novel Russian active silicone dosimeter «Dose Rate Instrument» (DRI) was applied in the experiments. This device consists of 1 cm² silicone detector with sensitive layer of 300 μm and electronic circuits. DRI can be used for the measurement of fluxes, dose rate and total absorbed dose of low-ionizing particles with expected total energy deposition less than 10.2 MeV. Special software is used to read out and process experimental data.

4. Results and discussion

The spectra obtained as result of the ETD scanning and track data processing are presented in Fig.1 in comparison with results of space experiment.

All spectra coincide well at LET values above 200 keV/ μm (H_2O) regardless of etching time. However, valuable discrepancy can be seen at LET values below 200 keV/ μm (H_2O). This difference gradually decreases at longer etching. Prolonged etchings for 15 h resulted in almost completely coincide of spectral data. Discrepancy observed in the data obtained after short etching in small LET range can be explained by limited ability to distinguish small tracks of secondary origin among all events.

The preliminary TLD DTG-4 calibrations with high-energy protons showed the hyper-sensitivity effect [5] at absorbed dose values above 5 Gy (see Fig. 2).

Relative DTG-4 TLD efficiency for Fe ions with LET values of 183 keV/ μm (H_2O) remains almost constant at dose range < 5 Gy (see Fig. 3). At higher dose values unexpected increase in efficiency is seen. This can be explained by hyper-efficiency combined dependence on LET and absorbed dose.

It is seen in Fig. 4 that novel space radiation silicone detector provides reliable registration of charged particle fluxes in wide range.

Preliminary calibration made with 100 and 160 MeV protons at different incident angles resulted in conversion factor $k = 31$ keV/channel. Values of energy deposition in Si estimated with the use of SRIM-code are plotted in Fig. 5 as function of ADC channel numbers evaluated with the use of experimental energy deposition spectra. Actual conversion factor k is ~25 % lower than expected. Additional calibration with heavier particles such as He, C and O are required.

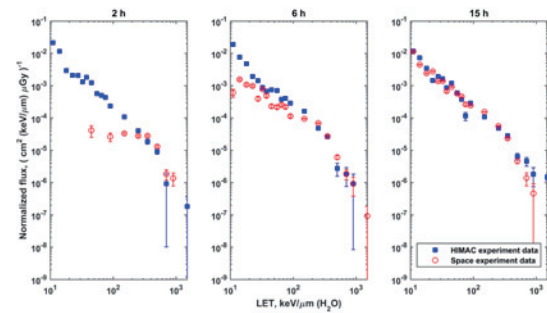


Fig. 1: Comparison of normalized secondary particle's fluxes measured with ETD after 2, 6 and 15 h etching. "Space experiment data" represents differential flux of short-range particles measured on board ISS (absorbed dose of primary radiation amounted to 297 ± 21 mGy [1]). "HIMAC experiment data" represents differential flux of short-range particles originated in the acts of nuclear fragmentations under the impact of 230 MeV protons (absorbed dose of primary protons amounted to 500 mGy). The spectra are normalized to the dose of incident primary particles as proposed in [6].

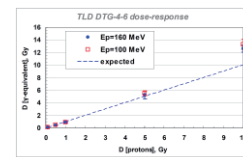


Fig. 2: Results of TLD DTG-4 calibration: Measured γ -equivalent dose vs. incident protons dose. Dashed blue solid line shows expected trend and given for eye guidance only.

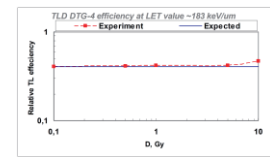


Fig. 3: Results of TLD DTG-4 calibration: Measured efficiency values vs. incident Fe ions dose. Solid blue line shows expected trend and given for eye guidance only.

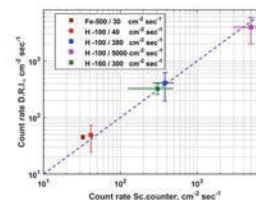


Fig. 4: Comparison of count rates measured with DRI silicone detector and HIMAC scintillation counter. Dashed blue line is given for eye guidance and corresponds to the full coincidence of data.

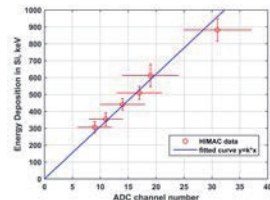


Fig. 5: Estimated energy deposition in Si vs. ADC channel number evaluated with the use of experimental energy deposition spectra. Coefficient k for the fitted curve was estimated as 31 keV/channel.

5. Future plans

Further efforts will be focused on more detailed calibrations of TLD and active silicone detector. Results obtained with the use of ETD are planned to be published in one of the international journals.

References

- [1] Inozemtsev K.O., Kushin V.V., Strádi A., Ambrožová I., Kodaira S., Szabó J., Toloček R.V., Shurshakov V.A.: Measurement of different components of secondary radiation onboard International Space Station by means of passive detectors. *Radiation Protection Dosimetry*, 181(4), 412-417 (2018).
- [2] Inozemtsev K.O., Kushin V.V., Kodaira S., Shurshakov V.A.: On the consistency among different approaches for nuclear track scanning and data processing. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, 887, 133-137 (2018).
- [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] 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).
- [5] Alexeev A.G., Karpov N.A.: Testing of Thermoluminescent Dosimeters DTG-4 and TLD-1011(T) For Dosimetry of Ions Beams. *ANRI*, (1), 51-56 (2010). [Article in Russian]
- [6] S. Kodaira et al.: On the use of CR-39 PNTD with AFM analysis in measuring proton-induced target fragmentation particles. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B*, 349, 163-168 (2015).

^aIBMP RAS, ^bNIRS, ^cSNIP-PLUS Co. Ltd., ^dNRNU MEPhI.

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. Davídková^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 a peak at about 100 MeV are the dominant component of the cosmic radiation at low Earth orbit and protons and heavy ions with the 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 the 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 the 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 methods 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 have 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, an 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, Airdos, 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 FY2018, we focused on finalization of data acquisition for Ph.D. theses, i.e. energy calibration of detectors, comparison of 2 identical Timepixes which should be onboard ISS part of the MTRIII experiment, an angular dependency of track-etched detectors, energy-deposition spectrometers based on a PIN diodes (CANDY, Airdos), and pixel detectors (Timepix, ...), and on comparison of three different track detectors on individual track basis.

3. Preliminary results in FY2018

3.1. List of heavy ion beams

Experiments at HIMAC were performed with the following heavy ion beams in FY2018:

C 400 MeV/u	BIO	2019-01-17
He 150 MeV/u	BIO	2017-01-19
He 230 MeV/u	PH1	2017-01-22

3.2. Track-etched detectors

The exposure in various heavy ion beams under various angles enabled to study the angular dependence of track-etched detectors. The correction accounting not only to the critical angle but also to dependence of V on the incident angle was introduced and applied to spectra measured onboard ISS.

Track-etched detectors, nuclear emulsions, and Timepix were together irradiated in three ion beams, for each ions under two angles. All detectors were then compared on the individual track basis, see Fig.1, and properties of each method were discussed.

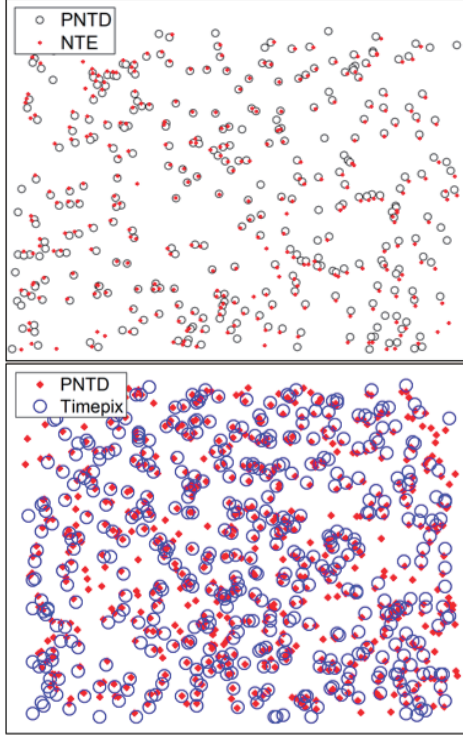


Fig. 1: Comparison of individual tracks detected by PNTD and NTE (up) and by PNTD and Timepix (bottom) exposed at the same time to the same heavy ion beam.

3.3. Depletion region of PIN diode detectors

Thickness of the depletion layer of the PIN diodes was studied by exposing CANDY detector to several angles of heavy ion beams using two different bias voltages, see Figure 2.

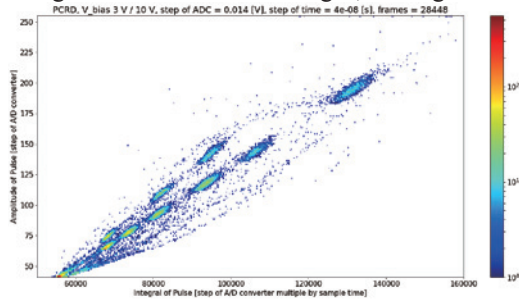


Fig. 2: Pulse amplitude vs Pulse integral diagram. C 400 MeV.

Angles used were: 0° , 45° , 60° , 70° , 75° , 80° / 3 V; 0° , 60° , 70° / 10 V. We observed cosine dependence as was expected (Figure 3 shows just preliminary data) and independence of the integral of pulse to the bias voltage (Figure 2). This observation supports our theory about the independence of thickness of the depleted region on bias voltage for the PIN diode.

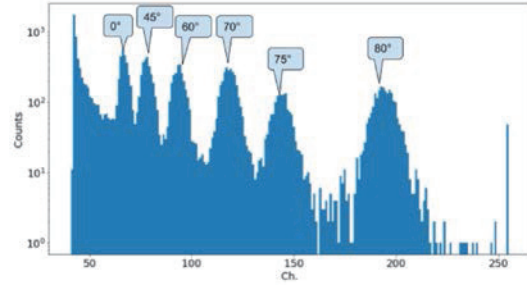


Fig. 3: Histogram of deposited energy (represented as a channel number) depending on irradiation angle.

3.4. Energy calibration of AIRDOS dosimeter

AIRDOS is an open source silicon PIN diode dosimeter. Feasibility of energy calibration of AIRDOS dosimeter at HIMAC was previously studied. Now we practically tested calibration with carbon beam with binary filter which can produce fragments of nuclei.

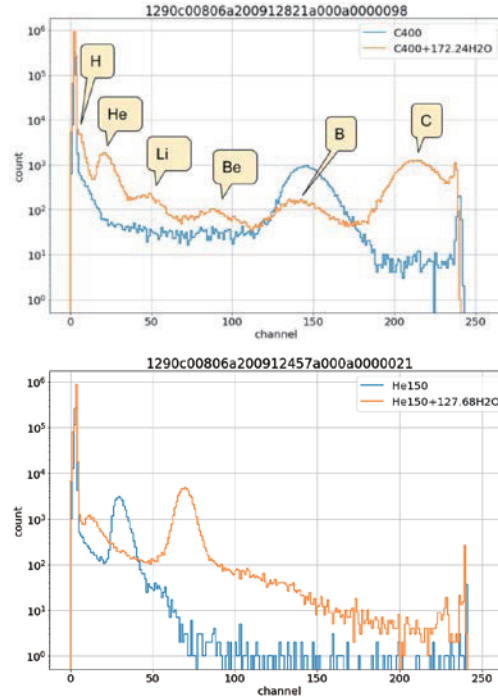


Fig. 4: AIRDOS exposed to C 400 MeV/u (up) and He 150 MeV/u (bottom). Peaks of fragments are visible.

3.5. “Edge effect” of PIN diode

Spatial dependence of irradiation of the PIN diode was studied. The PIN diode was irradiated with usage of very thin beam (cca 3 mm in diameter) in different positions. A distortion of pulses was observed at the edge of the diode. See Figure 5.

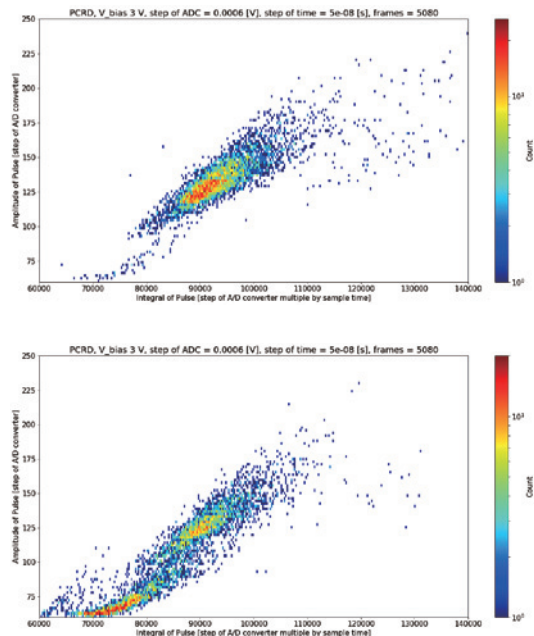


Fig. 5: Scatter plots of Pulse amplitude vs Pulse integral. Irradiation of a PIN diode by helium ions. Irradiation was done several millimeter from the edge of the chip (up) and at the edge of the chip (down). Both figures display the same number of particles.

3.7 Timepix

3.8

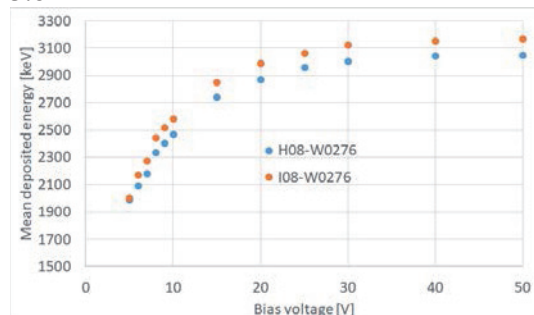


Fig. 5 Comparison of mean deposited energies in 2 MiniPixes exposed to He150 MeV/u, the threshold was 5 keV.

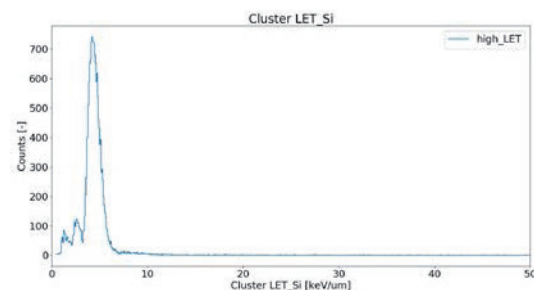


Fig. 6: LET spectrum directly measured by Minipix at He 150 MeV/u BIO

Two Minipix devices were irradiated at HIMAC for a purpose of verifying the dosimetric protocol and fine-tuning their settings. These two particular detectors are going to be part of the Matroshka III experiment onboard International Space Station (ISS). LET spectra

and dose conversion coefficients were studied, see Fig. 6, 7, and 8.

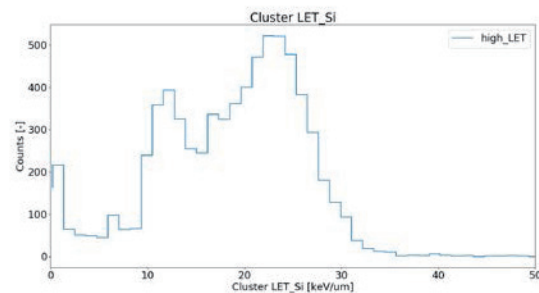


Fig. 7: LET spectrum directly measured by Minipix at C 400 MeV/u BIO

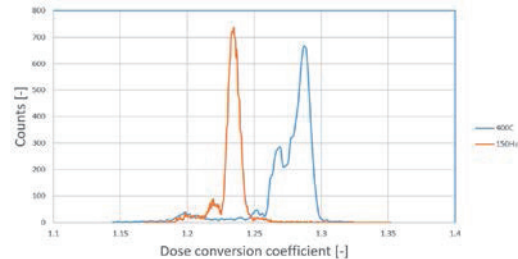


Fig. 8: Comparison of dose conversion coefficients between 150He and 400C beams

5. Conclusions

Further calibration of the Timepix detectors is needed. Calibration of the AIRDOS devices with PIN diode with different thickness is required as well. More study of the side effects (spatial effect, dead layer effect) during calibration is appropriate. In the future, we'll focus on the lichens and algae exposure and measurement of the mixed radiation field generated from heavy ions inside the CZENDA device.

Acknowledgment

The work was supported by HIMAC project H377 and by the EU Operational Program Research, Development, and Education 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).
- 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). 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 injected 160 MeV protons and 500 MeV/n irons to the MPPC in May. 2018 and Jan. 2019. I will report the results in this paper.

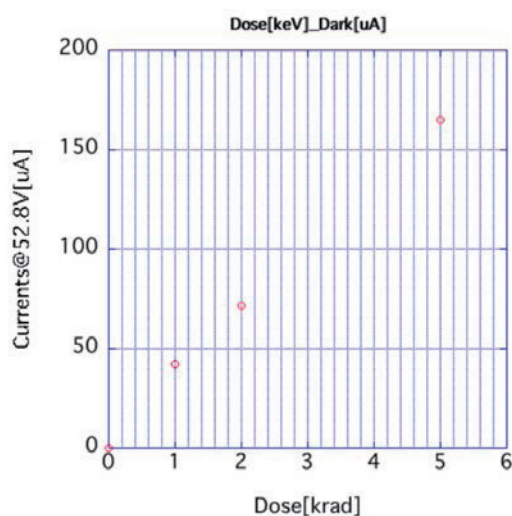
1. 研究の目的と背景

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

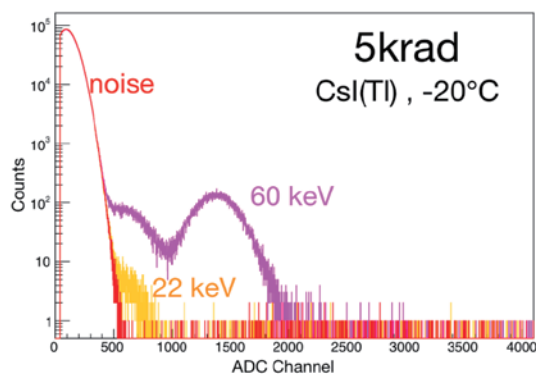
結果からシンクロトロンモデルが有力だという事が分かったが、3 例では決定的な事が言えない。そこで、山形大学では、国際宇宙ステーションに大型のガンマ線バースト偏光度検出器を搭載する LEAP プロジェクトを行ってきた。しかし 2016 年 12 月に LEAP のプロポーザルを NASA に提出したが、残念ながら 2017 年 8 月に不採択の通知を受け取った。メインの理由は、重量のマーヅンが十分取っていないという事で物理的な部分は高く評価されていた。そこで、検出器の軽量化を意識し、もう一度チャレンジする事をループ内で決定した。そこで、出てきた案が MAPMT の代わりに MPPC を使うという案である。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、HIMAC で実験を行った。

2. 今年度の研究内容と結果

プロトンは宇宙空間で浴びる放射線の主成分であり、年間約 1krad 程度の Dose 量に及ぶ。そこで、MPPC に数 krad のプロトンを照射し、その暗電流の推移を調べた。その結果が次のページの図に示されている。この結果から分かるように、数 krad の照射によってダークカレントが数千倍にも増えてしまう。その影響により、プラスチックシンチレータから 60keV 以下のエネルギーデポジットをノイズと分離して読み出す事が不可能になってしま



った。しかし一方で、発光量の大きい CsI(Tl) シンチレータでは 30keV のエネルギーをノイズとからうじて分離して読み出せるという事も分かった。



上の図はプロトン照射後の MPPC を CsI(Tl) に取り付けて 22keV のガンマ線を照射した際のエネルギースペクトルである。プロトン照射後の MPPC を使った場合でも、22keV のピークがからうじて確認でき、60keV は問題なく検出できることが分かる。

次に様々な条件で MPPC に放射線を照射し、その放射線損傷の様子を比較した。

1) 電源 ON と OFF の差

MPPC に電源が入った状態と電源をかけなかった状態でプロトンを照射し、照射前後のダークカレントの違いを調べてみた。実際に宇宙に飛ばした後に、検出器に大量のプロトンが当たるのは、South Atlantic Anomaly を検出器が通過した時である。逆にこの期間に電源を OFF することで損傷が減るのであれば、宇宙でのラディエーションダメージを減らせる。しかしながら、電源 ON の状態と OFF の状

態でプロトンを照射し、ダークカレントの違いを調べた結果、どちらも特に変化が無い事が分かった。

2) フラックスの違いによる差

Dose 量が同じでも高いフラックスで照射した場合と低いフラックスで照射した場合で差が出るのかを調べてみた。宇宙での数年分にわたる Dose 量を実験室では数時間で実現してしまう。もし低フラックスではダークカレントの増加量が低いのであれば、実際の宇宙空間では地上で測定するよりもよりダークカレントの増加量が下がることになる。そこでフラックスを 30 倍変えて実験をしてみた。しかし低フラックスと高フラックスで有為な差は見られなかった。

3) 他のメーカーの製品との比較

今まで重点的に浜松ホトニクス社の製品を調べたが、他社の製品ではどのような違いが出るかを調べるために SensL 社の SiPM で同様の実験をしてみた。しかし、特に大きな違いは無かった。

4) 線種による違い

2018 年にはプロトンによる照射を行ったが、2019 年には鉄を同様に MPPC に照射した。その際、プロトン照射のときとほぼ同程度の Dose 量を MPPC に与えることにより、線種が違った場合にそのダメージの受け方に差が出るのかを調べてみた。しかしながら、プロトンであろうと鉄であろうと Dose 量が同じであれば、大きな差は見られなかった。

5) アニーリング

ダメージを受けた半導体検出器を復活させるためにアニーリングという手法が用いられる。そのため、プロトン照射後の MPPC を 1 時間 80 度にしてその後でのダークカレントを測定した。しかしダークカレントは 12% 程度しか減らなかった。

3. まとめ

2018 年度は MPPC がガンマ線バースト用の偏光度検出器として利用できるのかを調べた。しかし、MPPC が宇宙空間で数年間ラディエーションを受け続けた場合には、プラスチックシンチレータにおける低いエネルギーデポジットをノイズと分離する事はできないことが分かった。一方で CsI(Tl) であれば、30keV 程度のエネルギーデポジットをノイズと分離できる事も分かった。以上の実験結果は、我々のプロジェクトだけでなく、今後 MPPC を宇宙で利用しようとしている研究者に貴重な情報を与えることができた。

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 (^{12}C : the energy is 290MeV/u) beam and realized real time detection of 1×10^9 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. 研究内容

① 重粒子線検出器の構成

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 (thin film transistor) 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 200 μm 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。

また生物照射室の全エリアを検出可能とするため有感面積を拡大し、1,986,560 素子(縦 1552 個×横 1280 個、有感エリア 288×256mm)を作成した。

② センサアレイ実験環境

放医研の HIMAC (重粒子加速器施設) の物理照射室(以下 PH2)及び生物照射室(以下 BIO)を使用し、炭素線(エネルギー: 290MeV/u、ビームサイズ: Φ 10mm (PH2)・ Φ 100mm、ビーム強度: 1×10^6 particle per second、ビーム形状: 円形)をセンサアレイに照射した。

3. 研究成果

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。

① 2017年度成果

102.4×102.4mm サイズの重粒子線検出器を用いPH2のΦ10mm ビーム照射実験を実施した。検出器前に PMMA ブロックを設置することで検出器に付与するエネルギーを変更した条件を作り、重粒子線のリアルタイムイメージングを実施した。図2にその結果を示す。

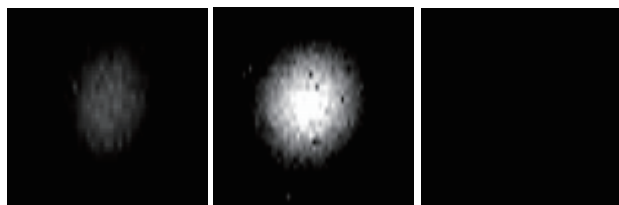


図2 2017年度、ビームイメージング結果
(左から PMMA 100mm、138.5mm、145mm)

② 2018年度成果

288×256mm サイズの重粒子線検出器を用い BIO のΦ100mm ビーム照射実験を実施した。検出器に付与するエネルギーがブラッグピーク近傍となるよう調整し重粒子線のリアルタイムイメージングを実施した。図3にその結果を示す。

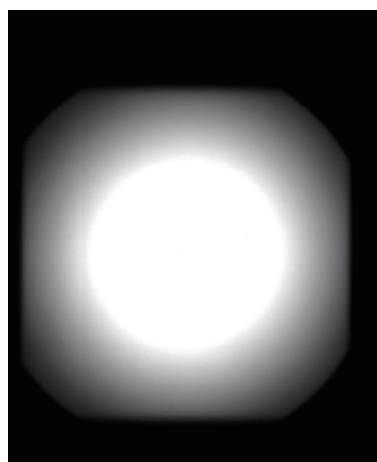


図3 2018年度、ビームイメージング結果

③ Φ100mm (BIO) 結果の解析

図3で示した結果を解析し、粒子数（積分型検出器であるためエネルギーが等しいため粒子数に比例）に応じてカラー化を実施。その結果を図4に示す。

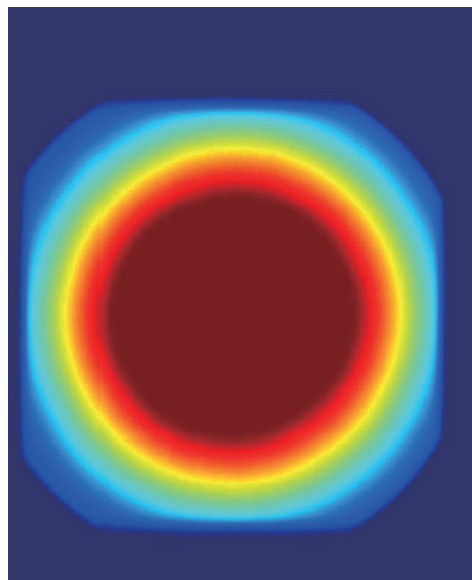


図4 2018年度、ビームイメージカラー化

4. 考察とまとめ

生物照射室での最大面積であるΦ100mm 全体をカバーした重粒子線検出器の研究開発に成功し、実験結果をもってその動作を確認した。

重粒子線検出についてはその目的を達成し、リアルタイムイメージングを実現した。また酸化物半導体は高い放射線耐性を示し、HIMAC 最大強度での照射実験において使用可能なことが示唆された。

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. Hagiwara^a, H. Yashima^b, T. Sanami^a, S. Yonai^c

Abstract

To assess the feasibility of an innovative medical $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ production route based on a low-energy accelerator, we irradiated 6 MeV/u alpha beam onto stacked thin ^{nat}Zr and ^{nat}Ti foils for the excitation function measurement of the $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ reaction and a thick ^{nat}Zr foil for the thick target yield measurement during the beamtime of the HIMAC medium energy beam line allocated in 2017 and 2018, respectively. After irradiation, γ -rays emitted from each foil were measured with a HPGe detector installed in the HIMAC building and the induced activity of ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in ^{nat}Zr samples were determined. The excitation function and thick target yields of the $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ reaction were deduced from the induced activity of ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and the projectile energies and fluxes of helium on each ^{nat}Zr foil which were monitored by comparing the measured excitation function of the $^{nat}\text{Ti}(\alpha, X)^{51}\text{Cr}$ reaction with those recommended by IAEA.

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. 昨年度までに得られている結果

$^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ 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ことにした。2017 年のマシンタイムでは、5 μm の ^{nat}Zr と ^{nat}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した。照射試料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

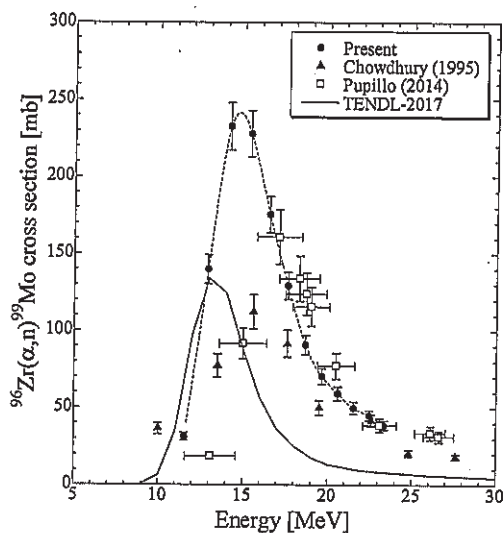
^a 高エネ研 (KEK)

^b 京大複合研 (KURNS)

^c 放医研 (NIRS, QST)

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。それぞれの試料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 $^{nat}\text{Ti}(\alpha, x)^{51}\text{Cr}$ の標準断面積を基準として ^{nat}Zr からの生成核種に対する励起関数を核子当り 6 MeV からしきいエネルギー付近まで測定した。本研究で得られた $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ 反応の励起関数を図 1 に示すが、過去の実験データよりもピーク値で 2 倍ほど大きな値となった。[4]

図 1 Measured excitation function of the $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ reaction [4], together with the past



experimental data [2, 3] and the TENDL-2017 library [5]

3. 今年度の研究内容

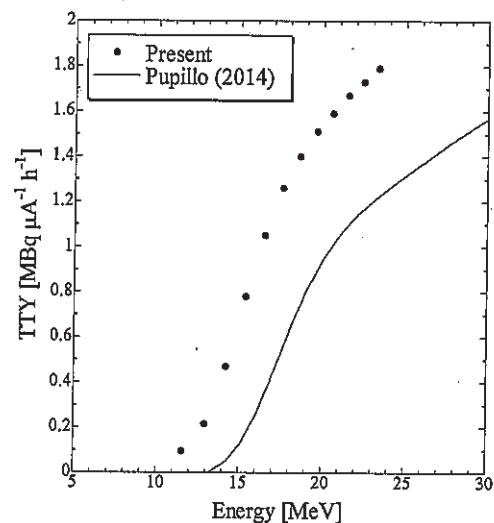
2018 年のマシンタイムでは厚い ^{nat}Zr 試料に、直線加速器で核子当り 6 MeV 程度に加速したヘリウムイオンを照射し、厚い ^{nat}Zr 試料から放出される中性子や即発ガンマ線を 2 インチ径×2 インチ長の有機液体シンチレータによって測定した。また、照射後 ^{nat}Zr 試料から放出されるガンマ線を HIMAC 棟に常設している高純度 Ge 検出器で測定し、核子当り 6 MeV のヘリウム照射による ^{99}Mo の生成量等を測定した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

実験で得られた $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ 反応の励起関数が

ら評価した ^{99}Mo 収量を図 2 に示す。Pipollo らによる過去の実験値より、期待される収量が 1.5 倍ほど大きい結果となった。また、 ^{99}Mo 生成時の放射線遮へい設計の基礎データとして有用な厚い ^{nat}Zr 試料から放出される中性子や即発ガンマ線のエネルギースペクトルについては、現在解析を行っているところであるが、放射線発生装置室の放射化の要因となる高エネルギー中性子の割合は少ない結果となっている。

図 2 The thick target yield ($\text{Bq } \mu\text{A}^{-1} \text{ h}^{-1}$) of the ^{99}Mo production estimated from the measured excitation



function of the $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ reaction [4], together with previous data by Pupillo et al. [3]

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] M. Hagiwara et al., *J Radioanal. Nucl. Chem.*, 318 (1) 569-573 (2018).
- [5] A.J. Koning and D. Rochman, *Nucl Data Sheets*. 113 (12), 2841-2934 (2012)

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)

金崎真聡^a、神野智史^b、浅井孝文^a、坂本溪太^a、小平 聡^c、福田祐仁^d

M. Kanasaki^a, S. Jinno^b, T. Asai^a, K. Sakamoto^a, S. Kodaira^c, Y. Fukuda^d

Abstract

The discriminative measurement method of carbon ion and oxygen ion by polycarbonate (PC) and polyethylene terephthalate (PET) as the solid state nuclear track detectors has been developed for laser-driven ion acceleration experiments using graphene targets. In order to characterize the sensitivities of PC and PET, the carbon and oxygen ions irradiation with the energies below 5 MeV/n are carried out at MEXP in HIMAC. The PC are sensitive for both ions, which means both ions can create etch pits on PC, whereas the PET are sensitive only for oxygen ions around the Bragg peak. Based on the difference sensitivity, the combination of PC and PET detectors may allow us to measure the laser-accelerated carbon and oxygen ions discriminatively.

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、レーザー開発技術の進展に伴う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。また、より高エネルギーかつ高品質なイオンビーム発生を目指し、レーザーを集光するターゲットの開発も盛んに行われるようになってきた。通常、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、ターゲット物質に含まれる元素のみならず、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、酸素イオンも加速される。そこで、我々のグループでは、高純度な陽子線源となりうる水素クラスターターゲットの開発を行い、10 MeV 級陽子線の高繰り返し発生に成功している[1]。

一方で、重イオン加速については、大阪大学の蔵満教授と共同で、新たにグラフェンをターゲットとした炭素イオン加速に取り組んでいる。グラフェンは炭素のみで構成されているため、主として炭素イオンが加速されるが、上記のように表面に付着した水に由来する水素や酸素イオンも加速される。実際に、Rutherford Appleton Laboratory

(RAL)の Valcun レーザーにおけるグラフェンターゲットを用いたイオン加速実験では、イオンと同時発生する X 線や電子線に感度を有さない固体飛跡検出器 CR-39 を用いたイオン計測が行われており、陽子線と炭素及び酸素に由来する重イオンのエッチピットが観察された[2]。本来、CR-39 はエッチピットの形状及びその成長挙動からイオン種や入射エネルギーの同定が可能であるが、レーザー駆動イオン加速では、CR-39 の検出閾値となる 10^5 ions/cm² を大きく超えるフルエンスで陽子線が入射しており、重イオンのエッチピットと重なり合っている。この場合、エッチピット開口部の大きさを評価することが難しく、成長挙動を正確に求めることができないため、イオン種の同定を行うことができない。

本研究では、高強度レーザーによってグラフェンターゲットから加速される炭素イオンと酸素イオンを、ポリカーボネート(PC)とポリエチレンテレフタレート(PET)の二種類の固体飛跡検出器を組み合わせた弁別計測体系を構築することを目的とし、種々の PC と PET のイオン検出特性を評価した。

2. 今年度の研究内容

レーザー駆動イオン加速実験では、X 線や電子線がイオンと同時発生することから、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。また、ターゲットの状態やレーザーパラメータわずかなふらつきによって、ショットごとに加速されるイオンのエネルギー及び空間分布が異なるため、電磁場を用いた spektrometa の適用も困難である。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で、かつ、二次元的にイオンを検出可能な固体飛跡検出器を用いた計測体系の開発を行った。

CR-39 は陽子線の計測が可能であるが、過去の研究において、PC や PET は陽子線を照射してもエッチピットが形成されず、検出器内において一定以上の阻止能を持つ重イオンのみが計測可能とされている[3]。また、PC よりも PETの方が、検出閾値が高いとされており、より重いイオンにのみ感度を示すとされているが、各メーカーによ

って製造される PC や PET ごとに感度が異なる。

本研究では、我々のグループで過去に固体飛跡検出器として実績がある Goodfellow 製の PC と PET の炭素及び酸素イオンの検出特性を明らかにするため、HIMAC 中エネルギービーム照射室にて炭素及び酸素イオンの照射を行った。SEM チェンバーに付属する大気取り出しビームポートの直後に電動三軸ステージを設置し、大気中の距離を変えることで、検出器への入射エネルギーを 5 MeV/n 以下で調整した。また、照射フルエンスは、エッチピット同士が重ならないように、およそ 10^4 ions/cm² とした。

照射後のサンプルは、50℃に保持した 6 mol/L の水酸化カリウム溶液にて、エッチピットが観察されるまでは 6 時間ごと、エッチピットが観察されてからは 3 時間ごとにエッチングと顕微鏡観察を繰り返す多段階エッチング法を用いて解析を行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

まず、PC について、現在も解析を継続している段階ではあるが、炭素イオン照射サンプル、酸素イオン照射サンプル共にエッチピットが観察されたため、両イオンが計測可能であることが明らかとなった。

次に、PET については、炭素イオン照射サンプルでは、入射エネルギーから求められる PET 内での飛程を超える深さまでエッチング処理を施しても、エッチピットは観察されなかった。すなわち Goodfellow 社製の PET は炭素イオンに対して感度を有さないことがわかった。一方で、酸素イオンを照射したサンプルでは、6 時間のエッチング後にエッチピットは観察されなかったが、図 1 に示すように 12 時間エッチング後にエッチピットが観察された。これらのエッチピットについて、多段階エッチング法により成長挙動を求めた。溶出厚に対してエッチピット半径をプロットすると図 2 のようになり、18 時間エッチング時点までの 3 点に対し線形近似すると、その X 切片からエッチピット生成深さが求められる。また、

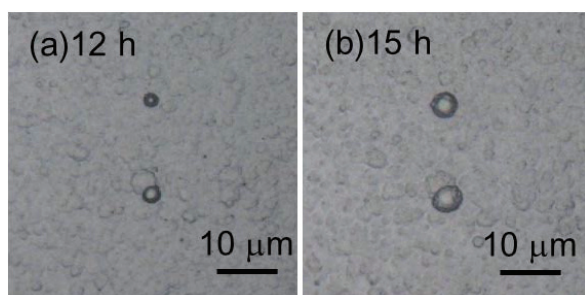


図 1 (a)12 時間及び(b)15 時間エッチング後のエッチピットの写真

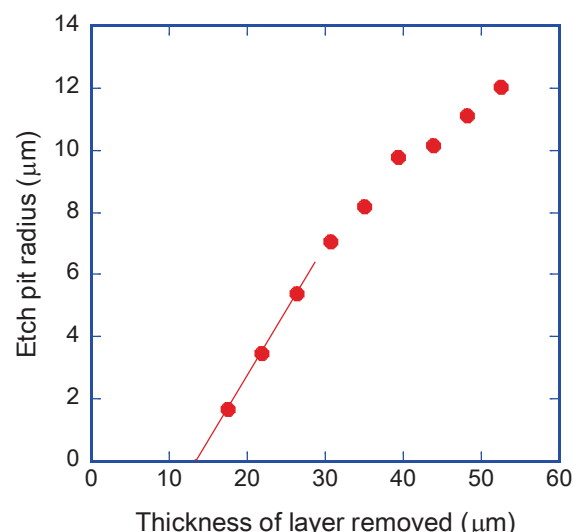


図 2 エッチピット成長曲線

成長挙動から飛程を求めると 23 μm であり、入射エネルギーは 1.6 MeV/n と計算された。この入射エネルギーを用いてエッチピット生成深さでのエネルギーを求めると約 600 keV/n であり、阻止能はおおよそ 1500 keV/μm と求められる。これは、PET 中における酸素イオンのブラッグピーク付近である。すなわち、Goodfellow 社製の PET はブラッグピーク付近の酸素イオンより大きい阻止能を有するイオンを検出可能であることがわかった。

本研究で明らかとなった PC と PET の感度の違いを利用することで、例えば、PC と PET を並べて設置し、レーザー加速イオンを照射することで、酸素イオンの存在を簡便に知ることができる。また、PC 上で計数されたエッチピット数と PET 上のエッチピット数の差を取ることで 1.6 MeV/n 以下で入射する酸素イオンの影響を排除することが可能である。さらに弁別性能を向上させるためには、PC 上に形成された炭素及び酸素イオンのエッチピット成長挙動を求め、その傾きから求められる感度の違いを利用することが必要となるため、今後、PC の解析を継続する。

参考文献

- [1] S. Jinno et al., Plasma Phys. Control. Fusion 60 (2018) 044021.
- [2] Y. Kuramitsu et al., in preparation.
- [3] T. Yamauchi et al., Radiat. Meas. 116 (2018) 51.

^a神戸大院・海事

^b東大院・工

^cQST 放医研・計測・線量評価部

^dQST 関西研・光量子科学研究部

三次元飛跡検出器 HypTPC の高ビームレート試験

(17H388)

市川 裕大(Yudai Ichikwa)^A、佐甲博之(Hiryoyuki Sako)^A、長谷川勝一(Shoichi Hasegawa)^A、
谷田聖(Kiyoshi Tanida)^A、佐藤進(Susumu Sato)^A、吉田純也(Jyunya Yoshida)^A、江川弘之
(Hiroyuki Ekawa)^{A,B}、足利沙希子(Sakiko Ashikaga)^{A,B}、七村拓野(Takuya Nanamura)^{A,B}、鈴木一
輝(Kazuki Suzuki)^{A,B}、早川修平(Shuhei Hayakawa)^{A,C}、
赤石貴也(Takaya Akaishi)^C、白鳥昂太郎(Kotaro Shirotori)^D、Ahn Jung Keun^E、
Yang Seongbae^E、Kim Shinhyung^E、Jung Wooseung^E、Choi Sungwook^E、
Kang Byungmin^E、Jaeyong Lee^F

A: 日本原子力研究開発機構(Japan Atomic Energy Agency)

B: 京都大学 (Kyoto University)

C: 大阪大学 (Osaka University)

D: 大阪大学核物理研究センター (Research Center for Nuclear Physics, Osaka University)

E: 高麗大学 (Korea University)

F: ソウル大学 (Seoul University)

1. Abstract

We have developed a gas electron multiplier (GEM)-based time projection chamber (TPC) for the H-dibaryon search experiment at J-PARC. We commissioned the TPC using 230 MeV protons with beam rate of up to 1 MHz. The spatial resolutions on the pad plane are measured to be 400-700 μm , which corresponds to 250-300 μm in a magnetic field of 1 T. We confirmed a high rate capability at beam rates of up to 1 MHz.

2. 研究の目的とバックグラウンド

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。HypTPC とは J-PARC での H ダイバリオン (uuddss の 6 クォーク状態) 探索実験 (J-PARC E42) を実施するために開発された標的内蔵の TPC 検出器で

ある。読み出しは 5768 個の pad で行い、電子増幅には GEM を使用する。

本研究課題では、230 MeV の陽子ビームを HypTPC 検出器に照射し、検出器の基礎性能を評価した。また、J-PARC の実験と同レベルのビーム強度下における検出器の応答を調べるべく、ビーム強度を 10^3 - 10^6 Hz と変えて、各ビーム強度下における位置分解能などの性能を評価した。

3. 今年度の研究内容と成果 (解析結果)

低ビーム強度での陽子ビームの飛跡の解析結果から、読み出しパッド方向の分解能として、400~700 μm が得られていることが分かった (図 1)。ここで、この位置分解能は電子のドリフト距離 D_L (ビームの y 方向の照射位置) に依存するため、位置分解能とドリフト距離 (電子の拡散係数) の関係式を解いたところ、TPC 固有の位置

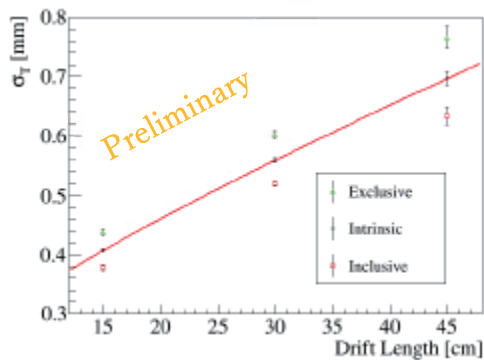


図 1. ドリフト距離（ビームの y 方向の照射位置）とパッド方向（x）位置分解能の関係。

分解能（ドリフト距離が 0 の場合の分解能）は $200\mu\text{m}$ の精度となることが分かった。このことから、電子の拡散が小さくなる 1T の磁場中では、 $250\text{-}300\mu\text{m}$ と十分な精度が達成されることを明らかにした。また、ドリフト（y）方向の位置分解能、検出効率などの基本性能も確認し、十分な性能が出ていることを確認した。

ビーム強度に対する耐性を調べるため、ビーム強度を $10^3\text{-}10^6\text{ Hz}$ と変えてデータを取得した。J-PARC E42 実験に相当する 10^6 Hz のビーム強度下における HypTPC のイベントディスプレイを図 2 に示す。

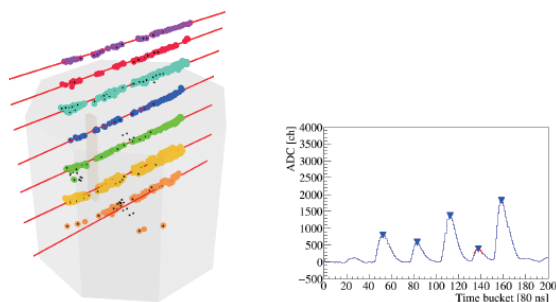


図 2: （左） 10^6 Hz のビーム強度下におけるイベントディスプレイ。（右）ビーム通過 pad の FADC（波形）分布。時間方向（x 軸）でトラックを識別できている。

このように、 10^6 Hz の高ビーム強度下では、トリガーとは異なるタイミングで照射されたビーム粒子の飛跡が HypTPC で検出されていることがわかる。しかし、これらの飛跡は、時間がずれることから、ハフ変換を行うことで飛跡を識別することができた（図 2 左の各色参照）。

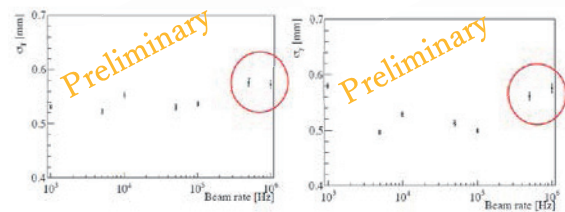


図 3. 各ビーム強度下におけるパッド（ σ_x : 左）方向、及び、ドリフト（ σ_y : 右）方向の位置分解能のまとめ

図 3 に各ビーム強度におけるパッド方向（左）、及び、ドリフト方向（右）の位置分解能を示す。このように、位置分解能はビーム強度によってほとんど悪化していないように見受けられる。ただし、赤丸の囲いがある、 $5 \times 10^5\text{-}1 \times 10^6\text{ Hz}$ のビーム強度下ではわずかに位置分解能の悪化がみられるが、これは、解析上の問題（ハフ変換によるビームトラックの識別上の問題）が原因と考えており、解析向上のための検討を進めているところである。

また、検出効率においても、ビーム強度による有意な悪化は見られなかった。以上の結果から、本研究課題において、J-PARC の実験で使用する 10^6 Hz の高ビーム強度下でも HypTPC 検出器が正しく動作することを明らかにすることができた。

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、岩田佳之²、西内満美子¹、宮原 巧³、塩川桂一郎³、近藤康太郎¹、真鍋征也³、
ドーバー・ニコラス¹、ロウ・ヘーゼル¹、渡辺幸信³

H. Sakaki¹, Y. Iwata², M. Nishiuchi¹, T. Miyahara³, K. Shiokawa³, K. Kondo¹, S. Manabe³,
N. Dover¹, H. Lowe¹, Y. Watanabe³

Abstract

We design an ion identification method by using a Imaging-Plate with 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. Using this model, we identified Aluminum ions.

1. 研究の目的と背景

QST 関西研では、レーザー駆動イオン計測において電場・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と、その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を用いている。しかし、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、加速されるイオン核種を同定してスペクトルを確定することが困難である。そこで、その欠点を改善するため、IP で計測されたイオントラック特性からイオン弁別が行えるように計測モデルをつくることに挑戦している。

2. 前年度までに得られている結果

IP を構成する輝尽性蛍光体は、付与エネルギーのフェーディングおよびクエンチングの効果が存在する。そこで、昨年度は、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、フェーディング効果の定性式、および発光 $Q(E)$ のクエンチング効果式、

$$Q(E) = \int_0^x dx \frac{S \frac{dE}{dx}}{1 + KB \cdot \frac{dE}{dx}} \quad (1)$$

- S : シンチレーション発光効率
- KB : クエンチング効果係数
- dE/dx : IP への付与エネルギー

で表される Birks の式^[1]を、計測モデル式の基盤として考えて、(1)式の係数 S 、 KB を決定するための検討をしてきた。

3. 今年度の研究内容

今年度は、昨年と同じ照射方法 (HIMAC の中エネルギー・ビーム照射室にて IP 上でイオントラック 1 個が識別できるほど微量を照射)、アルゴンイオン、酸素イオン、鉄イオンの照射を行った。

4. 今年度の成果と解析結果

まず、フェーディング効果に関しては、照射後を時間ゼロとして、照射後経過時間変化させながら、「フェーディング効果の照射イオン核種・照射エネルギーへの依存性」を解析した。

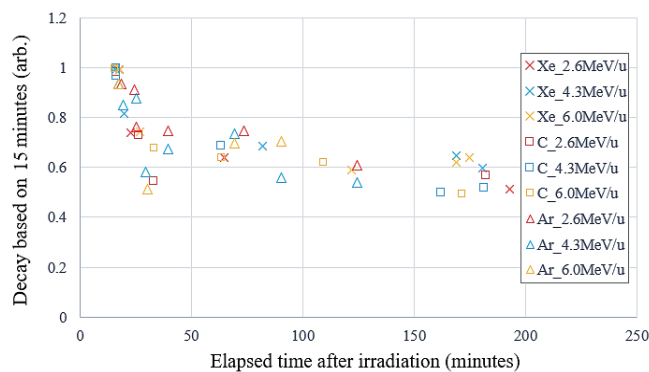


Fig.1 Fading effect of C, Xe, and Ar

Fig. 1 に、Carbon, Argon, Xenon の IP のフェーディング効果のグラフを提示する。縦軸は、照射後 15 分後に記録された光を読み出した際の発光量を 1 と規格化したものであり、横軸は読み出しまでの時間となる。すべての元素・入射エネルギーにおいて、読み出しまでの時間が経過するにつれて発光量が同じような傾向で減衰することがわかる。そのため、この効果はこれまでに照射した核種および入射エネルギーに対しては依存性がないといえ、この計測点を指数フィッティングすることでフェーディング効果の実験式を求めた。

次に、(1)式の係数 S と KB を Carbon, Xenon の 2 核種のそれぞれ 3 つのエネルギー点から求めた。このとき、各核子の IP への付与エネルギー dE/dX (核種と入射エネルギーに依存) については、JAEA が開発した ATMA モデルベースの PHITS コード^[2]で計算したものを利用した。

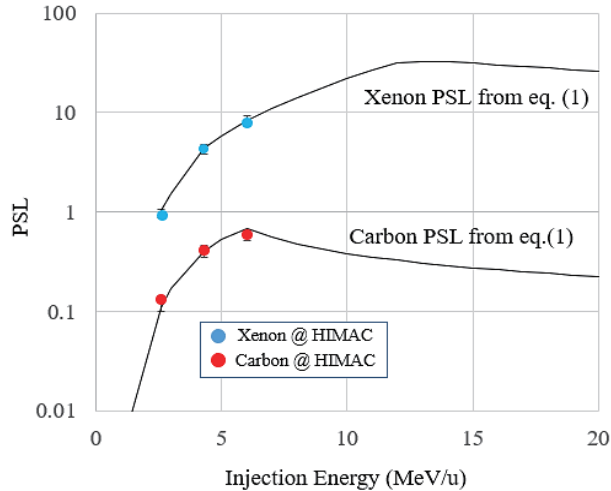


Fig.2 Calibration for Eq.(1) using HIMAC data

Fig. 2 に、HIMAC の照射によって得られた IP の輝度量(PSL)のデータと、 S と KB が校正済みの(1)式で予測される輝度を実線にて提示する。各実験値は、各点ともに 1000 程度のイオントラックの輝度を統計処理して求めている。このグラフは、実験値を(1)式のフィッティングの過程を示すために用いられているために、両者は一致する。

Fig.2に示されるように、(1)式は原子番号 6 の Carbon と原子番号 54 の Xenon にて S と KB のパラメータを決定しているために、モデルが正しければ、この範囲の元素の IP の輝度値は内挿によって予測が可能であると考えられる。そこで、QST 関西研の JKAREN レーザーシステムによる高強度レーザー(ターゲット上に 10J 照射)とアルミ- $2\mu\text{m}$ 厚さ薄膜との相互作用によるイオン加速実験時にトムソン分光結果で得られたイオントラックを用いて、そのトラックの元素弁別を行った。

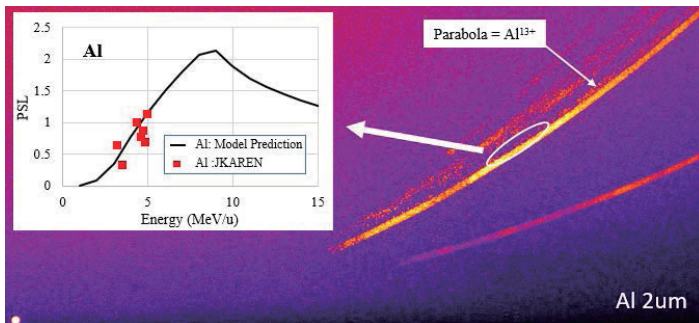


Fig.3 Aluminum identification from Thomson-parabola

Fig.3 は JKAREN レーザーシステムにて加速されたイオンのトムソンパラボラ曲線の結果である。図中の楕円で囲

った部分は、アルミ 13 価のイオンが作ると思われるパラボラ曲線上に単独のイオントラックが確認できる部分である。そこからデータが取得できる 7 個のイオントラックを、フェーディング効果を考慮して(1)式で予測される PSL と比較した。Fig.3 の左上グラフにその結果を表示する。赤い四角の各データ点は統計処理されていない“単独のイオントラック”の輝度を示したものであるため、(1)式のラインを中心として統計的な揺らぎがあるように見えている。しかし、(1)式のパラメータ決定に用いていないアルミに対して、高い精度で PSL の予測ができていといえ、本モデルを用いた内挿によって、イオン弁別が可能であることが強く示唆されている。

今後も継続的に、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グおよび、クエンチング係数、イオン価数の違いによる発光量の違いなどを精度よく計測し、IP を構成する BaFBr:Eu 蛍光体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。

参考文献:

- [1] J.B.Birks, Proc. Phys. Soc. Sect., A 64 (10) 874?877 (1951).
- [2] Y. Iwamoto, et. al., J. Nucl. Sci. Technol. 54, 617-635 (2017).

1.QST 関西研、 2.QST 放医研、 3.九州大学

研究課題名：粒子線治療のリアルタイム線量モニタ用コンプトンカメラのキャリブレーション (The study of prompt gamma-ray distribution in PMMA for Real-time prompt gamma-ray imaging in particle therapy by ETCC)

研究課題整理番号：18H392

参加した研究者の名前、所属：

- 吉野将生、東北大学
- 黒澤俊介、東北大学
- 錦戸文彦、放医研、量研機構
- 園田真也、株式会社京都 SpaceGamma
- 水元哲也、株式会社京都 SpaceGamma
- 古村翔太郎、福島 SiC 応用技研株式会社
- 阿部光、京都大学

英語のアブストラクト：

Imaging of nuclear gamma-ray lines in 0.1-10MeV range is far from being established in both medical and physical applications. In particle therapy, gamma rays are emitted from the excited nucleus and are considered good indicators of dose delivery and dose verification. In this study, we research a gamma-ray distribution taken by the HPGe detector. To simulate the situation in particle therapy, we irradiated the PMMA with a 290 MeV/u ^{12}C ion beam. The gamma-rays from PMMA were collimated by 1cm-width Pb slit collimator. By setting an energy window from 500-520 keV and 2240-2255keV, we show that gamma-ray distribution concentrates near the Bragg-peak.

研究内容と成果：

PMMA 柱状ファントムに 290MeV/u の ^{12}C イオンビームを照射し、即発ガンマ線の分布を測定する。測定には Ge 検出器を使用した。Ge 検出器の前段に幅 1cm、深さ 40cm の鉛コリメータを配置し、PMMA ファントムの各ポジションにおける、即発ガンマ線のエネルギーと計数率を測定した。

結果として、ブラッグピーク近傍とその前

後でのガンマ線エネルギースペクトルを測定することに成功した。そのスペクトルを解析することでガンマ線のエネルギー毎の分布を得ることに成功した。

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子を用いたがん治療は低侵襲な放射線療法であるため患者への負担を軽減できるとともに、早期回復が期待できる。そのため過去 20 年間に渡って国内外で活発に研究が行われてきた。一方で、入射する重粒子イオンの飛程や体組織内での線量分布（ブラッグピークの位置）はイオンが通過する経路中の体組織の組成に大きく依存するため、治療計画段階で正確な位置の見積もりを行うことは難しい。そのため治療中にリアルタイムに粒子線のブラッグピークの位置を把握する手法として、即発ガンマ線イメージング (PGI) の研究が盛んに行われている。この手法は粒子線と体内組織との相互作用によって 2 次的に放出される即発ガンマ線をイメージングすることで、粒子線のブラッグピークの位置をトレースする。

これまでの研究で、陽子線のブラッグピークと即発ガンマ線の分布に関する研究は行われているが、 ^{12}C イオンビームに関する研究は行われていない。本研究では ^{12}C イオンビームのブラッグピークの位置と即発ガンマ線分布の関係性を明らかにし、 ^{12}C 粒子線治療における PGI の実証を行う。

2. 前年度までに得られている結果の簡単なまとめ

今年度がはじめての採択のため、特になし

3. 今年度実施された分で、照射対象物の種類の数、あるいは測定された物理量などの項目、照射ビームの種類

(ア) 照射対象物：PMMA 円筒ファントム

(イ) 測定された物理量：即発ガンマ線の計数率、エネルギー (Ge 検出器で測定)

(ウ) 照射ビームの種類： ^{12}C イオンビーム、290MeV/u

4. 研究目的に対するそれらの解析結果のまとめ

図1に実験セットアップを示す。PMMAファントムを図1のx方向に移動させながらガンマ線のエネルギースペクトルをGe検出器で取得した。取得したスペクトルを図2に示す。図2のエネルギースペクトルから、エネルギー領域を区切ってそのエネルギー領域毎の計数率を算出し、PMMAファントム深さ方向に対してプロットしたものを図3に示す。図3から450keV-2255keVではブラッグピークをトレースできていないが、500keV-520keV及び2240keV-2255keVの即発ガンマ線にエネルギーを絞るとブラッグピークをトレースできていることが示唆される結果となった。

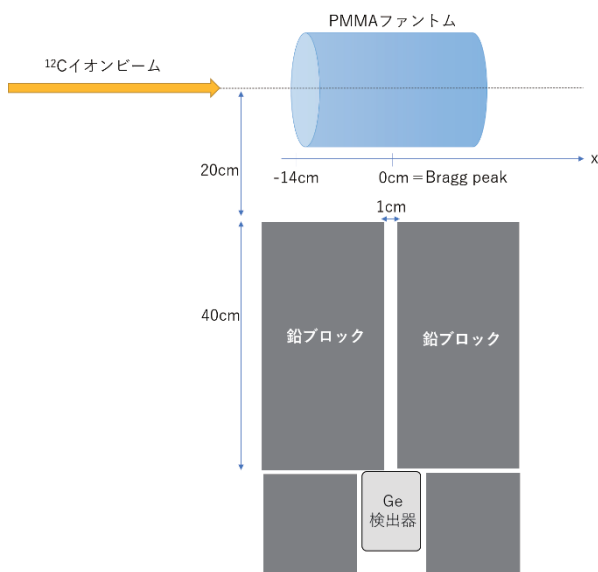


図1 実験セットアップ

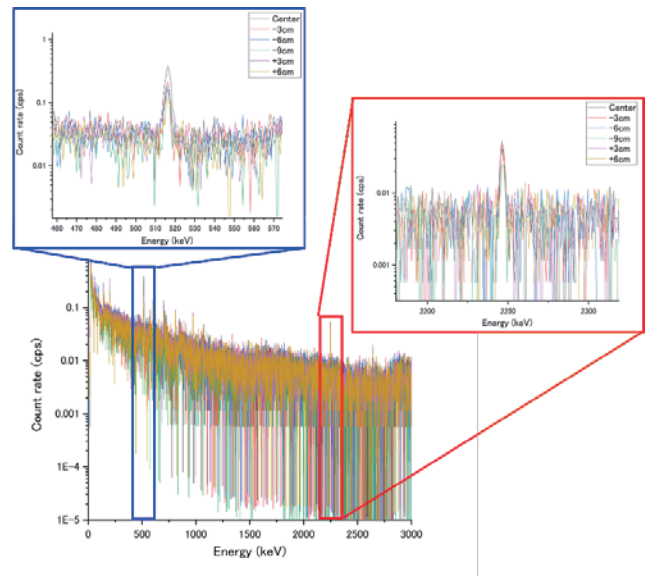


図2 即発ガンマ線のエネルギースペクトル

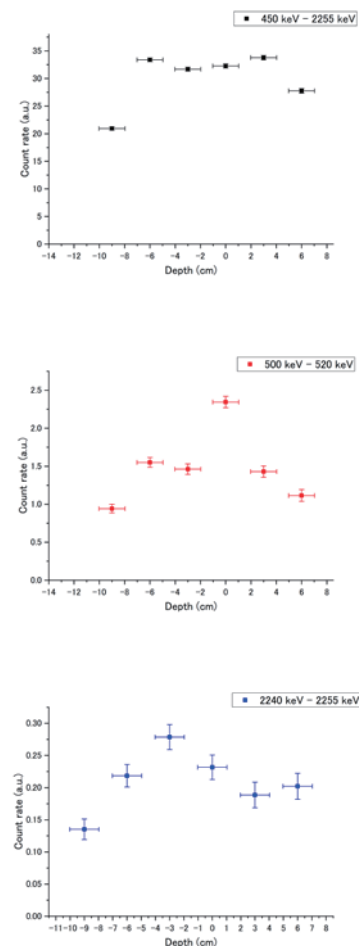


図3 PMMA 深さ方向に対する即発ガンマ線の計数率分布

(上) 450keV-2255keV、(中) 500keV-520keV、
(下) 2240keV-2255keV

粒子線線量測定でのポリマーゲル線量計による光学読み取りの検討 Optical evaluation about polymer gel dosimeter in particle beams (18H393)

川村 拓^a、吉井 裕^b、松山 嗣史^b、伊豆本 幸恵^b、佐藤 斉^c

H. Kawamura^a, H. Yoshii^b, T. Matsuyama^b, Y. Izumoto^b and H. Sato^c

Abstract

Optical evaluation method using polymer gel dosimeter irradiated to 400 MeV/n carbon-ion beam was researched. Regarding absorbed carbon dose to optical response, increasing the absorbed dose to irradiated gels, optical signal intensities were increased. When the prepared gels were irradiated to form carbon Bragg curve, the result of the scanned original optical Computed Tomography system was indicated dose concentration region.

1. 研究の目的とバックグラウンド

ゲル状化学線量計は放射線により生じる化学反応を空間的に保持可能な 3 次元線量計であり、あらゆる方向から照射して腫瘍の形状に合わせて照射する放射線治療での応用が期待されている。この線量計は放射線照射範囲を視覚的に可視化することができる点が大きな特長と言える。

放射線治療では伝統的に X 線が用いられてきたが、近年は陽子線や炭素線などの利用が広がっており、これらの特徴であるブラッグピークを利用して体内深部の腫瘍に大きなダメージを与えることが可能となっている。

ブラッグピーク部分は LET が高く、ゲル線量計では減感されてしまうことが一部報告されているが、炭素線施設が少ないため詳細な検討はいまだ不十分と言える。

本研究では HIMAC を使用して重粒子線をポ

リマーゲル線量計(ゲル線量計)に照射し、3 次元的な線量測定が可能かどうか検討する。また、照射後のゲル線量計を開発中の光断層装置およびシステムに応用し、評価可能かを検討する。

2. 研究内容

今年度の実験では 2 回のマシンタイムによりゲル線量計の線量応答性の検討および重粒子に特有のブラッグピークを含めた線量寄与をゲル線量計で評価可能かについて検討することを目的とする。

2-1. 線量応答性の検討

あらかじめ準備した PAGAT ポリマーゲル線量計を 20ml 円柱 PET 容器に封入し、HIMAC の生物照射実験室にて 2,4,6Gy と 2Gy おきに 400MeV/u 炭素線を照射した。照射後のゲル線量計は構築した光学 CT(Optical Computed Tomography、図 1)でスキャンした。スキャンしたレーザーの波長は 632.8nm を使用し、検出器として PIN フォトダイオードを使用した。

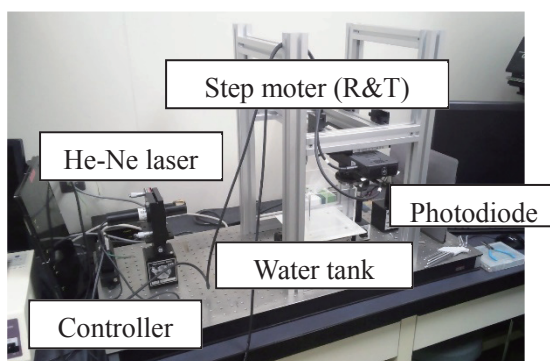


図 1 光学 CT 装置

上部で固定具とチャックによりゲル線量計を固定する機構を構築し、左右動および回転操作をステージコントローラにて操作するシステムとした。ゲル線量計を水槽中に配置し、直動及び回転運動にてゲル線量計を移動させながら、容器に封入したゲル線量計のレーザー透過光量を測定し、結果を Filtered Backprojection (FBP)を用いて画像再構成したのちに画像内で関心領域を設定し、照射したサンプル当たりの信号値を測定した。

2-2. ブラッグピークの線量寄与の検討

続いて 2-1 と同様に準備した PAGAT ポリマーゲル線量計を 300ml 円柱容器に入れ、Bragg peak が容器のおよそ半分の位置に来るように 400MeV/u 炭素線 1Gy をサンプルに対して照射した。照射後の光学 CT による読み取りは 2-1.と同様に行った。

3. 解析結果および研究成果

3-1. 線量応答性の検討

得られた結果は図 2 の通りであった。吸収線量に対して光学測定値(サンプル中の信号値/バックグラウンドの信号値)増加の応答が得られたことから、重粒子線に対するポリマーゲル線量計を用いた光学読み取りは有効であると言える。今後 MRI や CT を用いた測定との比較などさらなる検討が必要である。

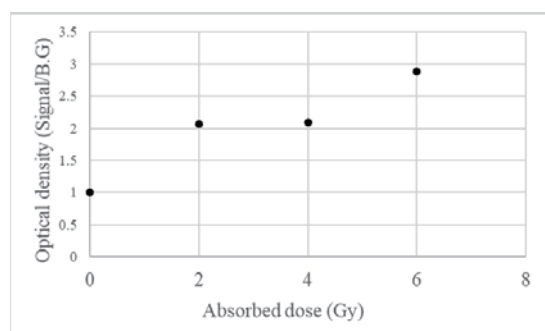


図 2 吸収線量と光学読み取りの測定値との関係

3-2. ブラッグピークの線量寄与の検討

得られた結果を図 3 に示す。左側に照射後のゲル線量計サンプル、赤線部分を画像再構成した断面の画像を右側に示す。

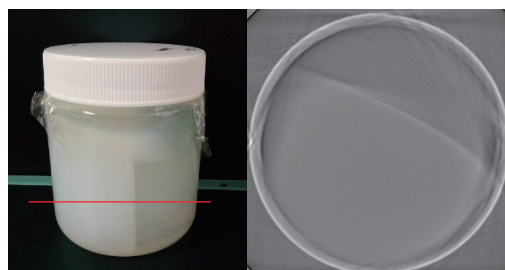


図 3 吸収線量と光学読み取りの測定値との関係

結果の画像からブラッグピーク位置を示すことが可能であることが示された。今後はピーク位置が適切かどうかなどを検討したいと考えている。

4. まとめ

ポリマーゲル線量計に対して炭素線照射を行い、従来の MRI ではなく、光学 CT により線量応答特性、ブラッグピーク描出を試みた。光学 CT でも吸収線量に応じた測定値の上昇がみられ、ブラッグピークに一致した断層像が得られた。今後マシンタイムが得られれば追加の検討を行いたい。

参考文献

[1] Baldock C, De Deene Y, et al., Polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol.* (2010) 7:55(5): R1-63.

- a: 群馬県立県民健康科学大学診療放射線学部
- b: 放射線医学総合研究所計測・線量評価部
- c: 茨城県立医療大学保健医療学部

粒子線がん治療用加速器システムへの応用に向けた高温超伝導マグネットのビームライン試験
Beam-Line Test of High-Temperature-Superconductor Magnet for Applications to
Accelerator System for Particle Cancer Therapy
(18H394)

雨宮尚之^a、曾我部友輔^a、羅熙捷^a、井上覚^a、高山茂貴^b、石井祐介^b、荻津透^c、
岩田佳之^d、野田耕司^d、吉本政弘^e

N. Amemiya^a, Y. Sogabe^a, X. Luo^a, S. Inoue^a, S. Takayama^b, Y. Ishii^b, T. Ogitsu^c,
Y. Iwata^d, K. Noda^d, and M. Yoshimoto^e

Abstract

A high-temperature superconductor (HTS) magnet was constructed and was tested on the beam line of the HIMAC. The magnet can generate 2.4 T of magnetic field at its beam duct. The first carbon-ion-beam guiding by HTS magnet was demonstrated. Even when the carbon ion beam was injected into its HTS coils, the magnet could be operated stably. This is the evidence of the robustness of the HTS magnet, which is very important for medical applications.

1. Background and objective

High-temperature superconductor (HTS) magnets are attractive for medical applications because of their potential tolerance against thermal disturbances. The objective of this study is experimental verification of this tolerance against the thermal disturbance caused by a beam injection to the magnet, which is a severe incident in accelerators as well as the demonstration of guiding carbon ion beam.

2. Tested HTS magnet and experimental method

Fig. 1 shows a schematic view of the magnet. The coils of the magnet were wound using RE-123 type HTS. At the room temperature beam duct, the magnet can generate 2.4 T of magnetic field, which is not available in copper

magnets.

The magnet was placed on the beam line in the physics experimental room of the HIMAC as shown in Fig. 2. The specifications of the carbon ion beam for the tests are listed in [Table I](#).

3. Experimental results

3.1 Demonstration of beam guiding

To study the beam-guiding characteristics, the positions of the beam after passing through the beam duct were measured using fluorescent screens, located 0.54 m and 3.34 m from the center of the magnet, as shown in Fig. 2. In Fig. 3, the measured beam-bending angles are shown with symbols, together with the beam-bending angles obtained from the beam-tracking simulations shown with a line. The measured values agree well with the calculated values.

3.2 Beam injection test

The carbon ion beam was intentionally injected into the coils, and the coil temperatures as well as the coil voltages were measured. The coil current was set at 200 A, and the initial coil temperature was set at 4.9 K or 10 K. Two spills of particles were injected. Figs. 4 and 5 show the voltage of the entire upper-coils and the temperature rises of the coils. The temperature rises were less than 1 degree, and no voltage appeared. The magnet was kept at superconducting state after the beam injection.

4. Conclusion

We demonstrated the carbon ion beam guiding using an RE-123 magnet, which generated 2.4 T of magnetic field in its room temperature beam duct. The carbon ion beam was injected into the RE-123 coils, but it did not quench. This result shows the high tolerance of the RE-123 coils against the thermal disturbance caused by incidental beam injection.

References

- [1] N. Amemiya et al., “Test of Cryocooler-Cooled RE-123 Magnet on HIMAC Beam Line in S-Innovation Program” IEEE Trans. Appl. Supercond. Vol. 29, Art. No. 4600305.
- [2] S. Takayama et al. “Development of an HTS accelerator magnet with REBCO coils for tests at HIMAC beam line” IEEE Trans. Appl. Supercond., accepted for publication.

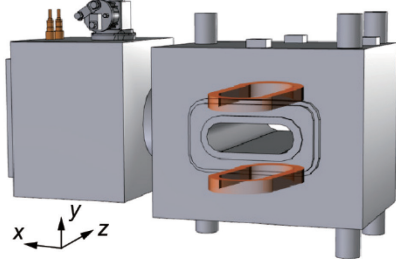


Fig. 1 Schematic view of magnet.

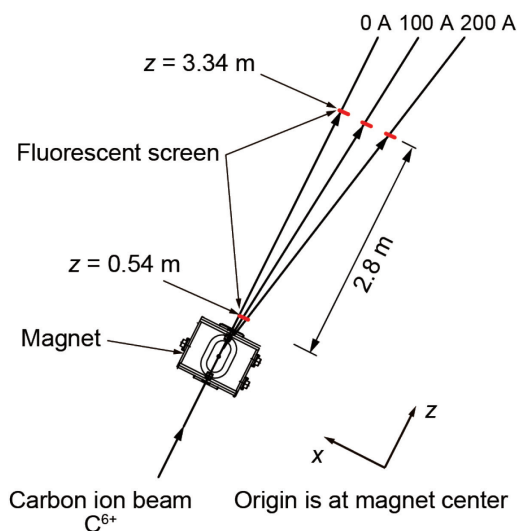


Fig. 2 Beam line and magnet in physics experimental room of HIMAC.

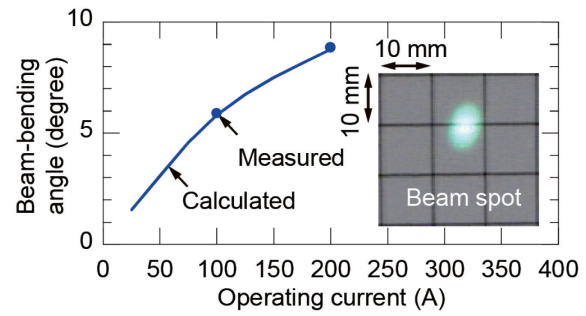


Fig. 3 Measured and calculated beam-bending angles.

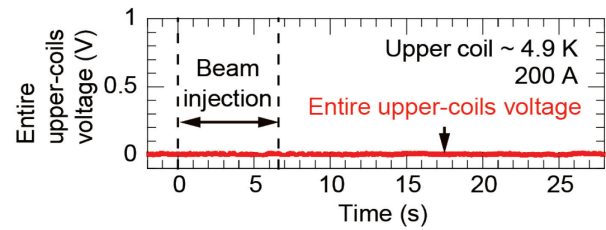


Fig. 4 Voltage of upper coils.

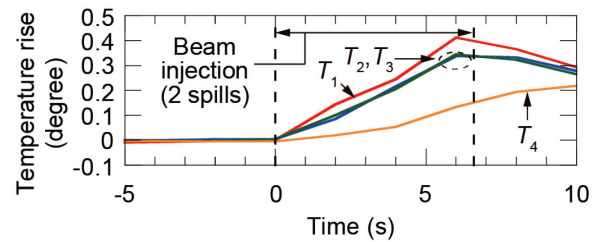


Fig. 5 Temperature rises of coils.

Table I Specifications of carbon ion beam.

Particle type	C^{6+}
Energy	430 MeV/u
Number of particles per spill	2.0×10^8 (beam guiding) 5.7×10^9 (beam injection)
Interval of repeated injections (spills)	3.3 s

- a. 京大工学研究科、Kyoto University
- b. 東芝エネルギーシステムズ、Toshiba
- c. 高エネ研低温超伝導、KEK
- d. 放医研加速器工学、NIRS
- e. 原子力機構 J-PARC、JAEA

“Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept” (18H395)

N. Matsufuji¹, T. Inaniwa¹, H. Ryochi¹, J. Bergs², O. Seksek³, I. Martinez-Rovira⁴ and Y. Prezado⁵

1. QST, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

2. Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

3. IMNC, Centre National de la Recherche Scientifique, France

4. ALBA synchrotron, Cells, Spain

Abstract

Heavy ions, like Neon, offer a reduced oxygen effect, which is an advantage for the treatment of hypoxic tumors. The combination of heavy ions with minibeam radiation therapy might avoid the adverse tissue response in normal tissues observed in pioneer clinical trials in the 70s. This might allow a renewed and optimized use of these ions for therapy.

I. Background

Radiotherapy (RT) is one of the most frequently used methods for cancer treatment (above 50% of patients will receive RT). Despite remarkable advancements, the dose of tolerances of normal tissues continue being the main limitation in RT. **Finding novel approaches that allow increasing normal tissue resistance is of utmost importance.** This would make it possible to escalate tumour dose, resulting in an improvement in cure rate. With this aim, we propose **a new approach, called hadron minibeam radiation therapy (HADRONMBRT)**, which combines the prominent advantages of heavy ions for RT and the remarkable tissue preservation provided by the use of the spatial fractionation of the dose as in as in minibeam radiation therapy (MBRT) [1,2]. The dose delivery methods employed in MBRT constitute a rupture with standard RT. In fact, MBRT uses a combination of spatial fractionation of the dose and submillimetric (500-700 μm) field sizes, since the irradiation is performed by using an array (“comb”) of parallel thin beams (“teeth”). The dose profiles in MBRT consist of peaks and valleys. The ratio between these two magnitudes is called peak-to-valley dose ratio (PVDR) and it is an important indicator of tissue response. High PVDR values with low valley doses (below the tolerance dose for a seamless irradiation) are required to favor tissue sparing [3].

Due to their increased linear energy transfer, heavy ions, like oxygen or neon, provide a reduced oxygen enhancement effect. This could benefit the treatment of hypoxic tumors, which remains one of the major challenges in radiotherapy (RT). However, clinical results with a few patients performed with argon in 1979 and with silicon in 1982 leading to adverse late tissue results, make the use of those beams to be discontinued. Nevertheless, the gain in tissue sparing that might be provided by the use MBRT might allow profiting from the remarkable effectiveness of very heavy ions. This could offer a new hope for aggressive hypoxic tumors, whose treatment with conventional methods is very limited. The advantageous dose distributions obtained our recent Monte Carlo (MC) studies [4,5] support the further exploration of this avenue. The impact of the main potential drawback, *i.e.*

A first experiment was performed at HIMAC from the 20th to the 21st of October 2018 (36 h). This first experiment was devoted to evaluate Ne ions minibeam radiation therapy. We chose to start with Ne since our Monte Carlo calculations indicated that Ne is the ion offering the best compromise between high peak-to-valley dose ratio and peak-to-valley-LET ratio in normal tissues and high LET values (close to 100 keV/ μm) in the target region [5].

II. Experiment performed in 2018

To generate the minibeam we designed and manufacture a suitable brass collimator.

The experiment was divided in two main parts:

1. Physics: dosimetry
2. Biology: first in vitro experiment

A beam of Ne ions, 230 MeV/u was used.

II.1 Physics: dosimetry

We performed a series of measurements with a Large Area Chamber (IBA) in a water tank in order to assess the output factor of a minibeam array with respect to the dose deposited by a conventional seamless 4.5 x 4.5 cm² irradiation. The output factor at 2 cm depth (position where the cells were going to be irradiated) is 1/8.27. After that, a series of dosimetry measurements using gafchromic films inserted in PMMA phantoms were performed. Both longitudinal and transversal dose profiles at different depths were measured. See figure 1.

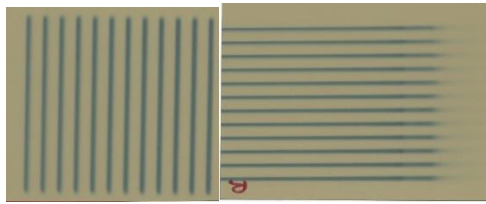


Figure 1. Left: Minibeams pattern in a transversal plane to the beam (3 cm depth). Right: minibeam patterns in the beam longitudinal direction. Bragg peak and fragmentation tail are visible.

We have used the PTW microdiamond detector as a cross-check. Table I shows the PVDR as a function of depth in the first centimetres (relevant for tissue sparing).

TABLE I. PVDR dose ratios

Depth (cm)	PVDR (films)	PTW microdiamond
0	55 ± 12	--
2	58 ± 11	44 ± 3
3	55 ± 9	45 ± 3

The PVDR for Ne ion MBRT is much higher than in proton MBRT, where the PVDR is around 7 at 1 cm depth [6,7]. pMBRT has already proven its capacity for tissue sparing, the higher PDVR in Ne MBRT might be beneficial to avoid side effects in the entrance [8]. Films and the microdiamond detector are agreement within the uncertainty bars.

The first worldwide implementation of Ne MBRT has been performed. A first set of dosimetric measurements was carried out. The films and PTW microdiamond detector agree within the uncertainty bars. The PVDR are much higher than in the case of pMBRT, where tissue sparing was already observed.

II.2. Biology: in vitro experiment-Preliminary results

BJ human foreskin fibroblasts (ATCC® CRL-2522™) were irradiated with 1, 2, 4 or 6 Gy of Neon ions (230 MeV/u) in a broad beam (conventional) or in minibeam configuration. Per dose, 9 wells were irradiated for MTT (tetrazolium salt), IL-6 cytokine, or IR (infrared) analysis. Our current results show that there is no pronounced difference in proliferative capacity between human BJ fibroblasts 48 hours after treatment with conventional beam Neon ions and with Neon ion MBRT. However, different doses and/or time points may need to be investigated. IL-6 concentration in the medium was decreased after conventional Neon irradiations, compared to non-irradiated control cells. In case of MBRT Neon irradiations, the decrease in IL-6 concentration was less pronounced and showed a different dose-response pattern compared to the conventionally irradiated cell cultures. This may point to a bystander immune effect for MBRT, but additional experiments are needed to address this issue further.

The different pattern in terms of cytokine (Il6) expression observed might be related to different cell signalling (linked to bystander effects). Further investigations are needed. The infrared analysis indicated a more important DNA damage in the case of conventional irradiations than in Ne MBRT.

III. Activities

-An abstract has been submitted to PTCOG58 meeting

References

- [1] Dilmanian, F.A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103, 9709–9714 (2006).
- [2] Prezado, Y. et al. Rad Research 184, 314–21 (2015).
- [3] Dilmanian, F.A. et al. Neuro. Oncol. 4, 26–38 (2002).
- [4] Peucelle, C. et al. Med. Phys. 42, 5928-5940 (2015).
- [5] González, W et al. Med. Phys. 2018
- [6] Prezado, Y. & Fois, G. Med. Phys. 40, 031712 (2013).
- [7] Peucelle, C. et al.. Med. Phys. 42, 7108–7113 (2015).
- [8] Prezado, Y. et al. Nat. Sci. Reports, 2017

スピン整列不安定原子核を用いたベータ NMR の開発
Development of β -NMR method using spin-aligned radioactive beam
(18H396)

西畑 洸希^a、Gladkov Aleksey^a、上野 秀樹^a、市川 雄一^a、高峰 愛子^a、
山崎 展樹^a、佐藤 智哉^a、田島 美典^a、川田 敬太^b、三條 真^c、小林 航^c、
矢田 智昭^c、佐々木 悠輔^c、浅河 拓光^c、旭 耕一郎^a、三原 基嗣^d
H. Nishibata^a, A. Gladkov^a, H. Ueno^a, Y. Ichikawa^a, A. Takamine^a, H. Yamazaki^a, T. Sato^a,
M. Tajima^a, K. Kawata^{a, b}, M. Sanjo^c, W. Kobayashi^c, T. Yada^c, Y. Sasaki^c, K. Doi^c,
T. Asakawa^c, K. Asahi^a, M. Mihara^d

Abstract

Our study aims at the development of a new β -detected nuclear magnetic resonance (β -NMR) method to measure the ground-state nuclear moments of nuclei far from the stability line. So far, the nuclear magnetic moments have been measured by the β -NMR with a “spin-polarized” beam. For far-unstable nuclei, however, the spin polarized beam is not available. In order to overcome this difficulties, we plan to develop the method applying the β -NMR to the “spin-aligned” beam. In order to demonstrate this method, first, we plan to apply this method to spin-aligned ^{13}B produced in HIMAC.

1. 研究の目的とバックグラウンド

原子核の電磁気モーメントは、原子核の構造を研究する上で欠かすことのできない基本的な物理量である。磁気双極子(μ)モーメントは原子核の核子の軌道運動(単一粒子軌道)、電気四重極(Q)モーメントは原子核の軸対称な変形状態(集団運動)にそれぞれ感度があり、安定核から離れた原子核の基底状態の構造解明に対して非常に有効な情報を与える。しかし、その重要性にも関わらず電磁気モーメントのデータは安定原子核付近に位置する原子核に限られている。

従来、不安定原子核の基底状態の電磁気モーメントはベータ線核磁気共鳴法(β -NMR)と入射核破砕反応や核子ピックアップ反応を用いて生成された“スピン偏極”ビームと組み合わせて行われてきた。しかし、中性子過剰核を生成する際は、i) 安定核ビームから多数の核子を抜き取る複雑な反応を用いるためスピンの揃いにくい、ii) 高エネルギービーム

(>300MeV)を用いるためビームの軌道が分離困難である、という問題からスピン偏極の生成は非常に困難である。一方で、スピン整列の生成はビームの軌道の分離が不要であるため、理化学研究所の不安定原子核生成分離装置 BigRIPS などを用いてスピン整列不安定核ビームを大強度で生成可能である[1]。そこで、本研究では、この核スピン整列ビームに β -NMR法を適用することで、基底状態においても同様に電磁気モーメントを測定できないかと考えた。

スピン整列した原子核のベータ崩壊では、ベータ線の放出角度分布は対称であり、従来の β -NMRの共鳴ピークを取り出すことができない。しかし、以下のような手法であれば共鳴ピークを取り出すことができると考えた。まず、スピン整列した原子核を停止位置で電場勾配があるような単結晶に打ち込む。その場合、電場勾配と Q モーメントの相互作用によりゼーマン分離が非均等となる。高速断熱通過法を用いてその一つの共鳴周波数を通過するように振動磁場を掃引することによって、部分的な共鳴を起こしスピン分布を操作しスピン整列をスピン偏極に転換できる。そのようにしてベータ線の放出角度分布の変化から共鳴周波数を取り出し、打ち込んだ不安定核の電磁気モーメントを決定できる。

この手法の実証を行うために放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置(HIMAC)を用いて、電磁気モーメントが既知であるスピン整列 ^{13}B を生成し、上記の方法を用いて共鳴ピークが取り出せるかを確かめる。同時にスピン偏極した ^{13}B により通常の β -NMRも行いその両方の結果を比較する。

以上の実証実験について本年度はマシンタイムを遂行できなかったが、この報告書では次の節にビーム

生成の詳細を述べたのちに、本年度の研究の経過について報告する。

2. 使用予定のビームの種類

本研究では、不安定核ビーム ^{13}B を SB2 ビームラインを用いて生成・分離し、最下流に配置した実験セットアップまで輸送する。まず、100 MeV/u まで加速された一次ビーム ^{15}N を F0 に配置した Be 標的 (2 mm) に照射し ^{13}B を生成する。スピン偏極 ^{13}B を生成する際はビームを標的に対し 1.5 度傾けて照射し、F1 のスリットにて $\Delta p/p_0 = 2.5 - 3.5\%$ (p_0 は ^{13}B の運動量分布の中心運動量) の運動量範囲を選択する。スピン整列を生成する際は、ビームを 0 度に設定し $\Delta p/p_0 = -0.5 - +0.5\%$ の運動量範囲を選択する。得られる ^{13}B のビーム量は LISE++コード[2]を用いた計算によると、それぞれ $\sim 5 \times 10^2$ pps (スピン偏極)、 $\sim 6 \times 10^3$ pps (スピン整列) 程度である。

3. 本年度の研究経過

本課題は平成 30 年度からの継続の課題である。しかし、30 年度は使用予定であった双極電磁石のトラブル、同グループで遂行予定の理化学研究所のビームタイムとの競合等の理由から実験することができなかった。一方で、今年 10 月に本研究と共通の実験共同者によって行われ、RF 印加系・データ収集系が本課題と共通の O の基底状態の電磁気モーメント測定を目指した実験(課題番号 18H399)では、HIMAC での実験を目指した新たな RF 印加系が正常に動作することが確認できた。双極電磁石については代わりのものを現在手配済みであり、すべての RF 印加系・ベータ線検出器系・データ収集系の準備が完了している。来年度に ^{13}B ビームを用いた実験を行い提案する手法確立したいと考えている。

[1] Y. Ichikawa et al., Nature Physics 8, 918 (2012).

[2] LISE++ 計 算 コ ー ド ,
<http://lise.nsl.msui.edu/lise.html>

^a 理化学研究所・仁科加速器科学研究センター

^b 東京大学 CNS

^c 法政大学

^d 大阪大学

宇宙 X 線観測用 X 線検出器の放射線耐性の評価
Evaluation for the radiation resistance of X-ray detector in space use
(18H397)

幸村孝由^a、萩野浩一^a、大野顕司^a、根岸康介^a、鍵田敬吾^a、

有元誠^b、鶴剛^c、田中孝明^c、森浩二^d、濱野毅^e、北村尚^e、

T. Kohmura^a, K. Tamasawa^a, K. Ohno^a, K. Negishi^a, K. Yarita^a,

M. Arimoto^b, T. Tsuru^c, T. Tanaka^c, K. Mori^d, T. Hamano^e and H. Kitamura^e

Abstract

We have developed X-ray CMOS detector on board future Astronomical X-ray Observatory. 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 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 9 krad. With 1 krad irradiation corresponding to 10 years in orbit, we found the gain and the energy resolution did not change at all. With 9 krad irradiation corresponding to 90 years in orbit, we found the gain changed by 3% and the energy resolution degraded by 9%. Comparing to the former research (15H348) using proto-type XRPIX named XRPIX2b and this new-type XRPIX named XRPIX6C, we found that both XRPIXs have as much strong radiation tolerance as we expected for the space use, and we also found the XRPIX6C has stronger radiation tolerance due to the double SOI circuit we have newly employed for the XRPIX6C.

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 (XRPIX) の開発を行っている。

半導体からなる X 線検出器は、高エネルギーの放射線が入射すると、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 Ionized Dose (TID) 効果や、半導体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る格子欠陥によって、性能が劣化することが知られている。例えば、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生

じる格子欠陥によって、結果として電荷転送非効率 (Charge Transfer Inefficiency ; CTI) が悪化する。また暗電流も増加し、X 線 CCD の分光性能は経年的に劣化することが知られている。2005 年に打ち上げた「すざく」衛星では、搭載した X 線 CCD のエネルギー分解能が継続的に劣化し、打ち上げた直後から 3 年で 20% 程度にまで悪化した。そこで、我々が開発した X 線 CCD では、検出した光電子を電荷転送する前に、予め人工的に電荷を CCD 素子に注入し、格子欠陥を埋める手法 (電荷注入法) を用いて、CTI の悪化を抑制し、エネルギー分解能の劣化の程度をある程度抑制することに成功した。

一方、X 線 CCD に替わる次世代の宇宙 X 線用検出器と位置づけ、新たに X 線 CMOS (X-Ray PIXel ; 以降、XRPIX と呼ぶ) を開発しており、2020 年代中頃に観測を開始することを目指している。XRPIX はシリコンウェハ上に薄い絶縁酸化膜を形成させ、その上にトランジスタなどの電気回路を形成する SOI (Silicon On Insulator) 技術を用いて、センサー部と読み出し部を絶縁酸化膜 BOX (Buried OXide) で区切ったモノリシック型ピクセル検出器である。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 TID 効果による長期的損傷の影響は CMOS に比べ大きいと考えている。一方、X 線 CCD と駆動方法が異なる XRPIX は、電荷転送をしないため格子欠陥の影響は小さいと考えている。ただし、XRPIX はエネルギー分解能などの性能を向上させるために回路層のデザインなどを修正しながら、まさに開発を進めているところであり、実用化のために放射線耐性の評価も考慮しながら、デザインの最適化を行いたい。そこで、本研究では、開発中の 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 30 年度後期から採択された実験課題であり、前年度の成果はない。ただし、平成 29 年度までに課題番号 15H348 において、プロトタイプの XRPIX (XRPIX2b と呼ぶ) に 6 MeV の陽子を照射して放射線耐性の評価実験を行なっている。1krad 照射時 (軌道上で 10 年程度) では、照射前と比べ XRPIX2b の X 線検出性能に有意な差が見られなかったが 2krad を超えるとエネルギー分解能が優位に劣化した。また、その劣化を決める要因が、回路ノイズの増加によるものであることが分かった。ただし、プロトタイプの XRPIX2b では、損傷させる前でも、放射性同位体 ^{55}Fe の X 線に対するエネルギー分解能が 600eV と悪く、fano ノイズや回路ノイズよりも、未同定のノイズ成分が、エネルギー分解能を決めているという状態であった。そこで、未同定のノイズ成分の解明とエネルギー分解能を向上させた新型の XRPIX を用いて放射線耐性を評価する課題が残る状況であった。

3. 今年度の研究内容

表 1 に示すように、今年度は 9 月と 12 月の 2 回マシンタイムを配分頂いた。放射線耐性の評価に用いた素子は、XRPIX6C と呼ぶ新型の素子で、回路層と空乏層の間にある絶縁層に、新たにシリコンの電極を埋め込んだ「Double-SOI 構造」を採用したものである。この Double-SOI 構造により、空乏層内にある Buried P-Well と回路層内のコンパレータとの間で起きる電氣的な干渉を抑え、エネルギー分解能を改善させた素子である。

期間		核子	対象物
2018 年度	9/26-10/4	陽子	XRPIX6C
	12/4-12/14		XRPIX6C

表 1. 実験期間、照射核子、照射対象物

中エネルギー実験室での陽子照射実験では、ビームのフラックスを抑えるために、図 1 に示すようにビームラインのビームの軸上に散乱体 (厚さ 2.5 μm の金箔) を挿入し、散乱させた陽子ビームを XRPIX に照射している。これまでは散乱させた陽子のエネルギーは、Genat4 を用いたシミュレーションの計算値を用いていた。

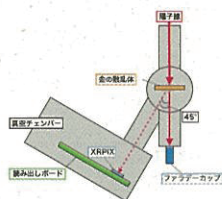


図 1. 中エネルギー実験室の下流での実験の概略図

9 月のマシンタイムの前半で、①散乱後のビームのエネルギーの測定と、②散乱させたビーム強度の測定を行なった。また 9 月の後半と 12 月のマシンタイムには③XRPIX6C に陽子を照射し、その放射線耐性の評価を行なった。

4. 今年度の研究成果と解析結果

ここでは①と③について報告する。

① ビームのエネルギーの測定

図 3 に Si 検出器で取得したエネルギースペクトルを示す。陽子と ^{241}Am で取得したスペクトルをそれぞれ黒色と赤色で示している。両者を比較し、散乱後の陽子線のエネルギーは 5.4MeV と分かった。

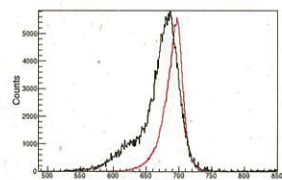


図 3 陽子線 (黒) と ^{241}Am (赤) のエネルギースペクトル

③ XRPIX6C の放射線耐性の評価

総照射量は 9krad (軌道上 90 年相当) まで照射を行なった。図 4 に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。暗電流も bad pixel も優位な変化はないことが分かった。

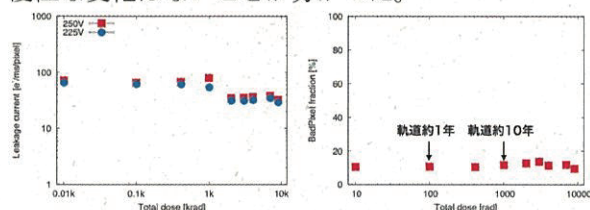


図 4. 左図: 陽子線照射量と暗電流の関係。右図: 陽子線照射量と Bad pixel 数の関係。

図 5 にエネルギー分解能と、そのノイズの寄与の照射量依存性を示す。

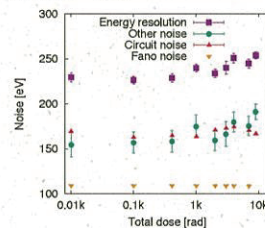


図 5. 陽子線照射量とエネルギー分解能とそのノイズ成分の関係。

図 5 に示すように、XRPIX2b と比べ、新型の XRPIX6C のエネルギー分解能の優位な劣化が見られず、Double SOI 構造を採用した XRPIX6C は高い放射線耐性を有することを確認した。

^a 東京理科大学理工学部物理学科

^b 金沢大学理工研究域数物系

^c 京都大学大学院理学研究科物理学専攻

^d 宮崎大学工学部電子物理工学科

^e 放射線医学総合研究所

月近傍の過酷な宇宙放射線に対応可能な遮へい技術に関する研究

Radiation shielding verification for space radiation near the moon

(18H398)

小平 聡^A, 小川原 亮^A, 楠本 多聞^A, 北村 尚^A, 内堀 幸夫^A, 御子柴 稜^B,
遠藤 稔明^B, 清野 直樹^B, 山中 昌弘^B, 萩原 裕介^B, 児玉 浩^B, 松尾 忍^B,
鷹見 保博^B, Eric Benton^C, Bryan Hayes^C, Jack Miller^D

S. Kodaira^A, R. Ogawara^A, T. Kusumoto^A, H. Kitamura^A, Y. Uchihori^A, R. Mikoshiba^B, T. Endo^B,
N. Kiyono^B, M. Yamanaka^B, Y. Hagiwara^B, H. Kodama^B, S. Matsuo^B,
Y. Takami^B, E.R. Benton^C, H. Bryan^C, J. Miller^D

Abstract

The radiation shielding with possible materials has been verified with energetic ion beams by means of passive dosimeters (CR-39 and OSRD) and active tissue equivalent proportional dosimeter (ATED). The hydrogen-rich and high density materials are promising shielding material for reducing the space radiation dose, while the space vehicle structure made of low Z materials is suitable for reducing the neutron generation. We have tested the shielding properties of commercialized materials such as carbon composite, SiC fiber, polyethylene, B-doped aluminum with carbon and proton beams and verified the novel materials enriched with hydrogen such as $\text{Li}_4(\text{BH}_4)(\text{NH}_2)_3$, $\text{Li}_2\text{B}_{12}\text{H}_{12}$ based on the simulation. Thus obtained results will support the strategy for the manned space explore near the moon.

1. はじめに

宇宙放射線環境は、陽子線やヘリウムの他、炭素や鉄イオンに至る様々な荷電粒子群が、数 10 MeV から数 GeV の広いエネルギー領域に連続的に分布する特異的な放射線混在場である。それらは容易に宇宙船内を貫通し、特に重イオンは大きな LET (線エネルギー付与) を持つので、生体や集積回路等に大きな影響を生じさせることが知られている。更にこれらの宇宙放射線が、宇宙船と圧部壁等の構造物 (あるいは、人体や機器自身) の原子核との相互作用により、入射粒子よりも軽い粒子群や中性子等の 2 次粒子が発生する。これまでの地球低軌道における国際宇宙ステーション (ISS) を中心とした有人

活動から、月面活動や月周回衛星・ステーションにおける活動への展開が計画されている。月近傍では地球低軌道よりも過酷な放射線環境であり、長期間の滞在による被ばく量の増加を強いることとなるため、月近傍での活動を念頭に、対策を検討しておく必要がある。本研究では月近傍の過酷な宇宙放射線環境において効果的に宇宙放射線を遮へいする技術を開発・実証することを目的とする。現状では実施されていない積極的な遮へい対策を確立することにより、宇宙機内部の機器や生体への影響を低減させることを通じて、無人・有人宇宙活動を支援することを目指す。

2. 遮へい材料の検討

宇宙放射線を効果的に遮へいするためには、主成分である 1 次粒子を効果的に遮へいしつつ、2 次粒子の発生確率を低減する必要がある。このような観点から、遮へい材料として低原子番号かつ高密度な材料を検討している。これまで三菱重工業 (株) が手掛けてきたロケット (H-IIA/B) や HTV (こうのとり)、ISS 等の宇宙機開発経験に基づき、構造物と遮へい体のベストバランスを実験ベースで決定することを目指す。候補材料として、既に実用化されている材料においては、ポリエチレンの他、炭素繊維強化プラスチック、炭化ケイ素連続繊維等、新規材料においては、水素を詰め込むことができる錯体水素化物である $\text{Li}_4(\text{BH}_4)(\text{NH}_2)_3$ や $\text{Li}_2\text{B}_{12}\text{H}_{12}$ を検討している。遮へい効果の検証については、シミュレーションだけでなく、有人

計画において安全性を保障するために、あくまで実験ベースにこだわる。

3. 2018 年度進捗状況

2019年1月26日・30日に生物照射室において、炭素線400 MeV/nと陽子線230 MeVのマシントイムを頂き、①各種材料の遮へい効果の検証、②各種材料から発生する中性子の実測、を実施した。

①各種材料の遮へい効果の検証

遮へい材料として炭化ケイ素連続繊維 (SiC-Fibers)・炭素繊維強化プラスチック (Carbon Composite)・ポリエチレン、構造体としてアルミニウム・チタン、構造体兼遮へい体としてホウ素添加アルミ (B-Al) を用いた。材料前後での線量の変化を、CR-39固体飛跡検出器、酸化アルミニウムOSL線量計、球形組織等価ガス比例計数管 (ATED) を用いた測定した。

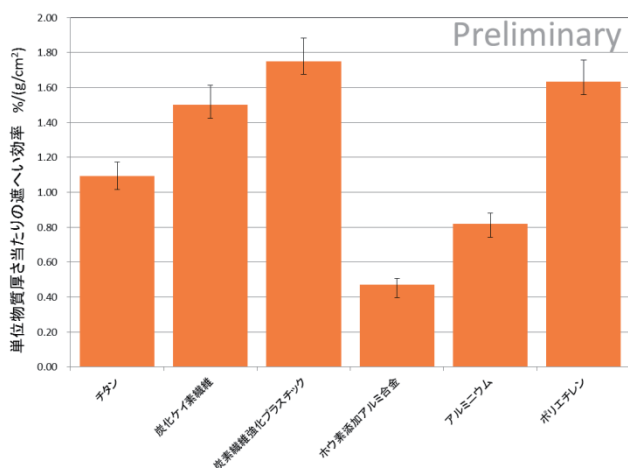


図1. C400に対する各材料の単位物質厚あたりの遮へい効率.

一次粒子 (炭素線) の照射に対して、各材料で減衰した線量変化をATEDで測定し、単位物質厚さ当たりの遮へい効率を求めた結果図1に示す。この遮へい効果は主にフラグメンテーションにより線量が減衰したことによる。最も遮へい効率が高かったのは炭素繊維強化プラスチックであることが分かった。今後、CR-39+OSLDの結果と比較した解析を進めると共に、錯体水素化物の検討を進める。

②各種材料から発生する中性子の実測

ビームを標的材料に照射し発生する二次粒子を照射野外で実測することを試みた。ビームが標的材料を突き抜ける場合、後方のビームストッパー (鉄+コンクリート) に衝突し発生するコンタミが大きいため、標的中でビームを完全停止させる条件で測定することとした。また、10cmφビームでは散乱の影響が大きすぎるため、ペンシルビーム条件とした。ビームを完全停止するのに十分な厚さを持つ材料として、ポリエチレン、アルミニウム、チタンについて、標的材料中心から水平540mm離れた照射野外の位置にATEDならびにCR-39を配置し、一定のフルエンスでビームを標的材料へ照射した。各種材料から発生した中性子がATED内で反跳あるいは核破砕した荷電粒子の y 分布を図2に示す。明らかに原子番号の大きいチタンからの中性子の発生量が高いことが分かる。なお、標的材料無しコントロールの場合 (Feと表記) は、ビームストッパーでフルストップするので後方から発生した中性子を観測したものであるが、検出器位置の条件が異なる。定量的な中性子発生率を求めるために、スペースが大きく取れ、ビームサイズをより絞ることができる物理汎用照射室でのビーム実験を2019年度に予定している。

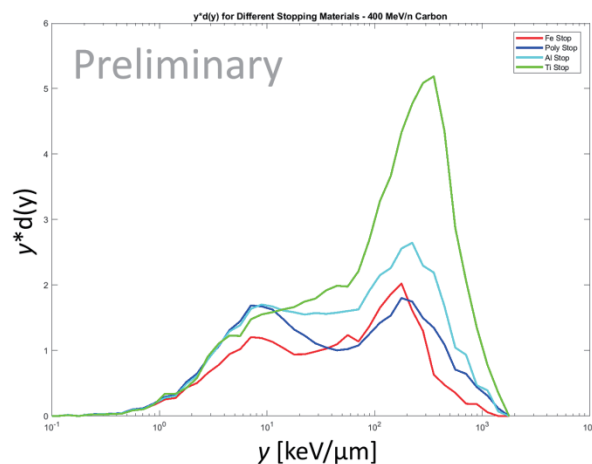


図2. C400照射により各種標的から発生した二次粒子の y 分布.

- A) 量研・放医研
- B) 三菱重工業 (株)・防衛・宇宙セグメント
- C) Oklahoma State University, USA
- D) Lawrence Berkeley National Laboratory, USA

Precision measurements of the ground-state electromagnetic nuclear moments for ^{21}O (18H399)

A. Gladkov^{a,b}, H. Nishibata^a, Y. Ichikawa^a, K. Kawata^{a,c}, H. Yamazaki^a, T. Sato^a, A. Takamine^a, M. Sanjo^{a,d}, W. Kobayashi^{a,c}, T. Asakawa^{a,c}, Y. Sasaki^{a,c}, M. Tajima^a, K. Asahi^a, and H. Ueno^a

Abstract

The information on the ground-state properties of neutron-rich ^{21}O nucleus is of immediate interest to both nuclear-structure and materials science studies. It will provide us with a key understanding on the change in the nuclear structure in the neutron-rich oxygen isotopes, particularly, in the region around ^{23}O , for which anomalous nuclear properties have been reported. Besides, due to its advantages in the β -ray-detected NMR measurements compared to other oxygen isotopes with known electromagnetic moments, ^{21}O is a good candidate to serve as the electromagnetic probe to investigate the atomic-scale properties of the oxygen-containing systems. Thus, we have conducted the measurements of the nuclear magnetic dipole and electric quadrupole moments for the ground-state of ^{21}O by means of the technique of fragmentation-induced spin polarization combined with the beta-ray-detected NMR method. The beam of ^{21}O was produced at the SB2 separation line by using the ^{22}Ne primary beam on the 1 mm-thick Be target at an energy of 70 MeV/u and beam intensity of $7.8 \cdot 10^8$ particles per spill. After the separation, the β -NMR measurements of nuclear magnetic and quadrupole moments were conducted for ^{21}O in CaO and TiO_2 , respectively. The obtained data are under analysis.

1. Research purpose and background

The neutron-rich oxygen isotope is located close to the ^{23}O , for which anomalous nuclear properties, such as the formation of halo structure¹⁾ and the presence of the new neutron magic number at neutron number²⁾ $N=16$, have been experimentally indicated. This originates the interest in the shell evolution in this region of neutron-rich oxygen isotopes. Such information can be directly provided by the knowledge about the nuclear properties of neighboring isotopes, such as $^{19,21}\text{O}$.

The nuclear moments are sensitive observables in the study of nuclear structure. The magnetic dipole (μ) moment is sensitive to the nuclear configuration and the electric quadrupole moment (Q) reflects a nuclear deformation, which frequently introduces anomalous nuclear properties.

In parallel with the nuclear structure interest, ^{21}O also has Not only ^{21}O is important in such nuclear

physics studies, but also it has a large potential importance in materials science. The oxygen nuclear magnetic resonance (NMR) serves as a powerful tool to acquire the knowledge about atomic-scale properties of a vast variety of the oxygen-containing materials, in which oxygen atoms play a key role to produce unique functionalities. Such studies, however, have been so far complicated by different objective limitations such as low natural abundance of the NMR-active isotope ^{17}O (0.038 %), difficulties and costliness of the isotopic enrichment etc. Alternatively, the $^{13}\text{O}(I = 3/2^-, T_{1/2} = 8.6 \text{ ms})$ and $^{19}\text{O}(I = 5/2^+, T = 26.5 \text{ s})$ isotopes with known values of nuclear moments would seem appropriate to be used in β -NMR studies. However, the use of these isotopes also has strong disadvantages such as low beam purity in case of proton-rich ^{13}O as a general properties of proton-rich RI beams produced utilizing the projectile-fragmentation reaction, and the long lifetime of ^{19}O leading to the insufficient NMR signal intensity due to its short spin-lattice relaxation time compared with the β -decay lifetime. All these aspects make neutron-rich $^{21}\text{O}(I = 5/2^-, T_{1/2} = 3.4 \text{ s})$ an excellent candidate for probing the oxygen-sites in oxide materials.

In particular, CuO is recently attracting our interest in its multiferroic phase at much higher temperatures between 210 K and 230 K as compared to other known compounds. Thus, if the O sites in CuO is substituted with polarized ^{21}O ions, the change in the electric field gradient at oxygen sites is expected due to the multiferroic transition. This change can be detected by the so-called β -ray-detected nuclear quadrupole resonance (β -NQR) method and can provide the microscopic information on the “improper” ferroelectric phase.

2. Status before FY2018

In the previous study conducted at the RIKEN-RIBF facility, we have determined the ground-state μ and Q moments of ^{21}O ³⁾ by means of the technique of fragmentation-induced spin polarization combined with the β -NMR method^{4,5)}. Although the obtained values themselves already provide us with certain information on the nuclear structure of ^{21}O , the desired precision of the Q -moment measurements

was not achieved, because we conducted wide-frequency scans in which NMR conditions were not fully met, by giving a priority to find a resonance frequency within the limited beam time. Furthermore, in consequence of limited accuracy, some underlying details such as expected double-peak structure⁶⁾ of the NQR spectrum remained unrevealed. Thus, further precision β -NMR measurements of the ground-state μ and Q moments for ^{21}O isotope were desired to obtain more detailed information.

3. Experimental contents in FY2018

In regard to above, we prepared and performed the precision measurements of the nuclear magnetic dipole and electric quadrupole moments for the ground-state of ^{21}O by means of the β -NMR method at NIRS-HIMAC. The secondary beam of ^{21}O was produced at the SB2 separation line of the facility. It was produced in the projectile-fragmentation reaction in combination with one-neutron pick-up reaction by using the ^{22}Ne primary beam on the 1 mm-thick Be target at an energy of 70 MeV/u and beam intensity of $7.8 \cdot 10^8$ particle per spill. The isotopic separation was realized through momentum and momentum-loss. The momentum-loss separation was done by using a 3.5 mm-thick Al wedge-shaped energy degrader installed at F1 focal plane. After the separation from contaminating isotopes produced in the reaction, the beam purity of nearly 100% was achieved for the secondary beam of ^{21}O . In order to ensure polarization, the emission angle and longitudinal momentum windows were applied. The angle of emission from the production target was applied to be $\theta = 2.6 \pm 1^\circ$ degree by using the beam swinger located upstream the SB2 beam line. Since the pick-up of a neutron from the target leads to the shift of the momentum distribution in relation to the initial momentum of a projectile, it allows us to cover the peak of the momentum distribution during the momentum cut. Taking this into account, the momentum window was selected to be $p_F = p_0 \times (0.984 \pm 0.020)$. The particle identification was done by energy loss–time-of-flight (ΔE -ToF) method. The time-of-flight was measured between F1 and F3 focal planes of the beam line.

After the identification and separation, the secondary beam of ^{21}O was delivered to the β -NMR experimental setup installed downstream the beam line. The β -NMR method in combination with AFP technique⁵⁾ was applied to measure the electromagnetic moments. The stopper crystal was placed in the 5000 G uniform static magnetic field B_0 in order to produce Larmor precession and maintain the polarization. During the first two spills from the synchrotron, the ^{21}O ions were implanted into the stopper material. To induce the reversal of the initial

direction of polarization, the oscillating radio-frequency (RF) magnetic field perpendicular to B_0 was applied to the stopper by using the tank circuit, which consists of transformer core, 0.5 Ohm resistor, five remotely controlled variable vacuum condensers of 50-2000 pF each and the fast-switching system in order to cover as wide frequency range as possible in one measurement, which is particularly crucial in the NQR measurement with large Q -moment or intrinsic electric field gradient (EFG) of the stopper material. The following 6 spills from the synchrotron (9.9 s) were artificially skipped and the beta-rays from ^{21}O β -decay were counted by the two plastic scintillator telescopes located above and below the stopper. In the next cycle, the β -rays were counted without the application of the RF field. The change in the up/down ratio, caused by the reversal of polarization, can be then detected from the peak or dip in the obtained spectrum, and therefore the resonant frequency can be extracted. The 0.5 mm-thick crystal of CaO and 0.5 mm-thick TiO_2 single crystal were used in the g-factor and Q -moment measurements, respectively.

4. Results of experiment

With the experimental conditions described in the previous section, we have performed a few β -NMR measurement. However, it was difficult to extract the resonant frequencies straightforwardly from the observed spectra during the experiment, possibly due to the low signal-to-noise ratio. Thus, the acquired data requires further detailed offline analysis before the conclusions can be made. This work is currently in progress.

References

- 1) C. Nociforo *et al.*, Phys. Lett. **B 605**, 79-86 (2005)
- 2) D. Cortina-Gil *et al.*, Phys. Rev. Lett. **93**, 062501(2004)
- 3) A. Gladkov *et al.*, RIKEN Accel. Prog. Rep. **50**, 74 (2017)
- 4) H. Ueno *et al.*, Phys. Rev. **C 53**, 2142 (1996)
- 5) D. Nagae *et al.*, Phys. Rev. **C 79**, 027301 (2009)
- 6) T. Minamisono *et al.*, Phys. Lett. **B 457**, 9 (1999)

-
- a. RIKEN Nishina Center for Accelerator-based Science
b. Department of Physics, Kyungpook National University
c. Center for Nuclear Study, The University of Tokyo
d. Department of Advanced Science, Hosei University

粒子線CTのためのシリコンストリップ検出器の開発 Development of silicon micro strip detector for proton computed tomography (18H402)

泉川卓司^a、川崎健夫^b、片浦隆介^b、今野智之^b、岩田 修一^c、福田茂一^d
T. Izumikawa^a, T. Kawasaki^b, R. Kataura^b, T. Konno^b, S. Iwata^c and S. Fukuda^d

Abstract

The purpose of this study is to develop a small detection apparatus for proton computed tomography using silicon strip detectors and a calorimeter. It was revealed that the prototype detection apparatus had problems with its read-out speed of signals and with the electric noises at the experimental hall. In order to increase the system speed and simplify the noise problem, we have newly developed the simple detection apparatus using a SSD which has fewer strip numbers than the prototype. We are planning to experiment with the new apparatus to measure the characteristics of it.

1. 研究の目的とバックグラウンド

現在、粒子線治療の際にはX線による画像診断装置を用いて腫瘍の位置や物質密度を測定して、治療の際に与える放射線量を決定している。しかしながら、粒子線とX線では人体や物質との相互作用が異なるため、X線CT値から推定された線量分布には数パーセントの不定性が残ってしまう。そこで、X線ではなく粒子線を用いて電子密度を直接に測定できれば、この不定性が取り除かれることから、より精度の高い線量分布予測が可能となり、より適切な治療計画を策定することができる。このような利点から、粒子線を用いた断層写真に関する研究は、放医研を含めて世界各地でなされてきた。一方、近年のシリコンストリップ検出器の技術・性能向上はめざましいものがあり、従来の位置検出器を用いた試みに比べて、コンパクトで位置分解能の優れた装置の開発が可能となった。本研究は、このようなシリコンストリップ検出器を使用して、小型の粒子線写真撮影装置の開発を行うとともに、作成した装置による撮影実験を行うことを目的とするものである。

平成24、25年度にプロトタイプ装置を開発し、HIMACにおいて実験を行い、優れた位置分解能を示す事を実証できた。しかしながら、プロトタイプ装置のデータ収集速度は50～200Hzと大変遅く、CT撮像に必要な粒子数を収集することは、実際の臨床診断への応用はもとより、開発研究段階においてもマシントイムの観点から極めて厳しい。そこで、シリコン検出器の速度を律速していた読み出し回路やコンピューターとのインターフェース回路をより高速化し、また、ノイズや発振等の問題点の抽出を容易とするために、スト

リップ数を16ストリップと大幅に減らし単純化した検出装置を新たに開発した。

今年度はこの検出器の高計数率下における動作特性の測定を実施する予定である（HIMACでの実験はH31年3月に実施予定）。また、解析手法としても新たな試みとして、最後段のエネルギーカロリメーターを使わずに、シリコンストリップ検出器のみで物質量を測定することも検討している（詳細は後述）。

2. 昨年度までに得られている結果

プロトタイプの検出システムについて概説する（図1参照）。90度の角度で交差させたX方向用とY方向用のストリップ検出器の組を一組として、被写体の前方に2組、後方にも2組を配置し、被写体前後での粒子線の軌跡を正確に測定し、最後部に置かれたカロリメーター（シンチレーター）により粒子のエネルギーを測定する。これら粒子の軌跡とエネルギーの情報から粒子線透過像を得ることができる。このような透過像を多数の方向から撮像して、それらのデータからCT画像を構成する事になる。ストリップ検出器の大きさは9cm×9cm、厚さ400μm、ストリップ間距離は228μmである。

陽子線160MeVを用いたプロトタイプ装置による簡単な被写体（25mm×25mm×20mmポリエチレン製）の電子密度の測定と空間分解能の測定実験を行った（平成24・25年度）。空間分解能の導出にあたっては、本装置の特徴である上流側と下流側の粒子の軌跡をそれぞれ独立に測定している事を利用して、それぞれの軌跡の交点または再近接点を粒子位置として採用すると、例えば粒子の入射位置を位置座標とした場合に比べて、画像の空間分解能が高まることを実験的に確かめた。空間分解能として、ポリエチレン試料の端と空気との境界部で約0.5mmが得られている。

前述したように、このプロトタイプ装置の欠点はデータ収集速度が最大でも200Hz程度で非常に遅い点にある。CT画像撮像のためには様々な方から撮像した大量のデータが必要となることから、システムの高速

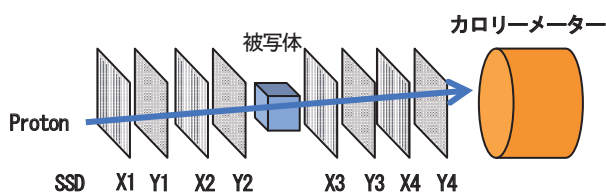


図1 実験装置概念図

化が必須であると判断し、平成 26・27 年度は装置の改良に取り組んだ。すなわち、プロトタイプ装置では各ストリップからの信号をマルチプレクサ回路で順次 A/D 変換して読み出しているところに多大の時間を要していたので、これを変更し、各ストリップの信号をパラレルに読み出し、また、A/D 変換は行わず、コンパレータによるエネルギー弁別のみを行う高速読み出し回路を作成し、HIMAC にて実験をおこなった。この回路を用いて測定した陽子線ビーム強度 4×10^5 pps での y 軸方向のビーム形状の測定結果を図 2 に示す。ノイズと信号の分離が余り良くなく、ノイズによるオフセットが見られるが、少なくとも 400 kHz 程度の高レートのビーム強度下においても動作することが確認された。しかしながら、新回路は加速器施設においてはノイズの重量や回路の発信が起きやすく、H27 年度までの実験では検出器を十分に動作させることが出来なかった。

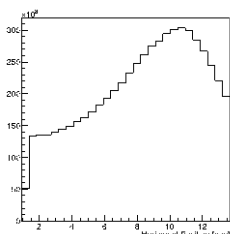


図2 高速化した読み出し回路を用いたビームプロファイルの測定。

陽子線 CT システム全体の高速化のためにはカロリメータの高速化も必須となる。そこで、高速なシンチレータである YAP の特性測定実験も行った。陽子ビームの強度が低い場合 ($\sim 3\text{k}/\text{Spill}$) には、YAP のエネルギー分解能は 1 ～ 2 % 程度の良い値を示したが、ビーム強度を 10k/Spill 程度以上に上げると陽子線のエネルギースペクトルは著しく広がってしまう結果を得た。これは、光電子増倍管のブリーダ回路の最適化が不十分であったことと、また、陽子線のパイラップによるものであると考えられる。(もちろんブースター電源の増設やテーパ型ブリーダ回路を採用するなどの対策は施していたが、まだ不十分であったと思われる。)

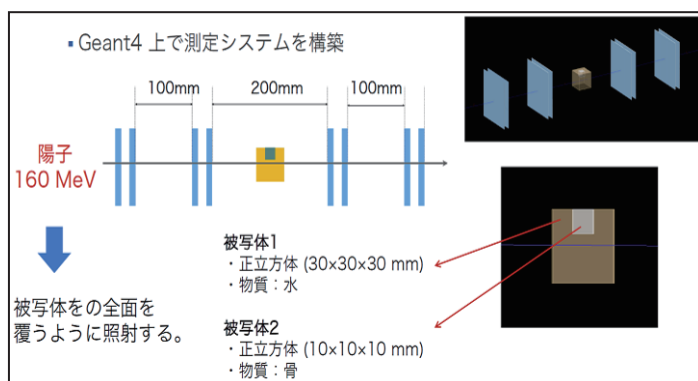


図3 新しい解析方法によるシミュレーションの体系。

3. 今年度の研究成果と実験予定

粒子線写真もしくは CT 撮像を実用的なものとするためには、高速化は避けて通れない課題である。そこで、ノイズ等の問題の切り分けを容易にするために、これまで使用していた高精細なストリップ検出器ではなく、ストリップ数を 16 ストリップと大幅に減らし単純化した検出システムを新たに開発した。今年度の実験では、この単純化したシステムを用い、高計数下でのシリコンストリップ検出器の動作特性の測定を行う予定である (H31 年 3 月に実験予定)。

カロリメータについては、ブリーダ回路の再調整を施している。現在の所、 γ 線源による測定であるが、計数率 170 kHz まで、エネルギー分解能を低下させることなく測定出来ることを確認している。

また、今年度は上記の実験装置の準備に加えて、物質密度を算出する新しい解析方法についても検討を進めた。すなわち、最後段のカロリメータは使用せずに、ストリップ検出器だけを用い、粒子の散乱角の測定から試料の物質密度を導出する方法である。その原理は、物質通過により多重散乱を受けた粒子の平均散乱角は物質密度に依存することを利用したものである。この方法を用いた Geant4 によるシミュレーション例を示す。被写体は、図 3 に示すように立方体の軟組織中の一部に骨が埋め込まれている、というものである。シミュレーションの結果を図 4 に示す。図 4 の下図は 3 次元グラフのグラデーションのスケールを拡大したものであるが、軟組織と骨を区別することが出来ており、本法による透過像や CT 像の撮像が可能であることが分かる。今後も本法についての研究を進め、これまで行ってきたカロリメータを用いた方法との比較を行う予定である。

(以上)

- a. 新潟大学研究推進機構、b. 北里大学理学部、
c. 東京都立産業技術高専、d. 放射線医学総合研究所

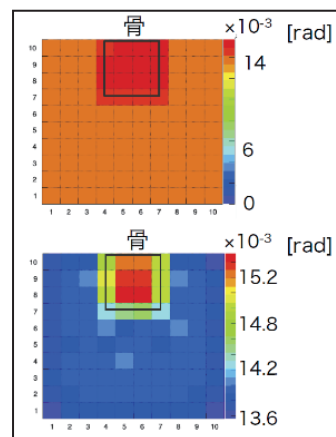


図4 シミュレーションの結果。モンテカルロシミュレーションの発生イベント数は 10^6 イベントである。

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)

(16L102)

Ikawa H, Koto M, Hayashi K, et al.: Feasibility of carbon-ion radiotherapy for oral non-squamous cell carcinomas. *Head Neck* 41, 1795-803 (2019).

(16L104)

Okonogi N, Fukahori M, Wakatsuki M, Ohkubo Y, Kato S, Miyasaka Y, Tsuji H, Nakano T, Kamada T: Dose constraints in the rectum and bladder following carbon-ion radiotherapy for uterus carcinoma: a retrospective pooled analysis. *Radiat Oncol* 13, 119 (2018).

Irie D, Okonogi N, Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, Karasawa K, Kiyohara H, Kobayashi D, Tsuji H, Nakano T, Kamada T, Shozu M, The Working Group of the Gynecological Tumor: Carbon-ion radiotherapy for inoperable endometrial carcinoma. *J Radiat Res* 59, 309-15 (2018).

Shiba S, Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, Okonogi N, Karasawa K, Kiyohara H, Tsujii Hirohiko, Nakano Takashi, Kamada Tadashi, Shozu M, The Working Group of the Gynecological Tumor: Carbon-ion radiotherapy for locally advanced cervical cancer with bladder invasion. *J Radiat Res* 57, 684-90 (2016).

Shiba S, Okonogi N, Kato S, Wakatsuki M, Kobayashi D, Kiyohara H, Ohno T, Karasawa K, Nakano T, Kamada T: Clinical Impact of Re-irradiation with Carbon-ion Radiotherapy for Lymph Node Recurrence of Gynecological Cancers. *Anticancer Res* 37, 5577-83 (2017).

(18L109)

Mohamad O, Tabuchi T, Yuki Y, Nomoto A, Sato A, Kasuya G, Makishima H, Choy H, Yamada S, Morishima T, Tsuji H, Miyashiro I, Kamada T: Risk of subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy, photon radiotherapy, or surgery for localised prostate cancer: a propensity score-weighted, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncology* 20, DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30931-8 (2019).

(16J111)

Helm A, Ebner DK, Tinganelli W, Simoniello P, Bisio A, Marchesano V, Durante M, Yamada S, Shimokawa T: Combining heavy-ion therapy with immunotherapy: Update on recent developments. *International Journal of Particle Therapy*, doi: 10.14338/ijpt-18-00024.1 (2018).

(16J114)

Takahashi Y, Yasui T, Minami K, Tamari K, Hayashi K, Otani K, Seo Y, Isohashi F, Koizumi M, Ogawa K: Carbon ion irradiation enhances the

antitumor efficacy of dual immune checkpoint blockade therapy both for local and distant sites in murine osteosarcoma. *Oncotarget* 10, 633-46 (2019)*.

(16J115)

Onishi M, Okonogi N, Oike T, Yoshimoto Y, Sato H, Suzuki Y, Kamada T, Nakano T: High linear energy transfer carbon-ion irradiation increases the release of the immune mediator high mobility group box 1 from human cancer cells. *J Radiat Res* 59, 541-6 (2018).

(16J116)

Wozny AS, Vares G, Alphonse G, Monini C, Guy JB, Fujimori A, Monboisse JC, Magné N, Beuve M, Nakajima T, Rodriguez-Lafrasse C: ROS Production and Distribution: A New Paradigm to Explain the Differential Effects of X-ray and Carbon Ion Irradiation on Cancer Stem Cell Migration and Invasion. *Cancers* 11, 468 (2019).

(18J128)

Takahashi Y, Yasui T, Minami K, Tamari K, Hayashi K, Otani K, Seo Y, Isohashi F, Koizumi M, Ogawa K: Carbon ion irradiation enhances the antitumor efficacy of dual immune checkpoint blockade therapy both for local and distant sites in murine osteosarcoma. *Oncotarget* 10, 633-46 (2019)*.

(18J294)

Kawano M, Miura T, Fujita M, Koike S, Imadome K, Ishikawa A, Yasuda T, Imamura T, Imai T, Nakayama F: The FGF1/CPP-C chimera protein protects against intestinal adverse effects of C-ion radiotherapy without exacerbating pancreatic carcinoma. *Clin Transl Radiat Oncol* 14, 8-16 (2018).

(17J326)

Wu A, Hu W, Zhang J, Guo Z, Liu C, Katsube T, Tanaka K, Nie J, Wang B, Zhou G: Mouse intestinal Lgr5⁺ stem cells are more sensitive to heavy ion irradiation than Bmi1⁺ stem cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. doi: 10.1093/abbs/gmy158 (2018).

(17J328)

Kobayashi A, Autsavapromporn N, Tengku Ahmad TAF, Oikawa M, Homma-Takeda S, Furusawa Y, Wang J, Konishi T: Bystander WI-38 cells modulate DNA double-strand break repair in microbeam-targeted A549 cells through gap junction intercellular communication. *Radiation Protection Dosimetry* 183, 142-6 (2019).

Kobayashi A, Konishi T: Radiation quality effects alteration in COX-2 pathway to trigger radiation-induced bystander response in A549 lung carcinoma cells. *J Radiat Res* 59, 754-9

- (2018).
- (17J329)
Hu W, Zhu L, Pei W, Pan S, Guo Z, Wu A, Pei H, Nie J, Li B, Furusawa Y, Konishi T, Hei T, Zhou G: Overexpression of Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2 radiosensitizes melanoma cells in vitro and in vivo. *Oxid Med Cell Longev* 2019 5254798 (2019).
- (18J330)
Yoshikawa H, Sunada S, Hirakawa H, Fujimori A, Elmegeghi S, Leary D, Kato TA: Radiobiological characterisation of canine malignant melanoma cell lines with different types of ionizing radiation and efficacy evaluation with cytotoxic agents. *Int J Mol Sci* 20, 841 (2019).
- Haskins AH, Buglewicz DJ, Hirakawa H, Aizawa Y, Fujimori A, Kato TA: Palmitoyl ascorbic acid 2-glucose has the potential to protect mammalian cells from high-LET radiation. *Scientific Rep* 8, 13822 (2018).
- Cartwright IM, Su C, Haskins JS, Salinas VA, Sunada S, Yu H, Uesaka M, Hirakawa H, Chen DJ, Fujimori A, Kato TA: DNA repair deficient Chinese hamster cells exhibiting differential sensitivity to charged particle radiation under aerobic and hypoxic conditions. *Int J Mol Sci* 19, 2228 (2018).
- (17J421)
Tsuey CM, Nisbet A, Suzuki M, Matsufuji N, Murakami T, Jones B, Bradly DA: Potential lethal damage repair in glioblastoma cells irradiated with ion beams of various types and levels of linear energy transfer. *J Radiat Res* 60, 59-68 (2019).
- (18J429)
Matsumoto K, Nyui M, Ueno M, Ogawa Y, Nakanishi I: A Quantitative Analysis of Carbon-Ion Beam-Induced Reactive Oxygen Species and RedOx Reactions. *J Clin Biochem Nutri* doi.org/10.3164/jcbrn.18-34 (2019).
- (18J472)
Matuo Y, Izumi Y, Furusawa Y, Shimizu K: Biological effects of carbon ion beams with various LETs on budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res Fund Mol Mech Mutagen* 810, 45-51 (2018).
- (18J501)
今西弘幸, 櫻井健二, 下川卓志, 上田仁悦, 高橋功: 2016年度のDNAマーカーを利用したニホンナシ組織培養植物のイオンビーム照射による変異体作出育種の研究. *秋田県立大学ウェブジャーナル B* 5, 202-6 (2018).
- (16H005)
Kanematsu N, Inaniwa T, Yonai S, Mizuno H: Technical Note: Reconstruction of physical and biological dose distributions of carbon-ion beam through deconvolution of longitudinal dosimeter responses. *Med Phys* 46, 1478-82 (2019).
- Matsufuji N: Miniature spherical silicon diode as a dosimeter during carbon-ion beam therapy. *Nucl Instr Meth A* 935, 156-60 (2018).
- (16H028)
Inaniwa T, Kanematsu N: Adaptation of stochastic microdosimetric kinetic model for charged-particle therapy treatment planning. *Phys Med Biol* 63, 095011 (2018).
- (18H095)
Mizuta E, Kuboyama S, Nakada Y, Takeyama A, Ohshima T, Iwata Y, Suzuki K: Single-Event Damage observed in GaN-on-Si HEMTs, *IEEE Trans. Nucl. Sci*, 65, 1956-63 (2018).
- (17H138)
Kusumoto T, Bitar ZEL, Okada S, Gillet P, Arbor N, Kanasaki M, Mori Y, Oda K, Nourreddine A-M, Kurashige H, Fromm M, Cloutier P, Bass AD, Sanche L, Kodaira S, 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. *Radiat Meas* 118, 50-3 (2018).
- Yamauchi T, Kusumoto T, Ueno 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 boron ion tracks around the detection threshold. *Radiat Meas* 116, 51-4 (2018).
- (17H248)
George SP, Kroupa M, Wheeler S, Kodaira S, Kitamura H, Tlustos L, Campbell-Ricketts T, Stoffle NN, Semones E, Pinsky L: Very High Energy Calibration of Silicon Timepix Detectors. *JINST* 13, P11014 (2018).
- (18H252)
Lee EJ, Shigyo N, Sanami T, Kajimoto T, Matsufuji N: Cross Section on Neutron Spectra Obtained by Time-of-Flight and Unfolding Methods with Liquid Organic Scintillator. *Proceedings of the Second International Symposium on Radiation Detectors and Their Uses, JPS Conf Proc* 24, 011021 (2019).
- (18H262)
Park A, Pyon S, Sun Y, Veshchunov I, Chen J, Ito N, Suwa T, Tamegai T, Kitamura H, Ichinose A: Quasiparticle scattering in 3 MeV proton irradiated BaFe₂(As_{0.67}P_{0.33})₂. *Phys Rev B* 98,

- 054512 (2018).
Hashimoto T, Pyon S, Tamegai T: Trapping Large Magnetic Field by Suppression of Thermomagnetic Instability in Coated Conductor Stacks. *J Phys Conf Series* 1054, 012050 (2018).
- (17H285)
Hofmann T, Marco P, Mohammadi A, 新田宗孝, 錦戸文彦, 岩男悠真, 田島英朗, 吉田英治, Chacon A, Safavi NM, Rosenfeld A, 山谷泰賀, パロディ カティア: Dose reconstruction from PET images in carbon ion therapy: a deconvolution approach. *Phys Med Biol* 64, 025011 (2019).
Augusto RS, Mohammadi A, 田島英朗, 吉田英治, 山谷泰賀, Ferrari A, Parodi K: Experimental validation of the FLUKA Monte Carlo code for dose and β^+ -emitter predictions of radioactive ion beams. *Phys Med Biol* 63, 215014 (2018).
Toramatsu C, Yoshida E, Wakizaka H, Mohammadi A, Ikoma Y, Tashima H, Nishikido F, Kitagawa A, Karasawa K, Hirano Y, Yamaya T: Washout effect in rabbit brain: in-beam PET measurements using ^{10}C , ^{11}C and ^{15}O ion beams. *Biomed Phys Eng Express* 4, 035001 (2018).
- (17H290)
Yamada Y, Sato Y, Kobayashi Y, Mihara M, Kubo MK, Sato W, Miyazaki J, Nagatomo T, Tanigawa S, Natori D, Kobayashi J, Sato S, Kitagawa A: In-beam Mössbauer spectra of ^{57}Mn implanted into ice. *Hyperfine Interactions* 239, 25 (2018).*
- (18H301)
Yamada Y, Sato Y, Kobayashi Y, Mihara M, Kubo MK, Sato W, Miyazaki J, Nagatomo T, Tanigawa S, Natori D, Kobayashi J, Sato S, Kitagawa A: In-beam Mössbauer spectra of ^{57}Mn implanted into ice. *Hyperfine Interactions* 239, 25 (2018).*
- (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 optical fiber based dosimeter system for correction of quenching effect under carbon ion irradiation. *Prog Nucl Sci Technol* 6, 238-42 (2019).
- (16H320)
Koba Y, Shimomura R, Chang W, Shinsho K, Yanagisawa S, Wakabayashi G, Matsumoto K, Ushiba H, Ando T: Dose Linearity and Linear Energy Transfer Dependence of Cr-doped Al₂O₃ Ceramic Thermoluminescence Detector. *Sensors and Materials* 30, 1599-604 (2018).
- (18H350)
魚住裕介, 山口雄司, 藤井基晴, 吉田和人, 今村亮太, 福田雄基, 渡邊岳, 松藤成弘, 古場裕介, 岩元洋介: 重イオン治療に伴うフラグメント生成反応断面積の測定, バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌 20, 9-14 (2018).
- (16H358)
Ludwig N, Kusumoto T, Galindo C, Peaupardin P, Muller D, Yamauchi T, Kodaira S, Barillon R, Raffy Q: Radiolysis of Phenylalanine in solution with Bragg-Peak energy protons. *Radiat Meas* 116, 55-9 (2018).
- (16H360)
Ohno M, Irimatsugawa T, Miura Y, Takahashi H, Ikeda T, Otani C, Sakama M, Matsufuji N: Calorimetry of Heavy Charged Particle by Superconducting Transition-Edge Sensor. *J Low Temp Phy* 193, 1222-7 (2018).
- (17H377)
Granja C, Jakubek J, Polansky S, Zach V, Krist P, Chvatil D, Stursa J, Sommer M, Ploc O, Kodaira S, Martisikova M: Resolving power of pixel detector Timepix for wide-range electron, proton and ion detection. *Nucl Instr Meth A* 908, 60-71 (2018).
Granja C, Jakubek J, Martisikova M, Kodaira S, Polansky S, Krist P, Zach V, Matlocha T: Dynamic range and resolving power of the Timepix detector to Heavy Charged Particles. *JINST* 13, C11003 (2018).
- (17H383)
Hagiwara M, Yashima H, Sanami T, Yonai S: Measurement of the excitation function of $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ for an alternative production source of medical radioisotopes. *J Radioanal Nucl Chem* 318, 569-73 (2018).
- (18H394)
Amemiya N, Inoue S, Luo X, Sogabe Y, Takayama S, Ishii Y, Ogitsu T, Iwata Y, Noda K, Yoshimoto M: Test of Cryocooler-Cooled RE-123 Magnet on HIMAC Beam Line in S-Innovation Program. *IEEE Trans Appl Supercond* 29, 4600305 (2019).
Takayama S, Iwai S, Kubo Y, Koyanagi K, Miyazaki H, Orikasa T, Ishii Y, Kurusu T, Amemiya N, Ogitsu T, Iwata Y, Noda K, Yoshimoto M: Development of an HTS accelerator magnet with REBCO coils for tests at HIMAC beam line. *IEEE Trans Appl Supercond* 29, 400420 (2019).
- (18H397)
Yarita K, Kohmura T, Hagino K, et al.: Proton Radiation Damage Experiment for X-Ray SOI Pixel Detectors. *Nucl Instr Meth A* in print.

(18H398)

Kodaira S, Yanagida Y, Koguchi Y, Kawashima H, Kitamura H, Kurano M, Ogura K:

Complementary approach for radiation dosimetry with Ag⁺-activated phosphate glass. *Rev Sci Instrum* 89, 116106 (2018).

Yamagishi A, Kawaguchi Y, Hashimoto H, Yano H, Imai E, Kodaira S, Uchihori Y, Nakagawa K:

Environmental data and survival data of deinococcus aetherius from the exposure facility of the Japan experimental module of the International Space Station obtained by the Tanpopo mission. *Astrobiology* 18, 1369-74 (2018).

Miller A, Machrafi R, Benton ER, Kitamura H, Kodaira S: Comparison of the space bubble detector response to space-like neutron spectra and high energy protons. *Acta Astronautica* 151, 1-6 (2018).

会議のプロシーディング等 (Proceedings)

(18J104)

Vares G., Hoh HH., Yamamoto T. Addressing tumor resistance by combining CSC-targeting strategies and high-LET radiation therapy. *Cancer Science* 109, 677-677 (2018).

(16H028)

水島康太、古川卓司、岩田佳之、原洋介、丹正亮平、早乙女直也、皿谷有一、村松正幸、白井敏之: 強度変調マルチオン照射のためのシンクロトロン運転の検討. 第15回日本加速器学会年会プロシーディングス、1210-3、長岡 (2018).

高橋勝之、鈴木太久、大内章央、白石直浩、佐々野利信、村松正幸、水島康太、岩田佳之: マルチオン照射のためのガスパルシング法を用いたイオン種の切替. 第15回日本加速器学会年会プロシーディングス、408-12、長岡 (2018).

Muramatsu M, Kitagawa A, Ouchi F, Sasano T, Shiraishi T, Suzuki T, Takahashi K, Inaniwa T, Iwata Y, Mizushima K: Production of various ion species by gas pulsing technique for multi ion irradiation at NIRS-HEC ion source. *Proc 23rd Int Workshop on ECR ion sources (ECRIS2018)*, TUP03, 79-81 (2018).

(17H189)

Terasawa K, Fuse T, Katsuta M, Ikeda N, Kishimoto Y, Kitamura H, Kodaira S, Komiyama T, Kubo H, Masuda D, Matsumoto H, Miuchi K, Nagamatsu A, Saito K, Sasaki S, Takahashi K, Tanimori T, Tawara H: Present status of development for the domestic space dosimeters.

Space Util Res 33 (2019).

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 Util Res* 32, G13, 1-3 (2018).

(18H252)

Tokumoto C, Lee EJ, Shigyo N, Kajimoto T, Matsufuji N, Ham C, Park TS, Hong SW, Joo KS: Neutron Energy Spectra from Heavy Ion Reaction Using Efficiency by PHITS. *Proc 2017 Symposium on Nuclear Data, JAEA-Conf 2018-001*, 137-42 (2018).

(17H290)

Sugihara T, Mihara M, Matsuta K, Fukuda M, Tanaka M, Onishi K, Yagi S, Minamisono T, Izumikawa T, Ohtsubo T, Homma A, Kitagawa A, Sato S, Momota S: β -NMR of ⁹C. *Proc Specialists' Meeting on "Nuclear Spectroscopy and Condensed Matter Physics Using Short-Lived Nuclei"*, KURRI-EKR-22, 18-21 (2018).

Mihara M, Sugihara T, Matsuta K, Fukuda M, Yaguchi M, Iwamoto K, Wakabayashi M, Ohno J, Kamisho Y, Morita Y, Tanaka M, Onishi K, Yagi S, Minamisono T, Nishimura D, Izumikawa T, Ohtsubo T, Nagashima M, Sakai T, Abe K, Ozawa A, Niwa T, Abe Y, Ishibashi Y, Nagatomo T, Kubo MK, Momota S, Kitagawa A, Sato S, Kanazawa M, Torikoshi M: Mechanism of spin polarization of ¹²N via (p,n) reaction in inverse kinematics. *Proc Specialists' Meeting on "Nuclear Spectroscopy and Condensed Matter Physics Using Short-Lived Nuclei"*, KURRI-EKR-22, 22-25 (2018).

Mihara M, Minamisono T, Sugihara T, Onishi K, Yagi S, Tanaka M, Fukuda M, Matsuta K, Izumikawa T, Homma A, Ohtsubo T, Momota S, Kitagawa A, Sato S: Development of spin 1/2 beta-NMR probe nuclei ¹⁵C, ¹⁷N. *Proc Specialists' Meeting on "Nuclear Spectroscopy and Condensed Matter Physics Using Short-Lived Nuclei"*, KURRI-EKR-22, 26-30 (2018).

(17H335)

Yamaguchi H, Shimizu M, Morishita Y, Hirayama K, Satou Y, Kato M, Kurosawa T, Tanaka T, Saito N, Sakama M, Fukumura A: Feasibility study of alanine dosimeter for carbon-beam dosimetry. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018. IFMBE Proc* 68/3, (2019).

Raffy Q, Ludwig N, Kusumoto T, Galindo C, Peaupardin P, Muller D, Yamauchi T, Kodaira S, Barillon R: Radiolysis of an aromatic amino acid by accelerated ions: systematic study of the LET effects on the radiolysis products and comparison

with hydroxyl radical yields. 14th Tihany Symposium on Radiation Chemistry, Hungary (2019).

(18H376)

Inozemtsev KO, Kushin VV, Kodaira S, Kusumoto T, Strádi A, Szabó J, Ambrožová I, Toloček RV, Shurshakov VA: Etch track detector methods for the measurements of secondary cosmic radiation doses onboard the international space station. Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. 3rd Int Symposium, Moscow MEPhI, 115-6 (2018).

(17H378)

Saito Y, et al.: Application of Silicon Photomultipliers to Compton-scattering-type Polarimeters for Gamma Ray Bursts. 2018 年 11 月 IEEE NSS プロシーディングス, in press.

学会及び研究会等での発表 (Presented at meetings)

(16L104)

深堀麻衣: Estimation of normal tissue complication probability parameters for rectum and bladder after carbon ion therapy for uterus cancer. World Congress on Medical Physics & Biomedical Engineering, Prague, 2018.6.

(18L109)

Mohamad O: Second Primary Cancers (SPCs) after Carbon Ion Radiotherapy (CIRT) for Prostate Cancer. Int Symp on Ion Therapy 2018, 2018.11.

(18J104)

Vares G: Addressing tumor resistance by combining CSC-targeting strategies and high-LET radiation therapy. Japan Cancer Association (JCA) Annual Meeting, Osaka, 2018.09.

(16J111)

Helm A, et al.: Combination immunotherapy-radiation therapy using particles with Ipilimumab and Nivolumab in mouse models. Int Conf on Immunotherapy Radiotherapy Combinations, Paris, 2018.9.

Helm A, et al.: Potential of particle therapy in combination with Ipilimumab and Nivolumab in B16 melanoma and LM8 osteosarcoma mouse models. Annual Conf of the Particle Therapy Co-operative Group, Cincinnati, 2018.5.

(16J114)

武中渉、高橋豊、小川和彦、小泉雅彦: 骨肉腫に対する放射線治療と免疫チェックポイント

阻害剤の最適な併用法の探索. 第 21 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム in 奈良、奈良、2019.2.

Takahashi Y: Translational Research and Radiation Biology. Hokkaido Summer Institute 2018 - Radiation Biology School-, Sapporo, 2018.8.

Yasui T, Takahashi Y, Tamari K, Minami K, Otanim F, Isohashi K, Ogawa K, Koizumi M: Combination of carbon ion irradiation with dual immune checkpoint blockade therapy enhances local and distant antitumor efficacy. 1st Int Cancer Research Symp of Training Plan for Oncology Professionals, Osaka, 2018.

(16J116)

Wozny AS: Spatial ROS distribution: a new paradigm to explain the differential effects of X-ray and carbon ion irradiation on metastases. RRS, Chicago, 2018.9.

Wozny AS: Spatial ROS distribution contributes to the differences in the invasion/migration processes of cancer stem cells in response to photons and carbon ions. ERRS, Hungary, 2018.8.

Wozny AS: Spatial ROS distribution contributes to the differences in the invasion/migration processes of cancer stem cells in response to photons and carbon ions. Forum de la Recherche en Cancérologie (CLARA) Rhône-Alpes Auvergne, Lyon, 2018.4.

Rodriguez-Lafrasse C: Why Carbon Ions Better Cure Radioresistant Cancers: The Cellular and Molecular Visions of the Radiobiologist. 15th edition of the int workshop on Radiation Damage to DNA, France, 2018.5.

Wozny AS, Vares G, Nakajima T, Fujimori A, Beuve M, Saintigny Y, Alphonse G, Rodriguez-Lafrasse C: Role of HIF-1 α in the migration/invasion processes in response to photon and C-ion irradiation. ESTRO, Barcelona, 2018.4.

Wozny AS, Alphonse G, Vares G, Monini C, Guy JB, Fujimori A, Monboisse JC, Magné N, Beuve M, Nakajima T, Rodriguez-Lafrasse C.: La distribution spatiale des radicaux libres oxygénés permet d'expliquer la différence d'activation des processus d'invasion/migration des cellules souches cancéreuses en réponse aux photons et aux ions carbone. Forum de la Recherche en Cancérologie, Lyon, 2018.4.

(18J123)

崔星、林光弘、Koom WS, 新田祐樹、鈴木雅雄、堀本義哉: HER2 陽性乳癌細胞に対する Lapatinib 併用と miRNA21 制御による炭素線増感メカニズム, 第 26 回日本乳癌学会, 京都, 2018.5.

崔星、鈴木雅雄: がん幹細胞をターゲットとした粒子線生物学的基礎研究, 第 77 回日本癌学会, 大阪. 2018.9.

Koom WS, Sai S, Takizawa K, Suzuki M, Fujimori A, Yamada S, Kamada T, Tsujii H: Effects of Carbon Ion Beam Alone or in Combination with 5-FU on Colorectal Cancer Stem Cells In Vitro. 第 77 回日本癌学会, 大阪, 2018.9.

崔星、鈴木雅雄、平川博一、山田泰寿、新田祐樹、藤森亮: 炭素線照射と抗癌剤併用による悪性中皮腫細胞に対する殺傷効果, 第 61 回日本放射線影響学会, 長崎, 2018.11.

Sai S, Kim EH, Suzuki M, Fujimori A: Advantages and Molecular Mechanisms of Heavy-Ion Radiotherapy for Refractory Pancreatic Cancer. AACR-KCA Joint Conf on Precision Medicine in Solid Tumors, Seoul, 2018.11.

Sai S, Kim EH, Suzuki M, Nitta Y, Suzuki M, Fujimori A: Basic and Translational Research in Carbon-Ion Radiobiology: Targeting Cancer Stem Cells. 30th Int Conf of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology, Seoul 2018.9.

Sai S: Biomedical research using heavy ions. 44th Annual Meeting of Korean Cancer Association & 4th Int Cancer Conf, Seoul, 2018.6.

(17J128)

Kondo R, Adachi T, Minami K, Koizumi M: Comparison of the effect of X-ray, carbon ion beam and proton beam on metastatic potential. PTCOG 57th, Cincinnati, 2018.5.

足立孝則、皆巳和賢、近藤梨加、小泉雅彦: 乳がん細胞における Chk1 inhibitor と放射線併用によるがん転移能への影響. 第 24 回癌治療増感研究会、長崎、2018.5.

Minami K: Comparison of the effect of photon and particle beam on metastatic potentials. GICore summer school 2018, Hokkaido, 2018.8.

皆巳和賢、高橋豊、玉利慶介、瀬尾雄二、大谷啓祐、鈴木修、磯橋文明、小泉雅彦、小川和彦: 線質、線量の違いによる細胞遊走・浸潤能に与える影響. 第 21 回菅原・大西記念癌治療増感研究シンポジウム、奈良、2019.2.

Minami K, Takahashi Y, Tamari K, Seo Y, Otani K, Suzuki O, Isohashi F, Ogawa K: Combination therapy using a dopamine receptor D1 agonist and radiation inhibit mammary tumor growth and bone metastatic potentials. 第 9 回国際放射線神経生物学学会、三重、2019.2.

(18J129)

湯徳靖友、小池亜紀、大森さくら、小池学: 重粒子線治療に資する DSB センサー発現抑制細胞株を用いた細胞周期依存的な放射線感受性と DNA 二本鎖切断損傷修復制御. 第 55 回アイソトープ・放射線研究発表会、東京、2018.7.

(17J175)

黒澤ふき、謝琳、藤崎真吾、下川卓志: 重粒子線を用いたがん治療のための基礎研究: 照射後の免疫応答に関する治療効果予測マーカーの探索. フリーラジカルサマースクール 2018

in Kusatsu, 2018.08.

Xie L, Shimokawa T, Zhang Y, Jiang C, Wakizaka H, Kumata K, Nengaki N, Zhang MR:

Visualizing the dynamics of checkpoint protein IDO1 reveals host antitumor responses activated by a combination of immunotherapy and chemotherapy with ¹¹C-L-1MTp PET. 12th World Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 2018.4.

下川卓志、佐藤克俊、東梨佳子、金井昭教、今井高志: 繰り返し照射による再増殖腫瘍の生物学的特徴に対する線質の影響. 第 56 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会, 2018.07.

下川卓志、佐藤克俊、今井高志: Comparison of biological characteristics of regrown tumors after repetitive irradiation. 第 77 回日本癌学会学術総会, 2018.09.

下川卓志: Abscopal effect and immunology in ion-beam Radiotherapy. Int Symp on Ion Therapy 2018, 2018.11.

(18J294)

川野光子、三浦太一、石川敦子、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 61 回大会、長崎、2018.11.

中山文明、川野光子、三浦太一、藤田真由美、小池幸子、今留香織、石川敦子、安田武嗣、今村亨、今井高志: FGF1/CPP-C キメラタンパク質による膵癌重粒子線治療の有害事象の予防について、第 91 回日本生化学会大会、京都、2018.9.

(16J298)

高井伸彦、大神正次: マウス胎児被曝による脳の組織障害と認知機能への影響. 第 55 回放射線影響懇話会、久留米, 2018.7.

高井伸彦: 子どもの病気と薬「放射線ひばくと子供への影響」. H30 教員免許状更新講習会、長崎、2018.8.

高井伸彦、大神正次、中村沙織、大庭義史: 脳腫瘍放射線治療によって生じる脳壊死の作用機序ならびに新規防護剤の探索. 平成 30 年度「先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会」、滋賀、2019.1.

(18J315)

鶴澤玲子、平山亮一、大原麻希、鈴木基史、長谷川純崇: 重粒子線照射後の低酸素マーカーを用いた腫瘍再酸素化の可視化、日本放射線影響学会第 61 回大会、長崎、2018.11.

(16J321)

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 61 回大会、長崎、2018.11.

(17J327)

Nishiyama Y, Morita A, Wang B, Tanaka K, Katsube T, Murakami M, Ochi S, Teraoka T, Ramadhani D, Shimokawa T, Neno M, Aoki S: Protective effects of p53-regulating agents against high-LET radiation-induced injury in mice. 2nd Technological Competency as Caring in the Health Sciences 2018, Tokushima, 2018.8.

森田明典、王 冰、田中薫、勝部孝則、村上正弘、ラマダニードゥウィー、下川卓志、根井充、越智進太郎、西山祐一、寺岡達朗、青木伸：細胞死制御剤による重粒子放射線防護効果、第 56 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会、2018.7.

森田明典、王 冰、田中薫、勝部孝則、村上正弘、西山祐一、越智進太郎、寺岡達朗、ラマダニードゥウィー、下川卓史、根井充、青木伸：p53 制御剤による重粒子放射線防護効果、日本放射線影響学会第 61 回大会、2018.11.

(17J328)

小林亜利紗：放医研マイクロビーム照射装置 SPICE を用いたヒト正常及びヒトがん細胞間における放射線誘発バイスタンダー細胞応答の解析、量子生命科学研究会第 2 回学術集会、東京、2018.5.

(17J376)

松本英樹、前田宗利、久米恭、平山亮一、鶴澤玲子、古澤佳也：粒子線がん治療時の正常組織被ばく線量の生物学的推定。日本放射線影響学会第 61 回大会。長崎、2018.

前田宗利、松本英樹、富田雅典：低線領域において ATM が細胞核—細胞質間情報伝達に果たす役割。日本放射線影響学会第 61 回大会。長崎、2018.

(18J414)

赤松憲：重粒子線によって生じる難修復性複雑 DNA 損傷の構造的特徴。原子衝突学会年会、2018.10.

赤松憲、鹿園直哉：ホモ FRET を利用したクラスター DNA 損傷形態の線質依存性。日本放射線影響学会年会、2018.11.

(16J419)

Yu H, Yamashita S: Radical scavenging and chemical repair of a natural flavonoid Rutin: A pulse radiolysis study. 7th Asia-Pacific Symp on Radiation Chemistry (APSRC-2018), Shanghai, 2018.11.

于 嵩、山下真一、藤井健太郎、横谷明德、上坂充：糖転移フラボノイド MG ルチンによるラジカル捕捉と化学回復：パルスラジオリシスによる直接観測。第 55 回アイソトープ・放射線研究発表会、東京、2018.7.

于 嵩、山下真一、横谷明德、藤井健太郎、上坂充：放射線による DNA 変異誘発における微量添加剤の影響：透析による DNA の高純度化。第 61 回放射線化学討論会、大阪、2018.9.

于 嵩、山下真一、横谷明德、藤井健太郎、上坂充：微量添加したフラボノイドによる放射線防護メカニズムの研究。原子力学会北関東支部・若手研究者発表会、茨城、2018.4.

(17J420)

Flint DB, Mcfadden CH, Bright SJ, Yoon DS, Kodaira S, Konishi T, Sawakuchi GO: The Importance of DNA Double Strand Break Repair Defects to Cell Radiosensitivity in Helium and Carbon Ion Beams. 2018 AAPM Annual Meeting, Nashville, 2018.7.*

Flint DB, McFadden CH, Bright SJ, Chakraborty S, Kodaira S, Konishi T, Sawakuchi GO: The role of DNA repair pathways in the response of cells exposed to helium ion and therapeutic carbon ion beams. 2018 Radiation Research Society Annual Meeting, Chicago, 2018.9.*

(17J421)

鈴木雅雄：放射線の線質に依存したバイスタンダー効果の現状。中部原子力懇談会平成 29 年度第 3 回放射線専門部会、名古屋、2018.3.

鈴木雅雄：放射線の線質に依存したバイスタンダー効果の現状。中部原子力懇談会平成 29 年度第 3 回放射線専門部会、名古屋、2018.3.

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：放射光マイクロビームを使った生物照射効果研究。第 65 回応用物理学会春季学術講演会 放射線分科会シンポジウム『真の放射線生体影響解明に向けて進む放射光マイクロビーム評価技術』、早稲田大学、2018.3.

Suzuki MA, Yokota Y, Funayama T, Suzuki MI, Kobayashi Y: Bystander effects in non-irradiated normal cells via secreted factor(s) to medium from carbon-ion irradiated tumor cells. 第 77 回日本癌学会学術総会、大阪市、2018.9.

鈴木雅雄、宇佐美徳子：細胞核への放射光 X 線限定的照射による細胞致死効果に対する予め細胞質への X 線照射による適応応答誘導。日本放射線影響学会第 61 回大会、長崎、2018.11.

鈴木雅雄、舟山知夫、横田裕一郎、鈴木芳代、小林泰彦：炭素イオンマイクロビーム照射がん細胞と周囲の非照射正常細胞間の液性因子を介したバイスタンダー効果誘導。QST 高崎研サイエンスフェスタ 2018、高崎市、2018.12.

鈴木雅雄、宇佐美徳子、小林克己：細胞質への予め X 線照射がそれに引き続く細胞核への照射効果を低減する（放射線適応応答誘導）。第 32 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム、福岡、2019.1.

(16J424)

伊藤敦：粒子ビーム飛跡に沿った DNA 損傷生成の可視化の試み、日本マイクロビーム生物研究会第 9 回連絡会議、日本放射線影響学会第 61 回大会、長崎、2018.11.

伊藤敦、平山亮一：放射線生物影響研究におけ

- る分野横断型融合研究、ワークショップ”放射線生物学は今後どこへ向かっていくのか?”、日本放射線影響学会第 61 回大会、長崎、2018.11.
- (18J426)
土屋尚代、塚田海馬、香川望、島田幹男、松本義久：ヒト多能性幹細胞における放射線照射後の DNA 損傷応答とアポトーシスの解析、日本放射線影響学会第 61 回大会、長崎、2018.11.
- (18J429)
松本謙一郎：レドックス関連情報の定量的測定および可視化に関わる研究、日本酸化ストレス学会・日本 NO 学会、京都、2018.5.
松本謙一郎、乳井美奈子、上野恵美、小川幸大、中西郁夫：重粒子線により水中に生成する活性酸素量の LET 依存性、2018 日本放射化学会年会・第 62 回放射化学討論会、京都、2018.9.
- (18J430)
Flint DB, Mcfadden CH, Bright SJ, Yoon DS, Kodaira S, Konishi T, Sawakuchi GO: The Importance of DNA Double Strand Break Repair Defects to Cell Radiosensitivity in Helium and Carbon Ion Beams. 2018 AAPM Annual Meeting, Nashville, 2018.7.*
Flint DB, McFadden CH, Bright SJ, Chakraborty S, Kodaira S, Konishi T, Sawakuchi GO: The role of DNA repair pathways in the response of cells exposed to helium ion and therapeutic carbon ion beams. 2018 Radiation Research Society Annual Meeting, Chicago, 2018.9.*
- (18J431)
中西郁夫：水溶化 DPPH ラジカルによる抗酸化物質の活性評価、科学的根拠に基づく健康寿命を伸ばす会第 13 回講演・研究会、東京、2019.2.
中西郁夫：抗酸化反応におけるラジカル中間体の ESR によるキャラクタリゼーション、第 2 回九州トランスレーショナル ESR 研究会、延岡・日向、2019.2.
中西郁夫：プラトー炭素イオン線照射溶液の 2,2-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル(DPPH) ラジカルによるレドックス評価、平成 30 年度施設研究会～量子ビーム科学の進展と新しい応用の広がり～、大阪、2018.12.
上野恵美、乳井美奈子、下川卓志、中西郁夫、松本謙一郎：Se 欠乏マウスの作成方法の検討および肝 GSH-Px 活性の測定、第 33 回日本酸化ストレス学会関東支部会、東京、2018.12.
Nakanishi I, Shimokawa T, Ueno M, Makino Y, Fukui K, Ozawa T, Matsumoto K: Comparison of effects of plateau carbon-ion beams and X-rays on the redox states of aqueous and organic solutions of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical. 25th Annual Meeting of the Society for Redox Biology and Medicine, Chicago, 2018.11.
- Makino Y, Nakanishi I, Fukui K, Krishna MC, Matsumoto K: Comparison of sample tubes for the X-band EPR measurement of an aqueous sample: effects on reproducibility of signal intensities. 25th Annual Meeting of the Society for Redox Biology and Medicine, Chicago, 2018.11.
- 中西郁夫、Kailash Manda、大久保敬、上野恵美、上林将人、小澤俊彦、安西和紀、松本謙一郎：メラトニンのラジカル消去機構と放射線によるマウスの脂質過酸化に対する防護効果、日本放射線影響学会第 61 回大会、長崎、2018.11.
中西郁夫、松本謙一郎：高濃度過酸化水素中で生じる安定ニトロキシラジカルの消失、第 51 回酸化反応討論会、福岡、2018.11.
松本謙一郎、乳井美奈子、上野恵美、小川幸大、中西郁夫：重粒子線により水中に生成する活性酸素量の LET 依存性、2018 日本放射化学会年会・第 62 回放射化学討論会、京都、2018.9.
- (18J468)
平山亮一、大原麻希、鶴澤玲子、鈴木基史、松藤成弘、古澤佳也、長谷川純崇：マルチオン治療に向けた生物効果の粒子種依存性 -RBE と OER の総合評価-、第 47 回放射線による制癌シンポジウム、東京、2018.07.
Hirayama R, Uzawa A, Suzuki M, Furusawa Y, Hasegawa S: Direct action of radiation takes major part in overall biological effects to high-LET radiation. Int Symp on Ion Therapy, Saga, 2018.11.
平山亮一、大原麻希、鶴澤玲子、鈴木基史、平野祥之、松藤成弘、古澤佳也、長谷川純崇：生物学的効果比や酸素増感比を指標とした粒子種依存性、日本放射線影響学会第 61 回大会、長崎、2018.11.
- (18J472)
Matuo Y, Izumi Y, Sato N, Yamamoto T, Shimizu K: The direct measurement method to radiation dose on the DNA using a quantitative polymerase chain reaction. 5th Asian and Oceanic Congress on Radiation Protection - AOCRP5, Melbourne, 2018.5.
Shimizu K, Matuo Y, Izumi Y, Sato N, Yamamoto T: Development of the new radiation monitoring system using DNA molecules as a radiation sensor. 5th European IRPA congress, Netherland, 2018.6.
松尾陽一郎、泉佳伸、下川卓志、清水喜久雄：高 LET 粒子線照射による出芽酵母の突然変異誘発に関する研究。日本放射線影響学会第 61 回大会、長崎、2018.11.
- (18J487)
藤池春奈, Mahmoud Shoukamy, Amir Salem, 津田雅貴, 笹沼博之, 増永慎一郎, 武田俊一, 井出博, 田野恵三：脊椎動物細胞における DNA-タンパク質クロスリンク損傷修復への TDP1, TDP2 遺伝子産物の関与, 第 41 回日本

分子生物学会年会, 横浜, 2018.11.
金本僚太、徐徐、松坂智幸、中野敏彰、平山亮一、鶴澤玲子、井出博: 原子間力顕微鏡を用いた放射線誘発 DNA 損傷の解析, 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2018.11.

Ide H: Direct Observation of Damage Clustering in Irradiated DNA. 15th Int Workshop on Radiation Damage to DNA, CAES of CNRS, France, 2018.5.

(18J488)

長田直之, 沖雄一, 山崎敬三, 柴田誠一, 寺東宏明: 加速器由来放射性エアロゾルのワイヤスクリーンを用いた粒径分布測定. 第 43 回中国地区放射線影響研究会, 広島, 2018.7.

寺東宏明, 徳山由佳, 保田浩志: 低線量率放射線によって生じる細胞内 DNA 損傷の解析. 第 43 回中国地区放射線影響研究会, 広島, 2018.7.

徳山由佳, 森加奈恵, 平山亮一, 古澤佳也, 寺東宏明: 1M DMSO 条件下で重粒子放射線照射によって生じる DNA 損傷分析. 日本放射線影響学会第 61 回大会, 長崎, 2018.11.

永松知洋, 長田直之, 花房直志, 寺東宏明: CR-39 固体飛跡検出器によるホウ素中性子捕捉反応の特異的な検出. 日本放射線安全管理学会第 17 回学術大会, 愛知, 2018.12.

寺東宏明, 徳山由佳, 森加奈恵, 長田直之, 田中浩基, 齊藤毅: 原子炉中性子によって生じる DNA 損傷の分析. 京都大学原子炉実験所第 53 回学術講演会, 2019.2.

(18J501)

細口知椰, 木之瀬翔, 高倉慧人, 成瀬和子, 西川浩二, 八幡昌紀, 下川卓志, 富永晃好: 元素別イオンビーム照射によるガーベラの突然変異誘発率. 園芸学会 H30 秋季大会, 2018.09.

木之瀬翔, 細口知椰, 高倉慧人, 成瀬和子, 西川浩二, 八幡昌紀, 下川卓志, 富永晃好: 元素別イオンビーム照射によるシュンギクおよびコマツナノ突然変異誘発率. 園芸学会 H30 秋季大会, 2018.09.

高倉慧人, 細口知椰, 木之瀬翔, 成瀬和子, 西川浩二, 八幡昌紀, 下川卓志: 元素別イオンビーム照射による二倍体イチゴおよび栽培種イチゴの突然変異誘発率. 園芸学会 H30 秋季大会, 2018.09.

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体の変異形質について. 園芸学会 H30 秋季大会, 鹿児島, 018.09.*

(16J502)

佐々木伸大: 重イオンビーム照射による品種育成の可能性. 第 5 回作物保護検討会、琉球大学, 2018.11.

(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体の変

異形質について、園芸学会平成 30 年度秋季大会、鹿児島、2018.9.*

松山知樹, 下川卓志, 北村尚, 戎崎俊一, 和田智之, 八幡昌紀: 粒子線照射によるカンキツ変異体の育成と DNA 多型解析, 第 27 回 DNA 多型学会学術集会, 松江, 2018.12.

(16H028)

稲庭拓: 放医研の炭素線治療計画における Geant4 の利用. Geant4 医学応用研究会, 2018.09.

Inaniwa T: Biological model for treatment planning of hypo-fractionated multi-ion therapy. 2018 IEEE Nuclear science symposium and medical imaging conference (IEEE NSS-MIC 2018), IEEE NSS-MIC, 2018.11.

Inaniwa T: Advanced optimization technique for ion-beam RT. Int Symp on Ion Therapy (ISIT2018), 2018.11.

水島康太, 古川卓司, 岩田佳之, 原洋介, 丹正亮平, 早乙女直也, 皿谷有一, 村松正幸, 白井敏之: 強度変調マルチイオン照射のためのシンクロトロン運転の検討. 第 15 回日本加速器学会年会、長岡, 2018.8.

高橋勝之, 鈴木太久, 大内章央, 白石直浩, 佐々野利信, 村松正幸, 水島康太, 岩田佳之: マルチイオン照射のためのガスパルシング法を用いたイオン種の切替. 第 15 回日本加速器学会年会、長岡, 2018.8.

Muramatsu M, Kitagawa A, Ouchi F, Sasano T, Shiraishi T, Suzuki T, Takahashi K, Inaniwa T, Iwata Y, Mizushima K: Production of various ion species by gas pulsing technique for multi ion irradiation at NIRS-HEC ion source. 23rd Int Workshop on ECR ion sources (ECRIS2018), Italy, 2018.9.

(18H093)

福田光順, 武智麻耶, 大西康介, 西村太樹, 杉原貴信, 八木翔一, 三原基嗣, Ronja Kehl, 田中聖臣, 松多健策, 本間彰, 池田彩夏, 神田直人, 親跡和弥, 山口滉太, 富田瑞樹, 茂住圭一, 降幡瑞貴, 宮 瀬巧, 大坪隆, 鈴木健, 藤居朋也, 横田健次郎, 坂上護, 山口貴之, 町田聖寛, 泉川卓司, 福田茂一, 佐藤眞二, 北川敦志: 中性子過剰軽核の中性子剥離断面積. 日本物理学会第 73 回年次大会, 東京理科大, 2018.3.

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, Burtabayev 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 YE, 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,

- 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 同位体の中性子スキン厚. 日本物理学会第 73 回年次大会, 東京理科大, 2018.3.
- 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, 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 YE, 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, 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, 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: 中性子過剰側 Ni, Cu 同位体の相互作用断面積と中性子スキン厚. 日本物理学会第 73 回年次大会, 東京理科大, 2018.3.
- Fukuda M, Tadano N, Yamaoka S, Tanaka M, Ohno J, Nishimura D, Takechi M, Du H, Fukuda S, Izumikawa T, Kanke Y, Kitagawa A, Matsuta K, Mihara M, Momota S, Murooka D, Ohtsubo T, Oikawa H, Sato S, Shimaya J, Takeuchi Y, Suzuki S, Suzuki T, Tanaka Y, Yamaguchi T: Nucleon pickup cross sections to explore nucleon momentum distributions and nuclear structure. 5th Joint Meeting of the APS Division of Nuclear Physics and the Physical Society of Japan, Hawaii, 2018.10.
- Fukutome M, Fukuda M, Nishimura D, Suzuki T, Takechi M, Ohtsubo T: Development of scintillation counter with ultra high time resolution and its application to research of fragment momentum distributions. 5th Joint Meeting of the APS Division of Nuclear Physics and the Physical Society of Japan, Hawaii, 2018.10.
- Tanaka M, Fukuda M, Homma A, et al.: Measurements of Interaction Cross Sections and Charge-changing Cross Sections for Ca and Ni Isotopes at RIBF. 10th China-Japan Joint Nuclear Physics Symposium, Huizhou, 2018.11.
- Tanaka M, Fukuda M, Homma A, et al.: Nuclear Matter Radii of Ca Isotopes across the Neutron Magic Number $N = 28$ via Interaction Cross Section Measurements. 13th Int Conf on Nucleus-Nucleus Collisions, Omiya, 2018.12.
- Homma A, Takechi M, Tanaka M, Fukuda M, et al.: Development of a Method to Deduce Point-Proton Radii from Charge Changing Cross Sections. 13th Int Conf on Nucleus-Nucleus Collisions, Omiya, 2018.12.
- Fukuda M, Tadano N, Yamaoka S, Tanaka M, Ohno J, Nishimura D, Takechi M, Wakabayashi R, Du H, Fukuda S, Izumikawa T, Kanbara N, Kanke Y, Kitagawa A, Matsuta K, Mihara M, Miura S, Momota S, Murooka D, Nagumo J, Ohtsubo T, Oikawa H, Sato S, Shimaya J, Takeuchi Y, Suzuki S, Suzuki T, Tanaka Y, Yamaguchi T: Possibility to employ nucleon pickup cross sections to look into nucleon momentum distributions in nuclei. 13th Int Conf on Nucleus-Nucleus Collisions, Omiya, 2018.12.
- Fukuda M: Recent progress of reaction cross section studies at RIBF and HIMAC. Workshop on "Proton and Neutron Densities and Radii in Nuclei and Related Topics", Beijing, 2018.12.
- 福田光順: 核反応で探る原子核構造. 九州大学理学院理論核物理研究室セミナー、2018.7.
- (17H138)
- Chiba A, Kusumoto T, Azuma K, Otani T, Sakai M, Kanasaki M, Oda K, Kodaira S, Yamauchi T: A study on latent track structure in polyethylene terephthalate around the detection threshold. 14th Int Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Ibaraki, 2018.12.
- Hamano K, Kusumoto T, Azuma K, Otani T, Sakai M, Kanasaki M, Oda K, Yamauchi T: Areal distribution of radiation damage in bisphenol A polycarbonate films caused by heavy ions. 14th Int Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Ibaraki, 2018.12.
- 大谷拓也, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小林一雄, 譽田義英, 藤乗幸子, 山内知也: ESR 法を用いたガンマ線照射による PADC 検出器中の損傷評価, 第 79 回応用物理学会秋季学術講演会, 名古屋, 2018.9.
- 東和樹, 楠本多聞, 千葉昌寛, 濱野拳, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: イオントラックに沿ったヒドロキシル基密度による PADC 飛跡検出器の応答特性, 第 79 回応用物理学会秋季学術講演会, 名古屋, 2018.9.
- 濱野拳, 楠本多聞, 東和樹, 大谷拓也, 酒井盛和, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: ホウ素イオンを照射したポリカーボネート薄膜中放射線損傷の面分布, 第 79 回応用物理学会秋季学術講演会, 名古屋, 2018.9.
- 酒井盛寿, 楠本多聞, 小平聡, 千葉昌寛, 濱野拳, 金崎真聡, 小田啓二, 山内知也: FT-IR を用いたナイロン 6 の水素イオン照射による吸光度変化と化学的損傷パラメータ, 第 79 回応用物理学会秋季学術講演会, 名古屋, 2018.9.
- 千葉昌寛, 楠本多聞, 東和樹, 大谷拓也, 酒井盛寿, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: 検出閾値周辺におけるポリエチレンテレフタレート中イオントラック構造の研究, 第 79 回応用物理学会秋季学術講演会, 名古屋, 2018.9.
- Kusumoto T, Mori Y, Kanasaki M, Oda K, Kodaira

- S, Barillon R, Yamauchi T: Drastic decrease of carbonyl group following the loss of ether in PADC exposed to 222 nm UV photons. 13th meeting of the "Ionizing Radiation and Polymers" symposium, Russia, 2018.8.
- Kusumoto T, Sakai M, Yoshida A, Kambara T, Yanagisawa Y, Kodaira S, Oda K, Barillon R, Yamauchi T: An up-to-date local dose distribution theory for describing the track registration property of Kapton film irradiated with heavy ions, including U ion. 10th Int symp on Swift Heavy Ions in Matter and 28th Int Conf on Atomic Collisions in Solids, France, 2018.7.
- 酒井盛寿、楠本多聞、寺下佳孝、金崎真聡、小田啓二、小平聡、山内知也：赤外分光分析を用いたナイロン6のプロトン照射による吸光度変化と化学的損傷パラメータ、第32回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2018.3.
- 濱野拳、楠本多聞、寺下佳孝、東和樹、大谷拓也、酒井盛寿、金崎真聡、小田啓二、小平聡、山内知也：ホウ素イオンを照射したポリカーボネート薄膜中放射線損傷の面分布、第32回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2018.3.
- 楠本多聞、EL バイタジアッド、岡田勝吾、ジレットピエール、アーバニコラ、森豊、金崎真聡、小田啓二、ヌレディンアブデル-ミジッド、藏重久弥、ミッシェルフロム、クロウティエピエール、D バスアンドリュ、レオンサンチェ、小平聡、レミバリオン、山内知也：高感度飛跡検出器 PADC の閾値に対する新しい物理概念としてのイオントラック内径方向電子フルエンス、第32回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2018.3.
- 東和樹、楠本多聞、寺下佳孝、金崎真聡、小田啓二、小平聡、山内知也：イオントラックに沿ったヒドロキシル基密度による PADC 飛跡検出器の応答特性の記述、第32回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2018.3.
- 寺下佳孝、楠本多聞、小田啓二、金崎真聡、小平聡、山内知也：ポリアリルジグリコールカーボネート中メチン基に着目したイオントラック構造分析、第32回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2018.3.
- 大谷拓也、楠本多聞、寺下佳孝、金崎真聡、小田啓二、小林一雄、藤乗幸子、菅田義英、山内知也：ESR 法を用いた PADC 中にガンマ線照射によって形成される損傷の研究、第32回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2018.3.
- 千葉昌寛、楠本多聞、寺下佳孝、東和樹、大谷拓也、酒井盛寿、小田啓二、金崎真聡、小平聡、山内知也：検出閾値周辺におけるポリエチレンテレフタレート中イオントラック構造の研究、第32回固体飛跡検出器研究会、QST 関西光科学研究所、2018.3.
- (18H157)
Kobayashi K, Enomoto S, Sato T, Asano S, Kebukawa Y, Yoshida S, Fukuda H, Oguri Y: Cosmic Rays-Induced Formation of Super-Complex Amino Acid Precursors in Space. Workshop "Puzzles and Solutions in Astrobiology", Tokyo, 2018.5.
- Sato T, Yoshida S, Yoda I, Fukuda H, Oguri Y, Mita H, Nakagawa K, Kanda K, Kebukawa Y, Kobayashi K: Stability of Amino Acid Precursors in Simulated Extraterrestrial Environments. Japan Geoscience Union Meeting 2018, Chiba, 2018.5.
- 小林憲正:宇宙および原始地球上でのアミノ酸の起源、日本アミノ酸学会第5回産官学連携シンポジウム「アミノ酸の多彩な世界～その起源から未来まで～」、東京、2018.6.
- 小林憲正、倉本想士、佐藤智仁、癸生川陽子: 地球外アミノ酸は Strecker 合成でできたのか、2018 年生命の起原および進化学会夏の学校、千葉、2018.9.
- Kobayashi K, Sato T, Asano S, Kuramoto S, Enomoto S, Kebukawa Y, Mita H, Nakagawa K, Yoshida S, Fukuda H, Oguri Y, Hashimoto H, Yano H, Yokobori S, Yamagishi A: Characterization of Amino Acid Precursors Synthesized from Interstellar Ice Analogues and Their Stability in Space. EANA 2018, Berlin, 2018.9.
- 佐藤智仁、倉本想士、吉田聡、依田功、福田一志、小栗慶之、三田肇、中川一道、神田一浩、癸生川陽子、小林憲正: 模擬宇宙環境におけるアミノ酸前駆体の安定性、2018 年度日本地球化学会第65回年会、沖縄、2018.9.
- 小林憲正、佐藤智仁、浅野伸哉、倉本想士、癸生川陽子、三田肇、中川和道、吉田聡、福田一志、小栗慶之、依田功、神田一浩、山岸明彦、たんばぼ RT: 星間氷環境下での複雑態アミノ酸前駆体の生成とその安定性、日本惑星科学会 2018 年秋季講演会、旭川、2018.10.
- 小林憲正: 星間でのアミノ酸前駆体生成とその安定性、生命関連分子地球外運搬説ワークショップ、三鷹、2018.10.
- 小林憲正: 高エネルギー粒子線照射による高分子態アミノ酸前駆体の生成：古典的化学進化シナリオを見直す、研究会「光・物質・生命・宇宙におけるキラリティ」、奈良、2018.12.
- (16H186)
Washio M, Oshima A, Sakaue K, Nagasawa N, Oka T, Shimura R, Nishidome T, Takura T, Murakami T: Fabrication of Functional Polymer Materials using High-Energy Heavy Ion Irradiation. 7th Asia Pacific Symposium on Radiation Chemistry, China, 2018.11.
- (17H189)
寺沢和洋、佐々木慎一、岸本祐二、身内賢太朗、高橋一智、齋藤究、俵裕子、梶田大輔、池田直美、永松愛子、勝田真登、松本晴久、込山立人、布施哲人、谷森達、窪秀利、北村尚、小平聡: 国産能動型宇宙放射線線量計の開発状況(2018)、第33回宇宙環境利用シンポジウ

- ム、宇宙科学研究所、2019.1.
- 岸本祐二：位置有感型比例計数箱 PS-TEPC による機上試験データの解析、第 15 回 MPGD 研究会、京都、2018.12.
- 寺沢和洋：宇宙放射線とメディアリテラシー、日吉キャンパス公開講座、慶應義塾大学、2018.10.
- 岸本祐二、佐々木慎一、高橋一智、齋藤究、寺沢和洋、身内賢太郎、池田直美、榊田大輔、永松愛子、勝田真登、松村祐介、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：ISS における LET 分布の導出、第 79 回応用物理学会秋季学術講演会、名古屋、2018.9.
- (18H212)
- Kuge K, Naka T, Umemoto A, Kodaira S, Shiina T: New Aspect of Nuclear Emulsion Plates for a Detector of Minute Radiation Tracks. Int Conf on Modern Trends in Natural Sci. Advanced Tech. in Sci Education, Mongolia, 2018.8.
- Tada S: Detector for High Ionizing Particle with Spatial Resolution Under Sub-micrometer. Int Symp Kobayashi-Maskawa Institute for the Origin of Particles and the Universe, Nagoya, 2019.2.
- 久下謙一：超微粒子乳剤における現像銀粒子形状の解析、画像関連学会連合会第 5 回秋季大会、京都、2018.11.
- 多田智美、中竜大、白石卓也、久下謙一：重イオンを用いた超微粒子原子核乾板における電荷識別能評価および低温での感度評価、画像関連学会連合会第 5 回秋季大会、京都、2018.11.
- 白石卓也、中竜大：超微粒子原子核乾板の荷電粒子に対する発光応答の研究、第 5 回秋季大会、京都、2018.11.
- 中竜大、福澤佑哉、小林龍太、梅本篤宏、多田智美、白石卓也、轟祈、佐藤修、久下謙一、NEWSdm コラボレーション：エマルジョン暗黒物質探索実験 NEWSdm(1)～全体報告～、日本物理学会 2018 年秋季大会、松本、2018.9.
- 久下謙一、安達考洋、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Ⅲ；顕微鏡システムの改良による バックグラウンド光の低減、2018 年度日本写真学会年次大会、千葉、2018.6.
- 中竜大、梅本篤宏、浅田貴志、桑原謙一、佐藤修、白石卓也、小林龍太、多田智美、福澤佑哉、轟祈、久下謙一：超微粒子原子核乾板における特性とその応用、2018 年度日本写真学会年次大会、千葉、2018.6.
- 梅本篤宏、中竜大、市来浩勝、小林龍太、多田智美、福澤佑哉、白石卓也、轟祈、佐藤修、久下謙一、浅田貴志、NEWSdm コラボレーション：エマルジョン暗黒物質探索実験 NEWSdm(1) グランサッソ地下実験の現状報告、日本物理学会第 73 回年次大会、野田、2018.3.
- (17H238)
- Kobayashi Y: In-beam Mössbauer study of ^{57}Mn Implanted into CaF_2 . 4th Mediterranean Conf on the Applications of the Mössbauer Effect, Croatia, 2018.05.
- 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、佐藤眞二、北川敦志： CaF_2 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、第 55 回アイソトープ・放射線研究発表会、東京、2018.07.
- 小林義男：フッ化カルシウムに注入された孤立 Fe 原子の化学状態、新学術領域「宇宙観測検出器と量子ビームの出会い。新たな応用への架け橋」、キックオフシンポジウム、仙台、2018.12.
- (17H248)
- Pinsky L: An Update on Medipix in Space and Future Plans. Mini-Micro-Nano Dosimetry Conf, Australia, 2018.2.
- (18H252)
- 泉谷祥伍、李恩智、徳元千隼、執行信寛、梶本剛、松藤成弘、Ham C、In EJ、Moon D、Kim Y、Lee M、Park TS、Hong SW、Kim JH: Si に対する 100 MeV/u Si 入射 γ 線生成二重微分収量の測定、日本原子力学会九州支部第 37 回研究発表講演会、福岡、2018.12.
- 清田衛、李恩智、徳元千隼、徳永直輝、執行信寛、梶本剛、松藤成弘、Ham C、In EJ、Moon D、Kim Y、Lee M、Park TS、Hong SW、Kim JH: Si に対する 100MeV/u Si 入射中性子生成二重微分収量の測定、日本原子力学会九州支部第 37 回研究発表講演会、福岡、2018.12.
- Ham C, Kim YK: TOF experiments at GELINA and HIMAC. Annual Workshop of the RAON User Liaison Center, Korea, 2018.12.
- (18H262)
- 橋本知明、卞舜生、飯島康裕、為ヶ井強：積層コーテッドコンダクターにおける強磁場捕捉および熱磁気不安定性の抑制、日本物理学会年会、東京理科大、2018.3.
- 為ヶ井強、卞舜生、伊藤望、高橋歩夢、石田茂之、永崎洋、伊豫彰、今井基晴、阿部英樹、寺嶋太一： $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ における臨界電流密度に対する粒子線照射効果、日本物理学会年会、東京理科大、2018.3.
- (16H277)
- Nakajima H, Onishi S, Iwagaki J, Hiraga JS, Doty JP, Ikeda H, Ezoe Y, Isobe N, Sahara H: Development of focal plane x-ray detector aboard a microsatellite for monitoring supermassive blackholes. SPIE Space Telescopes and Instrumentation, Austin, 2018.6.
- Kanemaru Y, Sato J, Mori K, Nakajima H, et al.: Radiation Hardness of a P-Channel Notch CCD Developed for the X-ray CCD Camera onboard

- the XRISM Satellite. Int Workshop on Semiconductor Pixel Detectors for Particles and Imaging (PIXEL2018), Taipei, 2018.12.
- 林田清, 岩垣純一, 米山友景, 岡崎貴樹, 朝倉一統, 松本浩典, 中嶋大, 金丸善朗, 佐藤仁, 西岡祐介, 森浩二, XARM Xtend team: X 線天文衛星代替機(XARM)搭載 Xtend 用試作 CCD の性能評価(1)、日本天文学会、兵庫県立大学、2018.9.
- 中嶋大, 金丸善朗, 佐藤仁, 西岡祐介, 武田彩希, 森浩二, XARM Xtend team: X 線天文衛星代替機(XARM)搭載 Xtend 用 CCD の放射線耐性、日本天文学会、兵庫県立大学、2018.9.
- 森浩二, 林田清, 富田洋, 田中孝明, 内田裕之, 鶴剛, 中嶋大, XARM Xtend team: X 線天文衛星代替機 XARM 搭載軟 X 線撮像装置 Xtend の開発の状況(2)、日本物理学会、信州大学、2018.9.
- (17H285)
- Rutherford H, Chacon A, Guatelli S, Iwao Y, Tashima H, Yoshida E, Nishikido F, Kitagawa A, Nitta M, Takyu S, Akamatsu G, Hofmann T, Mohammadi A, Parodi K, Yamaya T, Grégoire MC, Rozenfeld AB, Safavi naeini M: Dose Quantification in Carbon Therapy using In-Beam Positron Emission Tomography. IEEE NSS-MIC2018, IEEE, 2018.11.
- Mohammadi A, Yoshida E, Okumura Y, Nitta M, Nishikido F, Kitagawa A, Kamada K, Parodi K, Yamaya T: Compton-PET imaging of ^{10}C for Range Verification of Carbon Ion Therapy. IEEE NSS-MIC2018, IEEE, 2018.11.
- Chacon A, Rutherford HJ, Mohammadi A, Yamaya T, Akamatsu G, Iwao Y, Tashima H, Nitta M, Takyu S, Nishikido F, Kitagawa A, Grégoire MC, Rozenfeld AB, Guatelli S, Safavi naeini M: Validation of Geant4 Monte Carlo Toolkit Physics Models for Use in Heavy Ion Therapy. IEEE NSS-MIC2018, IEEE, 2018.11.
- Toramatsu C, Wakizaka H, Mohammadi A, Iwao Y, Nishikido F, Yoshida E, Kitagawa A, Karasawa K, Yamaya T: Study of biological washout of ^{15}O implanted in rabbit using inbeam OpenPET imaging. PTCOG 57, 2018.05.
- (17H290)
- Mihara M, Sugihara T, Fukuda M, Honma A, Izumikawa T, Kitagawa A, Matsuta K, Minamisono T, Momota S, Nagatomo T, Nishibata H, Nishimura D, Ohnishi K, Ohtsubo T, Ozawa A, Sato S, Tanaka M, Wakabayashi R, Yagi S, Yanagihara R: Beta-NMR of short-lived nucleus ^{17}N in liquids. Int Conf on Hyperfine Interactions and their Applications (HYPERFINE 2019), India, 2019.2.
- 三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 南園忠則, 田中聖臣, 若林諒, 柳原陸斗, 杉原貴信, 大西康介, 八木翔一, 西村太樹, 泉川卓司, 大坪隆, 本間彰, 小沢顕, 長友傑, 西畑洸希, 北川敦志, 佐藤眞二, 百田佐多生: π パルスによる H_2O 中 ^{17}N の精密 NMR スペクトル測定、平成 30 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 V」、京大複合原子力科学研、2018.12.
- 三原基嗣, 荒木秀樹, 下村浩一郎, 髭本亘, 水野正隆, 杉田和樹, 小林篤史, 近藤雅史, 田中佑樹, 来山雄太, 友野大, 鳥養映子, 佐藤渉, 大久保寛治, 村上涼馬, 松岡直希, 渡邊功雄, 松崎禎市郎, 門野良典, 中野岳仁, 福田隆: ミュオンによるパラジウム中水素の吸蔵・放出過程における局所状態観察、平成 30 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 V」、京大複合原子力科学研、2018.12.
- 三原基嗣: 電池材料研究のための高偏極放射性リチウム及び酸素同位体ビーム開発、新学術領域研究「宇宙観測検出器と量子ビームの出会い。新たな応用への架け橋」キックオフシンポジウム、東北大学、2018.12.
- Mihara M, Masuda Y, Matsuta K: ^{129}Xe comagnetometer for neutron EDM experiment. 5th Joint Meeting of the Nuclear Physics Divisions of the APS and the JPS, Hawaii, 2018.10.
- Mihara M, Sugihara T, Matsuta K, Fukuda M, Tanaka M, Wakabayashi R, Ohnishi K, Yagi S, Minamisono T, Izumikawa T, Momota S, Honma A, Ohtsubo T, Nishimura D, Ozawa A, Nagatomo T, Sato S, Kitagawa A: Beta-NMR of short-lived nuclei in liquid media for g-factor measurements. 5th Joint Meeting of the Nuclear Physics Divisions of the APS and the JPS, Hawaii, 2018.10.
- 三原基嗣, 荒木秀樹, 下村浩一郎, 髭本亘, 水野正隆, 杉田和樹, 小林篤史, 近藤雅史, 田中佑樹, 来山雄太, 友野大, 鳥養映子, 佐藤渉, 大久保寛治, 村上涼馬, 松岡直希, 渡邊功雄, 松崎禎市郎, 門野良典, 中野岳仁, 福田隆: ミュオンによるパラジウム中残留水素の局所状態観察、日本物理学会 2018 年秋期大会、同志社大学、2018.9.
- 三原基嗣, 荒木秀樹, 下村浩一郎, 髭本亘, 水野正隆, 杉田和樹, 小林篤史, 近藤雅史, 田中佑樹, 来山雄太, 友野大, 鳥養映子, 佐藤渉, 松崎禎市郎, 門野良典, 中野岳仁, 福田隆, 渡邊功雄: ミュオンスピン回転/緩和法によるパラジウム中水素の局所状態観察、金属中の水素の拡散と局在の現状と展開、キャンパスイノベーションセンター東京、2018.8.
- 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 XI、日本物理学会第 72 回年次大会、東京理科大学、2018.3.
- (18H296)
- Yamaguchi T: Storage ring experiments in Japan. NucAR Collaboration Meeting, Edinburgh, 2018.3.
- Kamioka D: Development of TOF detector for

- Rare-RI Ring. Inaugural Symposium TCHoU, Tsukuba, 2018.3.
- Yamaguchi T: Precision mass spectrometry of stored exotic nuclei. 重力波観測時代のrプロセスと不安定核研究会, 和光市. 2018.6.
- Yamaguchi T: Rare-RI Ring project in RIKEN. Symposium on Precision Physics Experiments with Stored Highly Charged Ions at Low Energies, Lanzhou, 2018.8.
- Nagae D: Demonstration of Mass Measurement Using Rare-RI Ring. IX International Symposium on Exotic Nuclei (EXON2018), Russia, 2018.9.
- Kamioka D: Developments of time-of-flight detector for mass measurements with the Rare-RI Ring. 第5回日米物理学会合同原子核分科会, Hawaii, 2018.10.
- Omika S: Development of a new in-ring beam monitor in the Rare-RI Ring. Int Conf on Electromagnetic Isotope Separators and Related Topics (EMIS2018), CERN, 2018.9.
- (18H301)
- Yamada Y, Sato Y, Kobayashi Y, Mihara M, K. Kubo M, Sato W, Miyazaki J, Nagatomo T, Tanigawa S, Natori D, Kobayashi J, Sato S, Kitagawa A: In-beam Mössbauer Spectra of ^{57}Mn Implanted into Ice. 3rd Mediterranean Conf of the Applications of Mössbauer Effect (MECAME), Croatia, 2018.5.
- 佐藤方実, 小林義男, 山田康洋, 久保謙哉, 三原基嗣, 佐藤渉, 長友傑, 高橋賢也, 安藤貴俊, 高濱矩子, 染佳梨子, 小林潤司, 佐藤眞二, 北川敦志: 窒素マトリックスにイオン注入したFe原子の化学状態, 第55回アイソトープ・放射線研究発表会, 東京, 2018.7.
- (18H307)
- Ota S: Experimental study of the isospin dependence of nuclear incompressibility. 5th joint meeting of the APS and JPS, Hawaii, 2018.10.
- Tokieda H: CNS Active Target (CAT) for high-intensity heavy-ion beam experiment. 5th joint meeting of the APS and JPS, Hawaii, 2018.10.
- Iwamoto C: Performance evaluation of Dual Gain Multi-layer Thick GEM for CAT with high-intensity heavy-ion beams. 5th joint meeting of the APS and JPS, Hawaii, 2018.10.
- Ota S: Giant resonances in Tin-region nuclei. 6th Int Conf on Collective Motion in Nuclei under Extreme Conditions, Cape town, 2018.10.
- Ota S: Active target technique for medium-heavy high-intensity heavy-ion beams. 10th China Japan Joint Symposium, Huizhou, 2018.11.
- Ota S: CAT: Active target technique for medium-heavy high-intensity heavy-ion beams. Seminar at Institute for Modern Physics, Lanzhou, 2018.11.
- (16H315)
- Hirata Y, Watanabe K, Uritani A, Yamazaki A, Yoshihashi S, Yanagida T: Radiation damage evaluation of the optical fiber type OSL small size dosimeter using for the radiotherapy dosimetry. 2018 Symposium on Radiation Measurements and Applications XVII, Michigan, 2018.6.
- 平田悠歩, 渡辺賢一, 山崎淳, 吉橋幸子, 瓜谷章, 古場裕介, 松藤成弘, 加藤匠, 河口範明, 柳田健之: 光刺激蛍光体を用いた光ファイバー型小型線量計のネオン線に対する基礎的な応答の評価, 次世代放射線シンポジウム, 2018.8.
- 平田悠歩, 渡辺賢一, 山崎淳, 吉橋幸子, 瓜谷章, 古場裕介, 松藤成弘, 加藤匠, 河口範明, 柳田健之: 光ファイバー型小型線量計の放射線治療時の線量測定に向けた検討, 第79回応用物理学会秋季学術講演会, 2018.9.
- Hirata Y, Watanabe K, Yamazaki A, Yoshihashi S, Uritani A, Yanagida T, Fukuda K: Basic analysis of OSL mechanism in an optical fiber type OSL dosimeter. 2018 IEEE Nuclear Science Symposium, Sydney, 2018.11.
- 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: 放射線治療での患部周辺の線量評価に向けた光ファイバー型小型線量計の開発, 日本放射線安全管理学会第17回学術大会, 2018.12.
- 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: 炭素線治療中の尿道内線量評価を目的とした光ファイバー型小型線量計の開発. 第33回放射線検出器とその応用, 2019.1.
- (16H320)
- Shimomura R, Koba Y, Chang W, Andoh T, Matsumoto K, Ushiba H, Shinsho K: Thermoluminescence efficiency of thermoluminescence detector based on chromium-doped alumina ceramic to linear energy transfer. AOCMP2018, Kuala Lumpur, 2018.11.
- (16H322)
- Hirn A, Apáthy I, Csőke A, Deme S, Gorokhova O, Ivanova O, Kitamura H, Kodaira S, Lishnevskii A, Nikolaev I, Pázmándi T, Shmatov G, Shurshakov V, Szántó P, Uchihori Y, Zábóri B: Measurements with the TRITEL system in the Russian Service Module of the ISS in the period between April-July 2013 and after October 2017. F2.3-0009-18, 60th General Assembly of the COSPAR, Pasadena, 2018.
- (17H335)
- Yamaguchi H, Shimizu M, Morishita Y, Hirayama K, Satou Y, Kato M, Kurosawa T, Tanaka T, Saito N, Sakama M, Fukumura A: Feasibility study of alanine dosimeter for carbon-beam dosimetry. World Congress on Medical Physics

- and Biomedical Engineering 2018, Prague, 2018.6.
- 清水森人, 平山憲, 山口英俊, 森下雄一郎, 田中隆宏, 加藤昌弘, 黒澤忠弘, 坂間誠, 福村明史: 拡大ブラッグピーク形状の違いに対する炭素線水吸収線量校正定数の比較, 第116回日本医学物理学学会学術大会, 盛岡, 2018.9.
- 山口英俊, 清水森人, 森下雄一郎, 平山憲, 加藤昌弘, 黒澤忠弘, 田中隆宏, 齋藤則生, 坂間誠, 福村明史: アラニン線量計を用いた医療用炭素線の線量測定技術, JASIS 2018 コンファレンス分析計測標準研究部門第4回シンポジウム, 千葉, 2018.9.
- Shimizu M, Morishita Y, Sato Y, Hirayama K, Tanaka T, Kato M, Kurosawa T, Saito N, Sakama M, Fukumura A: Development of Japanese primary standard of absorbed dose to water in a carbon beam. 18th Asia-Oceania Congress of Medical Physics (AOCMP) in conjunction with the 16th South-East Asia Congress of Medical Physics (SEACOMP), Kuala Lumpur, 2018.11.
- 清水森人, 山口英俊, 佐藤優樹, 平山憲, 田中隆宏, 森下雄一郎, 加藤昌弘, 黒澤忠弘: 炭素線水吸収線量校正定数の線質依存性の検証, NMIJ 研究成果発表会, つくば, 2019.2.
- 山口英俊, 清水森人, 森下雄一郎, 平山憲, 田中隆宏, 石井隼也, 加藤昌弘, 黒澤忠弘: アラニン線量計を用いた大線量ガンマ線標準の開発と医療用炭素線測定技術の開発, NMIJ 研究成果発表会, つくば, 2019.2.
- (18H349)
- 山本紗矢, 伊代野淳, GRAINEcollaboration: 宇宙線観測に向けた原子核乾板電荷識別能力のCR39を用いた評価. 応用物理・物理系学会中国四国支部合同学術講演会、広島、2018.8.
- 山本紗矢, 他: GRAINE 計画: 2018年豪州気球実験のコンバータ解析状況. 第19回宇宙科学シンポジウム、相模原、2019.1.
- (18H350)
- 吉田和人, 山口雄司, 藤井基晴, 佐波俊哉, 松藤成弘, 古場裕介, 魚住裕介: 数百 MeV/u α 粒子入射における分解反応の研究(2). 原子力学会 2018 年秋の大会、岡山、2018.09.
- (16H356)
- 河村一郎, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 柳田健之, 浅井圭介: Tb³⁺ドープ CaO-Al₂O₃-B₂O₃ ガラスにおける X 線および重粒子線照射後の熱蛍光、公益社団法人日本セラミックス協会第 31 回秋季シンポジウム、愛知、2018.9.
- 河村一郎, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 柳田健之, 浅井圭介: 重粒子線照射による Tb³⁺ドープ CaO-Al₂O₃-B₂O₃ ガラスの熱蛍光特性、2018 年第 79 回応用物理学会秋季学術講演会、名古屋、2018.9.
- 越水正典, 岡田豪, 平田悠歩, 中内大介, 加藤匠, 河口範明, 渡辺賢一, 古場裕介, 藤本裕, 柳田健之, 浅井圭介: Y₃Al₅O₁₂(YAG):Ce 結晶の熱蛍光特性の LET 依存性、2018 年第 79 回応用物理学会秋季学術講演会、名古屋、2018.9.
- (16H358)
- Raffy Q, Ludwig N, Kusumoto T, Galindo C, Peaupardin P, Muller D, Yamauchi T, Kodaira S, Barillon R: Radiolyse de Biomolécules par des ions - Radiolysis of biomolecules by ions. Ion Beam and Application Francophone (IBAF), France. 2018.
- Ludwig N, Kusumoto T, Galindo C, Peaupardin P, Muller D, Yamauchi T, Kodaira S, Barillon R, Raffy Q: Effets de TEL sur la radiolyse de la phénylalanine en solution aqueuse par des ions - Effects of the LET on the radiolysis of phenylalanine in aqueous solution by ions. Journées d'Etude de la Radiolyse et de la Radiochimie (JECRRC), Strasbourg, 2018.
- (16H360)
- Miura Y, Irimatsugawa T, Ohno M, Takahashi H: Development of Ir-TES with single element superconductor for near infrared single photon counting with energy resolution. Applied Superconductivity Conf, Seattle, 2018.10.
- Miura Y, Irimatsugawa T, Ohno M, Takahashi H: Development of an Ir transition edge sensor for near infrared single photon counting. 2018 Symp on Radiation Measurements and Applications (SORMA XVII), Michigan, 2018.6.
- (16H362)
- 川田敬太, 大田晋輔, 他: ⁵⁹Co 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、東京理科大学、2018.3.
- Kawata K, Ota S, et al.: Production of isomer beam around ⁵²Fe nucleus via projectile fragmentation. DREB 2018, Matsue, 2018.6.
- Kawata K, Ota S, et al.: Production of isomer around ⁵²Fe nucleus via projectile fragmentation. HAWAII 2018, Hawaii, 2018.10.
- (18H364)
- 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重粒子に対する応答の研究、日本応用物理学会秋季年会、名古屋、2018.9.
- (16H365)
- Moriguchi T, Ozawa A, Suzuki T, Mukai M, Amano M, Kamioka D, Kagesawa R, Abe Y, Fujii T, Nagae D, Sakaue M, Suzuki T, Yamaguchi T, Yokota K, Kitagawa A, Sato S: Reaction cross section measurements with a proton target. The workshop on "Proton and Neutron Densities and Radii in Nuclei and Related Topics", China, 2018.12.

(16H370)

錦戸文彦, 高田英治, 山岸正和, 鋪田巖, 新田宗孝, 田久創大, Kans HanGyu, 山谷泰賀: 炭素線治療への応用を目的としたルブレノ有機単結晶半導体の特性評価, 第 79 回応用物理学会秋季学術講演会, 2018.09.

Nishikido F, Takada E, Shikida G, Nitta M, Takyu S, Yamaya T: Radiation hardness of organic photodiode detectors for carbon beam irradiation. IEEE NSS-MIC2018, IEEE, 2018.11.

(17H373)

Hayes B, Benton ER, Causey O, Lucas AC, Gersey B: Active Tissue Equivalent Dosimeter (ATED): a tissue equivalent proportional counter tested aboard ISS. Los Alamos National Laboratory, 2018.11.

Benton ER, Causey OI, Hayes BM, Lucas AC, Kodaira S, Kitamura H, Gersey B: Active Tissue Equivalent Dosimeter (ATED): a tissue equivalent proportional counter. 2018 Eurados Working Group 11 meeting, Prague, 2018.10.

Benton ER, Causey OI, Hayes BM, Lucas AC, Kodaira S, Kitamura H, Gersey B: Active Tissue Equivalent Dosimeter (ATED): a tissue equivalent proportional counter currently operating aboard ISS. 23rd Workshop on Radiation Monitoring for the International Space Station, Tsuruga, 2018.9.

Benton ER: Space Radiation Shielding. Mitsubishi Heavy Industries, Tokyo, 2018.7.

(17H374)

Gaza R, et al.: International Science Aboard Orion EM-1: The Matroshka AstroRad Radiation Experiment (MARE) Payload. 42nd COSPAR Scientific Assembly, Pasadena, 2018.7.

Gaza R, et al.: MARE International Payload aboard Orion EM-1: Status Update for 23rd WRMISS, 23rd WRMISS, Tsuruga, 2018.9.

(18H376)

Inozemtsev KO, Kushin VV, Tolochev RV, Shurshakov VA: Measurement of primary and secondary space radiation onboard ISS by means of passive detectors in years 2014-2016. Seminar of the Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (IBMP RAS), Moscow, 2018.5.

Inozemtsev KO: On the preliminary results of Dose Rate Instrument calibration and some aspects of the use of standard space dosimetric equipment in on ground experiments. Seminar of the Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (IBMP RAS), Moscow, 2018.11.

(17H377)

Kákona M, Štěpán V, Ambrožová I, Arsov T, Chroust J, Kákona J, Kalapov I, Krist P, Lužová M, Nikolova N, Peksová D, Ploc O, Sommer M,

Šlegl J, Angelov C: Comparative Measurements of Mixed Radiation Fields Using Liulin and AIRDOS Dosimeters. 10th Jubilee Conf of the Balkan Physical Union (BPU10), Bulgaria, 2018.8.

Ambrožová I, Lužová M, Sommer M, Bradnová V, Zarubin P, Kodaira S, Ploc O: Comparison of three different types of particle-track detectors. 23rd WRMISS, Tsuruga, 2018.9.

Ambrožová I, Lužová M, Sommer M, Bradnová V, Zarubin P, Kodaira S, Ploc O: Comparison of three different types of particle-track detectors. XL. Days of Radiation Protection, Czech Republic, 2018.11.

Ambrožová I, Pachnerová Brabcová K, Shurshakov VA, Tolochev RV, Kodaira S: Angular dependence of track-etched detectors used onboard ISS. XL. Days of Radiation Protection, Czech Republic, 2018.11.

Kákona M, Peksová D, Ambrožová I, Krist P, Štěpán V, Kákona J, Lužová M, Sommer M, Šlegl J, Mikhailov MA, Reitz G, Ploc O: Calibration challenges of PIN diode silicon detector for mixed radiation fields (in Czech). XL. Days of Radiation Protection, Czech Republic, 2018.11.

(17H378)

斎藤耀, et al.: MPPC や SiPM の宇宙利用を目指した放射線照射テスト, 2018 年秋期物理学会, 松本, 2018.9.

郡司修一, et al.: チェレンコフ光を用いた高エネルギーガンマ線の偏光測定の研究, 2018 年偏光リサーチグループ会議, 神戸, 2018.

Saito Y, et al.: Application of Silicon Photomultipliers to Compton-scattering-type Polarimeters for Gamma Ray Bursts. IEEE NSS 国際会議, シドニー, 2018.11.

郡司修一, et al.: MPPC を用いたコンプトン散乱型ガンマ線バーストコンプトン望遠鏡の可能性. 2019 年宇宙科学シンポジウム JAXA/ISAS, 2019.1.

(17H383)

萩原雅之、八島浩、佐波俊哉、米内俊祐: He ビームを用いた医療用 Mo-99/Tc-99m の製造技術の基礎研究(1) $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ 反応の励起関数測定、日本原子力学会春の年会、大阪、2018.3.

Hagiwara M, Yashima H, Sanami T, Yonai S: Measurements of Excitation Function of $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ for Alternative Production Source of Medical Radioisotopes. 11th Int Conf on Methods and Applications of Radioanalytical Chemistry (MARC XI), Kailua-Kona, 2018.4.

萩原雅之、八島浩、佐波俊哉、米内俊祐: He ビームを用いた医療用 Mo-99/Tc-99m の製造技術の基礎研究(2) Zr 標的に対する He 照射による RI 生成と励起関数の測定、日本原子力学会秋の大会、岡山、2018.9.

Hagiwara M, Yashima H, Sanami T, Yonai S:

Measurement of the excitation functions on zirconium induced by alpha particles up to 46 MeV. 6th Int Workshop on Compound-Nuclear Reactions and Related Topics (CNR*18), Berkeley, 2018.9.

(17H387)
 福田祐仁: レーザー駆動 multi-MeV 高純度プロトンビームとその応用、日本物理学会 2018 年秋季大会、京都、2018.9.

Fukuda Y: Recent advances in intense laser-matter interactions. Int Symp on Ultrafast Ultrafast Intense Laser Science (ISUILS) 2018, Hungary, 2018.10.

Fukuda Y: Generation of high-repetitive, multi-MeV, pure proton beams via Coulomb explosion of micron-size hydrogen cluster target. 2nd Asia-Pacific Conf on Plasma Physics, Kanazawa, 2018.11.

福田祐仁: 水素クラスターのクーロン爆発による multi-MeV 高純度陽子線の繰り返し発生、光・量子ビーム科学合同シンポジウム 2018、京都、2018.5.

福田祐仁、金崎真聡、神野智史、ピロジコフアレキサンダー、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、河内哲哉、神門正城、桐山博光: Generation of high-repetitive, multi-MeV, pure proton beams via Coulomb explosion of micron-size hydrogen clusters. 第 34 回化学反応討論会、京都、2018.6.

福田祐仁: PW 級高強度レーザーを用いた MeV 級プロトン加速、日本分光学会関西支部平成 30 年度第 1 回講演会、京都、2018.7.

福田祐仁: ペタワット級高強度レーザーとマイクロ水素クラスターとの相互作用による準単色陽子線加速、2nd RIKEN-RAP and QST-KPSI Joint Seminar, Saitama, 2019.1.

(17H388)
 Ichikawa Y: Program with HypTPC. JAEA/ASRC Reimei Workshop: Experimental and Theoretical Hadron Physics, 2019.01.

(17H389)
 榑泰直、西内満美子、ドーバー・ニコラス、近藤康太郎、岩田佳之、宮原巧、渡辺幸信、神門正城、近藤公伯: 輝尽性蛍光体検出器の LET 依存性を利用したイオン核種弁別法. 日本物理学会第 73 回年次大会、野田、2018.3.

Sakaki H, Miyahara T, Shiokawa K, Iwata Y, Kondo K., Manabe S, Watanabe Y, Nishiuchi M, Dover N, Lowe H, Kon A, Kando M, Kondo K: Development for heavy Ion Identification. 2nd QST Int Symp, 奈良, 2018.11.

(18H397)
 Kayama K, Tsuru T, Kohmura T, Hagino K, et al.:

Pushing the Limits of Kyoto's SOI Pixel Sensor for X-ray Astronomy with the Pinned Depleted Diode. Int Workshop on Semiconductor Pixel Detectors for Particles and Imaging, Taipei, 2018.12.

Yukumoto M, Hida T, Kohmura T, Hagino K, et al.: Evaluation of X-ray astronomical SOI CMOS pixel sensor aimed at improving charge-collection efficiency. Int Workshop on Semiconductor Pixel Detectors for Particles and Imaging, Taipei, 2018.12.

Hagino K, Oono K, Negishi K, Yarita K, Kohmura T, et al.: Subpixel Response of Double-SOI Pixel Detectors for X-ray Astronomy. Int Workshop on Semiconductor Pixel Detectors for Particles and Imaging, Taipei, 2018.12.

Takeda A, Mori K, Kohmura T, Hagino K, et al.: Improvement and Evaluation of Event-driven Performance with Double-SOI Pixel Detectors for X-ray Astronomy. Int Workshop on Semiconductor Pixel Detectors for Particles and Imaging, Taipei, 2018.12.

大野賢司, 幸村孝由, 萩野浩一, et al.: X 線 SOI 検出器におけるサブピクセルレベルの応答評価. 第 32 回日本放射光学会年会放射光科学合同シンポジウム, 福岡, 2019.1.

鐘田敬吾, 幸村孝由, 萩野浩一, et al.: DoubleSOI 技術を用いた X 線撮像分光器 XRPIX6C の陽子線損傷実験. 第 19 回宇宙科学シンポジウム, 宇宙科学研究所, 2019.1.

根岸康介, 幸村孝由, 萩野浩一, et al.: TCAD シミュレーションを用いた X 線 SOI ピクセル検出器の電荷収集の研究. 第 19 回宇宙科学シンポジウム, 宇宙科学研究所, 2019.1.

鶴岡剛, 幸村孝由, 萩野浩一, et al.: 小型衛星計画 FORCE 搭載用 X 線 SOI ピクセルセンサーの開発. 第 19 回宇宙科学シンポジウム, 宇宙科学研究所, 2019.1.

(18H398)
 Kodaira S, Benton ER: Contribution to dose in healthy tissue from secondary target fragments in therapeutic proton, He and C beams measured with CR-39 plastic nuclear track detectors. 23rd WRMISS, Tsuruga, 2018.9.

(18H402)
 片浦隆介、川崎健夫: 粒子線治療の質向上につなげる、粒子の多重散乱角を用いた新しい体内撮像手法の開発, 2018Flavor Physics Workshop, カブリ数物連携宇宙研究機構, 2018.10.

総説、出版、その他 (Books, etc.)

(16L102)
 伊川裕明、小藤昌志: 口腔がん治療における放射

線治療の現状と今後 口腔がんに対する重粒子線治療. 日本口腔腫瘍学会誌 30, 108-15 (2018).

(18J128)

皆巳和賢: 教育講座-放射線技術学を用いた先端生命科学研究-光子線と粒子線の生物学的影響. 日本放射線技術学会雑誌 75, 1-6 (2019).

(17J175)

Helm A, Ebner D, Tinganelli W, Simoniello P, Bisio A, Marchesano V, Durante M, Yamada S, Shimokawa T: Combining Heavy-Ion Therapy with Immunotherapy: An Update on Recent Developments. Int J Part Ther 5, 84-5 (2018).

(17J299)

高橋昭久, 藤原敬己, 秦恵: 宇宙を模擬した放射線と微小重力の複合曝露による染色体異常の増加. 細胞 51, 24-7 (2019).

高橋昭久, 吉田由香里, 脇畑庄人, 大平充宣: 宇宙放射線と無重力の複合影響. 細胞 50, 591-6 (2018).

高橋昭久, 池田裕子, 吉田由香里: 宇宙放射線と重力変化環境の複合影響. 生体の科学 69, 152-6 (2018).

Takahashi A, Ikeda H, Yoshida Y: Role of high-linear energy transfer radiobiology in space radiation exposure risk. Int J Part Ther 5, 151 (2018).

(17J376)

松本英樹: 16.6 バイスタンダー効果. 加速器ハンドブック, 16 章 生命科学. 日本加速器学会編, 丸善出版株式会社 (2018).

(16J419)

于嵩, 山下真一, 上坂充: 討論会の話から〜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. 放射線化学 105, 57-9 (2018).

(16J424)

Ito A, Ouchi F, Ushiroda T, Hirayama R, Furusawa Y, Yokota Y, Funayama T: Observation of oxidative damage in DNA sheet generated along ion beam track. QST Takasaki Annual Report 2016, 90 (2018).

(18J468)

平山亮一: やさしくわかる放射線治療学、学研メディカル秀潤社 (2018).

平山亮一: 加速器ハンドブック、丸善出版 (2018).

(18J472)

松尾陽一郎, 平山誠, 川井良太, 砂川武義, 清水喜久雄, 泉佳伸: 放射線照射による DNA 損傷の新評価手法の検討、放射線生物研究 53, 223-40 (2018).

(16J502)

Nishihara M, Tasaki K, Sasaki N, Takahashi H:

Development of basic technologies for improvement of breeding and cultivation of Japanese gentian. Breeding Science 68, 14-24 (2018).

(18H157)

小林憲正: 地球外有機物と生命. 生物工学 96, 621-5 (2018).

小林憲正: 宇宙および地球上でのアミノ酸の起源, アミノ酸研究 12, 7-14 (2019).

(16H315)

平田悠歩, 山崎淳, 渡辺賢一, 吉橋幸子, 爪谷章, 古場裕介, 松藤成弘, 柳田健之, 福田健太郎: 二種類の光刺激蛍光体と光ファイバーを用いたハイブリッド小型線量計による炭素線照射時に発生する消光現象の補正法の検討. 放射線 (Ionizing radiation) 43, 139-42, (2018).

(18H396)

Gladkov A, Nishibata H, Kawata K, Yamazaki H, Sato T, Ichikawa Y, Takamine A, Sanjo M, Kobayashi W, Asakawa T, Sasaki Y, Tajima M, Asahi K, Ueno H: RIKEN Accel. Prog. Rep. 52 (2018).*

(18H399)

Gladkov A, Nishibata H, Kawata K, Yamazaki H, Sato T, Ichikawa Y, Takamine A, Sanjo M, Kobayashi W, Asakawa T, Sasaki Y, Tajima M, Asahi K, Ueno H: RIKEN Accel. Prog. Rep. 52 (2018).*

学位論文 (Theses)

(以前の未掲載分も収録)

(17J128)

足立孝則: The combination effect of Chk1 inhibitor and radiation for metastatic potential on human breast cancer cells. 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2018).

池端克哉: Investigation on radioresistance in pancreatic cancer stem-like cells. 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2018).

中田麻友: Biological assessment of carbon ion beam at Osaka Heavy Ion Therapy Center. 卒業研究, 大阪大学 (2018).

吉田美紗: 炭素イオン線と DRD1 アゴニストの併用が乳がん細胞の運動能に与える影響, 卒業研究, 大阪大学 (2018).

(18J129)

大森さくら: 悪性胸膜中皮腫の集学的治療法開発に資する基礎的研究—重粒子線の有効性検証と新規治療薬の探索—, 修士論文, 平成 30 年度広島大学大学院医歯薬保健学研究科

- (2019).
- (17J175)
黒澤ふき: 放射線照射による PD-L1 発現誘導への線質の誘導. 卒業研究, 東邦大学 理学部生物分子科学科 (2019).
- (16J298)
相川裕香, 高井伸彦: グルタミン酸受容体と腫瘍の増殖について. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2018).
前田早紀, 高井伸彦: マウス腸管における腸管防護作用に関与する 3H-MK-801 の集積増大について. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2018).
- (18J429)
小川幸大: 放射線によって生じるヒドロキシラジカルの定量測定と分子レベル生成ジオメトリの評価, 博士論文, 千葉大学大学院融合科学研究科 (2018).
- (18J487)
上山拓哉: DNA にクロスリンクしたトポイソメラーゼ 1 の除去機構, 修士論文, 広島大学大学院理学研究科 (2018).
細川誠司: DNA にトラップされたトポイソメラーゼ 2 の除去機構, 修士論文, 広島大学大学院理学研究科 (2018).
- (18J501)
細口知椰: 元素別イオンビーム照射によるガーベラの突然変異誘発技術の検討. 卒業研究, 静岡大学農学部共生バイオサイエンス学科 (2019).
高倉慧人: 元素別イオンビーム照射による野生種および栽培種イチゴの突然変異誘発技術の検討. 卒業研究, 静岡大学農学部共生バイオサイエンス学科 (2019).
- (18J505)
清水菜月: 重イオンビーム照射による Ni 過剰耐性変異体の作出. 修士論文, 宇都宮大学農学部 (2019).
黒田理恵: 重イオンビーム照射による変異体作成と変異体の解析. 卒業研究, 宇都宮大学農学部 (2014).
- (16H005)
浦郷由佳: 炭素線場での電離箱線量測定における線質変換係数の不確かさに関する基礎的研究, 卒業研究, 首都大学東京健康福祉学部放射線学科 (2019).
- (18H093)
藤居朋也: ^{12}Be の反応断面積の測定と魔法数の消失. 修士論文, 埼玉大学理工学研究科物理機能系専攻 (2019).
成瀬彩夏: Sc 同位体の荷電変化断面積. 卒業研究, 新潟大学理学部物理学科 (2019).
- 生越瑞揮: ^{16}N アイソマーの運動量分布. 卒業研究, 新潟大学理学部物理学科 (2019).
吉村暢也: C 同位体陽子標的に対する荷電変化断面積. 卒業研究, 新潟大学理学部物理学科 (2019).
- (17H138)
寺下佳孝: メチン基とメチレン基に着目した PADC 中潜在飛跡構造の研究, 修士論文, 神戸大学大学院海事科学研究科 (2018).
楠本多聞: Radial Electron Fluence around Ion Tracks as a New Physical Concept for the Detection Threshold of PADC Detector. 博士論文, 神戸大学大学院海事科学研究科 (2018).
Kusumoto T: Fluence radiale d'électrons autour de la trace d'ions, nouveau concept pour le seuil d'enregistrement du détecteur de trace PADC (poly-allyl-diglycol-carbonate). LE DIPLOME NATIONAL DE DOCTEUR DE: Chimie-Physique, Université de Strasbourg (2018).
- (18H212)
多田智美: 重粒子線を用いた超微粒子原子核乾板における電荷識別能評価および検出原理研究. 修士論文, 名古屋大学大学院理学研究科素粒子物理学専攻 (2019).
- (17H238)
高濱矩子: CaF_2 と MgF_2 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, 修士論文, 電気通信大学大学院情報理工学研究科 (2019).
- (18H252)
清田衛: 100, 290 MeV/u, Si 入射による Si からの中性子生成に関する研究, 卒業研究, 九州大学工学部エネルギー科学科 (2019).
- (18H262)
橋本知明: コーテッドコンダクターを用いたバルクマグネットによる強磁場発生. 修士論文, 東京大学工学系研究科物理工学専攻 (2019).
- (18H296)
荒川裕樹: 稀少 RI リングに入射する粒子の原子番号を選択するための高速応答検出器の開発, 修士論文, 埼玉大学理工学研究科 (2018).
小林孝彰: 稀少 RI リングのためのビーム運動量調整システムの開発, 修士論文, 埼玉大学理工学研究科 (2018).
猪股玖美: 稀少 RI リングにおける周回周期の決定精度向上を目標としたデルタ線検出器の開発, 修士論文, 埼玉大学理工学研究科 (2018).
大甕舜一朗: 稀少 RI リングを用いた中性子過剰核の質量測定, 博士論文, 埼玉大学理工学研究科 (2018).
上岡大起: 薄膜からの二次電子放出を利用した RI ビーム飛行時間検出器の低物質質量化と位置敏感化, 修士論文, 筑波大学数理物質科学

研究科 (2018).

(18H301)

佐藤方実: ガスマトリックスに孤立した Fe 原子の化学状態. 卒業研究、電気通信大学情報理工学部先進理工学科 (2018).

(18H350)

藤井基晴: 炭素イオン入射荷電粒子生成二重微分断面積の大放角での測定、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 (2019).

小出将大: 400MeV α 粒子ブレイクアップ反応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 (2019).

(16H360)

ライアン スミス: 超伝導転移端センサによる重粒子カロリメトリ、卒業研究、東京大学工学部システム創成学科 (2019).

(16H362)

川田敬太: アイソマー核反応のためのアイソマービーム開発、修士論文、東京大学理学系研究科物理学専攻 (2017).

(17H373)

Causey O: Active Tissue Equivalent Dosimeter: Development of a Dosimeter for the International Space Station. Ph.D. Thesis, Oklahoma State University (2018).

(17H387)

森井厚作: 固体飛跡検出器 CR-39 を用いた水素クラスターのクーロン爆発で加速される MeV 級陽子線の計測、修士論文、神戸大学大学院海事科学研究科 (2019).

(18H397)

鍵田敬吾: 次世代 X 線撮像分光器 XRPIX の放射線耐性評価. 修士論文、東京理科大学大学院理工学研究科物理学専攻 (2018).

学会賞 (Awards, etc.)

(16J419)

于嵩: 若手優秀講演賞, 第 55 回アイソトープ・放射線研究発表会 (2018).

特許 (Patents, etc.)

(16H028)

水島康太、岩田佳之、村松正幸、白井敏之: 特願 2018-021802、「イオン源装置、粒子線発生

装置、およびイオンビーム生成方法」(2018).

プレス発表 (Press Release)

(17H387)

福田祐仁、岸本泰明、松井隆太郎: 宇宙線発生の仕組みを利用した新たな加速器を提案-レーザー駆動の衝撃波を利用して光速に近い陽子線を発生できることを発見-(2019).

(18H394)

雨宮尚之: 日刊工業新聞「液体ヘリウムなしで安定超電導電磁石がん粒子線治療に応用」(2018).
雨宮尚之: 電気新聞「高温超電導 粒子加速器電磁石を開発」(2018).

2018 年度共同利用課題一覧
List of Proposals in 2018

2018 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
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
18L107	粕谷吾朗	粕谷吾朗	腎細胞癌に対する炭素イオン線治療後の正常臓器・腫瘍に与える影響に関する研究
18L108	牧島弘和	牧島弘和	眼球脈絡膜悪性黒色腫におけるスキヤニング照射の安全性検証
18L109	新田祐樹	新田祐樹	重粒子線治療後の二次発がんに関する研究
18L111	山田 滋	山田 滋	膵臓癌に対するマルチイオン照射の有用性に関する研究
18L112	武島嗣英	武島嗣英	血漿中の sIL-6R（可溶性インターロイキン 6 受容体）は重粒子線治療の治療効果予測マーカーとなるか
18L113	土屋洋貴	土屋洋貴	重粒子線治療患者を対象とした Dual Energy CT を用いた推定造影剤濃度解析の有用性
18L114	瀧山博年	瀧山博年	仰臥位と腹臥位における腹部臓器の偏位に関する検討
18L115	野元昭弘	野元昭弘	炭素イオン線照射における腕神経叢の耐用線量を検討する研究

（ 10 課題 ）

2018 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
18J103	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
18J104	ヴァレス・ギ ヨーム VARES, Guillaume	中島徹夫	3D models of cancer stem cell plasticity: towards new treatment strategies in hard-to treat cancers. がん幹細胞の可塑的な三次元モデルの確立。難治性がんに対する新規治療法開発への戦略
16J111	DURANTE, Marco	下川卓志	Immunologically augmented cancer treatment using a drug-radiation combination protocol
16J112	泉 佐知子	藤田真由美	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 the response 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
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	小西輝昭	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
18J126	KIM, Jong-Ki	濱野 毅	Comparison study of therapeutic nanoradiator dose by traversing proton and heavy ion beam
18J128	皆巳和賢	下川卓志	炭素イオン線エネルギーの違いによる細胞浸潤・遊走能への影響
18J129	小池 学	小池 学	次世代重粒子治療に資する難治性がんの DNA 修復能の変化を指標とする基礎研究
18J130	中島菜花子	中島 菜花子	腫瘍免疫におけるヒストン修飾酵素阻害剤と重粒子線の併用効果
18J131	武島嗣英	武島 嗣英	重粒子線治療後の細胞性・液性免疫応答の解析
18J133	SPINA, Catherine S.	柿沼志津子	Metronomic carbonimmunotherapy to induce a durable (mCAID) anti-tumor response in solid tumors.
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
18J185	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
18J201	下川卓志	下川卓志	量子メス基盤研究: LET と生物効果の相関解析
18J202	本田陽子	鶴岡千鶴	重粒子線が線虫の老化と寿命に及ぼす影響とその機構解明
18J203	原田 浩	鶴岡千鶴	臓器間の DNA 損傷耐性能力の違いから迫る「宇宙放射線克服ストラテジー」の基盤構築
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
18J294	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
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
16J307	KIM, Eun Ho	鶴澤玲子	Radiosensitization of zoledronic acid to low and high LET radiation
18J315	平山亮一	平山亮一	重粒子線による腫瘍再酸素化の病理組織学的評価による基礎研究

2018 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
16J320	LU, Dong	小西輝昭	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
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ー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	小西輝昭	Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects
18J330	KATO, Takamitsu	藤森 亮	Metal Ions modify high LET radiation effects
18J331	LE SECH, Claude	平山亮一	Inhibition of ATP production in cancerous cell by deoxyglucose and bromopyruvate combined with irradiation by carbon ions
18J333	PARK, Woo Yoon	下川卓志	Radioprotective effect of peptide YPs to C-ions in normal and cancer cells
18J335	勝部孝則	勝部 孝則	重粒子線に対す細胞応答における DNA 損傷応答関連因子の機能に関する研究 (2)
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
18J413	余語克紀	平山亮一	重粒子線誘発の DNA 損傷を指標としたアミノ酸およびアミノ酸誘導体の放射線防護剤の探索
18J414	赤松 憲	小池 学	重粒子線によって生じる難修復性 DNA 損傷構造に関する研究
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	山下真一	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 of different mechanisms in the DNA repair of low and high LET irradiated Bacillus subtilis spores (CO-REPAIR)
16J424	伊藤 敦	平山亮一	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
18J426	島田幹男	平山亮一	重粒子線による幹細胞の中心体複製への影響
18J427	SAFAVI- NAEINI, Mitra	松藤成弘	Performance Quantification of Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (NCEPT)
18J428	LACOMBE, Sandrine	平山亮一	Effect of radiation quality and oxygen on the radio-enhancement by nanoparticles
18J429	松本謙一郎	松本謙一郎	重粒子（炭素）線で誘発される過酸化酸素の影響評価
18J430	SU, Fengtao	小西輝明	Homologous Recombination Repair Mechanism in Clustered DNA Damage
18J431	中西郁夫	中西 郁夫	低 LET 炭素イオン線照射が脂質分子に与える影響

18J468	平山亮一	平山亮一	重粒子線特異的な生物効果と放射線線質効果に関する基礎研究
18J472	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
18J487	井出 博	平山亮一	重粒子線が誘発する DNA- タンパク質クロスリンク損傷の同定と修復機構
18J488	寺東宏明	平山亮一	重粒子線誘発 DNA 損傷の特異性とその生物学的プロセスの解析
18J501	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
18J504	野口拓也	下川卓志	微生物の機能改変を目的とした Fe イオンビーム照射
18J505	高橋美智子	下川卓志	重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出

(62 課題)

2018 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

2018 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
18H093	福田光順	北川敦志	重粒子線による核反応断面積の研究
18H095	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確立 Chemical criterion for the detection thresholds of etched nuclear track detectors
18H157	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
16H186	鷲尾方一	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
18H212	久下謙一	小平 聡	銀塩写真感光材料に記録された微細飛跡の超解像顕微鏡法による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
18H252	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
18H262	為ヶ井 強	濱野 毅	新規超伝導体における粒子線照射による臨界電流増強とギャップ関数の同定
16H277	中嶋 大	濱野 毅	XARM 搭載 X 線 CCD 素子・ASIC 素子の放射線耐性
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
18H296	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 —
18H301	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
18H307	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	眞正浄光	古場裕介	熱蛍光板状線量計による重粒子線の線量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
18H341	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
18H349	青木茂樹	小平 聡	原子核乾板による核種電荷測定のための校正データの収集
18H350	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

2018 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
16H355	西村俊二	高田栄一	非等方的集団運動から探る高密度物質の状態方程式の研究
16H356	越水正典	古場裕介	放射線誘起蛍光体における L E T 効果の解析
16H358	BARILLON, 小平 聡 Remi		Radiation damage mechanisms at molecular level approached with physicochemical technologies
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
16H364	上野 遥	濱野 毅	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
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 小平 聡 R		Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment
17H374	BURMEISTER, 小平 聡 Soenke		Space Radiation Dosimetry-Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions
17H376	K U S H I N, 小平 聡 Vladimir V		A complex study of passive dosimeters 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	ガンマ線バースト偏光度検出器 LEAP と GAP2 の基礎性能評価
17H381	島添健次	錦戸文彦	酸化半導体を用いたアレイ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
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
18H392	吉野将生	錦戸文彦	粒子線治療のリアルタイム線量モニタ用コンプトンカメラのキャリブレーション
18H393	川村 拓	吉井 裕	粒子線線量測定でのポリマーゲル線量計による光学読み取りの検討
18H394	雨宮尚之	岩田佳之	粒子線がん治療用加速器システムへの応用に向けた高温超伝導マグネットのビームライン試験
18H395	P r e z a d o 松藤成弘 Yolanda		Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept
18H396	西畑 洗希	北川敦志	スピン整列不安定原子核を用いたベータ NMR の開発
18H397	幸村 孝由	濱野 毅	宇宙 X 線観測用 X 線検出器の放射線耐性の評価
18H398	小平 聡	小平 聡	月近傍の過酷な宇宙放射線に対応可能な遮へい技術に関する研究
18H399	市川 雄一	北川敦志	Precision measurements of the ground-state electromagnetic nuclear moments for ^{210}Po
18H402	泉川 卓司	福田茂一	粒子線 C T のためのシリコンストリップ検出器の開発

(54 課題)

2018 年度 HIMAC 共同利用研究
成果発表会
2018 Annual Meeting

「H30年度HIMAC共同利用研究成果発表会日程表（案）」

日時：2019年4月22日（月）、4月23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22日 （月）	10:00		挨拶、9:50 - 10:00	挨拶、9:50 - 10:00
	11:00		課題番号 103-118 10:00 - 11:10 コーヒーブレイク	A 治療I 10:00 - 11:10
	12:00		課題番号 123-130 11:30 - 12:20	B 治療II 11:10 - 12:00
	13:00	治療・診断班成果発表 13:00 - 14:30	昼休み、ポスターセッション 12:20 - 14:40	昼休み、ポスターセッション 12:00 - 12:50
	14:00			C 様々な検出器の開発I 12:50 - 13:50 コーヒーブレイク
	15:00		課題番号 131-265 14:40 - 16:00	D 加速器ビーム利用の新展開 14:10 - 16:00
	16:00			
	17:00	総合講演 16:30 - 17:30		
			ポスターセッション(4F) 17:30 - 18:00	ポスターセッション(4F) 17:30 - 18:00
	18:00	懇親会(於:2FロイヤルI) 18:00 - 20:00		

4月23日 （火）	9:00		課題番号 294-328 9:00 - 10:10 コーヒーブレイク	E 宇宙観測の為の測定器 9:00 - 10:20 コーヒーブレイク
	10:00		課題番号 335-419 10:30 - 11:50	F 様々な検出器の開発II 10:40 - 11:40
	11:00		昼休み、ポスターセッション 11:50 - 12:50	昼休み、ポスターセッション 11:40 - 12:50
	12:00		課題番号 426-488 12:50 - 13:50 休憩	G 原子核の研究と検出器開発 12:50 - 14:50
	13:00		課題番号 501-505 14:00 - 14:50	
	14:00			
	15:00			
	16:00			
	17:00			

「H30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：2019年4月22日（月）13時00分～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

口頭発表

4月22日（月）

13:00 - 13:10	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
13:10 - 13:20	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
13:20 - 13:30	18L107	粕谷吾朗	腎細胞癌に対する炭素イオン線治療後の正常臓器・腫瘍に与える影響に関する研究
13:30 - 13:40	18L108	牧島弘和	眼球脈絡膜悪性黒色腫におけるスキヤニング照射の安全性検証
13:40 - 13:50	18L109	新田祐樹	重粒子線治療後の二次発がんに関する研究
13:50 - 14:00	18L111	山田 滋	膵臓癌に対するマルチイオン照射の有用性に関する研究
14:00 - 14:10	18L113	土 屋 洋貴	重粒子線治療患者を対象としたDual Energy CTを用いた推定造影剤濃度解析の有用性
14:10 - 14:20	18L114	瀧山博年	仰臥位と腹臥位における腹部臓器の偏位に関する検討
14:20 - 14:30	18L115	野元昭弘	炭素イオン線照射における腕神経叢の耐用線量を検討する研究

16:30 - 17:30

総合講演：

18:00 - 20:00

懇親会（2F）

※一課題の発表時間は7分、討議3分を予定

「H30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：2019年4月22日（月）9時50分～4月23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）、2Fパール、4F房総

4月22日（月）

9:50 - 10:00

開会の挨拶

口頭発表

課題番号 103-118

- | | | | |
|---------------|--------|------------------|---|
| 10:00 - 10:10 | 18J103 | 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 |
| 10:10 - 10:20 | 18J104 | VARES, Guillaume | 3D models of cancer stem cell plasticity: towards new treatment strategies in hard-to treat cancers. がん幹細胞の可塑的な三次元モデルの確立。難治性がんに対する新規治療法開発への戦略 |
| 10:20 - 10:40 | 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） |
| 10:40 - 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 | 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 |

11:10 - 11:30

コーヒーブレイク

課題番号 123-130

- | | | | |
|---------------|--------|--------|------------------------------------|
| 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 | 18J128 | 皆巳 和賢 | 炭素イオン線エネルギーの違いによる細胞浸潤・遊走能への影響 |
| 11:50 - 12:00 | 18J129 | 小池 学 | 重粒子治療に資する難治性がんのDNA修復能の変化を指標とする基礎研究 |
| 12:00 - 12:10 | 18J130 | 中島 菜花子 | 腫瘍免疫におけるヒストン修飾酵素阻害剤と重粒子線の併用効果 |
| 12:10 - 12:20 | | 下川、笠井 | 生物世話人より |

12:20 - 14:40

昼休み、ポスターセッション

課題番号 131-265

- | | | | |
|---------------|--------|-------|---|
| 14:40 - 14:50 | 18J131 | 武島 嗣英 | 重粒子線治療後の細胞性・液性免疫応答の解析 |
| 14:50 - 15:00 | 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 |
| 15:00 - 15:10 | 18J185 | 足立成基 | 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 |
| 15:10 - 15:20 | 18J201 | 下川卓志 | 量子メス基盤研究：LETと生物効果の相関解析 |
| 15:20 - 15:30 | 18J202 | 本田陽子 | 重粒子線が線虫の老化と寿命に及ぼす影響とその機構解明 |
| 15:30 - 15:40 | 18J203 | 原田 浩 | 臓器間のDNA損傷耐用能の違いから迫る「宇宙放射線克服ストラテジー」の基盤構築 |
| 15:40 - 15:50 | 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 |
| 15:50 - 16:00 | 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 |

16:30 - 17:30

総合講演：

17:30 - 18:00

ポスターセッション（4F）

18:00 - 20:00

懇親会（2F）

4月23日(火)

課題番号 294-328

9:00 - 9:10	18J294	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
9:10 - 9:30	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
9:30 - 9:40	18J315	平山亮一	重粒子線による腫瘍再酸素化の病理組織学的評価による基礎研究
9:40 - 10:00	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
10:00 - 10:10	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

10:10 - 10:30

コーヒーブレイク

課題番号 335-419

10:30 - 10:40	18J335	勝部 孝則	重粒子線に対す細胞応答におけるDNA損傷応答関連因子の機能に関する研究(2)
10:40 - 10:50	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
10:50 - 11:10	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
11:10 - 11:30	16J419	山下真一	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
11:30 - 11:50	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

11:50 - 12:50

昼休み、ポスターセッション

課題番号 426-488

12:50 - 13:00	18J426	島田幹男	重粒子線による幹細胞の中心体複製への影響
13:00 - 13:10	18J429	松本謙一郎	重粒子(炭素)線で誘発される過酸化酸素の影響評価
13:10 - 13:20	18J431	中西 郁夫	低LET炭素イオン線照射が脂質分子に与える影響
13:20 - 13:30	18J468	平山亮一	重粒子線特異的な生物効果と放射線線質効果に関する基礎研究
13:30 - 13:40	18J472	松尾陽一郎	重粒子線によるDNA損傷と突然変異誘発機構の解析
13:40 - 13:50	18J488	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

13:50 - 14:00

休憩

課題番号 501-505

14:00 - 14:10	18J501	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
14:10 - 14:30	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
14:30 - 14:40	17J503	松山知樹	重粒子線利用による植物品種識別法の開発
14:40 - 14:50	18J505	高橋 美智子	重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出

ポスター発表(4F房総)

P	16J111	DURANTE, Marco	Immunologically augmented cancer treatment using a drug-radiation combination protocol
P	16J116	RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Role of HIF-1 α in the response of HNSCC cancer stem cells after carbon ion exposures

P	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
P	18J121	SHAO, Chunlin	Identification of radioresistance biomarkers in lung cancer cells toward ionizing radiation of different LETs
P	18J126	KIM, Jong-I	Comparison study of therapeutic nanoradiator dose by traversing proton and heavy ion beam
P	18J133	SPINA, Catherine S.	Metronomic carbonimmunotherapy to induce a durable (mCAID) anti-tumor response in solid tumors.
P	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
P	16J307	KIM, Eun Ho	Radiosensitization of zoledronic acid to low and high LET radiation
P	16J320	LU, Dong	Protective effects of yeast beta-glucan against the biological damage induced by heavy ion radiation and its related mechanism
P	17J326	ZHOU Guangming	Evaluation of polyMVA as a new radio-protectant against high LET particle irradiations.
P	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
P	17J329	ZHOU, Guangming	Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects
P	18J330	KATO, Takamitsu	Metal Ions modify high LET radiation effects
P	18J331	LE SECH, Claude	Inhibition of ATP production in cancerous cell by deoxyglucose and bromopyruvate combined with irradiation by carbon ions
P	18J333	PARK, Woo Yoon	Radioprotective effect of peptide YPs to C-ions in normal and cancer cells
P	18J413	余語克紀	重粒子線誘発のDNA損傷を指標としたアミノ酸およびアミノ酸誘導体の放射線防護剤の探索
P	18J414	赤松 憲	重粒子線によって生じる難修復性DNA損傷構造に関する研究
P	17J420	SAWAKUCHI, Gabriel O	Optimizing intensity modulated particle therapy via rational combination of physical and biological approaches
P	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
P	17J422	MOELLER, Ralf	Determination of the collaborative efforts of different mechanisms in the DNA repair of low and high LET irradiated Bacillus subtilis spores (CO-REPAIR)
P	18J427	SAFAVI-NAEINI, Mitra	Performance Quantification of Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (NCEPT)
P	18J428	LACOMBE, Sandrine	Effect of radiation quality and oxygen on the radio-enhancement by nanoparticles
P	18J430	SU, Fengtao	Homologous Recombination Repair Mechanism in Clustered DNA Damage
P	18J487	井出 博	重粒子線が誘発するDNA-タンパク質クロスリンク損傷の同定と修復機構

・講演時間は、

10分の場合→講演7分+質疑応答3分

20分の場合→講演15分+質疑応答5分

P →ポスター発表

・ポスターは、原則として、

4月22日（月）11時00分から4月23日（火）14時00分の間、掲示して下さい。

「H30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： 2019年4月22日（月）9時50分～4月23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）、2Fルビー、4F房総

4月22日（月）

9:50 - 10:00

開会の挨拶

10:00 - 11:10 セッションA

治療I

(座長：福田茂一)

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	岩田佳之	がん治療用加速器の総合的研究	10 分
18H252	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	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	10 分
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	10 分

休憩

10 分

11:10 - 12:00 セッションB

治療II

(座長：涌井崇志)

18H350	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	10 分
18H392	吉野将生	粒子線治療のリアルタイム線量モニタ用コンプトンカメラのキャリブレーション	10 分
18H393	川村 拓	粒子線線量測定でのポリマーゲル線量計による光学読み取りの検討	10 分
18H394	雨宮尚之	粒子線がん治療用加速器システムへの応用に向けた高温超伝導マグネットのビームライン試験	10 分
18H402	川崎健夫	粒子線CTのためのシリコンストリップ検出器の開発	10 分

12:00 - 12:50

昼休み、ポスターセッション

12:50 - 13:50 セッションC

様々な検出器の開発I

(座長：越水正典)

18H212	久下謙一	銀塩写真感光材料に記録された微細飛跡の超解像顕微鏡法による検出システムの開発	10 分
16H320	下村理沙	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	山口英俊	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
18H341	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	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
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	10 分

13:50 - 14:10

コーヒブレイク

14:10 - 16:00 セッションD

加速器ビーム利用の新展開

(座長：榊 泰直)

18H157	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	10 分
18H262	為ヶ井 強	新規超伝導体における粒子線照射による臨界電流増強とギャップ関数の同定	10 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
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	20 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

		休憩	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
16H186	鷲尾方一	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
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による物質科学の研究	10 分
18H301	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	10 分
16:30 - 17:30	総合講演：		
17:30 - 18:00	ポスターセッション (4F)		
18:00 - 20:00	懇親会 (2F)		
4月23日(火)			
9:00 - 10:20	セッションE	宇宙観測の為の測定器 (座長：山内知也)	
18H095	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
16H277	中嶋 大	XARM搭載X線CCD素子・ASIC素子の放射線耐性	10 分
17H378	郡司修一	ガンマ線バースト偏光度検出器LEAPとGAP2の基礎性能評価	10 分
18H397	幸村孝由	宇宙X線観測用X線検出器の放射線耐性の評価	20 分
18H398	小平 聡	月近傍の過酷な宇宙放射線に対応可能な遮へい技術に関する研究	10 分
10:20 - 10:40	コーヒーブレイク		
10:40 - 11:40	セッションF	様々な検出器の開発II (座長：小平 聡)	
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
18H349	伊代野淳	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	10 分
16H358	BARILLON, Remi	Radiation damage mechanisms at molecular level approached with physicochemical technologies	20 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
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 spektrometer の開発	10 分
11:40 - 12:50	昼休み、ポスターセッション		
12:50 - 14:50	セッションG	原子核の研究と検出器開発 (座長：高田栄一)	
18H093	福田光順	重粒子線による核反応断面積の研究	20 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
18H296	山口貴之	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-	10 分
18H307	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	10 分
		休憩	10 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	20 分
17H388	市川裕大	三次元飛跡検出器HypTPCの高ビームレート試験	10 分
18H396	西畑洸希	スピン整列不安定原子核を用いたベータNMRの開発	10 分
18H399	西畑洸希	Precision measurements of the ground-state electromagnetic nuclear moments for 210	10 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	P
16H319	ROSENFELD, Anatoly B	In-Field and Out-of-Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams	P
16H322	HIRN, Attila	On-ground calibration of silicon detector telescope systems with energetic heavy ion beams	P
17H373	BENTON, Eric R	Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment	P
17H374	BURMEISTER, Soenke	Space Radiation Dosimetry-Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions	P
17H376	KUSHIN, Vladimir V	A complex study of passive dosimeters response in wide LET range	P
17H377	PLOC, Ondrej	CZENDA - The CZech Experimental Novel Dosimetry Assembly	P
18H395	Prezado Yolanda	Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept	P

・講演時間は、

10分の場合→講演7分+質疑応答3分
20分の場合→講演15分+質疑応答5分
P →ポスター発表

・ポスターは、原則として、

4月22日（月）11時00分から4月23日（火）14時00分の間、掲示して下さい。

・ポスター掲示板の大きさは横90cm、縦180cmです。画鋏等は会場に用意されています。

2018 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		
東 大樹	長崎国際大学	川崎 健夫	北里大学
秋山 秋梅	京都大学 理	川田 敬太	東京大学
浅野 まき	放医研・物理工学部	川野 光子	放医研・量子生命科学領域企画
東 俊行	理化学研究所	川村 拓	群馬県立県民健康科学大学
足立 成基	医薬基盤・健康・栄養研究所	菊田 駿	放医研・放射線品質管理室
阿部 康志	放医研・物理工学部	北川 敦志	放医研・人材育成センター
網野 真理	東海大学	北村 尚	放医研・放射線緊急事態対応部
雨宮 尚之	京都大学	久下 謙一	千葉大学
安藤 興一	群馬大学	日下部 和希	放医研・放射線品質管理室
FEI, Ye	放医研・物理工学部	楠本 多聞	放医研・計測・線量評価部
泉 佐知子	東京女子医科大学	久保 謙哉	国際基督教大学
市川 裕大	JAEA	熊谷 忠房	放医研・物理工学部
伊藤 敦	東海大学 工	WITJACKSONO, I P H C	
稲庭 拓	放医研・物理工学部	Clea	
伊代野 淳	岡山理科大学	黒澤 ふき	放医研・先進核医学基盤研究部
岩田 佳之	放医研・物理工学部	RAFFY,	I P H C
上野 遥	JAXA	Quentian	
上野 秀樹	理化学研究所	郡司 修一	山形大学
上野 恵美	放医研・放射線障害治療研究部	小池 幸子	放医研・物理工学部
鶴澤 玲子	放医研・重粒子線治療研究部	小池 学	放医研・重粒子線治療研究部
浦田 昌身	放医研・物理工学部	小泉 雅彦	大阪大学 医
浦田 優祐	長崎国際大学	河野 良介	放医研・物理工学部
浦野 建太	東海大学	幸村 孝由	東京理科大学
遠藤 暁	広島大学 工	越水 正典	東北大学
及川 将一	放医研・物理工学部	小平 聡	放医研・計測・測量評価部
大島 明博	大阪大学	小藤 昌志	放医研・重粒子線治療研究部
大島 真弓	放医研・物理工学部	古場 裕介	放医研・防護情報センター
大田 晋輔	東京大学	小林 亜利沙	放医研・シングルセル応答解析
大田 朝宏	首都大学東京	小林 憲正	横浜国立大学
大野 雅史	東京大学	小林 元	M T K K
大森 さくら	放医研・重粒子線治療研究部	小林 義男	電気通信大学
小此木 範之	放医研・重粒子線治療研究部	崔 星	放医研・放射線障害治療研究部
小田切 正人	理化学研究所	榮 武二	筑波大学 医
小畠 隆行	放医研・分子イメージング診断	坂田 洞察	放医研・物理工学部
笠井 清美	放医研・人材育成センター	酒見 泰寛	東京大学 CNS
粕谷 吾朗	放医研・重粒子線治療研究部	佐々木 武仁	前 東京医科歯科大学
片桐 健	放医研・物理工学部	佐藤 眞二	放医研・物理工学部
勝部 孝則	放医研・放射線影響研究部	佐野 大河	放医研・放射線品質管理室
金沢 修平	放医研・物理工学部	執行 信寛	九州大学
鎌田 緑子	放医研・物理工学部	柴田 裕実	大阪大学 産業科学研究所
		島田 幹男	東京工業大学

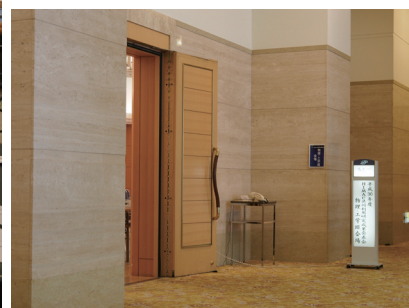
清水 喜久雄	大阪大学
下川 卓志	放医研・物理工学部
下村 理紗	首都大学東京
白井 敏之	放医研・物理工学部
新藤 浩之	JAXA
須田 利美	東北大学 理
関田 恵子	放医研・物理工学部
相馬 陽平	放医研・物理工学部
高井 伸彦	長崎国際大学
高田 栄一	放医研・物理工学部
高橋 美智子	宇都宮大学
高橋 豊	大阪大学
瀧山 博年	放医研・治療診断部
田口 勇希	セイコーイージーアンドジー (株)
立花 泰彦	放医研・分子イメージング診断
タペシ	放医研
為ヶ井 強	東京大学
張 維珊	放医研・防護情報統合センター
津田 裕菜	長崎国際大学
土屋 洋貴	放医研・診療放射線技術室
寺沢 和洋	慶應大学
寺東 宏明	岡山大学
内藤 雅之	放医研・計測・線量評価部
永井 菜月	東京大学
中島 徹夫	放医研・放射線影響研究部
中島 菜花子	放医研・重粒子線治療研究部
中嶋 大	関東学院大学
仲田 祐希	JAXA
中西 郁夫	放医研・放射線影響研究部
中野 敬太	九州大学
中野 隆史	放医研
錦戸 文彦	放医研・先進核医学基盤研究部
西畑 洸希	理化学研究所
西原 昌宏	(公財) 岩手生物工学研究センター
根本 建二	山形大学
野田 悦夫	放医研・物理工学部
野元 昭弘	放医研・病院治療診断部
萩原 雅之	KEK
長谷川 純崇	放医研・重粒子線治療研究部
長谷川 正俊	奈良県立医科大学
濱野 毅	放医研・物理工学部
原田 浩	京都大学

VARES,	沖縄科学技術大学 (OIST)
Guillaume	
坂東 暦子	放医研・物理工学部
平川 博一	放医研・放射線障害治療研究部
平田 悠歩	名古屋大学
平山 亮一	放医研・重粒子線治療研究部
福田 茂一	放医研・物理工学部
福田 光順	大阪大学
福田 祐仁	量研・関西光研
福村 明史	放医研・研究企画部
藤森 亮	放医研・放射線障害治療研究部
藤原 健	産業技術総合研究所
本田 修二	早稲田大学
本多 庸郎	(株) ジーテック
本田 陽子	早稲田大学
牧島 弘和	放医研・重粒子線治療研究部
牧野 裕典	放医研・放射線障害治療研究部
松尾 陽一郎	福井大学
松藤 成弘	放医研・研究企画部
松本 謙一郎	放医研・放射線障害治療研究部
松本 英樹	福井大学
松本 義久	東京工業大学 先端原子力研究所
松山 知樹	理化学研究所
丸橋 晃	京都大学複合原子力科学研究所
三浦 厚	放医研・物理工学部
皆巳 和賢	大阪大学
三原 基嗣	大阪大学
三好 寿顕	東京大学
村上 健	放医研・研究企画部
村田 将	放医研・放射線品質管理室
森口 哲郎	筑波大学
森田 隆	大阪市立大学 医
山内 知也	神戸大学
山口 明則	クリアパレス (株)
山口 貴之	埼玉大学
山口 英俊	産業技術総合研究所
山口 雄司	九州大学
山下 真一	東京大学
山田 滋	放医研・重粒子線治療研究部
吉岡 公一郎	東海大学
吉野 将生	東北大学
米内 俊祐	放医研・物理工学部

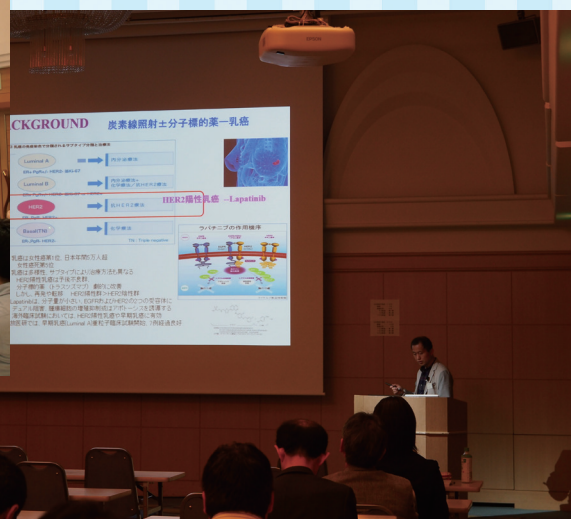
劉 翠華	放医研・放射線障害治療研究部
涌井 崇志	放医研・物理工学部
鷺尾 方一	早稲田大学
渡辺 賢一	名古屋大学
王 冰	放医研・放射線影響研究部

2018 年度 HIMAC 共同利用研究発表会

受付と発表会場



研究発表



ポスター展示会場



懇親会



