

平成 30 年度
共用施設(PASTA&SPICE、NASBEE、X/ γ 線照射装置)
成果報告書

**2018 Annual Report of the Research Project
with NIRS Electrostatic Accelerators**

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

平成30年度共用施設(PASTA&SPICE、NASBEE、X/γ線照射装置) 成果報告書 目次

PIXE関連課題

課題番号	課題代表者	題名	報告書ページ
P16-R&D01	及川 将一	PIXE分析装置における高度化技術開発(R&D)	3
P16-SHT01	武田 志乃	腎臓内ウランの残存性の解析	7
P17-TSH01	下川 卓志	イオンビーム育種研究への元素分析の有効性の検討	11
P17-TYO01	武田 志乃	PIXE分析法による通し回遊魚の体内元素分布・局在の解析	15

SPICE関連課題

課題番号	課題代表者	題名	報告書ページ
S16-AKO01	小林 亜利紗	Analysis of radiation induced bystander response by COX-2 induction in A549 human lung carcinoma cells	21
S16-IOL01	小西 輝昭	Studies on radiation induced defensive intra and inter-cellular response using SPICE-NIRS microbeam	25
S16-IOL02	小西 輝昭	The Importance of Primary and Secondary Bystander Effects Cross-Talk between Human Lung Cancer and Lung Normal Cells after Proton Microbeam Irradiation	29
S16-R&D01	小西 輝昭	マイクロビーム細胞照射装置SPICEの研究 & デベロプメント(R & D)	33
S18-DOH01	大澤 大輔	SPICEマイクロビームを用いたDNA損傷複雑性の時空間制御によるDNA二本鎖切断修復タンパク質の応答解析	35
S18-TNA01	中島 徹夫	放射線増感性ナノ粒子の細胞内作用機序に関する研究	39

NASBEE関連課題

課題番号	課題代表者	題名	報告書ページ
16CV0004	吉井 裕	ポリマーゲル線量計を用いた中性子線量測定	45
16CV0005	吉井 裕	中性子照射した歯のインビボEPR信号の測定	47
16CV0006	中島 徹夫	ヒト骨髄由来幹細胞を用いた中性子線被ばく影響評価と防護剤効果	51
16CV0007	濱野 毅	SOF検出器による熱中性子のリアルタイム測定技術の開発	53
17CV0009	小川原 亮	中性子混合照射場評価のためのモニタ検出器の研究開発	57
18CV0011	濱野 毅	頭頸部腫瘍に対する科学的根拠に基づいたBNCTの確立	59
18CV0013	濱野 毅	BNCT照射場の特性評価を目的とした中性子検出器の開発	63

施設共用関連課題

課題番号	課題代表者	題名	報告書ページ
2017-008	難波 一輝	デジタル回路用耐ソフエラーラッチの耐放射線性能比較	69
2018-001	宇尾 基弘	歯質および粘膜中に局在する外来金属元素の微小スケールでの元素分布分析	73
2018-003	赤堀 清崇	BNCT用中性子モニターの開発	75
2018-006	越水 正典	熱蛍光ガラス材料の中性子に対する応答性評価	79
2018-007	中野 貴之	BGaN化合物半導体の中性子検出特性の基礎評価	81

PIXE 関連課題

PIXE 分析装置における高度化技術開発

(P16-R&D01)

○及川将一^a, 酢屋徳啓^a, 石川剛弘^a, 磯浩之^b, 樋口有一^b, 松田拓也^b

a:量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 加速器工学部

b:(株)巧

<はじめに>

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所(量研放医研)の静電加速器棟には、最大ターミナル電圧 1.7 MV の High Voltage Engineering Europe B. V. (HVEE)製の Model4117MC+ タンデトロン加速器が設置されており、3 MeV 程度の陽子線を利用した PIXE (Particle Induced X-ray Emission) 分析やマイクロビーム細胞照射などの実験に広く利用されている¹⁾。

本研究課題では、 $^{19}\text{F}(p, p')\gamma^{19}\text{F}$ 核反応により発生する比較的エネルギーの低い 110 keV の即発 γ 線に着目し、既存の重元素 PIXE 分析用 CdTe 検出器 (XR-100T-CdTe, Amptek 製) を応用したフッ素のマイクロ PIGE 分析技術を開発し、2016 年度には施設利用者のマシンタイムにて実用化されるまでに至っている。そして 2017 年度には、 $^{19}\text{F}(p, p')\gamma^{19}\text{F}$ 核反応に共鳴幅の狭い複数の共鳴領域が存在する(例えば 0.935 MeV、1.421 MeV、1.940 MeV、2.322 MeV、2.563 MeV、2.783 MeV...etc)ことを活用し、タンデトロン加速器の加速電圧校正を行うことを主な目的として、加速粒子のエネルギー絶対値測定を実施し、得られた速報値について報告した。その 2017 年度の報告では、0.935 MeV、1.421 MeV、1.940 MeV、2.322 MeV、2.563 MeV、2.783 MeV に相当する 6 つの共鳴ピークを観測していたが、2018 年度に未計測であった 2.9 MeV～3.4 MeV の範囲で共鳴ピークの探索を進め、新たに 2.963 MeV に相当する共鳴ピークを観測することができたので、その結果について報告する。

<フッ素の共鳴核反応を利用したエネルギー絶対値測定>

当施設では、現在のタンデトロン加速器が設置された 18 年前に $^7\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$ 核反応を利用した加速電圧の校正 (2.3 MeV 付近の 1 点) が行われて以降、90° 分析電磁石の磁場と GVM (Generating Voltmeter) の測定値を検証するのみで、加速粒子のエネルギー絶対値測定が行われていなかった。そこで、フッ素のマイクロ PIGE 分析技術を応用し、陽子線のエネルギーを 0.8～3.4 MeV の範囲で変化させ、各エネルギーにおいて $^{19}\text{F}(p, p')\gamma^{19}\text{F}$ 核反応により発生する 110 keV の γ 線収量を測定し、加速粒子のエネルギー絶対値測定を実施した。この実験で得られたデータにおいて、加速エネルギー制御値(実験値)と既知の共鳴エネルギー(絶対値)^{2), 3), 4)}の比較を行い、現状の加速エネルギーの誤差を検証する。

実験では、ターゲットとなるフッ素を含有する標準試料として、コンベンショナル PIXE 分析装置において大気浮遊塵模擬標準試料として利用される、既知量の SrF_2 をニュークリポアフィルター上に吸着(計算上、約 250 nm 厚)させたものを用いた。この標準試料に対し、照射電荷量を 50 nC

に固定して各々のエネルギーの陽子線を照射し、フッ素から発生する 110 keV 即発 γ 線の収量 (グロスカウント) を測定した。2017 年度の報告では、0.935 MeV、1.421 MeV、1.940 MeV、2.322 MeV、2.563 MeV、2.783 MeV に相当する 6 つの共鳴ピークを観測していたが、2018 年度には、新たに 2.963 MeV に相当する共鳴ピークを観測することができた。現状の加速エネルギーの誤差を検証するため、観測された全 7 つの共鳴ピークそれぞれにガウス関数でフィッティングを行い、そのセントロイドから共鳴ピーク位置における陽子線の加速エネルギー制御値を算出し、先行例データの共鳴エネルギー(絶対値)^{2), 3), 4)}に対してプロットした(下図参照)。制御値と絶対値にズレがなければ、 $y=x$ の直線上にプロットされるはずであるが、最小二乗法による直線の近似式が $y=1.0201x$ となり、当施設の制御値は、絶対値に対して 2%程度大きく見積もっており、加速エネルギー(加速電圧)を過大評価していることを確認した。

今後は、実験値の統計精度向上のために継続的に測定を行った上で、GVM アンプのチューニングによる加速電圧制御値校正に関する検討を進める予定である。

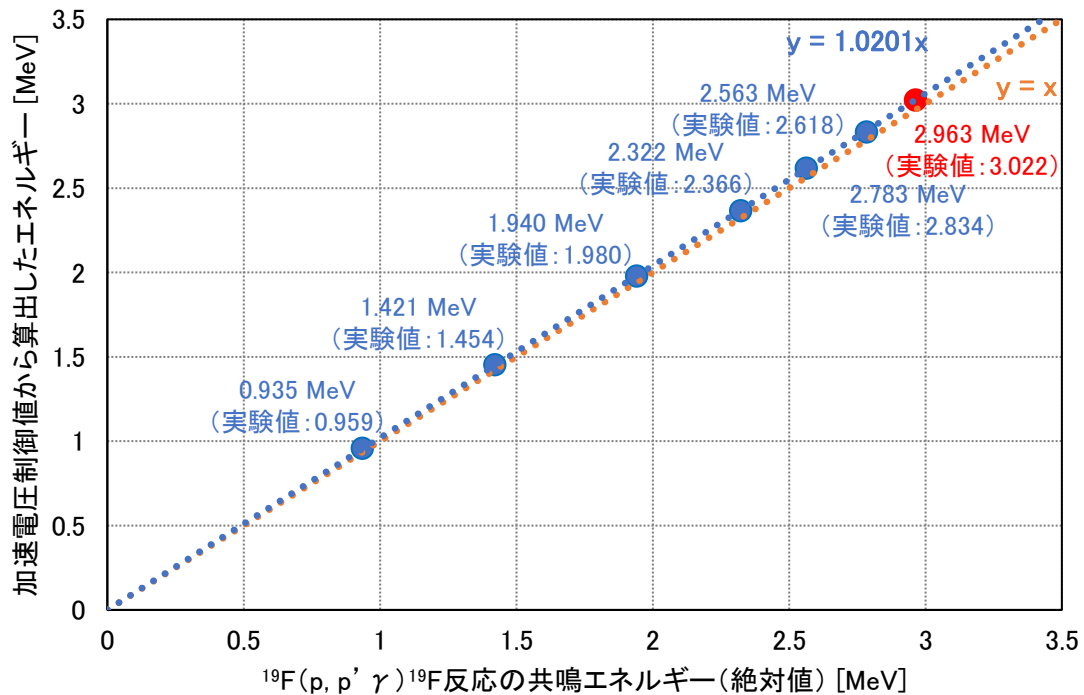


図. $^{19}\text{F}(p, p' \gamma)^{19}\text{F}$ 核反応の共鳴エネルギー(絶対値)と当施設における加速エネルギー制御値の比較

【参考文献】

- 1) M. Oikawa et al., *Int. J. PIXE* **25** (2015) 215–223.
- 2) I. Zamboni et al., *Nucl. Instr. and Meth. B* **342** (2015) 266–270.
- 3) A. Cacioli et al., *Nucl. Instr. and Meth. B* **249** (2006) 98–100.
- 4) A. P. Jesus et al., *Nucl. Instrum. Meth. B* **161–163** (2000) 186–190.

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : P16-R&D01

課題名 : PIXE 分析装置における高度化技術開発 (R&D)

課題代表者 : 及川将一

原著論文

1. 吉田峻規, 武田志乃, 及川将一, 上原章寛, 沼子千弥, 石原弘
骨の 2 次元元素分析に適する粘着膜の検討, X 線分析の進歩, 50, 2019-03.
2. 近藤直紀, 鈴木享子, 吉富友恭, 及川将一, 武田志乃,
マイクロ PIXE 分析を用いたサワガニ (Geothelphusa dehaani) の鰓における 銅の分布
解析, 環境毒性学会誌, 20(2), 69 - 76, 2018-03.

Proceedings

1. 及川将一, 酢屋徳啓, 石川剛弘, 小西輝昭, 磯浩之, 樋口有一, 松田拓也, 濱野毅
放医研静電加速器施設 (PASTA & SPICE) の現状 2018
第 31 回タンデム加速器及びその周辺技術の研究会報告集, 50-53, 2018-12.
2. 及川将一, 酢屋徳啓, 石川剛弘, 小西輝昭, 磯浩之, 樋口有一, 松田拓也, 濱野毅
放医研静電加速器施設 (PASTA & SPICE) の現状 2017
第 30 回タンデム加速器及びその周辺技術の研究会報告集, 79-82, 2018-11.

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. 及川将一, 酢屋徳啓, 石川剛弘, 小西輝昭, 磯浩之, 樋口有一, 松田拓也, 濱野毅
放医研静電加速器施設 (PASTA & SPICE) の現状 2018
第 31 回タンデム加速器及びその周辺技術の研究会, 東京都市大学, 2018-07-13.

腎臓内ウランの残存性の解析

(P16-SHT01)

○武田志乃^a、吉田峻規^b、沼子千弥^c、上原章寛^a、及川将一^a

a:放射線医学総合研究所

b:千葉大学大学院融合理工学府、c:千葉大学大学院理学研究院

福島原発事故における燃料デブリや汚染水、廃棄物処理などの廃炉作業や、JAEA 大洗事故における被ばくに鑑みると、ウランやプルトニウムなど核燃料物質を含む汚染水や廃棄物の二次的な事故等による周辺への汚染や被ばくが懸念されることから、関連核種の生体影響に関する科学的知見の整備が求められている。特にウランは、放射線毒性に加え化学毒性を有し、ウランを高濃度に含む地下水を飲用した症例では腎毒性が生じること^[1]から、腎臓内ウランの効果的な体外排泄による被ばく低減化研究を展開していく必要がある。

申請者らはこれまでラットに対する酢酸ウラニル投与実験と放射光マイクロビームによる蛍光 X 線分析 (マイクロ SR-XRF) により、腎臓の直部近位尿細管 (S3 尿細管) には投与量の 500 倍以上の高レベルのウラン局在部が散在すること^[2,3]また、このウラン局在部に対するマイクロ XAFS 測定によって、ウランの酸化状態がウラニルイオンから変化していることを明らかにした^[4]。ウラン局在部に共存する内因性微量元素動態やその酸化状態変化がウラン不溶化・不動化の化学形態変化を引き起こしていることが考えられる。

そこで本研究では、腎臓内ウラン局在部の残存性と共存元素組成を明らかにするため、マイクロ SR-XRF に加えてマイクロ PIXE によりウランを投与したラット腎臓におけるウランおよび微量元素の局在解析を行った。

今年度は幼齢ラット (3 週齢) を中心に解析を進めた。酢酸ウランを 0.5 - 4 mg/kg の割合で背部皮下に投与し、経日的に解剖して腎臓サンプルを得た。腎臓横断面の凍結切片 (10 μm 厚) をポリプロピレン膜に付着させ、専用ホルダーに設置、マイクロ PIXE 分析を行った。皮質外辺部より髄質に向かって 500 μm × 500 μm 領域毎に第 4 領域までスキャンし、元素マッピングを構築した。分析はプロトンエネルギー 3.0 MeV、積算電流 0.2 μC、ビームサイズ 1 μm × 1 μm の条件で行った。第 3 - 4 領域が S3 尿細管分布領域に対応した。

2 および 4 mg/kg の高用量モデルの腎毒性発現期 (投与後 3 日目) において、第 3 - 4 領域でリン、カリウム、カルシウムの濃集部が検出された。さらに第 3 - 4 領域を 250 μm × 250 μm 領域毎にスキャンし、詳細マッピングを取得したところ、リン、カリウム、カルシウムが共存する濃集部が確認できた。急性尿細管障害は投与後 14 日あたりから回復に向かうが、回復期においてもウラン S3 尿細

管が分布するウラン残存領域にはリン、カリウム、カルシウム等の濃集部の散在が見られた。同一領域についてマイクロ SR-XRF を行ったところ、1000 $\mu\text{g/g}$ を超えるウラン濃集部の残存が観察された。このような生体ミネラル化様様の元素分布様態とウラン残存の関係を明らかにしていくため、今後同一腎臓切片試料に対するマイクロ PIXE とマイクロ SR-XRF の組み合わせ手法を行い、ミネラル化様濃集部のウラン含量について調べて必要があると考えられた。

謝辞

本研究成果の一部は JSPS 科研費 16H02971 の補助を受けた。

参考文献

- [1] Magdo *et al.*, *Environ. Health Perspect.* Nephrotoxicity in a prepubertal child exposed to uranium from contaminated well water. 115 (2007) 1237-1241.
- [2] S. Homma-Takeda *et al.*, Uranium dynamics and developmental sensitivity in rat kidney. *J. Appl. Toxicol.* 33 (2013) 685-694.
- [3] S. Homma-Takeda *et al.*, Cellular localization of uranium in the renal proximal tubules during acute renal uranium toxicity. *J. Appl. Toxicol.* 35 (2015) 1594-1600.
- [4] K. Kitahara *et al.*, Uranium XAFS analysis of kidney from rats exposed to uranium. *J. Synchrotron Radiat.* 24 (2017) 456-462.

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : P16-SHT01

課題名 : 腎臓内ウランの残存性の解析

課題代表者 : 武田志乃

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. 武田志乃

ウランの生体影響 不均一分布と局所線量影響、年齢感受性

第 17 回放射線防護課題検討委員会 (原子力安全推進協会), 2018/4/4.

2. 武田志乃

マイクロビームによるウラン腎臓内動態解析 : 組織試料の元素分析における SR- μ XRFS・ μ XAFS の現状.

Nanomedicine 研究懇談会, 東京都市大学, 2019/1/10.

イオンビーム育種研究への元素分析の有効性の検討

P17-TSH01

○下川 卓志^a、黒澤ふき^{a,b}、清水奈月^c、高橋美智子^c、佐々木 伸大^d

a:放射線医学総合研究所 放射線障害治療研究部 障害分子機構解析研究チーム

b: 東邦大学大学院 理学研究科 生物分子科学専攻

c: 宇都宮大学 農学部 生物資源科学科

d: 東洋大学 食環境科学部 食環境科学科

報告書本文

研究は、HIMAC 共同利用で進められている粒子線を利用した育種研究・変異誘導研究の評価内容の拡大による、研究課題の推進を目的としている。HIMAC 共同利用研究では現在複数の課題において変異誘導研究が実施されている。すでに幾つかの変異体が得られており、その表現型や遺伝子変化の解析が徐々にでは有るが進んでいる。花の色や細胞の抗酸化能にはそれぞれ異なる元素の関与が知られているが、その解析は一般的には非常に困難である。放医研の有する PIXE による解析技術は、元素濃度を 2D マッピング可能であり、その解析能力はとても高い。HIMAC での変異誘導と PIXE による元素マッピング解析を組み合わせることにより、現在進められている変異誘導研究において、より詳細な分析が可能になるだけでなく、新しい解析指標の追加による育種研究の方向性の多様化をすすめることが可能となると考えられる。そこで、本課題では、HIMAC 共同利用での育種課題である J501 課題で対象となっている植物、及び今後照射を検討している候補植物を中心に元素分布解析の検討を行った。

今年度は前期 2 回、後期 3 回の解析 MT を利用して、HIMAC 課題において実際に育種実験に用いられているシロイヌナズナの葉、シイタケと今後の実験対象候補にあがっている根野菜類などの元素マッピングをおこなった。サンプルは薄い切片を作製後、乾燥させてから測定を行った。本年度前期の解析では、切断の際に用いたカッティングボードに由来する重金属 (Ti) による汚染が起こり、質の高い解析を行うことができなかった(Fig.1)。そのため、後期はカッティングボードを金属汚染を起こさないものに変更した。

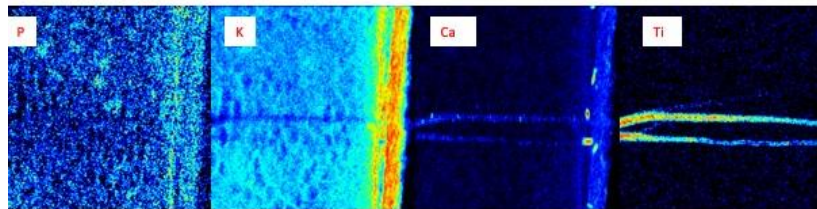


Fig.1 カッティングボード由来の金属汚染の影響

～報告書(課題番号:P17-TSH01)～

昨年度に引き続き行った根菜類（ゴボウ、長芋、生姜、大根）は、皮全体または皮直下の層への高濃度の **K** の蓄積や高濃度の **Fe** の蓄積の点在が確認された。種類によりその分布の傾向に差があったが、多くの種類において皮付近に多くのミネラルが存在している事が明らかになった。

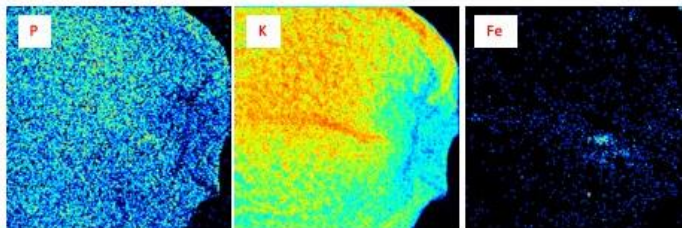
シロイヌナズナの葉の解析では、変異株と親株との間で各種金属の興味深い偏在が確認された。そのため、本サンプルに関しては来年度より独立した課題として宇都宮大の高橋先生がより詳細な解析を進めることとなった。

シイタケの解析では子実体全体にわたって高濃度の **K** や **Ca** の蓄積と皮部分への **Fe** などの蓄積が認められた。ただし周囲と比べ特に高濃度の蓄積部位などは観察されなかった。来年度も引き続き解析を進め、キノコの生活環による違いについても検討を進める予定である。

今年度は野菜類（ゴーヤ、ナス）についても解析を行った(Fig.2)。ゴーヤでは果実中程に **Fe** の高濃度の集積が認められた。ナスの解析では、果実中の **Ca** の蓄積が点在していることが明らかになった。更にナスの種子の解析では子葉周辺に **Fe** と **Ca** の蓄積が異なる領域に認められた。

今回用いたサンプルの解析においても、PIXE の持つ元素分布の高い分解能と定量性により特異的部位の同定に成功することができた。この成果は、J501 課題で進める育種研究の将来的な解析手段の一つとして PIXE の有効性を示すものである。今後も引き続き育種対象植物などの解析を進め、イオンビームにより樹立した変異体を用いた、元素を起点とする機能解析の可能性を検討していく予定である。

ゴーヤ



ナスの種子

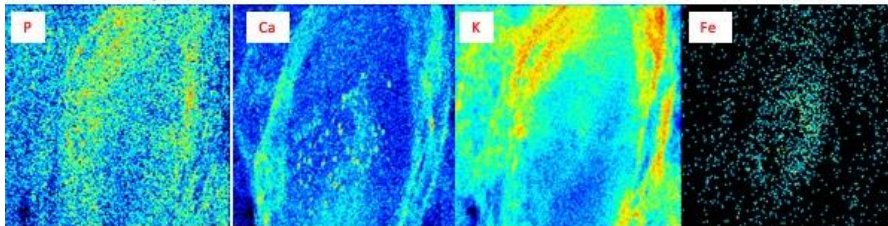


Fig.2 野菜類の元素分布解析結果

～報告書(課題番号:P17-TSH01)～

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : P17-TSH01

課題名 : イオンビーム育種研究への元素分析の有効性の検討

課題代表者 : 下川卓志

学位論文

1. 清水奈月

重イオンビーム照射による Ni 過剰耐性変異体の作出

宇都宮大学大学院 (修士)

PIXE 分析法による通し回遊魚の体内元素分布・局在の解析

(P16-TYO01)

○大山 拓朗^a、鈴木 享子^a、吉富 友恭^a、及川 将一^b、武田 志乃^b

a:東京学芸大学

b:放射線医学総合研究所

近年、アユ (*Plecoglossus altivelis altivelis*) の資源量は全国的に減少傾向にあり、アユの保全や資源管理に必要な基礎知見の蓄積が求められている。特に、アユの生息環境や回遊生態の解明は、アユ資源の増加に向けた管理方策の策定に不可欠である。そこで本研究は、アユ資源が利用されている荒川水系秋ヶ瀬及び黒目川に生息するアユの回遊履歴を推定し、資源管理に資する知見を収集することを目的とした。

本研究では、耳石の微量元素分析と日周輪紋分析を用いて、アユの回遊履歴を推定した。耳石は魚類の内耳に形成される炭酸カルシウムの結晶であり、周辺環境から取り込まれた元素が同心円状に沈着することで成長する。海水は淡水よりも Sr 濃度が 100 倍以上高いため、海水と淡水を行き来する通し回遊魚では、耳石の Sr 濃度の変化を調べることで回遊履歴を推定することができる。また、アユの耳石には 1 日に 1 本ずつ日周輪と呼ばれる紋様が形成されるため、ふ化日の推定や日齢査定が可能である。

マイクロ PIXE は、高い位置分解能を有しており、元素の局所分析を得意としている。また、多元素の分布マップを同時に取得できるだけでなく、非破壊分析のためサンプルを繰り返し用いることができる。これらの特性は、本研究で狙いとする、分布元素の濃度差と耳石にみられる上記の微細構造との関係の把握に最適であると考えられる。

本研究では、微量元素分析にマイクロ PIXE を導入し、耳石核から縁辺までの Sr 濃度の変化を分析した。また、日周輪を目視で計数するとともに、Sr の濃度変化と対応させることで海洋生活期と河川生活期を推定した。

マイクロ PIXE による耳石のライン分析・マッピングの結果、秋ヶ瀬採捕個体、黒目川採捕個体ともに、耳石の中心部で Sr 濃度の高い領域が認められ、縁辺部では濃度が低下する傾向がみられた。これらの濃度変化と日周輪を対応させると、秋ヶ瀬採捕個体は海洋に降下後、生後平均 183 日で河川への遡上を開始し、秋ヶ瀬取水堰まで回遊しながら成長したことが明らかになった。一方、黒目川アユは海洋に降下後、新高橋採捕個体では生後平均 120 日で、新座石神採捕個体では生後平均 103 日で河川への遡上を開始していると推定された。これら黒目川アユの結果は、先行研究に比べるとやや早い値であり、アユ

の回遊の原則に従えば、10～11月の早期に生まれた個体である可能性が示唆された。ふ化日の推定や個体群の回遊特性などは、今後より詳細な分析を重ねる必要がある。

生息環境については、秋ヶ瀬では護岸整備や取水堰による流れの停滞が認められた一方、黒目川では護岸が比較的自然的な状態で保たれ、水深も浅く日光が良く透過していた。また、河床が礫で覆われ、アユ成魚の餌資源である付着藻類が繁茂していた。これらの環境はアユの生息に適した環境であり、産卵場所として利用されていることから資源保全の観点で重要な河川であると考えられた。

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : P16-TYO01

課題名 : PIXE 分析法による通し回遊魚の体内元素分布・局在の解析

課題代表者 : 武田志乃

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. 中田愛理, 吉富友恭, 鈴木享子, 及川将一, 武田志乃
ホテイアオイ (*Eichhornia crassipes*) における鉛及び銅の蓄積とその影響—ファイトレメ
ディエーションの基礎研究として—
応用生態工学会第 22 回大会 (2018) , 2018.9.20-23.
2. 大山拓朗・鈴木享子・吉富友恭
荒川水系秋ヶ瀬及び黒目川におけるアユの回遊履歴
川の再生交流会 (埼玉県主催) , 2019.2.3..

SPICE 関連課題

Analysis of radiation induced bystander response by COX-2 induction in
A549 human lung carcinoma cells
S18-AKO01

○Alisa Kobayashi¹, Daisuke Ohsawa¹, Nahathai Dukaew², Narongchai

Autosavapromporn², Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahmad³, Teruaki Konishi¹

1. NIRS 2. Chiang Mai University 3. Malaysian Nuclear Agency

【Background】

It is known that radiation-induced bystander effect (RIBE) regulates radio-resistance in vivo and in vitro [1, 2]. In our previous studies with SPICE, targeted radiation of cancer cells induces DNA double-strand breaks in non-irradiated normal cells surrounding it. On the other hand, DNA double strand break repair of irradiated cancer cells were enhanced by the non-irradiated normal cells [3, 4]. These results suggest that the radio-sensitivity of irradiated cancer cells and non-irradiated normal cells is modified by bystander responses.

COX-2 (cyclooxygenase-2) is well known as a bystander mediator [5]. In addition, COX-2 also plays a role in enhancing the radio-resistance of cancer cells [6]. Using transwell insert co-culture system, we demonstrated that COX-2 induction in bystander cells were result of PGE2 produced and secreted from the irradiated cells, which expressed COX-2 as cellular response caused by radiation [7]. However, this method excluded the gap-junction intercellular communication (GJIC), another major propagation of bystander signal which further clarifies the media mediators underlying the bystander response. Therefore, in this study we try to evaluate the relationship between COX-2 expression and radiation resistance in bystander cells through GJIC with irradiated cells using SPICE microbeam.

【Research contents of this fiscal year】

This fiscal year, we conducted a total of 16 beam times.

The purpose of the study in this year is to clarify the bystander effect of COX-2 protein expression in A549 human lung cancer cells irradiated with proton microbeam. A total of 729 (27 x 27; 290 μm pitch in X-Y direction, less than 0.01% of total cells) points within the center of the microbeam dishes were irradiated, and 100, 250 and 500 protons were delivered at each point.

【Results】

As a result, with 100 proton irradiation, COX-2 protein expression shows a maximum at 8 hours post-irradiation and it was significantly higher than the control until 16 hours post-irradiation. On other hand, with 500 proton irradiation the maximum expression was at 16 hours post-irradiation and significantly higher than the control until 24 hours post-irradiation. However, with 250 proton irradiation, there is no significant difference with control in all time points.

【Conclusion】

COX-2 is expressed in bystander A549 cells by proton irradiation and the protein expression is dose dependence. These findings suggested that dose of radiation is important factor in altering the RIBE. For next experiment, we will confirm whether there is a correlation between COX-2 expression level and radiation resistance by X-ray radiation after SPICE proton microbeam irradiation.

【Acknowledgments】

Part of this research is supported by the Grant-in-Aid for Scientific Research B (17K 16496). Operation of Tandem accelerator is carried out by Mr. Masakazu Oikawa and the staff in Electrostatic accelerator facility of NIRS.

【References】

- [1] Matsumoto. H, et al., Biol. Sci. Space **18**, 247-254 (2004)
- [2] Chen. S, et al., Mutat Res **706**, 59-64 (2011)
- [3] Kobayashi. A, et al., Mutat Res **803-805**, 1-8 (2017)
- [4] Kobayashi. A, et al., Radiat Prot Dos **online** (2018)
- [5] Chai et al., Br J Cancer **108**, 91-98 (2013)
- [6] Milas.L, et al.,J Natl Cancer Inst **91**, 1501-1504 (1999)
- [7] Kobayashi. A and Konishi. T. J Radiat Res **59**, 754-759 (2018)

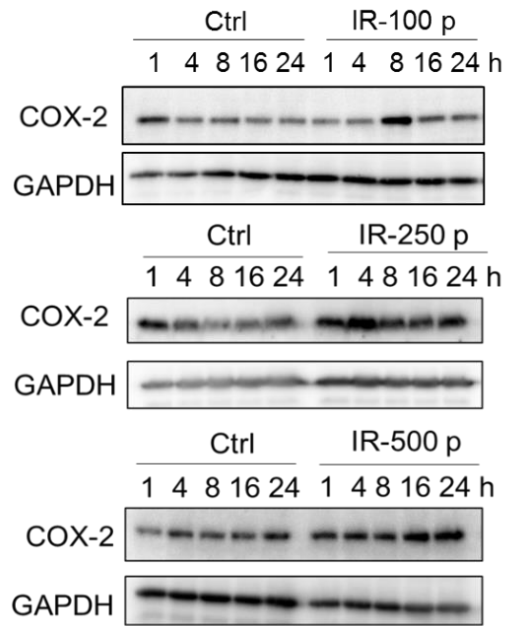


Fig1 : Time course of COX-2 protein expression

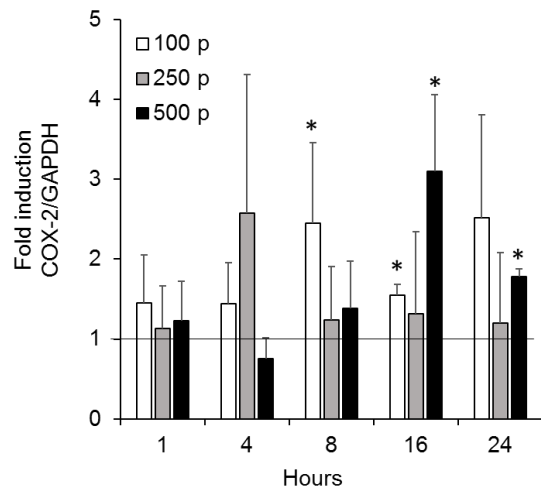


Table1 : Time course of COX-2 protein expression. **p* < 0.05.

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : S18-AKO01

課題名 : COX-2 を指標とした放射線誘発バイスタンダー細胞応答に関する研究

課題代表者 : 小林亜利紗

原著論文

1. A Kobayashi, N Autsavapromporn, T A F Tengku Ahmad, M Oikawa, S Homma-Takeda, Y Furusawa, J Wang, T Konishi,
BYSTANDER WI-38 CELLS MODULATE DNA DOUBLE-STRAND BREAK REPAIR IN MICROBEAM-TARGETED A549 CELLS THROUGH GAP JUNCTION INTERCELLULAR COMMUNICATION, Radiation Protection Dosimetry, 11, オンラインのみ.
2. A Kobayashi and T Konishi,
Radiation quality effects alteration in COX-2 pathway to trigger radiation-induced bystander response in A549 lung carcinoma cells, Journal of Radiation Research, 59, 754-759, 2018.8.14.

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. 小林亜利紗, Tengku Ahbrizal Tengku Ahmad, Narongchai Autsavapromporn, 及川将一, 古澤佳也, 小西輝昭
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, 2018.5.10.
2. A Kobayashi
Analysis of radiation-induced bystander response between human normal cells and cancer cells using SPICE-NIRS microbeam
International Open Laboratory Symposium 2018, 2018.6.15.

学位論文

1. 小林亜利紗
放射線誘発バイスタンダー効果の異種細胞間応答および線質依存性に関する研究, 筑波大学.

**Studies on radiation induced defensive intra and inter-cellular response using
SPICE-NIRS microbeam
(S16-IOL01)**

Teruaki Konishi 1,2), Alisa Kobayashi 1,3), Daisuke Ohsawa 1,2),
Narongchai Autsavapromporn1,4), Tengku Ahbrizal Tengku Ahmad1,5),
Cuihua Liu 1,2), Masakazu Oikawa1,3), Jun Wang 1,6)

1) SPICE-BIO Research Core, NIRS-International Open Laboratory, 2) Dept. of Basic Medical Sciences for Radiation Damages, NIRS-QST 3) Dept. of Accelerator Physics, NIRS-QST, 4) Chiang Mai University, 5) Malaysia Nuclear Agency, 6) Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences

Objective: Direct exposure of the nucleus to radiation, is the primary cause of various radio-biological effects. However, the cytoplasm is equally exposed to radiation during treatments that result in activation of intra-cellular response. Thus, the present study is aimed at investigating 1) whether cytoplasmic irradiation affect DSB repair, when the cytoplasm and nucleus is irradiated sequentially, and 2) whether the cytoplasmic irradiation alone is sufficient to induce DNA double strand breaks (DSB) in the nucleus.

Material and Methods: To distinguish the radiobiological effects between nuclear and cytoplasmic irradiation, all the experiments were conducted using the SPICE-NIRS microbeam (SPICE),[1] that can target precisely the nucleus (*N*) and/or (*C*) with desired number of 3.4 MeV protons. We examined the kinetics of DSB repair in WI-38 normal human fibroblast cells that were irradiated by microbeam targeted to the *N*, *C*, or *N+C*. Cells were fixed at 1, 4, 8, 16, and 24 hours post-irradiation. Subsequently, they were immuno-stained with antibodies against γ -H2AX, a DSB marker, and imaged using SPICE-Offline microscope system to quantify the residual DSB in each nucleus.

Results: Microbeam irradiation induced significant γ -H2AX, directly proportional to the number of protons delivered per *N*. In the *C*-targeted cells, γ -H2AX levels did not increase significantly, compared to controls, 1-hour post irradiation. However, 4 hours post-irradiation, γ -H2AX levels were significantly increased in *C* -targeted cells, compared to non-irradiated controls, and the increase was proportional to the number of protons delivered. Cells irradiated with 500 protons per *N*, showed lowered residual γ -H2AX levels in *N+C* cells additionally irradiated with 500 or 1000 protons targeted to the *C*, 16 hours and 24 hours post-irradiation, respectively.

Conclusion: Our results suggest that cytoplasmic damage triggers enhanced repair of DSBs that are induced upon nuclear irradiation.

Acknowledgments

Authors would like to thank the staffs of Electrostatic Accelerator section, NIRS for technical assistance on the operation of SPICE-NIRS microbeam. This work was supported by grants from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), KAKENHI Grant-in-Aid for Challenging Exploratory Research (16K15586) of Japan, and the International Open Laboratory program of NIRS.

This work was published in Konishi T et al., Journal of Radiation and Cancer Research, 2018. [2]

Reference

1. Konishi, T., Oikawa, M., Suyu, N., Ishikawa, T., Maeda, T., Kobayashi, A., Shiomi, N., Kodama, K., Hamano, T., Homma-Takeda, S. et al. SPICE-NIRS microbeam: a focused vertical system for proton irradiation of a single cell for radiobiological research. *J Radiat Res.* 54(4), 736-47 (2013).
2. Konishi, T., Kobayashi, A., Tengku Ahmad, T. and Wang, J. *Enhanced DNA double strand break repair triggered by microbeam irradiation induced cytoplasmic damage.* *Journal of Radiation and Cancer Research.* 9(4), 183-189 (2018).

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : S16-IOL01

課題名 : Studies on radiation induced defensive intra and inter-cellular response using SPICE-NIRS
microbeam

課題代表者 : 小西輝昭

原著論文

1. Konishi, T., Kobayashi, A., Tengku Ahmad, T. and Wang, J
Enhanced DNA double strand break repair triggered by microbeam irradiation induced cytoplasmic damage., Journal of Radiation and Cancer Research, 9, 183-189, 2018.
2. Wang, J. and Konishi, T
Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 antioxidative response mitigates cytoplasmic radiation-induced DNA double-strand breaks, Cancer Science, 110, 686-696, 2019.

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. Teruaki Konishi, Alisa Kobayashi, Daisuke Ohsawa,
Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahmad, Narongchai Autsavapromporn, Masakazu Oikawa,
Yoshiya Furusawa, Jun Wang
Enhanced DNA double-strand break repair by sequential microbeam irradiation of the nucleus and cytoplasm.
The 7th Asian Pacific Symposium on Radiation Chemistry, 2018/11/6.
2. Teruaki Konishi, Alisa Kobayashi, Jun Wang
Studies on radiation induced defensive cellular signaling using SPICE-NIRS microbeam
International Open Laboratory Symposium 2018, 2018/6/15
3. 小西 輝昭, 小林 亜利紗, 大澤 大輔, 及川 将一, Narongchai Autsavapromporn,
Tengku Ahmad Fabrizal Tengku Ahmad, Jun Wang
SPICE-NIRS マイクロビームが先導する放射線生物学 (Single Cell Radio-Biology)
量子生命科学研究会第 2 回学術集会, 2018/5/10.
4. Jun Wang, Teruaki Konishi, Alisa Kobayashi, Yoshiya Furusawa, Masakazu Oikawa,
Daisuke Ohsawa, Narongchai Autsavapromporn, Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahmad
Study on cytoplasmic radiation induced defensive signaling using NIRS-SPICE microbeam
量子生命科学研究会第 2 回学術集会, 2018/5/10.

The Importance of Primary and Secondary Bystander Effects Cross-Talk between Human Lung Cancer and Lung Normal Cells after Proton Microbeam Irradiation
(S16-IOL02)

Narongchai Autsavapromporn ^{a,b)}, Cuihua Liu ^{b,c)}, Tengku Ahbrizal Tengku Ahmad ^{b,d)},
Alisa Kobayashi ^{b,e)}, Masakazu Oikawa ^{b,e)}, Yoshiya Furusawa ^{b,c)}, Daisuke Ohsawa ^{b,c)}
and Teruaki Konishi ^{b,c)}

- a. Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University
- b. SPICE-BIO research core, NIRS-International Open Laboratory, NIRS-QST
- c. Dept. of Basic Medical Sciences for Radiation Damages, NIRS-QST
- d. Division of Agrotechnology and Biosciences, Malaysian Nuclear Agency
- e. Dept. Accelerator and Medical Physics, NIRS-QST

1. Purpose and specific aim:

The objective of this study is to investigate the role and mechanism underlying of GJIC in determining human response to proton radiation. This study particularly focused on the communication of the primary bystander signaling events between protons-irradiated cancer cells/normal cells and bystander normal cells. In addition, the secondary bystander signaling events between the primary bystander normal cells and the secondary bystander normal cells will also be determined. Communication of stressful or protective effect between human lung cancer cells and human lung normal cells after protons microbeam irradiation may amplify or mitigate the damage in bystander normal cells. The radiation studies outlined in the project have been initiated during Run at the SPICE-BIO, NIRS-QST during FY2016-2018. In studies related to the 2 specific aims to examine the following: 1. Test the hypothesis that the primary-and secondary bystander responses in normal cells occur at particle fluences so low that only 0.036-0.4% of cancer cells in a culture dish are traversed by protons. 2. To examine the protective effect of gap-junction inhibitor (AGA) and carboxy-PTIO (NO inhibitor) in the secondary bystander normal cells. 3. To investigate effects of bystander response on cancer cells and normal cells after proton microbeam irradiation under hypoxic conditions.

2. Abstract

Increased understanding of radiation-induced secondary bystander effect (RISBE) is relevant to radiation therapy since it likely contributes to normal tissue injury and tumor recurrence, subsequently resulting in treatment failure. In this work, we developed a

simple method based on proton microbeam radiation and a transwell insert co-culture system to elucidate the RISBE between irradiation human lung cancer cells and nonirradiated human normal cells. A549 lung cancer cells received a single dose or fractionated doses of proton microbeam radiation to generate the primary bystander cells. These cells were then seeded on the top of the insert with secondary bystander WI-38 normal cells growing underneath in the presence or absence of gap junction intercellular communication (GJIC) inhibitor, 18-alpha-glycyrrhetic acid (AGA). Cells were co-cultured before harvesting and assayed for micronucleus formation. The results of this work showed that fractionated doses of protons caused less DNA damage in the secondary bystander WI-38 cells compared to a single radiation dose, where the means differ by 20%. However, the damaging effect in the secondary bystander normal cells could be eliminated when treated with AGA.

This novel work reflects our effort to demonstrate that GJIC play a major role in the RISBE generated from the primary bystander cancer cells. These projects were particularly successful since some part of these work were accepted to be published in Radiation Research, titled “Emerging role of secondary bystander effects induced by fractionated proton microbeam radiation.”

Acknowledgements

NA would like to thanks the Japanese Society for the Promoting of Science and the JSPS Alumni Association of Thailand (JATA) for the JSPS Bridge fellowship 2016 (BR161201). Authors would like to thank the NIRS-IOL program for the support and have accelerated our international collaboration. This study was supported in part by a JSPS KAKENHI Grant-in-Aid for Scientific Research B (17H04268).

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : S16-IOL02

課題名 : The Importance of the Primary and Secondary Bystander Effects Cross-Talk between Human Lung Cancer and Lung Normal Cells after Proton Microbeam Irradiation

課題代表者 : 小西輝昭

原著論文

1. Narongchai Autsavapornporn, Cuihua Liu, Alisa Kobayashi, Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahmad, Masakazu Oikawa, Nahathai Dukaew, Jun Wang, Ariyaphong Wongnoppavich, Teruaki Konishi
Emerging Role of Secondary Bystander Effects Induced by Fractionated Proton Microbeam Radiation, Radiation Research, 191, 211-216, 2019/2.
Study on cytoplasmic radiation induced defensive signaling using NIRS-SPICE microbeam
量子生命科学研究会第 2 回学術集会, 2018/5/10.

マイクロビーム細胞照射装置 SPICE のリサーチ&デベロプメント(R&D)
(S16-R&D01)

小西輝昭^a、小林 亜利紗^b、大澤 大輔^a、及川将一^b

- a. 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 放射線障害治療研究部
b. 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 加速器工学部

1. 目的

マイクロビームは、特に放射線医科学分野並びに低線量放射線影響研究において重要なツールであり、マイクロビームなくして得ることができない科学的知見は少なくない。特に、放医研SPICEは国内唯一の陽子線マイクロビーム細胞照射装置である。また、ビームサイズ $2\mu\text{m}$ を安定的に提供できていることから、細胞核のみならず細胞質への照射も可能である。このような性能を有するまたは、共用施設として運営しているマイクロビーム施設は、世界的に見ても稀である。過去数年を見ても所内、国内のみならず海外研究機関の利用が多数みられることから、その重要性は顕著である。そのため、本装置の高度化および保守・維持管理(メンテナンス)は必須である。

2. メンテナンス概要

現在までに当時の仕様をベースに様々な高度化を進めてきた。しかし、SPICEは、2003年度に導入された装置であることから、主要部位は既に15年を経過しており、老朽化にともなう故障等が頻発している。今年度の整備状況について、以下に例示する。

1) SPICE顕微鏡VCMステージの故障： VCMステージは、SPICEの高速性・高精度照射を担保する心臓部とも言える部分である。細胞位置精度を分解能40nmで保証しつつ、かつ毎分400個の細胞への照射を実現している。昨年度と同様に、ステージ位置の読み取り、駆動指示系統に異常が発生したため、ステージ制御用ドライバーの調整、エンコーダー位置調整等を行った。

2) SPICE オンライン制御 PC の不調： 照射する細胞数または細胞播種面積に相当する細胞蛍光画像を大量に取得し、その後画像処理によって細胞核中心座標を算出する。画像データの書き込みと読み出しを高速に行うために、SSD-PCI-Express ボードを用いている。このボードに故障が生じ、またメモリーの破損などがあったことから、これらの部分を更新した。一方で、前回の制御部の更新から9年を経過しており、また本システムはサポートも終了しているWindow7OSで動作している。今後、故障時に関連制御ポート等の更新も対応できなくなることが予想されるため、早急に制御システムの更新が必要である。

3) その他： ビーム出口・ステージ・顕微鏡・高感度カメラのすべての再アライメントを実施した。静電加速器本体、真空ポンプ等については、定期メンテナンス時に点検

～報告書(課題番号:S16-R&D01)～

等を行った。

3. 見学対応・共用利用

1) 見学: SPICEは最先端放射線照射技術であり、新規に課題申請を検討している所内・外の研究者ならびに、見学を含めた事前説明を行った。また、人材育成事業等の施設見学にも対応した。

- MD Anderson Cancer center (米)	2名
- Institute of Cellular and Molecular Radiation, CEA (仏)	2名
- 習志野市第五中学校	4名
- 沖縄科学技術大学院大学	1名
- 立教大学理学部	2名
- 放医研人材育成事業のカリキュラム内における見学	26名

2) 新規課題予定者へのビームタイムデモの実施

SPICEによる照射実験は、単一細胞への照射と観察を実現する一方で、一般的なブロードビームによる実験と比較すれば生物試料の作成手順、またはその後の実験手法に制限が生じる。これは、マイクロビームを使用した経験のない研究者にとって、もっとも大きなハードルとなり得る。そこで、本課題に廃部されたR&Dマシンタイムにおいて、可能な限り、新規課題申請予定の研究者に実際の細胞試料を用いたデモ照射実験を行っている。以下が今年度の実績である。()で実施した日数を示した。

- Dr. Lu Dong, Lanzhou, Chinese Academy of Science	(1日)
- Ms. Rui Zhang, Hefei, Chinese Academy of Science	(2日)
- Dr. Fengtao Su, Shanghai Cancer Center, Fudan University	(1日)
- Dr. Xue Chen, Shanghai Cancer Center, Fudan University	(1日)
- 下川 卓志 放医研 放射線障害治療研究部	(1日)
- 三浦 太一 放医研 放射線障害治療研究部	(2日)

4. 今後の課題

世界トップクラスの性能の維持し、先端的な放射線医科学・影響研究を継続的に実施するためには、高度化を進めつつ、メンテナンスを十分に実施していく必要がある。制御用システムの更新が必須と考えている。また、SPICE にヘリウムイオンを導入した α 線マイクロビーム(SPICE- α)の実現に向けたトライアルを実施する。

SPICE マイクロビームを用いた DNA 損傷複雑性の時空間制御による DNA 二本鎖切断
修復タンパク質の応答解析
(S18-DOH01)

大澤大輔¹, 小林亜利紗², 及川将一², 小西輝昭¹
Daisuke OHSAWA¹, Alisa KOBAYASHI², Masakazu OIKAWA², Teruaki KONISHI¹

1. 放射線医学総合研究所 放射線障害治療研究部 組織再生治療研究チーム
2. 放射線医学総合研究所 加速器工学部 静電加速器運転室

1. 研究目的と背景

粒子線がん治療はブラッグピークの線量集中性を活かし、有効ながん治療法としての地位を確立している。しかしながら、粒子線飛跡に沿った微視的線量分布(トラック構造)と細胞致死の主因である DNA 二本鎖切断や複雑な DNA 損傷、細胞応答との相関には未だ不明な点が多い。マイクロビーム細胞照射装置 SPICE は、3.4 MeV 陽子線を $\sim 2 \mu\text{m}$ の極小領域に集束させることで、単一細胞レベルで細胞核内局所線量分布を自在に変えて高速照射が可能である[1]。この優位性を生かし、本研究では、細胞核内への陽子線の(複数)照射箇所と照射粒子数を時空間的に制御することで、DNA 損傷の複雑性を多様に生起させ、その際の DNA 二本鎖切断修復タンパク質(γ -H2AX, 53BP1, p-ATM, Rad51, Mdc1 等)の動態を免疫蛍光染色法により経時的に追跡することで、損傷認識・修復応答機構の解明を目指す。ここで、損傷の複雑性は時間差をもって新たな損傷を生起させ、新旧損傷間における修復タンパク質の移行(消失・集積)を調べることで定量化できる。すなわち、旧損傷が複雑であれば、そこからの修復タンパク質の消失は遅くなり、従って、新損傷への集積も遅くなるため(新旧損傷応答の競合効果)、損傷の複雑性と修復タンパク質移行時間とは相関関係にある。

2. 去年度までの成果

新規申請課題のため該当しない。

3. 今年度の研究内容

(1) 細胞核内蛍光スポット強度の照射粒子数及び照射後時間依存性の測定

前述の通り、損傷の複雑性は時間差をもって新たな損傷を生起させ、新旧損傷間における修復タンパク質の移行(消失・集積)を調べることで定量化できる。先ず、最適な時間差を見いだすため、SPICE マイクロビームをヒト肺正常 WI-38 細胞核に 1 ヶ所当たり 100, 200, 500, 1000 個で照射した後、 γ -H2AX, 53BP1 を指標として、それらの蛍光スポット強度の照射後時間依存性(1~24 時間)を測定した。なお、蛍光スポット強度の計測には後述の蛍光画像解析マクロを用いた。

(2) 蛍光スポット強度数値化のための蛍光画像解析マクロの開発

SPICE では細胞照準から照射までのプロセスは自動化されており、毎分 400 個の細胞に標的照射できる高い照射精度と高スループットを実現している。さらに、SPICE オフライン顕微鏡システムは蛍光画像を高分解能かつ大量に撮像できるよう構築されている。その一方で、蛍光スポット強度の計測については、個々の細胞ごとに手作業で解析しており、律速要因となっている。これを解決すべく、蛍光スポット強度を高速かつ自動で数値化する ImageJ マクロを開発した。

(3) マイクロビームサイズの高精度評価法の確立と細胞核内の局所線量分布の評価

優れた空間分解能と検出感度について大きなダイナミックレンジを有する蛍光飛跡検出器(FNTD)に SPICE マイクロビームを 1 カ所当たり 1~1,000 個照射し、それによってできる FNTD 内部の陽子線トラックの蛍光スポットを共焦点レーザー顕微鏡で深度方向に撮像し画像解析することで、ビームサイズの照射粒子数依存性を広範囲にわたって測定した。続いて、得られたビームサイズと 3.4 MeV 陽子線の水中におけるトラック構造解析から細胞核内の局所線量分布を模擬計算し、その照射粒子数依存性を評価した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

(1) γ -H2AX 蛍光スポット強度は1ヶ所当たりの照射粒子数によらず、照射後1時間で最大に達した後24時間かけて減少することを観測し、先行研究[2]を裏付ける結果が得られた。引き続き、開発マクロを用いて、53BP1 蛍光スポット強度の照射粒子数及び照射後時間依存性を解析している。

(2) 開発マクロは、1試料あたり100枚近くになる高解像度蛍光画像に対して、1. 画像周辺の蛍光量低下(シェーディング)を補正し、2. 続いて、大量画像をタイリング処理し、3. さらに、過不足ない領域抽出のために個々の細胞ごとに局所適応型閾値処理した後、4. 最後に、抽出領域内の蛍光強度を一括数値化しCSV出力する仕様とした。マクロの動作確認のため、照射領域(828 × 828 μm)のWI-38細胞核にSPICEマイクロビームを1カ所当たり20, 50, 500個で照射し、非照射領域(828 × 1656 μm)を含む広領域の細胞核に対して、 γ -H2AXを指標として、蛍光スポット強度を計測したところ、500個照射では、照射後1時間で照射領域のみならず非照射領域にも有意な強度分布を示し、バイスタンダー効果を示唆する結果が得られた。

(3) 得られたビームサイズは照射粒子数に依存して楕円近似で 2.0×1.5 から 3.1×2.4 μm と評価された。また、局所線量分布は照射粒子数の増加に伴い(特にコア領域で)増加し、照射粒子数を制御することで、異なる線質を模擬できることを示唆するものとなった。

5. まとめ

蛍光画像解析マクロの開発により高信頼の蛍光スポット強度の評価が可能となった。最適な時間差を見いだした後、十字照射法を用いて新旧の両損傷における修復タンパク質の消失・集積に伴う蛍光スポット強度の照射後時間依存性を系統的に測定しデータを蓄積していく予定である。

6. 謝辞

本研究は放射線医学総合研究所共用装置SPICEを用いて実施しており、静電加速器運転室のスタッフに深甚なる謝意を表します。本研究の一部は日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 B(17H04268)の助成、並びに、放医研国際オープンラボラトリープログラムの支援を受けて実施された。

参考文献

1. Konishi, T., Oikawa, M., Suya, N., Ishikawa, T., Maeda, T., Kobayashi, A., Shiomi, N., Kodama, K., Hamano, T., Homma-Takeda, S. et al. SPICE-NIRS microbeam: a focused vertical system for proton irradiation of a single cell for radiobiological research. *J Radiat Res.* 54(4), 736-47 (2013).
2. Greubel, C., Hable, V., Drexler, G.A., Hauptner, A., Dietzel, S., Strickfaden, H., Baur, I., Krücken, R., Cremer, T., Dollinger, G., Friedl, A.A. Competition effect in DNA damage response. *Radiat Environ Biophys.* Nov; 47(4): 423-9 (2008).

～報告書(課題番号:S18-DOH01)～

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : S18-DOH01

課題名 SPICE マイクロビームを用いた DNA 損傷複雑性の時空間制御による DNA 二本鎖切断修復タンパク質の応答解析

課題代表者 : 大澤大輔

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. D. Ohsawa, Y. Furusawa, A. Kobayashi, M. Oikawa, T. Konishi
Analysis of SPICE Microbeam Profile Using Fluorescent Nuclear Track Detector (FNTD), 16th International Conference on Nuclear Microprobe Technology and Applications, 8-13 July 2018.

放射線増感性ナノ粒子の細胞内作用機序に関する研究

(S18-TNA01)

○中島徹夫^a、小西輝昭^a

a:放射線医学総合研究所

放射線感受性を高める放射線増感剤は放射線がん治療の効率化のため開発がなされてきている。また増感効果は様々な環境要因においてその作用が修飾される可能性があり、増感効果の調節機構を理解することは治療への適用にとって重要である。フランスで開発された放射線増感性ナノ粒子 (AGUiX) は X 線での増感効果のみならず陽子線、重粒子線でも感受性を増加させる報告がなされてきている (1)。またその増感効果については粒子周辺に作られる活性酸素クラスターが引き起こしている等のモデルが提示されているが詳細は明らかでない (2)。我々はフランス・リヨン大学との共同研究においてそれを解明し感受性を高める手法の開発につなげていきたいと考えている。本研究はより効率的な増感剤の開発につながるだけでなく、増感を修飾する要因についての情報を得ることで、治療時に増感効果を効率的に引き起こせる条件等を得ることができる。

放射線増感剤 AGUiX はフランスを中心に様々なヒトのがんでその適用が研究されてきているが、細胞によって、その効果の違いが明らかにされてもいる。我々はこれまで肝臓の細胞を中心に扱っており、また放射線感受性を修飾する因子の研究もしてきている。ヒト肝がん細胞を用いて AGUiX の増感効果の実態を捉えるため、X 線とマイクロビーム陽子線の効果を比較すること、また細胞の周辺環境による増感効果の修飾実験を行なうことで解析を行なうこと目指し、細胞の条件検討を行った。SPICE 実験において細胞選択と播種条件の検討は必須である。本研究ではヒト肝がん由来細胞 (Huh7) を用いた。汎用されているヒト肝がん由来細胞 HepG2 細胞は凝集しやすく SPICE 実験には不適であった。HuH7 細胞をマイクロビーム用ディッシュに播種する。ディッシュはフィブロネクチンコートを行なう。非照射コントロール、照射用細胞を培養さらに細胞核外照射実験についても試行した。

細胞は播種 1 日後にナノ粒子を導入、さらに 1 日後に照射実験を行なう。照射後 2 時間後に固定し、gammaH2AX 染色を行なった。細胞の照射を行い核標的照射での gammaH2AX の Foci の確認を行なった。さらに細胞質染色をする celltracker を使用し、細胞質照射の可能性も評価し、評価実験に使用しうることを確認した。ナノ粒子導入条件についてはまだ試行中であるが Huh7 細胞による SPICE 実験は可能であり、今後、AGUiX 評価に用いる予定である。

(参考文献)

～報告書(課題番号:S18-TNA01)～

1. Sancey L. et al., Br J Radiol. 2014 Sep;87(1041):20140134.
2. Porcel F., et al., Nanomedicine. 2014 Nov;10(8):1601-8.

～報告書(課題番号:S18-TNA01)～

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : S18-TNA01

課題名 : 放射線増感性ナノ粒子の細胞内作用機序に関する研究

課題代表者 : 中島 徹夫

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. T Nakajima

Radiation effects and lifestyle-related factors -Approaches from stress-induced biological responses in cells and animal models-,リヨン大學医科学研究科会議室における招待講演, 2018/7/5.

NASBEE 関連課題

ポリマーゲル線量計を用いた中性子線量測定

(16CV0004)

○川村 拓^a、吉井 裕^b、松山 嗣史^b、小川原 亮^b、須田 充^b、佐藤 齊^c、濱野毅^b

a: 群馬県立県民健康科学大学

b: 放射線医学総合研究所

c: 茨城県立医療大学

本研究グループでは化学線量計であるポリマーゲル線量計(ゲル線量計)を利用し、中性子場の放射線量計測・評価を行っている。ゲル線量計は3次元線量測定が可能な化学線量計であり、現在放射線治療における3次元照射の際の線量計測、治療計画評価への利用が期待されている。本研究では中性子線量計測に応用し、中性子照射場の3次元評価を行うことを目的としている。

今年度は、OSL線量計、電離箱線量計を用いた中性子混合照射場評価の実験[1]と同様のポリエチレンモデレーター(PE、図1)を使用し、その内部にゲル線量計を配置し、ゲル線量計の中性子照射によって生じる白濁変化の寄与は、高速中性子、熱中性子、 γ 線のいずれが優位か判定可能か検討を行った。

中性子照射実験では4MeVのprotonを用いた中性子場： ${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$ においてNASBEE遮蔽体コリメーター内に検出器(本研究ではゲル線量計)が入ったポリエチレンモデレーターを設置し2Gy照射を行った。PE内にはキュベットに封入したPAGATゲル線量計[2]を各PE厚において4個ずつ配置し、MRI測定を行った。なお、 ${}^9\text{Be}$ ターゲットからゲル線量計までの間のPE厚を15, 30, 45, 60, 75mmと変化させて、 γ 線の線量が2Gy照射に統一されるように照射時間を変化させた。

照射後のゲル線量計の白濁した様子を図2に示す。白濁後のゲル線量計は定量評価のために1.5T MRIにて $R_2(=1/T_2)$ 、スピンスピン緩和速度)測定[2]により数値を算出した。得られた R_2 値から未照射のコントロールの R_2 値を減算した結果をグラフに示す(図3)。これまでの測定ではPE厚に比較的依存しない結果となった。本実験配置[1]はPE厚が大きくなるに伴い、4MeV周辺の速中性子は減少する一方で各PE厚における γ 線量はほぼ一定となるようOSL線量



図1 実験に使用したポリエチレンモデレーター(内部にゲル線量計:照射前を配置。この配置をPE厚0mmとする)

～報告書(課題番号:16CV0004)～

計、電離箱線量計で評価している。この結果に対応させて考えると、ゲル線量計における白濁反応の寄与は γ 線が主だったものと考察できるが、ロットごとに異なる振る舞いをしていることもあり、今後試行回数を増やし、再現性の確認等を行いたいと考えている。



図 2 照射後のゲル線量計の白濁変化(数字は PE 厚を表す。下の 8 個はコントロール用の未照射ゲル)

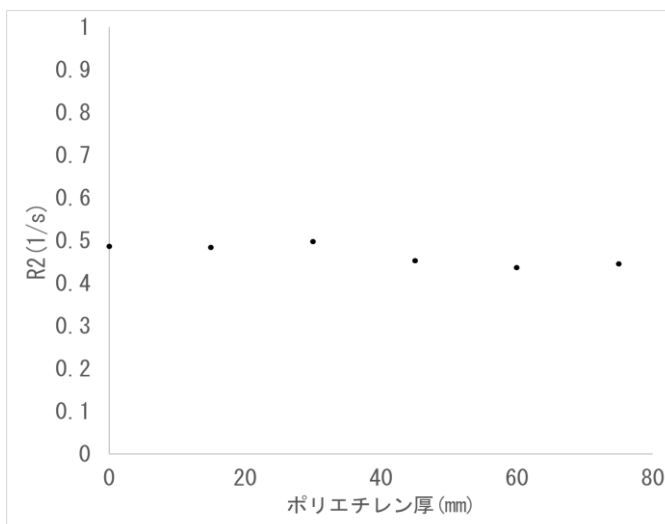


図 3 モデレータであるポリエチレンの厚さ(横軸)およびゲル線量計の白濁変化を MRI で定量評価した R_2 信号(縦軸)との関係

参考文献

- [1] 小川原亮、小平聡、須田充他. 中性子混合照射評価場のためのモニタ検出器の研究開発. 平成 29 年度共用施設(PASTA&SPICE, NASBEE, X/ γ 線照射装置)成果報告書. (2017) 65-66.
- [2] Baldock C, De Deene Y, Doran S, et al., Polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol.* (2010) 7; 55(5):R1-63.

中性子照射した歯のインビボ EPR 信号の測定

(16CV0005)

○山口一郎^a, 佐藤 齊^b, 川村 拓^b, 濱野毅^c, 須田充^c, 吉井裕^c, 小川原亮^c, 三宅実^d

a: 国立保健医療科学院、b: 茨城県立医療大学、c: 放医研、d: 香川大学

1. 研究目的

大規模な事故発生時における対象者の優先度を定める選別（トリアージ）のための線量評価に関する手法の確立が、解決すべき課題となっている。多くの対象者に短時間で、0.5-1.0Gy以上の放射線被ばくの有無を検査するには、複数手法の組み合わせを確立する必要がある。この課題に対し、本院はヒトを対象として計測できるLバンド電子常磁性共鳴測定法（EPR）により線量を推計する装置を国内で唯一開発・保有しており、上顎切歯での計測のためにデザインされたサーフェスコイル型リゾネータに関しEPR Center at Dartmouthと北大で開発されたものがそれぞれ使用可能となっている。これまで線量評価を事故現場で行うことを想定しフィールドでの測定の実用性（Radiation Protection Dosimetry, 2016）や歯のエナメル質の厚みの影響（Health Physics, 2017）、種類が異なる放射線への応答特性（Radiation Protection Dosimetry, 2016）の検証を進めて、本システムは実用段階に達してきており、医療機関での診断領域も含む放射線照射だけでなく東京電力福島第一原子力発電所事故で被災した動物でもこの非破壊的な計測で放射線曝露の確認に成功している（来年度に発表予定）。

EPR法では、これまで γ 線について応答特性の評価が行われてきているが、実際のトリアージでは中性子被ばく線量についても

評価を行うことが求められる。また、本測定法の特性を知る上でも中性子応答の特性への知見を得ることは有益だと考えられる。これまでの検討で、NASBEEの中性子場では診断領域のX線に対して8%程度の応答であり、水に対するハイドロキシアパタイトでの陽子の反跳によるエネルギー付与と同程度であることが確認されていた。本研究では、照射している場の特性をより詳細に把握し、歯のインビボ EPR 測定での中性子線応答特性を調べるために中性子照射場の特性を変化させ、その応答を得て、本測定法の特性理解を深めることを目的に実施した。

2. 研究内容

高 LET 放射線として量研機構放射線医学総合研究所の NASBEE を用いて中性子を日本人の臼歯に照射した。中性子は、Be(d,n)反応で得た。照射する場の放射線特性を変えるために、 γ 線の線量を1Gyと一定に保ち、中性子量を変化させるようにポリエチレン(PE)の厚みを変化させた場をつくり、その特性を把握すると共にそれぞれの場で放射した歯のL band EPR tooth dosimetryをおこなった。一昨年度の計測では照射室内が中性子照射により放射化し照射室への入室で、減衰を待つ必要があった。今年度は昨年度に引き続き照射口を塞いで照射をターゲット付近で行うことで、室内への中性子量の漏えいを小さくし、照射直後から

照射室に入室できるようにした。

3. 研究結果：

3.1 中性子場での設定

OSL 線量計で場の特性の把握を試み、 γ 線の線量を幾何学的条件として、検出器後方に 300×300×70 mm の PE を設置し、検出前

面に 0mm、80mm、200mm の PE を設置し SSD を 600 mm とし (図 1)、それぞれ照射時間を調節することで 1Gy と一定に保ち速中性子の線量をそれぞれ変化させることができると考えられた (表 1)。

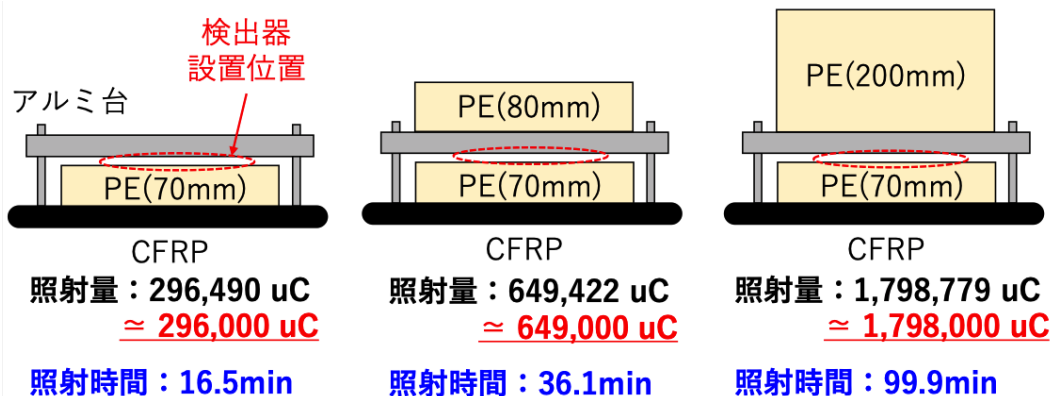


図 1 照射条件

表 1 照射場の条件設定の結果

照射前の線量測定				
電離箱測定(速中性子線量+ガンマ線線量)				
PE filter [mm]	照射電荷[C]	Dose [Gy]	Dose Error (STD) [Gy]	Dose rate [Gy/C]
0	3.057.E-03	0.0267	8.94.E-05	8.7235
80	5.057.E-03	0.0145	8.84.E-05	2.8706
200	1.006.E-02	0.0061	8.96.E-05	0.6075
OSL測定(ガンマ線線量)				
PE filter [mm]	照射電荷[C]	Dose [Gy]	Dose Error (STD) [Gy]	Dose rate [Gy/C]
0	1.006.E-02	0.0339	0.000114352	3.3728
80	1.006.E-02	0.0155	0.000300589	1.5398
200	1.006.E-02	0.0056	0.00010357	0.5559
電離箱-OSL(速中性子線量)				
PE filter [mm]	Dose rate [Gy/C]	n/g比		
0	5.3507	1.5864		
80	1.3307	0.8642		
200	0.0516	0.0928		
Gel線量計照射中の線量情報				
PE filter [mm]	照射電荷[C]	ガンマ線線量 [Gy]	速中性子線量[Gy]	
0	0.332558	1.122	1.779	
80	0.650063	1.001	0.865	
200	1.775107	0.987	0.092	

表 2 測定結果

追加したPEの厚み	0 mm	80 mm	200 mm
読み取られた線量 (Mean±SD)	2.8±1.0	6.1±1.3	2.0±0.8

表 3 多重比較の結果 (有意確率)

追加したPEの厚み	0 mm	200 mm
200 mm	0.083	-
80 mm	2.2e-12	< 2e-16

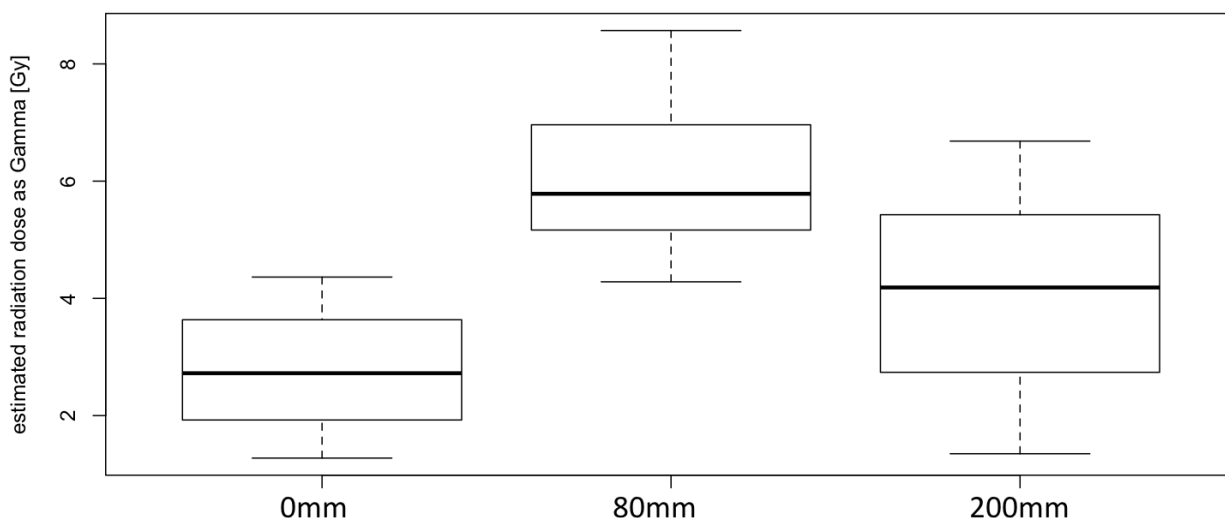


図 2 測定結果

3.2 速中性子の EPR 信号への寄与の評価

検出前面に置いた PE の厚みを、それぞれ変化させ 0 mm で n=3、80 mm で n=4、200 mm で n=5 の試料をそれぞれ照射して得られた結果を表 2 及び図 2 に示す。速中性子の量を変化させることで線量の読み取り値が変化した ($p < 2.2e-16$)。PE を追加しない 0 mm に比べて速中性子の量を減らした 80 mm の条件では線量の読み取り値が 2.8 ± 1.0 Gy から 6.1 ± 1.3 Gy へと倍程度増加したが ($p=2.2e-12$)、さらに速中性子の量を減らした 20 mm の条件では、 2.0 ± 0.8 Gy と逆に減少していることが示唆された ($p=0.08$ (一方、差の 95%信頼区間は 0.24 - 1.30

Gy となり同等であることが棄却された))。

3.3 得られた結果の解釈の課題

これらまでの検討では、中性子場での応答は混合 γ 線の線量で説明が付くと考えられており、PE を 200 mm 追加し速中性子を減らした結果との比較では、その結果と大きな矛盾を示さなかったが、PE を 80 mm 追加した照射ではガンマ線を一定にし速中性子量を減らすことで逆に線量が増加した。したがって、熱中性子等の別の要因が照射試料の指示線量に影響を与えている可能性が高い。しかし、熱中性子の影響は今回のこの結果からは解釈できないため、今後の課題とする。

4. 今後の研究予定

中性子フラックスを高めた場では実験の効率を上げると考えられるが、得られた結果の解釈には至らなかった。この理由として実験した場の特性把握に限界があることが考えられた。実験する場の放射線強度を上げることには成功しているので、放射線場の特性をより把握しやすいように重陽子ではなく陽子を加速させて中性子場を作り、その場の特性把握を進めると共に、その場を用いて実験を行い、結果の解釈の質を改善させる。

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : 16CV0005

課題名 : 中性子照射された歯のインビボ EPR 信号の測定と γ 線の寄与の検討

課題代表者 : 吉井裕

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. 井上一彦, 山口一郎他

福島第一原発事故により被災した牛の歯を用いた電子スピン共鳴法による線量測定 (予備的検討)

第 5 回福島第一原発事故による周辺生物への影響に関する勉強会, 東京都市大学, 8 月 3-4 日.

書籍の執筆

1. Ichiro Yamaguchi, Naoki Kunugita.

Fukushima Nuclear Disaster: Monitoring and Risk Assessment, Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences, Elsevier Wordmark, 26 December 2018..

ヒト骨髄由来幹細胞を用いた中性子線被ばく影響評価と防護剤効果 (16CV0006)

○中島徹夫^a、二宮康晴^a、丸山耕一^a、小川原 亮^a、須田充^a、根井充^a

a:放射線医学総合研究所

中性子被ばく影響は原子力災害での放射線影響ばかりでなく、宇宙滞在における影響因子としてその影響が懸念される。実際に国際宇宙ステーション内では中性子線の健康影響の寄与は高いと考えられている。我々はこれまで X 線や Fe 粒子線における被ばく影響を評価してきた。そしてマウスにおいて骨髄における放射線による小核形成や放射線誘導性の炎症にニンニク由来成分の 1 種 **DADS** の効果がみられることを明らかにしてきた。ここではヒトでの中性子線影響評価として骨髄由来幹細胞 (MSC) を用いて行なった結果を報告する。

(実験方法)

ヒト骨髄由来幹細胞 (TAKARA 社) を使用し、カバーガラスを入れた 35mm ディッシュに播種、1 日培養を行なった細胞を用いた。細胞ディッシュは照射 1 時間前に各処理試薬を入れた培養液に変えられた。中性子線照射には量研・放医研の NASBEE を用いた (Deuteron-Be 系)。ディッシュは周囲をパラフィルムでシールした状態で照射を行なった。照射後、放射化冷却後に培養室に戻し、培地交換を行ないさらに 2 日間培養したあと、エタノール固定、Hoechst33342 染色をし、形成された小核を評価した。また細胞生残数は 96well プレートに細胞を播種し、照射後、さらに 2 日間培養後、MTS 試薬 (Promega 社) を用いて評価した。

(結果・考察)

Deuteron—Be 系を用いた中性子線の影響を MSC に生じる小核形成で評価した。昨年度までに 0.5Gy の照射での評価を行なったが **DADS** の効果はなかったため、今年度は高線量による細胞生残数の変化の影響を含めて評価を行った。このため低線量域での評価を行ない、中性子線の細胞生残数への影響をみたところ 0.25Gy 以上の照射で細胞生存数の減少が観察された。本線量域では細胞生残数に関して **DADS**、あるいは同時に評価に用いた抗酸化剤 NAC、食品由来因子フェルラ酸には防護効果は観察されなかった。**DADS** による放射線による小核形成誘導に関しての抑制効果も見られなかった。さらに放射線による細胞生残数の変化のなかった 0.1Gy 照射においても小核形成誘導に関して **DADS** による防護効果は観察されなかった。中性子被ばくへの食品由来因子の防護効果は少なくとも高くはないと考えられる。

(謝辞)

本研究は科研費 「宇宙に生きる」 15H05935, 15H05944 の助成を受けたものです。

～報告書(課題番号:16CV0006)～

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号：16CV0006

課題名：硫黄化合物の放射線防護作用に関する研究

課題代表者：中島徹夫

学会発表（口頭発表、ポスター発表、講演等）

1. 中島徹夫、二宮康晴、丸山耕一、小川原 亮、須田充、根井充
ヒト骨髄由来幹細胞を用いた中性子線被ばく影響評価と防護剤効果
日本放射線影響学会第 61 回大会, 2018 年 11 月 7-9 日.

SOF 検出器を用いた NASBEE 照射場の熱中性子束分布測定

16CV0007

○馬場 健太郎^a、小川原 亮^b、須田 充^b、
濱野 毅^b、石川 正純^{a,c}

a:北海道大学大学院医理工学院、b:放射線医学総合研究所、

c:北海道大学大学院保健科学研究所

1. 研究の背景

NASBEE 装置は速中性子の生物影響を精査するために開発されたが、近年は BNCT に関する研究用として熱中性子照射の利用が増加傾向にある。当研究室では、光ファイバの先端にプラスチックシンチレータを取り付けた検出器(SOF 検出器; Scintillator with Optical Fiber Detector)^[1]を開発しており、この SOF 検出器を用いた NASBEE 中性子照射場における水ファントム内熱中性子束分布の詳細な測定を行ったので報告する。

2. 装置と方法

SOF 検出器は、シンチレータ内に ${}^6\text{LiF}$ を含むものと含まないプローブ 2 本を併置し、これらの差分をとることにより熱中性子のみを正確に評価可能であり、熱中性子束で 10^5 n/cm²/s から 10^{10} n/cm²/s までの 5 桁の範囲で線形性を実現している。水中における熱中性子プロファイルの測定を実施するにあたり、一次元駆動のアクチュエータを NASBEE 装置の照射ポートに直接取り付け、昇降架台に 30cm × 30cm × 30cm のアクリル製水槽を設置することにより、再現性の高い水中内熱中性子束分布測定システムを構築した。中性子線源と水面の距離(SSD; Source to Surface Distance)は昇降架台を上下させることにより任意に設定可能であり、中性子線源と検出器の距離(SCD; Source to Chamber Distance)を固定した状態で水平方向の熱中性子プロファイルを短時間で取得することが可能である。基本的な測定条件として、ビーム軸中心を原点位置(0 mm)とし、-100 mm から 100 mm の間を 10 mm 刻みで各測定点 10 秒間の測定を実施した。また、測定時のビームカレントを測定と同期して取得することにより、照射電荷量あたりの熱中性子束として評価した。深さ方向の熱中性子束プロファイルについては、水面(0 mm)から最大水深 200 mm となる範囲で 10 mm 間隔で SOF 検出器の設置位置を変化することにより取得した。

また、SOF 検出器による測定の妥当性を検証するために、粒子輸送モンテカルロコード Geant4を用いて NASBEE 照射場における水ファントム内の熱中性子束分布をシミュレーションにより取得した。

3. 結果と考察

図 1 に SSD 640 mm における熱中性子束プロファイルを示す。図 1(a)は p-Be 反応の中性子、図 1(b)は d-Be 反応の中性子であり、いずれも粒子加速エネルギーは 4MeV である。陽子を用いた場合、照射電荷量あたりの熱中性子束は水深 30 mm にて最大値 $38.17 \text{ n/cm}^2/\mu\text{C}$ であり、重陽子を用いた場合には水深 40 mm にて最大値 $150.23 \text{ n/cm}^2/\mu\text{C}$ であった。次に、図 2(a)にピーク深で規格化した深さ方向の熱中性子束分布に対する測定値とシミュレーションの比較を示す。重陽子を用いた場合のシミュレーション結果は実測結果と良く一致した。また、図 2(b)に示すように、d-Be 反応による中性子照射では、SSD=640, 690, 740 mm における水平方向の熱中性子束プロファイルでも測定とシミュレーションが非常によく一致する結果が得られ、d-Be 反応による中性子線照射に対する実測での熱中性子束分布情報とシミュレーションによる計算環境を整備することができた。

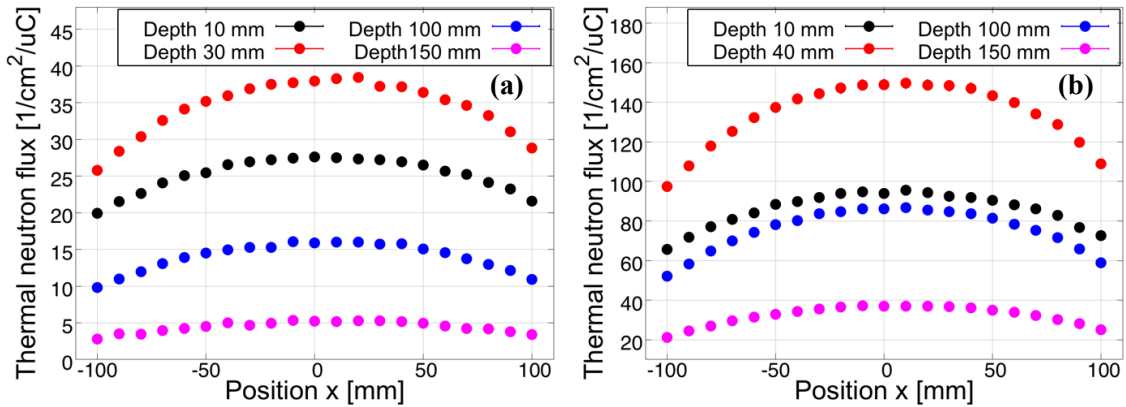


図 1. SSD 640 mm, Proton-Be 反応における熱中性子プロファイル(a)と SSD 640 mm, Deuteron-Be 反応における熱中性子プロファイル(b)

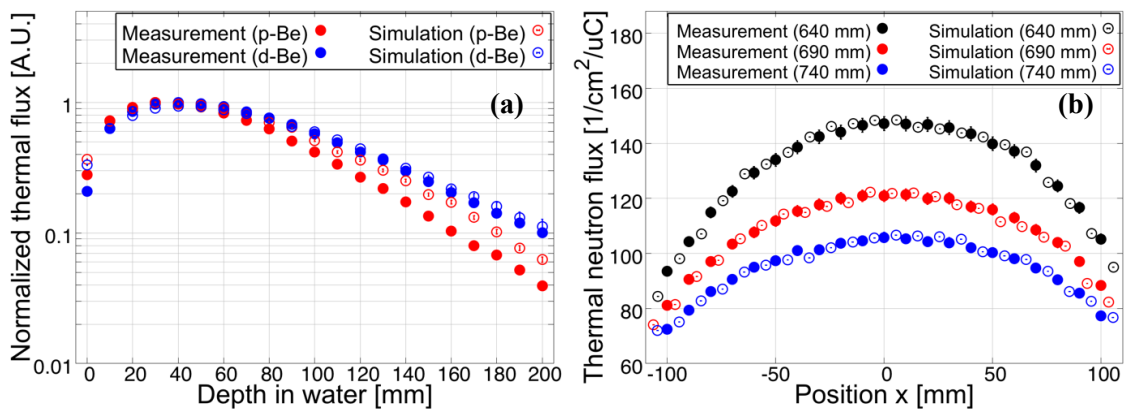


図 2. Proton-Be, Deuteron-Be 反応における深さ依存の熱中性子束の変化(a)と SSD 640, 690, 740 mm, Deuteron-Be 反応における水深 50 mm の熱中性子束プロファイル(b)

参考文献

- [1] M. Ishikawa, et al., Development of a wide-range paired scintillator with optical fiber neutron monitor for BNCT irradiation field study. *Nucl. Instrum. Meth. A* 551 (2005) 448-457.

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号：16CV0007

課題名：SOF 検出器による熱中性子のリアルタイム測定技術の開発

課題代表者：濱野毅

原著論文

1. 吉田峻規, 武田志乃, 及川将一, 上原章寛, 沼子千弥, 石原弘, 骨の 2 次元元素分析に適する粘着膜の検討, X 線分析の進歩, 50, 2019-03.
2. 近藤直紀, 鈴木享子, 吉富友恭, 及川将一, 武田志乃, マイクロ PIXE 分析を用いたサワガニ (*Geothelphusa dehaani*) の鰓における 銅の分布解析, 環境毒性学会誌, 20(2), 69 - 76, 2018-03.

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. 馬場 健太郎、石川 正純
BNCT 用加速器中性子源のための円柱型中性子スペクトロメータの開発
第 15 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2018.9.1-2.
2. 馬場 健太郎、石川 正純
乱数を用いた NASBEE 中性子照射場を再現する中性子線源生成手法の開発
第 15 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2018.9.1-2.

学位論文

1. 馬場 健太郎
Scintillator with Optical Fiber (SOF) 検出器を用いた中性子エネルギースペクトル測定技術の検討
北海道大学大学院医理工学院 (修士課程) .

中性子混合照射場評価のためのモニタ検出器の研究開発

17CV0009

○小川原 亮^a、馬場 健太郎^b、須田 充^a、萩原 拓也^a

濱野 毅^a、石川 正純^{b,c}

a:量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所、

b:北海道大学大学院医理工学院、c:北海道大学大学院保健科学研究院

1. 研究の背景と目的

研究では単一の検出器で速・熱中性子と γ 線を弁別可能なパルス波形弁別解析技術を、加速器直下で使用可能な Scintillator with optical fiber (SOF)検出器に実装することによって、混合照射場における各成分を同時にモニタ可能な検出器の研究開発が目的である。

SOF 検出器ではシンチレーション光を光ファイバによって輸送しているが、輸送光路のばらつきによって信号波形情報が欠損しパルス波形弁別が困難であるため先行研究による報告は少ない。本研究では近年開発された Graded-index 光ファイバを利用することで信号波形の欠損を抑制し、パルス波形弁別を可能とする今までにない新しい SOF 検出器の研究開発を行う。本研究では先ず、検出器開発のための NASBEE 中性子場の特性評価(熱中性子束、速中性子線量、 γ 線線量)を行う。

2. 装置と方法

NASBEE 中性子場は Boron neutron capture therapy (BNCT) に比べ出力できる熱中性子強度が小さいため、検出器開発において治療強度($>1.0 \times 10^9 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$)をカバーできていない。本年度は熱中性子強度増強を目指し、中性子源である ^9Be 標的近傍に検出器を設置可能なポリエチレン(PE)モデレータを開発した。本研究ではその新しい NASBEE 中性子場における速中性子と γ 線の線量、および熱中性子束の測定を行う。測定にはそれぞれの放射線に独立の感度を有する検出器を利用し、熱中性子束は金箔と Cd フィルタを用いて評価する。 γ 線線量は速中性子感度の低い Optically stimulated luminescence (OSL) 線量計を用いて評価し、速中性子線量は CR-39 固体飛跡検出器で評価する。CR-39 は 70°C の 7M NaOH を用いて 2 時間エッチングを行い、光学顕微鏡を用いてエッチピット密度を解析した。エッチピット密度と速中性子線量の関係は、昨年度の研究成果^[1]である電離箱を用いた速中性子線量の評価結果で校正した。

3. 結果と考察

図 1 に開発したモデレータのデザインと、検出器前方の PE モデレータの厚さを
 変化させた時の熱中性子束、相対的速中性子線量、 γ 線線量を示す。開発したモ
 デレータには側部に溝があり、そこからファイバ検出器の挿入が可能なデザインと
 なっている。図 1 に示す様に、PE モデレータ厚 15 - 60 mm の範囲で $1.0 \times 10^9 \text{ cm}^{-2}$
 s^{-1} 以上の熱中性子束を示した。また、最大の熱中性子束 $1.75 \times 10^9 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ (ビ
 ーム電流 $600 \mu\text{A}$) が得られる PE モデレータ厚は 30 mm であり、その時の速中性子
 線量と γ 線線量はそれぞれ 5.8 Gy/C と 6.9 Gy/C と得られた。これらの吸収線量は
 ${}^9\text{Be}$ 標的に照射したビーム電荷で規格化している。また、速中性子線量が γ 線線量
 より低い理由としては、PE に対する各線質の遮蔽効率が原因であると考えられる。
 今回開発、評価を行った PE モデレータを用いることで、治療強度の熱中性子束を
 照射する実験が可能となる。また、今までの NASBEE 中性子場では困難であった
 $10^{12} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ の熱中性子束を超える照射も可能となり、BNCT 関連の研究開発に大
 いに貢献できると考えられる。

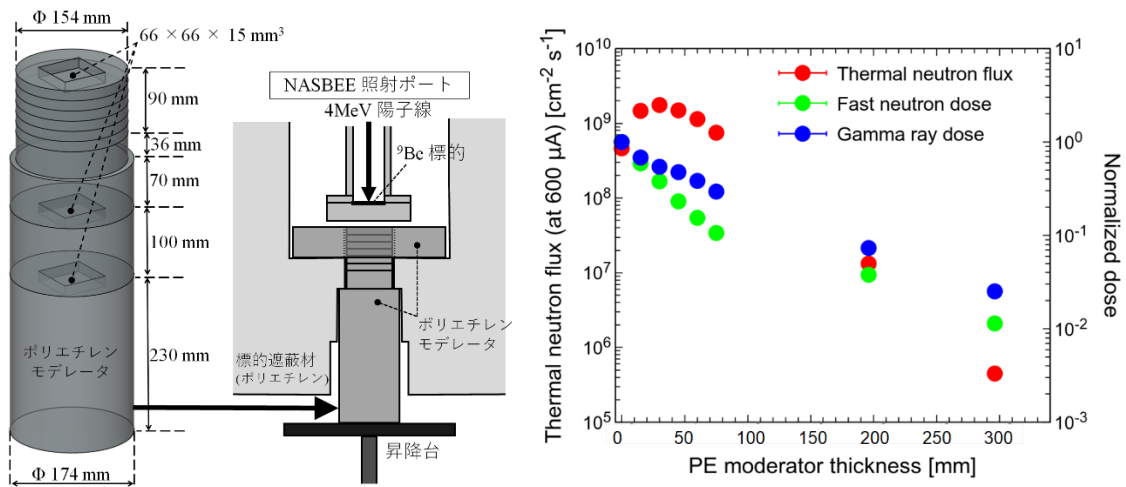


図 1. 新しいモデレータデザインと、開発したモデレータにおける熱中性子束、速中性子線量、 γ 線線量のポリエチレンモデレータ厚依存性。

参考文献

- [1] R. Ogawara, et al., DISCRIMINATION METHOD FOR GAMMA RAY DOSES IN NEUTRON FIELDS USING AN IONIZATION CHAMBER WITH ATTENUATION FILTERS. *Radiation Protection Dosimetry* (2019), pp. 1–5.

頭頸部腫瘍に対する科学的根拠に基づいた BNCT の確立

(18CV0011)

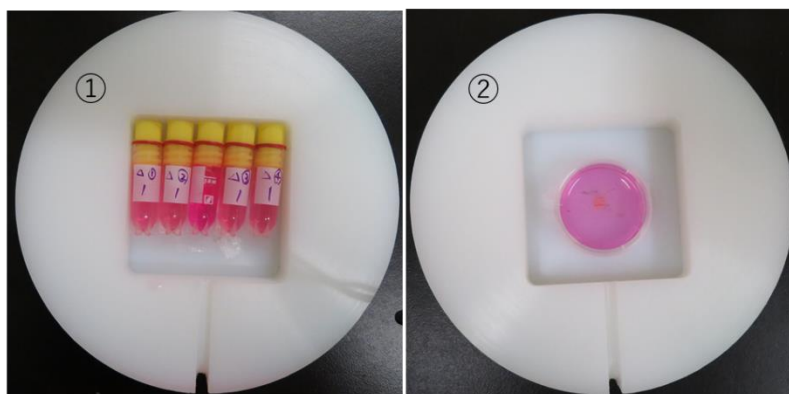
○井川 和代^a、王 碩^a、佐々木 朗^a、伊原木 聰一郎^a、富田 秀太^a、市川 康明^a、
濱野 毅^b、須田 充^b、小川原 亮^b、
a: 岡山大学、 b:放射線医学総合研究所

【背景】頭頸部とは鎖骨から上で頭の中、眼、および頸椎を除く領域全体を示し、呼吸、食物摂取といった生命維持に欠かせない機能や、会話や聞く・見るといったコミュニケーションに関する機能を有する。頭頸部腫瘍の治療は、早期の場合、小範囲の腫瘍切除や放射線が主流で治癒率も良好で術後の障害も少ないことが報告されている。一方、進行した頭頸部がんの場合には重要な器官を含めた大きな切除が必要となり、重大な機能障害が生じ、外見的にも変形や傷跡が目立ち手術後の生活の質は大きく損なわれるため、手術以外の治療法が期待されている。近年、低侵襲がん治療としてホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の治験が頭頸部がんに対して行われており、機能温存治療として期待されている。したがって、頭頸部領域は部位、組織型が種々異なる特徴を有するため、頭頸部領域における BNCT の最適条件を評価するシステムの必要性が求められる。

【目的】臨床プロトコルの最適化をはかるため、頭頸部領域における各種細胞において BNCT の感受性を評価するシステムを構築する。

【方法】中性子照射システムでは、生物実験を実施は限られているため、照射後の評価が簡便であることが必須となる。そこで、今年度はコロニー形成能と細胞数における比較検討を行った。ヒト舌由来の扁平上

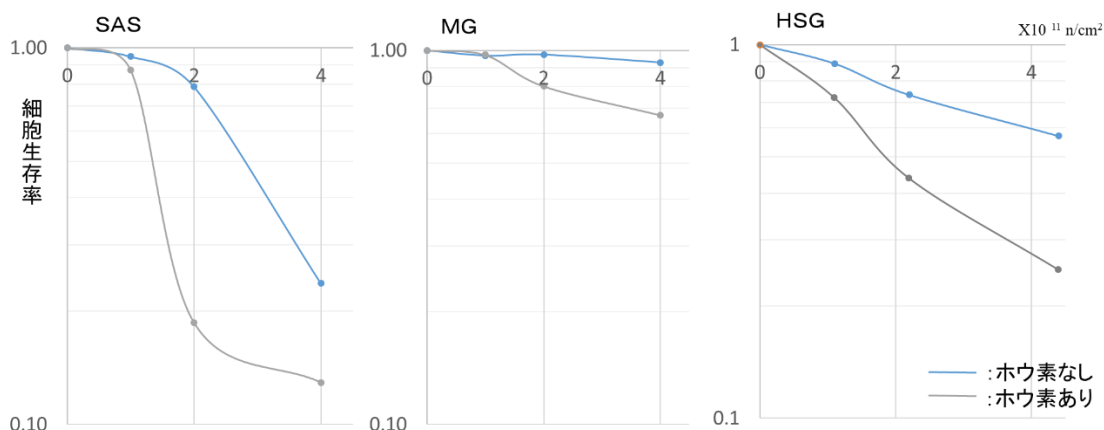
照射方法



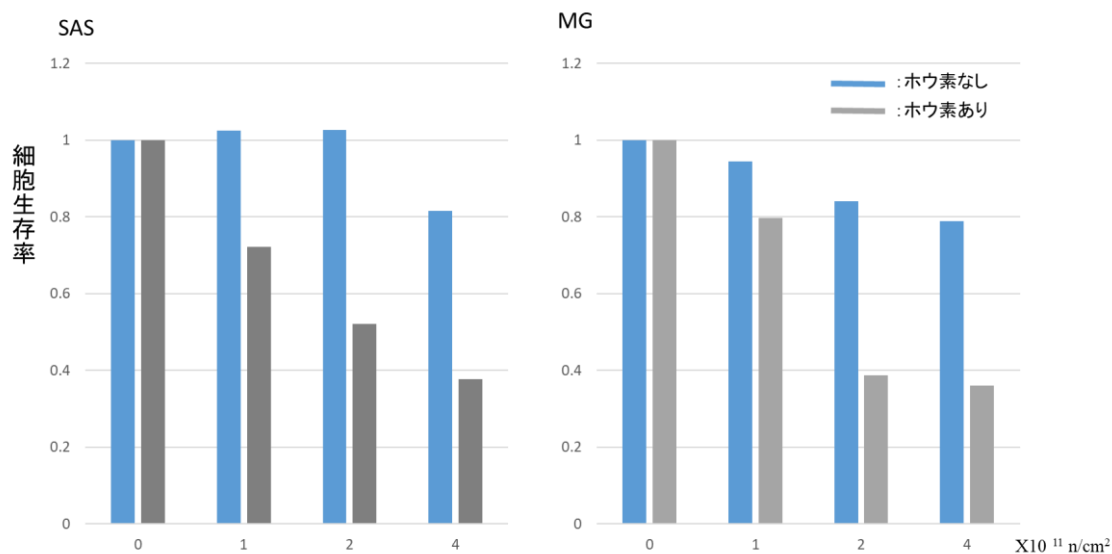
皮がん (SAS)、ヒト骨肉腫 (MG-63)、ヒト唾液腺がん (HSG) の細胞株を用いて、ホウ素 (B^{10} -BPA, Katchem) を添加して 2 時間後に熱中性子 ($0, 1, 2, 4, \times 10^{11} \text{ n/cm}^2$) を照射した。①細胞回収後、浮遊状態で熱中性子を照射し、コロニー形成能で評価する方法と②dish に播種した状態で熱中性子を照射し、細胞数を計測する方法を用いて比較検討した。

～報告書(課題番号:18CV0011)～

【結果と考察】 3種類のヒト口腔がんを用いて従来のコロニー形成能でホウ素中性子反応を評価したところ、どの細胞においても熱中性子量が多くなるにつれて細胞生存率は低下した。しかしながら、細胞種によりホウ素中性子感受性は異なり、SAS, HSG, MGの順となった。



また、細胞数計測による評価においてもコロニー形成能同様、熱中性子量が高くなるにつれ細胞生存率は低下した。



数年前までは中性子照射施設が原子炉施設であったこと、また照射場が限られていることから、照射条件の最適化に関する研究報告は少ない。今年度は、臨床プロトコルの最適化をはかるため加速器の垂直ビームの特徴を生かした細胞照射システムを構築した。コロニー形成能の判断が難しい細胞株においても本システムを用いることによりBNCTの可能性について評価できることがわかった。放射線耐性がんや薬剤耐性がんに対するBNCTが期待されるため、来年度は頭頸部領域の耐性がんと腫瘍周囲における正常細胞の影響に対して検討を行う。

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : 18CV0011

課題名 : 頭頸部腫瘍に対する科学的根拠に基づいた BNCT の確立

課題代表者 : 濱野毅

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. jiatong Li et al

in vitro Evaluation system for accelerator based BNCT

第 15 回日本中性子捕捉療法学会 学術大会, 2018 年 9 月 1 日-2 日.

2. 井川和代 他

加速器 BNCT における頭頸部癌スクリーニングシステムの構築

第 63 回日本口腔外科学会, 2018 年 11 月 2 日-4 日.

BNCT 照射場の特性評価を目的とした中性子検出器の開発

18CV0013

○渡辺賢一^a、石川諒尚^a、山崎淳^a、吉橋幸子^a、瓜谷章^a、小川原亮^b、須田充^b、濱野毅^b

a: 名古屋大学、b: 放射線医学総合研究所

研究の目的 近年注目を集めているホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy : BNCT) は中性子を用いた放射線治療の一つである。BNCT 中性子場は、熱外中性子を主たる成分としていることと、 10^9 n/cm²/s という非常に高い中性子束を有しているというのが特徴的である。近年、申請者らの研究グループで開発を進めている新しい中性子用シンチレータである Eu:LiCaAlF₆ を用いた光ファイバ型中性子検出器は、中性子ピークを示し高い出力安定性を示すことに加え、高いガンマ線抑制能力、 10^9 n/cm²/s という高い中性子束領域での出力直線性が示され、BNCT 中性子照射場評価用の検出器として期待されている。しかしながら、これらを実用に繋げるためには、信頼性の評価、検出感度の校正法の検討、具体的な運用方法の検討等、いくつかの未実施の検討項目が残されている。

以上のことから、本研究課題では Eu:LiCaAlF₆ シンチレータを用いた光ファイバ型中性子検出器の実用化に向けた検討を進めることを目的とする。

実験 静電加速器中性子源 NASBEE において光ファイバ型中性子検出器の応答評価試験を行った。タンデム加速器で加速した 4 MeV の陽子を Be ターゲットに照射し中性子発生を行った。今回用いた陽子電流の最大値は 600 μ A であった。NASBEE では、ターゲット周辺をポリエチレン遮蔽材で覆った状態で試験を実施可能である。ポリエチレン遮蔽体には、中性子ビーム引き出し用の貫通孔が設けてある。今回、この貫通孔に、さらにポリエチレン減速材を設置し、その内部に光ファイバ型中性子検出器の有感部を設置した。また、そのポリエチレン減速材中の深度や陽子電流を変化させることで中性子束強度を変化させ、中性子検出器の出力直線性の評価を行った。各々の位置での中性子束は、金箔の放射化法により評価し、中性子束が陽子電流に対して比例すると仮定した。光ファイバ型中性子には、小片化した Eu:LiCaAlF₆ および LiF/Eu:CaF₂ シンチレータを光ファイバ先端に配したものをを用いている。これら小片シンチレータの質量を制御することで中性子感度を変化させた。小片シンチレータの周囲に、反射材として BaSO₄ 粉末を塗布し、さらに熱収縮チューブにより遮光および光ファイバ・シンチレータ素子の保護を行っている。光ファイバのもう一方の先端を光電子増倍管に接続し、光電子増倍管の信号をデジタル MCA にて信号処理した。

結果と考察 我々の開発している光ファイバ型中性子検出器は、信号波高分布中に ${}^6\text{Li}(n,t)\alpha$ 反応に対応するピークが形成されるため、その感度をシンチレータ中に含有される ${}^6\text{Li}$ の原子数により制御することができる。 ${}^6\text{Li}$ 含有濃度の異なる Eu:LiCaAlF_6 および LiF/Eu:CaF_2 シンチレータを用い、さらにこれらに含まれる ${}^6\text{Li}$ 同位体比およびシンチレータ自体の質量をコントロールすることで、感度の異なる中性子検出器を作製した。Fig. 1 に作製した 3 個の検出器の計数率と照射した中性子束の関係を示す。数 10 kcps の計数率まで出力線形性が保てていることが確認でき、複数の検出器を組み合わせることで、数桁におよぶ広いダイナミックレンジを確保できることがわかる。

感度の異なる検出器を組み合わせることでダイナミックレンジは拡大できるが、個々の中性子検出器の許容最大計数率を改善することでもダイナミックレンジを拡大できる。高計数率時には、信号のパイルアップにより信号波高値にひずみが生じることに加え、数え落としが問題となり、計数率が飽和傾向を示す。これらに対するオンライン補正法を、今回用いているデジタル MCA に対して適用することで、出力線形性の改善を試みた。Fig. 2 において中性子束と計数率の関係が、補正の有無でどう変化するかを比較した。補正を施すことで、100 kcps を超える領域まで、出力線形性が確保できることが確認され、今回実装した補正法の有用性が示された。

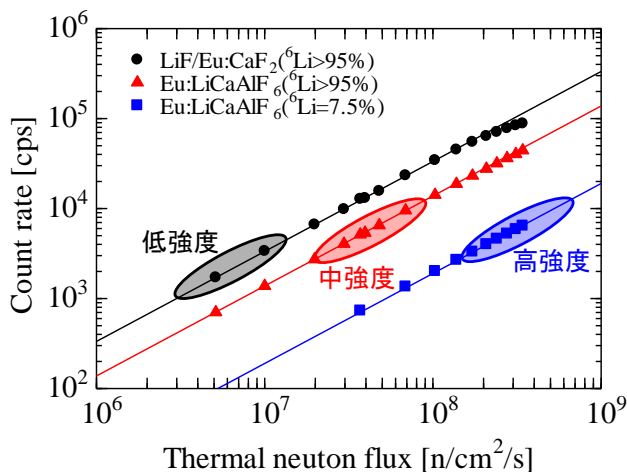


Fig. 1 Relation between neutron flux and count rate for various sensitivity

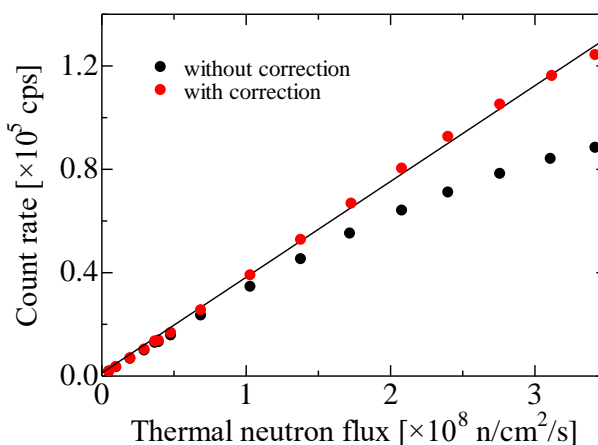


Fig. 2 Relation between neutron flux and count rate with and without correction.

参考文献

[1] A. Ishikawa, A. Yamazaki, K. Watanabe, S. Yoshihashi, A. Uritani, K. Fukuda, A. Koike, R. Ogawara, M. Suda, T. Hamano, Sensitivity and linearity of optical fiber-based neutron detectors using small ${}^6\text{Li}$ -based scintillators, *Nucl. Inst. Methods Phys. Res. A*, in press.

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : 18CV0013

課題名 : BNCT 照射場の特性評価を目的とした中性子検出器の開発

課題代表者 : 濱野毅

原著論文

1. Akihisa Ishikawa, Atsushi Yamazaki, Kenichi Watanabe, Sachiko Yoshihashi, Akira Uritani, Kentaro Fukuda, Akifumi Koike, Ryo Ogawara, Mitsuru Suda, Tsuyoshi Hamano
Sensitivity and linearity of optical fiber-based neutron detectors using small ^6Li -based scintillators, Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, in press,
<https://doi.org/10.1016/j.nima.2018.11.120>, 4 December 2018.

施設共用関連課題

デジタル回路用耐ソフトウェアラッチの耐放射線性能比較

(2017-008)

○難波 一輝

千葉大学

ソフトウェアは宇宙線由来の高エネルギー中性線など主に放射線のVLSIへの衝突に起因する一時的な故障であり，中性子線がトランジスタに衝突したとき核反応により正孔と電子が生じ，その結果，過渡電流が発生する．その結果，メモリやフリップフロップなどの記憶素子に記憶した値が誤って反転することがある[1]．近年のVLSIの高集積化，低電力化に伴い，ソフトウェアの問題は深刻化している．このような観点から，多くの研究者によって耐ソフトウェアラッチ回路が提案されてきた．これらの研究においては，実際のデバイスによって評価を行うことが望ましいが，シミュレーションだけで評価が行われていることも少なくない．

従来著者らは耐ソフトウェア性ラッチ回路の性能を検証するために通常のラッチと従来の耐ソフトウェア性ラッチ回路の1種であるDICE (Dual interlocked Storage Cell) [2] に対し，中性子線照射実験を行った[3]．この実験によって通常のラッチにおいて放射線に起因するソフトウェアが発生していることと，DICEは耐ソフトウェア性を有することを確認した．しかしこの実験においては電源電圧を3.3Vに固定していた．

本実験では，電源電圧と耐ソフトウェア性の関係を実証するため，電源電圧が1.8Vである場合について中性子線照射実験を行った．その結果，電源電圧を下げることにより，耐ソフトウェア性を有さない通常ラッチにおけるエラー発生率が約2倍に増えていることを確認した．一方，DICEにおいては一切エラーの発生を観測されなかった．

参考文献

- [1] 半導体信頼性技術小委員会，“JEITA EDR-4705A ソフトエラー試験ガイドライン，” 電子情報技術産業協会，2015.
- [2] T. Calin, M. Nicolaidis and R. Velazco, “Upset hardened memory design for submicron CMOS technology,” IEEE Trans. Nuclear Sci., Vol.43, No.6, pp.2874--2878, Dec., 1996.
- [3] 上野，難波，“耐ソフトウェア性ラッチ回路に対する中性子線照射実験の調査と評価，” 信学技報，FIIS，2017年6月．

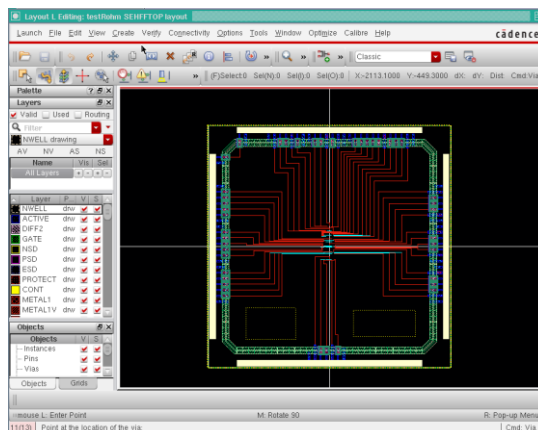


図 1. 照射対象デバイスのレイアウト
[3] および本実験で使用

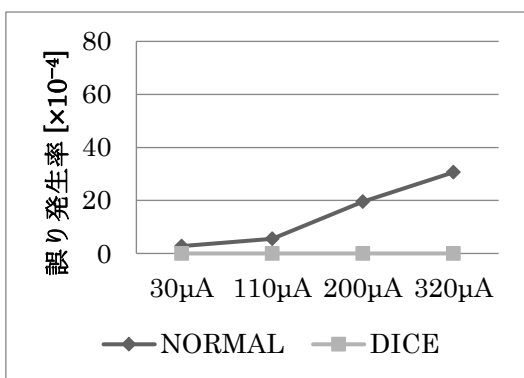


図 1. 誤り発生率 ($V_{DD} = 3.3\text{V}$)[3]

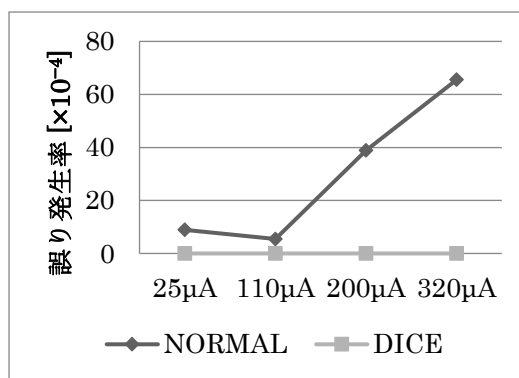


図 2. 誤り発生率 ($V_{DD} = 1.8\text{V}$)

～報告書(課題番号:2017-008)～

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : 2017-008

課題名 : デジタル回路用耐ソフトエラーラッチの耐放射線性能比較

課題代表者 : 難波一輝

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. 難波 一輝, 上野 弘貴

異なる電源電圧に対する耐ソフトエラー性ラッチ回路への中性子線照射実験
電子情報通信 機能集積情報システム研究会, 2019/3/8.

歯質および粘膜中に局在する外来金属元素の微小スケールでの元素分布 2018-001

○宇尾 基弘^a、松井七生子^a

a:東京医科歯科大学

フッ化ジアミン銀(SDF)水溶液は塗布により、フッ素や銀が歯質に吸着して抗菌性や抗う蝕(虫歯)性、知覚過敏症の抑制などが期待される薬剤で、簡便な処置で多様な効果が得られることから、特に治療が困難な小児のう蝕治療などに効果を示すとされている。しかしながら、その歯質への薬剤浸透状況、特に深さ方向の濃度変化については未だ明らかになっていない所が多い。本研究では種々の条件で象牙質に塗布した SDF の主成分 (Ag, F) の象牙質断面での元素分布をマイクロ PIXE により計測し、SDF 塗布条件や塗布後経過時間と内部浸透挙動の関連を評価した。

実験では牛歯象牙質表面を平滑に研磨した試料を用い、一部試料については EDTA 溶液により脱灰した後、SDF 溶液(サホライド液歯科用 38%、ビーブランドメディコ)を通常に従って塗布し、最大 1 年まで 37°C の湿潤環境で保持した。その後、試料を樹脂包埋し、縦断面を露出するよう数十 μm 厚に薄切して、マイクロ PIXE 分析に供した。分析対象元素は SDF 由来の Ag, F および歯質由来の Ca, S の分布を評価した。F については即発 γ 線(110 keV)による検出を試みた。

右図は EDTA 脱灰(30 分)後に SDF を塗布し、2 週間保持後の象牙質の深さ方向の元素濃度断面プロファイルを示す。両矢印で示す表面約 100 μm で脱灰により Ca 濃度の低下が認められる。Ag はその脱灰層底部に高濃度に存在し、内部に向かって徐々に濃度が低下していることが分かった。Ag の高濃度域は目視で着色が観察される領域と近似していた。F の即発 γ 線も微弱ながら検出され、脱灰層底部から内部に濃度が緩やかに低下していることが認められた。Ag, F の浸透は象牙質表面から約 1mm と比較的深部まで到達しており、SDF の効果が象牙質内部にも期待できると推測された。

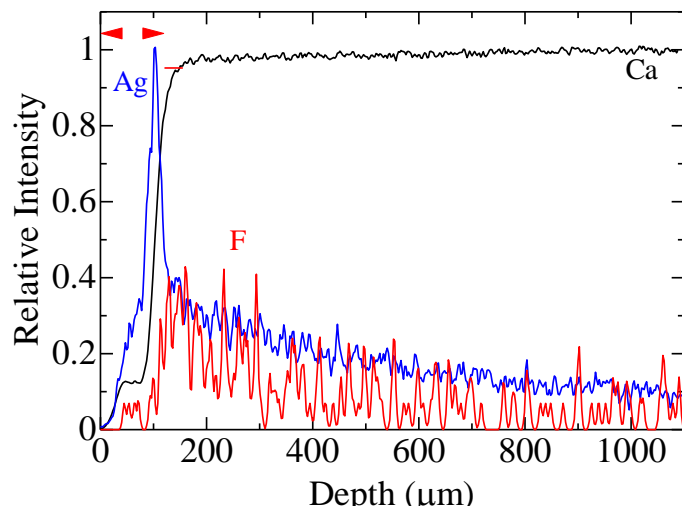


図 象牙質断面での深さ方向元素プロファイル

EDTA 脱灰条件および SDF 塗布後経過時間により Ag および F の深さ方向の浸透挙動に違いが認められ、今後の精査によりマイクロ PIXE による元素分布評価が適切な SDF 処理条件の策定に可能になると考えられた。

～報告書(課題番号:2018-001)～

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : 2018-001

課題名 : 歯質および粘膜中に局在する外来金属元素の微小スケールでの元素分布

課題代表者 : 宇尾基弘

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. Mahmoud Sayed , Naoko Matsui , Toru Nikaido , Motohiro Uo , Masakazu Oikawa ,
Michael F. Burrow , Junji Tagami
Sound/Demineralized Dentin after SDF application
97th IADR General Session, 2019/6/20.

BNCT 用中性子モニターの開発

(2018-003)

○赤堀 清崇○

住友重機械工業株式会社

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) とは、ホウ素と熱中性子の捕獲反応を利用してがん細胞へ選択的にダメージを与える放射線治療の一種である。BNCT では、中性子ビームを患者に照射するため、中性子のリアルタイム計測技術が強く望まれている[1]。住友重機械工業 (株) では、BNCT 照射装置に組込めるリアルタイム中性子モニターを開発している[2]。図 1 に示すように、パルスのパイルアップを低減するために、光電子増倍管 (PMT) からの信号を直接読み出し回路に入力する構成をとっている。しかし、PMT と読み出し回路の距離が遠くなるとノイズが増大し、検出信号とノイズを見分けることが難しくなる。そこで今回、光電子増倍管の後段に前置増幅器を入れてノイズ対策を施した。

PMT モジュールとして浜松ホトニクス社製の H10723 を使用した。このモジュールは、PMT と低雑音アンプを内蔵しており、正極性の電圧出力となる。H10723 からの信号に対応するために、読み出し回路に内蔵されている field programmable gate array コードおよびパルス波高スペクトル解析ソフトウェアを変更した。開発した測定系の中性子測定性能を確認するために、NASBEE の陽子ビームモードで生成された高速中性子をポリエチレンモデレータで減速し、約 $10^7 \text{n/cm}^2/\text{s}$ の熱中性子場に検出器先端を配置して照射した。PMT モジュールと読み出し装置は NASBEE 照射室に設置されている BNC 配線板を通して繋がった。また、40cm の BNC ケーブルで直接繋げて照射し、両セットアップでパルス波高スペクトルを比較した。

BNC 配線板を通したセットアップでは、バックグラウンドとして定常的に数 mV 程度の RF ノイズが確認された。前置増幅器を使用しなかった従来の測定では、検出信号の V_{pp} は 10mV 以下であり、ノイズによる波高値と中性子検出による波高値を弁別できなかった。今回、前置増幅器を入れたことで信号レベルが 80mV 程度となり、

図 2 に示すように良好なパルス波高スペクトルを得ることができた。ピークのエネルギー分解能も従来方式と同等の結果を得られた。しかし、ノイズレベルは施設ごとに異なるため、増幅率の引き上げが必要と考える。

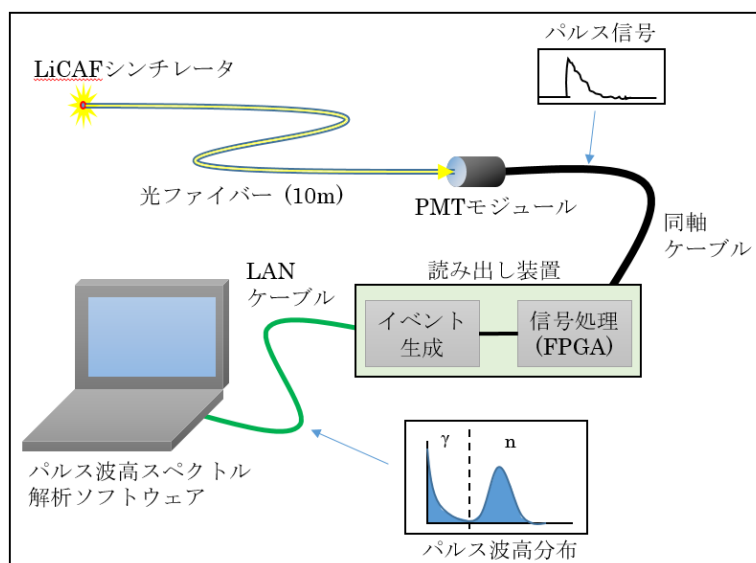


図 1 LiCAF シンチレータを用いたリアルタイム中性子モニターの概要

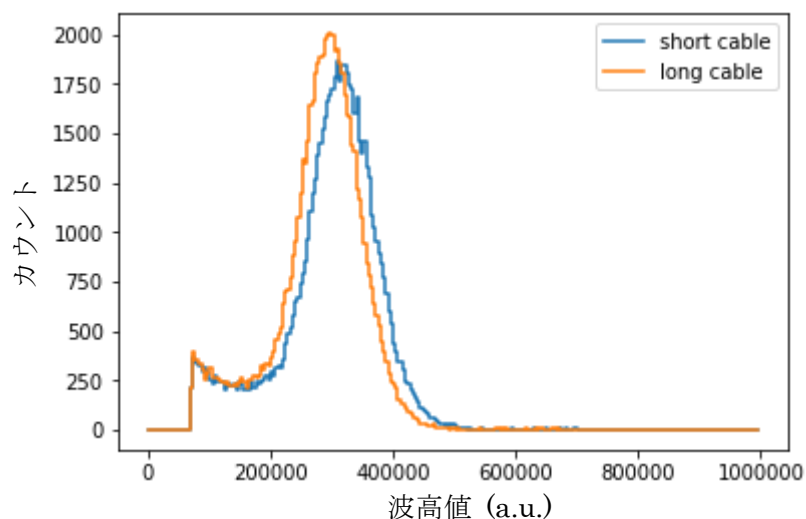


図 2 40cm の同軸ケーブル (short cable) と NASBEE の BNC 配線板 (long cable) を使って得られたパルス波高スペクトルの比較。

参考文献

- [1] K. Watanabe, Y. Kawabata, *et. al.*, Development of an optical fiber type detector using a Eu:LiCaAlF₆ scintillator for neutron monitoring in boron neutron capture therapy, *Nucl. Instr. And Meth. A*, 802 (2015) 1-4.
- [2] K. Akabori and Y. Aoki, BNCT 用リアルタイム中性子モニタの開発, *BIO Clinica*, 34 (2019) 43-48.

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : 2018-003

課題名 : BNCT 用中性子モニターの開発

課題代表者 : 赤堀清崇

原著論文

1. 赤堀清崇、青木康

BNCT 用リアルタイム中性子モニタの開発, BIO Clinica, 34, 43-48, 2019 年 4 月..

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. K. Akabori and H. Tanaka

A real-time neutron monitor for BNCT

ICNCT18, 2018/10/28.

熱蛍光ガラス材料の中性子に対する応答性評価

2018-006

○河村一朗^a, 川本弘樹^a, 藤本裕^a, 越水正典^a, 岡田豪^b, 古場裕介^c, 小川原亮^c,
柳田健之^d, 浅井圭介^a

a: 東北大学、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

【緒言】ガラス材料は、化学的耐性、加工性、および光学的品質に優れる点のみならず、製造コストの低廉さゆえに、幅広い分野で多用される。その中でも、我々は原子炉施設の¹⁰B含有ホウ酸塩系ガラスに注目し、中性子検出ガラスへの応用を企図した。本研究では、天然のホウ素(nB), ¹⁰B, および¹¹Bを用いたTb³⁺添加CaO-Al₂O₃-B₂O₃ガラスを作製し、X線、重粒子線、および中性子線照射後の熱蛍光特性を調べた。

【実験方法】CaCO₃(4N), Al₂O₃(4N), H₃BO₃(4N), およびTb₄O₇(4N)の粉末を量論比で混合後、アルミナ坩堝中で電気炉内(1100°C)で加熱・熔融後、ステンレス板で急冷することで、ガラス試料を作製した。また、¹¹B濃縮H₃BO₃(¹¹B>99.0%)および¹⁰B濃縮H₃BO₃(¹⁰B>96.0%)含有試料も同様に作製した。こうして得られたガラスに、X線、重粒子線(HIMAC), および中性子線(NASBEE)を照射し、その後の熱蛍光グロー曲線を測定した。

【結果・考察】図1に、nBおよび¹⁰Bを用いたガラスにおける重粒子線照射後の熱蛍光グロー曲線を示す。双方で約380 Kにピークを確認した。この結果は、X線照射後と同様であった。図2に、¹¹Bおよび¹⁰Bを用いたガラスにおける中性子線照射後の熱蛍光グロー曲線を示す(照射して48時間経過後に測定した)。双方で414 Kと549 Kにピークが確認された。また、発光強度は、¹¹Bガラスよりも¹⁰Bガラスの方が大きかった(414 Kで約8倍、549 Kで約26倍)。この結果から、中性子線照射後の熱蛍光特性は、¹¹Bガラスと¹⁰Bガラスで大きく異なることが分かった。また、当該ガラスは、低温側での熱蛍光ピークでより大きい発光強度を示した。これには、中性子計測材料への応用が期待される。

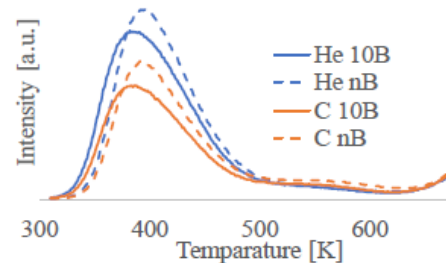


図1 重粒子線照射後の熱蛍光グロー曲線

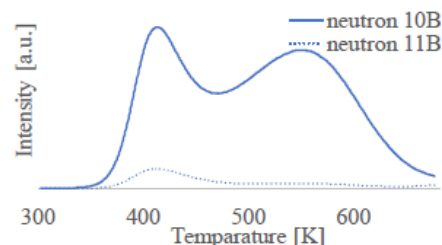


図2 中性子照射 (10^{11} cm^{-2}) の熱蛍光グロー曲線

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : 2018-006

課題名 : 熱蛍光ガラス材料の中性子に対する応答性評価

課題代表者 : 越水正典

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. 河村 一朗, 川本 弘樹, 加賀 美佳, 藤本 裕, 越水 正典, 岡田 豪, 古場 裕介, 小川 原亮, 柳田 健之, 浅井 圭介
希土類を添加した CaO-Al₂O₃-B₂O₃ ガラスにおける X 線, 重粒子線, および中性子線照射後の熱蛍光
第 57 回セラミックス基礎科学討論会, 2019 年 1 月 16-17 日.
2. 河村 一朗, 川本 弘樹, 藤本 裕, 越水 正典, 岡田 豪, 古場 裕介, 小川 原亮, 柳田 健之, 浅井 圭介
中性子線照射による Tb³⁺ ドープ CaO-Al₂O₃-B₂O₃ ガラスの熱蛍光特性
第 66 回応用物理学会春季学術講演会, 2019 年 3 月 9-12 日.
3. 河村 一朗・川本 弘樹・藤本 裕・越水 正典・浅井 圭介・岡田 豪・柳田 健之・古場 裕介・小川 原亮
Tb³⁺ ドープ CaO-Al₂O₃-B₂O₃ ガラスにおける X 線, 重粒子線, および中性子線照射後の熱蛍光
日本セラミックス協会 2019 年年会, 2019 年 3 月 24-26 日.

BGaN 化合物半導体の中性子検出特性の基礎評価

2018-007

○中野 貴之

静岡大学学術院工学領域

B 原子を含有する化合物半導体は中性子検出素子として利用できる可能性を持っており、新規半導体材料である $B_xGa_{1-x}N$ を中性子検出半導体として利用することを提案し開発を進めている[1]。BGaN は III 族窒化物半導体材料であり、BN と GaN の混晶半導体であり格子定数や安定結晶構造の違いから高品質な結晶作製が大きな課題となっている。近年の研究により、BGaN 結晶成長中において表面吸着した原子の脱離温度が BN や GaN と比べて低いことが明らかとなっており、結晶成長温度の低温化により結晶成長の高品質化を実現している。本研究では、作製した BGaN 結晶を用いた中性子検出デバイスを作製し、中性子検出特性を評価することで結晶性や B 含有量による検出特性の評価を実施した。

BGaN 結晶成長には有機金属気相エピタキシー(MOVPE)法を用いて、p 型 GaN テンプレート上に成長温度 1010～1070℃で BN モル分率 1～1.5%の BGaN 層を約 2～10 μm 成長させた。作製した結晶を用いてデバイスプロセスを行うことで、BGaN-pin ダイオードを作製し中性子検出特性評価を実施した。作製した BGaN-pin ダイオードの構造を図 1 に示す。中性子照射実験においては放射線医学総合研究所中性子発生用加速器システム(NASBEE)にて、各デバイスへの照射を実施した。

1040℃で成長した 5 μm -BGaN 検出器に、中性子束フラックス： $(1.75 \pm 0.13) \times 10^9 / \text{cm}^2/\text{s}$ にて 2 時間照射を行った際の検出信号を図 2 に示す。図中の赤枠で示した領域に中性子検出由来と考えられる検出信号を得た。 α 線照射実験における 2.3 MeV の α 線測定時の検出ピーク位置と同程度の検出チャンネルと信号立上り時間であることから、B 原子の中性子捕獲反応により発生した α 線(1.47 MeV)と Li 粒子(0.84 MeV)の荷電粒子を検出していることが示唆された。検出効率は、約 $6.86 \times 10^{-5} \%$ であり、十分な検出効率を得ることはできなかった。更に、1010℃にて作製した 7.3 μm -BGaN を用いて特性を評価したところ検出効率は $1.18 \times 10^{-3} \%$ となった。膜厚の増加による B 含有率の向上と、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応による生成される荷電粒子の飛程が約 5 μm であることが検出効率の向上に大きく影響したと考えられる。しかしながら、PHITS を用いた放射線検出シミュレーションと比較すると理論値よりも 3 桁程度低い値となっており、BGaN 検出器における検出メカニズムの解析が重要な課題として挙げられる。

また、素子を取り換えて測定を行った場合に、照射回数を増すごとにノイズ信号が増えることが確認された。検出器とプリアンプを接続する LIMO ケーブルなどが放射化しており、周辺回路の劣化が原因として考えられる。素子単体のみならず中性子検出システムとしての開発が今後の課題であり、2019 年度において B GaN デバイスの性能特性評価を実施すると同時に、周辺回路の中性子照射による影響などを評価することで中性子イメージングセンサーに向けた中性子検出システムの構築を行う予定である。

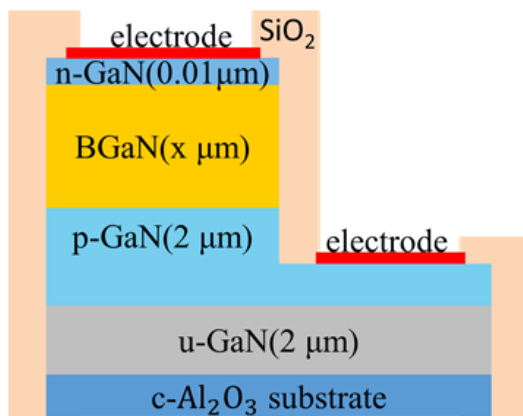


図1、B GaN-pinダイオードの構造図

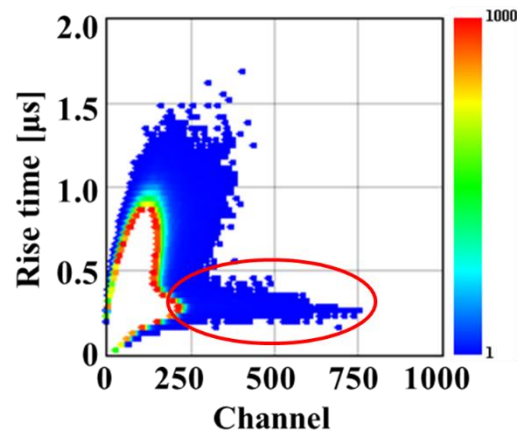


図2、5 μm-B GaN pinダイオードにて検出した中性子エネルギースペクトル

参考文献

- [1] K. Atsumi, T. Nakano, *et al.*, “Neutron detection using boron gallium nitride semiconductor material”, APL Mater. 2 (2014) 032106

～報告書(課題番号:2018-007)～

平成 30 年度研究成果一覧

課題番号 : 2018-007

課題名 : B GaN 化合物半導体の中性子検出特性の基礎評価

課題代表者 : 中野貴之

学会発表 (口頭発表、ポスター発表、講演等)

1. 高橋 祐吏, 丸山 貴之, 山田 夏暉, 江原 一司, 太田 悠人, 中川 央也, 宇佐美 茂佳, 本田 善央, 天野 浩, 小島 一信, 秩父 重英, 井上 翼, 青木 徹, 中野 貴之
中性子イメージングセンサーに向けた B GaN 半導体検出器の開発
第 66 回応用物理学会春季学術講演会, 2019 年 3 月 9 - 12 日.

《平成 30 年度 共用施設(PASTA&SPICE、NASBEE、X/γ線照射装置)成果報告書 編集事務局》

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所

物理工学部 静電加速器運転室

石川 剛弘、三浦 厚

事務局連絡先 e-mail: infopixe@qst.go.jp

ホームページ <http://www.nirs.qst.go.jp>

《編集発行》

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所

物理工学部 静電加速器運転室

〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1

TEL: 043-206-3031 FAX: 043-255-3192

平成 30 年度 共用施設(PASTA&SPICE、NASBEE、X/γ線照射装置)

成果報告書

2019 年 12 月発行

印刷 (株)エイ・エフ・エイ

©2019 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

Printed in Japan

QST-M-22

