

QST-R-17
HIMAC-148

2019 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

2019 Annual Report of the
Research Project with Heavy Ions
at NIRS-HIMAC

2020 年 11 月
November, 2020

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

2019 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、2019 年度 HIMAC 共同利用報告書を発刊することとなりました。

新機構への移行に伴い、共同利用旅費に関して大変厳しい状況にありながらも、順調に共同利用研究が実施されたことは、HIMAC 共同利用研究推進室の多大なご尽力と、共同利用研究者の皆様の深いご理解によるものであり、課題採択評価部会委員を代表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。

2019 年度は、外部の共同利用研究員の登録数が 704 名、所内参加者は 122 名、また、その内外国人ユーザーの数が 158 名と多く、国際的にも開かれた研究所として学術研究の拠点としての役割を担っています。国内では 2018 年 10 月に治療を開始した大阪重粒子線センターを含め、既に 6 施設の重粒子線治療施設が治療を開始しています。このような状況の中で、HIMAC の共同利用研究は重粒子線がん治療の研究拠点としてますます重要であり、またそれに関連した研究者の育成のため更に発展されることを祈念致します。

2019 年度 HIMAC 共同利用運営委員会 課題採択評価部会・委員

秋山秋梅

2019年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況

Operation of HIMAC in 2019

加速器エンジニアリング(AEC)

甲斐 聡、近藤貴律、川島 祐洋

Abstract

The operation time of HIMAC during FY 2019 totaled 5861 hours. The upper and lower rings supplied the beams to the users for 4920hours and 2688hours respectively. The unscheduled breakdown was 60hours in total.

2019 年度の HIMAC の運転状況は以下のとおりである。2019 年度入射器および主加速器運転状況を図 1 に、2019 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 5982 時間で、シンクロトロンへの供給は 5861 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 457 時間供給を行っている。シンクロトロンへの供給と中エネルギーコースでの実験はタイムシェアリング運転により並行して行われている。主加速器では上シンクロトロン 4920 時間、

下シンクロトロン 2688 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)100 時間となっている。下 HEBT の実験利用は 2411 時間、上 HEBT の実験利用は 1316 時間となっている。下 HEBT は物理実験、上 HEBT は生物実験を主に供給し、その他、照射系での実験利用も含んだ時間を表している。

治療利用については上シンクロトロンより新治療研究棟へ供給しており供給時間は 3085 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。

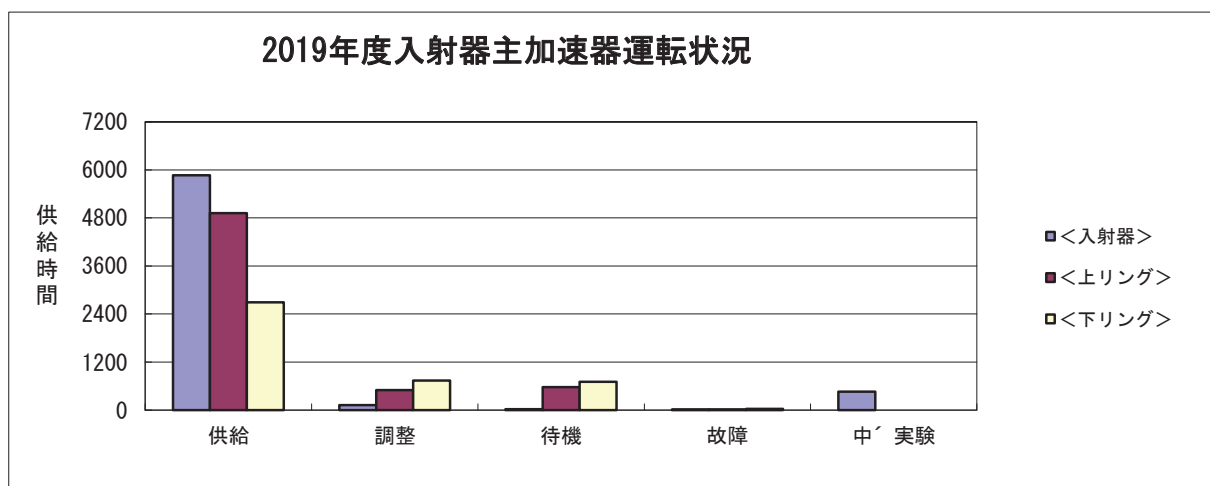
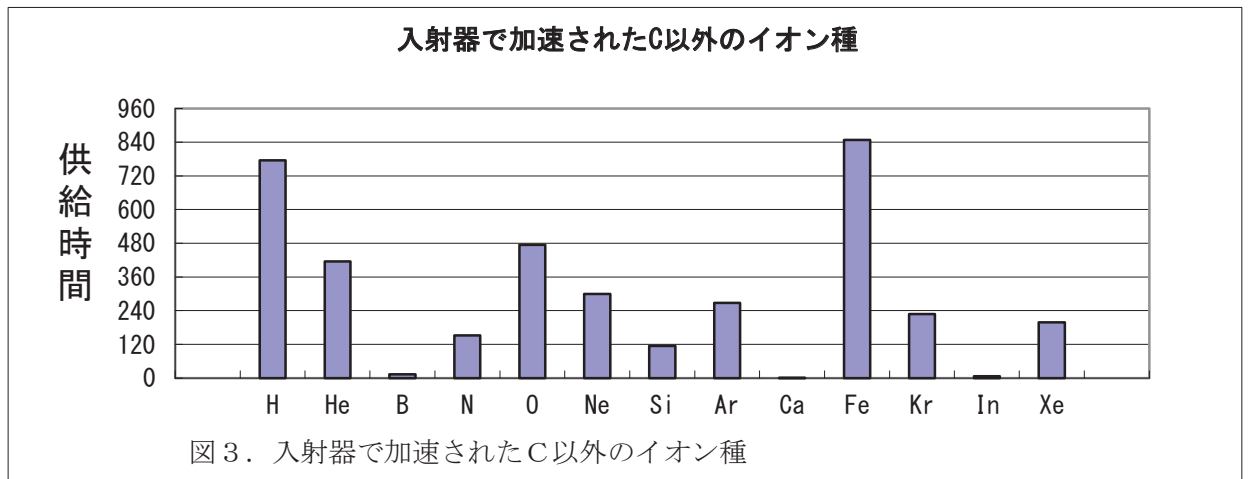
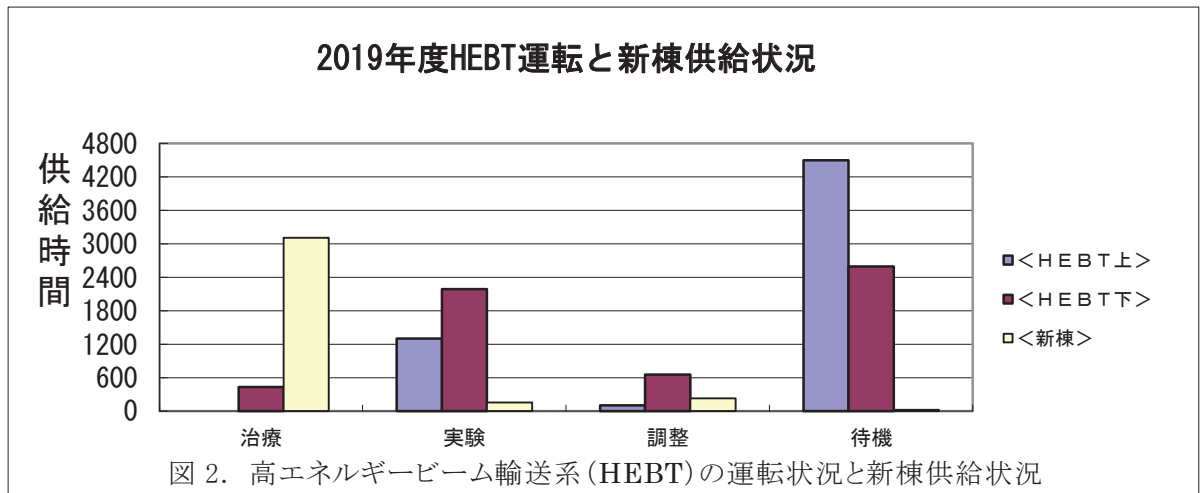


図 1. HIMAC の入射器および主加速器運転状況。「中エネ実験」に関しては、タイムシェアリング運転により主加速器供給中に供給を行っている関係で別途集計している。



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

ビーム供給のうち予定どおりに供給できなかった 30 分以上の故障は、入射器、上下シンクロトロン、HEBT を合わせて延べ 60 時間(約 1.0%)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 9787 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 5995 時間(61.3%)となっている。その他に加速されたイオン種は図3に示す通りである。

2019 年度は前年同様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おり、予算枠内での構成部品の後継品への変更や機器更新が難しい状況で効率的な保守を考えていかなければならない。

前年度からマルチイオンビーム(C,He,O,Ne)を新棟実験に供給している。

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 での供給であるが、今後1台のイオン源(HEC)で要求に対応出来るよう、機器および制御系の改造を進めている。

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)

2019 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 FY2019

濱野毅^A、甲斐聡^B、近藤貴律^B

Abstract

Proposals of 122 were accepted in FY2019 at HIMAC. The beam time of 4426 hours was supplied to the project. Scientific papers and proceedings reported this year was 66. More than 826 researchers, including 158 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、2019年度までの実施課題数の推移である。2019年度に実施された課題は122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、採択やマシント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、付属施設や設備の関係で現在のところ実施は困難である。目的別では、宇宙科学への応用を目的とした生物実験が増加している事も最近の特徴である。

物理・工学は非常に広い分野を含む。近年は、放射線化学などの分野のユーザーの増加が目立っている。また、生物と物理・工学の両方にまたがるような内容の提案も見られるようになってのが特徴である。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. マシントイム

加速器は基本的に月曜日の夜から土曜日の夜まで24時間運転が行われている。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

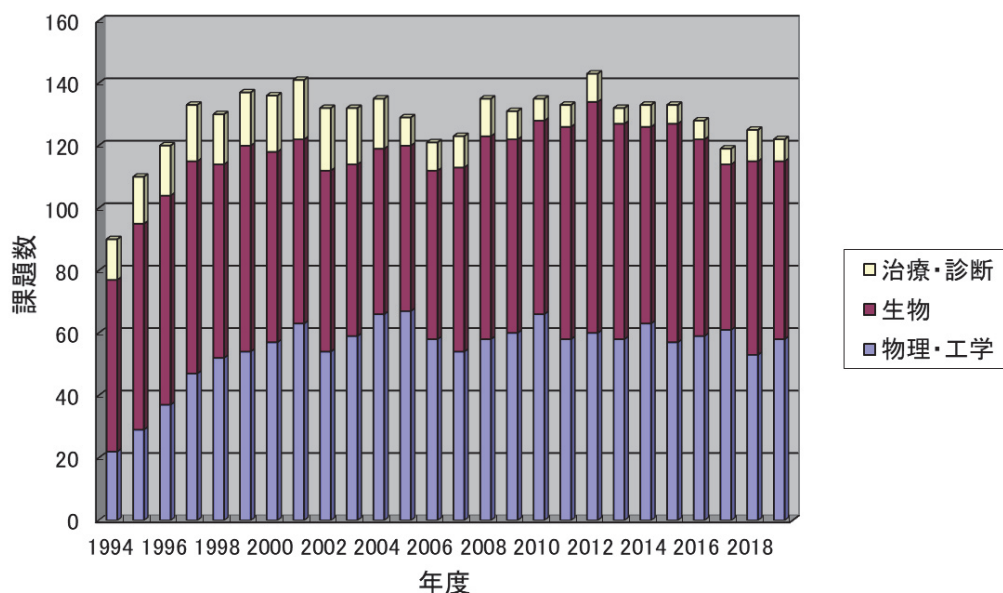


図1. HIMAC 共同利用研究課題数

回程度は日曜日でも連続運転をしている。

2019 年度は前後期でそれぞれ 1 ヶ月程度昼間の利用も試験的に開始した。

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。

2019 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 4426 時間であった。この他に治療照射のために 3085 時間強（2019 年度からは主に上シンクロトンのみを治療に用いている）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。

2019 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 853 時間、物理・工学関係で 3574 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。

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、

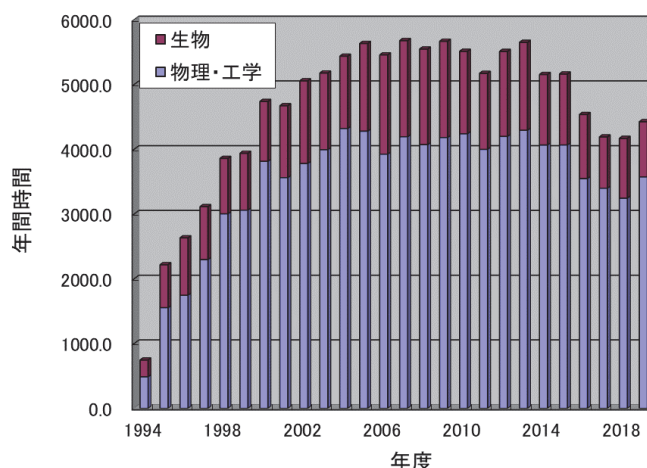


図 2. HIMAC 共同利用研究マシンタイム延べ時間数

10GHzECR、18GHzECR の 3 台のイオン源を利用して供給されている。また、SB コースを利用して、不安定核ビームの供給も行われている。

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。

2019 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 57 篇、プロシーディングス 9 篇、口頭発表 284 篇、その他 97 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、2019 年以前 12 編、2020 年

(主として 2019 年度卒業) 47 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

2019 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 704 名であった。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例年と同程度だったと言える。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

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

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

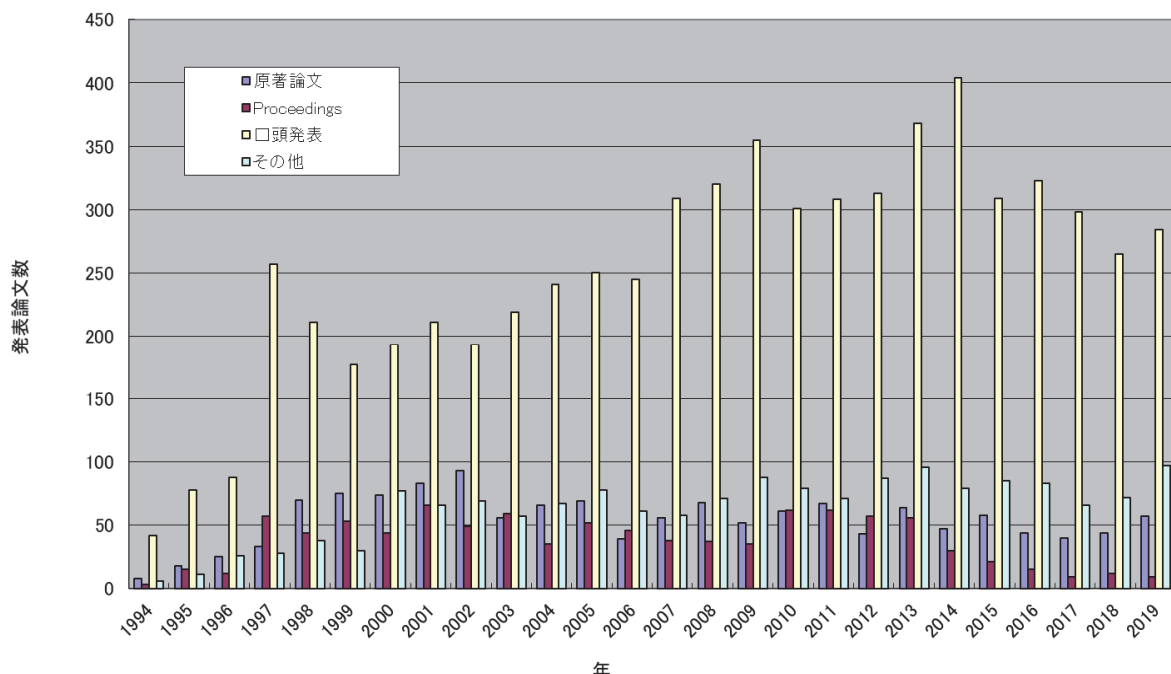


図 3. HIMAC 共同利用研究成果

ている方が若干名おられる。

参加者の内、二割強の 158 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 34 あった。これから、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

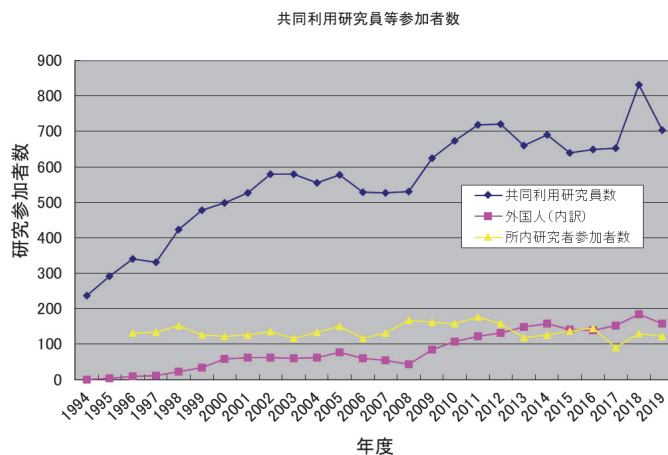


図 4. HIMAC 共同利用研究参加者数

従来の環境維持とともに対応している。

今期、ユーザーが持ち込んだ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、前年度発見されていて暫定的な修理を行っていた中性子シャッタの動力部軸受け緩衝材を購入して組み込んだ。

生物実験関係では、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

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	3
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.	5
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 Shift of the pelvic organs between supine and prone position	7
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	9
19L116	伊川裕明	頭頸部がん放射線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究 Oral microbiota of osteoradionecrosis after carbon ion radiation therapy for head and neck cancer	14
19L117	粕谷吾朗	肝細胞癌に対する炭素イオン線照射を複数回治療後の副作用と治療効果に関する研究 Safety and efficacy of repeated 2 or 4 fractionated Carbon-Ion Radiotherapy in recurrent hepatocellular carcinoma	16
19L118	小藤昌志	鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫に対する最適な照射野、線量設定に関する研究 Optimal irradiation field setting and prescribed dose for sinonasal mucosal melanoma in carbon-ion radiotherapy	18

生物班 Biology

18J104	ヴァレス・ギ ヨーム VARES, Guillaume	Combination therapies for chondrosarcoma	23
19J114	高橋 豊	免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線照射の併用の最適化 Optimization of combined therapy with carbon ion irradiation and immune checkpoint blockade	25
19J116	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	27
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	29
17J120	PARK, Woo- Yoon	Silencing of Fused toes homolog (FTS) increases cancer stem cell death by carbon ion beams in cervical cancer cells	31
17J121	SHAO, Chunlin	Identification of biomarkers for radioresistance toward high-LET radiation in lung cancer cells	33

18J126	KIM, Jong-Ki	Carbon-based Coulomb nanoradiator treatment on brain tumor infiltration and metastatic brain	36
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	38
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	40
19J134	中島 菜花子	炭素線照射による腫瘍免疫応答の解析 Analysis of cellular and humoral immune responses after heavy ion therapy	42
19J135	影山 俊一郎	X 線、陽子線、重粒子線を用いた放射線照射後の免疫応答の比較 Comparison of immune responses after irradiation with X-rays, protons, and heavy ions	44
19J136	SKVORSTOVA, Ira-Ida	Radiation-induced ferroptosis as a tool to combat metastatic breast cancer	46
19J137	Kim Jong-Ki	Investigation of heavy ion stimulated Colomb nanoradiator on amyloid protein-magnetite aggregation in neurodegenerative disease	48
19J138	崔 星	炭素線照射と薬剤併用による癌細胞殺傷機序及び移植腫瘍に対する病理学的研究 Effects of carbon-ion beam combined with drugs on tumor cell-killing and the pathological study of xenograft tumors	50
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	54
18J201	下川卓志	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	56
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 C. elegans	58
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	60
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 of DNA rapair gnes at NIRS-HIMAC	61
19J298	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	63

19J307	KIM, Eun Ho	The identification of miRNA-29b and miR-214 as Carbon-ion radiosensitizer on osteosarcoma	65
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	67
17J326	ZHOU Guangming (周 光明)	Evaluation of polyMVA as a new radio-protectant against high LET particle irradiation	69
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	72
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 Analysis of dose and LET dependence of carbon ion induced bystander response by COX-2 induction	74
17J329	ZHOU, Guangming	Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects	76
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	78
18J331	LE SECH, Claude	HeLa cell line loaded with metabolic radiosensitizers irradiated by carbon ion. Dual aspect of radioenhancer and free radical scavenger	80
18J333	PARK, Woo Yoon	Radioprotective effect of peptide YPs to C-ions in normal and cancer cells	82
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)	84
19J338	中島 徹夫	ニンニク由来成分、睡眠改善薬の放射線防護効果評価	86
19J339	HADA, Megumi	Biological Effects of Mixed Beam Exposure in Human Fibroblasts	88
19J340	YOSHIKAWA, Hiroto	Radiobiological assessment of feline oral squamous cell carcinoma cell lines and evaluation of a novel anti-Bmi-1 inhibitor PTC-209 for better tumor control	90
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	92
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	94

19J418	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	96
19J419	山下真一	重粒子線による DNA 損傷形成における水和水の役割 Role of hydration water in DNA damage formation by heavy ion beams	98
17J420	SAWAKUCHI, Gabriel O	Optimizing intensity modulated particle therapy via rational combination of physical and biological approaches	100
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	102
17J422	MOELLER, Ralf	Determination of the collaborative efforts and interaction of different mechanisms in the DNA repair of low and high LET radiation induced damage in <i>Bacillus subtilis</i> spores (CO-REPAIR)	104
19J424	伊藤 敦	DNA シートを用いた高 LET 粒子線トラック構造のペナumbra可視化と酸素効果メカニズム研究への応用 Imaging of penumbra area in the track structure of high-LET radiation using DNA thin sheet and its application to the study on the oxygen effect in the high-LET region	107
18J426	島田幹男	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	109
18J427	SAFAVI-NAEINI, Mitra	Performance Quantification of Neutron Capture Enhanced Particle Therapy	111
18J428	LACOMBE, Sandrine	Study of nanoparticles induced amplification of carbon irradiation in 3D cells cultures	113
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	115
18J430	SU, Fengtao	Homologous Recombination Repair Mechanism in Clustered DNA Damage	117
18J431	中西 郁夫	プラトー炭素イオン線照射が脂質分子に与える影響 Effect of Plateau Carbon-Ion Beams on Lipid Molecules	119
19J432	MOELLER, Ralf	Response of probiotic microorganisms to heavy ion radiation (PRO-RAD)	121
19J433	中野敏彰	重粒子線誘発 DNA 損傷構造の特徴と飛跡末端構造に関する研究 Study on the structure of DNA damage induced by heavy ion beam and the structure of track ends	123
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	125

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.	127
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 DNA-Protein Cross-Links Generated by Accelerated Heavy Ion Beams: Mechanisms of Formation and Repair	129
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	131
19J502	西原 昌宏	重粒子線照射による農産物の突然変異育種に関する研究 Study on the effect of the heavy ion irradiation to agricultural products with NRIS-HIMAC	133
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.	135
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	137
物理・工学班 Physics and Engineering			
19H005	米内俊祐	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	141
19H028	岩田佳之	がん治療用加速器の総合的研究 Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy	143
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	145
18H095	新藤浩之	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	147
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	149
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	151
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	153
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	155

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 Mössbauer Spectroscopic Study of Materials with Unstable Nuclear Beam	157
17H248	PINSKY, Lawrence	Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space Radiation Dosimetry Applications	159
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	161
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	163
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	165
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	167
18H296	向井 もも	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	169
18H301	小林義男	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	171
19H315	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	174
19H319	ROSENFELD, Anatoly B	In field and Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams at HIMAC facility	176
19H320	眞正浄光	熱蛍光板状線量計による重粒子線の線量分布測定法及び簡易型 LET 分布測定法に関する研究 Research of dose distribution measurement for heavy ion beam and simplified LET distribution measurement using thermoluminescence slab dosimeter.	178
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	180

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	182
18H349	青木茂樹	原子核乾板による核種電荷測定のための較正データの収集 Calibration test for identification of charged-particle with nuclear emulsion	184
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	186
19H356	越水正典	蓄積型蛍光体における LET 効果の制御技術の開拓 Development of Control Technique of LET Effects in Storage Phosphors	188
19H358	RAFFY, Quentin	Molecular studies of damages on biomolecules under irradiation by accelerated ions	190
17H373	BENTON, Eric R	Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment	192
17H374	BURMEISTER, Soenke	Space Radiation Dosimetry—Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions	194
17H376	Shurshakov Vyacheslav	A complex study of passive and active dosimeters response in wide LET range	196
17H377	PLOC, Ondrej	CZENDA - The CZech Experimental Novel Dosimetry Assembly	198
17H380	百田 佐多生	中間エネルギーにおける破砕反応メカニズムの研究 Study of the Reaction Mechanism of Fragmentation at Intermediate Energies	201
17H386	Luana de F Nascimento	Radioluminescence studies of $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$ and $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C,Mg}$ in hadron beams	203
17H387	福田祐仁	レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギースペクトロメータの開発 Development of the energy spectrometer using stacked CR-39 track detectors for laser-accelerated ions	205
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	207
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 (II) Development of the Electron-Tracking Compton Camera for the Real-Time Monitoring in Carbon Ion Therapy	209
18H395	PREZADO, Yolanda	Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept	211
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	213
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	215

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	217
18H399	Gladkov Aleksey	Precision measurements of the ground-state electromagnetic nuclear moments for ^{21}O	219
19H403	濱田 敏正	重粒子線治療用ゲル線量計の研究 A study of Gel Dosimeters for Heavy-Ion Therapy	221
19H405	錦戸文彦	有機単結晶半導体を用いた重粒子線検出器の開発 Feasibility study of organic single crystal semiconductor detector for heavy ion beams	223
19H407	前山拓哉	ナノコンポジットフリックゲル線量計の改良 Example of Report on the Research Project with Heavy Ions at NIRS- HIMAC	225
19H408	稲庭 拓	磁気粒子線治療の実現に向けた基礎研究 Studies for Magneto-Particle Therapy	227
19H409	牧野高紘	炭化ケイ素パワー半導体のイオン誘起破壊現象の研究 Heavy Ion Induced Destructive Damages on SiC Power Devices	229
19H410	中川清子	有機ハロゲンパーオキシドによるヨウ素酸化反応の重イオン照射効果 Effect of heavy ion irradiation on oxidation of iodide by halogenated alkyl peroxy radicals	231
19H412	東 俊行	結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起 Resonant coherent excitation of highly ionized heavy ions	233
19H414	Hajdas Wojciech	Tests of the Heavy Ion Telescope for the Radiation Monitor for the ESA LGR space mission	236
19H416	保田 浩志	腫瘍部周辺組織が受ける線量分布の迅速な検証に用いる測定系の研究 開発 R&D of a monitoring system for rapid verification of dose distribution in normal tissues surrounding a tumor	238
19H417	Pastorek Adam	The effect of heavy ions bombardment onto primordial biogenic solutions	240
19H418	郡司 修一	IXPE 衛星搭載用ガスイメージング検出器に対する重粒子耐性の研究 Study on resistance to heavy particles for gas imaging detector installed on IXPE satellite	242
19H419	松尾 由賀利	超流動ヘリウム中原子のレーザー分光 (OROCHI) による核モーメント 測定法の開発 Development of nuclear moment measurement method using laser spectroscopy of atoms injected into superfluid helium (OROCHI)	244
19H420	堂園 昌伯	アイソマー同定のための新しいガンマ線測定手法の開発 New γ -ray detection technique for isomer tagging	246
19H421	小林 俊雄	極低物質質量ビームライン位置検出器の開発 Development of low-mass beam line position detector	248

19H424	田中 純貴	(p, p α) 反応分光ステーションの開発と Xe(p, p α) 反応の微分断面積測定 Development of (p, p α) reaction spectroscopy station and Xe(p, p α) differential cross section measurement	250
19H426	上野 恵美	炭素線が水溶液試料、O/W エマルジョン試料、あるいはリポソーム懸濁液試料中に生成する活性酸素種の定量とそれによって生じる酸化反応量の評価 An Assessment of Biological Effects of Hydrogen Peroxide Induced by Heavy-Ion (Carbon) Beam	252
19H427	牧野 祐典	重粒子線が水溶液中で生成する水素ラジカルの定量 (19H427) Quantification of hydrogen radicals generated by carbon-ion-beam in an aqueous sample using EPR	254
研究成果一覧 List of publications			257
2019 年度共同利用課題一覧 List of Proposals in 2019			281

治療・診断班

Clinical study and Diagnosis

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、2020 年 8 月 9 日までに 21 例の登録を行った。なお、MFSDO そのものの安全性については頭頸部治療の別試験で確認されたため、本試験では計画手法を SFUD 固定とし、眼球脈絡膜悪性黒色腫におけるスキニング照射という照射手法のみの安全性評価を行うこととした(2019 年 11 月臨床研究審査委員会にて承認済み)。これに伴い、本試験の新規組入れは終了した。主要評価項目の正常組織急性期反応は(表)の通りである。全例において局所再発、遠隔転移は認めていない。

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.

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	3B	0	0
2	M	3A	0	0
3	F	2A	0	0
4	F	2A	1	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
10	F	1A	1	0
11	M	2A	0	1
12	F	2B	0	0
13	M	2A	0	0
14	M	3A	0	0
15	M	2A	0	0
16	M	2B	0	1
17	F	2A	1	1
18	M	2B	0	0
19	F	2A	0	1
20	F	1	0	1
21	M	1	0	0

a. 放射線医学総合研究所臨床研究クラスター

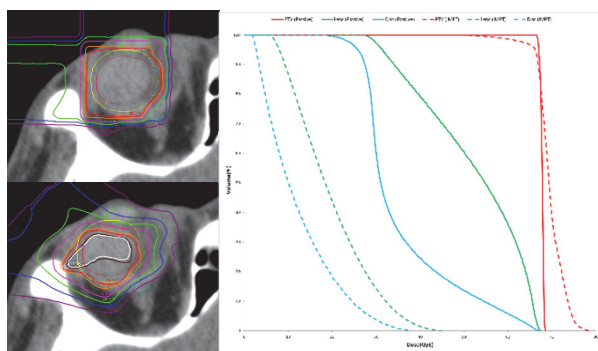


図: IMPT により線量分布を最適化させた一例

左上: パッシブ照射、左下: IMPT、右: 両方法の DVH 比較

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

Background and Purpose: High linear energy transfer (LET) radiation carbon-ion radiotherapy (C-ion RT) is one of the most promising modalities for treating unresectable primary pancreatic cancers.

However, how LET contributes to a therapeutic effect is not clear. To assess whether there is an enhanced effect of high LET radiation on tumour control, we aimed to determine the impact of dose-averaged LET on local control (LC) of primary pancreatic tumours.

Materials and Methods: A retrospective analysis of 18 patients with primary pancreatic carcinomas treated with definitive C-ion RT with concurrent chemotherapy was conducted. The dose of irradiation was 55.2 Gy (RBE). The relationship between dose-averaged LET and LC of primary tumours was evaluated.

Results: All patients had histologically confirmed adenocarcinoma. Local recurrences developed in four patients (22%), all of which were infield central recurrences. Although there were no significant differences in gross tumour volume (GTV) dose coverage, patients with higher minimum dose-averaged LET (LETmin) values within the GTV had better LC (dose-averaged LETmin ≥ 44 keV/microm; 18-months LC 100.0% vs 34.3%; $p=0.0366$).

Conclusion: Dose-averaged LETmin within the GTV was significantly associated with LC of primary pancreatic cancers.

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

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。それぞれの症例において GTV 内の線量と局所制御の関係を DVH を用い検討した。GTV 内の Dmean, D95, D98, D100, 低線量側の 0.5cc, 低線量側の 1cc 等の因子は局所再発の有無との相関はいずれも有意差はなかった。

3. 今年度の研究内容

線量平均 LET と局所制御の関係を検討した。さらに論文を投稿した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

上記 25 症例の中で、LET 解析のデータは十分得られた 18 例を解析した。すべての症例は 55.2 Gy (RBE) /12 回で治療され、GTV の 95% と PTV の 90% が処方線量の 95% 以上でカバーされていた。18 例中 4 例に局所再発を認めた。

治療 18 月後における局所再発率 (LC) および全生存率 (OS) と関連因子である、年齢・原発あるいは再発・GTV 体積・GTV の V98・GTV 内の最小線量・98%線量平均 LET・GTV 内の最小線量平均 LET をそれぞれ単変量解析で因果関係を検討した。解析結果を表 1 に示したが、年齢・原発あるいは再発・GTV 体積・GTV の V98・GTV 内の最小線量は LC および OS と有意には関連がなかった。

GTV 内の最小線量 Dmin (図 1) と線量平均 LETmin (図 2) との関係を示した。局所再発例では Dmin は関連がなかったが、線量平均 LETmin が有意に低いことが示された。

本研究の成果は Hagiwara Y: Clinical and Translational Radiation Oncology 21 (2020) 19-24 に掲載された。

表 1 局所制御率 (LC) および生存率 (OS) と関連因子との単変量解析

Prognostic variables	Category	No. of patients	18-months LC (%)	p-value	18-months OS (%)	p-value
Age (years)	<58	9	40.0	0.32	64.8	0.410
	≥58	9	87.5	6	75.0	
Post-operative recurrence	No	14	65.5	0.70	60.6	0.931
	Yes	4	50.0	7	NA	
GTV volume (cc)	<29	8	65.6	0.95	85.7	0.647
	≥29	10	60.0	4	60.0	
GTV D98 (Gy [RBE])	<54	8	50.0	0.84	75.0	0.775
	≥54	10	64.3	3	64.8	
GTV Dmin (Gy [RBE])	<46	9	66.7	0.76	66.7	0.479
	≥46	9	59.3	1	72.9	
Dose-averaged LET98 (keV/microm)	<45	8	43.8	0.09	68.6	0.651
	≥45	10	100.0	03	70.0	
Dose-averaged LETmin (keV/microm)	<44	7	34.3	0.03	62.5	0.614
	≥44	11	100.0	66	72.7	

Abbreviations: GTV, Gross tumour volume; RBE, Relative Biological

Effectiveness; Dmin, minimum-dose; D98, the dose covering 98% volume;

LETmin, minimum-value of LET; LET98, LET value covering 98% volume.

図 1 GTV 内 minimum-dose (Dmin) と局所再発

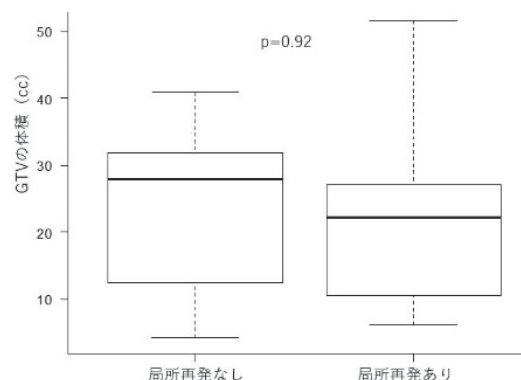
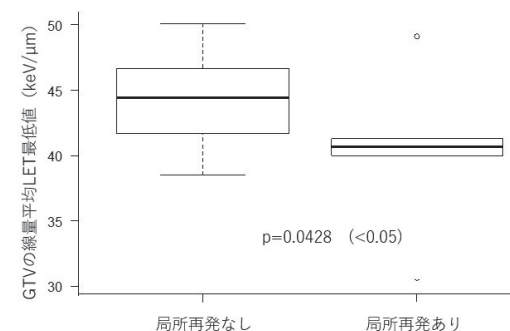


図 2 GTV 内の線量平均 LET と局所再発



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 Hirotoshi 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 in prone position (median, -13.5 ~ +16.6) and no relation to BMI (Body mass index) or sex was found. Sacrum and coccyx also 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 a bladder and intestines were analyzed and we revealed that gas and stools in the intestines tend to shift to plus and the bladder tend to shift to minus in prone position.

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の診断用 CT 検査は仰臥位で撮影されることから、治療計画の段階において臓器の偏位や腫瘍との位置関係が変化することが問題となる。そのため、我々は治療前の診断用 CT 検査は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傾向について

明らかにする。

2. 前年度までの結果

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。

・基準点の設定

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

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。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、腸管に大別して行った。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ず、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

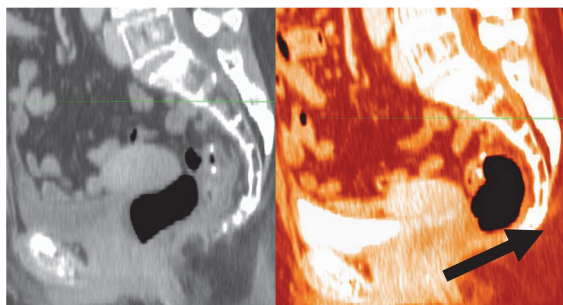
相関が見られたが、その他の血管系には相関は見られなかった。臓器については、遠位尿管と子宮体部の偏位量との相関が同様に見られた。子宮とBMI、尾骨との相関についても評価を行なったが、最もよく相関したのは腹直筋であった。

3. 今年度得られた結果

前年度と同じ症例を対象として腸管の腹側・背側方向への偏位と膀胱の形態変化について検討した。

<<結果と仮説>>

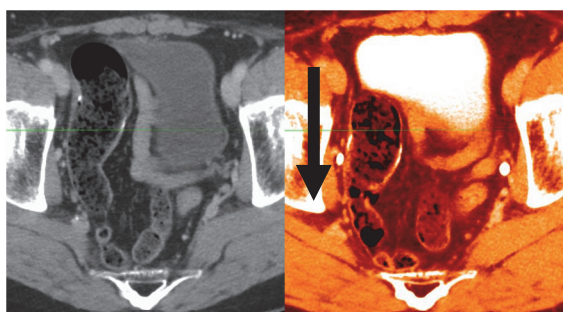
- (1) 腸管内のガスは気体としての性質に基づき腹臥位で背側に移動し、それに伴い腸管自体も背側に偏移する。(9 例/10 例で確認)



仰臥位

腹臥位

- (2) 腸管内の固形便は腹臥位で背側に移動するが、これは腹臥位において下腹部が物理的に圧迫されることにより生じる現象と思われた。それに伴い、腸管自体も背側に偏移する。(8 例/10 例で確認)

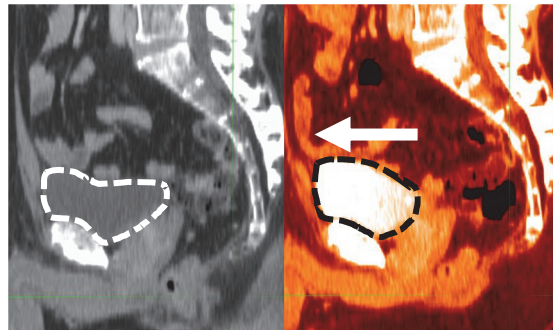


仰臥位

腹臥位

- (3) 内容物のない腸管の偏移については一定の傾向は見られず、むしろ腸管自体の蠕動運動による移動量が無視できない。
- (4) 膀胱については、下壁(尾側)では全例で偏移を

認めず生理的な癒着があるためと考えられた。上壁(頭側)は圧迫による変形を認めるものの、膀胱内尿は腹臥位で腹側へ偏移する傾向が見られた。(膀胱を点線で囲んで示す。6 例/10 例で確認)



仰臥位

腹臥位

- (5) 膀胱内の尿量が異なる条件(蓄尿時等)ではまた異なる結果が得られる可能性がある。

これらの仮説の検証と偏移量の定量化基準を定義して客観的評価を行うため、次年度はさらに数例の症例を追加して検討を行う。

<<重粒子線治療計画への臨床応用>>

骨盤内腫瘍の治療時には、腸管や膀胱などの OAR への線量を可及的に低くことが障害予防の観点から必要であるが、しばしば腫瘍がこれらに近接していることがある。腫瘍と OAR の距離が離れるほど線量を低くすることができる。

慢性便秘症などでガスや便が多い症例では、腹臥位にすることで腸管が背側方向に偏移することを意識し、例えば仙骨部にある腫瘍などの治療時には仰臥位での治療を積極的に考慮する。

また、腫瘍と膀胱が近接している場合には、それが膀胱下壁である場合には姿勢変換による位置関係の変化は望めない。一方それが上壁に近接している場合には腹臥位にすることで腫瘍 - 膀胱間の距離が離れる方向に寄与する可能性がある。

これらを意識して、重粒子線治療時の体勢を仰臥位とするか腹臥位とするかの判断根拠としたい。

所属 a. 放射線医学総合研究所病院治療課

Tolerance of the Brachial Plexus to Carbon ion irradiation野元昭弘^a, 中島美緒^a, 兼松伸幸^b, 山本直敬^aA. Nomoto^a, 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。

2018年度の研究として、2006年11月から2016年10月までに肺・縦隔に対する炭素イオン線照射を完遂した症例で、標的が腕神経叢に近接する照射症例131例（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）を抽出し、腕神経叢障害の発生について運動障害を5例（脱力2例、麻痺3例）で、感覚のみの障害を4例で確認した。

腕神経叢障害を来した症例について RTOG の腕神経叢アトラス¹を使用して腕神経叢の線量体積ヒストグラムを描出した。

腕神経叢に近接する標的の治療計画において、治療効果と腕神経叢障害の Trade-off を検討するための参考データをを提供するには腕神経叢障害を期待していない症例における線量体積ヒストグラムも作成して、参照可能にする必要がある。

Active scanning 登場以前の Passive scattering 照射症例が大半を占めるが、当初は4次元 CT はなく、3次元 CT 画像での治療計画を行うにあたり、腫瘍の移動による線量減衰を避けるために、飛程の不確定性補償として Target 周囲の Boxel を上下5mmの最大CT値に置換する COPY&PASTE 処理を実施していた。

COPY&PASTE は標的の線量分布を確実に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、腕神経叢の線量分布を評価するにはそのまま使用するには懸念が残る。よって可能な限り再計算を行うことが望ましいと考えられる。

また、線量計算に使用する計算アルゴリズムや Software も時期とともに変遷しており、特に2013年夏のメンテナンスまで使用されていた HIPLAN のデータは DICOM 形式ではないこと、空気における散乱を計算していないことから、penumbra 方向の線量分布の広がりについて、可能であれば散乱を加味している XiO-N での再計算が望ましいと考えられた。

以上から、本研究では、腕神経叢の線量と有害事象発生についての線量体積ヒストグラムを作成すること、線量分布データに関して可能な限り正確な情報を入手すべく、COPY&PASTE の影響を排して再計算を行うこと、を目的とした。

3. 研究内容

本研究を実施している最中に HIPLAN のプランデータの DICOM-plan 変換と XiO-N での計算を実施するアルゴリズムが現在開発中と判明した。HIPLAN では腕神経叢を囲うには一筆書きで1発で行う必要があり、

囲ったあとに一部のみ修正することができず、上下の関係を確認しながら囲うことが極めて困難である。そのため、HIPLAN データの再計算についてはアルゴリズム開発後に行うものとし、本研究では最終的に2013年のメンテナンス後9月以降、2016年10月までに肺・縦隔に対する炭素イオン線照射を完遂し、標的が腕神経叢に近接していた42症例と、一部HIPLANで再計算を実施した9症例を対象とした。

XiO-Nで計算したものについて、COPY&PASTEを使用していない16症例についてはそのままの線量分布を使用した。COPY&PASTEを使用しているもので、実際に照射に用いたプランの全成分分布用プランでCOPY&PASTEを使用していない治療計画画像での線量分布の再計算を実施した。XiO-Nのversionによってはビーム角度が再現されず、再計算できない13例についてはやむを得ずCOPY&PASTE画像での計算結果を使用した。

XiO-N2で計算していた2例はそのままの線量分布を使用した。

HIPLAN 症例については、HIPLAN のプランデータをそのまま DICOM-plan 変換して XiO-N で計算することが現時点では困難なため、腕神経叢障害を起こした9例について HIPLAN で再計算を行った。

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。以上の51例、60個の腕神経叢の線量体積ヒストグラムを積分系で出力し、Microsoft Excel上で描出した。図1に示す。

HIPLAN では1Gy(RBE)ごとの体積でしか出力できないため、その間は線形に内挿して描出した。

分割回数によって反応が異なるため、1、4、12、16回照射ごとに分けたものを図2～5に示す。横軸がGy(RBE)、縦軸が体積(mL)を示す。

4. 今年度の研究成果と解析結果

1回照射では、Grade2以上の障害でみると最大線量35Gy以上で腕神経叢障害が出現しうると考えられた。極めて少ない線量でGrade1(感覚障害)が出現しており、実際の照射でのズレの影響が考えられた。また、44Gy(RBE)/1FrでGrade3が出現しているが、この症例はPancoast腫瘍で腕神経叢が腫瘍に巻き込まれており、特に高線量が多く、体積に照射されている。

4回照射では、腕神経叢障害は認めていないが、件数が少ないため、安全域は本研究では判定できない。

12回照射では、腕神経叢障害は認めていない。相当するの症例で縦隔・肺門リンパ節の制御線量48-50Gy(RBE)の12回分割では腕神経叢障害は認めないことから、50Gy(RBE)/12Frでは腕神経叢障害は出現しないと考えられる。

16回照射でごく一部に高線量が照射されても必ずしも腕神経叢障害は出現していないが、やはりPancoast腫瘍で腕神経叢が腫瘍に巻き込まれて腕神経叢ごと照射した症例でGrade3が出現していた。

5. 今後の研究の展望

より多くの症例の計算結果を積み上げて耐容線量の信頼性を上げる必要がある。HIPLAN からのDICOM-plan変換のアルゴリズムが完成したら、残りの症例についても再計算を行い、線量体積ヒストグラムを積み上げていく予定である。

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.

a QST 病院 治療課

b QST 病院 放射線品質管理室

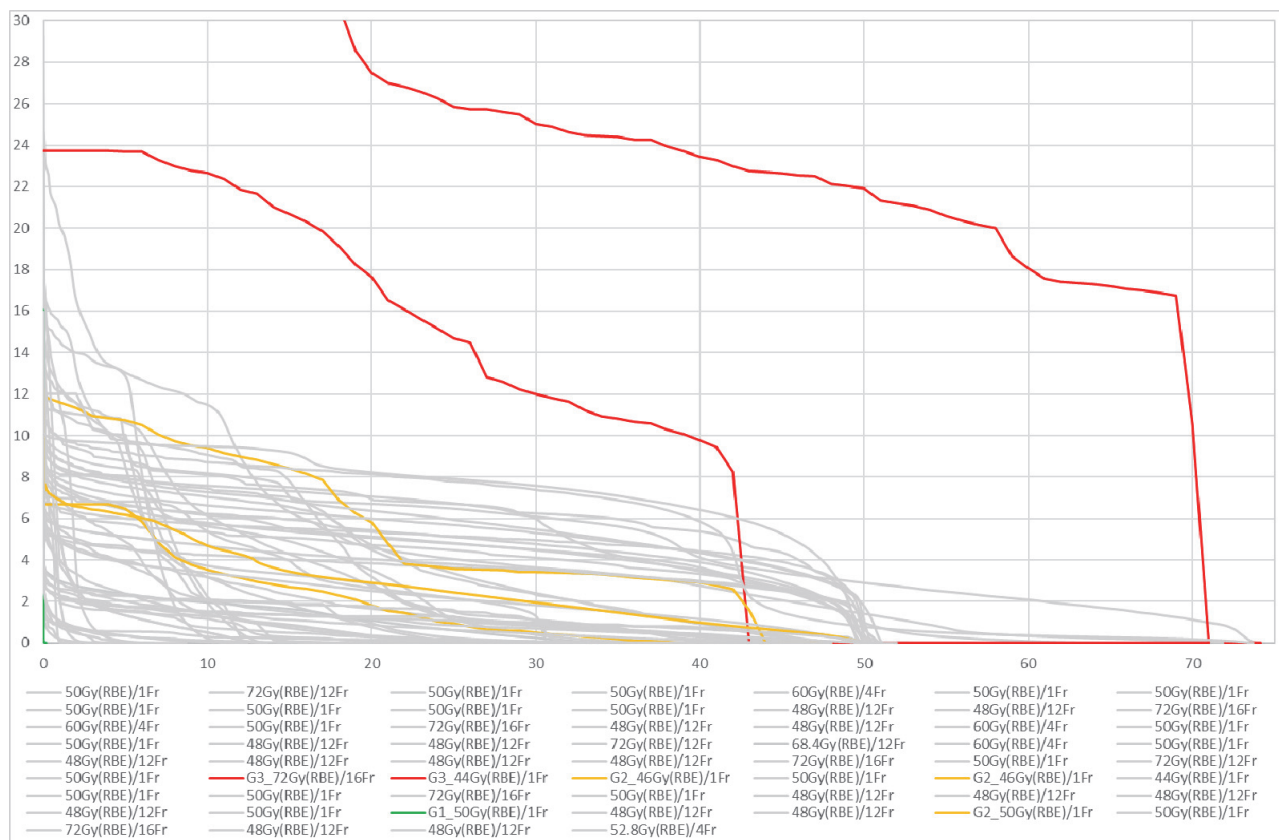


図1 全件の腕神経叢の線量体積ヒストグラム

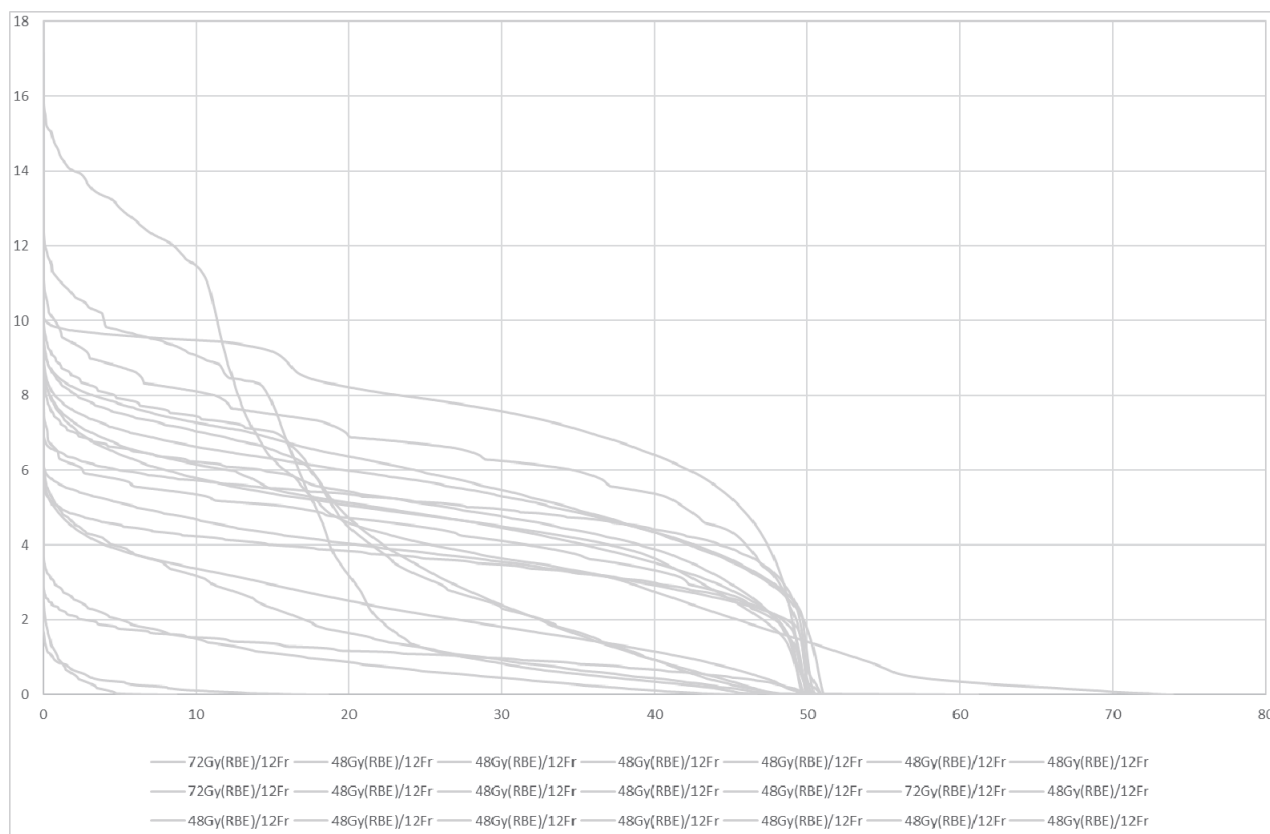


図2 12回照射での腕神経叢の線量体積ヒストグラム

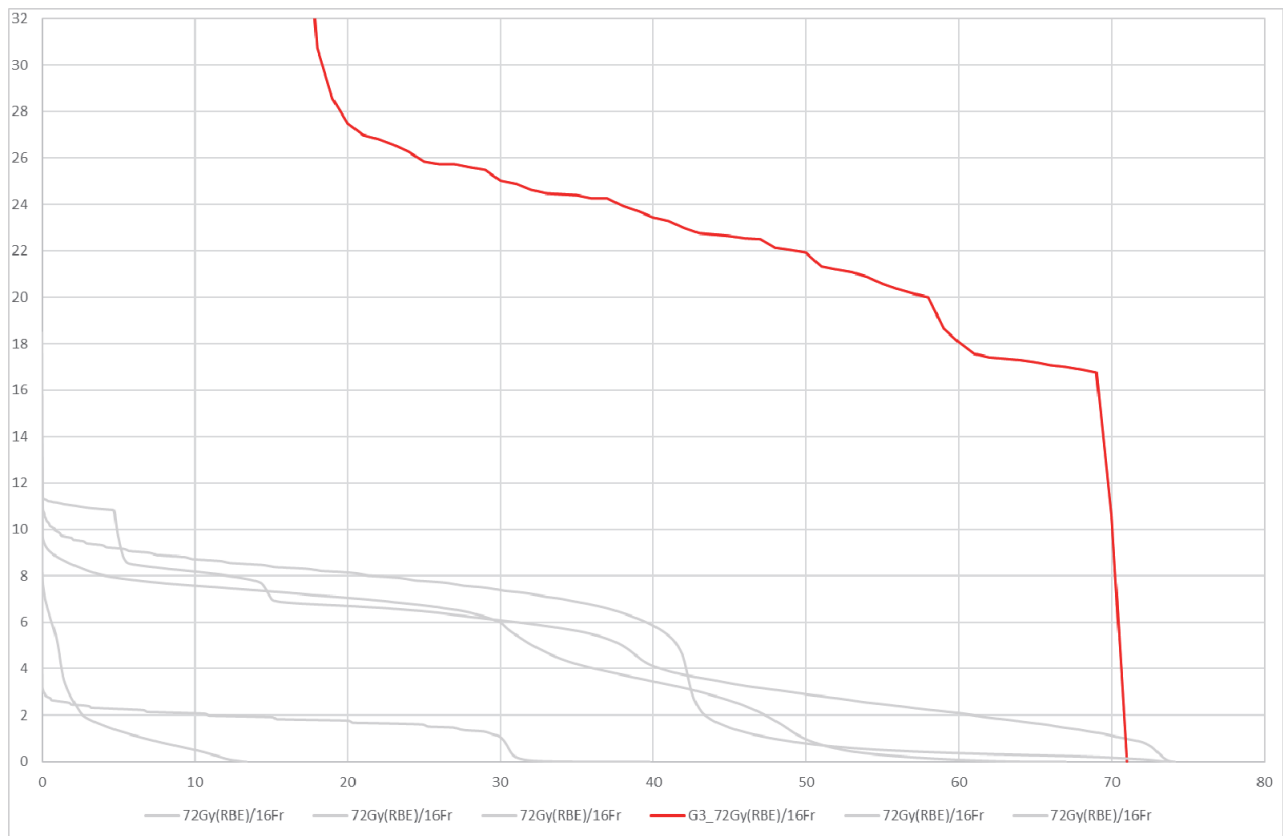


図3 16回照射での腕神経叢の線量体積ヒストグラム

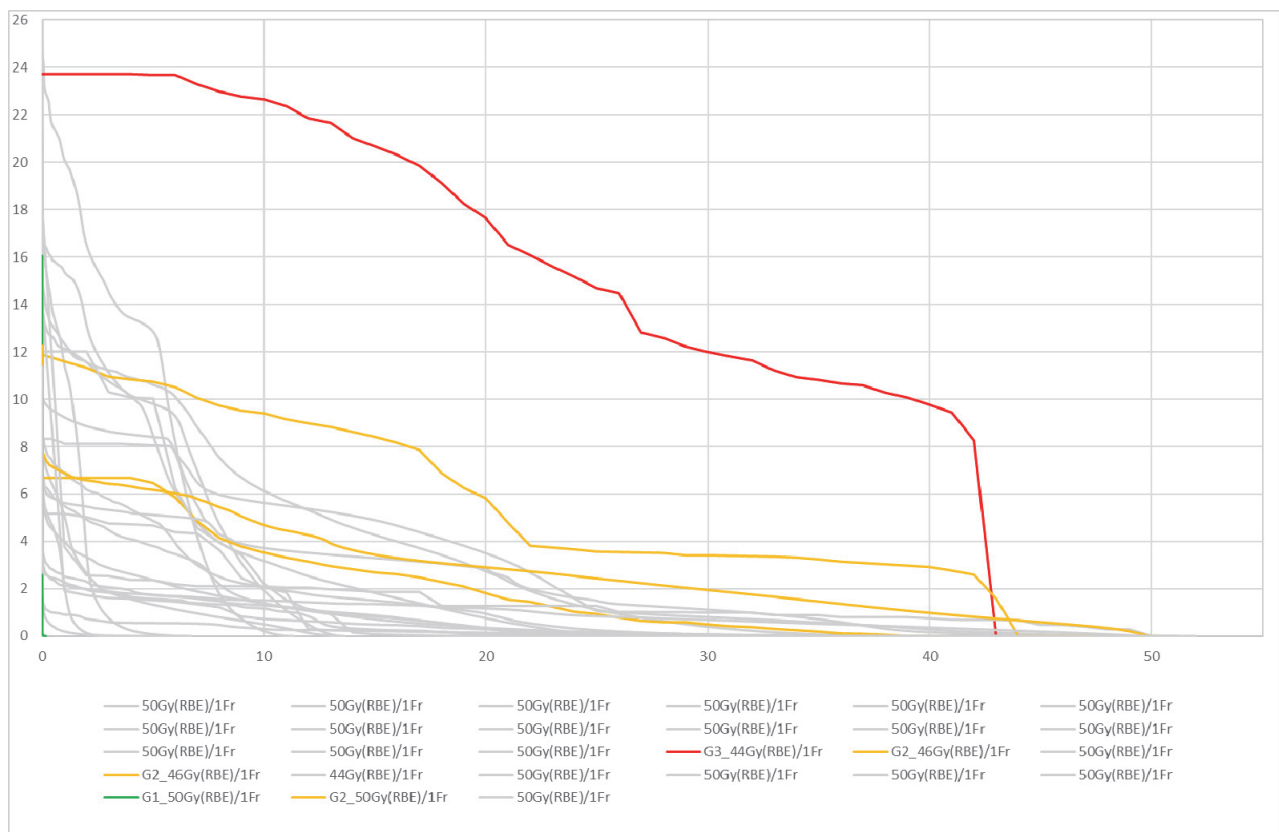


図4 1回照射での腕神経叢の線量体積ヒストグラム

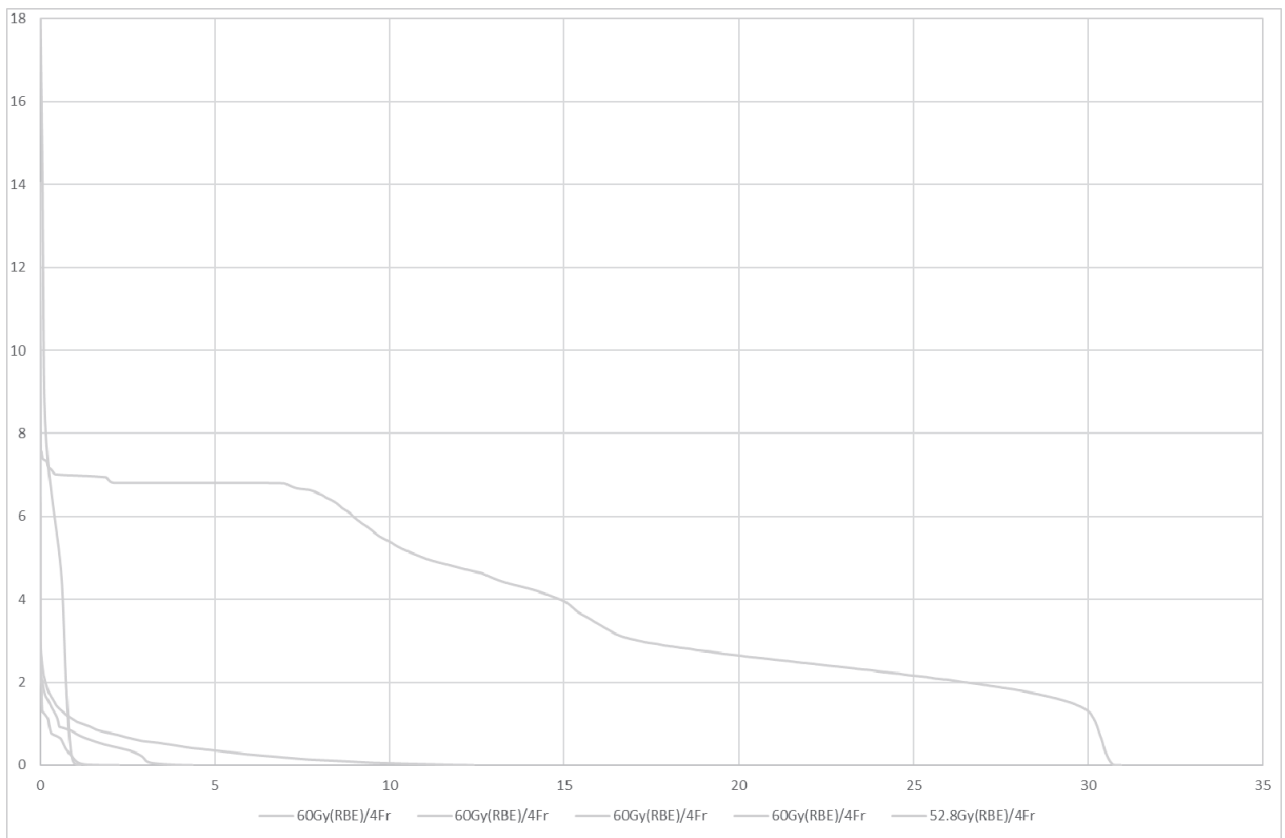


図5 4回照射での腕神経叢の線量体積ヒストグラム

頭頸部がん放射線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究

Oral microbiota of osteoradionecrosis after carbon ion radiation therapy for head and neck cancer

(19L116)

伊川裕明^a、小藤昌志^a

Hiroaki Ikawa^a and Masashi Koto^a.

Abstract:

Aim: The aim of this study was to evaluate the microbiota on the osteoradionecrosis of the jaw after carbon ion radiation therapy for head and neck cancer.

Methods: In this study, a next-generation sequencing strategy on 16S ribosomal RNA (16S rRNA) gene was employed to analyze oral microbiota of exposed and unexposed bone filed in patients with osteoradionecrosis after carbon ion radiation therapy. ANOSIM (analysis of similarities) analysis was performed to evaluate the differences in the microbiota among these sites. LEfSe (Linear discriminant analysis effect size) analysis was performed to compare the microbiota characteristics.

Results: ANOSIM analysis indicated that a statistically significant difference was observed between the microbiota of the exposed bone compared with the non-exposed bone field. LEfSe analysis showed that the microbiota of the exposed bone was significantly enriched in bacterial species belonging to the Prevotella, Fusobacterium, and Treponema compared with non-exposed bone filed.

1. 研究の目的とバックグラウンド:

重粒子線治療はX線や陽子線と異なる物理的・生物学的な特性から、放射線抵抗性の腫瘍に対して有効とされている。そのため、頭頸部腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く）に対して2018年4月より保険が適用された(1)。

口腔がんに対する重粒子線治療において照射後に顎骨壊死が出現し、口腔内に顎骨の露出を認めた症例は21.1%～36.5%、腐骨除去術を要した症例は

11.8%～13.5%であったと報告されている(2,3)。重粒子線治療によって腫瘍の制御が図れたにも関わらず顎骨壊死や骨露出が出現した場合には、細菌感染による局所感染から深部への感染波及、膿瘍形成や全身状態の増悪へと繋がる。そのため、重粒子線治療後の顎骨壊死部の細菌感染の制御について、予防対策が必要と思われる。

口腔領域の感染の多くは嫌気性菌や難培養性細菌を含む混合感染である事が知られている。従来の培養法やPCR法では検出できる細菌数も限られ、既知の菌種のみが検出されるため、包括的に解析を行うことに限界があった。近年、培養に依存しない口腔内細菌叢の構成を解析する方法として、細菌の必須遺伝子である16SrRNA遺伝子を指標とした16S rRNA解析が報告されている。次世代シーケンサーを用いた16S rRNA解析は従来は解析困難であった口腔細菌叢を構成する菌種を網羅的に解明することが可能となる。これまでに、慢性顎骨骨髓炎に対する細菌叢の報告はされているが(4)、重粒子線治療後の顎骨壊死部の細菌叢を解析した報告はない。

そこで、本研究の目的は、頭頸部がんに対する重粒子線治療において、顎骨壊死部の細菌叢の特徴を次世代シーケンサーを用いて明らかにすることである。

2. 昨年度までに得られている結果:

新規のためなし

3. 今年度実施された分で、その課題の研究対象となった事例の内容と数:

研究対象は、頭頸部腫瘍に対して当院で重粒子線

治療が行われた症例のうち顎骨壊死が出現した患者の口腔内細菌叢を研究対象とした。また他の疾患（骨粗鬆症に対するビスホスホネート投与等）によって顎骨壊死が出現したと考えられる症例は、今回の検討からは除外した。

研究対象症例に対し、①重粒子線照射野外、②重粒子線照射野内で腐骨露出部以外、③重粒子線照射野内の腐骨露出部の各 3 部位より細菌検体の採取を行った。今年度はこれまでに、10 症例（各 3 検体）の全 30 検体の解析を行った。

解析方法は、各部位間において細菌叢の構造に統計学的有意な差の有無を調べるために ANOSIM (analysis of similarities) 解析を行なった。各部位に存在する細菌種の相対存在量を比較するために、LEfSe (Linear discriminant analysis effect size) 解析を行なった。

4. 結果としてまとめられた事柄：

重粒子線照射野外および照射野内の腐骨非出現部位と比較して、腐骨露出部位の細菌叢はそれぞれの集団間に統計学的な有意差($p < 0.05$)を認めた。顎骨壊死部の細菌叢はその他の部位と比較して Bacteroidetes 門 (prevotella 属)、Fusobacterium 門 (fusobacterium 属)、Spirochaetes 門 (treponema 属) に属する細菌種が有意に豊富であることが認められた。これらはグラム陰性桿菌やらせん状桿菌の歯周病原菌であり、重粒子線照射後の顎骨壊死部の細菌叢には歯周疾患が関連している可能性がある。来年度以降は症例数を増やし、更なる解析を行う予定である。

参考文献:

1. 小藤 昌志, 出水 祐介, 齋藤 淳一, 末藤 大明, 辻 比呂志, 沖本 智昭, 大野 達也, 塩山 善之, 伊川 裕明, 根本 建二, 中野 隆史, 鎌田 正: 肉腫を除く頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究 (J-CROS 1402 HN) 頭頸部癌, 43(3), 362 - 366, 2017-10, DOI:10.5981/jjhnc.43.362
2. Ikawa H, Koto M, Hayashi K, Tonogi M, Takagi R, Nomura T, Tsuji H, Kamada T. Feasibility of carbon-ion

radiotherapy for oral non-squamous cell carcinomas. Head Neck. 2019;41:1795-1803.

3. Ikawa H, Koto M, Demizu Y, Saitoh JI, Suefuji H, Okimoto T, Ohno T, Shioyama Y, Takagi R, Hayashi K, Nemoto K, Nakano T, Kamada T. Multicenter study of carbon-ion radiation therapy for nonsquamous cell carcinomas of the oral cavity. Cancer Med. 2019;8:5482-5491.

4. Goda A, Maruyama F, Michi Y, Nakagawa I, Harada K. Analysis of the factors affecting the formation of the microbiome associated with chronic osteomyelitis of the jaw. Clin Microbiol Infect. 2014;20:O309-17.

a. 量子科学技術研究開発機構 QST 病院

**Safety and efficacy of repeated 2 or 4 fractionated Carbon-Ion Radiotherapy
in recurrent hepatocellular carcinoma
(19L117)**

粕谷吾朗 Tapes Bhattacharyya

G. Kasuya^a, Tapes Bhattacharyya^a

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the safety and efficacy of repeated extremely hypofractionated carbon-ion radiotherapy (CIRT) for recurrent hepatocellular carcinoma (HCC). This is a retrospective analysis of case records of 60 patients repeatedly irradiated with 2 or 4 fractions of CIRT for HCC from 2000-2017. All 60 patients received second session of CIRT, and 3rd, 4th and 5th sessions of CIRT were received by 7, 3 and 1 patients, respectively. None of the patients developed classic or non-classic radiation induced liver disease even after repeated CIRT, including 20 patients with infield recurrence after 1st session. After 2nd session of CIRT, 1- and 2-year local control rates were 90.5% and 87.6%, respectively. On both univariate and multivariate analyses, Child Pugh class B or worse before 2nd session remained the significant prognostic factor of overall survival ($p=0.003$) calculated from 2nd session. Repeated 2 or 4 fractionated CIRT appears to be safe and effective for recurrent HCC including patients with infield recurrences. However, patients with CP class B or worse liver function should be selected cautiously for repeated CIRT.

1. 研究の目的とバックグラウンド

現在、肝細胞癌に対する炭素イオン線治療は、主に2回または4回照射が用いられ、90%程度の局所制御率を維持しながら、安全性も維持されていることが示されている(1-4)。しかしながら肝細胞癌はその疾患の性質上、高頻度で肝内再発を生じ、その都度治療を要する。単回照射では安全性や効果が確認されてきた炭素イオン線治療だが、複数回照射を行った場合の安全性や有効性については未知である。2000年8月から2019年2月までにQST病院にて肝細胞癌に対する2回または4回の炭素イオン線治療を複数回施行してきた症例を集積し、その安全性と効果を検証することが本研究の目的となる。

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

3-1 安全性；各治療直前と比較した治療後6ヶ月目のChild-pugh score値を調査する。また、Classic radiation-induced liver disease (classic RILD) {無黄疸性肝腫大、ALPの正常上限の2倍を伴う腹水}、non-classic RILD {血清ビリルビン値の正常上限3倍、もしくはAST/ALTの正常上限5倍以上を伴う

Grade 3 以上の肝障害} の発症率を調査する。

3-2 有効性 ; 2 回目照射後 1 年、2 年の各病変の局所制御率ならびに全生存率を Kaplan-Mirer 法を用いて算出する。また複数回照射を行った症例の中での局所再発ならびに生存に有意に影響を与える予後因子を調査する。単変量解析は Log rank test を、多変量解析は Cox proportional hazard model を用いた。統計学的解析は R (ver3.4)を用いて行なわれた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

QST 病院にて 2000 年 8 月から 2019 年 2 月までに肝細胞癌に対する 2 回または 4 回照射による炭素イオン線治療を複数回施行した患者数は 60 例で、年齢中央値は 70 歳 (39-95 歳)、また 2、3、4、5 回施行した症例はそれぞれ、60、7、3、1 例だった。初回治療からの経過観察期間中央値は 40.5 か月だった。

4-1 安全性

全 60 症例のうち、classic RILD または non-classic RILD を呈した症例は、後述する同一部位への再照射症例 20 例や、3 回以上の多数回照射例も含め、皆無であった。しかし、2 回目の照射時に Child-pugh score 値が治療後 6 か月目で 2 点、3 点上昇した症例は、それぞれ 4 例、2 例に認められた。

4-2 有効性

2 回目の炭素イオン線再照射後の経過観察中央値は 22 か月 (95% CI: 19.0-35.0 months)だった。2 回目の炭素イオン線再照射後の 1 年および 2 年局所制御率は、それ

ぞれ 90.5% (95% CI:78.5-95.9%)、87.6% (95% CI:74.2-94.4%)であり、1 年および 2 年全生存率はそれぞれ 85.8% (95%CI: 73.6-92.6%) and 44.8% (95% CI: 31.3-57.4%)だった。

次に 1 回目の照射後に照射野内再発をきたした 20 例に注目した。この 20 例は同部位に 2 回目の再照射が行われた。この 2 回目再照射後の観察期間中央値は 19 か月で、2 年局所制御率は 71.1% (95% CI: 38.1-88.6%)、2 年全生存率は 44.6% (95% CI: 20.4-66.4%)だった。

2 回目照射前の様々な因子に対する局所再発ならびに全死亡に対する単変量解析と多変量解析をそれぞれ施行した。局所再発に対する有意な予後因子は単変量、多変量解析ともに認められなかった。一方、生存に対して、2 回目照射前に Child-pugh Class B または Class C であることが、単変量解析・多変量解析ともに有意な予後不良因子であった (ともに $p=0.003$)。

4-3 結論

炭素イオン線治療 2 回または 4 回照射の複数回照射は、RILD の発生はなく比較的安に施行可能であり、また照射後局所再発に対する再照射例も含め、一定の効果が期待できる。しかし Child-pugh Class B または Class C 症例に対しては、再照射の適応自体を慎重に検討する必要がある。

参考文献

1. Kasuya G et al. Cancer. 2017;123:3955-3965.
2. Yasuda S et al. Adv Radiat Oncol. 2019. In Press
3. Shibuya K et al. Radiother Oncol. 2019;132:230-235
4. Shibuya K et al. Liver Int. 2018;38: 2239-2247.

a. QST 病院 病院治療課

鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫に対する最適な照射野、線量設定に関する研究
Optimal irradiation field setting and prescribed dose for sinonasal mucosal melanoma in carbon-ion radiotherapy (19L118)

小藤昌志、伊川裕明、金子崇

Masashi Koto, Hiroaki Ikawa, Takashi Kaneko

QST 病院

QST Hospital, National Institutes for Quantum and Radiological Sciences and Technology

Abstract

Background: The purpose of this study is to determine the optimal irradiation field setting and prescribed dose for sinonasal mucosal melanoma in carbon-ion radiotherapy.

Materials and Methods: The extended clinical target volume (CTV) was defined as the volume including the entire anatomic site including the gross tumor, as well as the adjacent anatomical structures. Local recurrence was evaluated as follows: pattern 1: recurrence in the GTV, pattern 2: recurrence within the extended CTV except GTV, pattern 3: outside the extended CTV.

Results: 135 sinonasal mucosal melanoma patients treated with carbon-ion radiotherapy were investigated. 57.6 Gy (RBE) was applied in 118 patients and 64 Gy (RBE) in 17. Pattern 1 was observed in 19 patients, pattern 2 in 12, and pattern 3 in only 3. Of the 19 patients with pattern 1, 18 were treated with a dose of 57.6 Gy (RBE). Of the 12 patients with pattern 2, all patients had local recurrence in areas treated with less than 40 Gy (RBE). Inadequate CTV was used in 11 patients and additional boost CTV was used in 1.

Conclusion: Use of an extended CTV in CIRT for irresectable sinonasal mucosal melanoma yielded acceptable results. A dose of 64 Gy (RBE) to the gross tumor volume may be needed for good control, while microscopic tumor may be controllable with 40 Gy (RBE) to the extended CTV.

1. 研究の目的とバックグラウンド

頭頸部粘膜悪性黒色腫は稀な疾患であるが、全ての頭頸部腫瘍の中で最も予後不良な疾患であり、手術症例の治療成績も5年全生存率25–45%と報告されている。遠隔転移が多いことも予後不良な一因であるが、治療部位からの局所再発が多いことも原因の一つである。特に粘膜浸潤傾向が強く、腫瘍辺縁から2cmのマージンを取ることが推奨されているが、頭頸部領域で2cmのマージンを取るとは事実上不可能である。この疾患は放射線治療にも抵抗性であり、放射線治療例での報告では5年全生存率は10%程度である。そのため炭素イオン治療はこの疾患に対して期待される治療であり国内の4施設が参加した多施設後向き研究でも症例の多くが手術不能症例にも関わらず5年生存率45%と手術成績に匹敵する成績が得られている¹⁾。

炭素イオン線治療においても手術方針と同様に他の頭頸部腫瘍の治療範囲と比較して広い照射野設定を行うが、照射範囲の拡大は有害事象のリスク増加の可能性もある。有害事象のリスク低下のため照射途中での照射野縮小が行われることがあるが、予防照射領域への必要線量などは明らかではない。今回の研究の目的はこれまでの頭頸部粘膜悪性黒色腫症例の局所再発部位と臨床情報、照射野設定、線量分布の関係を検討し、至適な照射野、線量設定を明らかにすることである。

2. 今年度の研究内容

現在鼻副鼻腔の粘膜悪性黒色腫に対しては腫瘍の存在する解剖学的な部位に加えて、肉眼的に観察が困難である粘膜が連続する隣接する解剖学的部位を含めている(拡大CTV)。例えば腫瘍が右鼻腔に局限する場合でも右上顎洞、篩骨洞を含める。腫瘍が右鼻

腔から右篩骨洞に存在する場合には右前頭洞、左篩骨洞、右上顎洞を含める。この拡大CTVを全ての再発症例に当てはめ、再発パターンとしてGTVからの再発(パターン①)、拡大CTVのGTV外からの再発(パターン②)、拡大CTV外からの再発(パターン③)に分類し評価した。再発症例において実際のCTV設定の妥当性、再発部位の線量についても評価を行った。2001年7月から2018年2月までに当院にて化学療法併用の重粒子線治療が行われた鼻副鼻腔原発の粘膜悪性黒色腫症例135例(男性55例、女性80例)を対象とした。年齢中央値は66歳。腫瘍サイズは中央値29.3cc。重粒子線治療の処方線量は57.6 Gy (RBE)/16回が118例、64 Gy (RBE)/16回が17例であった。57.6 Gy (RBE)で治療されたGTVの中央値は25.8cc、64 Gy (RBE)で治療されたGTVの中央値は55.3ccと経過観察期間中央値は36ヶ月。32例に局所再発を認めた。パターン①が18例、パターン②が10例、パターン③が2例、パターン①+②が1例、パターン②+③が1例であった。パターン①を示した19例中18例は57.6 Gy (RBE)で治療されていた。パターン①のGTV中央値は54.4ccと比較的大きな腫瘍が多かったが30cc以下の腫瘍も6例認めた。パターン②の症例は全例57.6 Gy (RBE)で治療されていたが、再発部位は処方線量の0-50%領域が5例、50-70%が7例、70%以上照射された領域からの再発認めなかった。CTV設定は12例で拡大CTVの基準を満たしておらず、1例は拡大CTVからCTVを縮小した部位からの再発であった。

4. まとめ

拡大CTV外からの再発は3例(2%)であり、拡大CTVの設定は妥当と考えられた。GTVからの再発は14%であり64 Gy (RBE)の投与により改善する可能性がある。拡大CTV内のGTV以外の領域は40Gy以上の線量で制御できる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Koto M, Demizu Y, Saitoh JI, et al.
Multicenter Study of Carbon-Ion Radiation
Therapy for Mucosal Melanoma of the Head and
Neck: Subanalysis of the Japan Carbon-Ion

Radiation Oncology Study Group (J-CROS)
Study (1402 HN). Int J Radiat Oncol Biol Phys.
2017;97:1054-1060. doi:
10.1016/j.ijrobp.2016.12.028.

生 物 班

Biology

Combination therapies for chondrosarcoma (18J104)

Guillaume Vares¹, Sei Sai², François Chevalier³, Yannick Saintigny³, Tetsuo Nakajima²

Abstract

Chondrosarcomas are chemo- and radiation-resistant tumors with no established molecular therapy. We evaluate the ability of combination therapies to efficiently target chondrosarcomas, using *in vitro* human 3D culture models of chondrosarcoma and mouse xenografts. Several molecular strategies are investigated: HR-modulating micro-RNA mimics and PARP inhibitors, micro-RNA mimics targeting radioresistance and CSC maintenance, mTOR pathway inhibitors, in combination with carbon-ion therapy at the HIMAC medical accelerator. Validation of combination therapies *in vitro* and in animal studies will provide highly valuable preclinical data for chondrosarcoma research and for the elaboration of new radiation therapy regimen.

1. Introduction

Chondrosarcomas are cartilaginous tumors which represent the second most common primary bone tumor in adults. Chondrosarcomas are notoriously resistant to conventional radiation therapy and to chemotherapy, and complete surgical resection remains to this day the primary treatment, with a 10-year survival rate comprised between 30% and 80% depending on the grade. A number of patients experience relapse, metastasis or present unresectable disease with poor clinical outcome and high lethality. For those reasons, the clinical management of chondrosarcomas is considered to be particularly challenging, and new therapeutic approaches are urgently needed.

Recently published therapy targets for chondrosarcoma have included IDH mutations, Hedgehog, Src and PI3K-Akt-mTOR pathways, histone deacetylase inhibitors, angiogenesis or immunotherapy with immune checkpoint inhibition. Some of those targets yielded promising results in preclinical studies, but early phase clinical results were more mixed.

Cancer stem cells (CSCs) are more resistant than their non-CSC counterparts and were suggested to be at least partially responsible for relapse and metastasis. In addition to conventional X-ray therapy, new high linear energy transfer (LET) radiation therapy modalities (such as heavy-ion particle beams) have emerged, which might finally contribute overcoming treatment resistance. 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.

Due to the lack of effective treatment for advanced chondrosarcoma, new therapeutic approaches are urgently needed. Combination therapies and their efficiency on chondrosarcoma tumors and CSCs have not yet been explored. PARP inhibitors have defined a new paradigm in the treatment of BRCA-mutant cancers,

owing to their homologous recombination (HR) deficiency. Recently, it has been suggested that PARP inhibitors may be used beyond recombination-defective cancer when combined with HR deficiency-inducing agents. micro-RNA modulating strategies (using micro-RNA mimics and antagomirs) have recently been the object of increased attention, as a potential therapeutic tool. Specific micro-RNA mimics targeting HR or CSC maintenance pathways may therefore prove useful in combination therapies. Finally, mTOR inhibitors have shown promising and should be tested in combination with carbon-ion therapy.

2. Results

A multimodal treatment of carbon ions irradiation, miRNA-34 and mTOR inhibitor specifically control high-grade chondrosarcoma cancer stem cells

We showed that high-grade chondrosarcoma cells contain a population of radioresistant cancer stem cells that can be targeted by a combination of carbon-ion therapy, miR-34 mimic administration and/or rapamycin treatment that triggers FOXO3 and miR-34 over-expression. 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 overcome treatment resistance of high-grade chondrosarcoma.

3D models

We have established two 3D models for chondrosarcoma: a bio-printed model (using a 3D extrusion bioprinter from Cellink) and chondrosarcoma beads.

We have performed the first irradiation experiments of 3D bio-printed cartilage-chondrosarcoma models, treated with rapamycin. Results will be compared with cell culture 2D models.

PARP inhibitors for chondrosarcoma

In December 2019, we tested the ability of PARP inhibitors together with HR-modulating treatments to improve CSC-targeting and carbon-ion therapy efficiency. Analysis of RNA-Seq data is in progress.

4. Perspectives

The following therapy approaches for chondrosarcoma will be evaluated in combination with carbon-ion particle therapy:

- HR-modulating micro-RNA mimics with PARP inhibitors.
- micro-RNA mimics targeting radioresistance and

CSC maintenance.

- Molecular inhibitors (mTOR pathway inhibitors).

We plan to further continue studies on 3D models and to evaluate our therapeutic strategies on irradiated animal models.

This study is funded by JSPS Kakenhi Grand-in-Aid for Scientific Research #19K07765.

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 for Quantum and Radiological Science and Technology (QST), Chiba, Japan

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

免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線照射の併用の最適化

Optimization of combined therapy with carbon ion irradiation and immune checkpoint blockade (19J114)

高橋 豊^a、勝木翔平^b、伊吹依利子^a、皆巳和賢^a、中路拓^c

小泉雅彦^b、下川卓志^d、小川和彦^a

Y. Takahashi^a, S. Katsuki^b, Y. Ibuki^a, K. Minami^a, T. Nakaji^c
M. Koizumi^b, 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 investigated whether single immune checkpoint blockade (C4 only) with carbon ion irradiation was also effective for osteosarcoma. Furthermore optimal sequence and carbon ion dose were explored.

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.

Although addition of C4 to carbon ion irradiation at 5.3 Gy enhanced antitumor efficacy not only for irradiated tumors but also for distant sites with the decreased regulatory T cells and increased CD8/Treg ration, our preliminary data showed that dose escalation to 8 Gy with C4 failed to induce the abscopal effect. Sequence of C4 and carbon ion did not affect the antitumor efficacy. There seems to be an optimal dose window in carbon ion irradiation to induce systemic antitumor efficacy in C4 on which further studies are necessary.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療は局所効果だけでなく、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誘発することが明らかになっており、放射線の局所照射は

免疫賦活効果を惹起していることが明らかになっている。最近、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が、単独では奏効率が低い。免疫チェックポイント阻害剤と X 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。

私たちもこれまでに X 線抵抗性である骨肉腫に着目し、免疫チェックポイント阻害剤と 10 Gy の 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)。さらに、私たちは 5.3 Gy の炭素線と 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）を併用することにより、その局所効果と遠隔効果を検討し、X 線と同様に著明な局所効果と遠隔効果が惹起されることを報告した (Takahashi et al. Oncotarget 2019)。しかし、生存をエンドポイントとした場合に P1C4 と X 線、または P1C4 と炭素線の併用の間で有意な差がなかったが、炭素線の方が優れている傾向を示していた（図 1）。

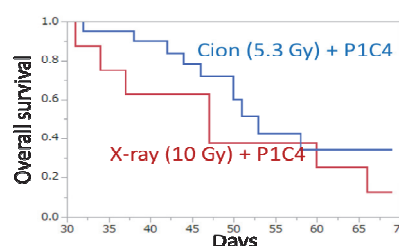


図 1. P1C4 と X 線または炭素線の比較。

また、2種類の免疫チェックポイント阻害剤の使用は大幅に免疫関連有害事象の増加をもたらすことが報告されており、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。

2. 今年度の照射実験

今年度はいずれも290MeV炭素線を用い、SOBP中心に細胞、またはマウスの腫瘍前面が来るように配置し、前期に1回の細胞照射実験、後期に1回の細胞照射実験および1回の動物照射実験を行った。

前期の細胞照射実験は、骨肉腫細胞への炭素線照射によって誘発される免疫関連因子の解析をすることを目的に、タンパク回収を行った。また、膵癌細胞でも同様の研究を行うために、コロニーアッセイにより、16 GyのX線と等価となる炭素線(290 MeVでSOBP中心)の線量の算出を行った。

後期の細胞実験では免疫関連因子の培養上澄中の放出、動物実験ではマウス骨肉腫モデルを用いたC4と炭素線5.3Gyとの併用による局所効果およびアブスコパル効果の再現実験、および8 Gyまで線量増加を行った際の抗腫瘍効果、免疫環境の変化を検討した。また、膵癌細胞を用いたin vivo実験を行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

(1) 細胞実験

マウス骨肉腫細胞に5.3 Gyまたは8 Gyを照射し、腫瘍免疫に重要な役割を果たすType I interferonに着目し、INF-bの遺伝子発現、および培養上澄中への放出を解析した。その結果、炭素線5.3 Gyで高率に遺伝子発現が増加し、培養上澄への放出が惹起されていた。またType I interferonを誘導する上流タンパクの発現も増加していた。これらの結果は同等のX線線量とは異なる結果となっている。

(2) 骨肉腫に対するC4と炭素線の併用効果

前年度までに、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な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と炭素線併用で著明な抗腫瘍効果が得られていた。本年度は炭素線5.3 GyとC4の併用効果をnを増やして解析し、C4群に比べ、炭素線とC4の併用により有意なアブスコパル効果の惹起と生存期間の延長がみられた(図2)。しかし、C4と炭素線8 Gyの併用では有意差はなく、C4と5.3 Gyの併用群にくらべ、C4と8 Gyの併用群では有意にアブスコパル腫瘍体積の増大がみられた。この原因は現段階で不明であり、今後さらなる検討を行う必要がある。

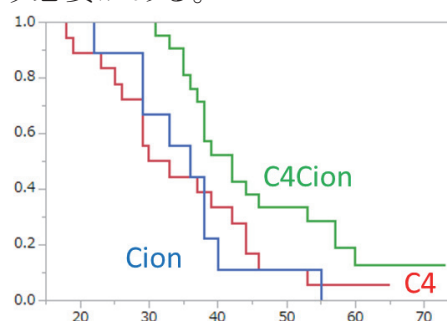


図2. 炭素線(5.3 Gy)とC4の併用の生存効果

(3) 骨肉腫に対する照射腫瘍および非照射腫瘍における免疫環境の変化

5.3 Gyの炭素線照射72時間後に腫瘍を摘出し、フローサイトメトリーで免疫環境の変化を解析した。その結果、炭素線では照射腫瘍で制御性T細胞(Treg)の減少、およびCD8/Treg比の有意な増加がみられた。非照射腫瘍でもTregの減少、およびCD8/Treg比の増加傾向がみられた。これらの現象はコロニーアッセイで得られた等価な殺細胞効果を持つ線量のX線ではみられていない。

(4) 膵癌に対するC4と炭素線の併用効果
骨肉腫と同様に、マウスの両脚に膵管癌腫瘍を移植し、片脚に炭素線を照射する系で予備実験を行った。バラツキが大きく評価が困難であるが、C4と炭素線の併用で8割のマウスが接種後60日後も生存しており、有用性が示唆される結果が得られている。

^a. 大阪大学大学院医学系研究科 放射線治療学教室

^b. 大阪大学大学院医学系研究科 医用物理工学講座

^c. 放医研放射線治療品質管理部

^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 exposures (19J116)

S. Louati^{1,2}, AS. Wozny^{1,3}, P. Lalle¹, G. Alphonse^{1,3}, T. Nakajima⁴, Nicolas Magné^{1,2} and Claire Rodriguez-Lafrasse^{1,3}

¹Lyon 1 University, UMR CNRS 5822 / IP2I, Cellular and Molecular Radiobiology, Lyon Sud Medical School, ²University Department of Research and Education, Lucien Neuwirth Cancer Institute, Saint Priest en Jarez, France, ³Hospices Civils de Lyon, Lyon-Sud Hospital, France, ⁴NIRS, Chiba, Japan

Abstract

Stress granules (SG) are non-membrane-enclosed RNA cytoplasmic granules that sequester translationally inactive messenger ribonucleoprotein particles. SG are known to be involved in cancer therapy resistance like chemotherapy. Then, SG might be involved in radioresistance or radiosensitivity of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). Using a radiosensitive (SCC61) and a radioresistant (SQ20B) cell line, we investigated the SG formation following irradiation by immunofluorescence, using FMRP and eIF4a3, as readouts of SG nucleation. We observed that SG were present at 1h following X-Ray irradiation. Interestingly, the SG assembly seems to be more significant in radiosensitive SCC61 cells than in radioresistant SQ20B ones. Additionally, when cell lines were exposed to carbon ion irradiation, the granular phenotype was not so clearly detectable in both radiosensitive and radioresistant models. We then assumed that X-rays promote a differential stress response, comparing SCC61 and SQ20B cell lines that might correlate with their sensitivity to radiation. Moreover, it seemed that the mechanisms underlying stress response are also distinct depending on the cellular damage induced by the different type of irradiation. Further experiments are required to characterize the molecular players involved in SG formation and their contribution to the cell response following irradiation.

Background

SG are cytoplasmic aggregates to which translationally stalled mRNAs are localized in response to various cellular stress, including oxidative stress, UV irradiation and chemotherapeutic agents. These cytoplasmic scaffolds must deal with stress. Up to now, there is little information regarding the assembly of these structures in the context of ionizing radiation, especially to define if they contribute to radioresistance/radiosensitivity of tumor cells.

Objective of the experiments

We conducted a comparative study in HNSCC cell lines with the aim of characterizing SG in response to X-Ray and carbon ion irradiation. We followed SG formation at several time points after both type of irradiation delivered at 5Gy. The carbon ion irradiation has been performed at NIRS and X-ray irradiation at the Cellular and Molecular Laboratory in Lyon Sud. Using a radiosensitive (SCC61) and a radioresistant (SQ20B) cell lines, we investigated the SG formation following irradiation by immunofluorescence. A co-staining of two SG-resident proteins, FMRP and eIF4a3, has been performed as control of SG nucleation after irradiation. FMRP and eIF4a3 are known as stable components of SG (Buchan and Parker, 2009) and there are expressed in our cell lines. A cell was considered as SG positive cell when it had at least 2 cytoplasmic foci where FMRP and eIF4a3 co-located. Indeed, in the steady state, FMRP had a diffuse cytoplasmic location and eIF4a3 was present mainly in the cell nucleus. When the cells were submitted to a stress, these two markers clustered together within granular cytoplasmic foci, characteristic of SG. This was observed when cells were subjected to oxidative stress with sodium arsenite for 30 minutes at a concentration of 0.5M. Cells treated with sodium arsenite were used as a positive control.

Results

SG assembly in the SCC61 radiosensitive cell line

The findings demonstrated a difference in the formation of SG in SCC61 radiosensitive cells according to the type of irradiation. In response to a 5 Gy irradiation with X-Ray, SCC61 cells exhibited cytoplasmic foci composed of the FMRP protein and eIF4a3 that are similar to SG (*figure 1.c*). After irradiation with carbon ions at a physical dose of 5 Gy (*figure 1.d*), FMRP had a diffuse cytoplasmic location. eIF4a3 was located at the nuclear level in a manner similar to that observed in untreated cells (*figure 1.b*). A kinetic of SG formation has been done but just one representative time was selected.

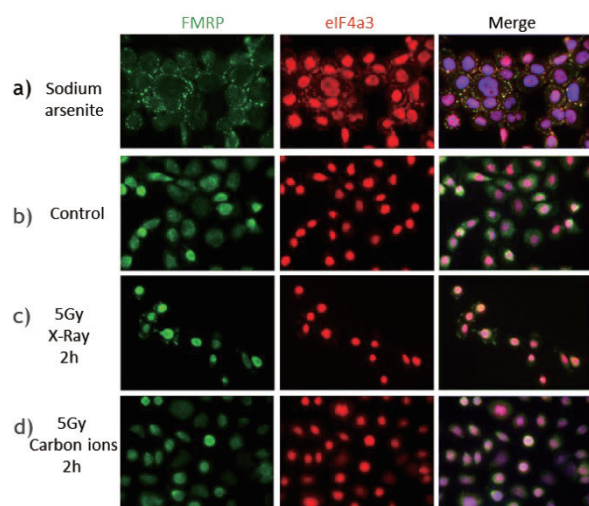


Figure 1: Stress granules assembly after X-Ray or carbon ion irradiation in radiosensitive SCC61 cells. Stress granules formation was evaluated using FMRP (green) and eIF4a3 (red) markers. The nuclei were stained with DAPI (blue). a) Cells have been treated with sodium arsenite for 30 minutes at 37°C and were used as a positive control. b) The cells have not been treated. c) The cells have been submitted to X-Ray irradiation of 5 Gy and then were fixed 2h after irradiation. d) The cells were subjected to carbon ion irradiation at a dose of 5 Gy and then fixed 2h after irradiation. Magnification x63

SG assembly in the SQ20B radioresistant cell line

In addition, the results showed that SQ20B-resistant cells display significantly lower SG formation than SCC61 cells after X-Ray irradiation. Regardless of the type of irradiation, the SQ20B cells displayed a cytoplasmic and diffuse FMRP protein location. The eIF4a3 protein had a nuclear location, similar to that observed in untreated SQ20B cells (*figure 2*).

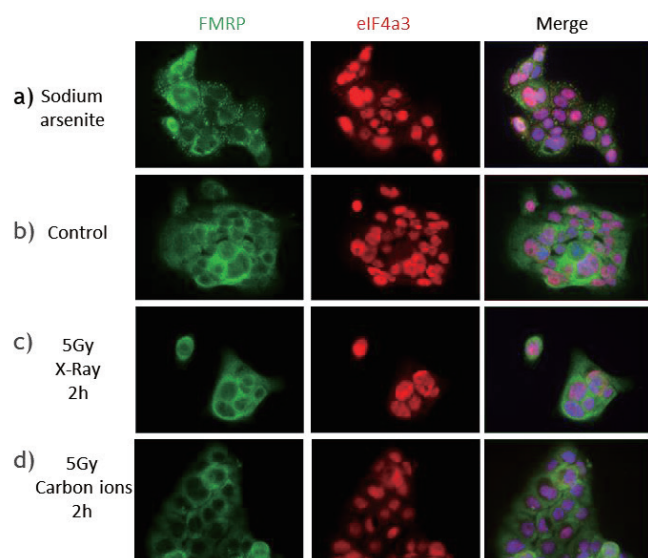


Figure 2: Stress granules assembly after X-Ray or carbon ion irradiation in radioresistant SQ20B cells. Stress granules formation was evaluated using FMRP

(green) and eIF4a3 (red) markers. The nuclei were stained with DAPI (blue). a) Cells have been treated with sodium arsenite for 30 minutes at 37°C and were used as a positive control. b) The cells have not been treated. c) The cells have been submitted to X-Ray irradiation of 5 Gy and then fixed 2h after irradiation. d) The cells were subjected to carbon ion irradiation at a dose of 5 Gy and then fixed 2h after irradiation. Magnification x63

Future plans

The mechanisms underlying stress response depend on the irradiation source and cell model. Further experiments are required to characterize more precisely molecular players involved in SG formation and their contribution to the cell response following irradiation. Some experiments using a panel of doses and more kinetics time points have to be done. SG assembly will be also evaluated by an *in situ* fluorescence hybridization (FISH) of the mRNA poly (A) tail. The FISH, in addition to co-staining of SG-resident proteins, will confirm that the observed structures are both mRNA and proteins characteristic of SG co-located within the observed foci. The SG formation will be also assessed by analyzing the phosphorylation of the Eukaryotic Initiation Factor 2 (eIF2A) by Western blot. Taken together, immunofluorescence of residents SG proteins, FISH of mRNA poly (A) tail and eIF2A phosphorylation analysis, will confirm our preliminary data.

Reference:

Buchan, J. R. and Parker, R. (2009). Eukaryotic stress granules: the ins and outs of translation. *Mol. Cell* 36, 932–941.

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, 藤谷信将^a, 三浦幸子^a, 猪岡伸好^a, 井上和也^a, 森英一朗^b,

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, N. Fujitani^a, S. Miura^a, N. Inooka^a, K. Inoue^a, E. Mori^b,

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 (bevacizumab) for high grade gliomas in vivo, 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 or 40mg/kg, Chugai), 2) 2 Gy or 4 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.

To evaluate the efficacy of the combination of carbon ion beams and anti-VEGF antibody for high grade gliomas in vitro, VEGF secretion (concentration), VEGF mRNA with/without irradiation, and tumor suppression by anti-VEGF antibody was evaluated using glioma cell U-251 MG (mutant-type p53).

1. 研究の目的と背景

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が、臨床における悪性神経膠腫に対する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、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、分化等に関する遺伝子発現の

変化をX線と比較し、腫瘍抑制への影響を検討したが、*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、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。

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、その有効性と効果的な併用療法、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。照射後の組織とDNAアレイ解析からは、p53野生型の感受性腫瘍では、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、DNAアレイ解析で、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野生型の上皮芽腫では、Nestin強陽性、CD44, CD133弱陽性、膠芽腫では、CD44強陽性、Nestin陽性、CD133弱陽性で、照射後にCD133陽性率の上昇がみられ、幹細胞マーカー陽性細胞の放射線抵抗性が示唆された。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, 30 年度は、(1) *in vitro* の予備的検討として、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った。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が、*in vivo* でも抗 VEGF 抗体 20mg/kg 単独での効果は乏しく、併用群でも明確な増感効果を示すことはできなかった。

3. 今年度の研究内容

(1) *in vitro* の予備的検討の継続: 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 における、VEGF 濃度の測定、mRNA の検討、抗 VEGF 抗体 (Ab00715-10.3, ABA) による腫瘍細胞の増殖抑制を検討した。

(2) *in vivo* での検討の継続: p53 野生型の上衣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, 40mg/kg1 回投与, ②: 炭素イオン線 (290MeV/u, 6 cm-SOBP), 2Gy, 4Gy 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, 48 時間、6 週間後の組織を RNA 安定液内に保存、RNA 抽出、DNA アレイ解析等をすすめている。なお、3) では、X 線照射、抗 VEGF と X 線の併用との比較も行っている。

4. 今年度実施結果と解析結果

(1) *in vitro*: 一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、グリオーマ細胞は恒常的な VEGF 分泌が示唆されたが、照射後でも、残存細胞における VEGF 分泌への影響は乏しく (Fig.1), 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 (Fig.2), 抗 VEGF 抗体による有意な増殖抑制も認めなかった (Fig.3)。

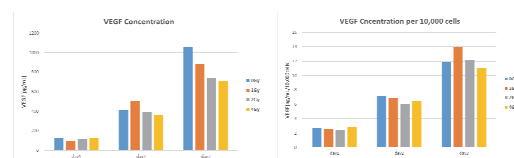


Fig.1. VEGF concentration (c) and c/10,000 cells after 0, 1, 2, or 4Gy irradiation

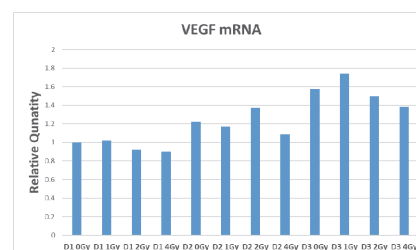


Fig.2. VEGF mRNA after 0, 1, 2, or 4Gy

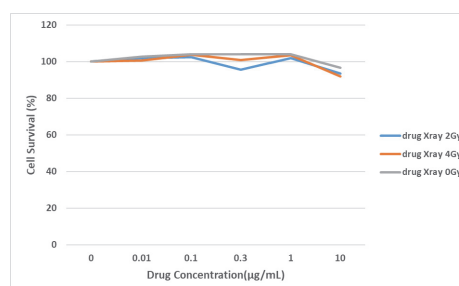


Fig.3. Survival after Combination

(2) *in vivo*: 抗 VEGF 抗体単独での顕著な増殖遅延を認めず、X 線では有意な増殖遅延を認めた。抗 VEGF 抗体併用による炭素イオン線の効果の増強は微妙で、さら検討を継続中である (Fig.4.)

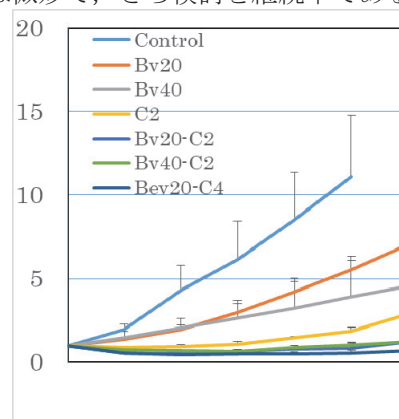


Fig.4. Relative tumor volume (Mean+SE)

現在、DNA マイクロアレイ解析 (Human Genome U133 Plus 2.0 Array)、クラスタリング解析、パスウェイ解析等を実施中で 3 月にはデータが出る。

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

Silencing of Fused toes homolog (FTS) increases cancer stem cell death by carbon ion beams in cervical cancer cells

Project No: (17J120)

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

Abstract:

Purpose: Fused Toes Homolog (FTS) is an oncoprotein which plays a key role in radio-resistance and involved in radiation-induced EGFR and Notch signaling of cervical cancer cells. Here, we explored the effect of FTS silencing on cancer stem cells death by carbon (C) ion beams in cervical cancer cells.

Materials and Methods: Three human cervical cancer cell lines (HeLa, ME180, CaSki) were irradiated with C-ion beams of 290 MeV/n with average LET 50 keV/μm and a dose rate of 3 Gy/min in FTS-intact and -silenced cells. Expression of FTS was silenced using siRNA. Western blot, spheroid formation assay, clonogenic assay, immunoprecipitation assay and immunofluorescence were performed.

Results: By FTS-silencing combined with C-ions the spheroid formation ability and protein expression of stem cell markers OCT4A, SOX2 and Nanog was significantly reduced. Immunoprecipitation assay showed increased interaction between FTS and Notch1, cleaved Notch1, Hes1 in ME180 cells by C-ion irradiation. In clonogenic assay, the cell survival was decreased by FTS-silencing combined with C-ions.

Conclusion: FTS can be a target to decrease cancer stem cell survival and increase the efficacy of C-ion treatment in cervical cancer.

Background and objectives:

Background:

Our previous research finding revealed FTS is a potential target for Notch-mediated resistance upon X-ray irradiation in some cervical cancer cells. Notch signaling pathway plays a vital role in mediating radiation resistance in tumor cells and involved in activation, maintenance of cancer stem cells. Here, we revealed the effect of FTS-silencing combined with carbon-ion beams on cancer stem cells.

Objectives:

- To assess spheroid formation ability and the expression of cancer stem cell markers by FTS-silencing combined with C-ion beams.
- To study increased interaction between FTS and Notch signaling molecules by C-ion beams.
- To assess the cell survival by FTS-silencing combined with C-ion beams.

Activities and results in FY 2019:

By FTS-silencing and combined with C-ion beams, the spheroid formation ability and protein expression of stem cell markers OCT4A, SOX2 and Nanog was reduced significantly (Fig. 1 A&B).

Immunoprecipitation assay showed increased interaction between FTS and Notch1, cleaved Notch1, Hes1 in ME180 cells by C-ion beams .

In FTS-silenced cells, the clonogenic ability was decreased in all three cervical cancer cell lines by combining C-ion beams (Fig. 2).

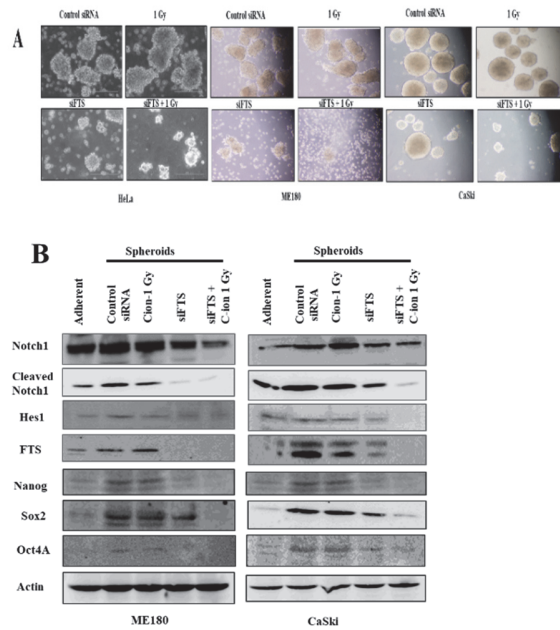


Fig. 1. FTS-silencing combined with C-ion reduced the spheroid formation and stem cell markers.

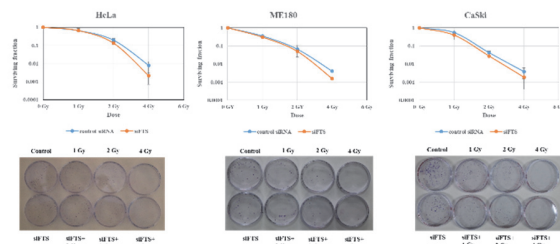


Fig. 2. FTS-silencing combined with C-ion reduced the clonogenic ability in cervical cancer cells.

Summary and Conclusion:

- The stem cell marker proteins, spheroid formation and colony forming ability were reduced by FTS silencing and combined with C-ion beams.

- FTS would be a target to increase the efficacy of C-ion radiation and Notch - mediated radio-resistance in cervical cancer.

Future plan of the study:

The change of stem cell population by C-ion in FTS intact and silenced ME180, CaSki cells by FACS.

Co-localization of FTS and Notch1, cleaved Notch1, Hes1 after C-ion in FTS intact and silenced cells by immunofluorescence.

Change of cell numbers in spheroids by combining C-ion beam and FTS-silencing.

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

²Department of Accelerator and Medical Physics, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), QST, Inage-ku, Chiba, 263-8555, Japan

Identification of biomarkers for radioresistance toward high-LET radiation in lung cancer cells (17J121)

Lin Zhu^a, Qianping Chen^a, Wang Zheng^a, Dan Yao^a, Chen Wang^a, Yan Pan^a, Alisa Kobayashi^b, 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 was totally eliminated by heavy ion radiation. γ H2AX foci formation assay showed that no significant changes could be detected in DNA damage response between the parental and the corresponding radioresistant subline whether they were exposed to proton or carbon ion radiation. More importantly, we determined the differences in the expression profiles of CNE1, CNE2 and their radioresistant sublines and confirmed that some genes 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.

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 and 2018

In 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.

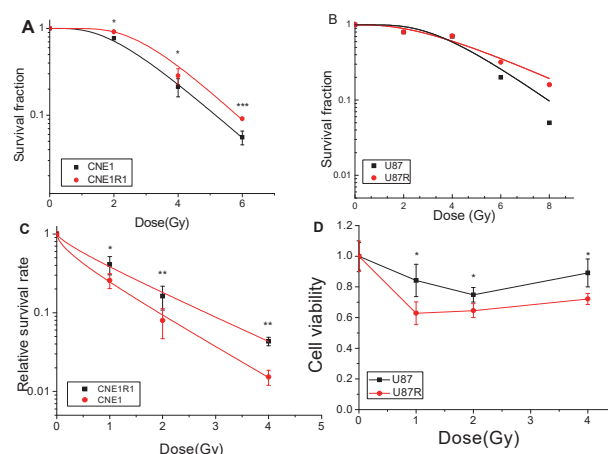


Fig.1 The radiosensitivity of CNE1, U87 and their sublines CNE1R1 and U87R toward photon or carbon ion radiation.

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. After their radiosensitivities were confirmed by colony assay, proteins from the parental 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.

We found a series of genes were up- or down-regulated in the radioresistant sublines when compared to the parental, and confirmed that up-regulation of some genes contributed to the increased radioresistance toward γ -radiation in both CNE1 and CNE2, as when knocked down, the radiosensitivities of CNE1, CNE2 and their sublines CNE1R and CNE2R were significantly increased (shown in Fig.2)

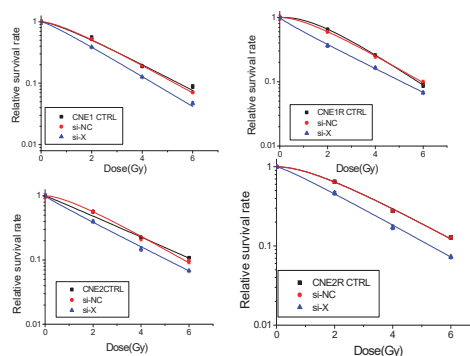


Fig.2. Knockdown of gene-X increased the radiosensitivity of CNE1, CNE2 and their sublines CNE1R and CNE2R.

However, the radioresistance toward photon radiation were totally eliminated by heavy ion radiation in all the four sublines, as shown in Fig.3.

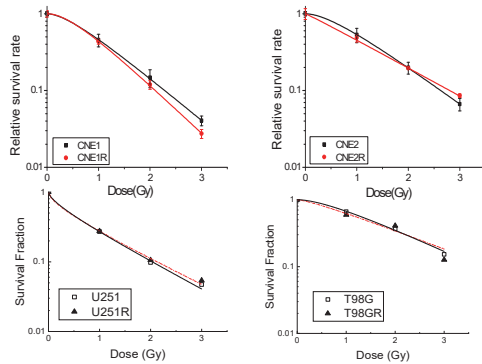


Fig. 3 The cellular radioresistance toward photon radiation was eliminated by heavy ion radiation.

In the meantime, we also found that, including the parental and their sublines, no obvious differences could be detected in the radiosensitivities toward carbon ion radiation in gene-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.

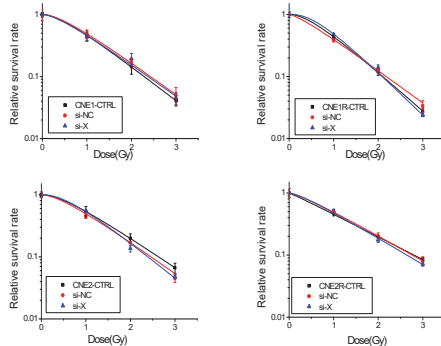


Fig. 4. Knockdown of gene-X did not change the radiosensitivity of CNE1, CNE2 and their sublines toward carbon ion radiation.

Activities and Results in 2019

In 2019, we performed the carbon-ion beam radiation in July.

The formation of γ -H2AX foci was investigated to compare DNA damage response between the radioresistant sublines and their parental at the time point of 0.5 or 2 h after gamma or carbon ion radiation. The results showed that no significant changes could be detected between the parental and the corresponding radioresistant subline in the (CNE1 VS CNE1R, CNE2 VS CNE2R) 0.5h after radiation whether they were exposed to gamma or carbon ion radiation (Fig.5).

Then the expressions of proteins related to DNA damage response were determined in cells 0-24h after gamma or carbon ion radiation. Fig.6A showed that gamma radiation significantly increased the expressions of p-ATM, p-chk2 and Rad51 overtime in two radioresistant sublines, compared to their parental, but carbon ion radiation only enhanced the expression of

Rad51 in CNE1R and CNE2R, while the expressions of the other two proteins, p-ATM and p-chk2, did not show obvious changes in these two sublines compared with the parental (Fig. 6B)

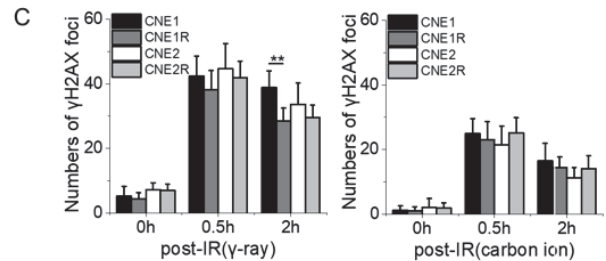
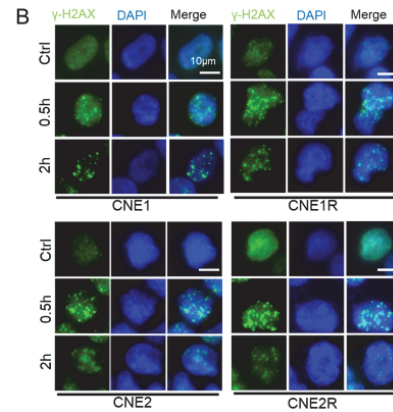
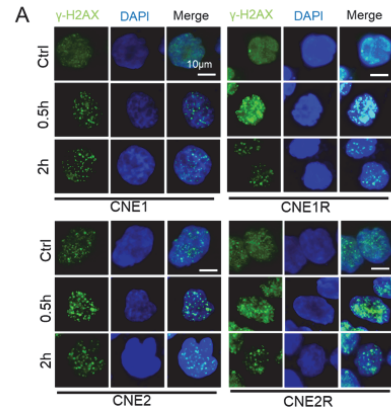


Fig.5 Formation of γ -H2AX foci in CNE1, CNE2 and their radioresistant sublines after gamma or C ion radiation.

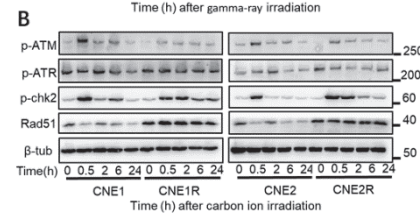
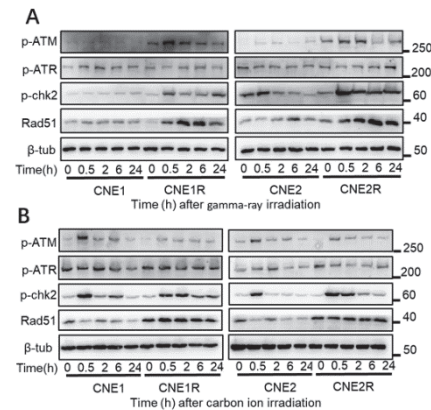


Fig. 6 Expression pattern of DNA damage response proteins after gamma or carbon ion radiation.

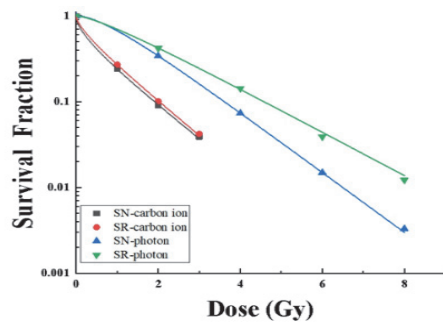


Fig. 7 Survival fraction of sk-hep-1 and its radioresistant subline toward gamma or carbon ion radiation.

Similar results were also found in hepatoma cell line sk-hep-1 and its radioresistant subline sk-hep-1R. Using colony formation assay, we confirmed that no detectable change in survival fraction could be observed in these two cell lines after carbon ion radiation, as shown in Fig.7, although sk-hep-1R (SR) is much more radioresistant than sk-hep-1(SN) after gamma radiation. Together with our previous results, we demonstrated that the radioresistance induced by gamma radiation could be eliminated by carbon ion radiation in various tumor cell types.

In addition, the western-blot assay showed that the expression of γ H2AX was increased after gamma radiation in sk-hep-1 cells but remained unchanged in sk-hep-1R cells (Fig. 8). It should be noted that the expression of γ -H2AX in un-irradiated sk-hep-1R cells is higher than that in its un-irradiated parental, indicating the genome instability in sk-hep-1R cells. However, carbon ion significantly stimulated the expression of γ -H2AX in Sk-hep-1 and its radioresistant subline.

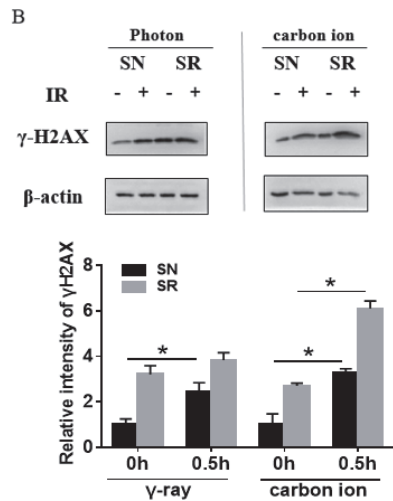


Fig. 8 Expression of γ H2AX in sk-hep-1 and its radioresistant subline toward gamma or carbon ion radiation.

^a Institute of Radiation Medicine, Fudan University, China,

^b National Institute of Radiological Sciences, Japan

(18J126): Carbon-based Coulomb nanoradiator treatment on brain tumor infiltration and metastatic brain

Jae-Kun Jeon,^a Won-Seok Chang,^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

In our prior study of carbon ion stimulation on F98 rat glioma model, we found 8 Gy-traversing carbon ion beam produced therapeutic efficacy on tumor infiltration structure like MVP surrounding main tumor mass after injection of 100 mg ApoB@AuNP-Cy5. However, when examined tumor histologic analysis 5-7 days after treatment, uncontrolled main mass grew rapidly, impeding therapeutic results of MVP and cancer cells along the MVP. Therefore, we came to realize concomitant control of main mass also to see therapeutic outcome of Carbon Ion Stimulation-mediated Coulomb nanoradiator effect on tumor infiltration. To do this we need control main tumor mass with SOBP or single pristine BP placing inside main mass, which required tumor imaging prior to Carbon irradiation. Fortunately, it was possible to image tumor size and location with CT imaging of rat glioma model 5 days after implanting F98 cells in NIRS. After imaging we try to place single BP inside main tumor mass while generating nanoradiator effect on surrounding MVP and infiltrative cancer cells by 3-port single BP irradiation. In this time tumor targeting ApoB peptide was not available due to inappropriate preparation. Herein, we like to investigate therapeutic effect of 3-port absorptive single BP carbon-beam irradiation while assessing tumor mass and infiltrative MVP with iv injection of 100 mg/BW AuNP.

2. Activities and Results of 2019

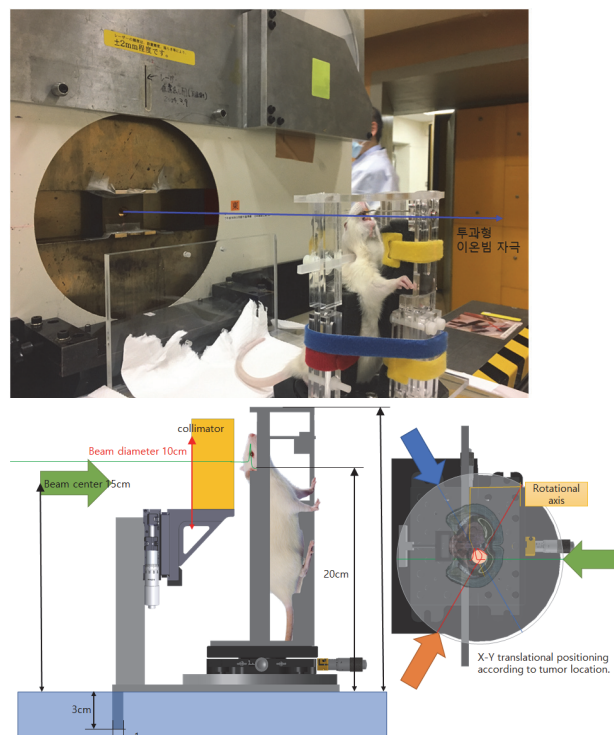


Fig 1. 3-port carbon beam irradiation using absorptive pristine Bragg peak that was placed inside tumor margin. In each direction 7 or 14 Gy of BP dose was irradiated.

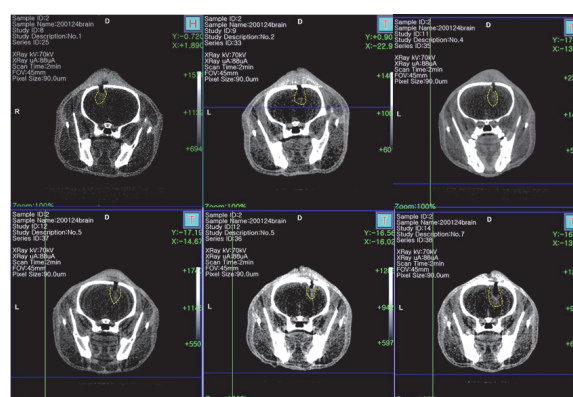


Fig 2. CT-imaging of tumor location and margin of rat glioma model. Iodine-enhancement delineated tumor margin displayed by yellow line. In here CT imaging was performed to localize tumor margin and position. 100 ul iodine solution was injected via tail vein and image acquisition was started 10 minutes

after injection of iodine contrast agent.

In this work we measured therapeutic effect of Au-nanoradiator using 3-port irradiation of absorptive pristine BP 136 MeV carbon ion beam on tumor infiltrative MVP and main mass of glioma in F98 rat model where bare AuNP was iv injected with 100 mg/BW kg. Treated mice were sacrificed 5 days after treatment. H/E stained tissue samples were examined to count number of MVP and volume of tumor mass.

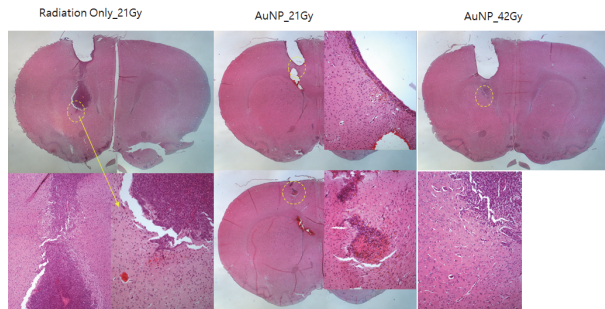


Fig 3. Typical tissue section containing tumor mass and MVP showing remaining tumor volume after CNR treatment.

The results were summarized in Fig. 3 showing remaining tumor volume and MVP even treatment by 42 Gy. This result presumably derived from not only non-targeting AuNP that could not crossing BBB and target to the cancer cells in MVP, but also mismatched dose from inaccurate assignment of position of pristine BP inside tumor mass. Typical tumor mass was measured 2-5 mm and difficult to assign BP while visualizing margin based on CT imaging alone.

However, increased dose gave better control of tumor mass despite inaccurate positioning BP.

3. Future Plan

We have plan to repeat this experiment with ensured technique of iv injection of tumor-targeting BBB-crossing ApoB@AuNP into mouse model in coming experiment. If possible, we had better have MRI imaging to assign conformal dose mapping along tumor margin.

List of Publications

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, 小泉 雅彦^a, 近藤 梨加^a, 高橋 美智子^a, 中田 麻友^a, 下川 卓志^b

K. Minami, M. Koizumi, R. Kondo, M. Takahashi, Mayu Nakata 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 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 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)、HT1080 (ヒト線維肉腫細胞)

方法: ①コロニー形成試験 対象の細胞に炭素イオン線(135, 290 MeV/n, mono)を、LET を 15, 24, 30, 50, 54, 65, 70, 85 keV/ μ m と条件を変えて照射した。細胞照射は、0.5, 1 Gy を照射する方法と、各 LET で細胞生残率が 70%となる線量を照射する方法の 2 種類を用いた。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。

②タンパク発現解析 各条件の細胞に対して照射 24 時間後のライセートを回収し、細胞浸潤に関わるタンパク発現をウェスタンブロットにより解析した。

3. 結果

各 LET の条件下にて、0.5, 1 Gy を照射した場合の細胞浸潤能の結果を Fig. 1 に示す。MDA-MB 231、HT1080 共に LET が増加すると、細胞浸潤能は抑制された。しかし、LET 依存的ではなく、ある LET 値で変化する傾向が得られた。MDA-MB231 の場合、65 keV/ μ m に

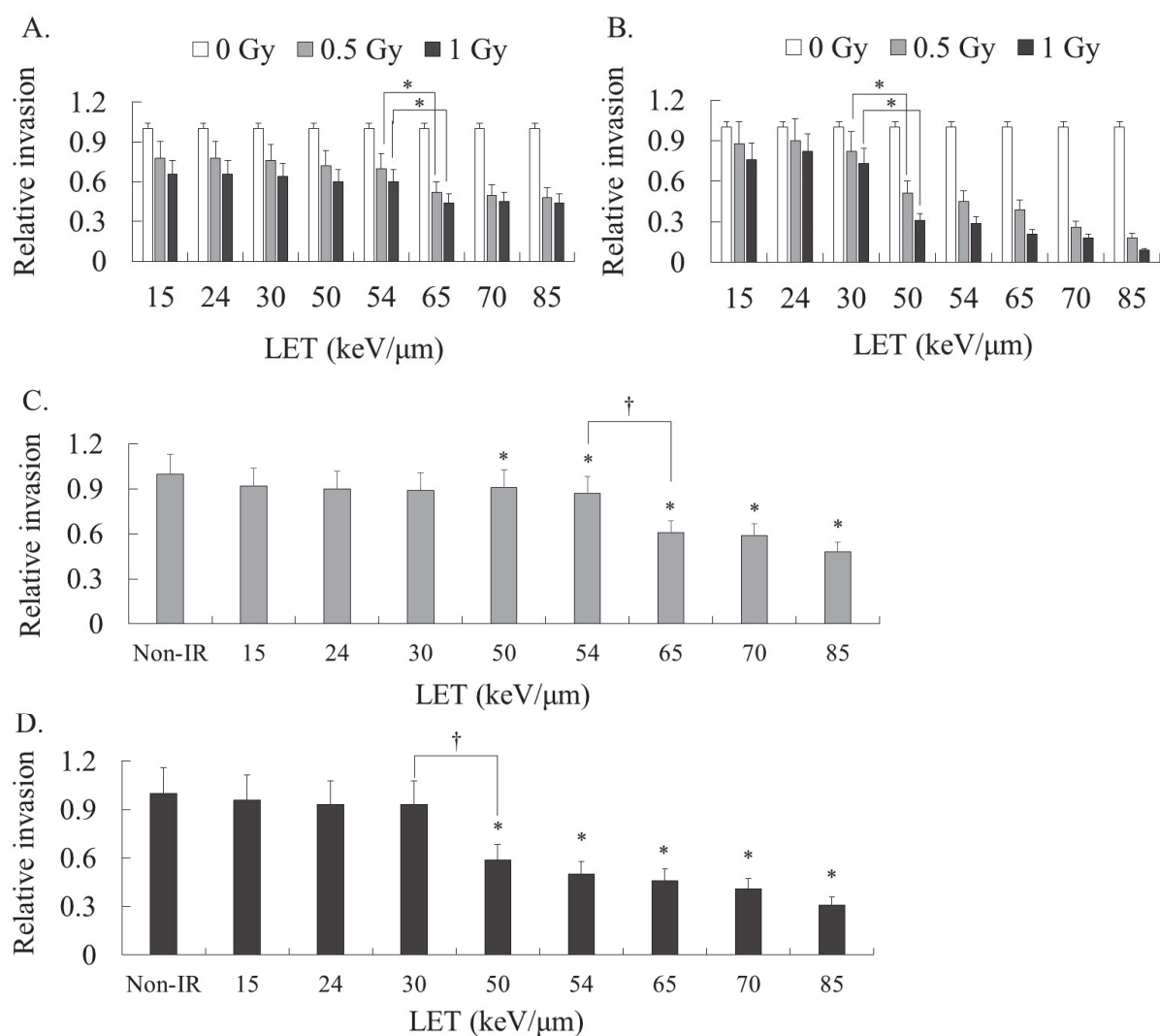


Fig. 1 各 LET における MDA-MB 231 (A, C) ならびに HT1080 (B, D) の浸潤能の比較. * $p < 0.05$

において、それまでの浸潤能と有意な差がみられた。HT1080 の場合、50 keV/μm 以降の条件において、LET 依存的に細胞浸潤能が抑制される結果を得た (Fig. 1 A, B)。一方、各 LET で細胞生存率が 70% となる線量を照射する方法を用いても、この傾向は変わらなかった (Fig. 1 C, D)。

次に、細胞運動に関わる因子である Rac1 ならびに RhoA の発現量を検討した結果、Rac1 は線量依存的に抑制されることが分かった。RhoA においては、85 keV/μm で発現抑制が顕著であった (data not shown)。

4. まとめおよび展望

本年度の実験結果より、LET ががん浸潤能の抑制に寄与することが示された、また、細胞種によって、効果的に細胞浸潤を抑制させる LET 値に違いがあることも分かった。よって、がん種によって最適な照射条件 (LET) の選定を行なう事は、細胞死、炭素イオン線の転移抑制効果の面で重要な因子となる可能性が示された。

一方で、昨年度に報告した 100 keV/μm を超える LET による照射は、炭素イオン線では安定的に行う事ができず、知りたかった LET 帯での浸潤能の評価は、難しかった。より高い LET で、細胞死のオーバーキルの様な現象が、転移能抑制効果でもみられるか否かは、線質を変えて行なう必要がある。

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)

大森 さくら^{a, b}、小池 亜紀^a、下川 卓志^a、小池 学^{a, b}

S. Omori^{a, b}, A. Koike^a, T. Shimokawa^a, M. Koike^{a, b}

Abstract

Recently, many reports have shown that the altered DNA repair ability is associated with treatment resistance of refractory cancers. It is important to consider changes of DNA repair pathway to select a better treatment. 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 human malignant pleural mesothelioma (refractory cancer) cells following C-ion beams irradiation or X-irradiation and analyzed the DNA double-strand breaks (DSBs) formation. In addition, we established Ku70, most important non-homologous end-joining (NHEJ) factor, knockdown cells and observed that Ku70 KD cells are more sensitive to X- and C-ion irradiation than control cells. We showed the influence of Ku70 knockdown on cell killing effects of refractory tumor cells by C-ion beams.

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

抗性の難治性がんでは 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を用いて、重粒子線の効果を X 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. 昨年度までに得られている結果

本課題は 2018 年度第 II 期より開始し、これまでは主に実験法と実験条件の確立を目指した。まず初めにヒト悪性胸膜中皮腫細胞やヒト大腸がん細胞等難治性がん由来細胞の 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。その結果、既存の報告との整合性が確認でき、実験方法を確立できたと考えている。さらに、X 線あるいは炭素線照射 1 時間後、24 時間後の DSB について、 γ H2AX を指標に解析した結果、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、明瞭だった。また DSB 発生時の H2AX リン酸化キナーゼを理解するため、DNA 損傷応答因子である ATM と DNA-PKcs の活性を阻害した。その結果、それぞれ単独の阻害剤処理ではコントロールと変化は認められなかった一方で、両方の活性を阻害すると、 γ H2AX フォーカスは著しく減少した。DNA-PKcs 欠損大腸がん細胞を用いた解析からも、同様の結果を得た。

以上の結果は、既存の報告の通り、X 線に対して感受性の低いがん細胞に対しても炭素線の抗腫瘍効果が高いことを示す。また、炭素線の有効性は γ H2AX フォーカス形成解析でも確認できた。また、DNA-PKcs と ATM の両方の活性が DSB 応答に必須であることが

示された。

3. 今年度の研究内容

今年度は炭素線 (290 MeV/n) のマシンタイムを 6 回 (2 時間/回) 配分して頂いた。照射対象としてヒト悪性胸膜中皮腫細胞株 MESO-1、MESO-4 と、Ku70 発現を RNA 干渉法により抑制した Ku70 発現抑制 MESO-1 細胞株などを使用した。

1) 放射線感受性評価

96 ウェルプレートに細胞を播種し、翌日に炭素線 (2.5 Gy, 5 Gy)、または X 線 (2.5 Gy, 5 Gy) を照射した。照射後 24 時間毎に細胞数測定試薬を用いて細胞生存率を評価した。

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) または X 線 (1.25 Gy) を照射した。照射 1 時間後、24 時間後に細胞の固定を行い、抗 γ H2AX 抗体と抗 53BP1 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。

4. 今年度の研究成果と解析結果

昨年度得られた結果と確立した実験手法をもとに、今年度は重粒子線照射後の DSB 形成とその修復について理解するため、特に DNA 修復能が変化した細胞を用いて、DNA 修復能の変化が重粒子線の細胞殺傷効果に与える影響を検討した。

1) ヒト悪性胸膜中皮腫細胞 MESO-1 と、相同組み換え修復 (HR) に重要な BAP1 遺伝子に変異を持つヒト悪性胸膜中皮腫細胞 MESO-4 の X 線感受性と炭素線感受性を解析した結果、MESO-1 に比較して MESO-4 は X 線と炭素線に対する感受性が有意に高かった

(未公表)。次に DSB 形成と DNA 修復能を評価するため、照射前後の DSB フォーカス数を計測した結果、両細胞株で X 線あるいは炭素線照射 1 時間後のフォーカス数に差は見られなかったが (未公表)、24 時間後には炭素線照射後のフォーカス数が多かった。今後、DSB フォーカス形成と DNA 修復能について、DNA-PK 阻害剤や ATM 阻害剤等を用いてさらに詳細な解析を行う予定である。

2) 上記の結果に基づいて、X 線と炭素線に対して感受性の低かった MESO-1 細胞を材料に、非相同末端結合修復 (NHEJ) に重要な Ku70 遺伝子の発現抑制細胞株を樹立した。X 線あるいは炭素線照射し感受性を解析した結果、コントロールと比較して、X 線と炭素線に対する感受性が有意に高かった (図 1)。このことから Ku70 は X 線や炭素線照射後の DSB 修復活性に極めて重要な役割を果たしており、悪性胸膜中皮腫の治療標的として有効であると示唆された。今後、これら細胞株を用いてより詳細な解析を行い、重粒子線による難治性がん細胞の殺傷効果に対する DNA 修復能の変化の影響とそのメカニズム解明を目指す。

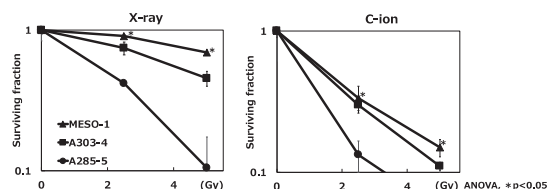


図 1 Ku70 発現抑制ヒト悪性胸膜中皮腫細胞の放射線感受性

X 線 (2.5 Gy, 5 Gy) あるいは炭素線 (2.5 Gy, 5 Gy) 照射 124 時間後の生存率 (A303-4: GFP shRNA 発現細胞株、A285-5: Ku70 shRNA 発現細胞株)

a. 量研機構・放医研

b. 埼玉大・院理工

炭素線照射による腫瘍免疫応答の解析

Analysis of cellular and humoral immune responses after heavy ion therapy

(19J134)

中島 菜花子^a、武島 嗣英^a、下川 卓志^a、黒澤 ふき^{a,b}、飯島 茂異人^{a,c}、長谷川 純崇^a

NI. NAKAJIMA, T. TAKESHIMA, T. SHIMOKAWA, F. KUROSAWA, M. IIJIMA, T. 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. Last year we found tumor-reactive cytotoxic T lymphocytes (CTLs) are induced after both X-ray and C-ion RT. This year we used the CTL-depleted B16F10-OVA-bearing mice and compared their tumor growth curves after X-ray RT at 5-12 Gy or C-ion RT at 3-10 Gy. We demonstrated the therapeutic effects were diminished without CTLs after C-ion RT as well as X-ray RT. In order to know which RT depends more strongly on CTL for shrinking tumors, we analyzed the relationship between RT physical dose (Gy) and the day when the tumor sizes reached at 1000 mm³. This graph showed that C-ion RT uses CTLs more than X-ray RT to kill the tumors in B16F10-OVA-bearing mice. However, it is not clear yet the reason why C-ion depends on CTL more than X-ray. Further study is needed.

1. 研究の目的とバックグラウンド

第4のがん治療法とされている免疫療法は、放射線治療との併用に適していると考えられている。放射線応答によって腫瘍免疫が修飾される一方で、腫瘍免疫が放射線の生物効果を高める相乗効果が期待されるためである。放射線は腫瘍細胞にDNA損傷を引き起こし、DNA損傷応答経路を活性化する。DNA損傷応答により腫瘍細胞は細胞死に誘導され、細胞内の免疫関連因子が細胞外に放出されることで、腫瘍免疫が活性化される。加えて、DNA損傷応答経路は、腫瘍細胞の細胞膜表面に発現する免疫因子の遺伝子発現を高め、腫瘍の免疫原性を高

める。活性化された腫瘍免疫により転移抑制効果・アブスコパル効果が起こり、さらに放射線の制癌効果が増強される。高LET放射線である重粒子線照射は、同線量の低LET放射線（X線等）と比較して、高い効率で細胞死を引き起こすことと、DNA損傷末端が複雑な傷を形成するためにDNA損傷応答シグナルのレベルが高い。そのため、高LETの重粒子線はより効果的に腫瘍免疫の賦活化効果があると期待される。一方で臨床治療においては重粒子線と免疫療法との併用が検討されているが、治療プロトコルの基盤となる実験データが未だ十分でない。

当課題では、重粒子線応答性の腫瘍免疫賦活化の分子メカニズムを総合的に解明することで、重粒子線治療と免疫療法の至適化・新規免疫療法の開発に資する基盤の構築を目指す。

2. 昨年度までに得られている結果

新規課題のため該当なし

3. 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

・細胞実験

マウスとヒト由来のがん細胞株、正常細胞株に対し炭素イオン線(290MeV/u, 70keV/μm)およびX線(20V, 20mA, 0.5mmCu+0.5mmAl)を照射し、免疫原性関連因子および免疫チェックポイント因子の発現を線量及び時間を変えて測定を行った。

・担癌モデルマウス実験

照射対象物はC57BL/6マウスの右脚に移植したB16F10-OVA、または3LL-OVAの腫瘍塊である。炭素イオン線(290 MeV/n, SOBP 6cm)を使用した。それぞれの腫瘍株にはOVA(Ovalbumin、卵白

アルブミン) 遺伝子を導入済みであり、このタンパク質が既知のモデルがん抗原としている。

4. 今年度の研究成果と解析結果

・腫瘍細胞の免疫因子発現に対する重粒子線応答の影響 (細胞実験)

放射線照射によって免疫原性を高める因子の腫瘍細胞上の発現増強が認められた。炭素イオン照射は同線量のX線と比較して2.5~3倍の効率で因子発現を増強した。照射によるPD-L1とその転写因子IRF1の発現誘導はがん細胞で認められたが、一方で正常細胞ではどちらも誘導されなかった。

・炭素イオン線の腫瘍抑制効果における腫瘍免疫の影響 (担癌モデルマウス実験)

炭素イオン線 (C-ion) 治療における細胞傷害性T細胞 (CTL) の関与を調べるために、B16F10-OVA 担癌マウスに抗 CD8 抗体 (α CD8) を投与して体内から CTL を除去した状態で X 線照射 (5 Gy-12 Gy)、または炭素イオン線照射 (3 Gy-10 Gy) を行った。

図 1 にその結果を示す。この図から X 線、炭素イオン線のいずれの線量でも α CD8 を投与し CTL を除去した群では CTL が存在する通常のマウスよりも腫瘍が早く大きくなることがわかった。これはいずれの放射線治療でも CTL が腫瘍の殺傷に関わっていることを意味する。

次に、それぞれの放射線治療においてどの程度 CTL が関与するかに着目して解析を行った。照射したそれぞれの放射線の物理線量 (Gy) と、図 1 から得られる腫瘍サイズが 1000mm^3 に到達した日数との関係を図にし、それぞれの群での近似曲線を求めた (図 2)。この図は、 α CD8 の投与の有無で近似曲線同士の幅が広いほうが CTL をより使って腫瘍を治癒させている、ということを示している。

図 2 で例えば、腫瘍が照射後 30 日目に 1000mm^3 に到達する線量は、X 線で 7.8 Gy、X 線 + α CD8 で 9.3 Gy (その比は $9.3/7.8=1.2$)、C-ion で

5.2 Gy、C-ion + α CD8 で 8.3 Gy (その比は $8.3/5.2=1.6$) であり、C-ion のほうが X 線に比べて α CD8 の有無で比が大きく、CTL に依存した放射線治療と言える。これは CTL 増幅を目的とした免疫治療法との併用は X 線よりも炭素イオン線のほうがより適している可能性があるとも言える。

来年度はこれらのデータの再現性を確認し、X 線と C-ion 照射後の免疫応答性を比較する。

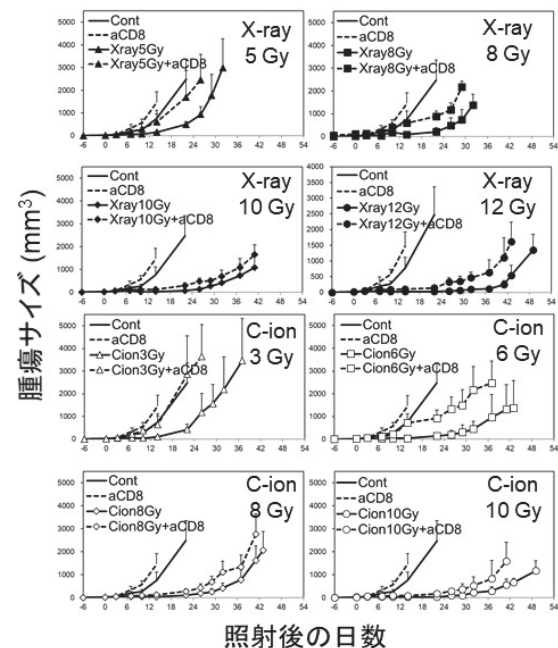


図 1. B16F10-OVA と 3LL-OVA 担癌マウスに X 線、炭素イオン線照射したときの腫瘍増殖曲線

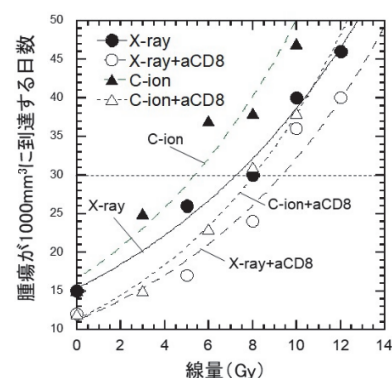


図 2. 物理線量 (Gy) と腫瘍が 1000mm^3 に到達する日数をプロットした図

- QST 放射線医学総合研究所
重粒子線治療研究部
- 東邦大学理学部
- 慶應義塾大学医学部

X線、陽子線、重粒子線を用いた放射線照射後の免疫応答の比較
Comparison of immune responses after irradiation with X-rays, protons, and heavy ions
(19J135)

影山俊一郎^a、北條秀博^a、茂木 厚^a、中村匡希^a、平山亮一^b
Shun-ichiro Kageyama^a, Hidehiro Hojo^a, Atsushi Motegi^a, Masaki Nakamura^a,
Ryoichi Hirayama^b

Abstract

Recently, immunotherapy, specifically immune checkpoint inhibitors (ICI), has started as the treatment of cancer, enabling long-term tumour control even in individuals with advanced-stage disease. Unfortunately, only a small subset of patients shows a response to currently available immunotherapy alone. Recently, A phase III trial shows that curative radiotherapy combined ICI prolongs about 3times progression free survival in non-small cell lung cancer. In this way, radiotherapy combined ICI would be an excellent treatment and is an expected treatment with numerous ongoing trials. On the other hand, the molecular mechanism of immune enhancement by irradiation is hardly understood, there are no established biomarkers or combination therapies. Furthermore, there are photons, protons, and carbons in clinically treatable radiation, but little is known about the effects of different nuclides on the immune response to radiation. We used RNA sequences to characterize the profile of cancer immune response to each radiation and discussed the effects of the differences.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年免疫チェックポイント阻害薬があらゆる癌で一定の効果を示し、2017 年より PASIFIC 試験等で CRT 後の PD-L1target therapy が治療効果を改善することが示された。重要な点として放射線による免疫チェックポイント阻害薬の有効性は基礎レベルで十分に立証されないまま臨床応用が先行したため、バイオマーカーや併用療時期についての知見が十分得られていないことがあげられる。この点に着目し、我々はこれまでに 60Gy の高線量照射を in vitro で再現し、そのデータをもとに食道扁平上皮癌に

対して化学放射線治療後、anti-PD-L1 therapy を行う第2相臨床試験を AMED 採択研究として開始しており、免疫放射線治療は食道癌領域においても重要な治療になると考えている。

一方で免疫チェックポイント阻害薬と組み合わせる放射線治療についてはこれまで殆ど検証されていない。現在臨床で用いることが可能な放射線治療には加速過分割照射（1日2回照射）、定位放射線治療（一回大線量照射）、陽子線・重粒子線等の粒子線照射が存在する。特に粒子線については癌細胞に与える生物学的な効果がX線とは異なることが明らかとなっており、より強いがん免疫の惹起が期待されており、我々はX線、陽子線、重粒子線と全ての線質を用いて食道癌に対する免疫チェックポイント阻害薬併用放射線治療に最適な放射線治療を検証し、放射線治療領域の個別化医療を確立することを目的として研究を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

初年度のため無し。

3. 今年度実施された分で、照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

照射対象物：食道扁平上皮癌細胞株
OE-21, KYSE450

照射ビームの種類：炭素、290MeV/u

4. それらの解析結果のまとめ

【方法】

対象の細胞株として食道扁平上皮癌細胞株 OE-21, KYSE450 を用いた。これらの細胞に対して国立がん研究センター東病院保有のX線治療装置 LINAC, 陽子線治療装置 Cyclotron C235、放射線医学総合研究所重粒

子線治療装置 HIMAC をそれぞれ用いて放射線照射 15GyE の放射線照射を行い、6 時間後、24 時間後、3 日後、5 日後、7 日後に RNA を回収した。Illumina novaseq6000 を用いて RNA-sequence を行い、免疫関連遺伝子応答を比較、解析した。

【結果】

X 線、陽子線、重粒子線のいずれの放射線照射でも食道扁平上皮癌細胞に MHC Class I,II, PD-L1 を含む免疫関連遺伝子の上昇がみられた。IFNA, IFNB, IL-1 等のインターフェロン応答遺伝子や PD-L1 は X 線照射で最も強く誘導されるのに対し、MHC class I, II 遺伝子群は重粒子線で最も強く誘導された。

【結論】

X 線、陽子線、重粒子線のいずれも癌免疫応答を引き起こすことが可能であった。重粒子線は PD-L1 標的治療の奏効と相関が報告されている MHC Class I,II 遺伝子の発現を最も強く上昇させる一方 PD-L1 を含む免疫応答の **negative regulator** の発現は低く抑えられており、他の線種に比較して免疫チェックポイント阻害剤併用放射線治療への有効性が示唆された。

^a. 国がん (NCCHE)

^b 量研・放医研 (NIRS, QST)

Radiation-induced ferroptosis as a tool to combat metastatic breast cancer (19J136)

Bertram Aschenbrenner^{1,2}, Ryoichi Hirayama³ and Ira Skvortsova^{1,2}

Abstract:

Breast cancer is the most common malignant tumor among women, more than one million new cases are diagnosed yearly (1). Radiation therapy (RT) plays a significant role in breast cancer treatment. Nearly all breast cancer patients receive RT during the disease history either in curative or palliative settings. It was shown that administration of RT after surgery markedly reduced locoregional and overall recurrences and mortality in breast cancer patients during last 20 years (2). Despite the pronounced progress in breast cancer treatment, the problems and challenges related to the treatment of metastatic lesions either accompanying the primary tumors or occurring during the disease progression are still not solved. Metastatic breast cancer is a deadly disease characterized by limited therapeutic response in majority of cases. Therefore, approximately 90% of breast cancer-related deaths are due to the metastatic progression of the tumor, and a 5-year overall survival in breast cancer patients with distant metastasis is not more than ~ 20% (www.cancer.org). It is generally believed that efficacy of RT-based treatment of metastatic disease could be improved if breast cancer patients will be stratified using predictive biomarkers for favorable or unfavorable radiation response; or by the use of other therapeutic strategies to treat metastatic lesions which are resistant to conventional RT.

1. Background and objectives:

Recently, a new kind of iron-dependent ROS-associated cell death “ferroptosis” was described as a mechanism that could be explored to improve response to antitumor therapy. Ferroptosis was first described in 2012 by Dixon et al. (3). Although there is pronounced research interest in the role of ferroptosis in carcinogenesis, disease progression, and clinical outcome in cancer patients, nothing is known about the role of ferroptosis in radiation response. Since cancer cell exposure to ionizing radiation is characterized by the increased production of reactive oxygen species (the main player in radiation response), it is logical to suggest that efficacy of RT could closely be related to the levels of ferroptosis in carcinoma cells. It is known that heavy ions could be more effective than photon-based radiation therapy due to the more pronounced ROS formation in the cells irradiated with hadrons (5).

Therefore, the main aim of this research project is to evaluate whether heavy ion irradiation could more

effectively destroy breast carcinoma cells with resistance to photon-based ionizing radiation associated with diminished ferroptosis sensitivity. It is expected that the results of this research project could help to select patients with metastatic breast cancer for carbon ion therapy or for combination of ionizing radiation with ferroptosis modulators to achieve better treatment outcome. The first experiments will clarify if carbon ion irradiation can more effectively induce ferroptosis among other types of cell death in invasive and radioresistant breast carcinoma cells and to determine whether ferroptosis modulators (inducers and inhibitors) are able to positively or negatively affect response of invasive and radioresistant breast carcinoma cells to carbon ion radiation.

Two *in vitro* models corresponding to metastatic diseases and representing two molecular subtypes of breast cancer (triple negative and Her2⁺) were obtained in EXTRO-Lab and used in this project to conduct the experiments: (1) non-treated breast cancer cells with increased invasive and migratory capacities (INV), and (2) breast carcinoma cells which survived after radiation exposure (RR). The cell lines MDA-MB-231 (triple negative) and Au565 (Her2⁺) were chosen for this project.

2. Experiments:

In 2019 the first experiments were conducted for the project, five beam times each 2h were assigned. Four different experiments were conducted to achieve the first aims: (1) clonogenic ability after cell exposure to different doses of Carbon-ion beam irradiation was tested. Breast cancer cells were exposed to 1/2/3/4 Gy of Carbon-ion beam irradiation and number of cell colonies formed was counted. (2) cell viability and apoptosis induction was investigated by Annexin-V and Propidium iodide staining 72 hours after irradiation with 1/2/3 Gy of Carbon-ion beam and measured with a flow cytometer. Additionally, cells were treated with the ferroptosis inducer Erastin in combination with 1 Gy Carbon-ion beam irradiation.

(3) cell cycle distribution was evaluated by Nicoletti staining and measured with a flow cytometer. Irradiation at 1/2/3 Gy or Erastin plus 1 Gy were applied and cell cycle distribution was evaluated 24/48/72 hours later.

(4) collecting the samples of breast cancer cells after their exposure to 1/2/3 Gy of Carbon-ion beam irradiation at different time points to investigate the mechanisms of radiation responses on protein level. Protein expression was evaluated in Innsbruck by

Western blot analysis.

3. Results:

Clonogenic assay:

Carbon-ion beam irradiation is more effective in killing breast cancer cells compared to X-rays, less than half of colonies are formed after the same dose of radiation. This was observed in all six tested cell lines, as well the radioresistant model derived from MDA-MB-231 and Au565 parental cells showed a reduction of their clonogenic abilities in the same extend as parental and invasive cells. This could mean that radioresistance to X-rays explored different protective mechanisms compared to heavy ion beam irradiation.

Viability and apoptosis induction:

Only the pretreatment (2 or 24h) but not the treatment with Erastin after cell exposure to Carbon-ion beam irradiation was able to increase the radiation-induced cell death in all investigated breast carcinoma cell lines. This shows that the ferroptosis inducer Erastin is able to sensitize breast cancer cells not only to X-rays but also to Carbon-ion beam irradiation.

Cell cycle:

Especially triple negative breast cancer cells derived from MDA-MB-231 have a very strong G2/M phase accumulation at 24h after exposure to radiation. This effect is approximately 3 times higher compared to X-rays (6 Gy X-rays lead to a similar accumulation in G2/M phase as 2 Gy Carbon-ion beam). However, cell cycle arrest at G2/M phase is less pronounced in the parental, INV and RR cells of Au565, and 4 Gy of X-rays have a similar effect on the cell cycle distribution as 2 Gy of Carbon-ion beam irradiation.

Western blot:

The investigation of changes on protein level is work in progress and will be discussed in the next annual report 2021.

4. Future plans of the study:

We applied for 7 beam times between April and June 2020. Bertram Aschenbrenner will conduct the experiments with the focus on triple negative breast cancer cells. MDA-MB-231 parental, INV and RR cells showed the highest increase in sensitivity to Carbon-ion beam when compared to X-rays. This effect will be investigated in another triple negative breast cancer cell line with the same models mimicking metastatic cells (MDA-MB-468 parental/invasive and radioresistant).

The next step of the project will be to evaluate different cell death related mechanisms induced by Carbon-ion beam irradiation and combined treatment with Erastin. Reactive oxygen species and lipid peroxidation will be evaluated, and also senescence induction will be measured (SA- β -Galactosidase

activity) in the next experiments.

5. References:

- (1) Hara T, Iwadata M, Tachibana K, Waguri S, Takenoshita S, Hamada N. Metastasis of breast cancer cells to the bone, lung, and lymph nodes promotes resistance to ionizing radiation. *Strahlenther Onkol* 2017 Oct;193(10):848-55.
- (2) EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet* [383], 2127-2135. 19-3-2014.
- Ref Type:
- (3) Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060-1072.
- (4) Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett*. 2012; 327(0): 48–60.
- (5) Dettmering T, Zahnreich S, Colindres-Rojas M, Durante M, Taucher-Scholz G, Fournier C. Increased effectiveness of carbon ions in the production of reactive oxygen species in normal human fibroblasts. *J Radiat Res*. 2015 Jan; 56(1): 67–76.

Affiliations:

¹Medical University of Innsbruck, Dep. of

Therapeutic Radiology and Oncology, EXTRO-Lab

²Tyrolean Cancer Research Institute

³QST-NIRS

(19J137): Investigation of heavy ion stimulated Coulomb nanoradiator on amyloid protein-magnetite aggregation in neurodegenerative disease

Jae-Kun Jeon,^a Won-Seok Chang,^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

Traversing Carbon beam stimulation with 1 Gy was performed on neuroblastoma cells that were incubated with either A β or LPS, and cytotoxicity was compared with that of cell-alone control. 10-15% increase in A β or LPS-treated cells under Carbon irradiation compared with the control ($p < 0.01$), suggesting that LPS may induce A β induction as cellular response and iron release from intracellular ferritin via interacting with A β .

1. Background and objectives of the experiment

Coulomb nanoradiator treatment on magnetite-amyloid protein fibril or transgenic Alzheimer's disease mouse model: Traversing high-energy ion beam-irradiated high-Z nanoparticles produce site-specific enhancement of low energy electron/fluorescent X-ray emission via both Auger cascades and interatomic/intermolecular Coulomb de-excitation paths (ICD), referred to Coulomb nanoradiator effect (CNR), resulting in therapeutic effect only at the nanoparticle-uptake target site. Previously we investigated the therapeutic efficacy on amyloid plaque existing as protein aggregation binding with iron oxide nanoparticles in transgenic AD mouse model and in vitro fibril model using 1-4 Gy 100 MeV traversing proton beam which produced CNR effect on redox-toxic amyloid magnetite, resulted in conversion of ferrous iron into ferric iron and degradation of amyloid protein matrix that were cleared out kinetically after treatment. This discovery set up a novel therapeutic target and non-pharmaceutical approach in AD treatment. Since carbon ion beam would produce similar effect on iron oxide nanoparticles and generated better ROS yield within 1-5 Gy irradiation in our prior study at HIMAC compared to proton irradiation (2017-2018), we propose to investigate heavy-ion stimulatory efficacy on amyloid plaque and tau tangles in transgenic AD mouse and related magnetite-A β fibril models. In 1st year we investigate the effect of LPS or A β on magnetite formation in neuronal cell and subsequently Carbon Coulomb nanoradiator may damage on cell.

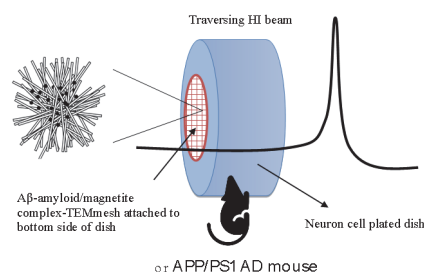


Fig 1. Schematic diagram of Carbon ion beam stimulation on SH-SY5Y cell that was pre-treated with LPS or A β .

2. Activities and Results of 2019

In this work of *in vitro* cell model we investigate effect of Heavy Ion Stimulation (HIS) on Ferritin-A β or LPS-treatment in SH-SY5Y neuronal cells. Both treatments expect interaction with intracellular ferritin that may result in iron release. Under this condition, HIS treatment may produce Coulomb nanoradiator-mediated cellular damage due to potential emergence of iron oxide nanoparticles from ferritin. 350 MeV traversing carbon beam stimulated solvent-free cell flask in a dose rate of 0.2 Gy/min for 5 minutes, resulting in 1 Gy irradiation. Cytotoxicity test was performed on HIS-treated SH-SY5Y cells using MTS method.

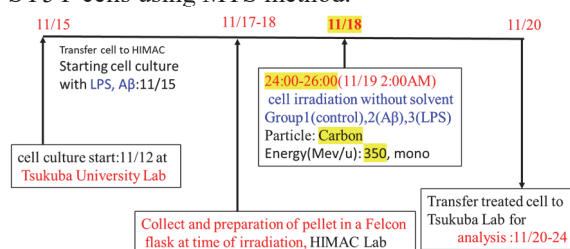


Fig 2. Experimental scheme for Carbon stimulation (HIS) on LPS or A β -treated cells.

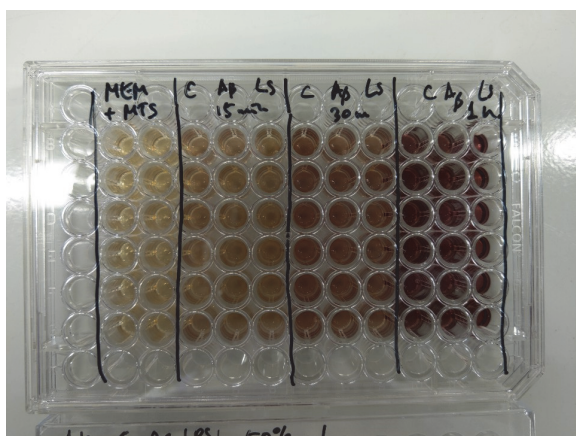


Fig 3. Optical measurement for MTS analysis of HIS-treated cellular samples arrays

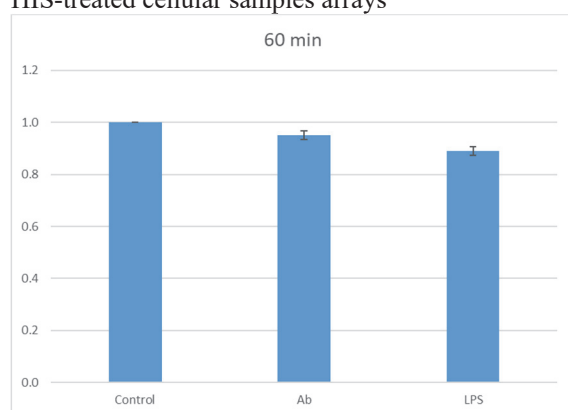


Fig.4 Results of MTS analysis showing that incubation with either Ab or LPS produced more cytotoxicity compared with cell-alone control under HIS.

In this Carbon stimulatory treatment with single dose of 1 Gy, we observed statistically significant more damage on Ab-incubated or LPS-incubated cells than control under HIS in 10-15 %. This result suggests that LPS induce cellular response, leading to iron release from ferritin via A β -overexpression, which was presumably larger than A β -entrance into cell by incubation. Since A β was known to interact directly with ferritin in solution and induce magnetite release, this result demonstrates potential magnetite release in cellular ferritin that interact with A β . In addition, the result suggests that A β -induction would be primary cellular response to LPS treatment, eventually leading to iron release from ferritin.

3. Future Plan

We have plan to repeat this experiment and analyze amount of iron release quantitatively with Turnbull blue staining. Furthermore, using AD mouse model induced with LPS-injection, we investigate the emergence of iron-oxide nanoparticles in AD mouse brain and therapeutic effect of HIS treatment on this AD model.

List of Publications

Effects of carbon-ion beam combined with drugs on tumor cell-killing and the pathological study of xenograft tumors

Sei Sai^{1*}, Eun Ho Kim², Masao Suzuki¹

Abstracts

In this study we investigated the molecular mechanism of how carbon-ion beam alone or in combination with miRNA-200c mimic killing pancreatic cancer cells including cancer stem cells (CSCs) *in vitro* and *in vivo*. Cell viability assay showed that transfection of miRNA-200c mimic (10 nM) into pancreatic CSCs (CD44+/ESA+) and non-CSCs (CD44-/ESA-) resulted in significant suppression of proliferation of both cell populations. Carbon-ion beam combined with miRNA-200c mimic significantly inhibited both colony and spheroid forming ability compared to that of carbon-ion beam alone or X-ray irradiation combined with miRNA-200c mimic. In addition, we found that carbon-ion beam in combination with miRNA-200c mimic induced the expression of apoptosis-related gene BAX, autophagy-related gene Beclin1, p62 and it was further increased when combined use of gemcitabine (GEM). Preliminary *in vivo* data showed that carbon-ion beam combined with miRNA-200c mimic effectively suppressed xenograft tumor growth with significant induction of tumor necrosis and cavitation. In conclusion, carbon-ion beam combined with miRNA-200c mimic found to significantly kill pancreatic cancer cells including CSCs compared to carbon-ion beam alone, suggesting the possibility of miRNA-200c mimic on enhancing the effect of carbon-ion beam radiotherapy.

Introduction

Pancreatic cancer is one of the most refractory cancers of high malignancy, and there is still less effective treatment, especially for the locally advanced cancer. Over the past 25 years, more than 600 patients with locally advanced pancreatic cancer were treated by carbon-ion radiotherapy in NIRS and the patients treated by carbon-ion beam combined with gemcitabine (GEM) achieved promising outcome. However, the 2-year overall survival rate is still around 50%. Recently, accumulating evidence indicates that microRNA (miRNA)-200c is involved in suppressing cancer stem cells (CSCs), which are thought to be closely related to drug resistance and recurrence, therefore we hypothesize that combination with miRNA-200c mimic may enhance carbon-ion radiosensitivity. In the present study, we try to explore the molecular mechanisms of carbon-ion beam alone or in combination with miRNA-200c mimic in killing pancreatic cancer cells including cancer stem cells (CSCs) *in vitro* and *in vivo*.

Materials and Methods

Pancreatic cancer stem cells (CSCs) were separated and collected from PANC1 and PK45 cells by using FACS Aria I with the markers of CD44-PE and ESA-FITC immunofluorescent antibodies, and these CSCs were treated by carbon-ion beam alone or in combination with miRNA-200c mimic and/or gemcitabine (GEM). We investigated

cell viability, colony and spheroid formation assays, quantitative real-time PCR analysis. PK45 cells were injected to NOD-SCID mice and the xenograft tumors were treated by carbon-ion beam alone (center of SOBP) or in combination with miRNA-200c mimic (in vivo jetPEI system).

Results

Cancer stem cell collection and its properties

To examine pancreatic CSC properties of CD44+/ESA+, CSCs and non-CSCs (CD44-/ESA-) were sorted from PANC1 and PK45 cell lines and colony formation and spheroid formation ability assay confirmed that subpopulation of CD44+/ESA+ cells exactly have CSC characters compared to CD44-/ESA- cells (Fig.1)

Cell viability assay after carbon-ion beam alone or in combination with miRNA-200c mimic

To investigate cell viability of CSCs (CD44+/ESA+) and non-CSCs (CD44-/ESA-) after carbon-ion beam alone or in combination with miRNA-200c, CellTiter-Glo luminescent assay was performed. The data showed that both CSCs and non-CSCs proliferation were decreased after carbon-ion beam alone or miRNA-200c mimic (10 nM) treatment and it was further decreased by carbon-ion beam combined with miRNA-200c mimic (Fig.2)

Spheroid formation ability of non-CSCs and CSCs after carbon-ion beam alone or in combination with miRNA-200c mimic

To examine spheroid formation ability of CSCs

after carbon-ion beam alone or in combination with miRNA-200c mimic (10 nM), spheroid formation assay was performed. The results showed that carbon-ion beam alone or miRNA-200c mimic alone treatment has some effects on inhibiting spheroid formation of CSCs, but carbon-ion beam combined with miRNA-200c mimic extremely further inhibited spheroid formation of CSCs compared to that of X-ray irradiation (Fig.3)

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

To quantitatively examine multiple gene expression changes in CSCs and non-CSCs isolated from PK45 cells, quantitative real-time RT-PCR analysis was performed. The data showed that apoptosis-related Bax expression was increased after irradiation with a carbon-ion beam alone and it was significantly further increased by carbon-ion beam combined with miRNA-200c mimic in both non-CSC and CSCs. Autophagy-related gene expressions of Beclin-1 and p62 were increased by carbon-ion beam alone treatment and it was significantly further increased by carbon-ion beam combined with miRNA-200c mimic in both non-CSC and CSCs (Fig. 4).

Histopathological changes of xenograft tumor after carbon-ion beam alone or in combination with miRNA-200c mimic

To confirm radiosensitizing effects of miRNA-200c mimic in vivo, PK45 xenograft tumors were treated by miRNA-200c mimic alone or carbon-ion beam in combination with miRNA-200c mimic. Histopathological analysis showed that carbon-ion beam in

combination with miRNA-200c mimic significantly induced tumor necrosis, cavitation and fibrosis compared to miRNA-200c mimic treatment alone (Fig.5).

Discussion

In this study, we found that the pancreatic CSC viability was decreased by carbon-ion beam alone, miRNA-200c mimic alone, and it was significantly further decreased by carbon-ion beam in combination with miRNA-200c mimic. This is partially consistent with previous reports that miRNA-200c mimic inhibits colony formation of pancreatic CSCs and enhances apoptosis of pancreatic cancer. Spheroid formation assay indicated that 1 Gy of carbon-ion beam alone or 10 nM miRNA-200c mimic alone slightly regressed spheroid formation ability of CSCs, and it was significantly suppressed after carbon-ion beam in combination with miRNA-200c mimic compared to that of X-ray irradiation. This finding suggests that CSCs can be killed by carbon-ion beam alone or miRNA-200c mimic alone, but carbon-ion beam in combination with miRNA-200c mimic is more strongly eradicated those of radioresistant CSCs. Quantitative real-time PCR analysis showed that apoptosis-related and autophagy-related gene expressions of Bax, Beclin1 and p62 were dramatically increased after treatment with carbon-ion beam combined with miRNA-200c mimic compared to that of

carbon ion beam alone or miRNA-200c mimic alone treatment, suggesting that carbon-ion beam combined with miRNA-200c mimic may have more power to induce multiple cell death. Preliminary in vivo data showed that carbon-ion beam combined with miRNA-200c mimic effectively induced tumor necrosis, cavitation and fibrosis compared to that of carbon ion beam alone or miRNA-200c mimic alone treatment, implying that miRNA-200c mimic has high potential to enhance carbon-ion beam radiosensitivity. Altogether, carbon-ion beam combined with miRNA-200c mimic appears to show enhanced effects in disruption of pancreatic CSCs by inducing apoptosis- and autophagy-related gene expression in vitro and anti-tumor effects in vivo. Further investigation of expression of apoptosis- and autophagy-related genes at the protein levels as well as tumor growth delay is needed.

1, 量研機構・放医研・障害治療 2, Daegu Catholic University, South Korea

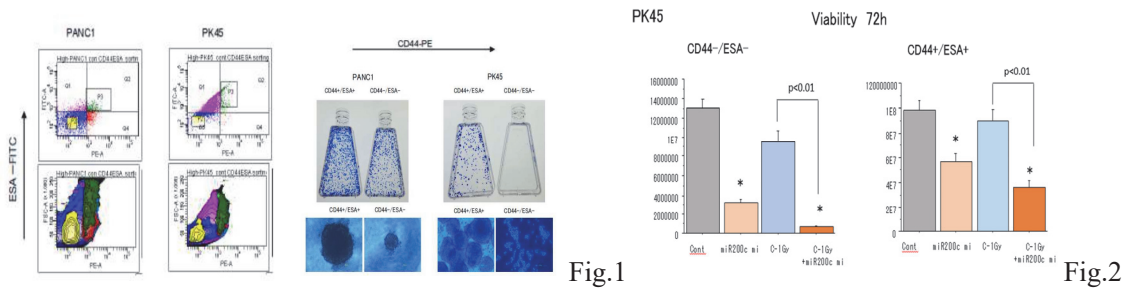


Figure 1. CSCs (CD44+/ESA+ cells) were sorted from PANC1 and PK45 cells and its CSC properties were confirmed by colony and spheroid formation assays.

Figure 2. CSCs and non-CSCs viability was showed 72 h after carbon ion beam alone or in combination with 10 nM of miR-200c mimic. Cell viability was analyzed by CellTiter-Glo luminescent cell viability assay.

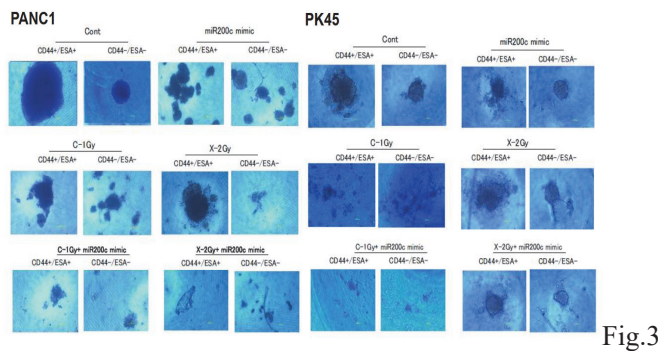


Figure 3. Spheroid formation ability assay of CSCs and non-CSCs cells was performed 7 days after carbon-ion beam or X-ray irradiation alone or in combination with 10 nM of miR-200c mimic in PK45 cells.

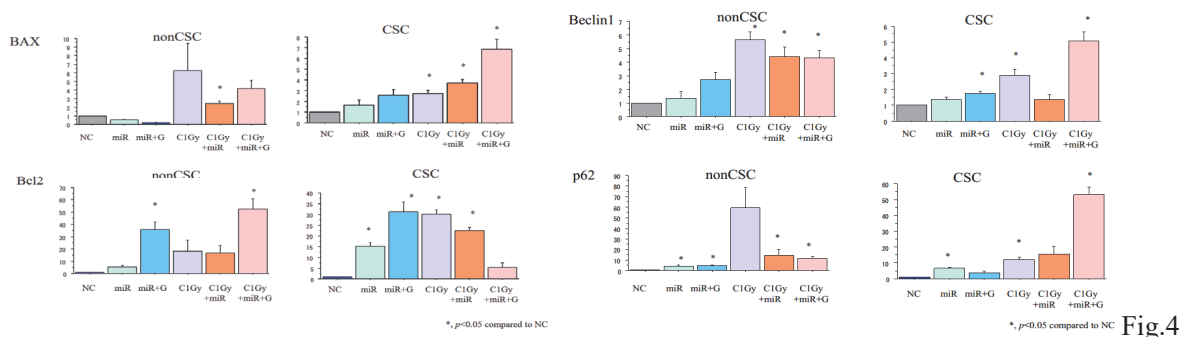


Figure 4. Quantitative real time RT-PCR analysis of expression of apoptosis-related genes in CSCs delivered from PK45 cells after carbon ion beam, X-ray alone or in combination with miR-200c mimic in CSCs.

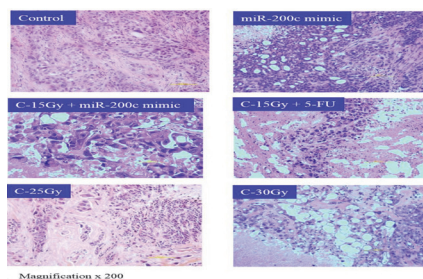


Figure 5. Histopathological changes of PK45 xenograft tumor after carbon-ion beam combined with miR-200c mimic or 5-FU

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、吉井鈴美^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, R. Yoshi^a, Y. Sakamaki^{a,b}, M. Tanemura^{a,b}, M. Tori^{a,b}, K. Yoshidome^a,
^b, M. Tsujimoto^b, N. Nonomura^c, Y. Furusawa^d, A. Uzawa^d

Abstract

Effectiveness and safety of heavy ions on human lung, prostate, pancreatic and breast cancer, and those on normal tissues were examined with the use of C3H/HeJ/N0s-*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、1124）、前立腺がん組織（415、1567）、膵がん組織（175、1666）と乳がん（502、1265）、ヒト正常肺組織を医薬基盤・健康・栄養研究所（医薬健栄研）にて、C3H/HeJ/N0s-*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、医薬健栄研にて飼育観察を行った。炭素線照射条件、X線照射条件は、従来どおり変更はない。

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PDXの照射実験を継続し、線量依存性の増殖抑制がみられた。30年度は、

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

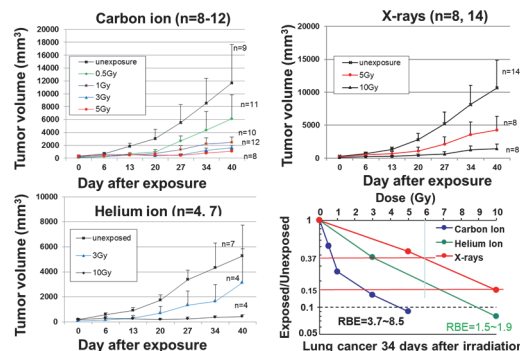
3. 今年度の研究内容

今年度は、継続新規18J185の2年目であり、肉腫成分を含まない肺腺がん1124、去勢抵抗性前立腺がん1567、乳頭腺管がん1715を用い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

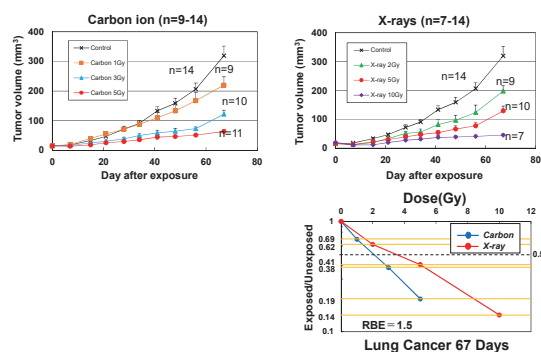
増殖抑制線量効果比より肺がん組織575は、腺癌と軟骨肉腫の混在する腫瘍であるゆえに、高いRBE（≒5）を示したものと推察される（Fig. 1）。

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



肺腺がん1124については令和2年度追加実験を加えても、同じような値(1.5)を示した（Fig. 2）。

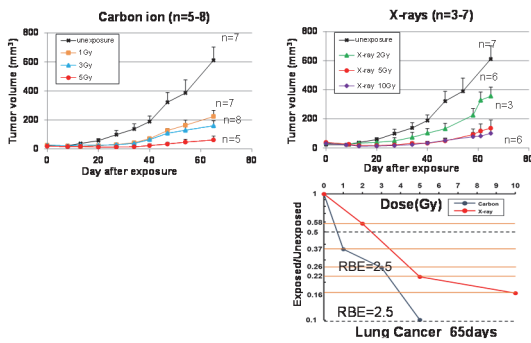
Fig.2. Growth Delay or Suppression of Human Lung Cancer 1124 (Adenocarcinoma) in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation



肺扁平上皮がん1171ではRBEは2.5であった（Fig. 3）。肺腺がん、肺扁平上皮がんともに2に

近い値を示している。

Fig.3. Growth Delay or Suppression of Human Lung Cancer 1171 (Squamous cell carcinoma) in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation



ヒト肺がん (175 腺管がん、1666 浸潤性腺管がん) については、昨年度報告書に示した如く、RBE は、2.3、2.1 と 2 に近い値を示した (30 年度報告書参照)。

前立腺がん 415 (ホルモン感受性) は 3Gy 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いる (RBE = 1 ~ 1.8) (Fig. 4)。令和元年度に行った 1567 (去勢抵抗性前立腺がん) では、RBE は 1.9 となっている (Fig. 5)。

Fig.4. Growth Delay or Suppression of Human Prostate Cancer 415 in SCID Mice by Carbon & Helium Ion Irradiation

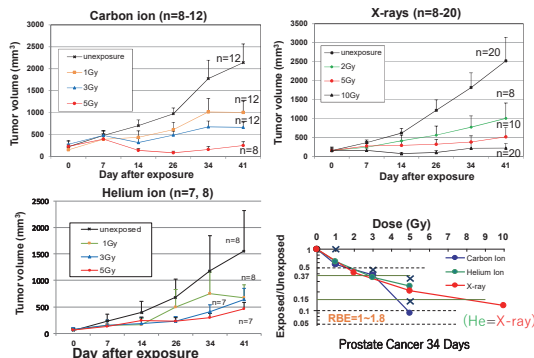
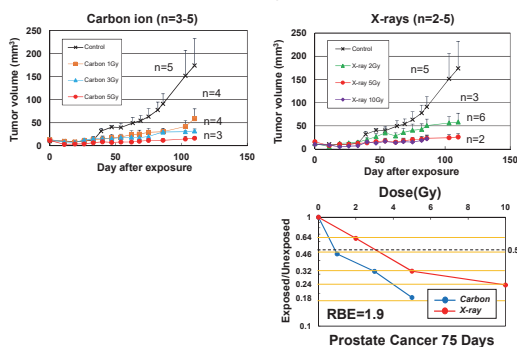


Fig.5. Growth Delay or Suppression of Human Prostate Cancer 1567 in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation



乳がん 502 (非浸潤性乳管がん) の RBE は、2.4 (Fig. 6)。1265 は低い RBE を示した。1265 浸潤性乳管がん (triple negative) では、RBE はほぼ 1 に近かった (Fig. 7)。今年度実験中の 1715 (乳頭腺管がん) では後期照射実験を観察中であるが、やはり RBE は 1 に近い値を示している (Fig. 8)。

Fig.6. Growth Delay or Suppression of Human Breast Cancer 502 in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation

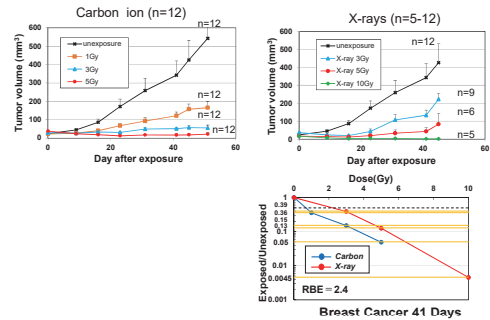


Fig.7. Growth Delay or Suppression of Human Breast Cancer 1265 in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation

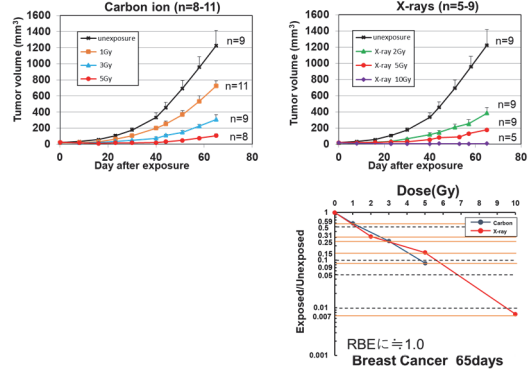
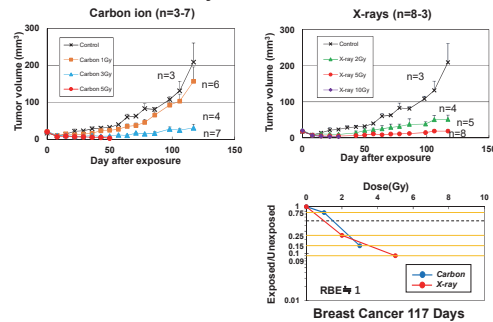


Fig.8. Growth Delay or Suppression of Human Breast Cancer 1715 in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation



ヒト正常肺を照射 1 週間前に入手するには、極めて困難である。本年度後期に得ることができ、現在解析中である。

【今後の方針】

去勢抵抗性前立腺がん 1567 および乳がん 1715 乳頭腺管がん、肺扁平上皮がんを再照射し、更に正常肺照射実験を実施し、18J185 のまとめを行う。

参考文献

1. 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
2. ヒトがん組織等移植 SCID マウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究。平成 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 2018

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

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^{1,2}、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^{1,2}, 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. This year, we irradiated He, Ne and C-ions and will report LD₅₀ and TGD results of these experiments.

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。

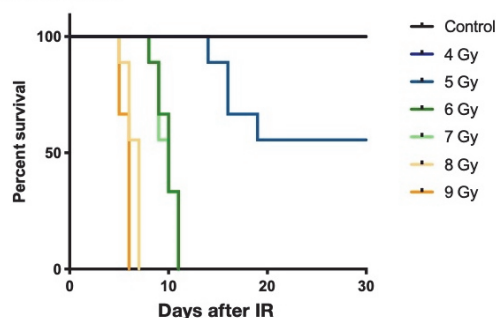
2. 昨年度までに得られている結果

Cイオン照射による予備実験後、Si, Ar, Feイオン照射を用いて、全身照射による、LD_{50/10}, LD_{50/30}の測定、およびマウス移植腫瘍に対する増殖抑制効果(TGD)の測定実験を行った。

3. 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

前期 1 回(He 150MeV/u)、後期 3 回(He 150MeV/u, Ne 400MeV/u, C 290MeV/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。本年度も昨年に引き続き、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、LD_{50/10}, LD_{50/30} の測定(図 1)、ii)マウスの右下肢に同系統マウス由来のがん細胞を、または免疫不全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(tumor growth delay)の測定(図 2)の 2 種

A: C57BL/6J



B: C3H/He

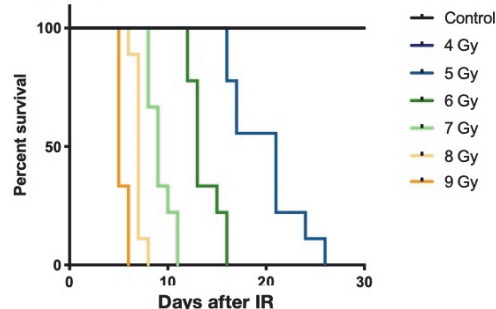


図1 Ne (LET 32keV/μm)全身照射による生存率類の実験を行った。

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。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最後に行った C イオン線について測定が終了していない。腸管死の指標となる LD_{50/10} は Si, Ar イオンでは 5.0~6.0 Gy と大幅に必要な線量が低下したが、骨髄死の指標

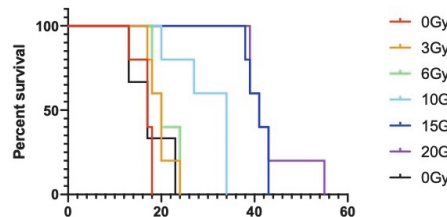
となる LD_{50/30} は、LET 依存性が認められたが、線量の変化は小さかった。Fe イオン照射では overkilling 効果が認められた。

結果 2：がん細胞移植モデルによる評価

メスの 7 週齢 C3H/He または 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。また、メスの 5 週齢 BALB/c nu/nu マウスの右下肢にはヒト膀胱がん由来の MIAPaCa-2 がん細胞株を移植し、18~10 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。報告時時点で C, Ne イオン線の実験が終了していないが、Ar で最も強い抗腫瘍効果が認められ、LD₅₀ 実験と同様に Fe イオン照射では overkilling 効果が認められた。

まだ結果がそろっていないが、これらの結果より

A: B16F10



B: SCCVII

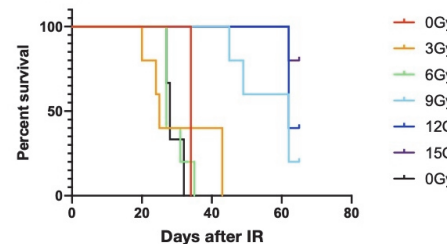


図2 He (LET 2keV/μm)腫瘍局所照射による生存率

LET painting による高 LET 照射部位のコントロールは、癌周囲正常組織の障害の抑制及びより高い抗腫瘍効果が期待できることを明確に示している。

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

Irradiation with iron particle have been shown to shorten lifespan of the nematode *Caenorhabditis elegans*. We have found that space environments downregulated hundreds of genes in *C. elegans* and that lifespans of deletion mutants of two of these genes were shorter than that of wild type. We investigated the effects of carbon and iron heavy ion particle irradiation on these mutants. The lifespans of these mutants were similarly shortened by iron particle irradiation to wild type. This result suggests that these genes are not involved in space radiation-related lifespan shortening.

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

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 400Gy 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。

3. 今年度の研究内容

昨年度の研究で野生体の寿命を有意に短縮させた炭素イオンおよび鉄イオン 800Gy の線量を、宇宙環境で遺伝子発現低下し過重力で発現が増加する 2 つの遺伝子の欠損変異体線虫遺伝子欠損変異体に照射し寿命を測定した。実験方法は以下の通りである。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) に約 3000 匹を密封し、炭素イオン線と鉄イオン線の 2 種類を 800Gy 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。それぞれの実験群につき 4 穴を測定した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

線虫の野生体は炭素イオン線、鉄イオン線ともに 800Gy の線量で寿命の有意な短縮がみられた。宇宙環境で発現が抑制され、欠損すると寿命が短縮する 2 つの遺伝子の欠損変異体についても、同線量の両イオン線で同様の短縮がみられ、遺伝子欠損の影響は認められなかった。

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.

1. 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。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度は 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、ガンマ線照射装置を使用して同様の実験を行い、Fe イオンビームとの比較を行った。

その結果、線種や由来臓器の違いによる EGFP-53BP1M foci の発生数や修復過程の違いが観察される傾向にあった。

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。照射後のタイムコースを取るために 12 匹のマウスに対する照射を 1 回実施した。照射したマウスは固定、解剖後、各臓器の取り出し切片を作成、EGFP の蛍光を観察した。

しかしながら、この時に使用したマウスは EGFP-53BP1M の発現が低かったためか、自家蛍光と EGFP の蛍光を分けることが出来ず、foci のカウントを行うことができなかった

3. 今年度の研究内容

今年度は 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 2 回実施した。各実験で照射後のタイムコースを取るために 12 匹のマウスに対する照射を 1 回実施、計 24 匹のマウスに照射を行った。照射したマウスは固定、解剖後、各臓器の取り出し切片を作成、EGFP の蛍光を観察した。

4. 今年度の解析結果

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 個程度の細胞核内の foci 数をカウントした。

その結果、昨年度の実験で見られていた傾向は再現できず、実験間で EGFP foci の数や時間経過によ

る変化に大きくばらつきがあったため、明確な傾向を見出すことが出来なかった。これは、樹立した不死化細胞が単一の細胞種に由来しないため、培養期間によって含まれる細胞の割合が変化したことや、培養期間が延びたことによって細胞の状態が変化したことなどが理由として考えられる。

また、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 数の計測を行っている。

昨年度の結果から、マウスによって EGFP-53BP1M の発現強度に強弱があることが分かった。この結果を踏まえ、本年度は FACS で末梢血単核球の EGFP 発現強度を比較し、EGFP の蛍光が強いマウスを使用することで自家蛍光と EGFP の蛍光を分離して解析することが出来るようになった。

解析の結果、組織によって照射後の EGFP-53BP1M foci の発生数や修復過程の違いが観察されている。

現在は一実験分のデータが出ているので、今後は再現性を確認するとともに、ガンマ線を照射したマウスでも同様の実験を行い、Fe イオンビームとの変化を比較する予定である。

-
- 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 of DNA repair
genes at NIRS-HIMAC

(17J265)

吉田佳世^a、小久保年章^b、江口-笠井清美^b、森田隆^a

K. Yoshida^a, T. Kokubo^b, 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 52 months. We have got the second sample on February 23th in 2015 and will get the final samples in May of 2017.

This year we analyze the effects of space radiation to gene expression of mouse ES cells using Agilent Expression Array and chromosome aberration.

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

地上と ISS における DNA 修復関連遺伝子発現の解析

今年度は、HIMAC 照射サンプルは、地上実験の標準として、まだ使用していないが、ISS に約 3 年間冷凍保存したマウス ES 細胞と地上 (つくば) で保存したサンプルについて、遺伝子発現をジーンチップを用いて比較した結果を示す。3 年経過した ES 細胞を融解後、2 時間、8 時間、24 時間後に、細胞を集め、RNA を抽出した。それぞれの RNA について、Agilent chip mouse whole genome のチップを用いて、全ゲノム遺伝子発現を比較した。その結果、(1) 2 時間から 8 時間とさらに 24 時間への時間経過で全般的に遺伝子発現の増加がみられるが、ISS と地上群で、ほとんどの遺伝子でとくに発現の変化がみられる遺伝子は少なかった。(2) この傾向は主たる DNA 修復関連遺伝子についても同様で、哺乳動物細胞では放射線による修復遺伝子の転写の顕著な誘導があまり見られないことと一致した。現在、種々の重粒子線照射サンプルを保存しているので、これらについても同様に解析し、線量との関係を検

討する予定である。

3. 今年度の研究内容

今年度の研究は、種々の粒子線をマウス ES 細胞に照射し、その影響を染色体異常、遺伝子発現などで解析し、宇宙放射線に被ばくしたサンプルとの比較を行った。マウス凍結 ES 細胞で、ヒストン H2AX 遺伝子の野生型、ヘテロ、ホモのノックアウト細胞について、再度 Fe 線 (500 MeV/n) で、0.2 Gy および 1 Gy で照射実験を行った。また同様の実験をプロトン (230 MeV/n) でも行った。同時に、培養中の ES 細胞についても同様の照射実験を行った。平成 29 年 7 月に、宇宙保管 4 年目のサンプルの回収し、凍結保存したものと、地上でのコントロールとして保存した細胞についても解析を始めた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

地上および ISS で細胞を培養後、固定し、展開する機器 (HANABI) でスライドガラス上に展開した。FISH プローブで第 1 染色体を緑、第 2 染色体を赤、第 4 染色体を黄色で染め、サイトビジョンのソフトを用いて染色体を観察した。標準として陽子線と鉄線を 0.2 Gy と 1.0 Gy で照射したサンプルを用いた。PADLES のデータから、吸収線量が永松らにより 52 カ月で約 0.57 mGy と検出されているため、0.6 Gy を挟むようにした。

- (1) Fe イオン線では、0.2 Gy では、染色体異常が低い、1.0 Gy では、1000 個の細胞核に対して約 60 個と多くの染色体異常がみられた。一方、プロトンでは、1 Gy で約 6 個の異常が 1000 個の細胞核中にみられた。これらのデータをグラフにすると図 1 のようになった。
- (2) 長期 (52 カ月) 凍結保存したマウス ES 細胞を培養し、染色体の異常を観察した結果、野生型では、ISS と地上でも異常はなかった。一方、ヒストン H2AX 遺伝子ヘテロ欠損 ES 細胞では ISS で保存したサンプルに異常が見られた。
- (3) ヒストン H2AX 遺伝子ヘテロ欠損細胞では、23 カ月保存より長期の 52 カ月 ISS 保存により、染色体異常は増加し、経年的に DNA の異常が蓄積されていることが

明らかとなった。

- (4) 宇宙放射線の LET 分布より、ISS 52 カ月間の被ばく線量は、10 keV/μm 以下は約 545 mGy であり、10 keV/μm 以上は 25 mGy という結果である。これらのことから、概算として、ISS での染色体異常は想定範囲内であると考えられた。

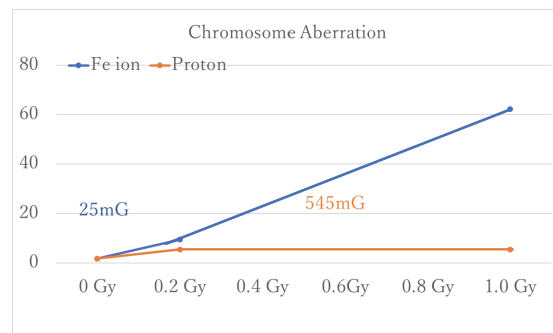


図 1. 凍結 ES 細胞に Fe イオン線と陽子線を照射し、細胞を融解培養後、染色体の異常を FISH により検出した。図のように、Fe イオン線はより、染色体異常を生じるのに対して、陽子線は、1 Gy までの線量で、低いレベルの異常がみられた。

- 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
(19J298)

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) 2019 年度新規申請課題

(c) マシンタイム 3 回 (2020 年 2 月 28 日 3 回目)

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 分後投与群では約 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 3 回 (3 回目は、2/27 実施)
炭素線腹部照射後における MK-801 投与実験：
NMDA 受容体阻害剤を、照射前または照射後に腹腔内投与した。MK-801 の腸管防護効果は、照射 84 時間後に摘出した腸管の HE 染色切片を作成したのち、クリプト生存細胞数、腸の絨毛長および筋層(MsL)の面積を計測することにより評価した。

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 NMDA 受容体のある腸管上皮幹細胞を支える粘膜下神経叢および腸筋神経叢を含む筋層(MsL)の面積を測定したところ、筋層の脱落を MK-801 が防護していることが明らかとなり (fig.3)、NMDA 受容体による放射線防護効果の作用機序が明らかとなった。今後、これらの結果をふまえ、MK-801 と等効果作用を示す Memantine の投与量を推定し、臨床適用拡大に向けた研究を行う予定である。

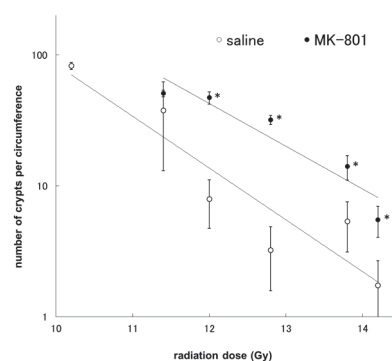


Fig.1 炭素線照射後の腸管クリプト細胞数に与える NMDA 受容体阻害剤の影響

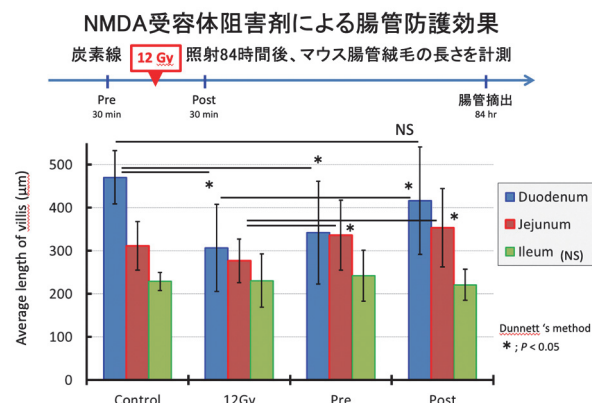


Fig.2 炭素線腹部照射後の MK801 の防護効果

NMDA受容体阻害剤による十二指腸の防護効果

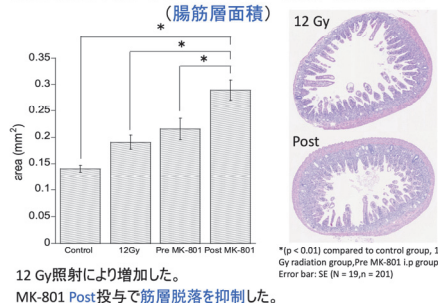


Fig.3 炭素線腹部照射後の MK801 による腸筋層の防護効果

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)

The identification of miRNA-29b and miR-214 as Carbon-ion radiosensitizer on osteosarcoma (19J307)

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

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

To confirm that ZOL treatment increases OS-cell radiosensitivity, we measured apoptosis according to annexin V/PI staining following ZOL and IR treatments for 48 h. The results revealed significantly higher apoptosis rates following ZOL+IR treatment relative to ZOL or IR treatment alone ($p < 0.05$). Additionally, we examined whether ZOL treatment enhanced radiotoxicity resulting from caspase-3 activation in OS cells, finding that caspase-3 activation increased with following ZOL+IR treatment as compared with treatment with ZOL alone.

The effect of ZOL and carbon ion treatment on OS-cell invasion and migration. We then determined the effects of carbon ion alone or combined with ZOL on OS-cell invasiveness and migration. We found that carbon ion treatment inhibited OS-cell migration toward wound sites, whereas ZOL treatment alone only slightly inhibited OS-cell migration and invasion (Fig. 3a and b). To investigate this effect of ZOL+carbon-ion beam on neovascularization, HUVEC cells were cultured on Matrigel-coated plates in conditioned media derived from OS cells treated with ZOL+carbon-ion beam. Control cells formed tubular structures, whereas HUVEC cells exposed to the ZOL+carbon-ion beam formed relatively fewer tubules (Fig. 3c).

Effects of miR-29 overexpression and ZOL+C-ion on OS cells in vitro.

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 (Fig. 4a). Overexpression of miR-29 and ZOL treatment resulted in a significant decrease in

proliferation in 2 OS cells (Fig. 4b). We found that combined miR-29b overexpression and ZOL+C-ion treatment inhibited the cell viability (Fig. 4c).

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

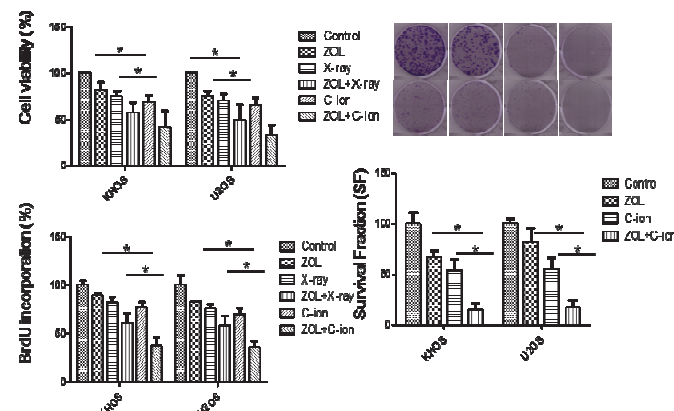


Fig2. Effects of ZOL and IR on OS-cell apoptosis

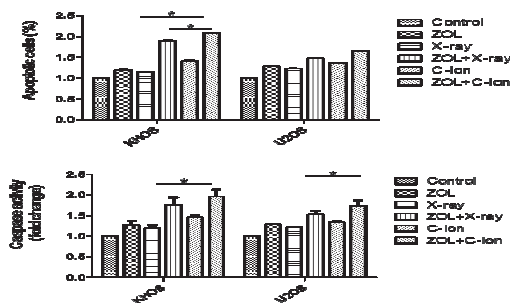


Fig3. ZOL+carbon ion treatment significantly inhibits OS-cell motility, invasion, and angiogenesis

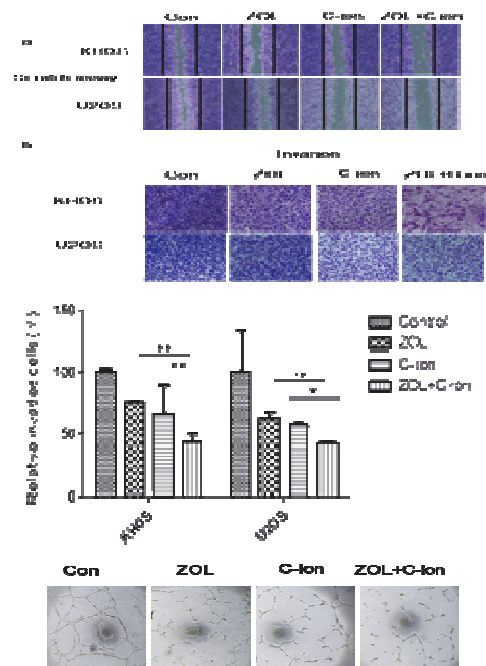
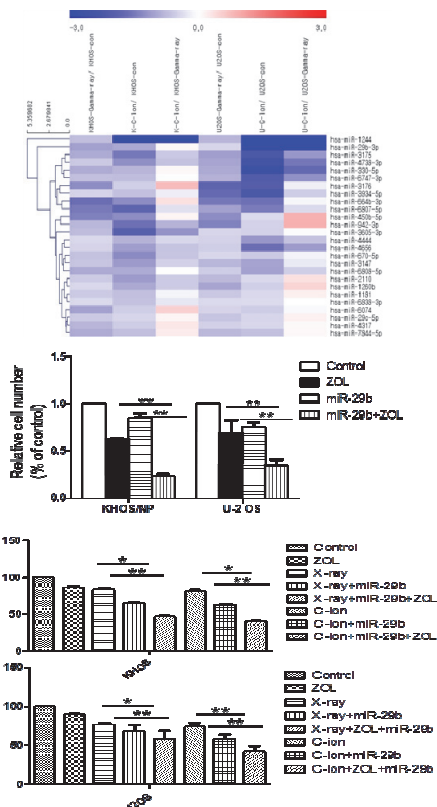


Fig4. Overexpression of miR-29b by ZOL treatment inhibits OS-cell proliferation and modulation of miRNA expression affects ZOL+IR treatment sensitivity



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.

¹ School of Medicine, Catholic University of Daegu,

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、長谷川純崇^a、平山亮一^a
Akiko Uzawa^a, Sumitaka Hasegawa^a, Ryoichi Hirayama^a

Abstract

We investigated 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 each ion. The dose-averaged LETs of the 150 MeV/n helium, 290 MeV/n carbon and 400 MeV/n neon ions 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 and to calculate of hypoxic fractions in tumor. 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

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し、統計的な評価を行う。

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線ならびにNe線のD₁線量を照射し、一定時間経過後に2回目のX線照射を行いHypoxic fractionを算出した。6、30と54時間後の腫瘍内のHFを示した。1回目の照射でD₁線量を用いているので、腫瘍中の有酸素細胞はほとんど死滅しており、低酸素細胞だけが生き残っていると仮定している。Ne線照射では照射後、すぐに再酸素化が起こり、照射30時間後には最大で70%以上の低酸素細胞が再酸素化している。X線では緩やかに再酸素

化が生じ、照射 54 時間後には約 60%の低酸素細胞が再酸素化している。また、照射 54 時間後では、Ne 照射の場合にだけ再低酸素下が見られた。各経時ポイント間での Hypoxic fraction 値の粒子種間の違いは、統計的な解析では有意差は認められなかった。He 線や C 線は X 線と同様な傾向を示した。1 回目の照射から 2 回目の照射までの各時間（6～54h）での粒子種依存性についても、統計的な有意差は見られなかった（ $P>0.05$ ）。

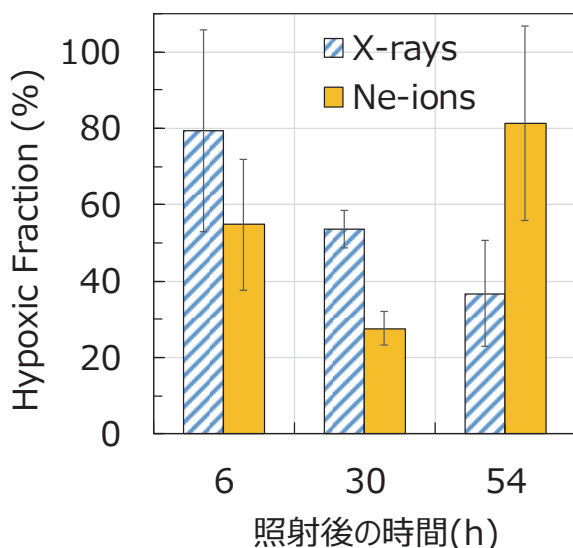


図 1 X 線、Ne 線の D_1 線量を腫瘍へ局所照射し、一定時間経過後に X 線照射を行い、Hypoxic fraction を算出した。Mean \pm s.e.

実験②: 図 2 に X 線ならびに Ne 線の D_1 線量を照射し、一定時間経過後に腫瘍切片を作成、腫瘍内の血管数を面積あたりで算出した。非照射サンプルと比較して、照射 6 時間後の X 線照射サンプルは統計的な有意差（ $p<0.05$ ）を確認できたが、その他の経時ポイントでは統計的な有意差は認められなかった。He 線や C 線でも同様に、全ての経時ポイント（6, 30, 54h）で非照射サンプルならびに他の粒子種との間で統計的な有意差は認められなかった。また、非照射サンプルの血管数も照射から 30 時間と 54 時間経過後の間では有意差（ $p<0.05$ ）が認められたものの、照射時のサンプルとの間では有意差は認められなかった。

この結果から、照射 54 時間までは、腫瘍内の単位面積あたりの血管数の増減はほとんど無いと考えられ、再酸素化の原因としてはかなり小さいと考えられる。次年度は他のエンドポイントを設定し、再酸素化の因果関係を特定していく予定である。

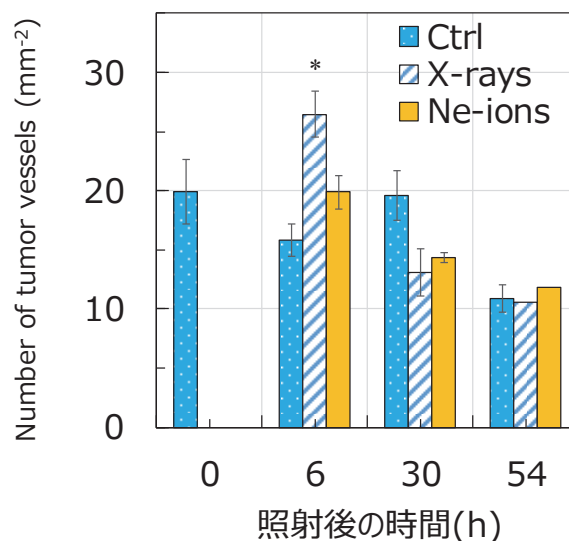


図 2 X 線、Ne 線の D_1 線量を腫瘍へ局所照射し、一定時間経過後に腫瘍切片を作成し、腫瘍内の血管数を計測した。Mean \pm s.e. * $p<0.05$, vs Ctrl

a. 量研・放医研（NIRS, QST）

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. Nenoⁱ^a

Abstract: PloyMVA 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. In the FY 2019, we confirmed the radioprotective effect of ployMVA again by comparing its efficacy from different production batches. Our results suggested that ployMVA exerts radioprotective effect against X-ray irradiation rather than heavy ion beams. However, the synergistic effect of ployMVA and Amifostine against irradiation deserves further exploration.

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, bedsores and so on, but its effect on radioprotection is unclear [4, 5].

2. Summary of the three 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).

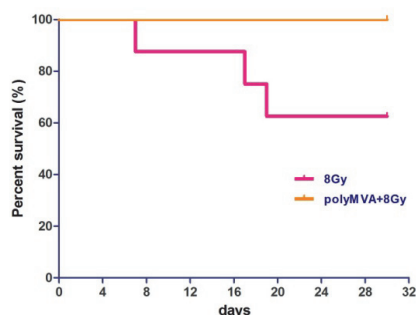


Fig. 1 Survival rates of C57BL/6J mice. Whole body irradiation was performed with 8 Gy X-rays. Dose of polyMVA was 10 ml/kg once a day, and the drug was administrated 4 days before and 4 days after exposure for 8 consecutive days totally.

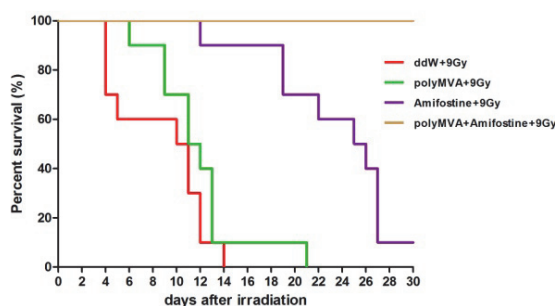


Fig. 2 Survival rates of C57BL/6J mice exposed to 9 Gy X-rays. Dose of polyMVA was 10 ml/kg once a day, and the drug was administrated 4 days before and 4 days after exposure for 8 consecutive days totally. Amifostine (AF) was intraperitoneally injected 1 h prior to whole-body irradiation at a dose of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

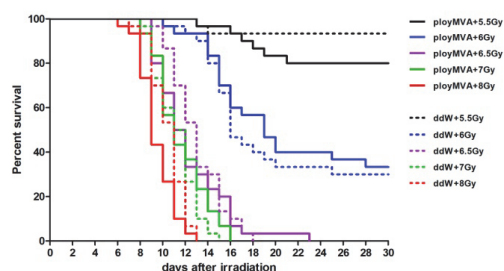


Fig. 3 Survival rates of C57BL/6J mice. Carbon ions were generated by HIMAC. The initial energy was 290MeV/u in a single energy (MONO) ion beam irradiation at LET of 14.1 keV/ μ m. Whole body irradiation

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.

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 (Fig. 4), which has laid the foundation for the heavy ion experiments.

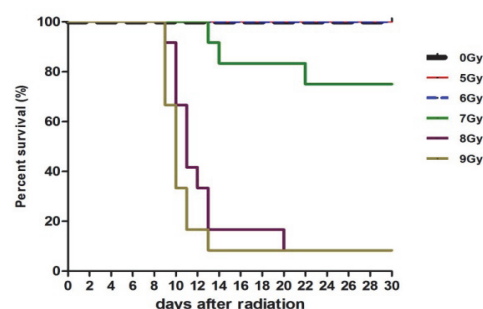


Fig. 4 Survival rates of C57BL/6J mice exposed to X-rays. Whole body irradiation was performed with X-rays of various doses.

The heavy ion experiment was not conducted in NIRS in FY 2019 since we wanted to check whether the efficacy of the ployMVA on protecting mice from radiation was dependent on the different production batches. Thus we performed mice protection experiment from X-ray radiation using ployMVA of 4 different batches (Catlog Nos: ZYD01, ZYM02, ZYT03, ZYB04), and found that only polyMVA from ZYT03 batch presented significant radioprotective effect with a survival rate of 70% when compared with the control group (50%) (Fig. 5).

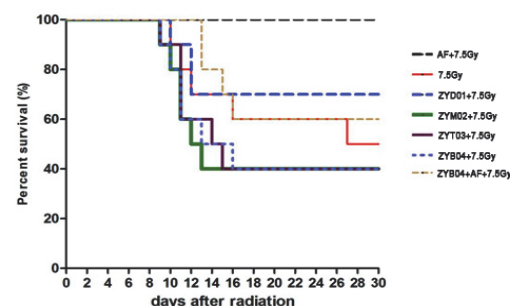


Fig. 5 Survival rates of C57BL/6J mice exposed to 7.5 Gy X-rays.

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.

Next step, we will study the radioprotective effect of the combination use of ployMVA (ZYT03) with Amifostine on the survival of mice exposed to X-rays. If we got positive results about the combined treatment, we will then apply for the beam time again from NIRS and continue to 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 Neno^b, Shintaro Ochia^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 the efficacy of these agents on bone marrow and intestinal damages induced by high-LET heavy-ion irradiation in mice. Vanadate significantly improved 60-day survival rate in mice treated with total-body carbon-ion (14 keV/ μm) or iron-ion (189 keV/ μm) irradiation, indicating its effective protection of the hematopoietic system from radiation injury after high-LET irradiation over 85 keV/ μm . 5CHQ also significantly increased the survival rate after abdominal carbon-ion, but not iron-ion, irradiation, suggesting the moderate relief of the intestinal damage. These results demonstrated the effectiveness of p53 regulators on acute radiation syndrome induced by 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。

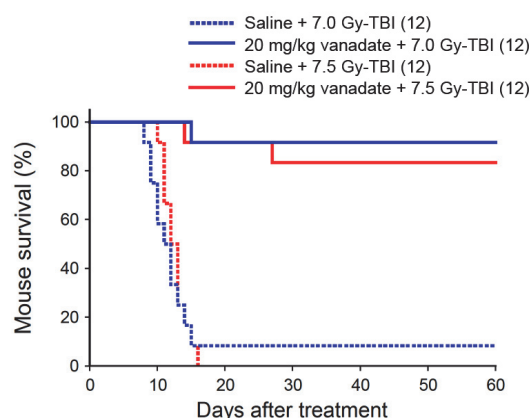
申請者らは、p53 標的創薬研究を推進し、p53 活性を制御することで正常組織の耐容線量を高めるいくつかの放射線防護剤を発見した。粒子線細胞死については、85 keV/ μm 以上の高 LET 放

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ン酸ナトリウム（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した。

2. これまでに得られている結果

炭素線照射試験（290 MeV/u, mono-beam, LET 14 keV/ μm ）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）。その結果、p53 阻害剤であるバナデートは、炭素線全身照射試験に対して高い有効性を示し、腹部照射試験では防護効果が認められなかった。



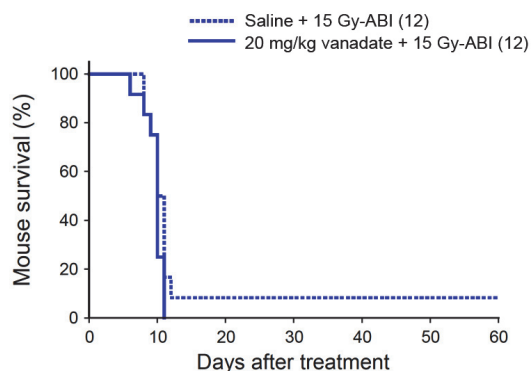


図 1 バナデートによる炭素線照射マウス防護効果

8 週齢の雌性 ICR マウスを用いた (括弧内は匹数)。バナデートは、照射 30 分前に 20 mg/kg 腹腔内投与した。骨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、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。

3. 今年度の研究結果と解析結果

バナデートの鉄線全身照射試験については、昨年度実施した 1 群 12 匹の実験から、1 群 24 匹の実験に規模を拡大した照射実験を今年度実施し、60 日生存率について観察した (図 2)。

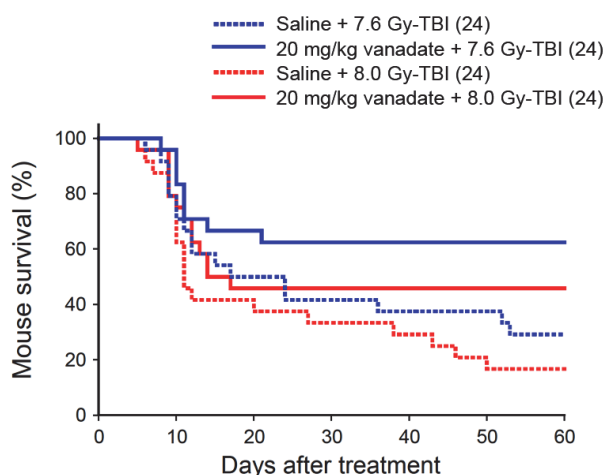


図 2 バナデートによる鉄線照射マウス防護効果

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。7.6 Gy-TBI では溶媒投与群が 29% の生存率に対し、バナデート投与群が 63% 生存し、溶媒投与群より高い生存率を示し ($p < 0.05$)、8.0 Gy-TBI においても溶媒投与群が 17% の生存率に対し、バナデート投与群が 46% 生存し、溶媒投与群より高い生存率を示した ($p < 0.05$)。

鉄線による骨髓死では、炭素線障害に比べて救命率は低いものの p53 阻害によって制御できる骨髓細胞死があることが明らかとなり、鉄線のような 85 keV/μm を超える高 LET 放射線でも p53 制御による細胞死抑制が有効であると結論した。

以上の成果は、高 LET 放射線骨髄障害における p53 依存性細胞死の存在、および p53 阻害剤による骨髄障害抑制の有効性を示している。

次に p53 調節剤である 5CHQ の防護効果について検討した。炭素線 16.5 Gy 腹部照射試験を 8 週齢の雌性 ICR マウス (各照射群 36 匹) に対して実施し、60 日生存率について観察した (図 3)。

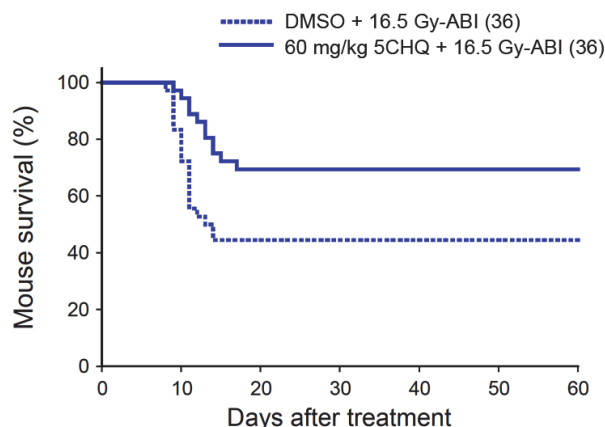


図 3 5CHQ による炭素線腹部照射マウス防護効果

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として 16.5 Gy を腹部照射したマウスでは、溶媒投与群で 44%、5CHQ 投与群で 70% 生存し、5CHQ 投与マウスの方が溶媒投与群より有意に高い生存率を示した ($p < 0.02$)。

図 3 に示したように 5CHQ は炭素線腸障害に対して有効性を示したが、鉄線腸障害に対する防護効果は認められなかった (結果非掲載)。

鉄線腸障害に対する 5CHQ の無効性は、p53 調節剤による腸死抑制の治療戦略の限界を示しているものと思われるが、5CHQ より強い活性を持った p53 調節剤の発見によって防護効果が改善される可能性もあるため結論は保留したい。

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イスタンダー応答に対する線量および LET 依存性の解析

Analysis of dose and LET dependence of carbon ion induced bystander response by COX-2 induction (17J328)

Alisa Kobayashi (小林亜利紗)¹, Daisuke Ohsawa (大澤大輔)¹, Nahathai Dukaew²

Narongchai Autsovapromporn², Tengku Ahbrizal Fabrizal Tengku Ahmad³, Jun Wang⁴, Teruaki Konishi (小西輝昭)¹

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. In this study, 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. Then, we measured the induction of COX-2 in both target and bystander cells by western blot analysis.

研究の目的と背景

放射線誘発バイスタンダー効果の機序や頻度は、照射細胞が受けた線質に依存することが報告されている。重粒子線がん治療において、炭素イオンビームは体表面から入射され、ターゲット領域であるがん患部へ到達するまでの過程において非ターゲット領域である正常な体内組織は被ばくする。またその領域は、低 LET から高 LET へと連続的上昇を示す。つまり、ターゲット領域と非ターゲット領域の周囲にいた非照射細胞では、バイスタンダー応答によって受ける影響が異なるを考える。我々はバイスタンダー因子の産生源の一つとして報告されているシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) を指標として、バイスタンダー応答の LET 依存性を評価することとした。本研究課題では、重粒子線がん治療におけるバイスタンダー応答の線量・LET 依存性を評価することを目的として、高 LET (ターゲット領域) と低 LET (非ターゲット領域) の炭素イオン照射による照射

細胞と非照射細胞 (バイスタンダー細胞) の COX-2 を指標としたバイスタンダー応答の測定を行うこととした。

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 9 回、Fe イオン (500 MeV/n) のマシンタイムを 3 回配分頂いた。本研究では、ヒト肺がん由来 A549 細胞に異なる LET 13 keV/μm、70 keV/μm を照射し、同一の生存率を示す線量に対するバイスタンダー効果を明らかにすることを目的とした。そのために、これら LET における細胞致死効果を測定し、得られた 1) 生存率曲線を取得した。そして、バイスタンダー効果として、2) 微小核形成率について測定を行った。さらに、3) 照射細胞の COX-2 タンパク質発現量および発現の経時的変化を測定ならびに、照射細胞と共培養したバイスタンダー細胞の COX-2 発現量を測定した。

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) および、今期マシンタイムを 3 回頂いた鉄イオン線 (500 MeV/n、LET 約 185 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) および鉄イオン線 (500 MeV/n、LET 約 185 keV/μm) の RBE 値を算出した (表 1)。

2) 微小核形成率の測定 (バイスタンダー細胞)

照射細胞の生存率 20%、10%、4%を示す線量 (D_{20} 、 D_{10} 、 D_4) で両 LET による微小核形成率を比較した (図 2)。バイスタンダー細胞の微小核形成率は、13 keV/ μ m、70 keV/ μ m とともに D_4 あたりでピークを示し、その発現率については、両方の LET で同程度であった。また、 D_4 だけではなく、 D_{20} の線量においても、致死効果に応じて同じくらいの微小核形成率が見られた。このことから、バイスタンダー細胞側の微小核形成率は照射細胞の致死効果に応じて決まることが示された。

3) COX-2 発現の経時的変化の測定 (照射細胞・バイスタンダー細胞)

生存率 20%、10%、4%を示す線量 (D_{20} 、 D_{10} 、 D_4) で両 LET による COX-2 発現を比較した。 D_{20} 照射細胞においては LET 13 keV/ μ m の照射条件は COX-2 の増加が照射 1 時間以降 LET 70 keV/ μ m と比較して増加した (図 3 左)。バイスタンダー細胞においても LET 13 keV/ μ m 照射条件は LET 70 keV/ μ m と比較して有意に増加した (図 3 右)。 D_{10} 、 D_4 の照射細胞とバイスタンダー細胞においても同様に解析を行った。鉄イオン照射細胞、バイスタンダー細胞については現在解析を行っている。

表 1 : A549 細胞の炭素イオン (LET:13 keV / μ m ; LET:70 keV / μ m) 鉄イオン (LET:185 keV/ μ m) 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/ μ m	0.268	0.075	4.04	6.26	1.09
C290 70 keV/ μ m	1.460	-	1.58	3.00	2.80
Fe500 185 keV/ μ m	1.742	-	1.32	2.64	3.34

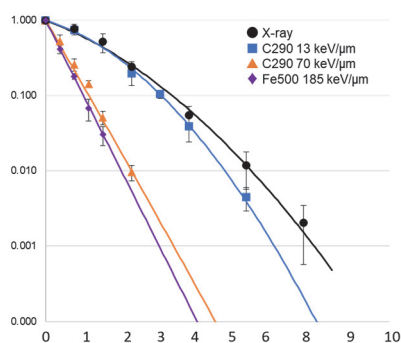


図 1 : 炭素イオン (■ LET:13 keV/ μ m ; ▲ LET:70 keV/ μ m) 鉄イオン (◆ LET:185 keV/ μ m) X 線 (●) 照射後の A549 細胞の生存率曲線

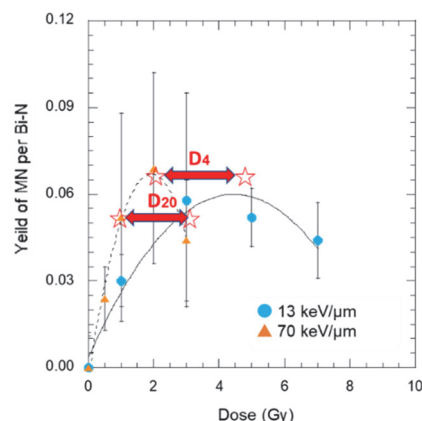


図 2 : 炭素イオン (● LET:13 keV/ μ m ; ▲ LET:70 keV/ μ m) 照射後の A549 バイスタンダー細胞の微小核形成率

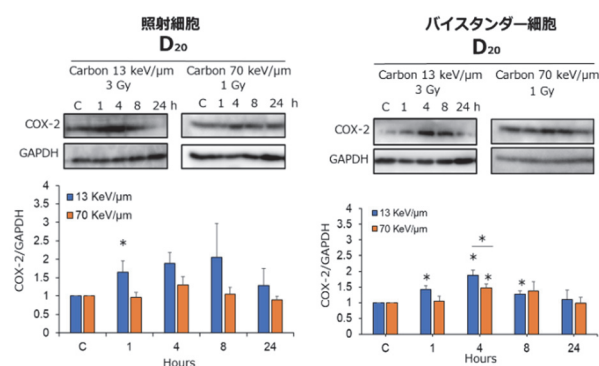


図 3 : COX-2 タンパク質量の経時的変化 (student t-test: * $p < 0.05$)

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. 量研, QST
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: Evidence exists that cancer stem-like cells (CSCs) are an important factor in influencing response to radiotherapy. Heavy ions display enhanced dose conformity and greater-than-one relative biological effectiveness (RBE) as a result of the Bragg peak. However, it is not clear whether the heavy-ion irradiation may effectively target CSCs compared to non-CSCs. In this study, we investigate whether a different LET quality of heavy ion beams may have a biological advantage over X-rays in targeting CSCs. Our results showed that the RBE values of NSP cells calculated by the D10 levels were from 0.69 to 2.85 for the carbon ion beam relative to X-rays. However, RBE values for SP cells were 1.89, 4.09, 4.1, 3.6, 2.64, 5.08, 5.68, 1.89 by irradiation of 2.2, 13, 24, 34, 55, 70, 200 and 400 keV/ μ m LET, respectively. These results indicate that heavy ions are more efficient in killing SP cells than NSP cells.

Background and Objectives:

The cancer stem-like cells (CSCs) as the source of original tumor and resistance to the treatments are of highest importance for radiation oncology. This is especially true for radiation in which studies have shown that the higher the proportion of CSCs, the greater the level of radiation resistance. Additionally, CSCs serve crucial roles in the development of radioresistance, tumor relapse and metastasis in patients with ovarian cancer [1]. Heavy ions, with its unique inverted depth dose distribution and higher relative biological effectiveness, will be a better way for radiotherapy [2]. However, it is not clear whether the heavy-ion irradiation may effectively target CSCs compared to non-CSCs. Our previous studies

demonstrated that the side population (SP) cells obtained from the mouse ovarian cancer cells displayed properties of CSCs, while non-SP (NSP) cells were presented as non-CSCs. In this study, we would investigate whether a different LET quality of heavy ion beams may have a biological advantage over X-rays in targeting CSCs.

Activities and results in FY 2019:

■ In the present study, the spheroid formation ability in SP cells were used to evaluate survival fraction, while clonogenic forming efficiency in NSP cells were performed. We found that SP cells had much greater survival capability than NSP cells after cells were irradiated with 2.2, 13, 23, 30, 50, 100, 150 and 180 keV/ μ m heavy ion beams (Fig. 1). The results indicated that SP displayed the radioresistance to different LET ion beams, compared with NSP cells. The RBE-LET curve showed that heavy ions are little efficient in killing CSCs than non-CSCs (Fig. 2).

■ Expression of CD44, CD117 and Nanog were significantly decreased with the increase of dose, after SP cells irradiated by 13 and 50 keV/ μ m LET (Fig. 3). Expression of γ H2AX, P53, β -catenin and cyclinD1 were significantly changed with the increase of dose, after SP cells irradiated by 13 and 50 keV/ μ m LET (Fig. 4 and 5).

Therefore, The RBE of CSCs was less than that of no-CSCs by irradiation of heavy ion beam. Thirteen and fifty keV/ μ m LET carbon ion abates the acquisition of cancer stem cell-like properties. This is an advocated factor of treatment failure and relapse. Therefore, the optimized ion beam quality maybe has an advantage over classic radiation therapy by improved targeting of cancer stem-like cells.

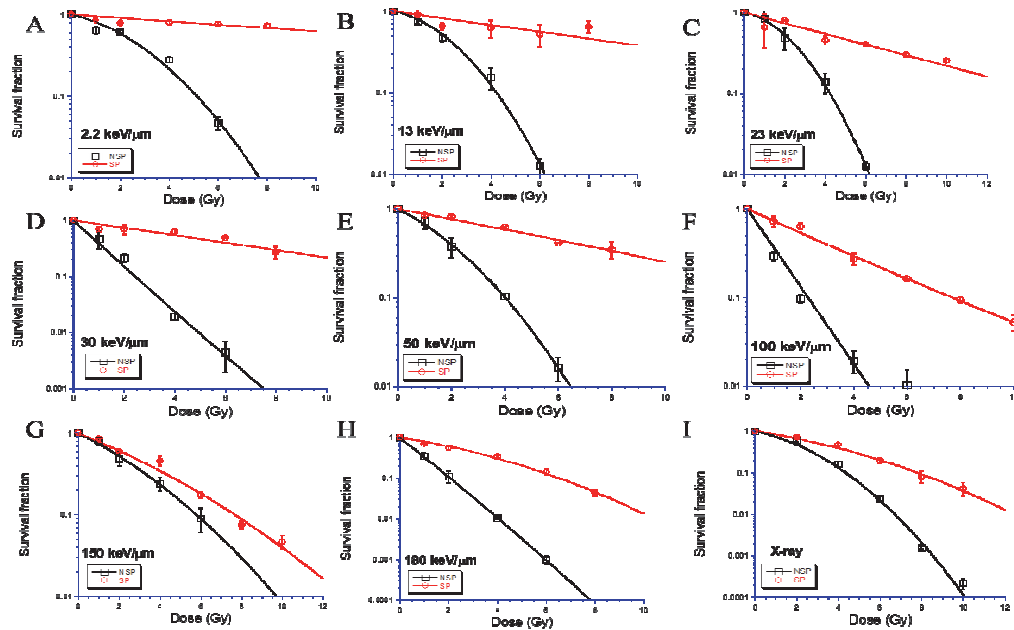


Figure 1 SP cells have stronger radiation resistance than NSP cells when irradiated with 2.2, 13, 24, 34, 55, 70, 200 and 400 keV/μm heavy ion beams (A-H). Survival fraction of SP cells and NSP cells when treated with X-rays (I). (mean \pm SE, n=3).

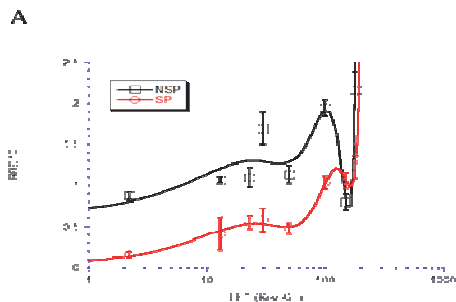


Figure 2 RBE-LET curve of NSP and SP cells.

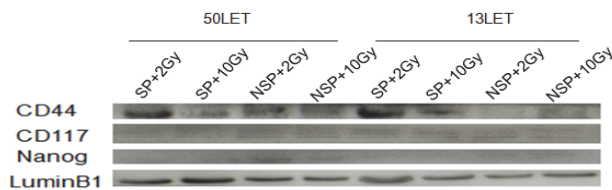


Figure 3 . Expression of CD44, CD117 and Nanog in SP and NSP cells irradiated by 13 and 50 keV/μm LET.



Figure 4 . Expression of γH2AX, P53, β-catenin and cyclinD1 in SP and NSP cells irradiated by 13 and 50 keV/μm LET.

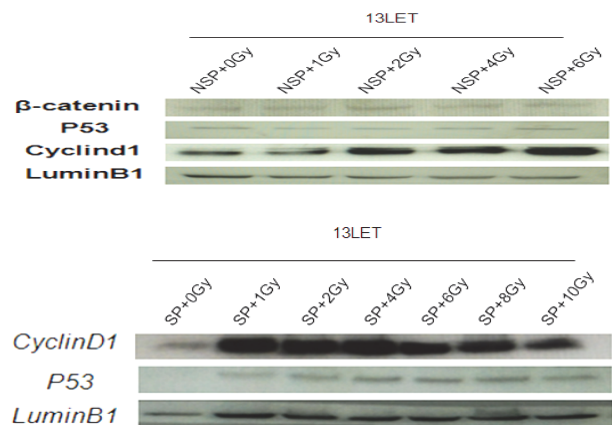


Figure 5 Expression of cyclinD1 and P53 in SP and NSP cells irradiated by 13 keV/μm LET.

References:

- [1] Flesken-Nikitin A, Hwang CI, Cheng CY, Michurina TV, Enikolopov G and Nikitin AY: Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature* 2013 495: 241-245.
- [2] Allen C, Borak TB, Tsujii H, Nickoloff JA. Heavy charged particle radiobiology: using enhanced biological effectiveness and improved beam focusing to advance cancer therapy. *Mutat Res.* 2011 711:150-157.

^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, Mami Murakami², Hiroto Yoshikawa³,
Hirokazu Hirakawa⁴, Akira Fujimori⁴ and Takamitsu Kato¹

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 FY2019

FY2019, we were signed 1 carbon ion experiment and 2 iron experiments. Therefore, we could not complete experiments what we planned. Unfinished experiments will be conducted in FY2020.

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

FY2018 activity showed pre-treatment of metals did not sensitize cells to high LET radiation. So we changed experimental protocol from pre-treatment to post-treatment.

Exponentially growing cells (CHO, XR1 (NHEJ deficient), V3 (NHEJ deficient), xrs5 (NHEJ deficient), 51D1 (HR deficient), irs1SF (HR deficient), KO40 (Fanconi Anemia deficient), PADR9 (PARP deficient), EM9 (BER deficient), UV135(NER deficient), BL10 (Glutathione S transferase deficient), and BL14 (BER deficient) were irradiated and trypsinized for colony formation assay. During colony formation non-toxic level of metals were added to cell culture media. 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.

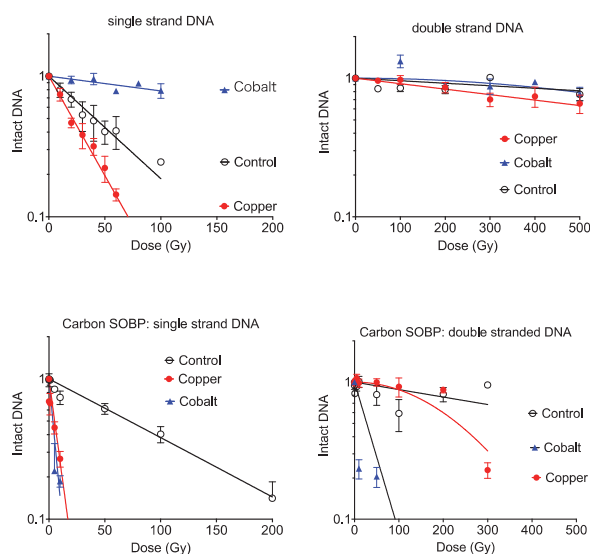


Figure 1. Cupric and cobalt ions modified radiation induced DNA strand breaks in vitro. Top graphs (gamma-rays) and Bottom graphs (carbon ion SOBP) irradiation.

(2) Radio sensitization of cells with pre-treated 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.

(3) Post-treatment of metal ions modified cellular radiosensitivity to low LET radiation.

Since pre-treatment of metal ions did not have expected radiosensitization, DNA repair deficient mutant experiments (data not shown, see FY2018 report) did not show clear radiosensitization, we took alternative approach for this project. Metal ions was added after irradiation during colony

formation. We successfully sensitized cells to low and high LET radiation.

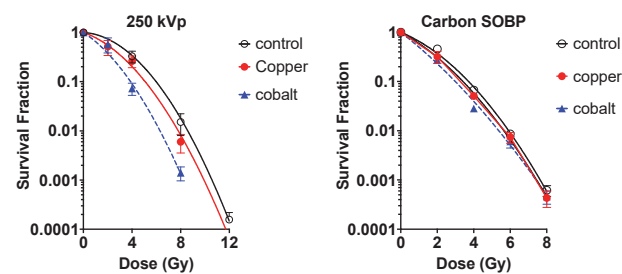


Figure 2. Survival curves with metal ions pretreatment for CHO wild type cells

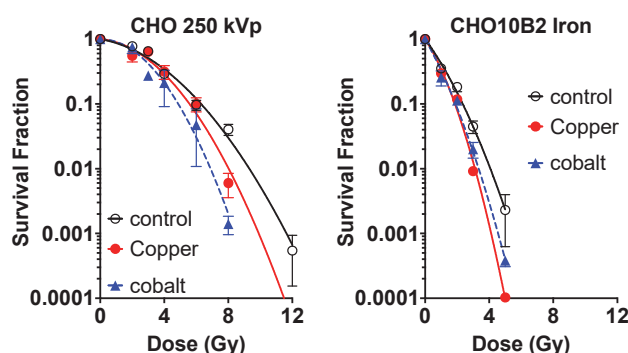


Figure 3. Cupric and cobalt ions modified radiosensitivity of CHO wild type cells. Metal ions were added during colony formation.

These results suggest metal ions can induce radiosensitization in vitro system by the interaction with radicals but in cellular system metal ions can sensitize cells to high LET radiation by interrupting post-irradiation repair mechanisms rather than modifying radical events. We have limited data for post-irradiation metal effects in DNA repair deficient cells due to limited beam time in FY2019. With activities in FY2020, final data will be presented FY2020 reports.

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 when metal ions were treated before irradiation. We successfully sensitize cells to high LET radiation when metal ions were treated in post-irradiation condition. We will conduct more experiments with DNA repair deficient cells and high LET radiation to clarify the mechanisms

1. Colorado State University, 2. Gifu University, 3. North Carolina State University, 4. QST

HeLa cell line loaded with metabolic radiosensitizers irradiated by carbon ion. Dual aspect of radioenhancer and free radical scavenger

(18J331)

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

Abstract

The experiments performed at HIMAC in 2018 and 2019, have been concerned with the quantitative study of changes in the cell death rate induction of cancerous cervical cell lines HeLa, when the cells are loaded by high-Z atoms like platinum-salt. Combination with the glucocorticoid betamethasone 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 damages in biomolecules, like DNA, and increase of the cell death rate [1,2]. The high-Z atoms considered are contained in molecules like gold or platinum salts.

In the present report we consider also the role of betamethasone and propose an analysis of the mechanisms involved in the combination with high-Z atoms. The major role of the free hydroxyl radicals HO^\bullet is analysed.

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 betamethasone - βM - a glucocorticoid. Experiments combining the molecules βM and platinum salt have been made.

2 Materials and methods

Cell culture. Cervical cancer cell line HeLa 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.

HeLa have been incubated with PtTC salt - 350 μM - before irradiation during 6 hours and βM 0.2 μM . No toxicity at the cell level was observed in presence of PtTC or βM .

Irradiation at HIMAC. Irradiations of cells by C^{6+} ions with initial energies of 290 MeV/amu and LET set at ≈ 100 keV/ μm 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 [3] 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

Survival fraction versus dose of HeLa cell line :

The figure above illustrates the enhancement of the

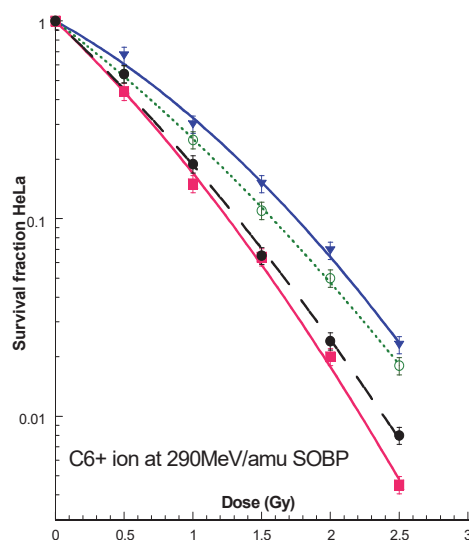


Figure 1 Survival fraction versus dose of HeLa
Triangles : control , Filled squares PtTC added
Open circles βM , Filled circles PtTC + βM

cell death rate of HeLa in presence of platinum salt (PtTC, 350 μM , filled red square) irradiated at the Bragg peak (SOBP) LET ≈ 100 keV/ μm by carbon beam ions at 290 MeV/amu -. The survival fractions SF(2), at 2 Gy, for the experiments are reported below :

$$\begin{aligned} SF(\text{control}, 2\text{Gy}) &= 0.062 \\ SF(\text{PtTC}, 2\text{Gy}) &= 0.018 \\ SF(\beta M + \text{PtTC}, 2\text{Gy}) &= 0.024 \\ SF(\beta M, 2\text{Gy}) &= 0.048 \end{aligned}$$

The survival fraction in presence of PtTC is in perfect agreement with other results obtained is the

past. Notice the important increase in cell death rate induction by PtTC of HeLa.

The presence of βM result also in a significant enhancement of the cell death rate :

$$SF(\beta M, 2Gy) = 0.048$$

The combination PtTC + βM reveals that the βM molecules *decreases* the radiosensitization of the platinum salt.

4 Discussion

Proposed Interpretation. The increase in the cell death rate when high-Z atoms are added is easily understood at the light of Figure 3. It experiments made on the CHO cell line [3].

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 $[HO^\circ]_{PtTC}$ of hydroxyl radicals to $[HO^\circ]_F$, in the control sample. The enhanced oxydative stress has been proposed to explain the increase of the cell death rate when high-Z atoms are present [3].

In the combination PtTC + βM , the βM molecules behave as a scavenger. Let us consider the linear quadratic survival law $N = N_0 \exp(-\alpha D - \beta D^2)$, D is the dose. We propose below a qualitative analysis of the results. We consider only the linear term α .

Let us introduce an explicit dependence of the HO° radicals in the radiobiologic constants α in the survival law. : $\alpha_F = \delta [HO^\circ]_F + a$, δ is a constant, a account for all the processes leading to cell death, not mediated by the free radicals (direct damages)

The tangents at the origin in presence of platinum or without are α_{PtTC} , α_F , and $\alpha_{\beta M}$ when βM is present. Taking the scavenging properties of βM into account [4], the differences between the tangents can be expressed as:

$$\alpha_{\beta M} - \alpha_F = A - \delta \kappa [HO^\circ]_F [\beta M] \quad (1)$$

Where A represents the metabolic rate of radiosensitization by the βM molecules and $\delta \kappa [HO^\circ]_F [\beta M]$ the scavenging properties of βM in presence of $i = [HO^\circ]_F$ or $i = [HO^\circ]_{PtTC}$. below in (2).

$$\alpha_{\beta M + PtTC} - \alpha_{PtTC} = \alpha_{\beta M} - \alpha_F - \delta \kappa [HO^\circ]_{PtTC} [\beta M] \quad (2)$$

The equations above give the **specific contribution** of βM without and with PtTC added (1).

The interpretation is the following : when βM is added it is a radioenhancer then equation (1):

$\alpha_{\beta M} - \alpha_F > 0$. Whereas when platinum is present, the free radical concentration is augmented due to the contribution: $-\delta \kappa [HO^\circ]_{PtTC} [\beta M] < 0$ –see equation (2)– which makes :

$$\alpha_{\beta M} - \alpha_F - \delta \kappa [HO^\circ]_{PtTC} [\beta M] < 0$$

The βM behaves now as a scavenger relatively to the platinum salt. **The cell death rate is smaller in the**

combination PtTC+ βM than when PtTC is alone . The efficiency of the radiosensitizer depends on the $[HO^\circ]$ concentration i.e. of LET. More details are in reference [4].

5 Projects

Experiments have been proposed in 2020 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 experiments to the present one, with deoxyglucose and betamethasone, are planed using He^{2+} at the entrance channel (2 KeV/ μ). The cell line that will studied 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 betamethasone 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 used with high LET ionizing particles. Thus radiosensitizers are better indicated 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 (Japan), ^cISMO Paris-Saclay Université (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] 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, *International Journal of Radiation Biology* 84, 603-611 (2008).
- [4] N. Usami, R. Hirayama, K. Kobayashi, Y. Furusawa and C. Le Sech, *International Journal of Radiation Biology*, in press DOI: 10.1080/09553002.2020.1721594

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: *Cryptosporidium 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 (YPs) from the amino acid analyses of *C. parvum*. Here, we investigated the radio-protective effects of YPs on Carbon-ions (C-ions) in cervical cancer cells and normal cells.

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, a dose rate of 3 Gy/min. Viability of cells was assayed by EZ-Cytox reagent. Clonogenic assay was done to measure cell survival. The change of proteins related with DNA damage and repair (γ -H2AX, DNA-pk and pDNA-pk) was analyzed with Western blot and immunofluorescence.

Results: YP3 and YP4 showed the radio-protective effect to C-ions in HaCaT cells. The expression of γ -H2AX and pDNA-pk was increased by pretreatment with YP3 and YP4. Clonogenic cell survival curves showed radioprotective effects of the peptides. On the contrary, cervical cancer cell lines (CaSki, Me180) showed the radio-sensitive effect by combining YPs and C-ions.

Conclusion: The peptides have a potential to be developed as radio-protectors for normal cells and radio-sensitizers for cancer cells to C-ions.

Background and objectives:

Background:

C. parvum is one of the most radio-resistant organisms. Here, we designed the peptides (YPs) from the amino acid analyses of the lysates of *C. parvum* and investigated its radio-protective effects to C-ions in cervical cancer cells and normal cells.

Objectives:

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

Activities and results in FY 2019:

First, we tested the radio-protective efficacy of the peptides (HM, Pep-2, Pep-3 and Pep-4) to C-ions in two normal cell lines (COS-7, HaCaT) and two cervical cancer cell lines (CaSki, ME180). The peptides were added to the cell cultures with 2 mg/ ml concentration for 24 h before irradiation. The cells were irradiated with

1 Gy and 4 Gy, and after 48 h incubation the viability of cells was assayed using EZ-Cytox reagent. The results showed that Pep-3 and Pep-4 conferred higher radioprotection on HaCaT cells, while COS-7 did not show any change after 1 Gy and 4 Gy irradiation. CaSki and ME180 cells showed the radio-sensitive effect. The radioprotective effect was confirmed with clonogenic assay (Fig. 1). DNA double stranded break marker γ H2AX were reduced less by C-ion combined with peptide treatment (Fig. 2).

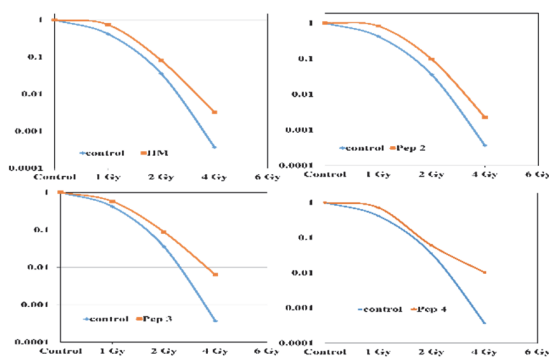


Fig. 1. Radioprotective effect of the peptides (HM, Peptide 2, Peptide 3 and Peptide 4) to C-ions in HaCat cells.

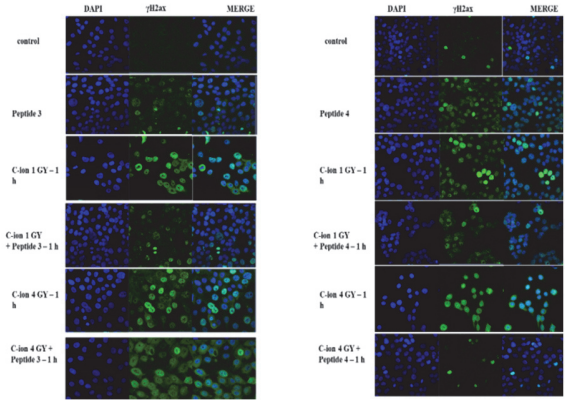


Fig. 2. Immunofluorescence assay showed the reduction of double stranded break marker γ H2AX in peptide combined with C-ion treated group.

Summary and Conclusion:

The peptides showed radio-protective effect to C-ions in HaCat cells. Further experiments are needed to confirm the radioprotective effect of the peptides and to be developed as useful radioprotectors.

Plan of next experiments:

To assess the radio-protective effect of the peptides to C-ions in human 3D skin model

To measure the expression of the DNA double stranded break markers, γ H2AX, p-DNA-PK and Rad51 in human 3D skin model

To measure the change of ROS after treatment with the peptides and C-ions

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

² Department of Accelerator and Medical Physics, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), QST, 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 compared the sensitivity of human and rodent cell lines deficient for NHEJ factors (XRCC4, ARTEMIS and Ku80) to IR and found some differences in NHEJ-mediated DNA damage response (DDR) to high-LET IR between human and rodent cells. It is known that the enzymatic activity of DNA-PK is much lower in rodent than in human. Because DNA-PK is one of the core factors of NHEJ, the difference in its activity might be a cause for the difference in NHEJ-mediated DDR to high-LET IR between human and rodent cells.

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、Ku70, Ku80, DNA-PKcs 等の非相同末端結合 (NHEJ) 関連遺伝子欠損の齧歯類細胞株では高 LET と低 LET の効果に違いが見られない (RBE≒1)。このことから、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 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 DDR を比較検討し、ヒトでは NHEJ 欠損細胞においても高 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 (Fig. 1A-C, Table 1, 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。

2. 昨年度までに得られている結果

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 (Fig. 1 A-C)。昨年度下期に HIMAC 共同研究に採択され、鉄線 3 回のマシンタイムを配分された。齧歯類 NHEJ 欠損細胞の高 LET と低 LET 放射線に対する DDR の検証実験に着手した。

3. 今年度の研究内容

今年度は、炭素線 4 回、鉄線 3 回のマシンタイムを配分された。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為に、放射線感受性をコロニー形成法により検討した。

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)。特異的阻害剤により DNA-PK 活性を抑制することで、齧歯類細胞に近づけたヒト培養細胞の高 LET 放射線に対する感受性解析に着手した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

CHO-K1 細胞に由来する NHEJ 欠損細胞株 XR-1 (XRCC4 欠損) および XrS6(Ku80 欠損)について、X 線 (200kvp)、炭素線 (290 MeV/u, 70 keV/μm)。鉄線 (500 MeV/u, 200 keV/μm)照射後の生存曲線を得た (Fig. 1 D-F)。生存曲線をもとに X 線に対する炭素線、鉄線の RBE を求めたところ、齧歯類 NHEJ 欠損細胞では 1～2、ヒト NHEJ 欠損細胞では 2～3 であり、齧歯類とヒトで高 LET 放射線に対する NHEJ の機能に違いがあることが示唆された (Table 1 and 2)。コロニー形成法によりヒト NHEJ 欠損細胞の生存率に影響を及ぼす KU57788 (DNA-PK 阻害剤) の濃度を決定した (Fig. 2)。KU57788 存在下でのヒト NHEJ 欠損細胞

胞の高 LET 放射線感受性試験に着手した。

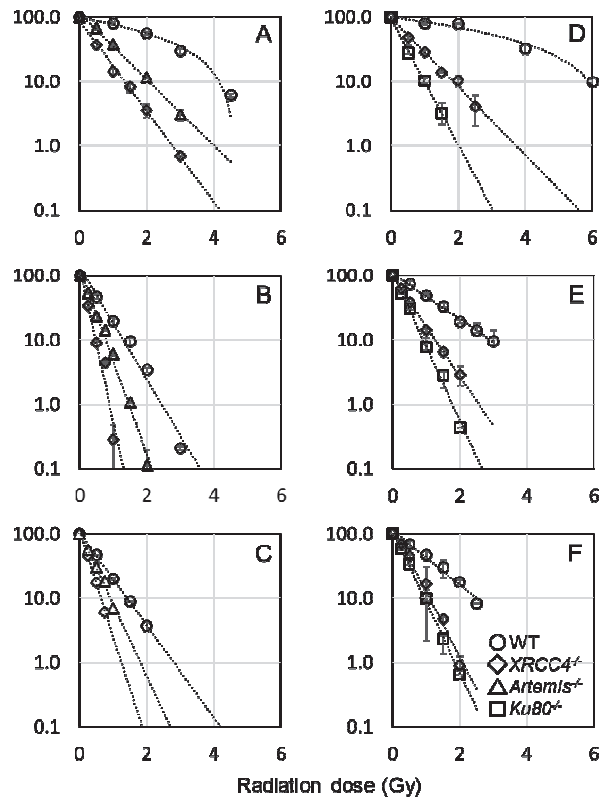


Fig. 1. Sensitivity of human and rodent cells to IR. A-C, human cells; D-F, rodent cells, A and D, to X-rays; B and E, to carbon ions, C and F, to iron ions.

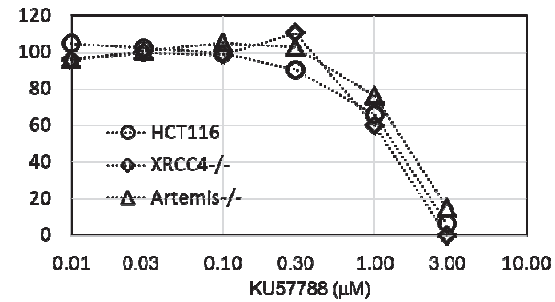


Fig. 2. Sensitivity of human cells to KU57788.

Table 1. RBE for human cells.

Human cells		HCT116	<i>XRCC4</i> ^{-/-}	<i>Artemis</i> ^{-/-}
genotype (deficient gene)		WT	<i>XRCC4</i>	<i>ARTEMIS</i>
LD10 (Gy)	X-rays	4.05	1.33	2.17
	Carbon	1.48	0.48	0.86
	Iron	1.43	0.64	0.96
RBE	Carbon/X	2.7	2.8	2.5
	Iron/X	2.8	2.1	2.3
	Iron/Carbon	1.0	0.8	0.9

Table 2. RBE for rodent cells.

Rodent cells		CHO-K1	XR-1	XrS6
genotype (deficient gene)		WT	<i>Xrcc4</i>	<i>Ku80</i>
LD10 (Gy)	X-rays	5.87	1.84	0.99
	Carbon	2.91	1.26	0.90
	Iron	2.49	1.09	0.94
RBE	Carbon/X	2.0	1.5	1.1
	Iron/X	2.4	1.7	1.1
	Iron/Carbon	1.2	1.2	1.0

1. 量研機構 放医研 NIRS, QST
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

ニンニク由来成分、睡眠改善薬の放射線防護効果評価 (19J338)

中島徹夫^a、二宮康晴^a (^a放射線医学総合研究所・放射線影響研究部)

(要旨)

The development of radiation-protective agents could contribute to reducing radiation effects not only in nuclear accidents but also in secondary radiation risks following radio-cancer therapies or long-duration space missions. From the viewpoint of this, natural food factors are idealistic candidates. We have demonstrated that diallyl disulfide (DADS), a component of garlic oil, has its ability to prevent radiation damage by X-ray irradiation. Here, the effects of DADS on Fe-ion irradiation damage were evaluated in vivo by analyzing irradiated mice (BALB/c, 8-week female) after oral administration of DADS prior to irradiation. Increased spleen weight observed at 3 weeks after X-ray irradiation (4Gy) was not observed in the case of Fe-ion irradiation (2Gy). On the other hand, a decrease in thymus weight of mice observed one week after Fe-ion irradiation with 0.5Gy was improved but not in the case of 2Gy when DADS was administered. DADS is a candidate as a radiation-protective agent effective for ameliorating damage observed not only in the case of X-ray irradiation but also Fe-ion irradiation. We are also investigating DADS dose-dependency in radiation-protective abilities and effects of a wake-promoting agent on irradiated mice using X-rays.

(背景と目的)

これまで我々は宇宙滞在時での放射線防護対策として、いくつかの硫黄含有成分、食由来因子、特にストレスを軽減、抵抗性を増進するものに関する放射線防護効果を解析してきた。これまでの重粒子線を用いた実験では肝臓における長期での生化学的な変化因子などへの影響を調べ、重粒子ではX線と違い遊離アミノ酸の変化はなく、炎症性因子の変化が生じること、ニンニク由来のDADS (diallyl disulfide) がその炎症性

因子の誘導を抑制することを見出した。一方で小核形成については明確な小核形成誘導が検出できなかった。この原因が1か月後以上経過後の観察、あるいは系統(C57BL/6)によるのかは明確ではない。他の系統マウスを用いるなど、ニンニク由来成分DADSに関しては今後さらに解析を進める必要がある。ニンニク由来成分については健康促進の観点からも注目されているが、より低い濃度での効果が期待されている。これらに加えて、社会的に懸念のある睡眠障害に対する改善薬は宇宙等、不規則な生活時間環境での利用が考えられている。宇宙飛行士や医療従事者における放射線防護効果があれば、よりその利用による健康への効用が期待できる。今後は低濃度DADS、睡眠改善薬のマウスを用いた個体実験で重粒子線での防護能を評価する必要がある。ここではX線で効果のみられた脾臓における変化等をFe線で評価した結果について報告する。本研究は令和元年度は科研費新学術領域「宇宙に生きる」の研究助成を受け行なわれた。

(照射対象物と照射)

・照射対象物

マウス(BALB/c, 8週令雌)

・照射ビーム

Fe 粒子線(500MeV/u mono-beam)

線量 0-2Gy

照射回数 2回/年

(今年度成果)

DADSの防護能を、X線での結果で放射線防護能において有効性が見えているBALB/cマウスを用いて解析。Fe線を用いて、観察時期を照射1週間後、3週間後において評価した。X線での効果指標であった脾臓等の臓器の変化、炎症関連因子(TNF

α 等) に関する解析、また骨髓小核形成率の変化等で効果を検討。低濃度 DADS の効果や睡眠改善薬に関しては、今年度は X 線での評価のみであったので、ここでの報告はしない。

BALB/c マウスでは X 線では 1 週間後の脾臓の縮退が DADS の投与でも効果は見られないが、3 週間後に起こる脾臓重量の劇的な増加が DADS 投与で抑えられていた(1)。一方で Fe 線では 1 週間後では X 線同様に縮退が生じ、DADS による防護の効果はなかった。しかしながら、X 線で 3 週間後で生じる脾臓重量の増大が Fe 線では生じなかった。胸腺について Fe 線 2Gy では 1 週間後に観察される萎縮が DADS で抑制されないが、より低い線量 0.5Gy で生じる胸腺の萎縮の改善が観察された。以上のことは線量や臓器損傷等の程度に応じて差はあるが DADS には Fe 線においても防護効果を持ちうることを示唆している。

小核形成への影響について等、現在、BALB/c マウスでの効果を更に解析中である。

(参考文献)

1) Tetsuo Nakajima, Guillaume Vares, Yasuharu Ninomiya, Bing Wang, Takanori Katsube, Kaoru Tanaka, Kouichi Maruyama, and Mitsuru Neno. Diallyl disulfide mitigates DNA damage and spleen tissue effects after irradiation, Medical Science Monitor, 25: 8920-8927, 2019.

^a 量研機構・量子医学医療部門・放医研 (QST-NIRS),

Biological Effects of Mixed Beam Exposure in Human Fibroblasts (19J339)

M. Hada^a, A. Takahashi^b, A. Nakamura^c and R. Hirayama^d

Abstract

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

1. Background and objective

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

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

2. Summary of the previous years

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

Machine time: December 2, 2017, He (1hr) and C-ion (1hr). Combination of He and C-ion exposure showed more than additive effect on frequency of CA.

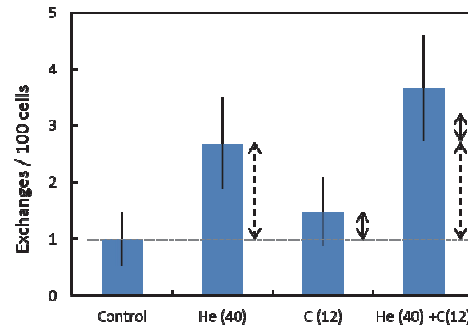


Fig. 1. Whole genome equivalent frequency of chromosome aberrations detected with 3 color FISH technique in human fibroblast exposed to He- and C-ions. Data is presented as means \pm standard errors.

3. Activities in FY2019

We exposed human 82-6 hTERT normal skin fibroblast cells to proton (160 MeV) and carbon ions (290 MeV/n) with 2 hr intervals.

Exp. 1.) April 20, 2019

C (1 hr) – 2 hr interval - H (1 hr) – 2 hr interval - C (1 hr)

Exp.2.) Dec 7, 2019

C (1 hr) – 2 hr interval - H (1 hr) – 2 hr interval - C (1 hr)

3.1. Chromosome aberrations study

Cells were grown as monolayer in T25 flasks and exposed in horizontal position. Exposure dose and combinations are shown in Table 1. Total 27 samples were collected. Chromosomes were collected with the premature chromosome condensation method in the first mitosis. CA yield was measured with 3-color fluorescent *in situ* hybridization (FISH) chromosome painting. For each sample, at least 1,000 cells were scored.

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

Exposure	Dose (Gy)
(Exp.1)	
Control	0
H(160 MeV)	0.15, 0.3, 0.45, 0.6, 1
C (290MeV/n)	0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.75
H -> C	0.6+0.4, 0.45+0.3, 0.3+0.2, 0.15+0.1
C -> H	0.4+0.6, 0.3+0.45, 0.2+0.3, 0.1+0.15
(Exp.2)	
Control	0
H (160 MeV)	0.6
C (290MeV/n)	0.4
H -> C	0.6+0.4
C -> H	0.4+0.6
M -> C	(media from 0.6Gy exposed cell) + 0.4
M*-> C	(media* from 0.6Gy exposed cell) + 0.4

*added NO scavenger

3.2. DNA repair study

Cells were exposed in chamber slides with 5 degree angle (Exp.2). Exposure dose and combinations are shown in Table 2. Cells were fixed at 1, 2, 4, 8 and 12 hrs after exposure. Total 25 samples were collected.

Table 2. Exposure doses of He- and C-ion exposure for DNA repair study.

Exposure	Dose (Gy)
Control	0
H (160 MeV)	0.6
C (290 MeV/n)	0.4
H → C	0.6 + 0.4
C → H	0.4 + 0.6

3.3. Cell Survival study

Cells were plated 500 cells/T25 flask 12 hr before exposure and exposed as Table 3 (Exp.2). Cells were fixed at 2, weeks after exposure. Total 21 samples were collected.

Table 3. Exposure doses of He- and C-ion exposure for DNA repair study.

Exposure	Dose (Gy)
Control	0
H (160 MeV)	0.6, 1.0
C (290 MeV/n)	0.4, 1.0
H → C	0.6 + 0.4
C → H	0.4 + 0.6

4. Results

4.1. Chromosome aberrations

Fig. 2 shows the example of FISH images of human fibroblast cells. Exp.2 sample analysis is in progress. Samples from Exp. 1. Shows that CA yields in 2-beam mix were more than additive (Fig. 3, 4). Proton exposure prior to C-ion induced more CA.

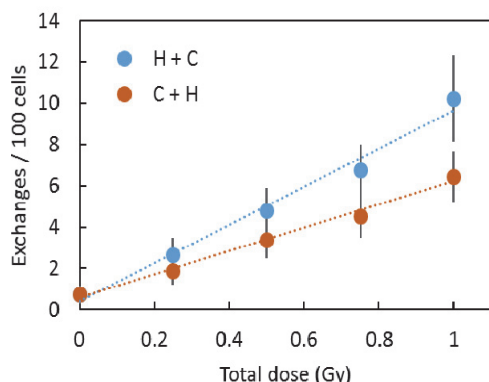
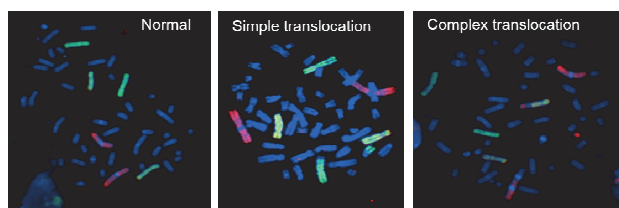


Fig. 2. Example of FISH image of human fibroblasts exposed to C-ions. Chromosome 1 – red; chromosome 2 – Green; chromosome 4 – Yellow.

Fig.3. Frequency of total CA per 100 cells in human fibroblast exposed 2-beam in 2 hr intervals (Exp.1)

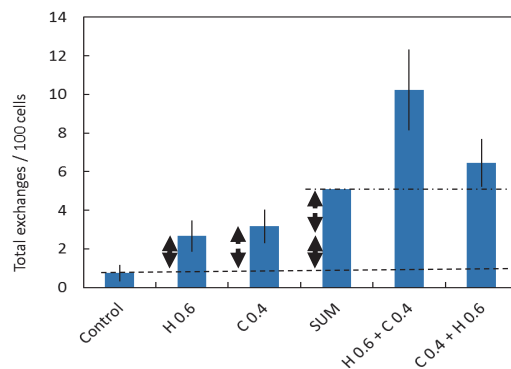
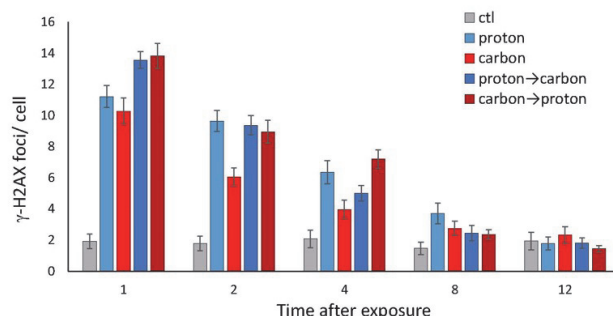


Fig.4 Frequency of total CA per 100 cells in human fibroblast exposed 2-beam in 2 hr intervals (Exp.1)

4.2. DNA repair

Chamber slides were stained with the probes of DNA damage repair proteins, γ H2AX. γ H2AX foci



imaging suggests C→H causes more complex DNA damage than H→C.

Fig. 5. Number of γ -H2AX foci per cell after exposure. Each data was calculated by counting γ -H2AX foci for 100cells. Error bars indicate the standard error (n=1).

4.3. Cell survival study

Cells for survival assay did not grow after 2 weeks, and could not get results in Exp.2. Repeating experiment is planned for FY2020.

5. References

- George, K.A. et al (2001) *Radiat. Res.* 156, 731-8.
- George, K.A. et al (2005) *Radiat. Res.* 164, 474-80.
- George, K.A. et al (2013) *Mutat. Res.* 756, 165-9
- Alpen, E.L. et al (1993) *Radiat. Res.* 88, 132-43.
- Bonassi, S. et al (2008) *Carcinogenesis* 29, 1178-83.
- George, K.A. et al (2009) *Radiat. Res.*, 171, 752-63.
- Hada, M. et al (2011) *Mutat. Res.* 716, 76-83.
- George, K.A. et al (2013) *Radiat. Res.*, 180, 25-33.
- Hada, M. et al (2014) *Radiat. Res.* 182, 368-79.
- Plante, I. and Cucinotta, F.A. (2011) In Mode, C.B. (ed) *Medicine and Other Fields of Science* ISBN 978-953-307-427-6. InTech, Rijeka, Croatia. doi: 10.5772/15674
- Ponomarev, A.L. et al (2014) *Radiat. Res.* 181, 281-92.

^aPrairie View A&M University, Radiation Institute for Science & Engineering, ^bGunma University Heavy Ion Medical Center, ^cIbaraki University, ^dQST NIRS

Radiobiological assessment of feline oral squamous cell carcinoma cell lines and evaluation of a novel anti-Bmi-1 inhibitor PTC-209 for better tumor control

(19J340)

Hiroto Yoshikawa¹, Hiriokazu Hirakawa², Takamitsu Kato³, and Akira Fujimori²

INTRODUCTION

Feline oral squamous cell carcinomas are one of the most treatment-refractory cancers in veterinary medicine. Clinically, FOSCCs are extremely locally invasive with frustratingly high risk of local tumor recurrence after even multimodal treatments. Recently, our group revealed that FOSCCs express one of the cancer stem cell factors, Bmi-1, and its possible prognostic significance for post-radiotherapy outcome. This study is designed to investigate radiobiological characteristics of FOSCC cell lines (SCCF1, 2, and 3) and evaluate usefulness of anti-Bmi-1 compound (PTC-209) in conjunction with radiotherapy.

ACTIVITY REPORT IN FY2019

We first performed basic clonogenic assay using 3 FOSCC cell lines, irradiated with kilovoltage (Kv) x-ray and carbon ion radiotherapy at National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology. Briefly, FOSCC cell line cancer cells were seeded into 6-well cell culture plates and incubated for 245 hours before exposed to different doses from either Kv or carbon ion radiotherapy unit. Cells were continued to be incubated until countable colonies appear in the non-irradiated plates. In addition to the Kv and carbon ion radiotherapy, FCCF3 cell line was irradiated with 6 megavoltage photon as well (using a clinical linear accelerator at North Carolina State University). As is shown in Figure 1, All FOSCC cell lines were more efficiently killed by carbon ion radiotherapy. Interestingly, 3 cell lines varied greatly in radiosensitivity with FSCCF1 being most radioresistant to carbon ion radiotherapy.

We also assessed PTC-209's growth inhibition activity using the 3 FOSCC cell lines. Briefly, FOSCC cell line cancer cells (10,000) were seeded into 6-well plates and incubated for 24 hours before serial concentrations of PTC-209 are added. Number of cells were counted at the

time of PTC-209 addition (0 hours), 24 hrs, 48 hrs, and 72 hrs, by gentle trypsinization to create a single cell suspension. As shown in Figure 2, PTC-209 exhibited strong anti-proliferative activity against all 3 FOSCC cell lines.

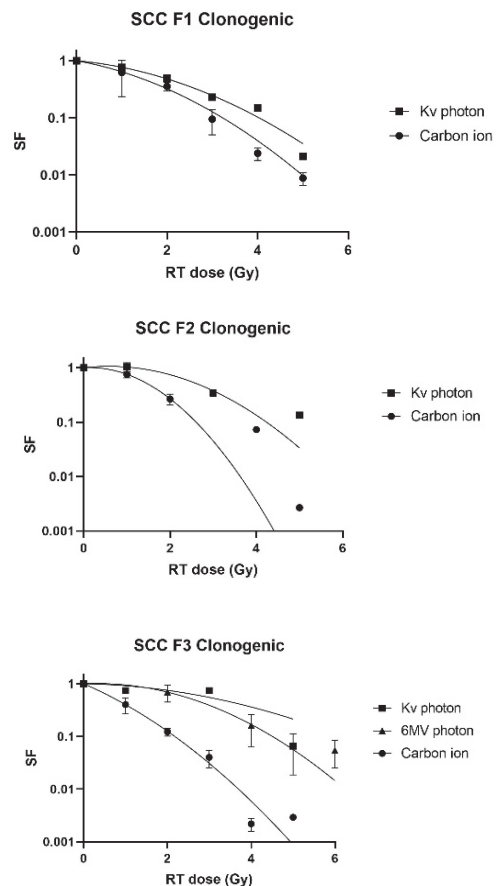


Figure 1: Clonogenic assay using SCCF1,2, and 3 cell lines, exposed to kilovoltage photon, carbon ion (SCCF1 and 2), and 6 megavoltage photon beams (SCCF3).

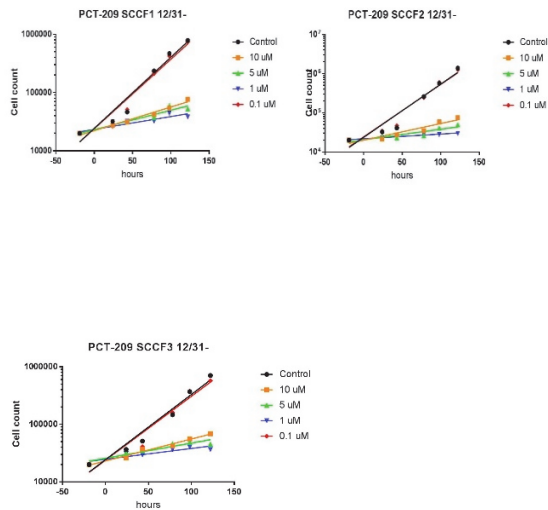


Figure 2: Growth-inhibition assay using PTC-209.

FUTURE DIRECTION

We plan to continue our project by assessing potential additive/synergistic effects of PTC-209 to those radiation beams. In detail, we plan to expose those FOSCC cell lines to different concentrations of PTC-209 while and after radiation exposure.

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

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髓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髓幹細胞/前駆細胞の生存率曲線の解析

ICR マウスをブラッグピーク手前の平坦部で 1.0 ~ 5.0 Gy となるように単回全身照射した後、1 および 14 日目に大腿骨から骨髓細胞分画を調製し、MethoCult 培地 (GF M3434 培地) で培養した後、形成されたコロニー数から骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率を求めた。照射 1 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率曲線（線量-効果曲線）は 2 相性を示し、0 ~ 0.5 Gy までの線量域では急峻な生存率の低下が認められ、低線量超感受性を示した。0.5 Gy 以上の線量域では LQ モデルにフィットする曲線を示した（図 1A）。照射 14 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率曲線は緩やかな直線を示し、約 90% 以上の骨髓幹細胞/前駆細胞が回復していることが示された（図 1B）。

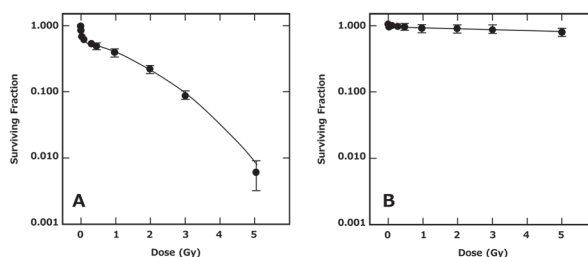


図 1. 骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率曲線。

A, 照射 1 日後; B, 照射 14 日後。

(2) 炭素線 SOBP 手前での大腿骨骨髓の被ばく線量の推定

この生存率曲線を検量線として、炭素線（290 MeV/u, 6 cm-SOBP）を SOBP 中央で 1.0 ～ 10.0 Gy を照射した際にブラッグピーク手前の平坦部に配置した ICR マウスの骨髓幹細胞/前駆細胞の被ばく線量を推定した（図 2）。

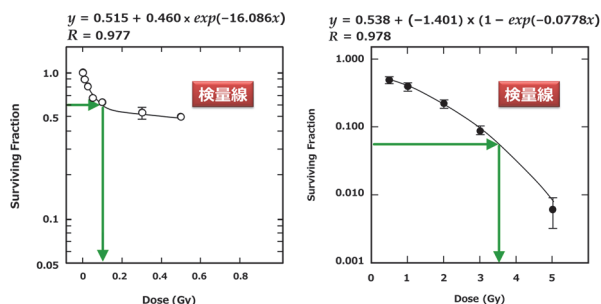


図 2. 骨髓細胞の被ばく線量推定に用いた検量線。

- ①照射 1 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量：SOBP 中央の線量の 40% ～ 60%であった。
- ②照射 7 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量：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。
- ③照射 14 日後の骨髓幹細胞/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、骨髓幹細胞/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髓幹細胞/前駆細胞の残存が示唆された。

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て実施した。

(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) 骨髓細胞の調製

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 培地を用いて骨髓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

調製した骨髓細胞分画を 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、骨髓幹細胞/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髓幹細胞/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 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量

照射 1 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量は SOBP 中央の線量の 40% ～ 60%であることが確認された(表 1)。

(2) 照射 7 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量

照射 7 日後の骨髓幹細胞/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%であることが確認された(表 1)。

(3) 照射 14 日後の骨髓幹細胞/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、昨年と同様に骨髓幹細胞/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髓幹細胞/前駆細胞の残存が確認された。(表 1)。

以上の結果より、SOBP 中央での線量が 5 Gy 以下で骨髓が SOBP 手前で被ばくした場合には被ばく 14 日後には正常骨髓幹細胞/前駆細胞が再生されて回復していることが示された。しかしながら、SOBP 中央での線量が 10 Gy 以上の場合には 14 日後においても照射線量の約 10%の被ばくが推定され、損傷した骨髓幹細胞/前駆細胞の残存が確認され、これらが原因となって何らかの有害事象が誘発される可能性が示唆された。

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

表 1. 照射 1, 7 および 14 日後の骨髓幹細胞/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	0.158	36.4	0.00	0.008	0.0
10.0	5.93	0.014	59.3	4.05	0.132	40.5	1.10	0.027	11.0

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 (D-Met), a dextrorotatory isoform of the amino acid L-methionine (L-Met), can prevent oral mucositis and salivary hypofunction in mice exposed to radiation. However, the mechanism of its radioprotection is unclear, especially with regard to the stereospecific functions of D-Met. Radiation is known to cause injury to normal tissue by triggering DNA damage in cells. Thus, this study investigated whether the chirality of D-/L-Met affects radiation-induced events at the DNA level. We selected plasmid DNA assays to examine this effect in vitro, as these assays are highly sensitive and allow easy detection of DNA damage. Samples of supercoiled pBR322 plasmid DNA mixed with D-Met, L-Met, or dimethylsulfoxide (DMSO) were prepared and irradiated with a Bragg peak beam of carbon ions (~290 MeV/u) with a 6 cm spread. DNA strand breaks were detected by the change in the form of the plasmid and were subsequently quantified by agarose gel electrophoresis. We found that D-Met yielded approximately equivalent protection from carbon-ion-induced DNA damage as DMSO. Thus, we propose that the protective functions of Met against plasmid DNA damage could be explained by the same mechanism as that for DMSO—namely, hydroxyl radical scavenging. Notably, as the radioprotective effect of D-Met on DNA was not significantly different from that of L-Met, the stereospecific radioprotective mechanism likely occurs at the cellular or tissue level.

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、前期マシントimeをキャンセルさせていただきました。また、後期マシントimeは実験終了直後であり、解析途中のため、現時点で新たな研究成果はありません。代わりに、現在論文投稿中の先行のメチオニン研究から、新規の図を掲載させていただきます (Yogo *et al.* 2020, *Radiat. Res.*, under revision)。図から、重粒子線誘発の SSB および DSB に対して、D 体/L 体メチオニンが広い濃度範囲に渡って、同等の保護効果を示すことが分かった(図1, 2)。また保護効果は、緩衝溶液のラジカル消去能の大(TE)or 小(PBS)の影響を受けなかった。したがって、本研究で得られた原核生物由来のプラスミド DNA の実験結果は、マウスのような真核生物(ヒストン等によるラジカル消去能をもつ)に対しても適用可能と考えら得る。以上のことから、重粒子線照射時にマウス唾液腺保護で見られた、D 体/L 体メチオニンの効果の違いは、DNA レベルではなく、細胞もしくは組織レベルで現れると考えられ、今後の課題である。

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。

a. 名古屋大学大学院医学系研究科

b. 放射線医学総合研究所

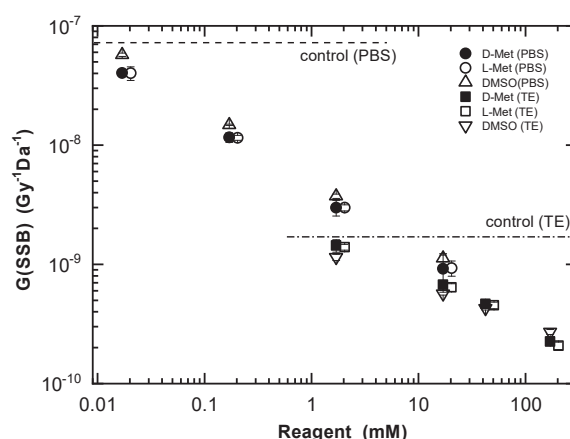


図 1.メチオニン濃度と DNA 一本鎖損傷の関係;D 体メチオニン (D-Met), L 体メチオニン (L-Met), dimethylsulfoxide (DMSO). 溶液条件;トリス緩衝溶液 (TE)、もしくはリン酸緩衝溶液(PBS).

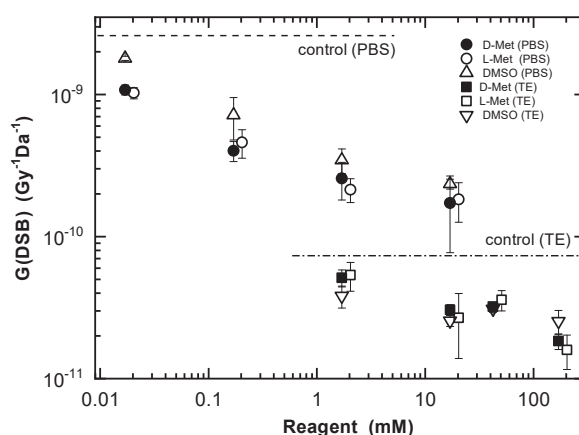


図 2.メチオニン濃度と DNA 二本鎖損傷の関係;D 体メチオニン (D-Met), L 体メチオニン (L-Met), dimethylsulfoxide (DMSO). 溶液条件;トリス緩衝溶液 (TE)、もしくはリン酸緩衝溶液(PBS).

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

(19J418)

藤森亮、劉翠華、平川博一（¹放射線障害治療研究部）、王冰、勝部孝則、中島徹夫、二宮康晴、田中薫（¹放射線影響研究部）、根井充（¹QST 本部・安全管理部）、丸山耕一（福島再生支援本部環境影響研究チーム）、Guillaume Vares（²沖縄科学技術大学院大学）

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

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 に対する骨髄または脾 (♂) の細胞の HR 頻度の増加は有意と思われ、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。しかし、いずれもゲノム安定性の維持に重要な ATM や scid の遺伝子を欠損した RaDR マウスの生体 (非照射群) における GFP 指標の陽性頻度には及ばな

かった。また、C57BL6 系統のマウスで以前 X 線の生存率に観察された X 線前照射 (0.5Gy) の間接効果 (放射線適応応答) が、X 線 (4Gy) へのゲノム不安定性にも観察され、昨年これを論文として報告した (原著論文 1)。

今年度の研究内容

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、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 (10⁶ 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。

結果と考察

炭素イオン線 (290 MeV, mono) のプラトー LET の 0.5Gy または 1Gy を全身に照射した動物を 1 ヶ月間飼育し、採取した脾臓、胸腺、骨髓 (大腿骨) の単核球細胞の GFP 陽性細胞の割合を図 1 に示した。雄個体の脾においては、GFP 陽性の細胞の割合が線量依存的に増加する傾向がみられたが、骨髓細胞では 1Gy で 0.5Gy よりも存在比率が減少した。また RaDR マウスは、従来染色法によっては検出が難しい固形組織の細胞のゲノム変異を定量的に評価できることがその最大の魅力である。ATM 遺伝子欠損マウスの系統を用いて、上記の炭素イオン線に曝露させた肝臓の凍結切片における GFP 陽性細胞の比率を、切片標本 (9 枚以上) ごとに求め、これらを平均したデータを図 2 に示した。8 週齢の ATM ホモ欠損動物の肝に正常の 5 倍程度増加している GFP 陽性細胞の割合に比べ、非照射の ATM ヘテロ欠損動物のそれは正常で、0.5Gy, 1Gy の炭素イオン線照射によって 1 ヶ月後も増加は見られなかった (但し個体数が少なく、統計学的有意検定には至っていない)。

1. 量研機構・放医研 (NIRS, QST), 2. 沖縄科学技術大学院大学 (OIST)

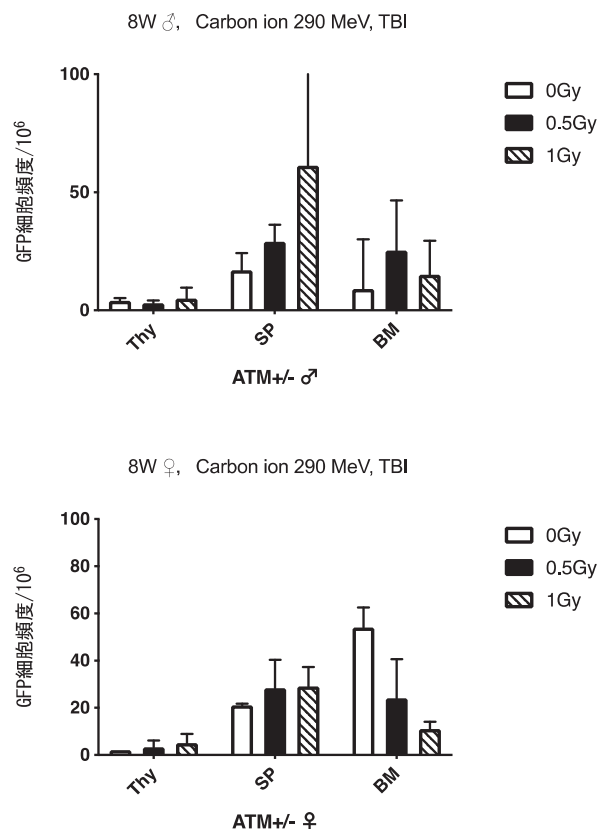


図 1. 炭素イオン線全身照射後一ヶ月における RaDR-ATM ヘテロマウスの、胸腺 (Thy)、脾 (SP)、骨髓 (BM) における GFP 陽性細胞数の比較。

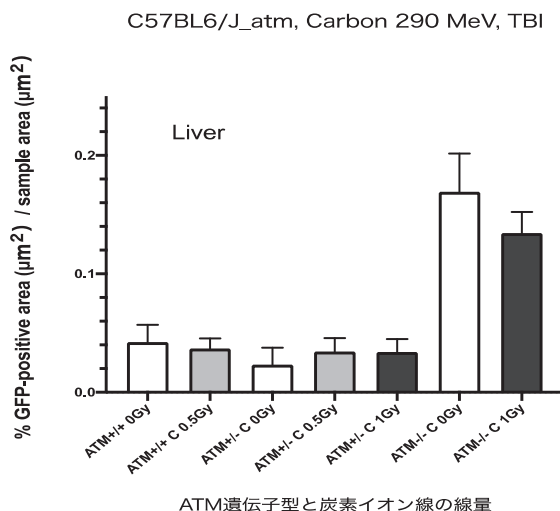


図 2. 炭素イオン線全照射後 1 ヶ月における RaDR-ATM ヘテロマウスの肝の凍結標本切片の解析。

重粒子線による DNA 損傷形成における水和水の役割
Role of hydration water in DNA damage formation by heavy ion beams
(19J419)

山下 真一¹, 于 嵩¹, 近藤 勇佑¹, 永井 菜月¹, 横谷 明德², 平山 亮一³
S. Yamashita¹, H. Yu¹, Y. Kondoh¹, N. Nagai¹, A. Yokoya², R. Hirayama³

Abstract

As a basis of radiation protection and/or enhancement by small amount of additives, we have been investigating fundamental processes induced by ionizing radiations on DNA. Plasmid DNA of *E. coli* JM109, pUC18, was selected as model DNA because its conformational change due to strand breaks are sufficiently large to be easily and sensitively detected by agarose gel electrophoresis. Impurity of pUC18 was removed by dialysis and the solvent was replaced by phosphate buffer, whose solutes are inert toward water radiolysis radicals such as $\cdot\text{OH}$ etc. After the purification, films of pUC18 were irradiated with X-rays and C ions. SSB yield for the latter was much lower than that for the former, indicating difference in microscopic density of DNA damage.

1. 研究の背景と目的

放射線の間接作用では、放射線のエネルギーが水が受け取って分解し、生じた $\cdot\text{OH}$ が DNA に酸化損傷を与える。 $\cdot\text{OH}$ はエネルギー付与された位置から十分拡散してから DNA に到達するため、異なる放射線の間で損傷の“量”には差があっても“質”は同じとなる。一方、直接作用では放射線からのエネルギー付与のミクロな構造がそのまま DNA に焼き付けられるため損傷の“質”そのものが異なる。つまり損傷のタイプや密度が、線質によって大きく異なる。直接作用で生じた DNA 損傷を調べることで、重粒子線の生体影響の特徴を明らかにしていくことができると期待される。

直接作用の寄与を抽出するためには、間接作用の寄与を減らす必要がある。つまり、水分を減らし、フィルム状で DNA を照射することが有効となる。フィルム状 DNA は周囲の環境の

相対湿度によって水和水状態が異なり、この水和水状態に依存して放射線照射時に生成される損傷も異なる。低 LET 放射線の実験では、水和水の増加にともなって塩基損傷の比率が増加すると報告されている[Yokoya A., et al, J. Am. Chem. Soc., **124**, 8859(2002)]。Yokoya らは DNA 保管によく用いられる TE 緩衝液の溶質が高いラジカル捕捉効果を持つことに着目し、これらの溶質が含まれるフィルム状 DNA を用いることで、間接作用の影響を抑え、直接作用による DNA 損傷について議論している。一方で、近年ではラジカル捕捉以外に化学回復という防護プロセスも提案されている。これは、一度酸化されてしまった DNA 上の初期損傷が、微量の還元性物質によってゆっくりと還元され、安定な変異になる前に化学反応によって回復されるというものである。そこで、TE 緩衝液中の溶質も、ラジカル捕捉だけでなく化学回復でも機能している可能性があり、本研究では高純度な DNA 試料を準備し、防護剤フリーの状態での DNA 損傷を調べることにした。

なお、昨年までにナノ秒からミリ秒にかけて起こる DNA 損傷の生成及び抗酸化剤投入による損傷の化学回復を時間分解吸収分光法（パルスラジオリシス法）で直接観測した [Yu H. and Yamashita S., Free Radical Res. **53**,1005 (2019)]。

2. 今年度の研究内容

昨年度は大腸菌 (*E. coli* JM109) を培養して準備したプラスミド DNA pUC18 の希薄水溶液を照射し、一本鎖切断 (SSB)、二本鎖切断 (DSB) 及び塩基損傷といった変異を電気泳動法により検出および定量した。超らせん構造 (supercoiled) をとる pUC18 は、SSB や DSB が生じるとそれぞれ開環構造 (open circular) や直線構造 (linear) へと形状が大きく変化し、電

気泳動より容易に分離できるようになる．塩基損傷も塩基除去修復酵素（Nth, Fpg）によって SSB に変換できる．今年度は，間接作用の寄与を減らして直接作用の寄与を抽出するために，水分を減らしたフィルム状の DNA 試料を照射に用いた．また，pUC18 の抽出時に用いるアルコール類や，保存時に用いる TE 緩衝液の溶質は， $\cdot\text{OH}$ との反応性が高いものが多いため，透析により除去した．抽出後の pUC 18 をカセット型透析膜に入れ， $\cdot\text{OH}$ との反応性が低いリン酸緩衝液中にこれを浸し，低温状態に保ちつつ緩やかに攪拌し続けることで透析を行った．また，1 日に 2～3 回の頻度でリン酸緩衝液を交換することで透析の時間効率を改善した．

3. 今年度の研究成果

希薄水溶液で pUC18 に X 線照射した際の SSB 収率 (G_{SSB}) を，透析日数に対して図 1 に示す． G_{SSB} mol/J は，未損傷の pUC18 の割合が $1/e$ (37%) になる線量 D_{37} Gy から以下の式で求めた．

$$G_{\text{SSB}} = \rho[\text{pUC18}]/D_{37} \quad (1)$$

ここで ρ kg/dm³ は希薄水溶液の密度 (~ 1 kg/dm³)， $[\text{pUC18}]$ mol/dm³ は pUC18 のモル濃度である．SSB 収率は 1 日で急増し，1 週間ではほぼ飽和した．長く透析を続けると空気酸化などの影響が無視できなくなったため，本研究では 5 日程度が最適と考えた．

透析により高純度化した pUC18 をフィルム状態で照射した際の，線量応答曲線を図 2 に

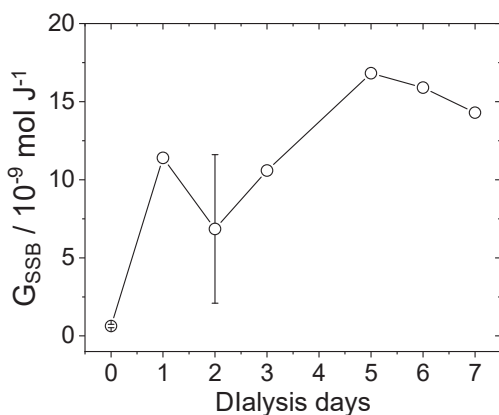


Fig. 1: Sensitivity of pUC18 toward X-ray irradiation in dilute aqueous solutions as function of dialysis days.

示す．フィルム状態では濃度や密度の評価が困難なため，SSB 収率として G_{SSB} ではなく， $n(\text{SSB}) \text{ Da}^{-1}\text{Gy}^{-1}$ として以下の式で求めた．

$$n(\text{SSB}) = 1/(2686 \cdot 650 \cdot D_{37}) \quad (2)$$

ここで 2686 は pUC18 の塩基対数で，650 g/mol はヌクレオチド塩基対の平均分子量である．図の傾きからも分かるように，X 線の場合の $n(\text{SSB})$ は炭素線の約 3.4 倍程度であった．炭素線では LET が高く，高密度なエネルギー付与が増えるため，DSB やクラスタ損傷が増える分，SSB は減ったと考えられる．さらに，塩基除去修復酵素 Nth で処理した場合，X 線および炭素線のいずれでも大幅に $n(\text{SSB})$ が増加した．差分は Nth に認識される塩基損傷に対応し，この増分は $n(\text{SSB})$ のそれぞれ 0.58, 1.13 倍であった．つまり，炭素線ではより多く Nth に認識される塩基損傷が生成されていたと言える．

来年度は重粒子線での展開の前に，まずはフィルム状 pUC18 の水和状態の影響を調べる．ヌクレオチドあたりの水和水の量を相対湿度で制御し，X 線照射した際の鎖切断や塩基損傷の収率の変化を調べる予定である．

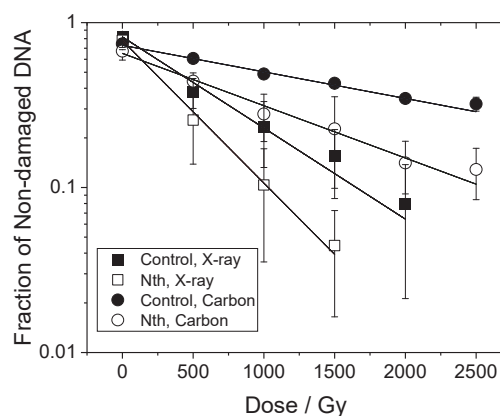


Fig. 2: Fraction of non-damaged pUC18 irradiated with X-rays (squares) and C^{6+} ions (circles). Solid and open symbols are without and with enzymatic treatment with Nth, respectively. pUC18 was in film state.

1. 東大院・工 (Sch. Eng., Univ. Tokyo)
2. 量研機構・量子ビーム科学 (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, A. Kobayashi^b, D. Ohsawa^b, S. Kodaira^b and T. 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 base excision repair has a major role in repairing C-ion 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 2019

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

C-ions are more effective in killing cells than photons owing to much more efficient creation of clustered DSB lesions. However, the exact origin of C-ion-induced clustered DSB lesions is unclear. Although a large portion of clustered DSB lesions are directly created by the C-ion track, we want to understand whether other processes may enhance the number of clustered DSB lesions in an indirect fashion. Our findings indicate that C-ions have high RBE in photon-resistant cell lines (Fig. 1B). We also show novel evidence indicating that OGG1 overexpression may be linked to low-LET radioresistance but C-ion susceptibility. We analyzed the response of 19 cell lines (on which gene expression, copy number, and mutations are publicly available from the Cancer Cell Line Encyclopedia⁵⁰) to high-LET protons and found that OGG1 overexpression correlated with higher proton RBE (OGG1, P=0.0027). In a smaller set of five cell lines, we found that the RBE of C-ions also correlated with OGG1 overexpression (OGG1, P=0.027). These findings indicate that cells with OGG1 overexpression are radioresistant to photons but have a high C-ion RBE. In addition, radiation-induced foci (RIF) data for several cell lines exposed to 61.4 keV/μm C-ions (Fig. 1C-D) indicate that cells with larger DNA repair capacity have higher RBE. Collectively, our findings suggest that C-ions can overcome radioresistance to photons.

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 OGG1 is related to C-ion response.

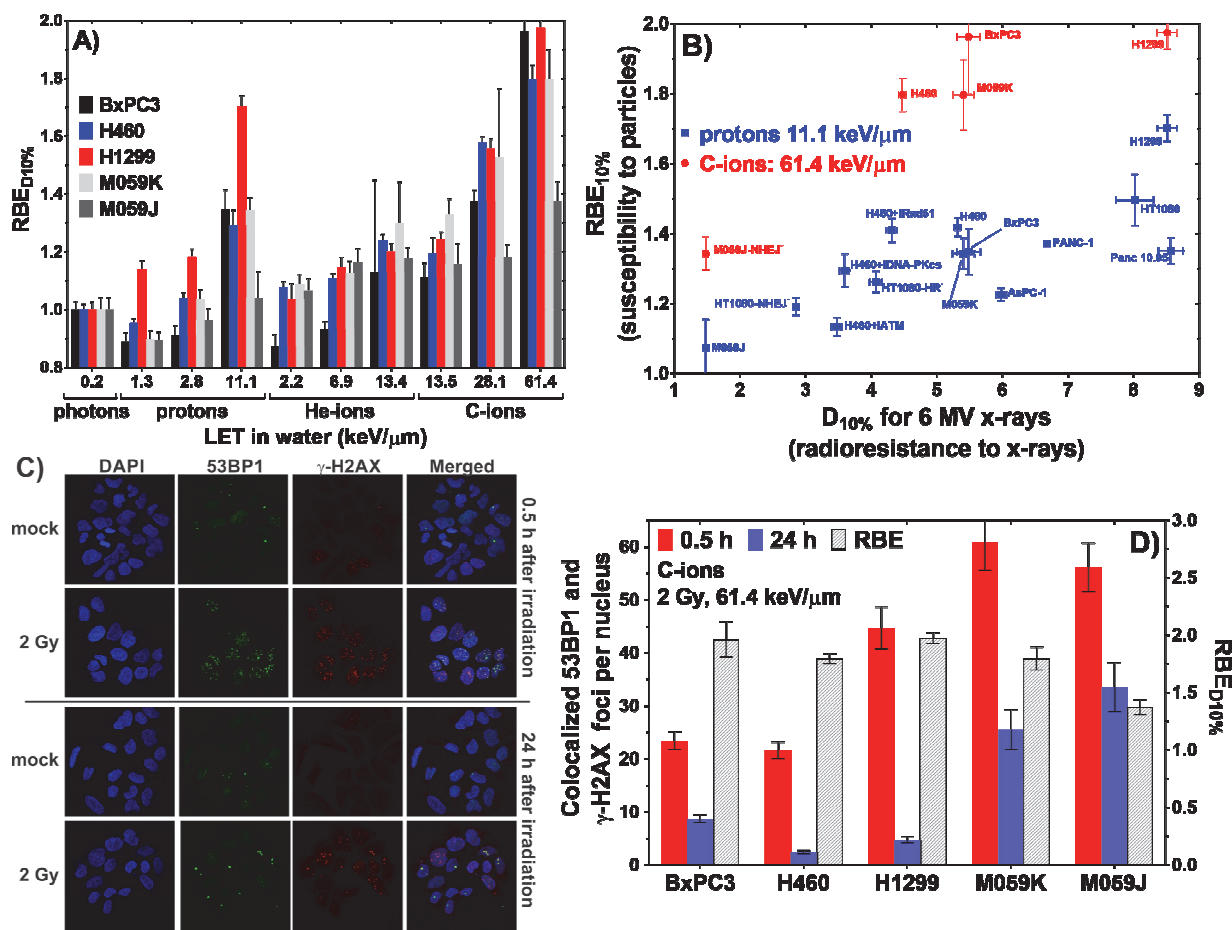


Fig. 1. A) $RBE_{10\%}$ of several cancer cell lines for LET ranging from 0.2 to 61.4 keV/μm to show the variability in response among different cell lines. B) $RBE_{10\%}$ as a function of x-ray $D_{10\%}$ (dose in which survival fraction falls to 10%) for a panel of several cell lines to demonstrate that x-ray resistance correlates with C-ion susceptibility. NHEJ refers to cells that are deficient in non-homologous recombination repair. HR refers to cells that are deficient in homologous recombination repair. iATM, iDNA-PKcs and iRad51 refer to cells treated with an ATM, DNA-PKcs and RAD51 inhibitors, respectively. C) Representative images of 53BP1 and γ -H2AX radiation induced foci (RIF) for the H460 cell line exposed to 61.4 keV/μm C-ions. D) Co-localization of 53BP1 and γ -H2AX RIF for several cell lines exposed to 61.4 keV/μm C-ions to show that higher capacity to repair DSB lesions associates with higher RBE. The capacity to repair DSB lesions can be estimate by the ratio of co-localized 53BP1/ γ -H2AX RIF at 0.5 and 24 h. Note that M059J DSB repair capacity is low compared to the other cell lines (ratio of red and blue bars) and therefore has a low RBE.

^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, Augsburg MA, Grosse N, et al. Differential DNA repair pathway choice in cancer cells after proton- and photon-irradiation. *Radiation 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 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 normal human cells with different origin 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 of 2.3keV/ μm He ions and 13keV/ μm C ions were almost the same level, having big recoveries between 100 and 120 min. Our results suggest that the split-dose recovery is dependent on ion and cell 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、高 LET 放射線に対する生物学的照射効果のうち特に細胞致死効果に対する高効果誘導のメカニズムには未だに不明な点が多く、高 LET 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 革新プロジェクト・量子メス研究プロジェクトでは、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・臨床研究を進めおり、核種の異なるイオンビームの生物効果の実験データ収集が必要不可欠となっている。

本研究課題は、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 革新プロジェクト・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かつ正常細胞への悪影響

を最小限度に抑える量子メス照射法 (イオン種・エネルギー・分割法など) を確立するに必要不可欠な生物学的基礎実験データを集積することを目的として計画した。実験は、種々の核種のイオンビームの致死効果を放射線損傷の修復性とともに解析し、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。

2. 前年度までに得られている結果のまとめ

(1) 24 時間間隔の長時間分割照射に対する生物効果

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。

(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)

ヒトがん細胞 (HeLa 細胞) に対する 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。実験には、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 の LET ビームを用いた。得られた結果から Elkind recovery 曲線は、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 ではあるが同等の炭素イオンとは大きく異なり、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 革新プロジェクト・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。

3. 今年度の研究内容及び結果

今年度は平成 30 年度に引き続き、(1)ヒト正常細胞の致死効果に対するヘリウム (150MeV/n、2.3keV/μm)、炭素 (290MeV/n、13、55keV/μm)、シリコン (490MeV/n、55keV/μm) イオンの Elkind recovery 曲線、(2)異なる細胞種 (ヒト正常細胞 1 種、ヒトがん細胞 2 種) の炭素 (290MeV/n、13keV/μm) イオンに対する Elkind recovery 曲線の比較 (細胞種依存性)、に焦点を絞り実験を実施した。得られた結果を図 1 と 2 に示す。

ヒト正常細胞の Elkind recovery 曲線は、昨年報告したがん細胞同様低 LET 粒子放射線の一つであるサイクロトロン棟で利用可能な 70MeV プロトン (0.95keV/μm)、低 LET ビーム (ヘリウム 2.3keV/μm、炭素 13keV/μm) では、100–120 分のインターバルをピークにした顕著な生存率の上昇が認められたが、高 LET (55keV/μm) では、核種 (炭素とシリコン) に関係なく、ほとんど split dose recovery が起こらないことが判った (図 1)。

細胞致死効果からの回復現象 (細胞の放射線損傷からの修復性) に関しては、特にがん細胞に関して多様な反応を示すことがこれまでの研究で明らかになっている。ここでは細胞致死効果の修復性の違いの細胞種

依存性を明らかにする目的で、昨年報告した HeLa 細胞 (HSGc-C5) に加えヒト正常細胞細胞 (NB1RGB) および悪性胸膜中皮腫由来細胞 (ACC-MESO-4) を加えた起源の異なるヒトがん細胞および正常細胞に対する炭素イオン (13keV/μm) 照射の Elkind recovery 曲線の違いを検討した (図 2)。グラフより ACC-MESO-4 細胞の Elkind recovery 曲線は、比較的低 LET である炭素イオン (13keV/μm) にも関わらず、HSGc-C5 細胞で観察されたような 100–120 分のインターバルで大きなピークを持つ split dose recovery は起こらず、正常細胞 (NB1RGB 細胞) と同レベルの修復性を示した。この結果からがん細胞であっても二分割照射で大きな回復能を有するものと、正常細胞と同レベルの回復能を有するものが存在することが示唆される。以上の結果と細胞の重粒子線感受性にどのような関連性があるのかは、QST 革新プロジェクト・量子メス研究プロジェクトで進めているマルチイオンによるがん治療の基礎研究として重要であるという認識に立って、今後継続して研究する予定である。

放医研放射線障害治療研究部粒子線基礎医学研究 G

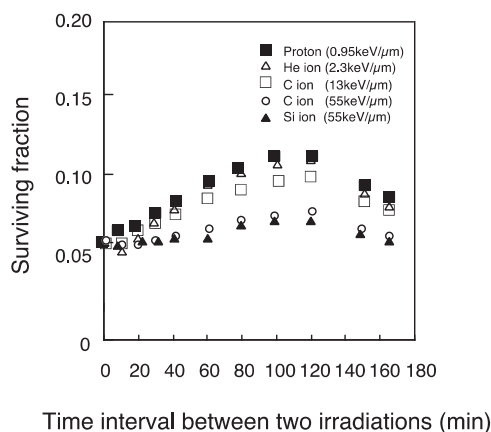


図1. ヒト正常細胞に対する Elkind recovery 曲線のイオン種・エネルギー依存性。プロトンのデータはサイクロトロン棟で実施した実験結果を示す。

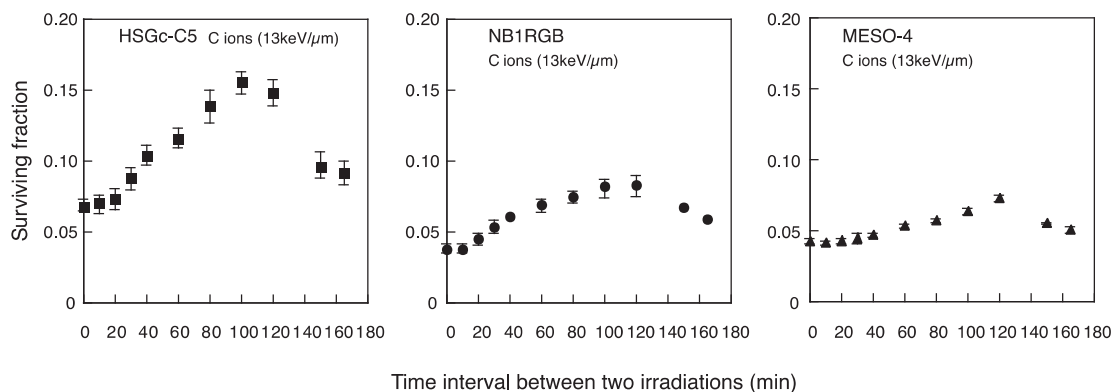


図 2. HeLa 細胞 (HSGc-C5)、正常細胞 (NB1RGB)、ヒト悪性胸膜中皮腫由来細胞 (ACC-MESO-4) に対する炭素イオン (13keV/μm) 照射の Elkind recovery 曲線の比較。

[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, Marina Raguse^a, Bahar Djouia^a, Felix M. Fuchs^a, Nikea J. Ulrich^a, Katharina Siems^a, Marta Cortesao^a, and Akira Fujimori^b

Background & motivation of CO-REPAIR

Spores of *Bacillus subtilis* have been used extensively as biological dosimeters for probing terrestrial and extraterrestrial ionizing radiation for radiation- and space biological studies. Ionizing radiation can damage cellular components through direct deposition of radiation energy into biomolecules and indirectly by generating reactive oxygen species (ROS). 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). It has been demonstrated previously that densely ionizing (high-linear energy transfer, LET) radiation, such as neutrons, α - and high-energy charged- (HZE) particles, have a greater biological effect than sparsely ionizing (low-LET) X-rays or γ -rays.

Objectives of CO-REPAIR

Among several terrestrial microorganisms bacterial spores are known to survive high doses of ionizing radiation. The results reinforced the notion that survival after high doses of ionizing radiation does not depend on a single mechanism or process, but instead is multifaceted. It is finally the speed and accuracy with which spore DNA damage can be repaired during germination that determines the degree of spore resistance to extreme environments. Damaged DNA will be repaired during spore germination via a number of different pathways; however **there was been no systematic study of the relationship and “teamwork” between different DNA repair mechanisms in spores’ resistance to low and high LET radiation.** The research project CO-REPAIR was designed to provide **new insights in interaction and teamwork on spore-specific and universal DNA repair mechanisms.** Spore radiation resistance is important both in spaceflight and in ground-based simulations, in order to obtain

information on the biological damage produced by exposure to space conditions.

Aim of CO-REPAIR

Within the CO-REPAIR project we studied 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), DNA integrity scanning protein (DisA), 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, an integrated systems approach was used, i.e. all experiments were performed in a combination of various biochemical and molecular biological methods to study the spore resistance to heavy ion radiation exposure. Three in their LET differing heavy ions, such as Helium (with an LET of 2.2 keV/ μ m), Argon (LET: 90 keV/ μ m) and Iron (highest LET; 200 keV/ μ m) ions were used to study spore survivability, changes in the genome arrangement (mutagenesis) and analyses of the germination capability.

Methodology: biological system & endpoints

Wild-type and DNA-repair deficient spores of *B. subtilis* were cultivated by using a standardized sporulation approach. Only spore preparations with a purity of > 99 % of growing cells, germinating spores and cell debris (as seen in the phase-contrast microscope) were used. In total, 24 different (isogenic) *Bacillus subtilis* strains were tested, either as single DNA repair or with NHEJ-combined knockout mutant cell lines.

For studying the DNA repair by spore-specific and universal DNA mechanisms after exposure to low and high LET particles during germination and outgrowth an integrated systems approach was used, i.e. all experiments were performed in a combination of various biochemical and molecular biological methods to characterize the interaction of following parameters: (i) determination of the spore vitality (germination response and outgrowth behavior), (ii) characterization of the activity of repair proteins via time lapse fluorescence microscopy, (iii) quantitative analysis and comparison of repair processes, and (iv) induced mutagenesis.

Results

Spores of all (single repair) mutant strains tested were significantly more sensitive to He ions than were wild-type spores (LD₉₀: 837±67 Gy), with the *ligD ku* (NHEJ; LD₉₀: 236±23 Gy) spores being the most sensitive (Fig. 1).

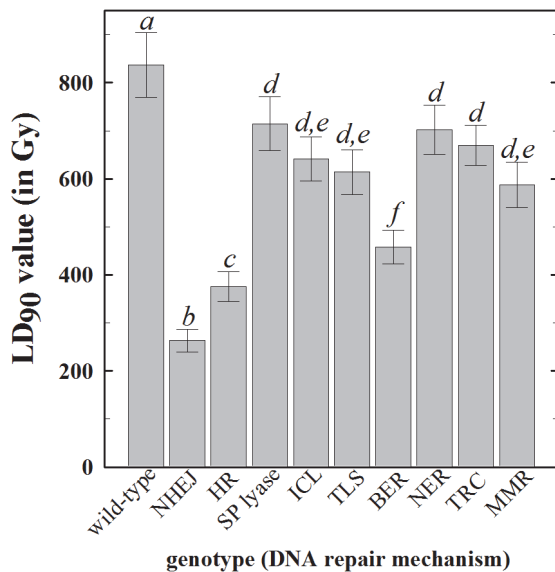


Fig. 1 Resistance of single mutant and wild-type spores to high-energy charged He ions radiation. LD₉₀ values are expressed as averages ± standard deviations (n = 3). Lowercase letters above the bars denote groups significantly different by ANOVA (P ≤ 0.05). Genotypes: NHEJ: *ligD ku*; HR: *recA*; SP 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.

Our data show that DNA repair mutant spores, lacking in both non-homologous end joining (NHEJ) and base excision repair (BER), are more sensitive to He particle radiation than the respective single (NHEJ or BER) repair-deficient strain (Fig. 2).

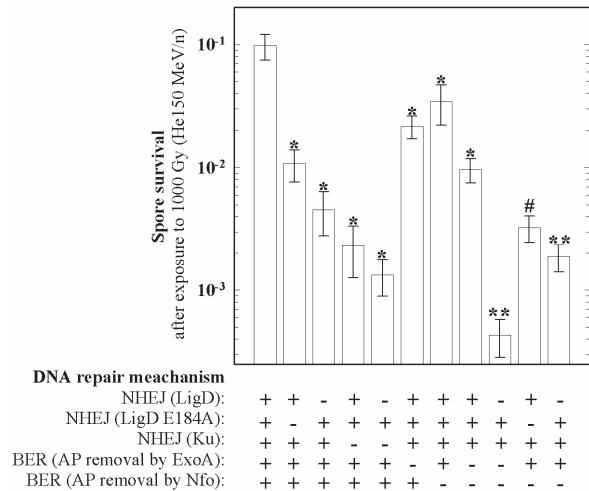


Fig. 2 Spore survival of LigD E184A (catalytic residues responsible for the ligation activity of LigD in NHEJ), ΔLigD (DNA repair polymerase/ligase, NHEJ), ΔKu (DNA-end-binding protein, NHEJ), ΔExoA (apurinic / apyrimidinic endonuclease, BER), ΔNfo (spore-specific AP endonuclease IV, BER) deficient strains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

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

DSB through the NHEJ pathway; the results presented here are suggestive of a potential participation of this protein in bacterial BER as well.

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 refractivity due to the hydrolysis of the spore cortex PG and spore core swelling and hydration; the time when spore refractivity 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).

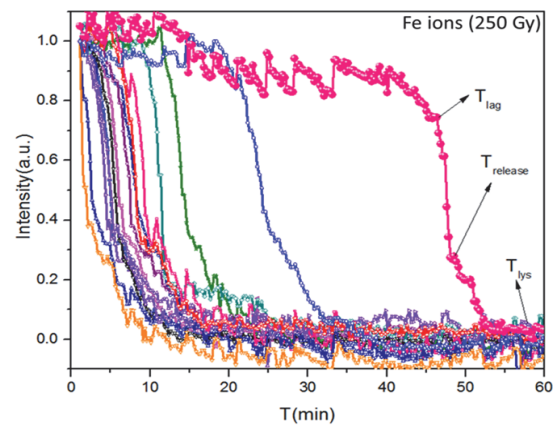
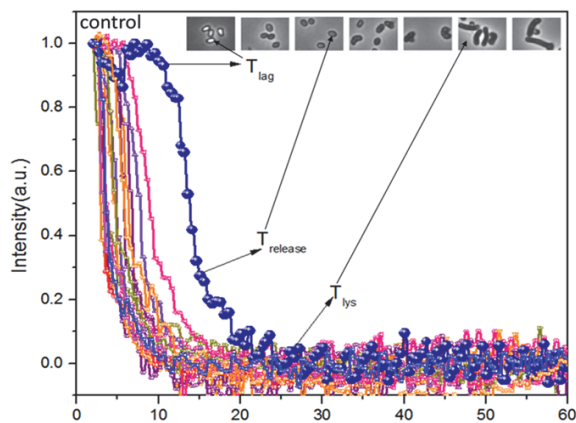


Fig. 3 Germination of (wild-type) *B. subtilis* spores irradiated with Fe ions. Germination of at least 15 randomly chosen individual spores that completed germinated by 60 min was monitored by phase microscopic image intensity in arbitrary units (a.u.). As kinetic parameter DPA release was monitored.

Summary of CO-REPAIR

The research project CO-REPAIR was designed to provide new insights in interaction and teamwork on repair mechanisms (Fig. 4).

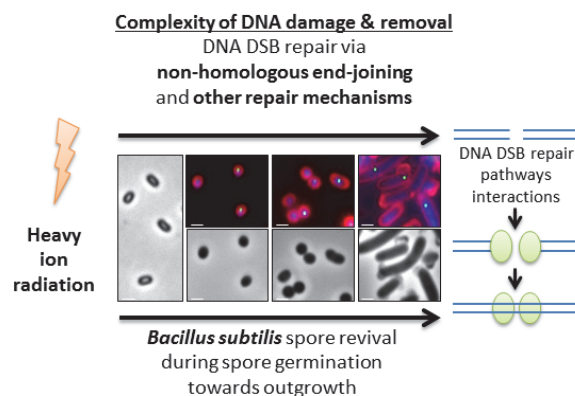


Fig. 4 The “built-in”-DNA repair germination and outgrowth program of *Bacillus subtilis*.

The similar – partly identical - responses of spores to X-ray, He-, Ar- or Fe ion beam irradiation damaging stresses point to the existence of a general “built-in”-transcriptional germination program in spores with key transcriptional events as checkpoints for ensuring DNA restoration and integrity. The synthesis of DNA repair systems, interact with spore repair mechanisms activated or induced during germination and outgrowth, such as the reactivation of ATP- and macromolecules-biosynthesis, (universal pathways or spore specific), active DNA repair of accumulated damage and de novo nucleotide/nucleic acid synthesis.

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

DNA シートを用いた高 LET 粒子線トラック構造のペナンプラ可視化と
酸素効果メカニズム研究への応用

Imaging of penumbra area in the track structure of high-LET radiation using DNA thin sheet and its
application to the study on the oxygen effect in the high-LET region

(19J424)

浦野建太^a、高野勇貴^a、伊藤 敦^a、平山亮一^b、富田雅典^c、古澤佳也^d

K. Urano^a, Y. Takano^a, A. Ito^a, R. Hirayama^b, M. Tomita^c, and Y. Furusawa^d

Abstract

The distribution of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (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 was estimated using two irradiation systems: DNA sheet was placed in parallel with or in perpendicular to ion beams. In the parallel irradiation, the line of fluorescence dots originated from 8-OHdG was observed and its width perpendicular to the line was measured using ImageJ software. In the vertical irradiation, the fluorescence dots due to incident particles were discriminated from background dots by the fluorescence intensity. The results showed that 1) the penumbra size was increased with increasing atomic number of ions, and 2) the penumbra size was decreased with increasing LET for the same ions. In addition, vertical irradiation under hypoxic condition was attempted to examine the validity of "oxygen in the track" hypothesis which claimed that oxygen was generated even under hypoxic condition by high-LET irradiation. At the highest LET we examined, the area of the dots was increased, suggesting that oxygen was produced in the very high LET region.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本課題は、前課題に引き続き高 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。

一般に、高 LET 放射線のトラック構造は、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)}。次いで、penumbra 領域の可視化の試みとして、OH ラジカルによる DNA

酸化的損傷 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine (8-OHdG と略記) の生成の空間分布を免疫染色法によって求めるために、水不溶性の DNA シートを利用する方法を開発した。DNA シートへの垂直照射によって、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、さらに、DNA シートに並行に粒子を入射させることによって、飛跡に沿った 8-OHdG の生成も確認できた。

これらのデータを種々の粒子種、LET で取得した結果は以下のようにまとめられた。

1) 垂直照射によって生成した蛍光ドットの広がり(面積)について、粒子原子番号と LET が増加すると面積が増加する傾向が観察された。しかし、バックグラウンドノイズ(BG)に由来する蛍光ドットが多く、照射によるものと BG との区別が困難であった。

2) 水平照射による飛跡に沿った蛍光ドットの連続的生成について、入射粒子と垂直方向への広がりを入射方向のドット間距離の2つのパラメータの粒子種、LET 依存性を求めた。同一粒子種の結果では、LET が増加するにつれ広がり、ドット間距離ともに大きくなる傾向が見られた。しかし、同一 LET での粒子種の違いについては今後の課題として残された。

以上の背景から、今回の4年目新規課題においては、垂直照射では BG を除く方法を考案し定量的な解析を行うこと、水平照射においても定量的な解析をさらに改善するとともにデータを蓄積すること、を目的とした。加えて、8-OHdG 生成に酸素が要求されることから、低酸素条件下で垂直照射を行い、高 LET における酸素効果減少の機構について低酸素下照射でも酸素が生成する

oxygen in the track 仮説の検証を試みた。

- 1) A. Ito et al., Radiat. Res., **165**, 703 (2006).
- 2) R. Hirayama et al., Radiat. Res., **171**, 212 (2009).

2. 今年度の研究内容と成果

1) 水平照射での飛跡に沿った損傷の定量解析

今年度は 8-OHdG の垂直方向への広がり (width) と入射方向のドット間距離について、ImageJ を用いて画像を二値化して、計測領域の設定を行った。垂直方向の広がりについての結果を図 1 に示す。Ar を除いて同一粒子について 2 つの LET のデータを求め、LET 依存性を調べることができた。C, Ne, Fe いずれの粒子でも LET 増加とともに蛍光幅が減少した。これは昨年度報告した Fe の場合と異なる結果であるが、Chatterjee and Schaefer (1976) の計算による penumbra のサイズ推定において同一粒子では LET が大きいサイズがより広がっていることと一致する結果である。また粒子の原子番号の増加に伴う蛍光幅の増大は昨年度と同様であるが、Fe 以外の粒子でも確認された。

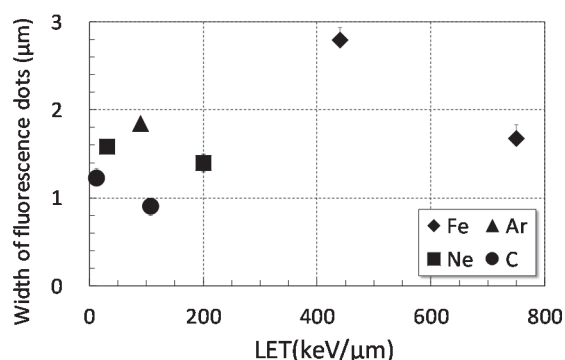


Fig. 1. LET and ion species dependence of the size of 8-OHdG originated fluorescence dots generated along incident beam. The size was expressed as the width perpendicular to incident beam.

2) 垂直照射での損傷の定量解析

水平照射と異なり垂直照射では、粒子由来の蛍光ドットと BG 蛍光ドットの区別が形状からは困難である。本年度は未照射試料と照射試料のドット内最大輝度の頻度分布を比較することによって、両者を区別する最大輝度の閾値を求め、その閾値以上のドットを粒子由来とした。この方法で求めた結果を図 2 に示す。水平照射の場合と同様に原子番号の増加に伴ってドット面積も増大し、さら

にドット面積の直径と水平照射のドット幅のオ

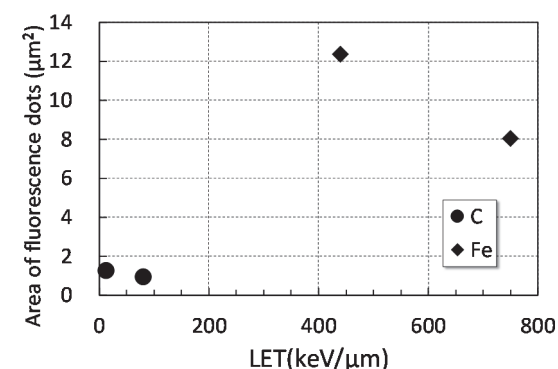


Fig. 2. LET and ion species dependence of the area of 8-OHdG originated fluorescence dots with vertical irradiation to DNA sheet.

3) 低酸素下照射における蛍光ドット評価

低酸素下で垂直照射を行った場合の蛍光ドット面積の結果を図 3 に示す。LET 増加とともに OH ラジカル収量が減少するため蛍光ドット面積も低下傾向を示すが、注目すべき点は Fe の高 LET (750keV/μm) 照射で面積が増大傾向にあることである。これは生成された酸素の広がりを示すと考えると、oxygen in the track 仮説を支持する結果である。

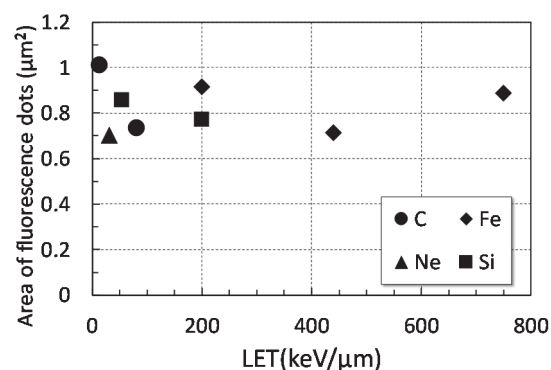


Fig. 3. LET and ion species dependence of the area of 8-OHdG originated fluorescence dots with vertical irradiation to DNA sheet under hypoxic condition.

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、塚田海馬^a、今村力也^a、平山亮一^b、松本義久^a
M Shimada^a, K Tsukada^a, R Imamura^a, Ryoichi Hirayama^b and 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誘発される染色体不安定性の原因として染色体 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複製があげられる。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。申請者はこれまで放射線による中心体過剰複製のメカニズムについて明らかにし、報告してきた。また、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。しかし、細胞の分化度の違いが放射線の中心体への影響にどう関与するかは報告が少ない。そこで本研究では未分化な細胞としてヒト iPS 細胞を用い、リプログラミングさせる前の元の細胞と比較することにより、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

昨年度はヒト幹細胞における挙動を観察するためにヒト皮膚由来線維芽細胞 NB1RGB から樹立した

iPS 細胞を使用して重粒子照射実験を実施した。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。

3. 今年度の研究内容

今年度は昨年度までの実験結果を確認する実験を実施した。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

今年度も昨年度の結果の再現性を確認するために継続してヒト皮膚由来線維芽細胞 NB1RGB およびヒト iPS 細胞に炭素線 (全て 60KeV/μm) 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。その結果、炭素線照射時、NB1RGB では中心体過剰複製が線量に依存して増加し、2Gy 照射時は 48 時間後、72 時間後で 8%前後であり、多極性細胞分裂の割合もそれに準じて、2Gy で 48 時間後、72 時間後ともに 5%前後であった (図 1)。それに対して、iPS 細胞(NB1RGB C2)では中心体過剰複製の割合が 2Gy で 48 時間後、72 時間後ともに 10%前後に対し、多極性細胞分裂の割合が 2Gy で 48 時間後、72 時間後ともに 40%前後と非常に高い頻度で生じることが確認された。本研究により昨年度までの結果を追試確認することができた。今後は iPS 細胞で重粒子線特異的に高い頻度で多極性細胞分裂死が生じるメカニ

ズムの解明に取り組む。

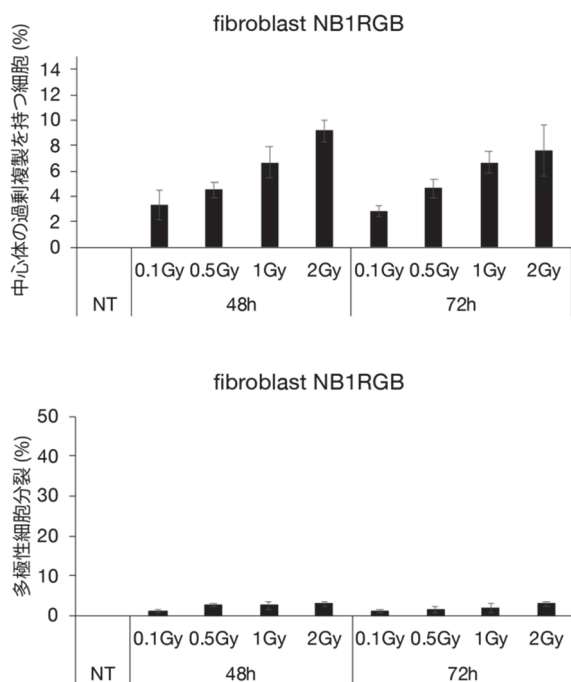


図1 ヒト皮膚由来線維芽細胞 NB1RGB における炭素線照射による多極性細胞分裂の増加

炭素線照射後の NB1RGB を γ -tubulin 抗体(中心体)および α -tubulin 抗体(微小管)により染色した。炭素線 0.1、0.5、1、2Gy (60keV/ μ m) 照射 48 時間後、および 72 時間後に細胞を固定し、観察した。上段は中心体過剰複製の割合、下段は多極性細胞分裂の割合。

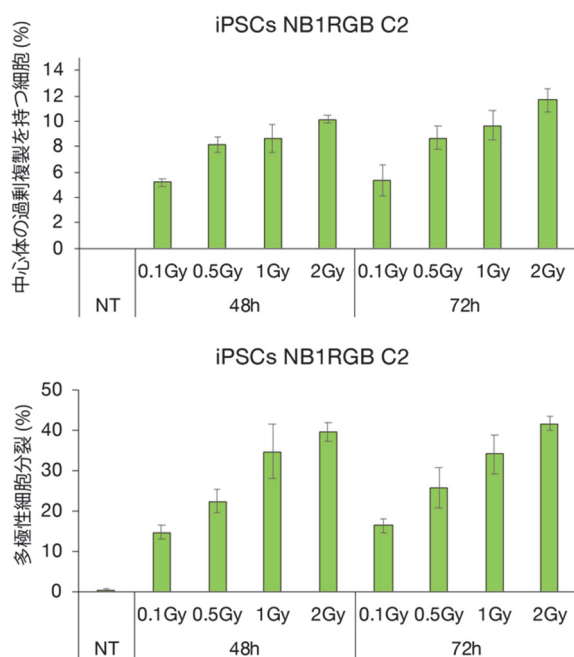


図1 ヒト iPS 細胞における炭素線照射による多極性

細胞分裂の増加

炭素線照射後のヒト iPS 細胞 C2 を γ -tubulin 抗体(中心体)および α -tubulin 抗体(微小管)により染色した。炭素線 0.1、0.5、1、2Gy (60keV/ μ m) 照射 48 時間後、および 72 時間後に細胞を固定し、観察した。上段は中心体過剰複製の割合、下段は多極性細胞分裂の割合。

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, Frederic Sierro¹, Andrew Chacon^{1,3}, Benjamin Fraser¹, Keith Bamberg¹, Attila Stopic¹, Joseph Bevitt¹, Ulf Garbe¹, Anthony Dosseto³, Louis Rendina², Anatoly Rosenfeld³, Susanna Guatelli³, Ryoichi Hirayama⁴, Naruhiro Matsufuji⁴

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.

1. 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].

2. The experiments planned for FY2019 had the following objectives:

1. Quantifying the radiation dose response in vitro (as measured via Resazurin assay and clonogenic assay) inside of the primary radiation field with 500 ppm concentration of both for 10B-BPA and 157Gd-TPP-DOTA NCAs with 4He and 12C ion beams over a radiation dose range of 0 to 10 Gy;

2. Obtaining the first in vitro measurement of the effect of NCA concentration on the efficacy of NCEPT, both for 10B-BPA and 157Gd-TPP-DOTA NCAs with 4He and 12C ion beams, with a fixed radiation dose of 3 Gy;

3. Quantifying the radiation dose response (as measured via Resazurin assay) outside of the primary radiation field with 500 ppm concentration of both for 10B-BPA and 157Gd-TPP-DOTA NCAs with 4He and 12C ion beams over a radiation dose range of 0 to 10Gy.

4. Confirming the magnitude and distribution of the predicted thermal neutron fluence in and around the planned treatment volume (PTV) using the gold activation technique;

3. Summary of Previous Activities and Results 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 12C.

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 12C ion beams, with and without the presence of a neutron capture agent (NCA). Two neutron capture agents were used: 10B-BPA, which is already in clinical use for boron neutron capture therapy (BNCT), and 157Gd-triphenylphosphonium 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.

Experiments conducted in February 2019 aimed to provide additional replication and refinement of the first experimental results; the response observed in July 2018 was confirmed.

3. The February 2019 experiments also evaluated the impact of NCEPT on cell cultures immediately outside the PTV. Significant attenuation of T98G cell proliferation outside of the PTV was confirmed to have occurred following irradiation in the presence of NCAs.

4. FY2019 Activities and Results

Dose responses obtained via clonogenic assay for both NCAs and ion species are shown in Figure 1(a). Results are in close agreement with those obtained via Resazurin assay in FY2018. Substantial attenuation in cell viability is observed in irradiated cells treated with NCAs compared to cells receiving radiation only.

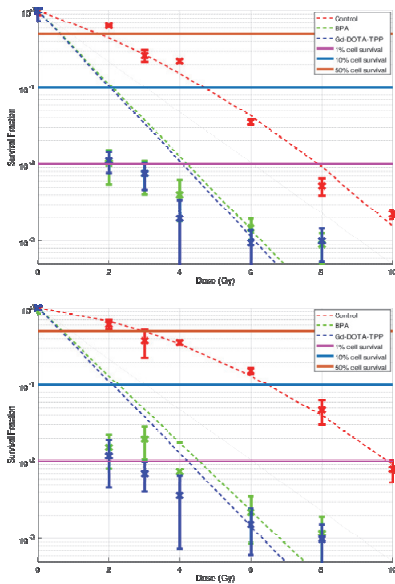
Concentration response results are shown in Figure 1(b). At a primary carbon and helium ion dose of 3 Gy, 100-250 uM concentrations of both NCAs are sufficient to obtain a reduction in viable cell mass comparable to 10 Gy of both ion irradiation in the absence of the NCA. Concentrations in excess of approximately 10 uM are sufficient to obtain a measurable decrease in viable cell mass.

Out-of-field dose responses are shown in Figure 1(c). A very strong (and approximately linear) response to escalating primary ion dose is observed out-of-field with both ion species and NCAs. Without the presence of the NCA, the impact on cell viability outside of the primary treatment volume is minimal (less than 20% reduction in viable cell mass at 10

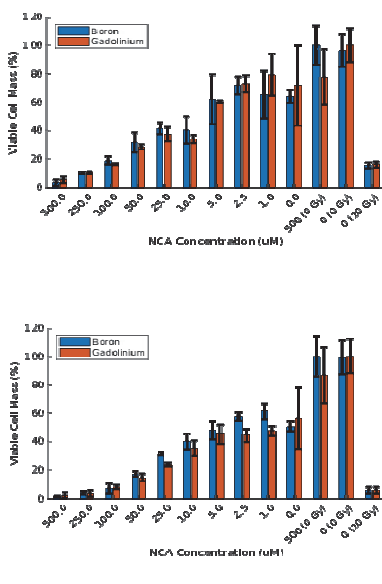
Gy primary dose, compared to more than 95% reduction in the presence of NCAs.

5. References:
 [1] Scientific Reports volume 8, Article number: 16257 (2018)

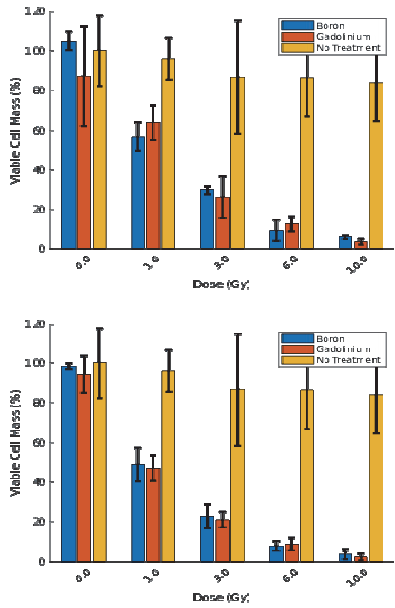
Affiliations: (1) Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO), (2) University of Sydney, (3) University of Wollongong, Australia, (4) National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology NIRS-QST



a) Dose response measured at t=12 days via clonogenic assay; 500 ppm NCA concentration



b) Concentration response measured via resazurin assay at t=168h; 3 Gy ion dose



c) Out of field dose response measured via resazurin assay at t=168h; 500 ppm NCA concentration

Study of nanoparticles induced amplification of carbon irradiation in 3D cells cultures (18J428)

E. Porcel^a, P. Maury^a, R. Hirayama^b, and S. Lacombe^a

1. Abstract

Nanoparticles (NPs) are used to increase radiation effects in tumors and thus improve targeting. The French team has a long expertise in the development of “nano-radio-amplifiers”. In particular, the group has already demonstrated the efficiency of Gadolinium based NPs to amplify radiation effects. Recently, a new type of agent has been developed as radioenhancer while optimizing drug delivery. Metal Organic Frameworks (nanoMOFs) loaded with anticancer drug (Gemcitabin) is one the best candidates as shown by the group using gamma rays as ionizing radiation.

We already demonstrated that this amplification is obtained when carbon ions are used to treat cells. This effect was observed for cells cultured in normoxic and hypoxic conditions (paper in process). However, in 2D cell culture, the internalization of nanoagents is not homogeneous (contact by the top of the cells). Therefore, we developed a new cell model, which consists of a 3D collagen-based cellular model. In 2019, we started experiments using this 3D model to quantify by clonogenic assay the impact of NPs (AGuIX and nanoMOFs) on cells treated by carbon ions.

2. Introduction – objectives

The advantage of treatments by high energy ions stems from the properties of ions to stop in the tumor, which prevents damage to the healthy tissues located behind the tumor. However, the dose deposition at the beam entrance remains significant, which limits the applications in clinic. The addition of nanoagents, capable of increasing physical effects of radiation in the tumor (namely electron emission), is proposed as a promising strategy. The group already demonstrated the efficiency of various high-Z nanoparticles (NPs) like platinum (Pt) or Gadolinium (Gd) to amplify the incident ions [1].

In parallel, chemotherapy is commonly used to fight cancer but systemic drug therapy exposes all tissues, normal and tumor alike, to cytotoxic action (they are radiosensitizers). 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.

As a new strategy, in collaboration with chemists, we developed new nano-objects engineered to act both as a carrier of radioenhancer and a radiosensitizer to better reach and destroy the tumor [2].

In 2018, we probed this new type of nanoagents, namely nanosized Metal Organic Frameworks (nanoMOFs), loaded with monophosphate Gemcitabin (Gem) (*see 2018 Annual Report*). The group demonstrated successfully that the nanoMOFs amplify efficiently the effects of carbon ions. The results were confirmed in June 2019 with one experiment repetition. Effect of the oxygen concentration

was performed since Hirayama and co-workers showed the important role of oxygen concentration in the cell sensitivity to radiation [3].

The objectives of the experiments for 2019 were to study (i) the effect of a collagen extracellular matrix (ECM) on the NPs internalization, (ii) the efficiency of the NPs to amplify the effects of incident ions with a model more representative of the tumor architecture. In this perspective, a new collagen-based cellular model (3D-CCM) was optimized in the frame of the PhD work of P. Maury.

3. Methodology

3.1 Nanoparticles (NPs)

NanoMOFs loaded with Gem-MP have been successfully synthesized through a solvent-free “green” procedure, as recently published [2]. They have a regular highly porous 3D structure composed of Fe trimers. Localization in the living cells has been performed by confocal microscopy in France. They are found in the cytoplasm of HeLa. The toxicity studies performed in France showed that they have very low toxicity prior to irradiation.

3.2 3D Cell culture and incubation with nanoMOFs

The HeLa human cervical carcinoma cells are used as a model. They have been cultured in complete medium composed of Dulbecco’s Modified Eagle Medium supplemented with 10% (v/v) foetal bovine serum, 1% penicillin and 1% streptomycin until they are confluent and can be harvest by trypsin for the 3D-CCM creation. The cell suspension was centrifuged at 20°, 7min, 1100 rpm to obtain an appropriate concentration of $2.4\text{--}2.6 \times 10^7$ cells/ml. This solution was homogeneously mixed with a 10X Modified Eagle Medium, a neutralizing solution and 2mg/ml rat tail-type I collagen, according to the manufacturer’s protocol (Lonza company). A volume of 320µl of the cell was dispensed into each well of 96-well culture plate. After 15min in the incubator, absorbers were finally placed at room temperature on the top of the hydrogel during 15min. 200µl of complete fresh medium was added in each well after collagen gel formation.

18h prior irradiation, some 3D-CCM were treated with Gemcitabin (50µg/ml), nanoMOFs (1mg/ml) or nanoMOFs loaded with Gemcitabin (1mg/ml nanoMOF contraining 50µg/mL of Gemcitabin).

Gadolinium NPs (AGuIX) were also tested (0.5mmol/L, 18h of incubation).

The combined effect of radiation and NPs on cells was quantified by clonogenic assay. After irradiation, 3D-CCM were disaggregated with 1mg/ml collagenase from *Clostridium histolyticum*. The cells were then 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 carbon ions ($E=290\text{ MeV um}^{-1}$, $\text{SOBP}=6\text{cm}$, $\text{LET}=50\text{keV}/\mu\text{m}$) were especially performed at the Heavy Ion Medical Accelerator. The doses ranged from 0 up to 5Gy.

3.4 Analysis

To characterize the effects of 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 was 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.

4. Results and discussions

The survival curves of the cells cultured in 3D in different conditions (NPs-free HeLa cells (control), HeLa loaded with Gem, nanoMOF or nanoMOFs+Gem) and irradiated by carbon ions, are presented in Figure I. The corresponding values of SER (2Gy), SER (6Gy), DEF (10%), α , β , and OER are given in table 1. The curve for cells cultured in 2D is presented in Figure II.

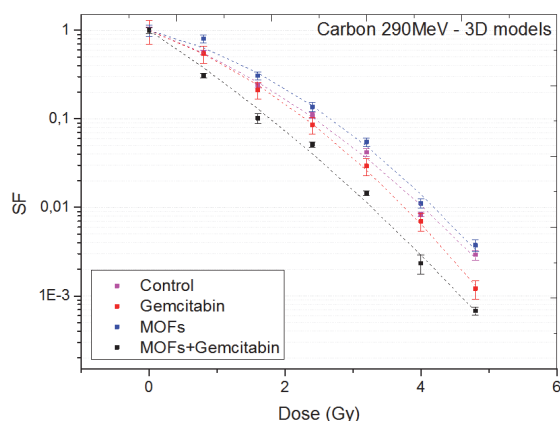


Figure I : Survival fractions of 3D CCM irradiated with carbon ions with nanoMOFs+/-Gemcitabin

The cell survival fraction decreased exponentially with the increasing radiation dose. The radio-enhancement effect of nanoMOFs+Gem is attributed to an increase of directly lethal damage (increase of α).

C^{6+}	SER(2Gy)	SER(6Gy)	DEF	α	β
Control				0.6	0.1

Gem	11%	67%	1.1	0.6	0.2
nanoMOFs	-32%	-3%	0.9	0.4	0.2
nanoMOFs+Gem	56%	76%	1.4	1.1	0.1
AGuIX	15%	5%		0.8	0.1

Table 1: Summary of radiobiological values obtained for a combination of nanoagents and carbon irradiation on 3D-CCM

With nanoMOF+Gem, the enhancement of radiation effect was found higher with cells cultured in 3D (Figure I) than in 2D (Figure II). The SER(2Gy) for nanoMOFs+Gem in 2D in hypoxic conditions was 46% (vs 56% with 3D-CCM).

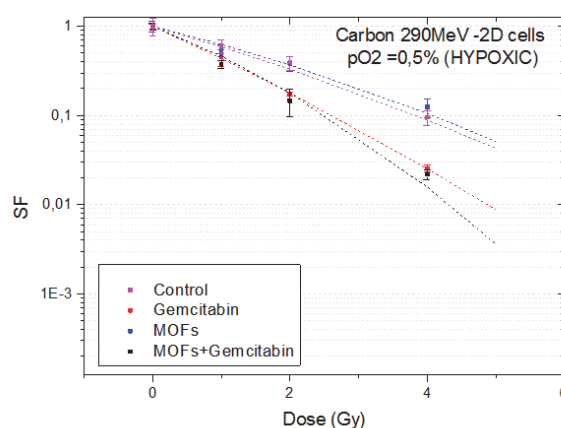


Figure II : Survival fractions of 2D HeLa cells irradiated in hypoxic conditions with carbon ions and nanoMOFs+/-Gemcitabin

5. Conclusions and Perspectives

We demonstrated that the amplification effect of AGuIX and nanoMOFs is confirmed in the case of 3D-CCM. It confirms that the results in 2D are still valid and that the presence of collagen does not prevent the internalization of NPs neither their effect to amplify radiation effects when activated by with ion beams. These results pave the way towards *in vivo* experiments and generate hope in the treatment of the hypoxic tumors.

This model developed with HeLa cells is now ready to be expanded to other cell lines, other nanoagents and radiation types. This is a major advance in studies on combined treatments.

In the close future, the groups intend i) to study the effect of the oxygen concentration as encountered in hypoxic tumors, ii) to start *in vivo* experiments with various NPs that already proven to be radiation responsive.

^aInstitut des Sciences Moléculaires d'Orsay (ISMO), CNRS, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, F-91405 Orsay (France),

^bResearch Center for Charged Particle Therapy, National Institut of Radiological Sciences (NIRS), 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan,

[1] Porcel, E. and al, Nanomed Nanotechnol Biol Med. **2014**; 10:1601-8.doi: 10.1016/j.nano.2014.05.005

[2] Li, X. and al, ChemMedChem. **2019**; 10.1002.doi: 10.1002/cmdc.201900596

[3] Hirayama, R. and al, Journal of radiation research **2005**; 46(3), 325-332doi.org/10.1269/jrr.46.325

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 brain 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 slow k_2 (mainly reflect clearance) of MC-PROXYL in the brain. For female mice, different patterns of k_1 responses were observed between X-ray and Carbon-beam irradiations, but not for male mice. Differences between SeD and normal mice were not observed. Effects of SeD condition may be large in female mice.

1. 研究の目的とバックグラウンド

申請者らはこれまでに、マウスの正常組織(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(14J288)。¹ その結果、X 線でも炭素線でもは照射数時間後にクリアランスの低下と思われる MR 信号消失速度の低下が見られ、X 線の場合はこれが約 1 週間程度かけて徐々に回復するのに対し、炭素線では照射 1 日後には MR 信号消失速度の回復が見られた。これは血流によるクリアランスの回復と考えるよりは、むしろ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レドックス状態の変化であろうと思われ、X 線と炭素線では影響が観察される時期が異なると考えられた。

本研究では、MR レドックスイメージング法によりセレン (Se) 欠乏モデルマウスにおける放射線照射後のレドックス状態変化を観察し、生体内レドックス状態に対する過酸化水素 (H_2O_2) の影響を調べる予定である。Se はグルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px) の活性中心を構成する元素で、Se が欠乏すると GSH-

Px の活性が失われ、 H_2O_2 や脂質過酸化物の分解が行えなくなる。そこで、Se 欠乏マウスを使って得られたデータを解析し、 H_2O_2 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

雌の正常 C3H マウス頭部に X 線を照射すると、照射の数時間後に脳内の MC-PROXYL 由来の T_1 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。Se 欠乏マウスでも k_1 の同様の経日変化パターンが観察された。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 が一度低下した後に一度回復が見られ、再び低下するものの数日かけて回復するように思われた。炭素線の場合も正常マウスと Se 欠乏マウスの間で k_1 の経日変化パターンには大きな差は見られなかった。

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。

3. 今年度の研究内容

昨年度の実験に引き続き、雌雄の正常マウスおよび Se 欠乏マウスについて、頭部に X 線または炭素線照射後の脳内のレドックス状態の経日変化を、MRI によるレドックスイメージングの手法を用いて観察した。正常マウスおよび Se 欠乏マウスの雄雌について、覚醒下および麻酔下で 5.6 Gy 全身照射後の 30 日生存率をそれぞれ観察した。

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ションを施し、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。更に同様の実験を X 線でも行い比較した。

5.6 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、覚醒下または麻酔下で保定し、炭素線 (SOBP = 6 cm, BF = 117 mm) を 5.6 Gy 全身に照射した。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

雌雄の Se 欠乏マウスについて、炭素線照射後の MRI 測定を行い、一通りのデータが得られた。Se 欠乏マウスでは MC-PROXL の 2 相性のシグナル減衰曲線の 2 相目の減衰速度 k_2 (主にクリアランスを反映する) が正常マウスに比べて遅い傾向があった。X 線および炭素線に対するレドックスレスポンス (シグナル減衰曲線の 1 相目の減衰速度 k_1 の変化) のパターンを比較すると、雌のマウスでは X 線照射後のパターンと炭素線照射後のパターンの違いが見られたが、正常マウスと Se 欠乏マウス間ではパターンの顕著な違いは見られなかった。しかしながら雄のマウスでは、X 線照射と炭素線照射を比較した場合も、正常マウスと Se 欠乏マウスを比較した場合も、放射線照射後の k_1 の変化のパターンに共通性は見いだせなかった。2 相目の減衰速度 k_2 の経日変化は、正常雌マウスでは X 線照射後のパターンと炭素線照射後のパターンのはっきりした違いが見られたが、その他の群間ではバラツキが大きく経日変化の規則性を見出すことはできなかった。更に n 数の蓄積が必要と考えているが、雄よりも雌で Se 欠乏の影響が若干大きいものと思われた。

30 日生存率については雌雄の Se 欠乏マウスで照射の機会を得たが、X 線の実験に比べてむしろ生存率が高い結果が得られた。無麻酔での照射では、炭素ビームに対するマウスの向きが様々であることが問題と考え、麻酔下でマウスの方向を揃えた状態での照射実験も実施したが、麻酔下の実験でも同様に、X 線の実験に比べてむしろ生存率が高い結果が得られた。30 日生存率についても、雄よりも雌で影響が大きいものと考えられた。

参考文献

1. Nakamura M, et al. *Free Radic. Biol. Med.* **143**, 412–421, 2019.

Homologous Recombination Repair Mechanism in Clustered DNA Damage

(18J430)

Fengtao Su¹, Li Chong¹, Lu Dong², Teruaki Konishi³

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. But at this clustered DNA damage site, the DNA repair protein profile and their functions need further focus.

Background and Objectives of the Experiment

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.

Summary of the last year results

1. Protein profile on nascent cluster DNA damage

repair site irradiated by Carbon Ions

Cluster DNA damage is lethal induced by high LET particles irradiation compared with simple DSBs (DNA double strand breaks) by low LET IR. What kind of proteins join this repair symphony are not clearly, especially in DNA replication fork collapse irradiated by heavy ion? Here we used novel IdU-ChIP assay to screen the protein profile from the nascent cluster DNA damage site (Fig.1).

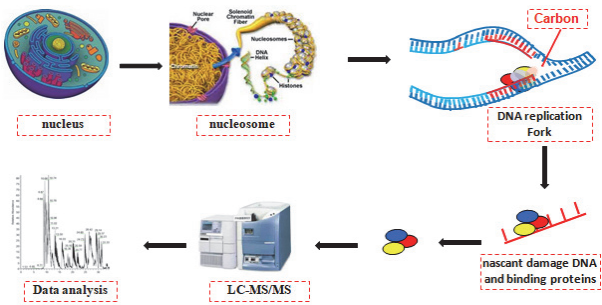


Figure 1. Schematic overview of the IdU-ChIP

Table 1. Protein profile of nascent clustered DNA damage repair complex.

Biological Process	Protein Name
Cell cycle	ATR, Cyclin A, CDK2, CDC25 A, P27, P21
DNA replication	PCNA, MCM2,MCM3, WRN
Homologous recombination	BLM, MRE11, RAD50, Rad51, NBN,RPA
Fanconi anemia pathway	ATR,BRCA1,BRCA2,BLM,FANCA, FANCD2, FANCE

To Label the nascent DNA, IdU was incorporate exponential MDA-MB-231/A549 cell medium for 10 minutes. Then the cells were irradiated with 2Gy Carbon ions. One hour later, Cells were crosslinked and fixed. Through click reaction, nascent damaged DNA fraction and binging protein complex were purified. Using iTRAQ and LC-MS/MS technique, part of protein profile

in the clustered DNA damage site (Table 1). As listed in table 1, some proteins involve in cell cycle regulation in response replication collapse. It's also screened key proteins involved DNA replication (PCNA, MCM, WRN) and Homologous recombination (MRE11, RD51, RPA). Moreover, FA pathway proteins also showed playing important role in the cluster DNA damage repair. Maybe it meets the clustered DNA damage character, more than one types of damages happened at the same site and so it also needs more than multiple repair pathway proteins to join in.

2. WRN contributes to the repair of clustered DNA damage in S phase cell

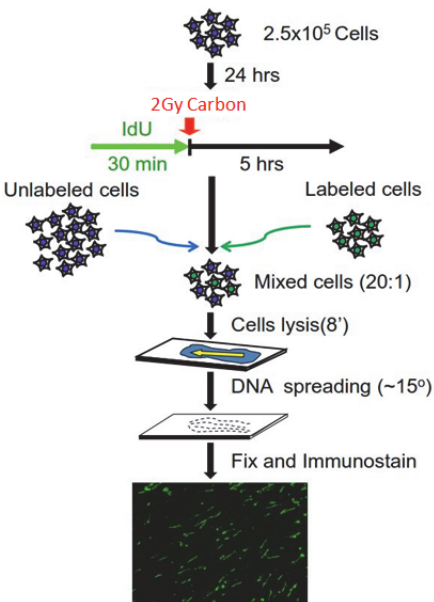


Figure 2. Schematic overview of the DNA fiber assay

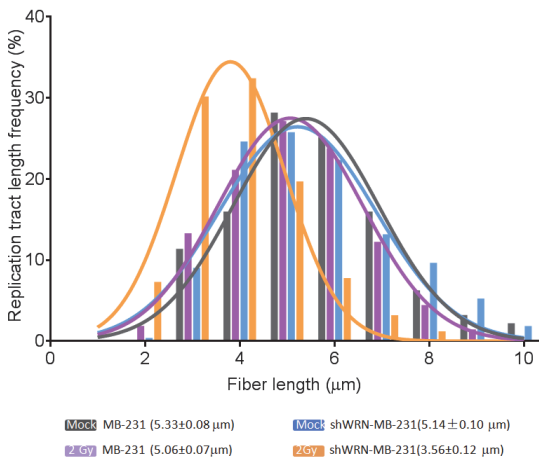


Figure 3. WRN protect nascent DNA end resection induced by Carbon ions irradiation

As showed in the table 1, different repair pathway proteins involved in clustered DNA damage repair. WRN, DNA helicase enzyme, might play important role in these processes. To further prove this idea, Firstly the WRN expression level was knocked down in MDA-MB-231 by siRNA technique. After transfected shRNA-WRN 48 hours, MDA-MB-231 were labeled with IdU for 30 minutes and irradiated with 2Gy Carbon Ions later. Five hours later, Cells were lysis and DNA were spread on glass. And the DNA can be labeled immunofluorescence with first and second antibody (Figure 2). Through calculated the DNA fiber length distribution (Figure 3), whether the nascent DNA breaks end were digested can be learn. As shown in Figure 3, compared with WT, the shRNA-WRN group DNA fiber length distribution were significant became shorter ($5.06\pm0.07\mu\text{m}$ VS $3.56\pm0.12\mu\text{m}$). This implied that WRN can protect the nascent DNA clustered break end.

Activities and Results in FY 2020

The more potential clustered DNA breaks repair proteins (table 1) need experiment prove will do in FY2020. And the we also further prove what kinds of nuclease digest the nascent break end. And others more details.

¹Cancer Institute, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China

²Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou, Ganshu 730000, China

³Single Cell Radiation Biology Group, Institute for Quantum Life Science, Chiba, Chiba 263–8555, Japan

プラトー炭素イオン線照射が脂質分子に与える影響
Effect of Plateau Carbon-Ion Beams on Lipid Molecules
(18J431)

中西郁夫^a、荏司好美^a、上野恵美^a、松岡悠太^b、山田健一^b、松本謙一郎^a
I. Nakanishi,^a Y. Shoji,^a M. Ueno,^a Y. Matsuoka,^b K. Yamada,^b and K. Matsumoto^a

Abstract

The effect of the plateau region carbon ion (C-ion) beams ($13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$) on lipid molecules was investigated by 2,2,6-trimethyl-4-(4-nitrobenzo[1,2,5]oxadiazol-7-ylamino)-6-pentylpiperidine-1-oxyl (NBD-Pen), a highly selective fluorescence probe for lipid radicals with high sensitivity. An increase in the fluorescence intensity due to lipid radical adducts of NBD-Pen was observed for the isopropyl myristate (IPM) and acetonitrile (MeCN) solutions of NBD-Pen after the plateau region C-ion irradiation, while such an increase was not observed for a methanol (MeOH) solution of NBD-Pen. A slight increase in the fluorescence intensity was observed after 30 Gy plateau region C-ion irradiation to phosphate buffer solutions containing unsaturated fatty acids, such as linoleic acid (LA) and α -linolenic acid (ALA), and NBD-Pen.

1. Background and objectives of the experiment

Since the dose in the plateau region of the Carbon-ion (C-ion) beams before the Bragg peak is not necessarily zero, 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 FY 2019, the effect of the plateau region C-ion beams on lipid molecules was investigated by 2,2,6-trimethyl-4-(4-nitrobenzo[1,2,5]oxadiazol-7-ylamino)-6-pentylpiperidine-1-oxyl (NBD-Pen), a highly selective fluorescence probe for lipid radicals with high sensitivity (Fig. 1).²

2. Summary of the previous year

Generation of radical species has been detected after

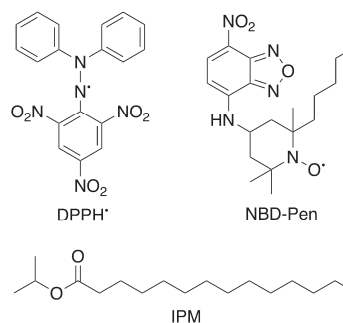


Fig. 1 Molecular structures of DPPH[•], NBD-Pen, and IPM

Plateau region C-ion or X-ray irradiation to lipid molecules by the electron spin resonance (ESR) spin-trapping with use of *N-tert*-butyl- α -phenylnitron (PBN), which is a spin-trapping agent for carbon- and oxygen-centered radical.

3. Activities and results in FY 2019

3.1. Experimental

All the chemical reagents used in this study were commercially obtained and used as received unless otherwise described. NBD-Pen was synthesized according to the procedure reported in the literature.² All the samples (1.0 or 1.5 mL each in a microtube) were irradiated by 290 MeV carbon beam (C290MONOΦ10, $13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$) using the HIMAC at room temperature. X-irradiation was carried out using a Shimadzu Pantak HF-320 at a dose rate of 1.61 Gy min^{-1} (200 kVp, 20 mA, 0.5 mm Al + 0.5 mm Cu filter) at room temperature. Fluorescence spectra were measured on a Shimadzu RF-5300PC spectrofluorophotometer.

3.2 Results

NBD-Pen reacts with the lipid radicals generated by the oxidation of lipid molecules to form highly fluorescent radical adducts.² An increase in the fluorescence intensity at 509 nm was observed for the IPM solution of NBD-Pen after the plateau region C-ion irradiation (Fig. 2a). The fluorescence intensity increased with an increase in the radiation dose and reached its maximum value around at 10 Gy (Fig. 2b). When IPM was replaced by acetonitrile (MeCN), much

larger fluorescence intensity was observed compared to the case of IPM. Fig. 2c shows the fluorescence spectra of 4-time diluted MeCN solutions. The fluorescence intensity increased with increasing the radiation dose (Fig. 2d). On the other hand, when methanol (MeOH) was used as a solvent, no increase in the fluorescence intensity was observed (Fig. 2e and f). Fig. 3 shows plots of relative fluorescence intensity vs. radiation dose after C-ion and X-ray irradiation to the NBD-Pen solutions in IPM and MeCN. No significant difference was observed in the relative fluorescence intensities at doses of less than 10 Gy between C-ion and X-ray in IPM (Fig. 3a). On the other hand, in MeCN, the relative fluorescence intensities were significantly larger after C-ion irradiation than X-ray irradiation (Fig. 3b).

Phosphate buffer solutions containing unsaturated fatty acids, such as linoleic acid (LA) or α -linolenic acid (ALA), and NBD-Pen were also irradiated with the plateau region C-ion beam. A slight increase in the fluorescence intensity was observed after 30 Gy of the plateau region C-ion irradiation (Fig. 4), while no increase in the fluorescence intensity was observed in

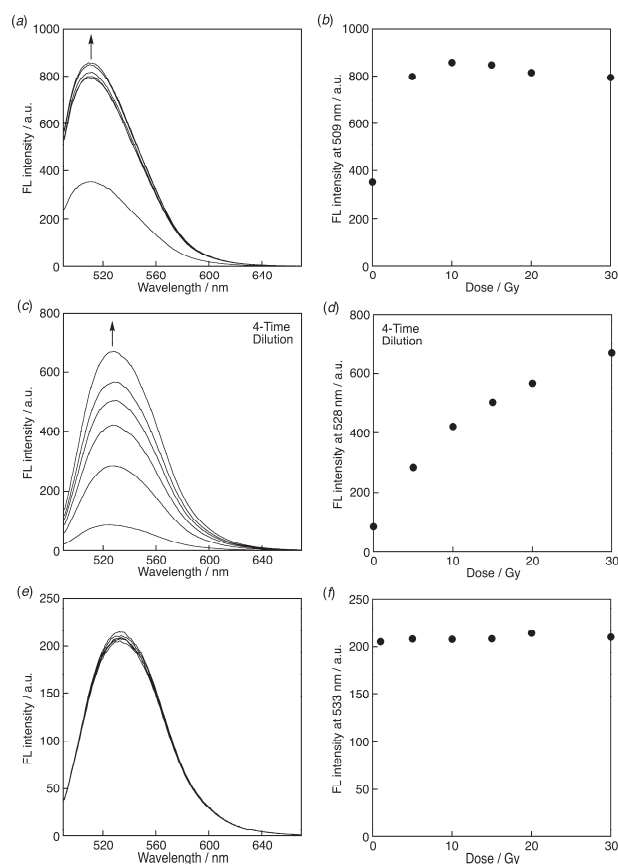


Fig. 2 Fluorescence spectra of NBD-Pen solutions (5.0×10^{-6} M) after C-ion irradiation (0, 5, 10, 15, 20, and 30 Gy, $13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$) in (a) IPM, (c) MeCN (4-time dilution), and (e) MeOH. Plots of fluorescence intensity vs. radiation dose in (b) IPM, (d) MeCN (4-time dilution), and (f) MeOH.

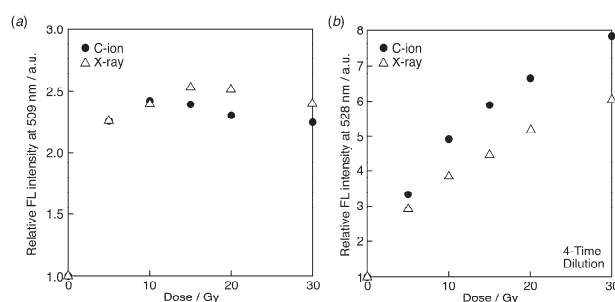


Fig. 3 Relative fluorescence intensities of NBD-Pen solutions (5.0×10^{-6} M) after C-ion (closed circles) and X-ray (open triangles) irradiation (0, 5, 10, 15, 20, and 30 Gy, $13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$) in (a) IPM and (b) MeCN (4-time dilution).

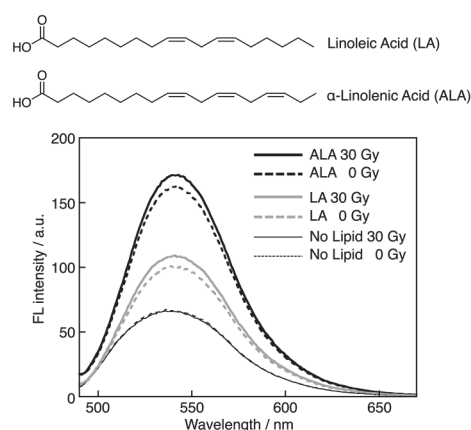


Fig. 4 Fluorescence spectra of phosphate buffer solutions (0.1 M, pH 7.4, 0.5% ethanol, 1% MeOH) containing unsaturated fatty acid (LA or ALA) (0 or 5.0×10^{-4} M) and NBD-Pen (1.0×10^{-5} M) after plateau region C-ion irradiation (0 or 30 Gy, $13 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$).

the absence of the lipid molecules.

The analysis for the radical adducts of NBD-Pen is now underway by fluorescent chromatography coupled with liquid chromatograph-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). We are also planning cell experiments to detect and characterize lipid radicals generated from cell membrane after the plateau C-ion irradiation to cells.

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 九大院薬

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

[19J432] Response of probiotic microorganisms to heavy ion radiation (PRO-RAD)

Ralf Moeller^a, Stella M. Koch^a, Katharina Siems^a and Akira Fujimori^b

Background & objectives of PRO-RAD

Spaceflight can significantly impact microorganisms, altering proliferation rates, physiology, metabolism and virulence. The last 50 years of space exploration has provided considerable insight into the physiological and psychological effects of radiation on different biology systems reaching from humans to microorganisms. During spaceflight the decrease in the relative abundance of beneficial microorganisms and an increase in opportunistic pathogens have been reported. The microbial imbalance on, or inside, the body (so called “dysbiosis”) is expected to be a growing problem as crews undertake extended human spaceflight missions to Moon, Mars and beyond. Microbial communities are important to human health as they synthesize essential vitamins, retrieve energy from indigestible compounds, limit pathogen colonization, promote maturation and regulation of the immune system, contribute to vascular development and angiogenesis, promote the integrity of epithelial barriers, and even our psychological well-being. Proactive efforts to establish a healthy microbiome are critical for the physiological and psychological well-being of astronauts.

The aim of the PRO-RAD proposal is to **determine the radiation-biological response of commercially available (e.g., probiotic multi-strain formula capsules) and selected probiotic microorganisms** (e.g., *Lactobacillus* sp., *Lactococcus* sp., *Bacillus* sp., *Bifidobacterium* sp.) to heavy ion radiation. Different microbiology and molecular biology methods and analyses will be used to investigate the effects on heavy ion irradiation on the probiotic microorganisms.

The “human microbiome” is the ecological community of commensal, symbiotic and pathogenic microorganisms, both prokaryotic and eukaryotic, that share our body spaces. The human microbiome is the collection of all microorganisms residing in and on the human body, and includes bacteria, archaea, single-celled eukaryotes and viruses. An estimated 500 to 1000 unique species of microorganisms exist in the human body, and the number of unique genotypes could be orders of magnitude greater than this.

These microbial communities are important to human health as they synthesize essential vitamins, retrieve energy from indigestible compounds, limit pathogen colonization, promote maturation and regulation of the immune system, contribute to vascular development and angiogenesis, promote the integrity of epithelial barriers, and even our psychological well-being. These collective traits

make the human microbiota a critical target for maintaining astronaut health.

Experimental set-up, biological model and endpoints for heavy ion irradiation

Our proposed research program is characterizing changes in cell viability, cell morphology and biofilm formation, as well as the extent of DNA damage and/or mutation as a result and consequence of heavy ion particle radiation. The insight from these studies will be critically important to improving probiotic formulations (species to be used, doses, delivery mechanisms, etc.) for long-term space flights and inform our understanding of microorganism sensitivity to these conditions.

A straightforward experimental design will be used to irradiate the biological samples: multi-strain Bio-Kult® capsules (made of hydroxypropylmethyl cellulose; **Fig. 1**) containing 14 probiotic strains (i.e., *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. delbrueckii*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophiles*) from Probiotics International (Protexin; Somerset, UK) as well as air-dried cells and cells in buffer from individual strains (i.e., type strains of *Bacillus subtilis* (DSM 10), *Bifidobacterium bifidum* (DSM 20456), *Lactococcus lactis* (DSM 20481), and *Lactobacillus salivarius* (DSM 20555) were irradiated.



Fig. 1 Image of multi-strain Bio-Kult® capsules (1 Euro coin for size reference).

Methodology

For studying the impact of heavy ion exposure irradiation-induced DNA damage on probiotic microorganisms, multi-strain probiotic capsules were irradiated at room temperature with Helium (with an LET of 2.2 keV/μm) and Iron (highest LET; 200 keV/μm) ions. The surviving fraction 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. Cell survival was plotted as a function of heavy ion irradiation dose. Each irradiation was repeated at least three times, and the data shown are expressed as averages \pm standard deviations. The irradiated probiotic samples 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

Proactive efforts to establish a healthy microbiome are critical for the physiological and psychological well-being of the crew. Consequently, it is crucial to identify how extended space radiation impacts probiotic microorganisms. Supplementing astronaut diets with microbiota to compensate for the loss of these beneficial bacteria is a potentially viable strategy.

Probiotic supplements are becoming a common component of clinical treatments for a variety of illnesses on Earth, and supplemental probiotics are already part of the Russian cosmonaut diet. However, **very little is known about the resilience and response of these probiotic microorganisms to space radiation.** Filling this 'knowledge gap' is crucial to ensuring astronaut health for long duration space missions, and systematic studies on testing the radiation response of probiotic microorganisms can fulfill this role.

As a preliminary, but vitally important, step towards filling this knowledge gap, we propose to determine whether the viability of commercially available gut probiotics and selected probiotic microbial strain are affected by the low versus high LET particle radiation.

Our hypothesis is that the extended exposure to increased heavy ion particle radiation will reduce probiotic viability, alter genomic and metabolic properties, potential impact efforts to maintain a healthy astronaut microbiome during extended missions.

Experimental research at the HIMAC is ideal to evaluate the response of a variety of commercially available probiotic microorganisms stored in pharmaceutical-type capsules or prepared individually to major parts of the galactic cosmic radiation.

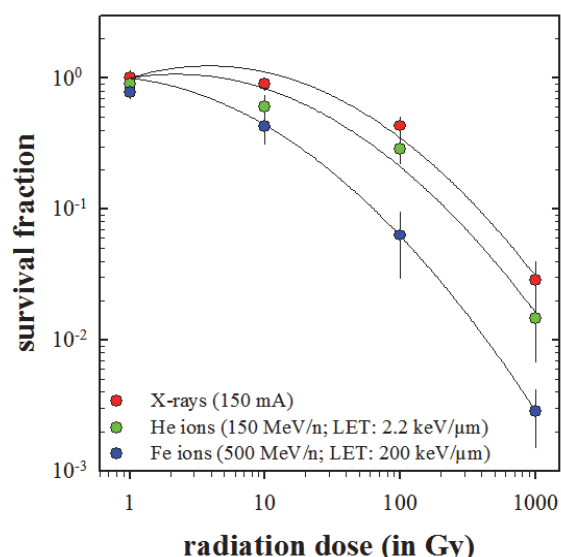


Fig. 2 Cell survival of X-ray and heavy ion irradiated multi-strain Bio-Kult® capsules containing 14 different probiotic strains. Vitality was determined by strain-specific cultivation methods incl. plate CFU counts and metabolic activity (substrate utilization; **Fig. 3**).

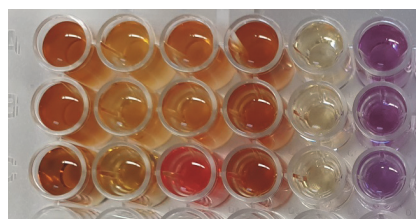


Fig. 3 Metabolic screening – changes in the substrate utilization (based on redox-reaction) of irradiated probiotic cells.

Expected results of the heavy ion irradiations

The long-term impact on crew health by extended spaceflights beyond the Low Earth Orbit (LEO) remains unclear. Yet, research aboard the ISS suggests that dysbiosis will be a major consideration for astronaut health for long duration spaceflights. **Using a multidisciplinary approach of radiation biology, microbiology, and molecular biology methodology will help to close this knowledge gap.** With the proposed research, it will be able to contribute to spaceflight by "what impact has space radiation on gut-associated, probiotic microorganisms?" Because future deep space exploration to the Moon, or to Mars, is a goal, it is essential to establish measures to combat immune system suppression.

Future experiments testing HZE particle irradiation with particles carrying energies are needed to analyze the transcriptional changes caused by radiation damage and to "probiotic benefit(s)".

^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

Study on the structure of DNA damage induced by heavy ion beam and the structure of track ends
(19J433)

中野敏彰^a, 赤松憲^a, 鹿園直哉^a, 森林健悟^a, 小林正規^b, 奥平修^b, 平山亮一^c

T. Nakano, K. Akamatu, N. Shikazono, K. Moribayashi, M. Kobayashi, S. Okuhira, R. Hirayama

Abstracts

Ionizing radiation causes ionization and excitation along its track. Therefore, when ionizing radiation hits DNA, it generates a locally multiply damaged site in DNA. This type of damage is called clustered DNA damage. Clustered DNA damage is comprised of DNA single or double-strand breaks (SSB or DSB), and inter-strand crosslink lesion (ICL), and a combination of SSB and Base damage (BD), or a combination of BD and BD, within one or two helical turns of DNA. However, the information on the structural complexity, repair ability, and biological consequences of clustered DNA damage remains very limited, since there is a lack of an experimental method to analyze the complexity of clustered DNA damage. So, we focus on the problem of the characterization and repair mechanisms of complex clustered damage by heavy ionizing radiation.

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 ヘルカルターンに 2 つ以上の損傷が存在する) や 2 本鎖切断 (DSB、クラスター損傷の一種) が生じやすいとされているが、実際に放射線、特に重粒子線、で生じるクラスター損傷がどのように誘発されるのか、また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。

クラスター損傷の実体を明らかにするためには、まず損傷構造、特にクラスター損傷部位の構造を調べるための方法を開発する必要がある。我々はすでに、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を利用した方法により、損傷のひとつである塩基欠損部位 (AP) の局在性を調べる方法を開発し、乾燥 DNA 薄膜試料 (厚み: 約 1 μm) において炭素イオンビーム (高崎 TIARA, 4.4 MeV, LET: 760 keV/μm) では、近接した AP がトラック内に生じることを見出している (赤松ら, Radiat. Res. 2015)。FRET とは 2 つの蛍光分子等の間で生じるエネルギー移動現象のひとつであり、そのエネ

ルギー移動の最大距離は 10 nm 程度で、クラスター DNA 損傷の定義域と一致する。本分析法により、AP のクラスター損傷に関して、その「損傷間平均距離」が得られる。しかしながら、これまで行ってきた異分子間 (hetero-) FRET は、実験の煩雑さ、感度などに問題があったことから同種分子間 (homo-) FRET 法を新たに開発した。同じ損傷を標識する場合は homo-FRET のほうが有利なので、現在は homo-FRET を中心に研究を行っている。

また、もう一つの方法として AFM (原子間力顕微鏡) によるクラスター損傷の「可視化」を行う。方法はすでに確立しており、これまでにプラスミドに生じたクラスター損傷を AFM で可視化することにより、比較的 LET の低い X 線よりも高 LET である Fe 線の方がクラスター損傷の生成量が増加することを明らかにした。このことから、クラスター損傷は LET の増加に比例してクラスター損傷量も増加すると結論づけた。今後はこれらの解析方法を応用し、細胞から抽出した DNA に含まれるクラスター損傷を可視化、定量する。一方、クラスター損傷誘発機構に関しては、重粒子線の飛跡付近に極めて高いエネルギーが付与されることに強く関連することが予想されている。我々はこれまでに水をターゲットにして重粒子線照射によって生ずる個々の水分子イオンや二次電子の動きを精密にシミュレーションし、LET 増加に伴い水分子イオンにより二次電子は飛跡付近に捕獲されやすくなることを見出した。しかしながら、その実験的検証はできていない。重粒子線照射後水中で生じる音波の発生は局所的に付与されたエネルギー量に依存すると考えられる。本研究課題では、重粒子線飛跡付近のエネルギー付与に関する実験的知見を得るために、音波強度が LET にどのように依存するかを明らかにして、我々のシミュレーション結果の妥当性を調べる。

2. 昨年までに得られている結果

(1) 重粒子線によるクラスター DNA 損傷の実体解明

これまで HIMAC 利用実験 (Fe)、高崎 TIARA (He, C) 及び Co-60 ガンマ線 (京大複合原子力科学研究所) を用いて DNA 照射実験を行い、FRET により損傷局在性を調べてきた。なお DNA 試料には、乾燥 DNA 薄膜及び細胞模擬条件下 (0.2M Tris 溶液) を用いた。その結果以下のことが分かった。

- ① 低 LET 標準線源である Co-60 ガンマ線では、AP 損傷の分布は両試料ともほぼランダムであった。
- ② 重粒子線では、乾燥 DNA 薄膜の場合は LET 依存的にクラスター損傷が生じやすい傾向が見えたが、細胞模擬条件下では、乾燥 DNA 薄膜ほどの違いは見られなかった。

(2) 重粒子線による DSB 末端及び ICL (鎖間架橋) の特徴解明

放射線によって誘発される 2 本鎖切断 (DSB) は、修復され

なければ細胞死に直結することから、様々なタイプの DNA 損傷の中で最も重篤な損傷の一つであると考えられてきた。しかしながら放射線が生じた DNA 末端は同一ではなく、様々な切断面、もしくは切断面付近に他の損傷を含んでいる可能性が高いことを原子間力顕微鏡(AFM)で分析することにより明らかにしてきた。そこでこれらの鎖切断が線質によってどの様に構造変化するのか、またそれらの修復のされやすさ、また DNA 末端損傷構造の違いによる細胞致死への影響を検討する。一方で、放射線によって鎖切断以外にも、ICL(鎖間架橋)が生じていることは知られているが、これまでに同損傷の解析方法がなかったため影響が明らかにされてこなかった。そこで ICL の定量についてモデル DNA を用いて定量方法を確立している。今後、この定量方法を用い、放射線照射したプラスミドや細胞に生じた ICL の定量を行う。

3. 今年度の研究内容

(1)重粒子線によるクラスターDNA損傷の実体解明

高 LET 放射線によって生成されるクラスター損傷の実体を明らかにすることを目指し、そのために HIMAC の重粒子を使用する。

照射DNA試料としては、細胞内環境により近い状態(ラジカル消去能が細胞内と同等(Gulston, M., et.al., Nucleic Acids Res. 30(2002)3464など))にした水溶液を用いる。DNA水溶液照射は厚みが1、及び0.5mmのサンプルホルダーに試料を封入して行う。重粒子の種類としては、低LET線源(Co-60ガンマ線)との違いが期待できるFeでの照射を行う。

今年度は、クラスター損傷の一種、2本鎖切断DSBの複雑性をFRETを用いて分析・解析するため、まずDSB末端をもつDNAフラグメントを分取する方法の開発を行う。DNAにはpUC19(超らせん、form I)を用いる。放射線照射したDNA試料からアガロース電気泳動によって直鎖状DNA(form III)を分取する。

実験においては、赤松、中野がDNA試料を用意し、平山と共にHIMACにて照射を行う。

(2)重粒子線による飛跡末端構造(DSB)及び鎖間架橋(ICL)の特徴解明

重粒子線によって生じたDSBは修復が極めて困難と考えられているが、なぜ困難なのか不明である。その理由として、「DSB末端にさらに別の損傷が1つ以上ありそれが修復を妨げている」という仮説がある。そこで、この仮説を検証するために、DSBの末端構造の分析法の開発、及び重粒子線によって生じるDSB末端の特徴・構造の解明に取り組む。超らせん環状DNAの重粒子照射で生じる直鎖型DNAのDSB末端と、DSB末端を認識・結合するKu70/80ヘテロダイマーとの親和性を調べる。さらに、DSB末端付近の損傷塩基の種類と量を調べる。さらに、クラスター損傷の一種であるICLについても調べる。現在、その定量方法についてモデルICLを用いた系を用いて構築中である。その方法を重粒子線照射したDNAに適用する。

(3)重粒子線による音波・気泡測定

重粒子線飛跡付近のエネルギー付与に関する実験的な検証はこれまでほとんどなされていない。我々は重粒子が照射された時に圧力変化として発生することが予想される音波に着目している。今年度は、測定系を立ち上げる予定である。具体的には、ターゲットとする水を入れる水槽

を設計し、発生する音波を検出するためのPZT素子、プレアンプ、定電圧電源、オシロスコープ、解析用PC、またそれらをつなぐ同軸ケーブル、LANケーブルを準備し、測定を可能とする。一方、重粒子線が水中でエネルギー損失をする際、それが十分に大きい場合には周辺の水の温度が沸点を超えてマイクロバブルが発生することが考えられるが、その気泡測定においては、超音波診断装置を使う準備を進める。重粒子線照射実験においては、小林、奥平、鹿園、中野、森林が実験装置のセットアップを行い、平山と共に照射を行う。

4. 今年度の研究結果と解析結果

(1)重粒子線によるクラスターDNA損傷の実体解明

Form III の大量分取方法を確立した。現在ガンマ線照射物についてform III の分取を行っている。今年度はFe線照射を2つの線量(3.5、2.5kGy)を行ったが、まだform III の分取に至っていない(電気泳動分析によって両者ともform III が生成していることは確認済)。今後、モデルDNAを用いてFRETによってDSBの複雑性を調べる方法を確立し、Fe等の重粒子線によるDSBの特徴を、損傷局在性の観点から明らかにしていく予定である。

(2)重粒子線による飛跡末端構造(DSB)及び鎖間架橋(ICL)の特徴解明

前年度までに、放射線の線質に関わらず、線量増加とともにDSBが増加している事が明らかとなった。そこで線質の異なる放射線の照射に対して、DNA修復機構に影響があるか検討するため、放射線を照射したプラスミド(PUC19)とKu70/80の結合能を検討した。その結果、いずれの放射線により生じたDNA末端にもKu70、Ku80が結合する事を明らかにした。さらにこれらの結合の種類を調べた。その結果、低LETであるX線照射によるDSBはほぼ全てのKu70/80は弱い親和性によって結合しているのに対し、高LET放射線を照射したプラスミドのDNA末端には、弱い親和性で結合しているもののみでなく、一部は結合力の強い共有結合で結合しているものが存在する事が明らかとなった。今後、放射線を照射した細胞からDNAを精製し、これに含まれるKu70とKu80の解析を進める。

(3)重粒子線による音波・気泡測定

音波測定に関しては、測定系を立ち上げ、非照射の対照実験では、ノイズが少ない条件を見つけ出すことができた。一方、気泡測定においては、100μmあるいはそれ以下のサイズの微細なマイクロバブルまでリアルタイムの画像でモニターできることを確認した。2-3月のマシンタイムで重粒子照射時の音波・気泡測定を可能とする実験条件を確定させたいと考えている。

所属:

- a. 量研機構 量子生命
- b. 千葉工業大 惑星探査研究センター
- c. 放医研重粒子

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、鵜澤玲子^a、劉 翠華^a、武島嗣英^a、A. Paz^a、高田健太^b、松藤成弘^a、長谷川純崇^a
R. Hirayama^a, A. Uzawa^a, C. Liu^a, T. Takeshima^a, A. Paz^a, K. Takada^b, N. Matsufuji^a, S. Hasegawa^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 D₁₀ values were calculated from survival curves under oxic and hypoxic conditions, respectively. Under oxic and hypoxic conditions, we could not see the large difference of D₁₀ values in the all LET values. Furthermore, we could not also see the difference of contributions of OH radical mediated indirect action of heavy-ions.

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 値においても粒子種の違いにより生物効果が異なることも報告されている。そこで本課題は、前課題で利用した CHO 細胞を用いて、同一 LET における粒子種の違いが及ぼす感受性の相違について評価する。さらに、細胞致死における放射線の間接作用の寄与率を調べ、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

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。ただし、全ての LET、核種で繰り返し実験が終了してはいない。

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 ビームにおいて、3 つの粒子種の生物影響の違いを調べている。SOBP ビームは LET 指定が難しいため、6cm-SOBP 内の複数箇所での細胞生存率曲線を作成し、LET 依存的な RBE と OER の変化を求めた。

表 1 LET 値と粒子種

Dose-averaged LET (keV/μm)	粒子種と初期加速エネルギー (MeV/n)
55	C290, S490
90	C290, S490, Ar500
196	C290, Si490, Ar500, Fe500
438	Si490, Ar500, Fe500, Fe200

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

全ての LET、核種での繰り返し実験を行い、生存率のデータを取得した。また、細胞致死における OH ラジカルによる間接作用の寄与率を調べ、同一 LET 値における放射線感受性、放射線作用の寄与率の粒子種依存性について明らかにした。

実験②：SOBP ビームにおける粒子種依存性

無し

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曲線を作成し、LQ モデルから 10%細胞生存率（D₁₀）の値を求め、LET 依存性と粒子種依存性を図 1（Oxic）と図 2（Hypoxic）にまとめた。これらの結果から、照射時の酸素の度にかかわらず、粒子種依存性はどの LET 領域においても見られなかった。細胞致死に対する間接作用の寄与率を図 3 にまとめた。放射線感受性同様に細胞致死における間接作用の寄与率においても、粒子種依存性は見られなかった。低酸素下での実験は 2020 年度に実施する予定である。

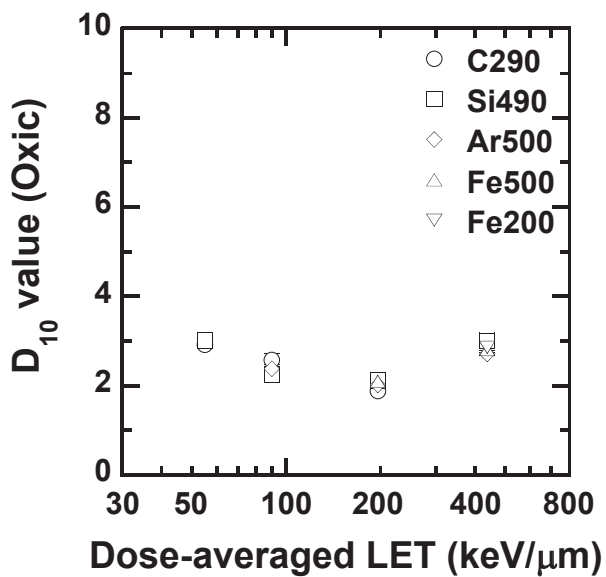


図 1. 大気下照射における CHO 細胞の 10%細胞生存率 (D_{10}) の LET 依存性と粒子種依存性。Mean \pm s.e.

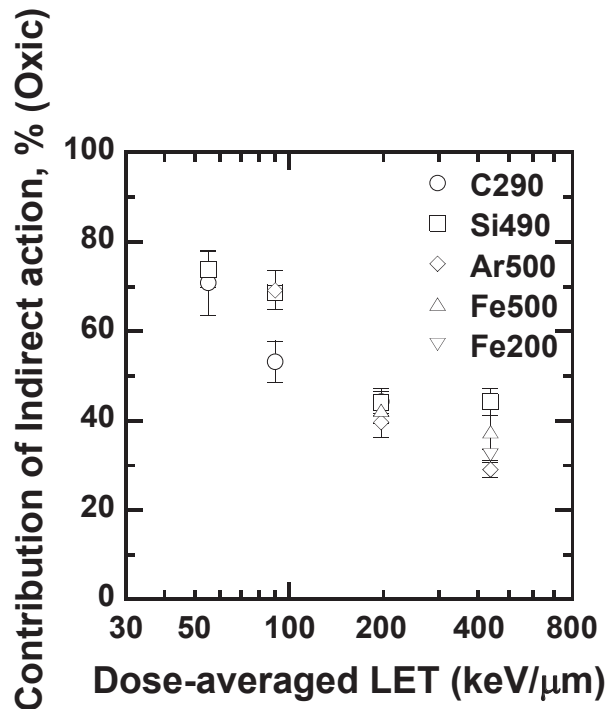


図 3. 大気下照射における CHO 細胞の細胞致死に対する間接作用の寄与率の LET 依存性と粒子種依存性。Mean \pm s.e

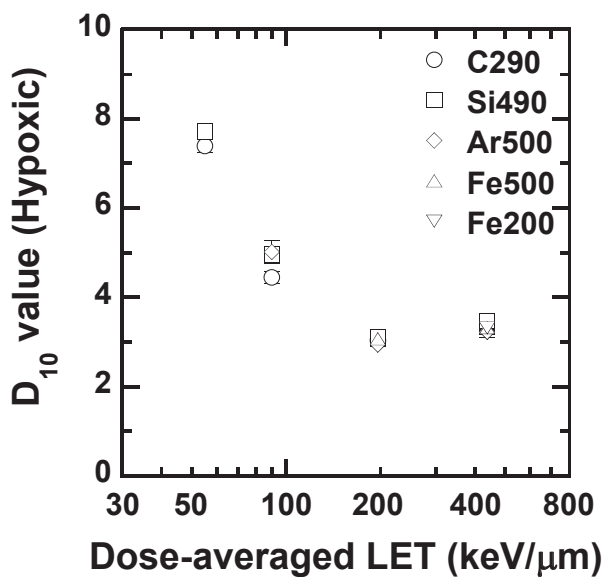


図 2. 低酸素下照射における CHO 細胞の 10%細胞生存率 (D_{10}) の LET 依存性と粒子種依存性。Mean \pm s.e.

a.量研・放医研 (NIRS, QST)
b.健科大 (GCHS)

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 new method to evaluate DNA lesions caused by low or high LET radiation using a polymerase chain reaction. We obtained the result that the efficiency of DNA synthesis decreased with increasing LET. It means that DNA lesions, in particularly double-strand breaks, affect the rate of DNA synthesizing reaction. This result shows the possibility that this method will be used to evaluate simultaneously the biological effects caused by various radiations with low or high LET.

1. 研究の目的とバックグラウンド

現在、がん治療をはじめとする医学応用や遺伝子資源の開発などの分野において、ガンマ線と比較して粒子線の有効性が明らかになっている。ガンマ線と比較して、粒子線が物質中を通過するとき、その飛跡に沿って密にイオン化を起し局所的にエネルギーを付与する。このため

細胞の生死および突然変異誘発にとって極めて重要となる DNA の損傷が、粒子線照射の場合、構造的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・突然変異率や核酸の代謝に関与する URA3 領域での突然変異スペクトルおよび全ゲノムシーケンス、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てきた。

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⁾。全ゲノムシーケンス解析の結果からは、2 塩基対以上の欠失/挿入変異が主に見られること、ヘリウム粒子線の場合、10 塩基以上の欠失変異がガンマ線と比較して多いことが示された。

実験 2) ポリメラーゼ反応を利用した DNA 損傷の評価：電離放射線を照射した DNA の損傷量を評価するために、照射した DNA を PCR の鋳型として、リアルタイム PCR 法を用い評価する手法を開発している。PCR 法の原理から、鋳型となる DNA に放射線照射による損傷があれば、ポリメラーゼ連鎖反応を阻害すると考え

られる。すなわち、ポリメラーゼ連鎖反応での DNA 合成効率から、鋳型として機能する未損傷の DNA 量を評価できると考えられる。この手法を応用し、実験 1)にて注目した出芽酵母 S288c 株の *URA3* 領域(804bp)の DNA 損傷量について、ガンマ線照射による基礎データを取得し、報告してきた³⁾。

3. 今年度の研究内容

実験 1) 出芽酵母細胞(S288c 株)をセルロースフィルター上に配置し、重粒子線がん治療装置(HIMAC)においてネオン粒子線(Total energy: 400 MeV, LET: 31 keV/ μ m)を照射した出芽酵母細胞について、5-FOAを含む選択培地を用いて、*URA3* 遺伝子の変異体(*ura3-*)を選択し、突然変異誘発率を得た。これまでに得られている LET : 13, 50 keV/ μ m の結果と比較した。図 1 に炭素およびネオン粒子線を照射した場合の *URA3* 突然変異誘発率を示す。炭素粒子線については LET の上昇に伴って *URA3* 突然変異誘発率が上昇し、かつ 100Gy で突然変異率が最大となる傾向がみられた。一方、ネオン粒子線については、LET が 13 keV/ μ m の炭素粒子線と比較して突然変異誘発率は低いことが示された。この結果は異なるエネルギーである高崎量子応用研究所 TIARA を利用して得られた我々の過去の研究結果の傾向とも一致した。

実験 2) DNA サンプル(出芽酵母 S288c 株の *URA3*領域 804bp)を TE 緩衝液に溶解したサンプル(DNA 濃度 1ng/ μ l)に対し、放射線医学総合研究所 HIMAC にて炭素粒子線 (290 MeV, LET : 13 keV/ μ m および 50 keV/ μ m)を照射した。サンプルの DNA を鋳型とし、リアルタイム PCR 解析装置 Mini Opticon (Bio-Rad)を用い、未損傷の鋳型 DNA の量を評価した。結果を図 2 に示す。吸収線量の上昇に伴い、未損傷の鋳型 DNA 量が減少することが示された。また LET が 13 keV/ μ m の炭素粒子線と比較して 75 keV/ μ m の炭素粒子線の場合は、傾向として未損傷の鋳型 DNA 量が減少することが示された。しかしながら誤差が大きく、年度内に再現性の確認を行う計画である。

[1] J. A. Sikorsky, et al., Biochem. Biophys. Res.

Comm., 355, 431–437 (2007)

[2] Y. Matuo, et, *Mutation Research*, 602, 7-13 (2006)

[3] Y. Matuo, et al., *Journal of Radiation Protection and Research*, 41, 339-343. (2016).

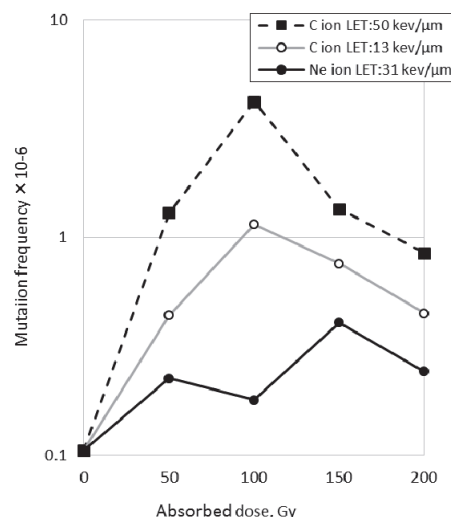


図 1 炭素重粒子線およびネオン粒子線を照射した場合の *URA3* 突然変異誘発率

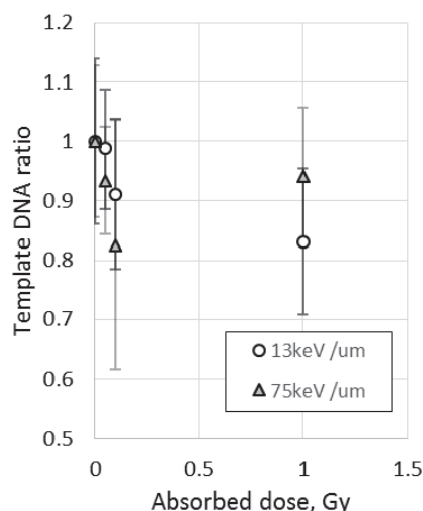


図2 PCR 解析による炭素重粒子線(LET:13 および 75keV/ μ m)を照射した場合の *URA3* DNA の鋳型損傷率

- 福井大学 学術研究院工学系部門 原子力安全工学分野
- 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター
- 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, 中野敏彰^b, 平山亮一^c, 鶴澤玲子^c
H. Ide^a, M. Tsuda^a, T. Nakano^b, R., Hirayama^c, and A. Uzawa^c

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 yields 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. The human lymphoblastoid TK6 cells provide large collection of isogenic DNA-repair deficient clones (TK6 mutant library). X-rays and heavy-ion beams produced more DPCs in hypoxic tumor cells than in normoxic tumors. Our purpose is to find the genes involved in the repair of DPCs by comparing the sensitivity to X-ray and Fe-ion beams between hypoxic and normoxic conditions. In this report, we describe an efficient method for evaluation of the sensitivity under hypoxic and normoxic conditions using isogenic TK6 mutant clones.

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。

これまで, ゲノム編集を用いてヒト TK6 細胞の遺伝子破壊やその表現型解析を行なわれてきた。DNA 修復に関わる遺伝子を欠損したミュータント細胞を 40 種作製してきた (TK6 ミュータントライブラリー)。一つの親株から多数の遺伝子欠損細胞を作製しているので, 効率よく分子間機能的相互作用を網羅的に解析できる。

本研究では, DPC の修復に関与する遺伝子を, TK6 ミュータントライブラリーを用いて同定する。また, 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

TK6 細胞を用いて低酸素状態を作るために、キャップのついたチューブに 7.0×10^6 cells/ml の細胞濃度で、1 時間 37°C で培養し、酸素を消費させた。常酸素および低酸素状態にした野生型 TK6 または SPRTN 遺伝子破壊細胞を X 線または鉄イオン線で照射し、感受性をメチルセルロースを用いたコロニー形成法で評価した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

野生型細胞の低酸素状態での X 線に対する感受性は、常酸素状態に比べて耐性となった (10% 致死線量で OER=2) (図 1A)。これは、一般的な値に近いので、この培養条件で低酸素 (酸素濃度が 1% 以下) 状態を作り出せることが分かった。

この条件で、野生型細胞の鉄イオン線照射を行なった。その結果、常酸素および低酸素状態で感受性にほとんど差が見られなかった (図 1B)。これは、LET が高い炭素イオン線や鉄イオン線は、LET が低い X 線よりも酸素効果を受けにくいためと考えた。

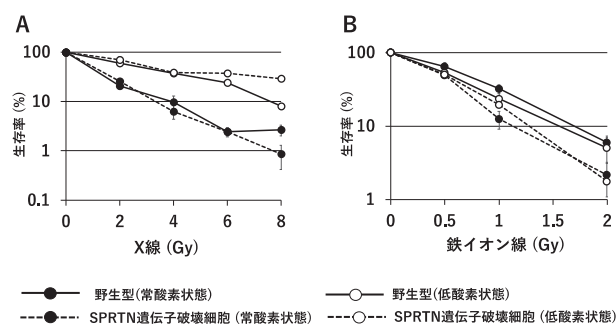


図 1: X 線(A), および鉄イオン線(B)に対する野生型 TK6 細胞と SPRTN 遺伝子破壊細胞の感受性試験

近年、DPC を除去する酵素 SPRTN が同定された。この酵素に相当する遺伝子を欠損した細胞を作製し、野生型細胞と同様に常酸素条件と低酸素条件で X 線または鉄イオン線を照射した。その結果、SPRTN 遺伝子破壊細胞は、照射時の酸素濃度に関わらず鉄イオン線に対して感受性を示した (図 1B)。この結果は、SPRTN が重粒子線特異的に作られる DNA 損傷の修復に関係することを示唆するが、酸素濃度に依存しない DNA 損傷である可能性がある。今後、SPRTN がどのような DNA 損傷をターゲットに修復を行なっているのか解明していきたい。また、TK6 ミュータントライブラリーを用いて、照射時の酸素濃度によって、感受性が変化する遺伝子を調べる。

^a 広島大学大学院統合生命科学研究科

^b QST 関西光科学研究所量子科学研究部

^c QST 放医研重粒子線治療研究部

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, 西原昌宏^b, 富永晃好^c, 水田大輝^d, 宮原平^e, 櫛田和花奈^f, 肥塚崇男^g

T. Shimokawa^a, M. Nishihara^b, A. Tominaga^c, D. Mizuta^d, T. Miyahara^e, W. Kushida^f, T. Koeduka^g

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, six collaborative groups have joined this project and we have irradiated 35 samples including seeds, grafts, algae and fungi.

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 3 回(Fe 500MeV/u x2, Ar 500MeV/u)、後期 7 回 (Fe 500MeV/u x2 回, Ar 500MeV/u, Ne 400MeV/u, Si 400MeV/u, C 290MeV/u x2)の利用時間の配分を受けた。ただし前期の Fe 一回は気象条件が合わずサンプルが調製できなかったためキャンセルをした。さらに 2 月以降の照射分 (Ar, Si, C, Fe) については、報告時点では照射が終わっていない。

報告書提出時点までで、6 名の課題分担者（共著者）より送られてきた 35 サンプル（種子 50、培養個体 3、藍藻類 3、菌類 3）に対し、BF=0 で 1-600Gy 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

本年度はマシンタイムの約半数(40%)が 2 月下旬以降の実験であり、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、4 グループにより行われた。昨年度より継続して実施している静岡大 徳永らからは、ミヤコグサ種子への照射実験の結果が報告された。Ne, Ar, Fe の 3 核種で行われた実験結果は、廣瀬らにより報告された結果と同様の線質 (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。さらにガーベラとコマツナの変異率に関する報告もされたが、形態変異率の評価結果では、明確な線量または LET 依存性は認められなかった。今年度より参加した 3 グループである山口大 肥塚らからはバジル種子の、日本大の水田らからはトルコギキョウ

種子の、千葉大の宮原らからはニンジン種子での生存率について報告があった。どの実験報告においても対象による感受性の違いはあっても明確な線量依存性が認められている。

藻類、菌類を対象とした照射実験は、昨年に引き続き岩手生工研の西原らと新たに静岡大の富永らと早稲田大学の櫛田らによって実施された。富永らからは根粒菌の変異株取得が報告されている。櫛田らによる報告では、シアノバクテリアの粒子線感受性が生存率約 50%までは線量依存性が認められるが、それ以降は照射線量を上げても生存率がほとんど変化しないことを複数の核種の実験で示した。

例年行っている穂木を対象とした照射実験は、今年度は 2 月以降に集中して行う予定である。昨年度以前に行った照射については生育状況の報告がされている。

一昨年より運用を始めた FileMaker による実施記録の管理システムは、利便性向上を目指して引き続き改良をすすめている。

-
- a. 量研機構・放医研・物理工学部
 - b. 岩手生物工学研究センター・園芸資源研究部
 - c. 静岡大学・農学部・地域フィールド科学教育研究センター
 - d. 日本大学・生物資源科学部
 - e. 千葉大学大学院・園芸学研究科
 - f. 早稲田大学大学院・先進理工学研究科・電気情報生命専攻
 - g. 山口大学大学院・創成科学研究科

重粒子線照射による農産物の突然変異育種に関する研究
Study on the effect of the heavy ion irradiation to agricultural products
with NIRS-HIMAC

(19J502)

西原昌宏^a、根本圭一郎^a、坂本裕一^a、小田島雅^b、佐々木忍^b、小澤傑^b、内藤善美^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. Sasaki, S. Ozawa, Z. Naito,
T. Asakawa, M. Sasaki, T. Shimokawa

Abstract

Pollen of five Japanese gentian lines was irradiated with C ion beam at doses, 25, 50, 100 and 200 Gy. They were used for pollination and M₁ seeds were harvested. M₂ seeds were also obtained from M₁ plants grown previously. Pink-flowered gentian mutant lines (previously obtained from C irradiation), haploid lines and cv. Albireo previously-irradiated with C and Ne ion beam, were propagated and phenotypic changes were valuated. As the result, two double-flowered lines from cv. Albireo and one line with few petal green spots from a haploid line were obtained. Cuttings of three blueberry cultivars were exposed to Fe and Si ion beam at doses from 4 to 40 Gy. They were planted for rooting and the length of each newly extended branch was measured. Growth was repressed over 8 Gy Fe and 20 Gy Si ion irradiation, respectively. 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 222 mycelia were isolated from irradiated fruiting bodies by regeneration of hyphae from fruiting body tissue.

1. 研究の目的とバックグラウンド

突然変異体は作物育種の素材となるだけでなく、遺伝子の機能解析といった植物科学の研究にとっても有効である。現在までに、人工的に突然変異体を作出する手法は多数、考案され実用利用されているが、特に、自然界に突然変異系統が少なく、また育種に時間がかかる作物にとって、効率的な突然変異育種技術の確立は重要である。中でも、近年、育種に利用されるようになった重イオンビームはX線やγ線と比較して、変異の誘起率が高い、変異スペクトルが広い、キメラが出に

くい、といった育種において利点が多いことが示唆されている。そこで、我々の研究グループでは過去6年間にわたって、育種に時間がかかる多年生作物(リンドウ、リンゴ)、実施例の少ないきのこ類(シイタケ)について、HIMACを用いた重イオンビーム照射による生物影響評価の研究を進めてきた。本研究では材料として、リンドウ、リンゴ、シイタケに加えて、ブルーベリー、ヤマブドウ等の地域特産果樹への照射も行い、各種イオンビームを照射した場合の農産物の生物影響と変異誘起率を確認し、イオンビーム育種の総合的理解を進めることを目的とする。

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、リンドウ培養物葉片からの再分化に及ぼすNeとC照射の影響評価を行った。さらに、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、栽培を継続し、M₂種子を得た。また、リンゴ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。さらに、リンゴについては品種を増やしてFeイオンによる照射を実施した。シイタケにおいては、子実体(SR-1株、H600株)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 MONOΦ10 (BF=0, LET 計算値: 13 keV/μm) を用いて C 25,50,100, 200 Gy 及となるように照射を行い、交配に用いた。一方、これまで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。昨年度、品種アルビレオに C, Ne 照射を行った培養物の葉からの再分化した個体を温室に馴化し、栽培評価を行った。

・ブルーベリーについては3品種の穂木を照射材料として用いた。長さ 10cm の穂木に対し、Fe 500 MeV/u MONOΦ10 (BF=0, LET 計算値: 185 keV/μm) を用いて 4, 8, 12, 16, 20 Gy となるように照射し、Si 490 MeV/u MONOΦ10 (BF=0, LET 計算値: 54 keV/μm) を用いて 5, 10, 20, 30, 40 Gy となるように照射した。照射後の穂木を挿し木によって育成し、新梢の長さを測定することによって生育の評価を行った。

・シイタケ子実体 (SR-1 株、H600 株) に鉄イオン (175Gy, 450Gy) 照射を行なった。

4. 今年度の解析結果

昨年までに照射したリンドウ花粉交配系統については、M₂ 世代まで育成し、圃場で栽培中である。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、M₂ 世代での特性評価を行う予定である。昨年度、C (7-10Gy) の再照射を実施した Bzc-1 ピンク花変異体及び C (1~5Gy) を照射した半数体リンドウ培養物については、増殖し経過観察を行なったが、特に変異形質は見られなかった。一方、品種アルビレオにおいて、Ne (3,5,6,7,8,9,12Gy)、C (5,8,10,12,15,20Gy) を照射し再分化した個体の中に、花が大きく、八重咲き形質を示す系統が2系統、Ne 9Gy と 12Gy 照射区で得られた。1系統は枯死したが、現在、1系統について増殖中であり、来年度、形質の安定性、遺伝子解析を実施予定である。また、これまでの C 照射区の中から系統 Bzc-1 において、花卉緑色斑点の少ない系統が1系統得られた。

・ブルーベリーについては、育成7ヶ月経過時点で新梢の長さを測定した。結果、Si 照射区においては 20Gy 以上、Fe 照射区では 8Gy 以上の照射強度で極端な生育阻害が観察された (Fig. 1)。来年度以降も養成し、形質の顕著な変異などについても評価する予定である。

・リンゴについてはこれまで照射した個体を圃場において栽培し、継続観察中であるが、いびつな果実やサビ果などが得られている。

・シイタケについては照射した子実体を寒天培地に移植し、再生した菌糸を回収した。得られた菌糸は SR-1 株が 130 株、(175Gy:80, 450Gy:50)

H600 株が 92 株 (175Gy:55, 450Gy:37) であった。順次子実体の形状などの表現型を解析する予定である。また、昨年度までに照射した菌株についての詳細解析を進めている。傘の形態に異常が生じた変異株について遺伝学的な解析を進めている。プロトプラスト化による脱二核化株を単離したところ、通常では核型が A40B40 もしくは A8B8 型となるはずが、得られた脱二核化株ではほとんどの株が A40B8 型となっていることが明らかになった (Fig. 2)。そこで SR-1pp8 株および SR-1pp40 株との交配を行なったところ、全ての株がどちらとも交配しなかった。通常であれば全ての株がどちらかと交配するはずであることから、交配型因子に変異が生じ、その結果として傘形成に異常が生じている可能性が示唆された。その可能性について検証するために、現在脱二核化株のゲノム解読を進めている。

栄養要求性の菌株を探索するために、最小培地 (MM 培地) で生育しない菌株の選抜を進めている。その結果、1 株 MM 培地で生育しない菌株を選抜することができた。本菌株を MM 培地に各種アミノ酸 (トリプトファン、ロイシン、アルギニン、ヒスチジン、メチオニン) を添加した培地に移植したが、菌糸伸長は認められなかった。そこで、本菌株についてもゲノム解読を進めている。

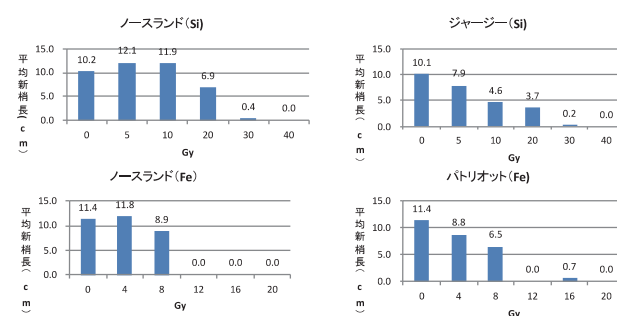


Fig. 1 ブルーベリー照射個体の平均新梢長
照射 3/18-19 挿し木 4月5日 測定 11月29日

Fe2 175G SR-1F 14-1(傘開かない)脱二核化 交配型確認

Sample
左:A因子
右:B因子

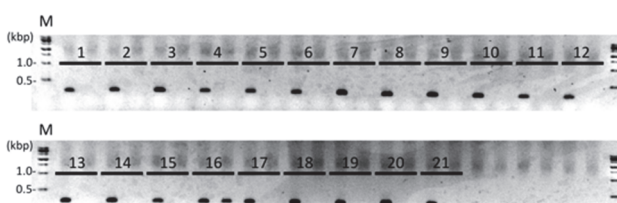


Fig. 2 傘形成に異常を生じた株の脱二核化株の交配型の解析。両因子ともバンドが出ると 40 型、出ないと 8 型 (16 の A40B40 以外は A40B8 型)

^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。当初、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 としたが、今年度はテストとして鉄イオンビーム照射 (Fe500) も行なった。これまで同様、根のダメージを避けるため、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、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 法を用いた 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、一個体内の地上部 (葉) と根のパターン検出を行い地上部のみに変異がおき

ている事を確認した。また、503 と共に 501 とした矮性系統も選抜し観察・維持を進めている。

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。これまでにアルビノ分離系統は単離しており、今年度はアルビノ自体と親を同じ非アルビノ体を分けて多型解析を行った。

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（図1左・中央）やトゲの枝化が観察されており（図1右）、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 と共に矮性系統として選抜された 501 では、根と照射野由来の地上部の葉においてフロサイトメトリー分析により倍加が示唆されており、複数の枝からの葉でも同じ結果が得られた。

イネ科植物：アルビノ分離のあったプールからアルビノ自体の解析を行う際、多型パ

ンドが検出されるがアルビノを除いた緑色植物体から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

葉形やトゲに形態の違いが認められシキキツ照射体 503 系統は、引き続き栽培・形態調査を行う。501 では、倍数性に関し染色体を含めた分析を進める。両系統とも花器・果実形成を目指す。イネでは多型解析を進めてきたが挿入・欠失などの変異領域は見つかっておらず、栄養繁殖作物と同様の DNA 多型パターン検出には塩基配列解読等のアプローチが必要と考える。

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 Breeding31: 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 選矮性・葉形変異（左・中央：尖形葉から凹形葉及びトゲの枝化（右：矢印）を示す系統
接ぎ木増殖を行い、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)

三柴瞳^a、沼寄佳奈子^a、飯野友実^a、矢野裕聖^a、下川卓志^b、高橋美智子^a
H. Mishiba, K. Numazaki, T. Iino, Y. Yano, 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. One Ni tolerant lines were screened from the Ne400 60Gy irradiated *Arabidopsis thaliana* in this study. In addition, we researched the suitable condition for irradiation of rice (cv. Koshihikari) under Fe-deficient condition.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々はこれまでに、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クロース濃度を高めた培地によりアントシアニン合成を誘導した状態で重イオンビームを照射することで、これまでにない花色の変異体を高い効率で得ることができるという新手法が報告された (Hase et al. 2010)。これはアントシアニン合成系の遺伝子発現系が働いている条件下で照射することで、アントシアニン合成に関連した遺伝子の発現系に効率よく変異導入が行われたことを示唆した。

本研究ではこの方法を植物栄養学分野に応用し、栄養過剰ストレスまたは栄養欠乏ストレス条件下で各栄養ストレスに応答する遺伝子群の発現系に高い効率で変異を導入する。これにより各栄養ストレス耐性に寄与する遺伝子の発現が強化された植物を作出する。

2. 昨年度までに得られている結果

(1) シロイヌナズナ実生への Ne400 照射

以前の研究課題において得られたニッケル過剰耐性変異体は全て、ニッケル過剰培地で生育させた実生に Ne400 を 60Gy 照射した区のみから選抜された。そこで、2018 II 期の照射実験では、ニッケル過剰条件に関しての照射条件を Ne400 60Gy に絞り、新たに変異系統群を作成した。

(2) イネ実生への Ne400 照射

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 (日本晴) (図 1) への Ne400 照射条件を検討した。その結果、草丈に基づく生育度からは鉄欠乏条件下のイネ実生への Ne400 の照射適線量は 25~40Gy であることが示唆された (図 2)。しかしながら、収穫後の穂重からは鉄欠乏条件下のイネ実生への Ne400 の照射適線量は 15~30Gy であることが示唆された。

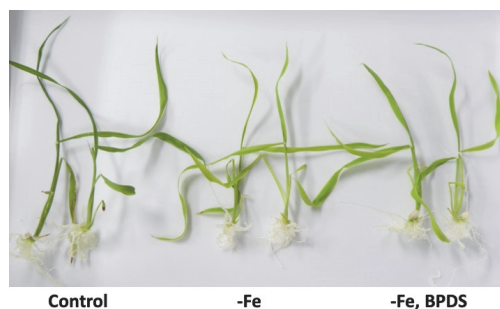


図 1. 鉄欠乏のイネ実生 (右側 4 個体)

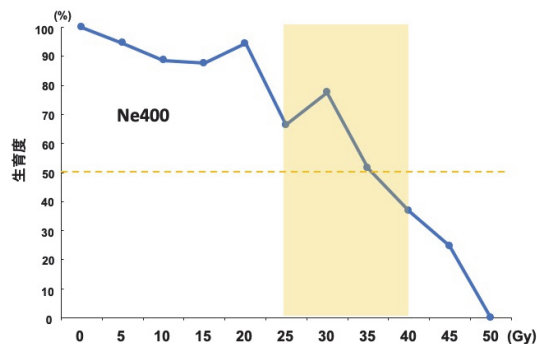


図 2. 鉄欠乏イネ実生 (日本晴) に Ne400 照射したイネの生育度

3. 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 と Koshihikari) を材料に、重イオンビーム (ネオン: Ne400 MONOΦ10、鉄: Fe500 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 Ne60Gy 照射を行って得た変異体群の選抜を行った。コシヒカリを用いた鉄欠乏条件下におけるイネ実生への Ne400 照射条件の再検討と得られた変異体群の選抜を行った。また、コシヒカリ種子を用いた Fe500 照射条件の再検討を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

(1) シロイヌナズナ実生への Ne400 照射

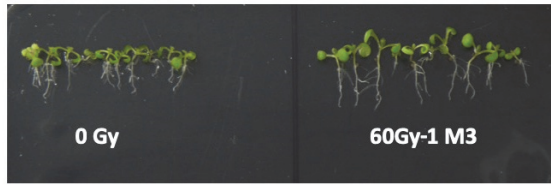


図 3. Ni 過剰条件下で生育したナズナ(播種後9日目)
0Gy : WT、60Gy-1 M3 : Ne60Gy 照射変異体

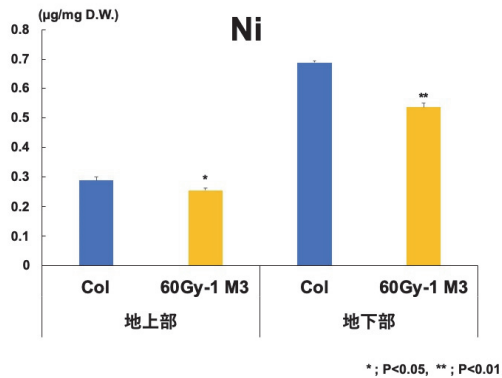


図 4. 地上部と地下部の Ni 濃度

2018 II 期の照射実験で得られた変異系統群を用いて、ニッケル過剰耐性系統を選抜した結果、新たに Ni 過剰耐性変異体が選抜された(図 3)。この変異体 60Gy-1 は地上部と地下部の Ni 濃度が有意に低いことがわかった(図 4)。

(2) イネ実生への Ne400 照射

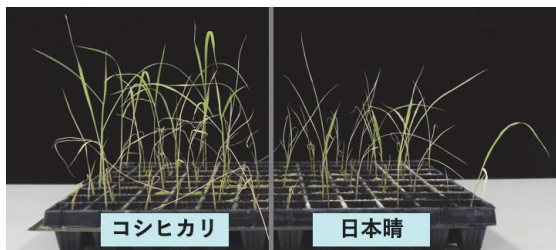


図 5. アルカリ土壌による鉄欠乏耐性検定

2018 II 期の照射実験で得た日本晴変異系統群について鉄欠乏耐性系統の選抜を行うために行った予備実験で、コシヒカリの方が日本晴より鉄欠乏に耐性であることが示唆された(図 5)。このためコシヒカリを用いることにより、より美味しく、より鉄欠乏に強いイネの作出が期待される。そこで今年度の照射実験において、コシヒカリを用いて照射適線量の再検討を行った。その結果、鉄欠乏ストレス条件下で照射した実生と通常条件下で照射した実生の生育(草丈)に差は見られず、20Gy~30Gy が適線量と考えられた(図 6)。現在、作出した変異系統群を用いてアルカリ土壌による鉄欠乏耐性系統の選抜を行っている。その結果、これまでに日本晴とコシヒカリの両品種で複数の耐性系統が選抜されている。図 7 に耐性系統の例を示す。

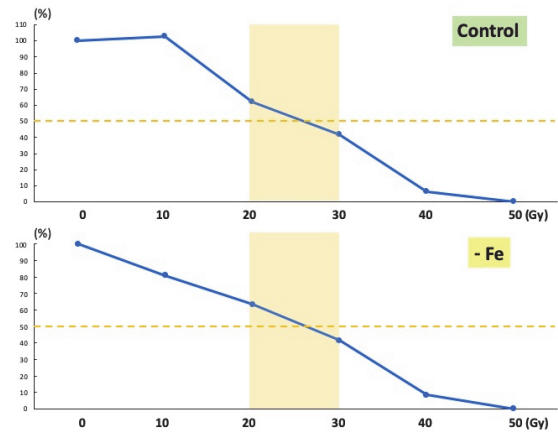


図 6. Ne400 照射量と生育度(コシヒカリ)



図 7. アルカリ土壌を用いた鉄欠乏耐性系統選抜 4 週間後の植物(左: 日本晴(0Gy)と変異体 M1、右: コシヒカリ(0Gy)と変異体 M1)

(3) イネ種子への Fe500 照射

以前の研究課題においてイネ種子(日本晴)への Fe500 の照射条件はすでに検討しており、40~60Gy と推察されていた。今年度の照射実験において、コシヒカリ種子を用いて照射条件を再検討した。その結果、20Gy 以上でコシヒカリが日本晴より生育度が高く、コシヒカリでは 30~50Gy、日本晴では 10~30Gy が適線量であることがわかった(図 8)。

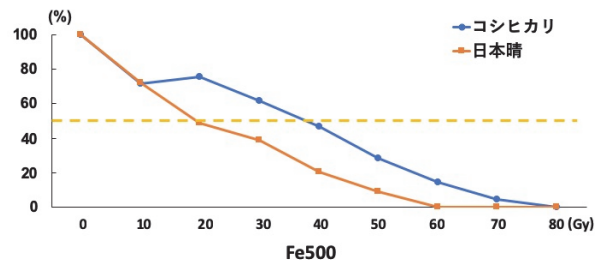


図 8. Fe500 種子照射イネの生育度

参考文献

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

- a. 宇都宮大学農学部 ; Utsunomiya University, Fac. of Agriculture
b. 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 (19H005)

米内俊祐、浦郷由佳ⁱ、大田朝宏ⁱ、兼松伸幸、菊田駿ⁱⁱ、古場裕介、坂間誠、佐野大河ⁱⁱ、

袖山梨花子ⁱⁱⁱ、福田茂一、村田将ⁱⁱ、松藤成弘、松本真之介、水島康太^{ほか}

S. Yonai, Y. Uragoⁱ, T. Ohtaⁱ, N. Kanematsu, Y. Koba, M. Sakama, M. Sanoⁱⁱ.

R. Sodeyamaⁱⁱⁱ, S. Fukuda, S. Murataⁱⁱ, N. Matsufuji, S. Matsumoto, K. Mizushima *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. Measurement of secondary neutron dose in the treatment room and experimental study on monitoring system of clinical beam purity in multiple-ion beam operation were 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

- ・ in-vivo 線量計の開発
- ・ ミニビーム照射野形成実験
- ・ 線質評価システムの開発 など

3. 今年度の研究内容と成果

【円筒形電離箱の実効中心の評価】

外部放射線治療における水吸収線量の標準計測法に関連して、円筒形電離箱 (Farmer chamber: PTW30001) の炭素線場における実効中心を実験的に評価した。円筒形電離箱はその幾何学形状のため、実効中心が測定する線質に依存する。しかし、昨年度まで、様々な炭素線エネルギーおよびSOBP幅を用いて評価した結果、炭素線治療の基準点 (SOBP 中心) では依存性が観測されなかった。このため、本年度はビーム条件を炭素290MeV/u、SOBP幅: 60mmに限定し、評価精度の向上を目的とした。

円筒型電離箱の実効中心は、実効中心が明確に決定される平行平板形電離箱 (空洞内前面の中心) で測定した深部線量分布との深さ方向の差から算出した。Fig.1に算出結果を他の研究の結果と共に示す。炭素線に対する円筒型電離箱の実効中心の値は、幾何学的中心から $(0.73 \pm 0.01) \times (\text{空洞半径} : R)$ 線源側であった。不確かさは、各深部線量分布の不確かさと、フィッティングパラメータの不確かさの合成標準不確かさとして算出した。過去12回の実験による結果の不確かさは0.04 mm ($=0.01R$)であり、目標とされていた0.1 mmの精度を達成することができた。

【炭素線及びマルチオン照射における治療室内中性子線量測定】

炭素線治療における患者の医療被ばくの原因となる2次中性子について、治療室内の周辺線量当量: $H^*(10)$ 分布を高エネルギー用レムカウンター:

WENDI-II を用いて測定した。二次中性子の線量は照射方法やターゲットに依存するビーム条件により異なるが、本年度は QST 病院で現在、治療に用いている Energy scan (ES) 法を対象とし、過去の論文と同一のターゲットを仮定し評価した。

Fig.2 に結果の一例を示す。図からわかるように、ES 法は他の方法で生じる中性子線量に比べて低く、RS 法の 60%、HS 法の 80% 程度であった。

また、QST 量子メスプロジェクトに関連して、マルチイオン照射における中性子 $H^*(10)$ 分布の測定も実施している。

【イオンビームの新しい純度監視方法に関する実験的検証】

加速器のマルチイオン運転では、1 台のイオン源から 4 つのイオン種 (He^{2+} , C^{2+} , O^{3+} , Ne^{4+}) を供給することを計画しているが、 He^{2+} には C^{6+} などの不純物が分離されずに混ざりやすく、線量精度を担保するためには治療ビームの“純度”を監視する必要があるに生じる。本研究では、直列に配置した 2 種類の検出器 (電離箱とファラデーカップ) を用いる、新しいイオンビームの純度監視方法を提案し、その実用性を実験的に検証した。

80~250MeV/u の 4 種 (He^{2+} , C^{6+} , O^{8+} , Ne^{10+}) のイオンビームを提案方法で測定し、計算式から導いた予想値と良く一致する結果を得られることを確認した (Fig.3)。また、 He^{2+} ビームに不純物が混入した場合の出力変化を実験結果から算出、0.4% 程度の不純物までは安定に検知できることがわかった。

今年度はこの他ミニビーム照射野形成実験、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量・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、スキャニングビームにおける時間微分線量の測定に関する研究などを実施した。

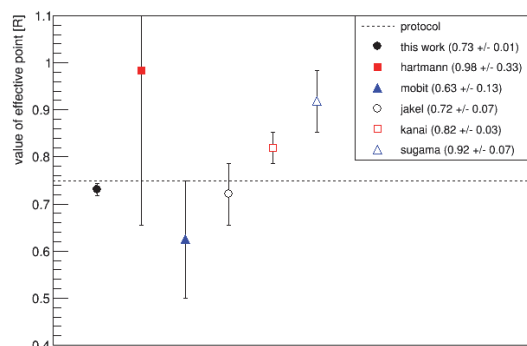


Fig. 1 PTW30001 電離箱の実効中心評価値の比較

G. H. Hartmann et al., Phys. Med. Biol. 44, 1193-1206, (1999).

P. N. Mobit et al., Med. Phys. 27, 2780-2787, (2000).

O. Jäkel et al., Phys. Med. Biol. 45, 599-607, (2000).

T Kanai et al., Phys. Med. Biol. 49, 771-781, (2004).

Y. Sugama et al., Med. Phys. 42, 3892-3895, (2015).

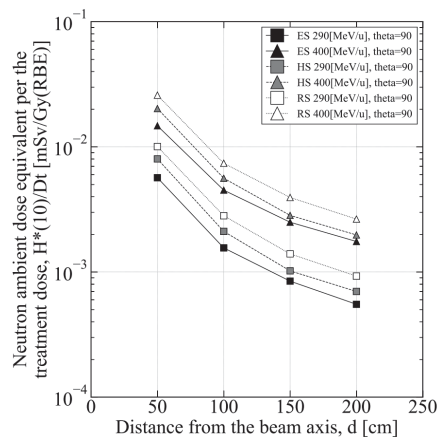


Fig. 2 ビーム軸から 90 度方向の中性子周辺線量当量分布

(ES, HS, RS は飛程変調法を表し、それぞれ、Energy scan, Hybrid scan, Range-shifter scan を意味する。)

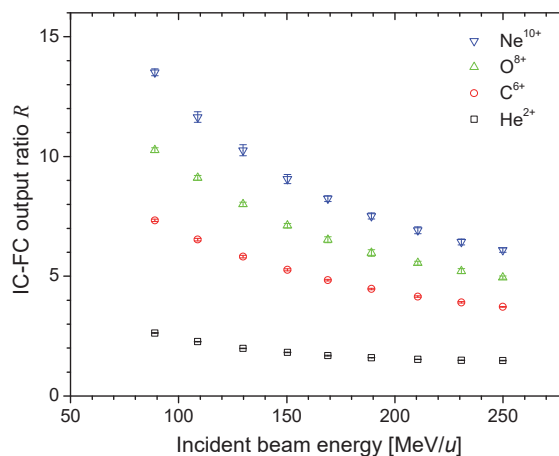


Fig. 3 イオン種に対する電離箱とファラデーカップの出力比測定結果

放医研、i 首都大学東京、ii 千葉大、iii 東邦大

がん治療用加速器の総合的研究 Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy (19H028)

岩田佳之、稲庭 拓、佐藤眞二、水島康太、村松正幸、Lee Sung Hyun、阿部康志、坂田洞察、坂間誠、河野良介、鈴木雅雄、白井敏之

Y. Iwata, T. Inaniwa, S. Sato, K. Mizushima, M. Muramatsu, H. S. Lee, Y. Abe, D. Sakata, M. Sakama, R. Kono, M. Suzuki, and T. Shirai

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 rooms. 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。昨年度より、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）に関する基礎研究を続けている。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

昨年度は、主としてマルチイオン生成・加速に関する研究開発を行ってきた。HIMAC の 18GHz ECR イオン源を利用し、He、CO₂、並びに Ne の 3 種ガスをイオン源に導入し、4 種のイオンを生成した。ビーム試験の結果、4 種のイオンを生成・取り出し、1 分以内に次々と切り替え、後段の加速器で加速できることを実証した。また、シンクロトロンでは、全イオンに対して同一運転パターンで加速・取り出しを実証するとともに、イオン種毎に異なる静止質量の影響を補正する手法、並びに、イオン種弁別のモニタの開発を行った[3,4]。

3 今年度の研究成果

今年度は、主としてマルチイオン治療照射で使用するシンクロトロン運転パターンの整備

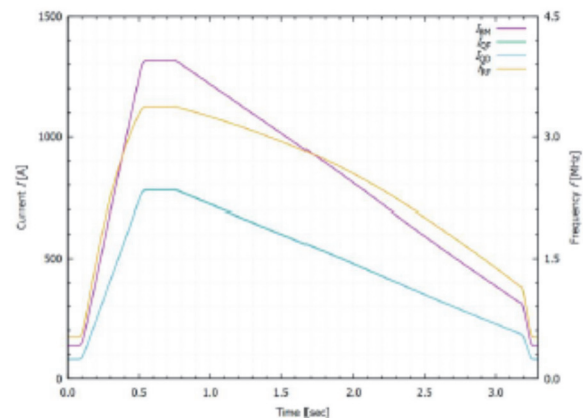


図1 シンクロトロンのユニバーサル運転パターン。

を行った。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。従って、シンクロトロンは全イオン種に対して同一運転パターン（ユニバーサ

表1 マルチイオン照射における主な運転パラメータ。

パラメータ	値
イオン種	⁴ He ²⁺ , ¹² C ⁶⁺ , ¹⁶ O ⁸⁺ , ²⁰ Ne ¹⁰⁺
入射エネルギー	6 MeV/u
出射エネルギー	He: 30–250 MeV/u C: 56–430 MeV/u O: 65–430 MeV/u Ne: 74–430 MeV/u
最大水中飛程	He: 38 cm, C: 30 cm O: 22 cm, Ne: 17 cm
水等価飛程間隔	(>250 MeV/u) C: 1.0–2.0 mm, O: 0.75–1.5 mm, Ne: 0.6–1.2 mm (≤250 MeV/u) He: 3.0 mm, C: 1.0 mm, O: 0.75 mm, Ne: 0.6 mm

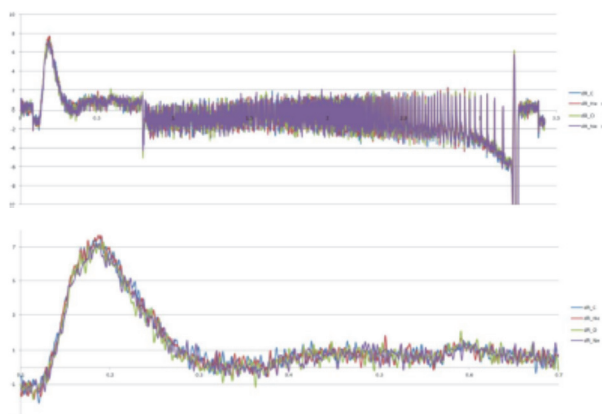


図2 静止質量補正後における、イオンビーム毎の ΔR 測定結果。上段は1周期分、下段は加速部拡大。

ルパターン)で運転が可能となる。

マルチイオン照射用に作成したシンクロトロンユニバーサルパターンを図1に示す。また、主な運転パラメータを表1に纏めた。本パターンによって、何れのイオンも核子当たり最大430 MeVまで加速することが可能となる。

本パターンで得られる炭素より重いイオンビームの最大水中飛程が30 cmに満たないが、重いイオン種は腫瘍中央部の照射のみに利用することから、飛程の制約は実用上問題とならない。一方、Heビームは飛程が長いことから、現在、治療で用いられている202段運転パターンではエネルギーステップ間隔が広がりすぎてしまう。そのため、ユニバーサルパターンでは、Heビームに対しても取り出されるビームエネルギーステップが水中飛程換算で3 mm以下とするよう低エネルギー側のパターンを修正し、その結果、全246段ステップのエネルギー種が取り出せる運転パターンとしている。

図1に示す運転パターンを用いて、初めに C^{6+} ビームをシンクロトロンに入射し、リング周回の状況確認を行った。その結果、ビームロスなく、リングでのビーム蓄積、加速、減速が出来ていることを確認した。続いて、同運転パターンを用いて4イオン種の周回確認を行った。各イオンの静止質量が異なることから、周回軌道に差が生じるが、前年度の研究成果である高周波加速空洞の周波数パターン補正によって、周回軌道の差を補正した。図2は4イオンビームに対する静止質量補正後の ΔR モニタ(シンクロトロンリング内の半径方向の位置を検出するモニタ)出力である。図で横軸は時間で、縦軸は ΔR を示す。図から、静止質量による周回軌道の差が良く補正できていることがわかる。

続いて、4イオンをそれぞれシンクロトロンによって加速・取り出しを行い、超伝導回転ガントリまでビーム輸送し、同ビームライン末端のG治療室アイソセンタに設置したビームモニタでスポットサイズの測定を行った。4種のイオンビームに対する、各エネルギーのスポットサイズの測定結果を図3に示す。図で横軸はレンジID(RID)であり、RID=0は430 MeV/uに相当し、RID増加と共にエネルギーは減少する。図から、特にビームのYサイズが大きく、且つ、

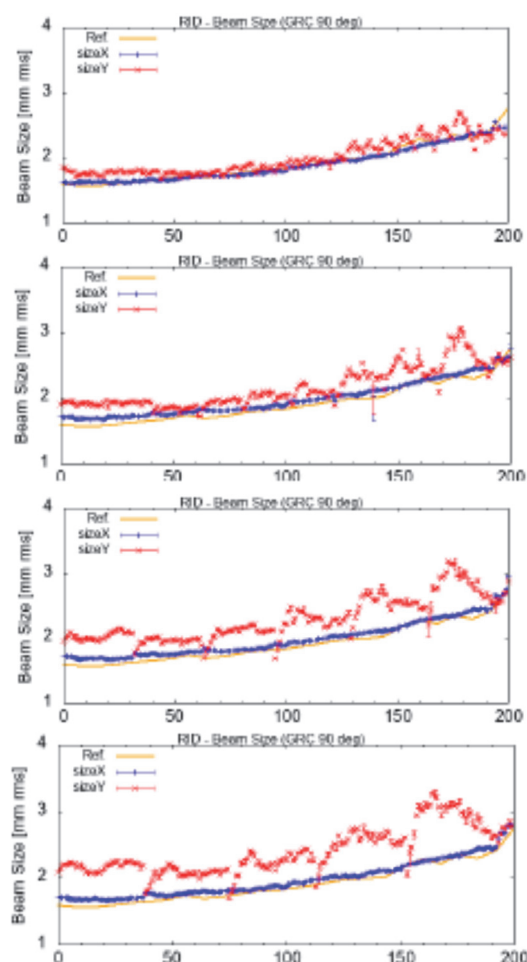


図3 G治療室アイソセンタ位置で測定された水平・垂直ビーム位置。上段からHe, C, O, Neビームの結果。ガントリ角度は90度。

エネルギー毎に波打つ分布を示していることがわかる。この原因として、図1に示したシンクロトロン電圧パターンの誤差によるリング内でのビーム重心ドリフト、チューンドドリフトが考えられる。次年度も引き続き詳細な調整を続けていく計画である。

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計画にある。

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] K. Mizushima, et al., Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 459 (2019) 115–119.
- [4] K. Mizushima, et al., Rev. Sci. Instrum. 91, 0233309 (2020) 1–5.

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
(18 H093)

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, 沖本直哉^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, 生越瑞揮^b, 野口法秀^b,
草薙瑛梨^b, 野田真里奈^b, 山本一樹^b, 大坪隆^b, 高橋弘幸^d, 坂上護^c, 横田健次郎^c, 梶木大輔^c, 濱川大貴^c,
鈴木健^c, 山口貴之^c, 百田佐多生^f, 福田茂一^g, 佐藤真二^g, 北川敦志^g
M. Fukuda, M. Takechi, D. Nishimura, M. Tanaka, R. Wakabayashi, M. Fukutome, N. Okimoto,
Ronja Kehl, M. Mihara, K. Matsuta, T. Izumikawa, A. Homma, K. Yamaguchi, M. Tomita,
K. Mozumi, M. Ogose, N. Noguchi, E. Noguchi, M. Noda, I. Yamamoto, T. Ohtsubo,
H. Takahashi, S. Sugawara, M. Sakaue, K. Yokota, D. Kajiki, D. Hamakawa, T. Suzuki,
T. Yamaguchi, S. Momota, S. Fukuda, S. Sato, and A. Kitagawa

Abstract

Reaction cross sections for unstable nuclei ^{12}Be , $^{16-19}\text{N}$ on CH_2 , Be , C and Al targets have been studied at 50.4 - 200.4 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 Na, Mg 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}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}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 ^{16}N アイソマー状態を含むビームの1 中性子剥離チャネルの運動量分布測定。

- ② Na, Mg同位体チェーンの荷電変化断面積測定
- ③ 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導出した陽子・中性子密度分布を他のデータ・理論と比較。
- ④ $^{16-18}\text{N}$ の反応断面積(σ_R)と ^{16}N アイソマーの σ_R データの解析。
- ⑤ より大きな質量数の核種へ対応するための高時間分解能TOF検出器開発、を行った。

今年度の研究内容

今年度はまず、前年度の荷電変化断面積データの解析を行い、図1に示すような結果を得た。図1の誤差棒付きマーカーは核子当たり～170 MeVにおいて放医研HIMACで測定された Na 同位体の荷電変化断面積を質量数に対してプロットしたものである。点線は入射核であるNa同位体の既知の陽子分布半径を元に、入射核については陽子分布だけを考慮した単純なGlauber計算による計算値である。荷電変化断面積実験値は中性子過剰になるつれ、減少しながらこの単純なGlauber計算に近づいていくことがわかる。一方実線は、中性子剥離による励起エ

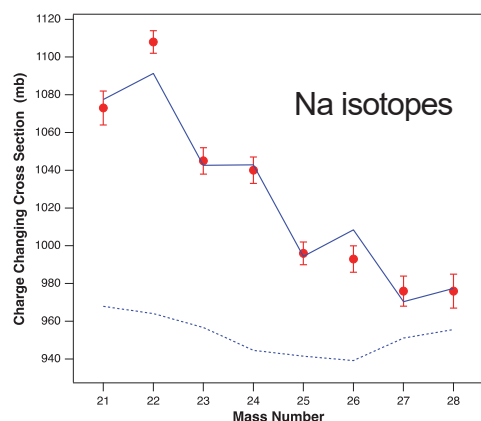


図1 ～170A MeV で測定された Na 同位体の荷電変化断面積。点線はNaの陽子分布だけを用了単純な計算で、実線は陽子蒸発モデルで実験値に合わせたもの。

エネルギーで陽子が蒸発する効果を考慮した計算である³⁾。中性子過剰になるほど陽子結合エネルギーが大きくなるために、この蒸発確率は小さくなり、単純計算に近づくと考えられる。この計算では、中性子剥離による励起エネルギーの最大値 E_{\max} はパラメータであるが、原子核の非対称度 $\delta = (N-Z)/A$ および中性子結合エネルギーのスムーズな関数としてデータに合わせたものである。ここで興味深いのは、データに存在する偶奇性を、この計算がかなりよく再現できている点である。荷電変化断面積は、陽子および中性子結合エネルギーに密接に関連していると考えられる。

N 同位体について、今年度も引き続き測定を行い、 ^{17}N – ^{19}N の反応断面積データが得られた。そのデータに N 同位体の核子密度分布をパラメータとして、Glauber計算による fit を行った予備的な結果を図2に示す。 ^{17}N では ^{15}N コアを仮定し、コアの半径と単一粒子模型計算で計算したバレンス中性子密度分布の振幅をパラメータとした。 ^{18}N , ^{19}N では、このようにして導出した ^{17}N をコアとして、それぞれ単一粒子模型計算で計算した中性子密度分布の振幅をパラメータとして fit を行った。単一粒子模型計算の際、バレンス中性子の結合エネルギーは実験値を再現するようにポテンシャルの深さを調整した。 ^{17}N , ^{19}N の場合はバレンス中性子が2つあるため、2中性子結合エネルギーの 1/2 を用いた。図2に示すように、いずれの核種の場合もバレンス中性子が通常の殻模型で予想されるとおり d 軌道に入ったときに s 軌道に入ったときよりも、有意に実験値をよく再現し、best-fit となった。その結果、得られた平均2乗根半径を質量数に対してプロットしたものを図3に示す。この結果は、我々の理研での $^{20-23}\text{N}$ の実験値の増大を際立たせることとなった。

^{16}N のアイソマー状態の構造に関する情報を得るために、 ^{16}N の1中性子剥離反応による ^{15}N の運動量分布測定を行った。そのために高時間分解能TOF検出器の開発も進めてきたが、1次ビームによるそのTOF検出器の時間分解能測定結果を図4(a)に示す。この検出器を用いて測定されたTOFから運動量を測定した予備結果を図4(b)に

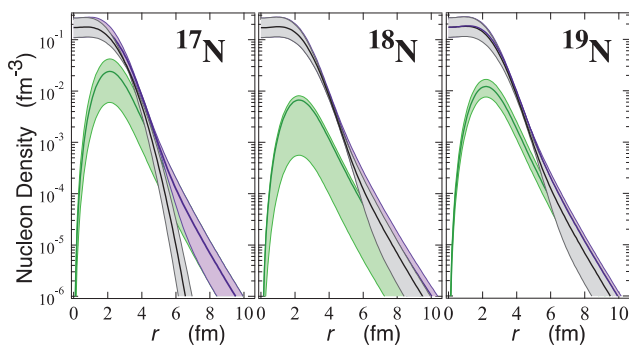


図2 反応断面積から導出された $^{17-19}\text{N}$ の核子密度分布。コア、バレンス核子および全体が表示されている。

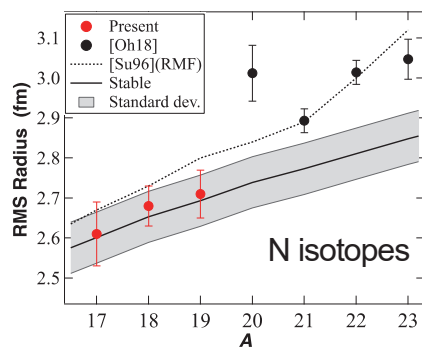


図3 反応断面積から導出された核子密度分布を元に求められた窒素同位体の核子平均2乗根半径($^{17-19}\text{N}$)。 $^{20-23}\text{N}$ は理研でのデータ。実線は安定核の系統性で点線は理論(RMF)計算値。

示す。2種の反応で生成した、アイソマー比が違う ^{16}N ビームを用いて測定したが、この図は ^{18}O ビームによる生成でアイソマー比が多い条件の測定結果である。この予備結果から運動量分布には30MeV/c程度の狭い成分と100MeV/c程度の通常の成分の2成分がありそうであることがわかった。詳細は今後の解析を待って議論する。

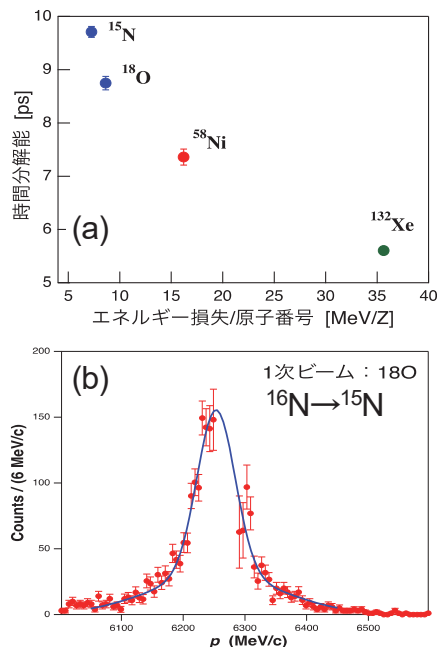


図4 (a) 1次ビームを用いたTOF検出器時間分解能テスト結果。(b) ^{16}N の1中性子剥離反応で生成された ^{15}N の運動量分布。

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) C. Scheidenberger et al., Phys. Rev. C 70 (2004) 014902.
- 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. 東京都市大学共通教育
 - 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

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)

新藤 浩之^a, 水田栄一^a, 仲田 祐希^a, 高橋 美沙^a

島田修^b, 岡本弘樹^b, 大園浩之^b, 金子貴博^b, 岩田 佳之^c, 村上 健^c

H. Shindou^a, E. Mizuta^a, Y. Nakada^a, M. Takahashi^a,
O. Shimada^b, H. Okamoto^b, H. Ohzono^b, T. Kaneko^b, Y. Iwata^c, and T. Murakami^c

Abstract

Semiconductor devices shall be considered the radiation effects, if those devices will be used in space environment. JAXA have performed radiation tests in space and commercial devices to investigate a radiation tolerance and failure modes. Conventional Silicon (Si) semiconductor devices have been studied enough, however new advanced semiconductor materials such as SiC and GaN have not been enough. In addition, such devices are more sensitive to the radiation. It is important to investigate the mechanism of the radiation effects.

In this reports, we report electrical characteristics and radiation test results of Si Super-Junction (SJ) power MOSFETs (Metal-Oxide-Semiconductor Field-Effect-Transistors) developed by JAXA. Power MOSFET is key devices at power supply system in satellites.

1. 研究目的

人工衛星やロケット等の宇宙で使用される電源用部品にも、地上用と同じく小型、低消費電力化が求められている。電源系部品の低消費電力化が進むと、太陽電池パドルや蓄電池等の電源コンポーネントが小型軽量化され、衛星全体の小型軽量化あるいは衛星重量を維持したまま観測装置(ミッション機器)の増加や高機能化が可能となる。低消費電力化の効果が大きいほど、その影響も大きくなる。特に、ロケットによる打ち上げ能力の制限で重量や体積に大きな制約がかかる人工衛星では、小型、低消費電力化による波及効果が大きい。

宇宙航空研究開発機構(以下、JAXA)では、宇宙用の電源用部品として DC/DC 等に用いられるパワー MOSFET の国内開発を進めてきたが、SiC や GaN といった化合物半導体は本研究で過去に報告してきたように放射線に起因した問題により、いまだに Si 半導体を使用せざるを得ない状況である。そこで、JAXA では化合物半導体デバイスのつなぎとして、

図 1 に示すスーパー Junction (SJ) 構造のパワー MOSFET を開発した。SJ パワー MOSFET は化合物半導体のように損失を 1/10 にすることはできないが、図 2 に示すように通常のプレーナ型の MOSFET に比べて最大 50 % 損失を低減することが可能となる。

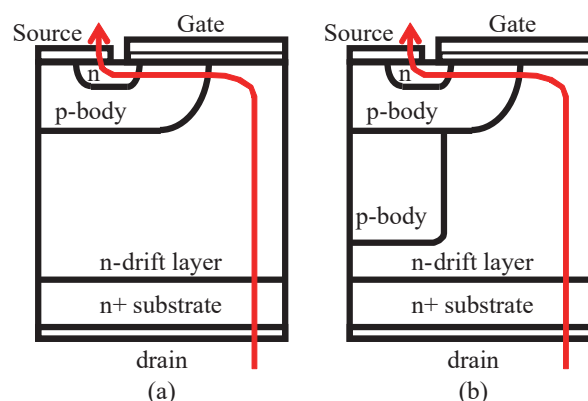


図 1 パワー MOSFET の構造. (a) プレーナ, (b) SJ.

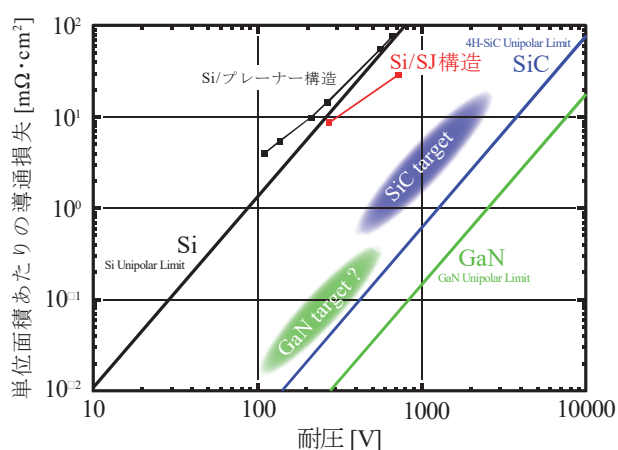


図 2 宇宙用パワー MOSFET の導通損失と材料毎の理論損失曲線。

2. 今年度の研究成果

2-1. 評価サンプル

本研究で評価を行ったサンプルは、宇宙用の耐放射線 SJ パワー MOSFET である。耐圧 $V_{DS} = 600$ V, ドレイン電流 $I_D = 34$ A, オン抵抗 $R_{DS(on)} = 98$ mΩ, パッケージはリード付 TO-254 のものを使用した。

2-2. 放射線核種

表 1 に示す 3625 MeV の Xe を用いた。HIMAC は非常に長い飛程の放射線を飛ばせるため、耐圧が高くエピ層が厚いパワーデバイスには非常に適している。Xe のフラックスは $7000 \text{ ions/cm}^2/\text{s}$ 、フルエンスは $3 \times 10^5 \text{ ions/cm}^2$ とした。Xe 照射の合間に電圧負荷を印加する PIGS(Post Irradiation Gate Stress)試験は実施しなかった。宇宙用部品は非常に高い放射線耐性が要求されるが、電源部品はとりわけ高い重粒子耐性が要求される。それは、電源部品の故障モードが Single Event Gate Rupture(SEGR)と Single Event Burn-out(SEB)という恒久損傷が発生するもののみであるためである。その高い放射線耐性の確認を行うため、しばしば Xe が用いられる。

表 1 使用核種

Ion Species	Energy [MeV]	LET@チップ表面 [MeVcm ² /mg(Si)]	Range [$\mu\text{m}(\text{Si})$]
Xe	3625	37.0	314

2-2. 照射試験結果

図 3 に宇宙用 SJ パワー MOSFET の Xe 照射結果と過去に報告した化合物半導体トランジスタの結果を示す。化合物半導体は元々の耐圧よりもかなり低い数十 V から数百 V で破壊が発生したが、SJ パワー MOSFET は耐圧と同じ 600 V_{DS} でゲート電圧を 0 から -15 V までは故障が発生せず、-17.5 V で故障が発生した。N チャネルのパワー MOSFET では宇宙用でも Xe 照射で V_{GS} = -5 V 程度までしか持たないものもあることから、本サンプルの放射線耐性は非常に高いことが分かった。

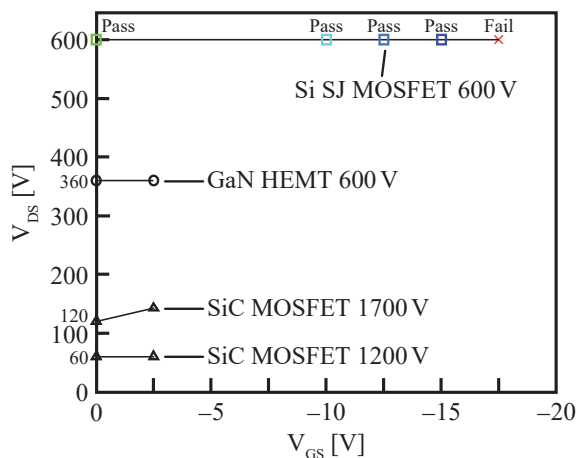


図 3 各種パワートランジスタの放射線耐性。

Xe 照射中の電流特性を図 4 に示す。HIMAC はシンクロトロンであるため、放射線が照射される 3 秒に 1 回に、放射線に起因して半導体中の電離で生じ

た電子がドレインとゲートに流れていることが観測された。故障は、V_{GS} を -17.5 V に上げて照射を開始してすぐに発生している。故障モードについては、ゲートの電圧を増加させても -17.5 V_{GS} で故障が発生する直前までは電流値は増えていないことから、故障発生直前に入ってきた 1 個の粒子でデバイスが破損したと推定される。その原因は、ゲート電流の方が先に流れていることから SEGR が発生したことが確認された。

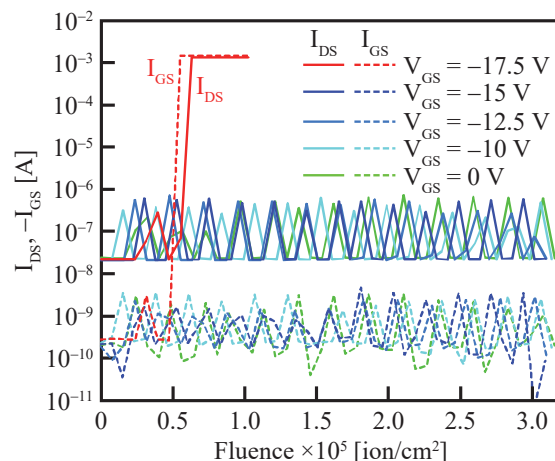


図 4 SJ パワー MOSFET の Xe 照射中の電流特性。

3. まとめと今後の予定

Si 半導体を用いた SJ 構造の宇宙用パワー MOSFET (600 V) の重粒子照射を実施し、Xe 照射で 600 V_{DS}、-15 V_{GS} までの動作を確認し、非常に高い放射線耐性を有していることを確認した。照射中の電流特性から、ゲート酸化膜が 1 発の重粒子で絶縁破壊を起こす SEGR が発生したことが確認された。用途としては DC/DC 等が想定され、今後人工衛星への搭載が期待される。

Si 半導体を用いた性能の向上は、これ以上は困難であるため、今後は化合物半導体パワーデバイスの開発を進めることになる。化合物半導体は未だ重粒子耐性に大きな課題があるため、引き続き HIMAC を利用し、故障モードの特定と故障メカニズムの解明を進める予定である。

最後に、HIMAC を用いた実験をさせていただきました QST 放射線医学総合研究所様に厚く御礼申し上げます。

- 宇宙航空研究開発機構 研究開発部門
Research and Development Directorate, JAXA
- 菱栄テクニカ(株) Ryoei Technica Corporation
- 量子科学研究開発機構 放射線医学総合研究所
NIRS, QST

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、岡田智暉^a、千葉昌寛^a、濱野拳^a、

金崎真聡^a、北村尚^b、小平聡^b、バリオンレミ^c

T. Yamauchi^a, T. Kusumoto^a, T. Okada^a, A. Chiba^a, K. Hamano^a,

M. Kanasaki^a, H. Kitamura^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 the thresholds. Proposed chemical damage parameters of damage density, effective track core radius and the radiation chemical yields, G values, for each functional group were also evaluated, as a function of the stopping power. Radial Electron Fluence around Ion Tracks (REFIT) has been proposed as a physical parameter to describe the thresholds.

1. 研究の目的とバックグラウンド

受動型検出器の一種であるエッチング型飛跡検出器は、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活用されている。それは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)、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からである。特にイオン加速実験においては、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つつ活用されている。

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。そのためにトラックエッチング速度が、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づける損傷の化学的

な意味での実態究明が必要となる。これが本研究の目的である。1960 年代より、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閾値の指標として開発・利用されてきた。いずれも二次電子の低エネルギー成分のみが応答特性に関係する損傷形成に寄与すると仮定したモデルである。そのカットオフエネルギーは実験的に決定されるので、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。PADC については、イオントラックの半径方向について 2 つ以上の繰り返し構造が損傷を受けるとエッチピットが生まれることを見出した。また、繰り返し構造内のエーテルは単一の電子によっても損傷を受けるが、カーボネートエステルは隣接するエーテルが損傷を受けた後により早く損傷を受け始めることが明らかになった。

2. 昨年までに得られている結果

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定義を改めて与えた。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従来の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意味する。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。閾値における半径 1 nm における REFIT の値は $0.2 \sim 0.3$ electrons/nm² であった。分光分析からは PADC 中のカーボネートエステルが損傷を受けるためには、一つの繰り返し構造内を 2 個以上の電子が通過する必要があることが示されていたが、それと整合する値であった。

3. 今年度の研究内容

- 1) 中エネルギー照射室において、大気中で高分子材料 (PADC、PC、PET) にプロトンと B、C、O、Ne、Ar、Fe、Xe イオンを照射した。B 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関係を見るため実施した。PC の閾値を決定する分析を新たに開始した。
- 2) 生物照射室において 135 MeV/u C イオンを PADC に照射し、そ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 X イオン、800 MeV/u Si イオンを PADC 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。

4. 今年度の研究成果と解析結果

REFIT は、PADC の検出閾値を記述するために導入したが、他の高分子を対象にした計算もちろん可能である。PET は比較的高い閾値を持っており、その閾値周辺で各種官能基の損失の G 値がステップ状の変化をしていることから、隣接する 2 つのエステル基の損傷が閾値に関係するとの議論を行っていた。離れた部位に損傷が生まれるためには複数の 2 次電子が必要であり、REFIT がその閾値の記述に利用できる可能性があると考えられた。図 1 に、PET 中の O イオンの局所線量と REFIT を、図中にしめしたエネルギー毎に与えている。2 次電子はエネルギーが低下するとともにその阻止能は大きくなるので、

局所線量の方がその飛程終点付近で肩の目立つ分布になっており、中心部における低下の度合いも大きい。図 2 は種々のイオンに対する閾値における REFIT である。半径 4 nm での値が $\text{REFIT}_{4.0} = 0.8$ electrons/nm² であり、0.5 nm における値が $\text{REFIT}_{0.5} = 10$ electrons/nm² に達している場合にエッチピットが生まれることが示された。2 つ以上の異なる半径における値を組み合わせることで、2 次電子の飛跡構造が全体的に表現できる強みを REFIT は持っている。

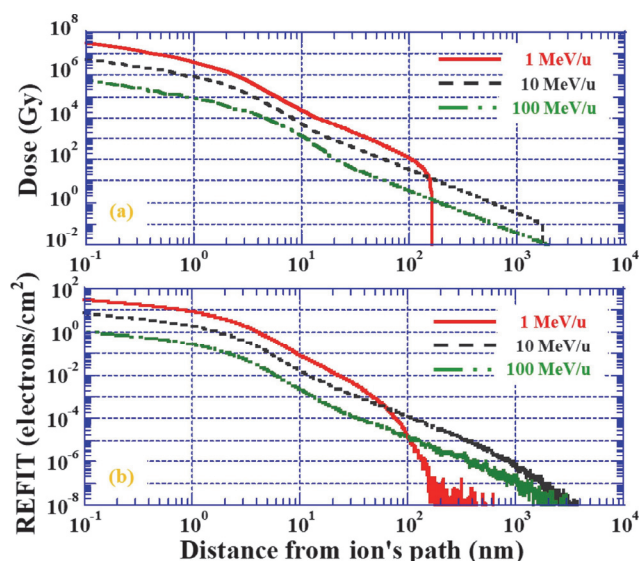


図 1 PET 中 O イオンに対する局所線量と REFIT の計算値.

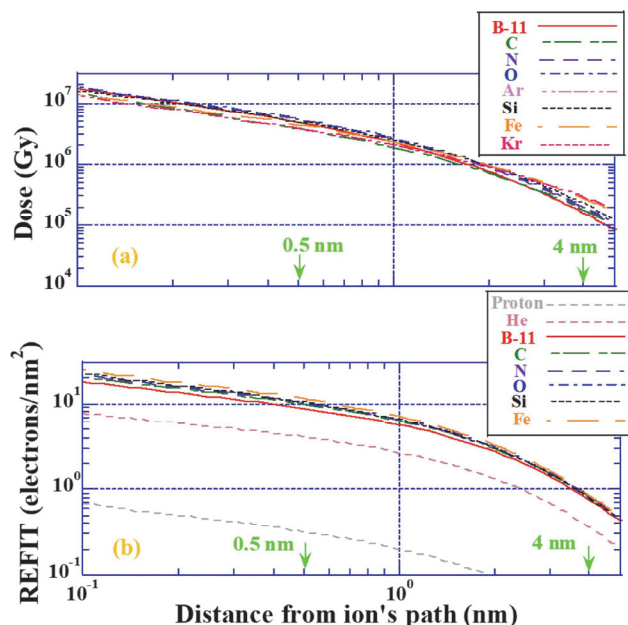


図 2 PET の閾値における局所線量と REFIT

^a 神戸大, ^b 量研, ^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, 菅谷ことみ^a, 内藤弘毅^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, K. Sugaya^a, K. Naito^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 mixture of methanol, ammonia and water 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 shown that small molecules like aminonitriles and hydantoins were not major amino acid precursors produced. Separation of the particles irradiation products by gel filtration HPLC and ultrafiltration suggested that amino acid precursors in the irradiation products were mainly complex molecules with large molecular weights. Such complex amino acid precursors were more stable than free amino acids or small precursors against heavy ions irradiation, as well as soft X-rays irradiation and VUV irradiation. These results were compared with those of the space experiment “Tanpopo”.

このモデルではアミノ酸は、アルデヒドとシアニ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、星間で宇宙線によりどのようなアミノ酸前駆体が生成するのか、またそれが種々の宇宙環境で安定なのかについて調べている。本年度は、主として模擬星間物質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。また、アミノ酸前駆体の宇宙環境下での安定性を調べる宇宙実験「たんぽぽ」の結果とも比較した。

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。

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。照射生成物のキャラクタリゼーションをゲルろ過 HPLC 法などで行ったところ、アミノ酸

前駆体を含む生成物の多くが分子量数千の高分子態のものであることが示唆された。

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。また, 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)照射した時の生成物(CAW)や, ホルムアルデヒド・アンモニア・水に γ 線照射(東工大)した時の生成物(FAW)との比較を行った。

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)に重粒子線した結果を, 紫外線, 軟 X 線, ガンマ線照射の結果や, 実際に宇宙環境に曝露した宇宙実験(たんぽぽ計画)の結果とも比較した。

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:

MeAW, CAW, FAW 中のアミノ酸(グリシン)前駆体の候補となるアミノアセトニトリル, ヒダントインを逆相 HPLC およびイオン交換 HPLC で分析したところ, いずれも主要なアミノ酸前駆体ではないことがわかった。ゲルろ過 HPLC 法で MeAW, CAW, FAW を分画し, 各画分を加水分解後にアミノ酸分析したところ, 分子量数千(タンパク質標準で推定)に相当する画分から多くのアミノ酸が検出された。つまり, 粒子線照射やガンマ線照射により生成するアミノ酸はやストレッカー反応以外により生成

したものが主であること, 星間や小天体内部では高分子態アミノ酸前駆体が生成されていることが示唆された。

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。これに対して, 種々の光子(γ 線, 軟 X 線, 真空紫外線, 近紫外線)照射では, 光子の波長により安定性が大きく異なることがわかった。例えば, CAW と Gly を比較すると, 軟 X 線や真空紫外線照射では CAW の方が安定であるが, 近紫外線照射では Gly の方が安定であった。「たんぽぽ計画」では揮散防止のためにヘキサトリアコンタン(HTC)膜で覆った形で宇宙曝露したが, Gly が最も安定であったのは, 主として近紫外線の効果が強かったことが原因と考えられる。2019 年から曝露が始まった「たんぽぽ2」計画では HTC 膜の影響を調べる実験や, 全く光学窓を用いずに宇宙曝露する実験も行っている。

5. 今後の展望:

従来, 化学進化過程は, ストレッカー反応により小さい分子から大きい分子へ段階的に(化学平衡論的に)進化したと考えられてきた。一方, 隕石有機物には分子量の大きい不溶性有機物が多く含まれ, 可溶性分子も極めて多様であることがわかっている。重粒子線照射で生成される極めて複雑な高分子態分子(アミノ酸前駆体を含む)が生命の誕生にどのような影響を与えたか, またそのような高分子態分子の構造とその生成機構を調べることは, 従来の教科書的な化学進化説の見直しを迫るものになることが期待できる。また, そのような高分子態分子の有する生化学的機能(触媒活性など)を調べることにより, 生命が極めてわずかな生化学的機能をもつ分子集団の進化により誕生したとする「がらくたワールド仮説」の検証が期待できる。

-
- 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

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^c、窪秀利^c、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^c、H. Tawara^b、T. Yamada^c and T. Yoshimitsu^c

Abstract

Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber (PS-TEPC) has been performed inside the Japan Experimental Module of the International Space Station for one year and four months as a space dosimeter. The gain map data of the two-dimensional electrode which helps the analysis was obtained with the Flight Model (FM) in the beam line at HIMAC just after the return on the ground.

1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙で活動する宇宙飛行士は、宇宙放射線により地上より 2 オーダー高い線量率で被曝するが、その影響は通常、吸収線量と線質係数 (LET の関数で定義した生物学的効果) の積で与えられる線量等量で評価するため、精度よく LET を実測することが肝要である。LET は、入射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。

スペースシャトルや国際宇宙ステーション (ISS) 等における実測は、NASA が標準検出器として採用している、Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC)¹⁾ や国産の Real-time Radiation Monitoring Device-III (RRMD-III、Si 位置検出器の組み合わせ)²⁾ 等で行われてきた。TEPC は生体組織等価物質で構成されており、中性子に感度を持つが位置情報がない。そこで、入射粒子の一樣等方性を仮定した場合の平均の経路長を使用した近似 LET を利用するが、大きな系統誤差 (円筒形で 51%) を持ち、統計を考慮すると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)³⁾ での実測を勧告・推奨しているが、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、中性子に対する感度は相対的に低い。そこで、両線量計の特徴 (生体組織等価性と位置有感性) を活かした PS-TEPC (Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber) の開発を本研究で開始した⁴⁾。

原理的には、気体の 3 次元飛跡検出器 (Time Projection Chamber、TPC) で、 ΔE と R を実測する

ことで実現できる。電極として、ストリップ電極の一種である、Micro-Pixel Chamber (μ -PIC)⁵⁾ を用い (比例計数管として働く各ピクセルからエネルギーと位置情報を得る)、検出器内部を生体組織等価物質で構成する。

定常的な被曝は宇宙放射線中の銀河宇宙線からもたらされ、水素原子核 (陽子) から鉄原子核 (鉄より重い粒子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 で供給される粒子を銀河宇宙線として模擬することができる。

被曝線量の内訳として、荷電粒子 8 割、中性子 2 割という結果もあるが^{2,6)}、中性子の寄与は周辺の物質に大きく依存し、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⁷⁾。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シングを開発し、検出器全体で生体組織等価性を高めた。

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)

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 μm ピッチの電極で隣り合う4本を接続し、x-y面でそれぞれ64本あるストリップの読み出しをそれぞれ16ch(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^{8,9)}。

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、約1年4ヶ月に渡り、Japan Experimental Module (JEM) 与圧部内での実測の継続に成功した。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上での実測を果たし、地上にFMを回収した。ガス封入から2年以上経過し、宇宙への打ち上げと地上への帰還を経験し、検出器自身の故障や劣化も懸念される中、Fe 500 MeV/n に対する応答から、打ち上げ前に十分に行うことのできなかった各チャンネルの相対ゲインマップの取得に成功した。

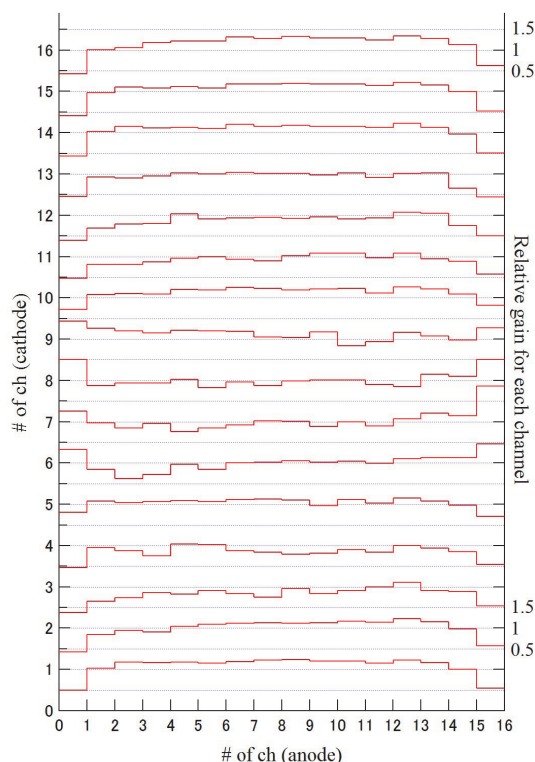


Fig.1 Sample of the relative gas gain map for the PS-TEPC (FM) obtained by the irradiation of Fe 500 MeV/n. The bottom polygonal line

並行して、PS-TEPCの筐体表面に設置し、データ比較のために軌道上で実測を共に行っている、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) 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・解析結果と今後

Fig.1 にゲインマップの一例を示す。全体のゲインの平均を1とし、各相対値をグラフにしている。全ての折れ線の見盛りは右側の縦軸に代表的な部分だけ記載しているが、0.5, 1.0, 1.5 の並びである。現在、この補正数値を使用し、軌道上のデータについて再解析中である。

昨年度までに実施した、BBM 照射により取得したデータについては、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2割程度改善の見込みであることがわかっており、来年度以降、FM についても、ガス封入から長期経過後のデータ、並びに、真空引き・ガス入れ換え後のデータ取得を行う予定である。

今後、PS-TEPC については、改良型 μ -PIC (より低電圧で高ゲイン) の試用や長期運用に耐えるための対策 (異なるガス種の試用) を行い、PADLES 等については、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う予定である。

謝辞

本研究は、宇宙航空研究開発機構、(財) 日本宇宙フォーラムが推進している「宇宙環境利用に関する地上研究公募」プロジェクト、並びに宇宙環境利用科学委員会研究班 WG/RT より継続して研究を行っております。また、高エネルギー加速器研究機構の共同開発研究課題として研究を行っております。ここに感謝申し上げます。

参考文献

- 1) G.D. Badhwar et al., *Radiat. Res.*, 139 (1994) 344.
- 2) T. Doke et al., *Radiat. Meas.*, 33 (2001) 373.
- 3) NCRP Report No.142, Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements, (2002).
- 4) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2005-12 (2005) 63.
- 5) A. Ochi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A471 (2001) 264.
- 6) H. Matsumoto et al., *Radiat. Meas.*, 33 (2001) 321.
- 7) T. Nagayoshi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A581 (2007) 110.
- 8) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2011-8 (2011) 189.
- 9) Y. Kishimoto et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A732 (2013) 591.

銀塩感光材料を用いた飛跡像の蛍光標識化による微細飛跡検出システムの開発
Development of minute-track-detecting system
by fluorescent-labeling method on silver-salt photographic materials
(18H212)

久下謙一¹, 佐伯加奈², 白石卓也³, 中 竜大³, 小平 聡⁴

Ken'ichi Kuge¹, Kana Saeki², Takuya Shiraishi³, Tatsuhiro Naka³, Satoshi Kodaira⁴

Abstract

Sensitivity to radiation at silver-salt photographic materials used as nuclear emulsion plates was analyzed. Latent image specks composed of silver atom clusters are formed on small silver-halide crystals by energy supply of radiation, and the tracks are made of the range of developed silver grains. Formation efficiency of the specks was measured for heavy ions with different energy loss and α -ray by counting these grains on the track. The efficiencies of ion beams and α -ray had different dependence on energy loss. Quantum sensitivity of nuclear emulsion plates, which was defined as the threshold energy to make one small crystal of silver halide developable, was estimated.

1. 研究の目的と背景

銀塩写真感光材料は光のみならず放射線にも感度を有するので、原子核乾板として利用されてきたが、近年特にその高い空間分解能と三次元記録が可能な特性により、微細飛跡検出器として用いられている。原子核乾板ではセンサーとなるハロゲン化銀微結晶が光や放射線のエネルギーにより分解して銀原子からなる潜像核を作り、これが現像処理において触媒として働いて選択的に現像銀粒子が形成される。どの程度の露出量で現像可能になるかの感度は、光の場合詳しく調べられており、1個のハロゲン化銀微結晶に現像可能な潜像核を作るのに必要な最低光量子数で定義される量子感度も求められている[1]。

一方放射線での感度評価法は確立されておらず、また光の場合と比べてその感光過程の解析が遅れ

ている。飛跡を作る高エネルギー粒子に対しての感度は、飛跡の単位長さあたりの現像銀粒子数である Grain Density GD で主に評価されている。しかしこれは原子核乳剤の密度に依存するという欠点がある。放射線露出における感度評価法、特に個々のハロゲン化銀微結晶を現像可能にするために必要な1微結晶あたりのエネルギー付与量として定義される放射線露出における量子感度が必要とされている。

2. 本年度の研究内容

各種重粒子イオンや α 線などを乳剤の密度を変化させた原子核乾板に打ち込み、その飛跡の GD を求めると同時に、ハロゲン化銀微結晶を通過する高エネルギー粒子の個数を算出して、エネルギー付与 dE/dx に対する潜像形成効率を求め、その違いを比較検討した。そこから1個の微結晶を現像可能にする最小エネルギー付与の算出を試みた。

3. 実験方法

直径 70nm のハロゲン化銀微結晶からなる原子核乳剤を、バインダーであるゼラチンの水溶液で希釈して密度を変化させて塗布した。乳剤は同じ調製条件であるが、製造バッチの異なる2種類を用いた。これの一部を亜硫酸ナトリウム溶液に浸漬して増感した。これらの原子核乾板に、HIMAC で重粒子線を、²⁴¹Am 線源で α 線を照射した。HIMAC では C ion(290 MeV/n; 2 回), Ar ion(500 MeV/n; 1 回), Fe ion(500 MeV/n; 1 回)を、 $10^4 \sim 10^7$ ions/cm² のイオン密度で照射した。照射試料は上記乾板を積層した遮光パックであり、合計 33 パックに照射した。照射後の写真乾板を現像し、得られた飛跡像を解像度の高い落射光学系の光

学顕微鏡で観察して、GD をカウントした。

密度の異なる乳剤膜中のハロゲン化銀とゼラチンの組成比から、半径 r のハロゲン化銀微結晶の単位体積あたりの数を求めた。乳剤膜中に半径 r 、高さ $1\text{ }\mu\text{m}$ の円柱を仮定し、円柱に対して垂直に高エネルギー粒子を打ち込んだとき貫通する微結晶の数を、微結晶をかすめて貫通するものも含めて求め、これを平均貫通結晶数とした。GD をこの平均貫通結晶数で割って潜像形成効率とした。また平均貫通結晶数が GD と等しくなる円柱の半径 $R(<r)$ を求め、この円柱内をとおりイオンが半径 r の微結晶を貫くときの Pass Length のうち最短となるものを算出した。これを、微結晶を必ず現像可能にするために必要な Pass Length の長さとして、各 dE/dx を持つ粒子がその長さでハロゲン化銀中を通過したときのエネルギー付与量を算出し、これをエネルギー閾値とした。

4. 今年度の研究成果と解析結果

高エネルギー粒子の dE/dx に対する潜像形成効率を Fig.1 に示す。3 つの重粒子イオンではこの効率は dE/dx の増加に伴い増加して、さらなる増加で飽和に向かうという傾向を示した。一方、 α 線露出ではそれからずれる大きな潜像形成効率を示しており、線種の違いがこの効率に大きく影響していることを示唆する。この違いは He イオンを HIMAC で照射して、比較することなどで検証されるであろう。

異なる乳剤密度の原子核乾板での dE/dx とエネルギー閾値 ΔE の関係を Fig. 2 に示す。白丸で示す異なる乳剤密度でのエネルギー閾値はほぼ同じ値を示し、密度依存性を持たなかった。一方各高エネルギー粒子でのエネルギー閾値は dE/dx にあまり依存しないと予想されたが、結果は単調な線形増加を示した。これは潜像形成効率が小さいため R も小さくなって、各イオンでの最小 Pass Length の差異が現れず、その結果 dE/dx の違いのみが顕著に表れたためと思われる。エネルギー閾値の求め方については今後の検討の余地がある。

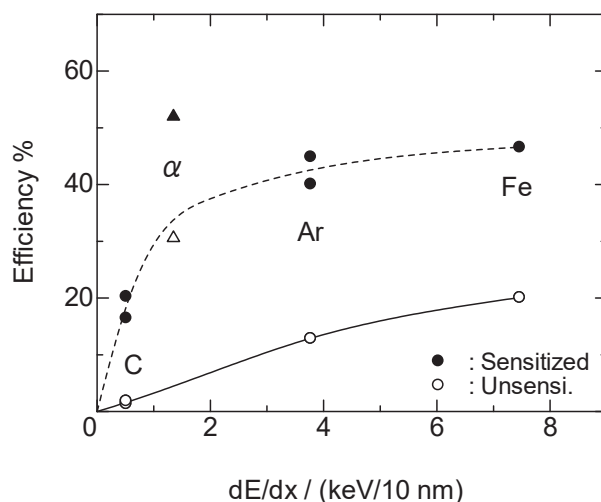


Fig. 1: Dependence of formation efficiency of latent image specks on energy loss for both sensitized and unsensitized emulsions

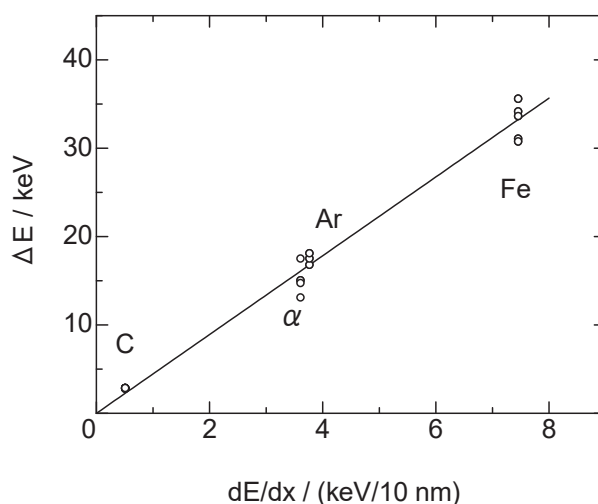


Fig. 2: Dependence of threshold energy forming latent image specks on energy loss for sensitized emulsion at different emulsion density

参考文献

- 1). T. Tani, "Photographic Sensitivity", Oxford University Press, New York 1995, Chap. 4, p.91-92.

1. 千葉大学アイソトープ実験施設
2. 東邦大学理学研究科
3. 東邦大学理学部
4. NIRS

不安定核ビームを応用したインビーム・メスbauer分光法による物質科学の研究 Mössbauer Spectroscopic Study of Materials with Unstable Nuclear Beam (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,

M. K. Kubo^a, Y. Kobayashi^{b,c}, Y. Yamada^c, M. Mihara^d, W. Sato^e, J. Miyazaki^f, T. Nagatomo^g,
Y. Sato^d, T. Itoya^b, M. Sato^b, M. Kiji, K. Shibata, K. Hamano, A. Shinoda, M. Yoshiwa, S. Sato^h and
A. Kitagawa^h

Abstract

Mössbauer spectra of ^{57}Fe were measured at various temperatures to investigate the chemical and physical states of ^{57}Fe produced via the decay of ^{57}Mn in calcium fluoride (CaF_2). A highly energetic ^{57}Mn ion beam at the HIMAC was implanted into the samples. Mössbauer spectroscopy was applied to elucidate the behavior of the extremely dilute impurity ^{57}Fe atoms to elucidate the local environment of the probe 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 a useful probe for studying chemical, physical and magnetic behaviors of extremely dilute Mn and Fe atoms in solid materials that have no solubility to these elements. We have continuously been studying the emission Mössbauer spectrometry 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 2404 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 low atomic number elements since the low penetrability of the 14.4 keV Mössbauer γ -ray from ^{57}Fe limits the sample of low γ -ray absorption. We chose calcium fluoride CaF_2 as a sample for the investigation of chemical forms and local environments of the probe ^{57}Fe atoms in fluorides. Fluoride ions in CaF_2 are known to move in the solid at elevated temperatures [6]. Transport of fluoride anion is expected to be used for

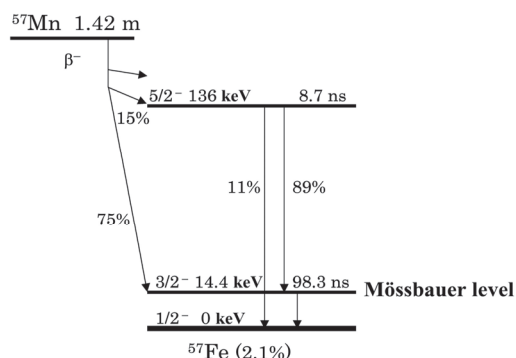


Figure 1. Level scheme of ^{57}Fe arising from ^{57}Mn .

rechargeable batteries with high energy density in place of lithium ion batteries. Local ion movements would be detected through the hyperfine parameter change of the ^{57}Fe probe. 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 the extremely dilute amounts of iron in calcium fluoride which would be revealed by Mössbauer spectroscopy. Last two years we obtained low temperature Mössbauer spectra and found a few iron species formed in CaF_2 . 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 696K. A specially designed parallel plate avalanche counter (PPAC) measured the conversion electrons emitted from the first excited state of ^{57}Fe with high efficiency and signal-to-noise ratio. Four plastic scintillation counters were placed around the sample for the

detection of β -rays emitted from ^{57}Mn . One of them placed just in front of the PPAC also functioned as the β - γ anti-coincidence counter to reduce the background caused by energetic electrons [1]. The elapsed time between the β -ray emission 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 14 - 33 hours of beam time depending on temperature which affected the recoil-less factor (efficiency of Mössbauer effect) and spectrum complexity.

3. Results

The Mössbauer spectra of ^{57}Fe in CaF_2 measured above room temperature are shown in Figure 2. Preliminarily the spectra at 295K and 310K were analyzed as a superposition of two Lorentzian doublets (D1, D2) and a singlet 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.

At higher temperatures, the spectra showed convergence to one broad peak. It might be the result of the fluoride ion move [6]. Mössbauer spectroscopy is sensitive to microscopic environmental disturbance around the probe ^{57}Fe atom. The broadening could result from the promoted fluoride ion movement near the iron site at high temperatures.

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).

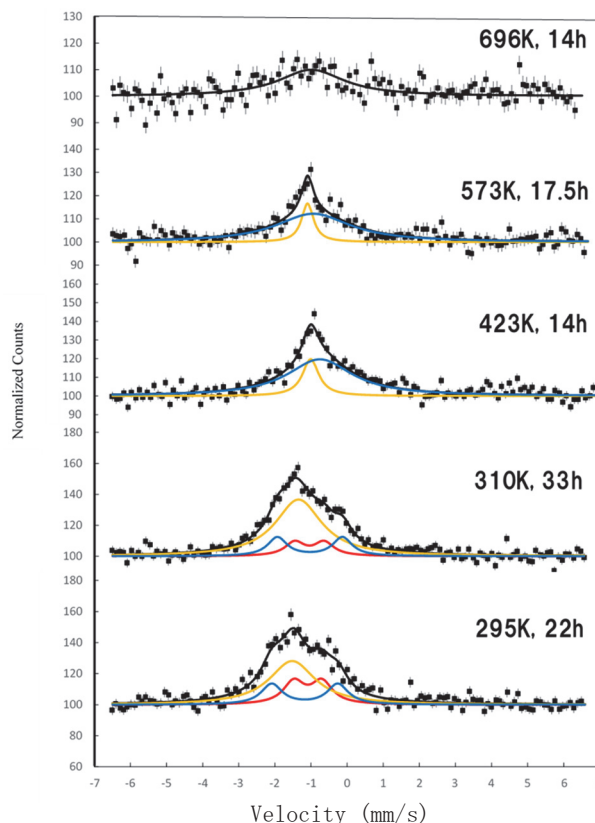


Figure 2. In-beam Mössbauer spectra of ^{57}Fe obtained on ^{57}Mn implantation in CaF_2 between 13 and 574K. The isomer shift is given relative to α -Fe at room temperature. The sign of velocity is opposite to the conventional absorption experiment.

[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)

Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space
Radiation Dosimetry Applications
(17H248)

L. Pinsky¹, S. M. Kroupa^c, T. Campbell-Ricketts^a, N. Stoffle^a, L. Tlustos^a, S. George^a,
S. Kodaira^b, E. Semones^c, D. Turecek^a

Abstract

The CERN-based Medipix Collaborations have produced several pixel-based radiation-imaging detectors that include an ADC capability using the Time-Over-Threshold (TOT) technique and/or TDC capability embedded within the footprint of each pixel. This HIMAC project has been an essential part of a larger effort to develop versions of this technology, initially using the Medipix2 Collaboration's Timepix chip, for use in the field of space radiation monitoring and dosimetry. The initial Timepix devices, all of which were individually calibrated during the HIMAC running in previous years have been operated successfully on the International Space Station (ISS) since 2012. We are now engaged in characterizing the next evolution of that technology, the Timepix2 replacement for the Timepix. Since December 2018 and through 2019 we have been concentrating on characterizing this more complex new device. We have been successful in demonstrating that most of the new properties of the Timepix2 devices generally perform well for our applications in the space radiation environment, but we still have significant work to do to prepare them to be allocated to replace the current Timepix devices that have been deployed on the ISS and other NASA spacecraft. This report covers our initial efforts in that direction.

1. Background and Objectives

Our most critical need for the use of the HIMAC facility since December 2018 has been the initial checkout of the completely redesigned Timepix chip, called the Timepix2 from the Medipix2 Collaboration. This redesign has moved from the IBM 250 nm technology to the TSMC 130 nm technology, enabling a considerable increase in the capabilities of the Timepix2 with respect to the current Timepix, as well as the correction of a number of its minor deficiencies and issues. The Timepix2 preserves enough control commonality with the current Timepix to allow the use of very similar operational hardware interfaces. While the analysis software is considerably impacted, the

operational commonality potentially offers the ability to employ the current flight hardware interfaces with minimal redesign. The first Timepix2-based devices have been available since December of 2018, where its' first operational exercises occurred at HIMAC, and continued during 2019; and it will require extensive characterization campaign with a wide range of heavy ion beams over the coming years. At the moment, our HIMAC experience with the Timepix2 has both raised some questions and offered a glimpse of the possibilities for this new technology.

2. Summary of Timepix2 Characterization In 2019

The Timepix2 has 28 output bits, enabling simultaneous TOT and TOA measurements that will enable the significant improvement of our event construction algorithms. The Timepix2 also has a "Ghost Track" suppression feature that both suppresses residual charge from events that occurred before the data-taking "shutter" was opened, as well as allowing pixels that are still TOT counting when the shutter closes to continue counting to register the full charge measurement. Perhaps the most significant change is the addition of an Adaptive Gain feature in the frontend electronics that will double the input dynamic range of a factor of ~2. Exercising these 2 features were prominent in our beamtime use during our HIMAC runs in 2019.

In addition, we have spent time on digitizing the so-called "backside pulse" that appears as a characteristic dip in the sensor bias voltage when a heavy ion ($Z > 8$) traverses the sensor layer. This capability works better as the LET (Lineal Energy Transfer) of a traversing charged particle increases. This additional information will fill in our capability to measure very high LET values as the normal TOT plateaus. We have succeeded in demonstrating the capability to access the that information but reducing it to a routine capability will take substantial additional efforts in our upcoming future HIMAC runs.

¹ University of Houston, Houston, Texas, USA.

^b National Institute for Radiological Sciences, Chiba, Japan.

^c NASA Johnson Space Center, Houston, Texas, USA.

^d Institute for Experimental and Applied Physics, Czech Technical University in Prague, Czech Republic.

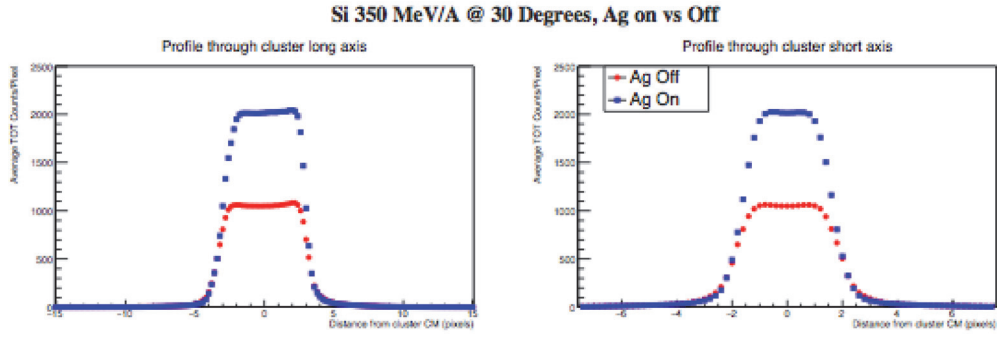


Figure 1. This displays the Adaptive Gain On v. Off for longitudinal (left) and transverse (right) profiles of the averaged clusters from a 350 MeV/A Si beam incident at 30 degrees from the vertical. The Adaptive Gain shows a dynamic range that is ~ 2 times that with the Adaptive Gain off. Note also that the saturation plateaus in both cases is well behaved and does not show any tendency to “volcano” as the Timepix does when it encounters high LET values.

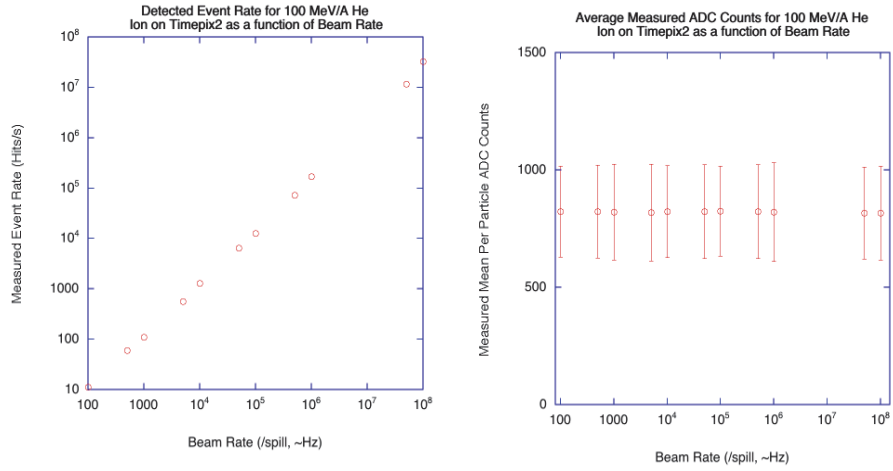


Figure 2. This presents the “Ghost Track Suppression” capability of the Timepix2 exercised over ~ 8 orders of magnitude in beam flux of 100 MeV/A He. The frame integrating time was reduced proportionally as the beam flux per spill was increased so that the Frame integral observed event rate remained constant (left) and the combination of occupancy and frame length allows one to reconstruct the beam rate (right). The Timepix2 performed perfectly over the entire range of beam fluxes.

The Adaptive Gain feature allows one to choose one of two dynamic ranges in the TOT ADC value. Each pixel can individually be set with the Adaptive Gain on or off, The Adaptive Gain on feature gives \sim a factor of 2 increase in the ADC effective range and as is shown in Figure 1, it works well, and behaves as designed to gracefully plateau at the end of the range. This is in contrast to the Timepix which inverts large signals upon reaching its’ plateau giving rise to the so-called “Volcano Effect.” Another parameter that we have been exploring during 2019 regarding the Adaptive Gain, is the VDD voltage increase over the nominal value of 1.2 VDC. It is possible to increase that voltage to as high a value as 1.5 VDC, which raises the net gain proportionally. However at some level between 1.4 VDC and 1.5 VDC the noise level in the amplifier increases. This effect will continue to be examined over the next year.

Figure 2 shows the Ghost Track Suppression feature of the Timepix2 in action. The frame time

was reduced for each step increase in 100 MeV/A He beam flux so as to keep the frame occupancy a constant. This allowed the confirmation of the beam rate as measured externally. Essentially, the Timepix2 operated perfectly through ~ 8 orders of magnitude in beam flux. This implies that the Timepix2 can take short sample “snapshots” in the midst of relatively intense beams. In the case shown in Figure 2 the beam spot was set to illuminate the entire 2 cm² of the chip with some loss at the edges due to the beam spread. Also, the beam spill was 1.8 s in a 3.3 s cycle.

3. 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、徳永直輝^a

梶本剛^b、古場裕介^c、松藤成弘^c、Cheolmin Ham^d

Dalho Moon^d、Seung-Woo Hong^d

N. Shigyo^a, Y. Uozumi^a, E. J. Lee^a, S. Izumitani^a, N. Tokunaga^a

T. Kajimoto^b, Y. Koba^c, N. Matsufuji^c, C. Ham^d

D. Moon^d and S.-W. Hong^d

Abstract

In heavy-ion radiotherapy, lots of discussions have attracted a potential risk of 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 combinations of beams and targets have been carried out at HIMAC. In order to cover wide beam and energy range, neutron and photon measurements for 290 MeV/u ¹³⁶Xe beam on a bismuth target were performed. Two sizes of scintillators were applied to cover wide neutron energy range. The neutron energy spectra were derived from the time-of-flight technique.

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 and target combinations production of neutron and γ -ray from 290 MeV/u ¹³⁶Xe beam on a Bi target were measured this year.

2. Research of this year

In this year, we performed measurements of DDXs of neutron and γ -ray production for ¹³⁶Xe of 290 MeV/u induced on a Bi. The typical experimental setup is shown in Fig. 1.

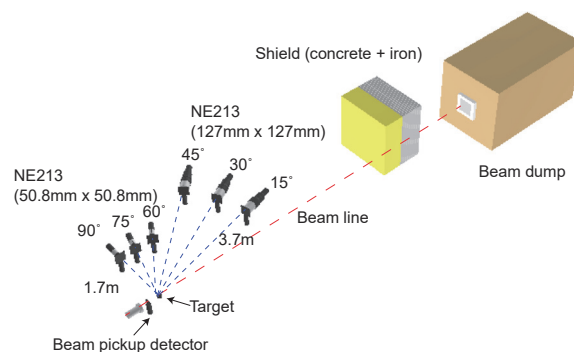


Fig. 1 Typical experimental setup.

The dimension of the bismuth target was $50 \times 50 \times 0.6$ mm. The beam spot size was about 10 mm in diameter at the target position. Since the beam intensity was low of about 10^5 particles / 3.3 sec, the number of incident ions was counted individually by a 0.5-mm thick plastic scintillator and the signals were also used as trigger signals for the time-of-flight (TOF) measurements. Energies of emitted neutrons were measured with two sizes ($5'' \times 5''$ and $2'' \times 2''$) of NE213 / EJ301 scintillators by the TOF technique. The target and the detectors were placed in the air at six directions from 15° to 90° . Neutron detection efficiencies were calculated SCINFUL-QMD code.

Figure 2 shows the energy resolution of the TOF method at 15° for two sizes of scintillators. The energy resolution was dependent on the flight path length, the thickness of scintillator and the time resolution of prompt γ -ray events.

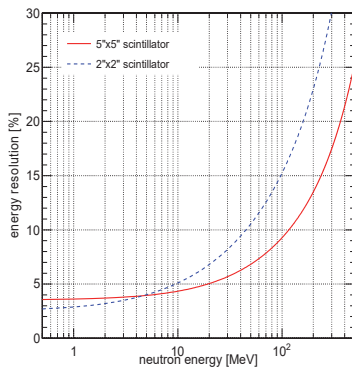


Fig. 2 Neutron energy resolutions for the both size scintillators at 15° .

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 Bi target are presented in Fig. 3. 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.

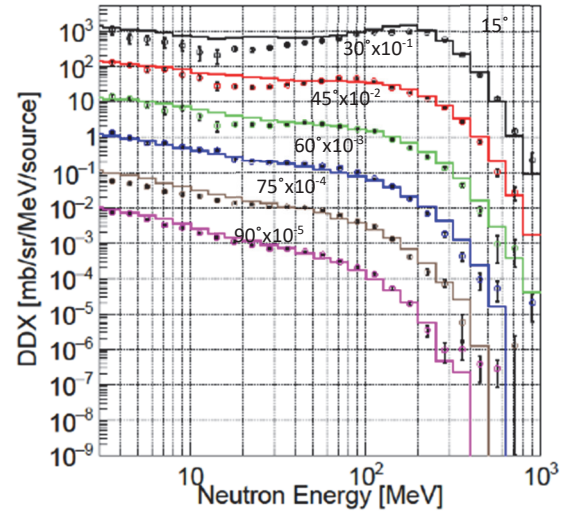


Fig. 3 Neutron DDXs for 290 MeV/u ^{136}Xe on Bi by the large scintillators with PHITS simulation.

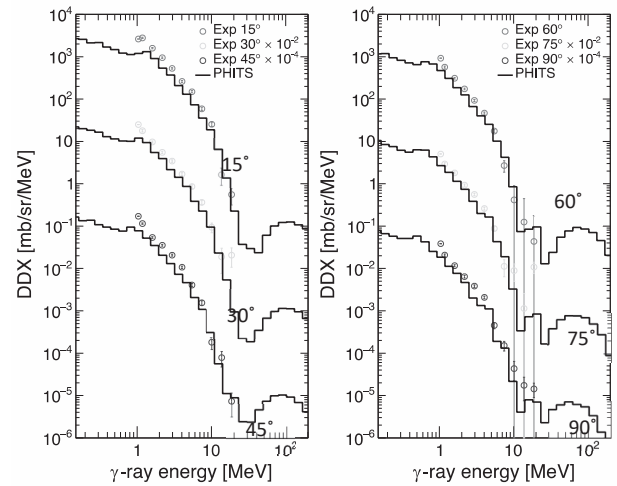


Fig. 4 DDXs of γ -ray for 290 MeV/u ^{136}Xe on Bi by the large scintillators with PHITS simulation.

Figure 4 displays tentative γ -ray DDX for 290 MeV/u ^{136}Xe incidence on Bi obtained by the large scintillators. PHITS reproduces the experimental data between 1 and 10 MeV.

3. Summary

Neutron and γ -ray DDXs for 290 MeV/u ^{136}Xe on a Bi target were measured to cover wide beam and target combinations. PHITS reproduces experimental data of neutron and γ -ray double differential cross sections generally.

-
- a. 九大院工
 - b. 広島大工
 - c. 放医研
 - d. 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、高橋歩夢^a、宮脇大輔^a、小林優斗^a
T. Tamegai^a, W. J. Li^a, S. Pyon^a, A. Takahashi^b, D. Miyawaki, and Y. Kobayashi^a

Abstract

Effects of artificial defects on 2H-NbSe₂ single crystals introduced by 800 MeV Xe irradiation with a dose equivalent matching field B_Φ up to 8 T were studied. The bulk magnetization measurements reveal strong enhancement of critical current density in NbSe₂ after introducing defects by 800 MeV Xe irradiation. T_c is found to be robust against the 800 MeV Xe irradiation, while the c -axis lattice parameter shows an obvious increase with increasing B_Φ .

1. Introduction

Enhancement of critical current density (J_c) is one of the challenges for the practical application of superconductors. The energy dissipation in superconductors caused by the motion of vortices has long been a serious obstacle to obtain superconductors with high J_c . Introduction of artificial defects has been proved to be an effective way to suppress vortex motion and enhance J_c [1]. In general, there are two ways to introduce artificial defects in superconductors, which are chemical and physical methods. However, in the case of chemical methods, not only the defects are introduced into the superconductors but also other unavoidable reactions can occur. Introduction of defects by heavy-ion irradiations has been proved to be an effective way with little damage on the bulk of the sample. Through heavy-ion irradiations, columnar defects were successfully introduced in cuprate [1] and iron-based superconductors (IBSs) [2-4], and the enhancement of J_c has been confirmed. While there have been many reports on the effects of artificial defects in cuprate and IBSs with large anisotropy parameter and Ginzburg numbers, very limited number of studies have been conducted on conventional superconductors with small anisotropy and Ginzburg numbers. 2H-NbSe₂ with $T_c \sim 7.2$ K is one of the representative conventional superconductors

with a layered structure and Ginzburg number $\sim 8 \times 10^{-7}$ [5]. It is also well known that the NbSe₂ pristine crystal is a very clean system, which is ideal to study the effect of artificial defects. In the present study, we investigated the effect of 800 MeV Xe irradiation on physical properties of 2H-NbSe₂ single crystals.

2. Experiments

2H-NbSe₂ single crystals were prepared by the iodine vapor transport method from high-purity starting materials [6]. 800 MeV Xe irradiation was performed at NIRS-HIMAC in Chiba. Before performing the irradiation, NbSe₂ single crystals were cleaved to thin plates with a thickness ~ 15 μm along the c -axis, which is less than half of the projected range for 800 MeV Xe irradiation in NbSe₂ of ~ 35 μm . 800 MeV Xe ions were irradiated parallel to the c -axis up to dose-equivalent matching field of $B_\Phi = 8$ T. Changes in the lattice parameter induced by the irradiation were characterized by X-ray diffraction (XRD) measurements using a commercial diffractometer (Smartlab, Rigaku) with CuK α radiation. Magnetization of the sample was measured by using a commercial SQUID magnetometer (MPMS-XL5, Quantum Design). J_c was evaluated from the magnetization using the extended Bean critical model.

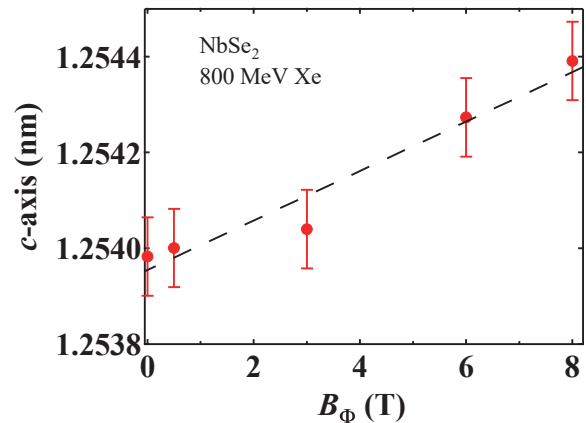


FIG. 1: c -axis lattice parameter as a function of B_Φ for NbSe₂ single crystals irradiated by 800 MeV Xe.

3. Results and discussion

Figures 1 shows the evolution of the c -axis lattice parameter as a function of B_Φ . The c -axis lattice parameter increases linearly as a function of B_Φ after the 800 MeV Xe irradiation. Possible reason for such expansion along the c -axis after the irradiation is due to the strain from the expansion of amorphous linear tracks.

Magnetization as a function of temperature at $H = 5$ Oe for pristine and irradiated NbSe₂ is shown in Fig. 2. Obviously, T_c does not change up to $B_\Phi = 8$ T within the accuracy of the measurement. This is consistent with the Anderson theorem which predicts no effect on T_c by point disorders in isotropic superconductors [7]. It is in good contrast with the effect of 800 MeV Xe irradiation on IBSs, where suppression of T_c by $\sim 7.5\%$ at $B_\Phi = 10$ T is observed [4]. In addition, it contradicts with the effect of electron irradiation on NbSe₂ reported by Cho *et al.* [8], where they reported $\sim 8.3\%$ change of T_c after irradiation of electrons by 2.4 C/cm. However, it should be noticed that the defect density at $B_\Phi = 10$ T of $5 \times 10^{11} \text{ cm}^{-2}$ is much smaller than the dose of electron irradiation. Alternatively, T_c can be affected by the change in the lattice parameter through pressure dependence of T_c . Pressure dependence of T_c and the normalized c -axis lattice parameter in NbSe₂ are reported to be 0.56 K/GPa and $16.2 \times 10^{-3} \text{ GPa}^{-1}$ [9]. Combining these values, we expect T_c change as much as 0.017 K at $B_\Phi = 8$ T, which is negligibly small.

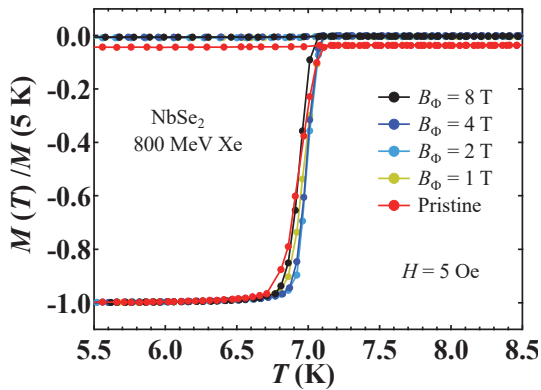


FIG. 2: Temperature dependence of normalized magnetization $M(T)/M(5 \text{ K})$ at $H = 5$ Oe for pristine and irradiated NbSe₂ up to $B_\Phi = 8$ T.

The evolution of the J_c as a function of B_Φ at $T = 2$ K is summarized in Fig. 3(a). After the irradiation by 800 MeV Xe, the J_c in NbSe₂ is strongly enhanced. J_c at 2 K as a function of B_Φ at $H = 1, 3$, and 10 kOe is shown in Fig. 3(b).

J_c increases steadily below $B_\Phi = 4$ T, while it declines above $B_\Phi = 4$ T. It should be noticed that, for all the irradiated samples, a weak peak around zero field gradually develops (vertical arrows in Fig. 3(b)). One possible origin of this peak is the self-field effect [4]. That is, when H is smaller than the self-field, vortices in the superconductor will be strongly curved, making the effect of columnar defects weaker. When H exceeds the self-field, all vortices will be straightened up, and hence the J_c is enhanced at around the self-field.

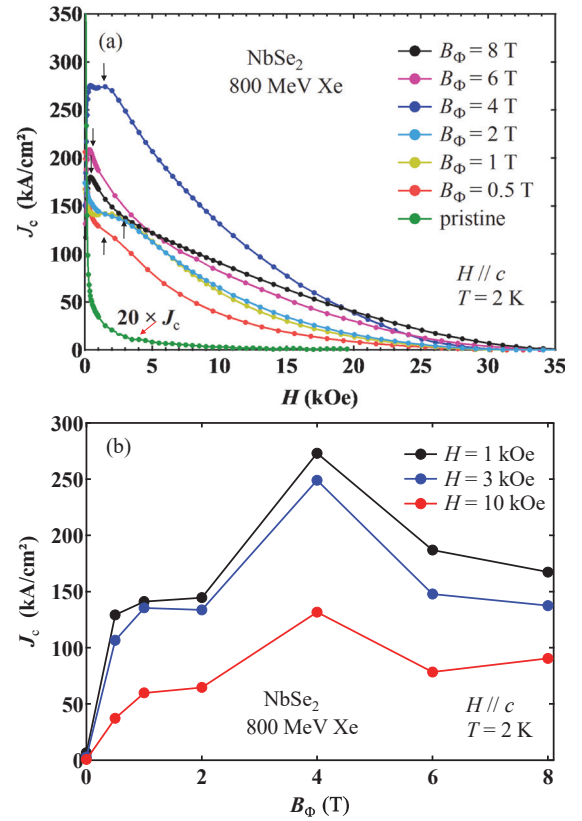


FIG. 3: (a) Magnetic field dependence of J_c for pristine and irradiated NbSe₂ up to $B_\Phi = 8$ T. (b) J_c at $T = 2$ K as a function of B_Φ at $H = 1, 3$, and 10 kOe.

References

- [1] L. Civale *et al.*, Phys. Rev. Lett. **67**, 648 (1991).
- [2] Y. Nakajima *et al.*, Phys. Rev. B **80**, 012510 (2009).
- [3] R. Prozorov *et al.*, Phys. Rev. B **81**, 094509 (2010).
- [4] T. Tamegai *et al.*, Supercond. Sci. Technol. **25**, 084008 (2012).
- [5] S. Eley *et al.*, Sci. Rep. **8**, 13162 (2018).
- [6] M. Naito *et al.*, J. Phys. Soc. Jpn. **51**, 219 (1982).
- [7] P. W. Anderson, J. Phys. Chem. Solids **11**, 26 (1959).
- [8] K. Cho *et al.*, Nat. Commun. **9**, 2796 (2018).
- [9] R. E. Jones *et al.*, Phys. Rev. B **6**, 835 (1972).

^a 東京大学工学系研究科物理工学専攻

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、H. Kan^a、田久創大^a、寅松千枝^a、錦戸文彦^a、佐藤眞二^a、
田島英朗^a、辻厚至^a、脇坂秀克^a、吉田英治^a、北川敦志^a、稲庭拓^a、

A. Chacon^b、M. Safavi naeini^b

T, Yamaya^a、A. Mohammadi^a、H. Kan^a、S. Takyu^a、C. Toramatsu^a、F. Nishikido^a、S. Satoh^a、
H. Tashima^a、A. Tsuji^a、H. Wakizaka^a、E. Yoshida^a、A. Kitagawa^a、T. Inaniwa^a、
A. Chacon^b、M. Safavi naeini^b

Abstract

The OpenPET geometry is our original idea to visualize a physically opened space. One of our targets is in-beam PET, which is a method for *in situ* monitoring of particle therapy. We expect the OpenPET will be the first practical 3D geometry to be realized, as conventional systems using positron cameras are basically limited to 2D imaging. In this year, we researched dose estimation for SOBP beams with the OpenPET, in-beam PET using the ¹⁵O RI beam with OpenPET, comparison between optical imaging with a CCD camera and OpenPET imaging. In the SOBP beam imaging, we obtained PET images in a gelatin and PMMA phantoms with ⁴He and ¹²C SOBP beam. In ¹⁵O beam experiment, we obtained different peak positions in the PET image for ¹⁵O beams with different momentum acceptance. In the optical imaging, we compared Cerenkov, luminescence and PET images. Peak positions were almost same in the Cerenkov and PET images.

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]、その応用の一つに粒子線治療における照射野イメージ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。近年では、Fig. 1(i)に示すような Whole gamma imager (WGI)と名付けた、OpenPET 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の照射野イメージングへの応用研究も進めている。今年度は、

(1)OpenPET を用いた線量分布推定の研究

(2) O-15 を用いたインビーム PET イメージング

(3) 光学イメージングとの比較実験

に関する研究を行った。

2. 前年度のまとめ

昨年度のマシントイムでは、OpenPET を用いた線量分布推定の研究、ウサギを用いた Washout 測定等を行った。OpenPET を用いた線量分布推定の研究では、¹¹C、¹²C、¹⁵O、¹⁶O ビームに対して OpenPET を用いた PET 画像の取得・比較、マイクロドシメータを用いた線量分布の取得・比較を行った。その結果、安定核ビームと RI ビームではほぼ同じ RBE₁₀ の値が得られる一方、RI ビームのほうが高い陽電子生成率を示した。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。脳に照射した ¹¹C と ¹⁵O ビームから異なる拡散の様子が観察された。

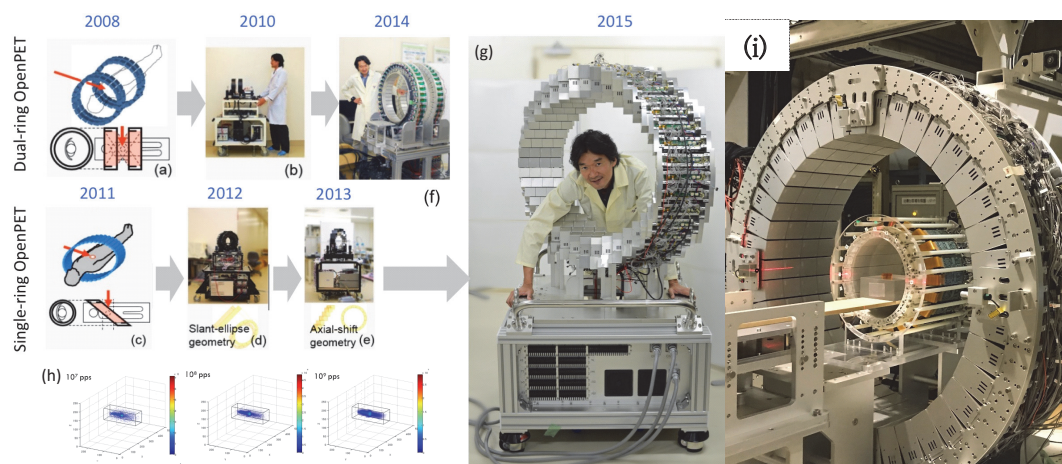


Fig. 1. Conceptual sketches and prototypes of the OpenPET geometries: the dual-ring OpenPET (DROP) (a)-(b) and the single-ring OpenPET (c)-(e). A whole-body DROP was developed (f). A whole-body SROP developed and evaluated in 2015(g), in-beam imaging obtained by whole-body SROP (h) and in-beam 3-gamma 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

本年度は、SOBP を持つビームに対する、線量分布測定やフラグメントによる陽電子放出核種のインビーム PET イメージングに関する研究を行った。実験は BIO コースで行い、 ^4He (150 MeV/u)と ^{12}C (290 MeV/u)の SOBP ビーム(6 cm)をファントム(PMMA・gelatin 等)に照射し、小型 OpenPET 試作機を用いて PET 画像を取得した。小型 OpenPET 試作機の計数率特性の制限により、ビーム強度は 1 Gy/min を使用した。

3.2 O-15 を用いたインビーム PET イメージング

本年度は、 ^{15}O のインビームイメージングにおける 2 次ビームの運動量分布幅の影響について研究を行った。実験は SB1 コースを用いて行った。PMMA ファントム($10 \times 10 \times 30 \text{ cm}^3$)に対し、運動量分布の異なる ^{15}O ビーム(^{16}O (430 MeV/u) + ポリスチレンターゲット)を照射したのち PET イメージングを行った。使用した運動量分布の幅は 0.5%と 5%である。照射は最大強度(約 10^7 pps)を用いて行った。

3.3 光学イメージングとの比較実験

実験は SB1 コースで行い、 ^{12}C (430 MeV/u)を Be ターゲット(51 mm)に当て生成した ^{11}C と ^{16}O (430 MeV/u)を Be ターゲット(60 mm)に当て生成した ^{15}O ビームを使用した。アクリルファントム ($10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$) にそれぞれ 30 分および 8 分間照射し-5℃に冷却された CCD カメラ (Bitran, BS-40L、日本)を用いて luminescence と Cerenkov 映像を取得した。レンジを 50mm 未満に調整するために、 ^{11}C ビームと ^{15}O ビームにそれぞれ 120mm と 25mm の厚さの PMMA レンジシフターを使用した。Cerenkov と PET 画像はオフライン状態で測定し、luminescence 画像は in-beam 状態で測定を行った。

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 に粒子線照射後に小型 OpenPET を用いて得られた PET 画像の例を示す。Fig. 2 がゼラチンファントムに ^4He を、Fig. 3 が PMMA ファントムに ^{12}C を照射した場合の PET 画像である。それぞれ照射時間は 10 分、測定時間は 40 分である。どちらの場合でもブラッグピーク付近での陽電子放出核種分布が得られている。また、線量分布は BIO コースに備え付けられている線量計で計測を行った。今後はこれらの実験結果と Geant4 シミュレーションの比較を行い、その妥当性を検証する。

4.2 O-15 を用いたインビーム PET イメージング

Fig. 4 に運動量分布の異なる ^{15}O を PMMA ファントムに照射した際に OpenPET で得られた画像を示す。ビームの照射時間は運動量分布 0.5%と 5%に対して、それぞれ 10 spill と 100 spill とした。0.5%の運動量分布を持つビームに対し、得られた PET 画像と実際のブラッグピークの差は 0.3 mm であった。

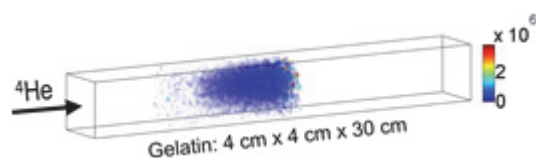


Fig. 2 3D PET images of an irradiated Gelatin phantom with ^4He beam.

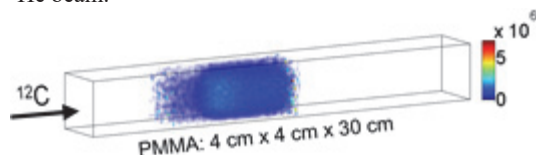


Fig. 3 3D PET images of an irradiated PMMA phantom with ^{12}C beam.

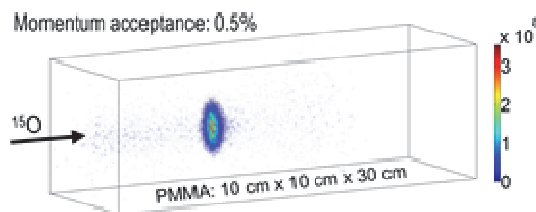
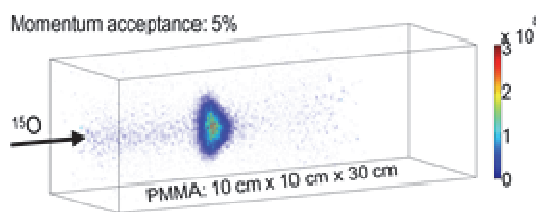


Fig. 4 3D PET image of an irradiated PMMA phantom with ^{15}O beam.

4.3 光学イメージングとの比較実験

Fig. 5 に ^{11}C (上図)と ^{15}O (下図)に対する luminescence 画像 (左)と Cerenkov 画像 (中央)、PET、Cerenkov、luminescence、Dose の比較(右)を示す。PET と Cerenkov 画像でのピークの位置は一致しており、重粒子の停止位置を示している。また、 ^{11}C と ^{15}O イオンビームに対して、luminescence と PET/Cerenkov 映像のピーク位置の差は、それぞれ 5.6 mm と 2.5 mm であった。

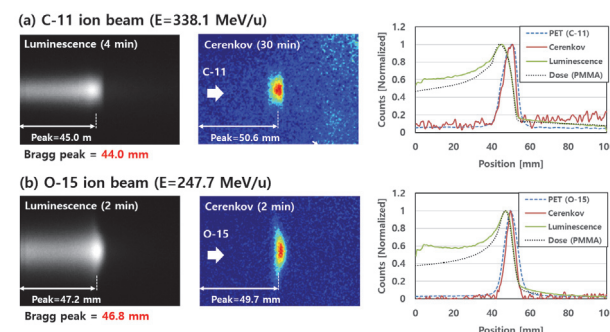


Fig. 5 Optical imaging results of (a) ^{11}C ion beam, and (b) ^{15}O ion beam.

参考文献

[1] Yamaya T, et al.: Phys. Med. Biol. 53, 757–73, 2008.

a. 量研機構・放医研 b. ANST

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、福留美樹^a、沖本直也^a、
泉川卓司^b、西村太樹^c、百田佐多生^d、野口法秀^e、生越瑞揮^e、高橋弘幸^e、Aleksey Gladkov^f、
西畑洸希^{f,i}、長友傑^f、小沢顕^g、大坪隆^e、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, M. Fukutome^a, N. Okimoto^a,
T. Izumikawa^b, D. Nishimura^c, S. Momota^d, N. Noguchi^e, M. Ogose^e, H. Takahashi^c, A. Gladkov^f,
H. Nishibata^{f,i}, T. Nagatomo^f, A. Ozawa^g, T. Ohtsubo^e, T. Minamisono^a, A. Kitagawa^h, and S. Sato^h

Abstract

Spin polarized ^{18}N ($I^\pi = 1^-$, $T_{1/2} = 624$ ms) and ^{19}O ($I^\pi = 5/2^+$, $T_{1/2} = 26.9$ s) beams were newly developed with the size of polarization of about 10%. Nuclear magnetic resonance spectra of ^{17}N ($I^\pi = 1/2^-$, $T_{1/2} = 4.173$ s) in various liquid samples were measured to search for reference materials for the ^{17}N chemical shift. Temperature dependence of polarization of ^{12}B ($I^\pi = 1^+$, $T_{1/2} = 20.4$ ms) in diamond was measured under two RF conditions.

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。重イオン核反応を利用して、様々な元素のスピンの偏極不安定核ビームの生成法を開発し、 β -NMR法による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、探索した中で最も良

い NMR 測定効率が得られる偏極ビーム生成条件を表1にまとめた。測定効率の目安となる figure of merit は、収量 Y と非対称度 AP を用いて $Y \times (AP)^2$ で表される。今回新たに ^{18}N および ^{19}O が加わった。これらについては 4-1 で述べる。

2-2. 固体物性研究への応用

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。非常に効率の高いビームが得られる ^{12}B を用いて、人工ダイヤモンド単結晶中 ^{12}B の β -NMR 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 [1]。さらに、核スピン $I = 1/2$ により四重極モーメントを持たないため、線幅の狭いスペクトルが得られる ^{17}N を用いた測定を行った。 π パルスによるスピン反転を利用して精密スペクトル測定の効率化を図った。その結果、 H_2O 中に打ち込んだ窒素イオンは、少なくとも 2 種類の化学シフトの異なる状態を形成することが明らかとなった [2]。

3. 今年度の研究内容

2019 年度は 3 回のマシンタイムを頂き、以下に

表 1. 実験課題 H290 において開発した 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	収量 Y (10^3 ppp ^{***})	$ AP $ (%)	偏極確認用 試料
^8Li	838 ms	2	-1/3	1.65340	32.7	^{12}C	70	Be 3 mm	0.2	4-8	Pt, Si
^9Li	178 ms	3/2	~ -0.1	3.4391	27.8	^{10}B	70	Be 4 mm	0.04	1-3	Pt, Si
^{12}B	20.4 ms	1	-1	1.00272	13.2	^{13}C	70	Be 2 mm	7	20	Pt, H_2O
^9C	126 ms	3/2	0.2	1.3914	未測定	^{12}C	120	Be 8 mm	0.05	1-2	Pt
^{15}C	2.4 s	1/2	-0.4	1.720	—	^{15}N	70	Be 1 mm	0.2	2.6	graphite
^{12}N	11 ms	1	1	0.4573	9.8	^{12}C	70	CH_2 1.2 mm	1	10	Pt
^{17}N	4.17 s	1/2	~ 0.25	0.352	—	^{18}O	70	Be 2 mm	90	1.5	CH_3NO_2
^{18}N	624 ms	1	~ -0.4	0.3279	12.3	^{18}O	70	Be 2 mm	1	5	Pt
^{19}O	26.9 s	5/2	-0.67	1.53195	3.7	^{18}O	70	Be 2 mm	14	7	TiO_2

* 磁気モーメント (核磁子単位)、** 四重極モーメント、*** particles per pulse (パルス周期 = 3.3 s)

示す実験を実施した。

- ・ 偏極 ^{18}N および ^{19}O ビーム生成テスト。
- ・ 窒素同位体の化学シフト決定のための参照試料探索；GaN 単結晶中 ^{12}N および様々な液体試料中 ^{17}N の β -NMR スペクトル測定。
- ・ 人工ダイヤモンド単結晶中 ^{12}B の NMR スペクトルの温度変化。

4. 今年度の研究結果

4-1. スピン偏極 ^{18}N および ^{19}O ビーム生成

核子当たり 70 MeV の ^{18}O 一次ビームを用い、Be 標的に入射して生成される ^{18}N および ^{19}O 二次ビームのスピン偏極探索実験を行った。 β 線非対称度 AP をビーム照射後からの時間の関数で測定した結果を図 1 に示す。また表 1 に生成条件等を示した。 ^{18}N は Pt 中、 ^{19}O は TiO_2 中において、ビーム照射直後は偏極 P に換算するといずれも約 10% になる。中性子ピックアップを伴う核反応のため高偏極が得られたと考えられる。収量も高いため、 β -NMR プローブ核として非常に有望であることが示された。

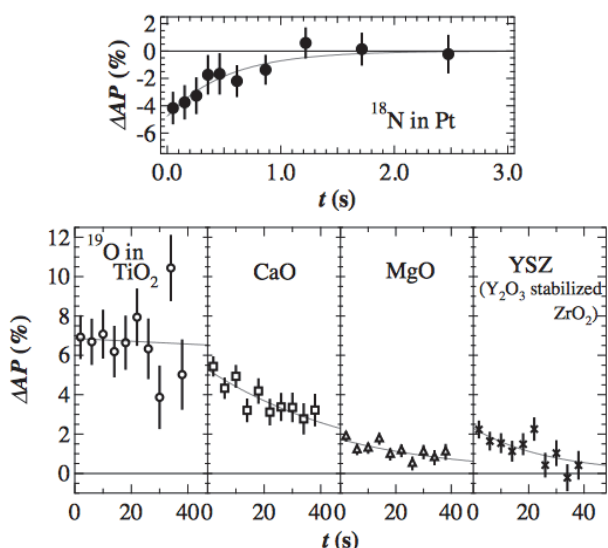


図 1. ^{18}N および ^{19}O のスピン偏極の時間変化。室温で測定した。

4-2. 窒素同位体 β -NMR における化学シフト参照試料の探索

GaN 単結晶中に ^{12}N を打ち込み、四重極分裂 (ν_Q) スペクトルを測定した結果、窒素置換位置に相当する ν_Q 以外に複数の成分が観測された。GaN は窒素置換する割合が小さく参照試料には適さないと判断した。

つぎに、様々な窒素化合物溶液・溶媒中に打ち込んだ ^{17}N の NMR スペクトルを測定した。図 2 に結果を示す。アンモニア水溶液中で観測された低周波数側の共鳴線を基準とした場合の、安定核の結果から予想される化学シフトを図中に示してある。引き続き測定を行い統計精度を上げる予定である。

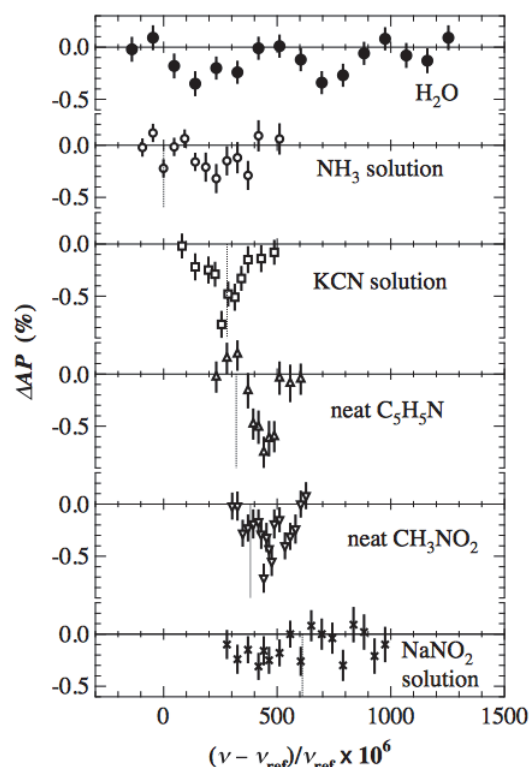


図 2. さまざまな液体試料中 ^{17}N の室温における NMR スペクトル。点線は安定窒素核で得られた化学シフト。

4-3. ダイヤモンド中 ^{12}B の β -NMR

NMR スペクトルの温度変化を調べるために、FM 幅の違いにより中心周波数付近のみの成分と、その外側まで含む成分の fraction の温度依存性を測定した。50–100 K の領域でスペクトル形状が変化している可能性が示唆される。

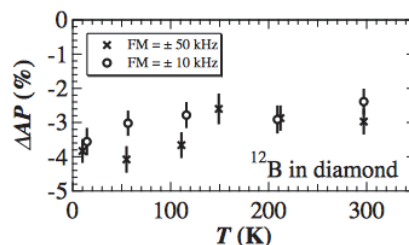


図 3. ダイヤモンド単結晶中 ^{12}B の偏極の温度依存性。

参考文献

- [1] T. Sugihara et al., *Hyperfine Int.* **238**, 30 (2017).
- [2] M. Mihara et al., *Hyperfine Int.* **240**, 113 (2019).

- 大阪大学大学院理学研究科 (Osaka Univ.)
- 新潟大学研究推進機構 (IRP, Niigata Univ.)
- 東京都市大学 (Tokyo City Univ.)
- 高知工科大学 (Kochi Univ. Tech.)
- 新潟大学大学院理学研究科 (Niigata Univ.)
- 理化学研究所 (RIKEN)
- 筑波大学数理物質研究科 (Univ. Tsukuba)
- 量子科学技術研究開発機構 (QST)
- 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)

向井もも^a、山口貴之^b、Sarah Naimi^c、小沢顕^a、森口哲朗^a、景澤怜央^a、
稲田康人^b、細井駿^b、梶木大輔^b、濱川大貴^b、竇文博^b、坂上護^b、横田健次郎^b、鈴木健^b、
Richard Crane^c、Hongfu Li^c、長江大輔^d、鈴木伸司^e、阿部康志^f、北川敦志^f、佐藤眞二^f

M. Mukai^a, T. Yamaguchi^b, S. Naimi^c, A. Ozawa^a, T. Moriguchi^a, R. Kagesawa^a,
Y. Inada^b, S. Hosoi^b, D. Kajiki^b, D. Hamakawa^b, D. Wenbo^b, M. Sakaue^b, K. Yokota^b, T. Suzuki^b,
R. Crane^c, H. F. Li^c, D. Nagae^d, S. Suzuki^e, Y. Abe^f, A. Kitagawa^f, S. Sato^f

Abstract

We have been developing detectors used at RIKEN Rare-RI Ring. We had tested a time-of-flight detector, two types of position-sensitive detector using an MCP with a delay-line anode, a δ -ray detector, position-sensitive scintillation fiber detectors, and a position-sensitive wedge-shaped scintillation detector in this fiscal year. Properties of these detectors were measured using ^{84}Kr beam at $E = 200$ and 400 A MeV and ^{132}Xe beam at $E = 420$ A MeV and fragmentation products produced by using ^{40}Ar and ^{84}Kr beam at $E = 290$ and 400 A MeV, respectively, 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な不安定核 (Radio Isotope: 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、RI のリング内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。今年度は、リング上流ビームラインで使用する薄膜を利用した飛行時間検出器と位置検出器、リング内で使用する周回モニター、ビームのリング内への入射軌道調整のための位置検出器、リング周回 RI の壊変モニターのためのファイバー型位置検出器の開発および性能試験を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

^{84}Kr 200, 400 A MeV の 1 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である。

①BE-MCP : 速度とリング内飛行時間を測定するための飛行時間検出器である。ビーム通過により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、前方および後方に設置したマルチチャンネルプレート検出器 (MCP) へ輸送し検出する。目標の時間分解は $\sigma < 100$ ps である。検出器内の磁場を約 140 ガウス、電場を約 490 V/mm にすることで、薄膜のほぼ全面 (約 $\phi 40$ mm) で検出効率約 90%、時間分解能 $\sigma < 50$ ps の十分な性能が得られたが、強すぎる電場に起因して長時間の安定動作が困難だった。

②DL-E-MCP : 通過するビームのエネルギー損失を低減するためにアルミ蒸着マイラー膜 (厚さ 2

μm) を使用した位置検出器である。ビーム通過により薄膜から放出される二次電子を、電場を用いて薄膜に対して 90 度の位置にある位置敏感型 MCP (ディレイラインアノード読み出し、DL-MCP) へ誘導し検出する。目標の位置分解能は $\sigma < 1$ mm である。これまでに得られた位置分解能は垂直方向で $\sigma = 3.5$ mm、水平方向で $\sigma = 2.2$ mm、垂直方向の位置確度は約 +4.0 mm だった。実用のためには、分解能と確度を向上させる必要がある。

③DL-E-MCP(narrow) : ②と同じ検出原理の位置検出器であるが、導入予定のチェンバーサイズに合わせて、ビーム進行方向のサイズが小さくなるように薄膜と MCP 間の角度を 94 度に広げかつビームが薄膜に斜めに入射するよう設置し使用する検出器である。昨年度は薄膜中心付近にビームを照射し、電圧設定を変えながら位置分解能や検出効率を測定した。位置分解能 $\sigma \sim 1.7$ mm を得たが、測定系の設定が最適でなかったため、検出効率は約 37%と低かった。検出効率の向上と薄膜全面にビームを照射した際の性能評価を行う必要がある。

④ δ 線を利用した周回モニター : ビームの周回モニターとしてリング内に設置する検出器である。ビーム通過により薄膜 (Al, 12 μm) から放出される二次電子 (δ 線) を、ビームを遮らないように配置したプラスチックシンチレータで捉える。これまでに時間分解能 170 ps を得た。この分解能は二次電子の角度広がり主に起因している。この基礎データを元に稀少 RI リングで使用する検出器を製作し、理研のビームタイムで周回測定に成功した。

⑤ファイバーシンチレーション検出器 : リング内壁に設置するプラスチックファイバーシンチレーション検出器 (2 mm 角 18 本、長さ 2 m) を製作し試験した。ファイバー両端に設置した MPPC (Multi-Pixel Photon Counter) での信号読み出し時間差より検出位置を導出した。位置分解能約 3 cm、時間分解能約 76 ps、検出効率約 100%が得られた。ビームの入射角度や個々のファイバーの個性に由来して、ビームのファイバー内でのエネルギー損失に違いが生じるため、なめらかな時間スペクトルを得ることが困難だった。

3. 今年度の研究内容

①**BE-MCP**: 安定動作に目途がついたので、安定動作する電磁場設定(磁場約 117 ガウス、電場約 340 V/mm)の検出器に、これまでと同様に ^{84}Kr 200 A MeV を照射し、時間分解能と検出効率の評価を行った。また、 ^{84}Kr 400 A MeV, ^{40}Ar 290 A MeV の核破砕反応により生成した 2 次ビームを用いて検出効率の原子番号 (Z) 依存性を調べた。

②**DL-E-MCP**: 位置分解能改善のために、検出器内の DL-MCP 位置を変更した。また、アライメントのずれなどに起因する位置精度の改善のために、位置校正用マスクを薄膜直前に設置した。これまでと同様に ^{84}Kr 200 A MeV を用いて性能試験を行った。

③**DL-E-MCP(narrow)**: 検出効率改善のために測定系を最適化し、薄膜の広い領域に ^{84}Kr 200 A MeV を照射して性能評価を行った。

④ **δ 線を利用した周回モニター**: 理研で使用した実機の検出効率と時間分解能を評価した。 ^{84}Kr 400 A MeV を用いた。プラスチックシンチレータからの信号取り出しには光電子増倍管 (PMT) と MPPC を使用した。また、二次電子放出用薄膜をビームに対して垂直または 45 度に配置した効果を評価した。

⑤**ファイバースンチレーション検出器**: なめらかな時間スペクトルを得るために、複数のシンチレーションファイバーからなる検出部を、一体物のシンチレータに変更した。直径 1 mm の溝を設けたプラスチックシンチレータ ($40 \times 40 \times 5 \text{ mm}^3$) に長さ 2 m の波長変換ファイバーをはめこみ、シンチレーション光を波長変換ファイバーで輸送する仕組みにした。長手方向の複数個所に ^{84}Kr 400 A MeV を照射し、位置分解能を評価した。

⑥**楔形プラスチックシンチレーション検出器**: 楔形のプラスチックシンチレータにより、ビーム通過位置に応じて光量が変わることを利用した位置検出器である。リングに入射するビームの軌道調整に用いる。高さ 50 mm、幅 120 mm、厚さ 2–10 mm の楔形プラスチックシンチレータ側面に光素子 (MPPC または PMT) を取り付けた検出器を製作した。位置校正のために検出器のすぐ上流に複数の穴を開けたコリメータを設置し、 ^{84}Kr 200 A MeV を照射して位置分解能の評価を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

①**BE-MCP**: ^{84}Kr 200 A MeV を用いた測定では、薄膜のほぼ全面 ($\phi 40 \text{ mm}$) で検出効率約 90 %、時間分解能 $\sigma < 50 \text{ ps}$ が得られ、電磁場設定変更前と性能が変わらないことを確認できた。 ^{84}Kr 400 A MeV および ^{40}Ar 290 A MeV を用いて核破砕反応により生成した $Z = 5 - 35$ までの二次ビームを用いた測定では、 $Z = 18$ 付近から Z が下がるにつれ検出効率が滑らかに低下することを確認できた (図 1)。

②**DL-E-MCP**: 得られた位置分解能は垂直方向で $\sigma = 2.4 \text{ mm}$ 、水平方向で $\sigma = 2.9 \text{ mm}$ 、垂直方向の位置精度は約 0.8 mm で、垂直方向の性能が向上した。静電場の強さの最適化や、ワイヤグリッド状の電

極の製作方法を工夫してたわみをなくすことで、性能を向上できる余地がある。

③**DL-E-MCP(narrow)**: 位置分解能および精度に位置依存性があることを確認した。位置分解能は $\sigma \sim 2.0 \text{ mm}$ で前回に比べてやや悪化したが、検出効率は約 87% に向上した。静電場の一様性の改善や、MCP 貫通孔から出てディレイラインにむかう二次電子の放出分布に起因する位置分解能への影響を軽減する測定手法を採用することで、位置分解能を向上できそうである。

④ **δ 線を利用した周回モニター**: 薄膜の角度を変えた検出器での測定結果の比較から、角度をつけた方が、ビームが通過する物質厚さの増加によりデルタ線の発生量が増え検出効率が向上することがわかった (45 度で 56%)。光素子 MPPC では時間分解能 $\sigma \sim 600 \text{ ps}$ 、PMT では $\sigma \sim 300 \text{ ps}$ であった。光素子の型番や使用する個数、ライトガイドの有無などで性能が変化するため改善の余地がある。

⑤**ファイバースンチレーション検出器**: 期待通りになめらかな時間スペクトルを得ることができた。位置分解能は約 0.5 cm に改善し、時間分解能、検出効率はプラスチックシンチレーションファイバーを用いた時と同程度の値だった。試作機として十分な性能を得た。

⑥**楔形プラスチックシンチレーション検出器**: コリメータの穴位置とビームのエネルギー損失 (Q) との相関を確認できた。位置分解能は光素子に依存せず $\sigma \sim 0.6 \text{ mm}$ だった。

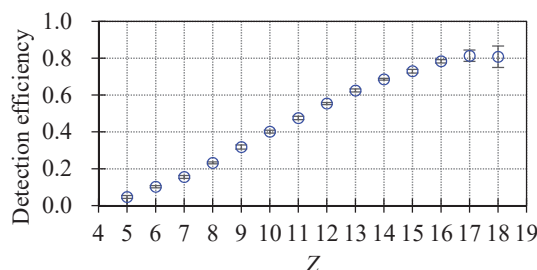


図 1 BE-MCP の検出効率の Z 依存性

参考文献

[1] A. Ozawa et al., Prog. Theor. Exp. Phys. 2012, 03C009 (2012).

- 筑波大学 数理物質科学研究科
Univ. of Tsukuba
- 埼玉大学 理工学研究科
Saitama Univ.
- 理化学研究所 仁科加速器科学研究センター
RIKEN
- 九州大学 理学院
Kyushu Univ.
- 中国科学院
IMP
- 放射線医学総合研究所
NIRS

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、
佐藤方実^a、糸屋 匠^a、佐藤真二^g、北川敦志^g

Y. Kobayashi^{a,b}, Y. Yamada^c, M. K. Kubo^d, M. Mihara^e, T. Nagatomo^b, W. Sato^f,
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、^dICU、^e大阪大院理、^f金沢大院理、^gHIMAC
^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 solid H_2 at 7 K by the in-beam Mössbauer spectroscopy and the *ab initio* density function theory (DFT) calculations. The Fe species could be assigned to $[\text{Fe}(\text{H}_2)_2]^+$, $[\text{HFeH}]^+$, and $[\text{Fe}(\text{H}_2)_6]^{3+}$, respectively.

1. The purpose and background

The in-beam Mössbauer spectroscopy coupled with the short-lived ^{57}Mn ($T_{1/2} = 1.45$ min) implantation provide us the unique information that are different from the results obtained by the conventional ^{57}Fe absorption and/or ^{57}Co emission Mössbauer spectroscopy. Recently, the reactions of transition-metal elements with hydrogen have attracted much attention, because they are 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. In this period, the in-beam Mössbauer

spectroscopy has been carried out to study the electronic states and spin states of Fe atoms in solid H_2 .

^{57}Mn nuclei were produced by the nuclear projectile fragmentation reaction between a primary ^{58}Fe beam and thick target of ^9Be . The ^{57}Mn nuclei were separated electromagnetically and optimized by a two-bend achromatic RI separator. A pair of Pb and Al plates were used to degrade the beam energy, and to stop all ^{57}Mn nuclei at an adequate depth in the samples. The in-beam Mössbauer spectra were measured using a parallel-plate avalanche counter (PPAC), that is a gas-filled resonance detector. 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. Additionally, a plastic scintillator (BC-400, Bicron) with a thickness of 0.5 mm was placed in front of the PPAC, in order to reduce the large background caused by the β -ray signals emitted from ^{57}Mn by the β - γ anticoincidence measurement [3].

So far, we performed the in-beam experiments using LiH [4-6], CH_4 [7], C_2H_4 [8], and C_2H_2 [9] as implantation targets. The in-beam Mössbauer spectra obtained after ^{57}Mn implantation into LiH were analyzed with two doublets [4-6]. One doublet was assigned to an Fe atom at a Li substitutional site with a missing nearest Li or H atom. Another doublet corresponded to an Fe atom located at an H substitutional site with a neighboring defect. To

confirm the implantation sites, systematic measurements at the high temperature range were performed.

The spectra obtained in a CH₄ matrix at low temperatures were determined with two constitutional isomers of [Fe(CH₄)₂]⁺; one has a Fe⁺ ion connected to edges of two tetrahedrons of CH₄, and the other has Fe⁺ attached to the faces of two tetrahedrons of CH₄, on the basis from the DFT calculations. It was proposed that [Fe(CH₄)₂]⁺ species were formed, in which Fe⁺ ions were located at the interstitial octahedral or tetrahedral positions in the CH₄ matrix and have more than two CH₄ molecules in the nearest neighbor of Fe⁺ [7].

Three reaction products of Fe atoms in C₂H₄ matrices at low temperatures were measured by the in-beam Mössbauer and DFT calculations. They were determined to be Fe(C₂H₄)₂, [Fe(C₂H₄)₃]⁺ and [Fe(C₂H₄)₂]⁺ with an excited state of Fe⁺ [8]. The in-beam Mössbauer spectra of ⁵⁷Fe species produced with C₂H₂ molecules were observed at 17 K and 65 K. The obtained spectra were analyzed as three components of [Fe(C₂H₂)₂]⁺, [(C₂H₂)FeCCH₂]⁺, and Fe(C₂H₂)₄ with Fe⁺ (*S*=3/2), respectively [9]. The assignments of these Fe species were consistent with the results of the DFT calculations.

2. Previous results obtained since last year

Last year, the ⁵⁷Mn nuclei were implanted into ice. The Mössbauer spectrum measured at 13 K was analyzed by two components of doublets. The major doublet corresponded to Fe²⁺ species, but its ΔE_Q value was obviously smaller than that of Fe(H₂O)₆²⁺ in ice reported previously. This species was assigned to Fe²⁺ 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 ⁵⁷Fe species, which were high-spin divalent Fe²⁺ species, were evident in the ice. Although a divalent Fe²⁺ ion in water is stabilized in the form of Fe(H₂O)₆²⁺, the ⁵⁷Fe atom implanted into low-temperature ice had a different chemical form. DFT calculations indicated that the major component was assigned to Fe²⁺ bonded

to four H₂O molecules of the ice, Fe(H₂O)₄²⁺, which is located inside of cubic form ice (ice Ic). Other minor species that appeared at 13 K was assigned to Fe²⁺ bonded to OH⁻ and three H₂O molecules, FeOH(H₂O)₃⁺, trapped in the ice. Another species that appeared at higher temperatures of 77 and 130 K was assigned to Fe(OH)₂(H₂O)₂ trapped in the Ic positions [10].

The Mössbauer spectrum of ⁵⁷Mn implanted into lithium aluminum hydride (LiAlH₄) measured at 17 K showed two sets of doublets. The major doublet was assigned to FeH₄⁻, 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 FeH₄⁻ form.

3. Experiments in FY2019

A sample cell for solid hydrogen made of oxygen-free copper was kept at 7 K on the cold head of the cryostat. Solid hydrogen was produced in the cell by introducing H₂ gas cooled in a liquid N₂ bath. The flow rate of H₂ gas was controlled using a mass flow controller. Solid hydrogen was visually confirmed from the sapphire window (downstream of the beam) of the cell. The thickness of solid hydrogen was estimated to be approximately 500 μ m from the flow rate and the inflow period. In-beam Mössbauer spectrum was measured using PPAC for 45 hours. During the experiment, the degree of vacuum of the cryostat, the temperature of the target cell, and the counting rate of PPAC were 10⁻⁵ Pa, 7.0 K, and 1.6 cps, respectively.

The density functional theory calculations were performed in order to interpret the experimental results. The ORCA 3.0.0 program was used for the DFT calculations [11]. The hybrid function B3LYP was used for the density functional theory. This is because the reproducibility of the physical properties of the molecule is high and the calculation values are easily converted into the Mössbauer parameters. TZVP and TZV/J bases were used as the basis functions for structural optimization, and CP(PPP) for the electron

density at the nucleus position was applied to Fe atoms.

4. Results and discussion in FY2019

Fig. 1 shows the ^{57}Fe in-beam Mössbauer spectrum of the solid hydrogen at 7.0 K. The obtained spectrum was fitted well with two doublets of D1 ($\delta = -1.29(5)$ mm/s and $\Delta E_Q = 2.59(8)$) and D2 ($\delta = -0.53(8)$ mm/s, $\Delta E_Q = 2.43(13)$), and a singlet S1 ($\delta = -0.66(4)$ mm/s), respectively. The molecular structures of three components are determined from the DFT calculation results. D1 was assigned to $[\text{Fe}(\text{H}_2)_2]^+$ ($S=3/2$), and produced to form a bond with two H_2 molecules after being reduced to $^{57}\text{Fe}^+$ arising from ^{57}Mn in the matrix. Calculation of the reaction enthalpy showed that the reaction was exothermic. D2 was determined to be a linear structure of $[\text{HFeH}]^+$ ($S=5/2$). The component of D2 was consistent with those reported in ^{57}Co implantation Mössbauer spectroscopy by M. Pasternak et al [12]. ^{57}Co decays to ^{57}Fe nuclei in excited states by EC decay. Auger electrons are emitted in this process. Since the environment around ^{57}Fe was disturbed and damaged by the Auger effect, it is considered that the chemical bonds of H_2 are cut off and atomized. Thus, there were few H_2 molecules and abundant H atoms around ^{57}Fe . It is considered that only Fe-H hydride was observed in ^{57}Co emission Mössbauer spectroscopy. S1 species was assigned to $[\text{Fe}(\text{H}_2)_6]^{3+}$. Although the valence state of the whole species was $3+$, the formal oxidation number of the central Fe atom was in monovalent. It was found that the remaining charges were equally divided at the surrounding hydrogen molecules. Since the bond distance between Fe and H_2 was relatively longer and the relative strength was the smallest among the three components, $[\text{Fe}(\text{H}_2)_6]^{3+}$ was formed by relatively weak bonds.

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).

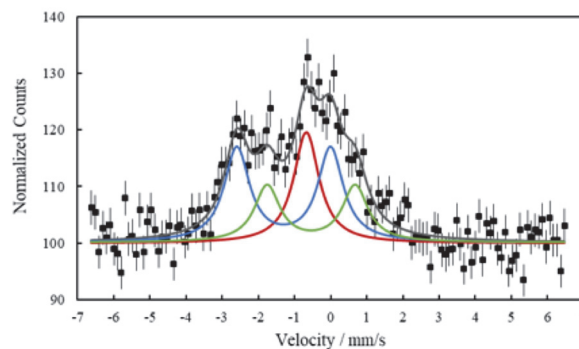


Fig. 1. In-beam emission Mössbauer spectra of ^{57}Fe after ^{57}Mn implantation into solid hydrogen at 7 K. The velocity is given relative to $\alpha\text{-Fe}$ at room temperature. The sign of the velocity scale is opposite to the conventional absorption experiment.

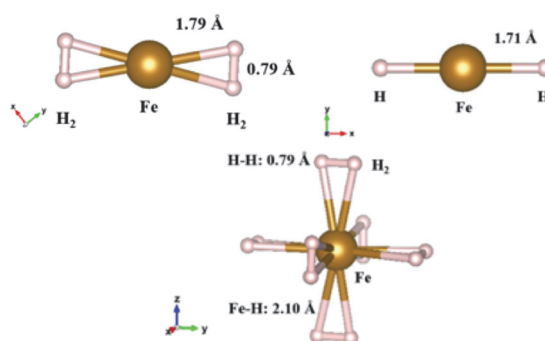


Fig. 2. Optimized geometries of $[\text{Fe}(\text{H}_2)_2]^+$ ($S=3/2$), $[\text{HFeH}]^+$ ($S=5/2$), and $[\text{Fe}(\text{H}_2)_6]^{3+}$ ($S=3/2$).

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., *NIM B*, 269 (2011) 456-459.
- [4] T. Nagatomo et al., *Hyp. Int.*, 204 (2012) 125-128.
- [5] J. Miyazaki et al., *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 303 (2015) 115-1158.
- [6] Y. Sato et al., *Hyp. Int.*, 237:74 (2016) 10.1007/s10751-016-1299-0.
- [7] S. Tanigawa et al., *Hyp. Int.*, doi 10.1007/s10751-016-1261-1 (2016).
- [8] Y. Kobayashi et al., *Hyp. Int.*, 237 (2016) 10.1007/s10751-016-1353-y.
- [9] Y. Kobayashi et al., *Hyp. Int.*, 239 (2018) 10.1007/s10751-018-1494-2.
- [10] Y. Yamada et al., *Hyp. Int.*, 239 (2018) 10.1007/s10751-018-1500-8.
- [11] M. Rörmelt et al., *Inorg. Chem.*, 48 (2009) 784-785.
- [12] M. Pasternak et al., *Chem. Phys. Lett.*, 104 (1984) 398-400.

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 (19H315)

渡辺賢一^a、平田悠歩^a、金子和樹^a、山崎淳^a、瓜谷章^a
K. Watanabe^a, Y. Hirata^a, K. Kaneko^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, which called quenching effect. The quenching effect is caused by local saturation due to high deposited energy density. Specific energy can calculate the deposited energy density. We estimated the quenching effects in Eu:BaFBr using specific energy calculation. The small-size dosimeter can be used in the treatments using spot-scanning. We conducted assessment assuming the use of the small size dosimeter in treatments using the spot-scanning.

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高 LET 領域における消光現象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の高 LET 領域において本線量計の蛍光効率が低下する消光現象を確認した。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、消光現象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。昨年度は消光現象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。

3. 今年度の研究内容

今年度は、新たな消光現象の評価手法としてマイクロドジメトリ計算を用いた蛍光効率変化のモデル化を行った。また、スキニング照射場における小型線量計の使用を目指した模擬試験を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

比エネルギー z 式(1)で表され、サンプリング球の質量 dm あたりの付与エネルギー dE を表す値である。

$$z = \frac{dE}{dm} \quad (1)$$

LET は一次粒子の飛程の微小長さにおける、一次粒子の損失エネルギーを考えているのに対して、比エネルギーは直接吸収体に付与される線量を考慮している。LET では δ 線の飛程の影響を考慮することができないが、比エネルギーではより細かい分布により評価を行うことができる。消光現象の発生過程はエネルギー付与密度が増大したことによる局所的な飽和である考えると、比エネルギーを計算することで消光現象の発生度合いを見積もることができる。

Eu:BaFBr 小型線量計に炭素線を照射したときに観測された応答変化と PHITS により計算した比エネルギーから見積もられた蛍光感度と炭素線のエネルギーの関係を Fig.1 に示す。比エネルギー計算で用いられる微小なサンプリング球の大きさを 150 nm とすることで小型線量計の応答変化を模擬することができた。

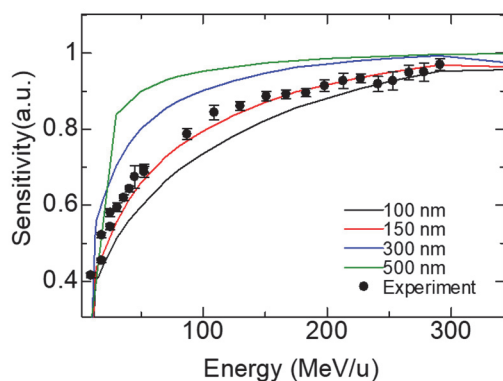


Fig.1 Carbon ion energy dependence of the luminescence sensitivity of Eu:BaFBr obtained by experiment and the estimation using specific energy calculation.

炭素線治療におけるスキヤニング法では細いペン状の炭素線で腫瘍を塗りつぶすように照射を行い、炭素線のエネルギーを変えることで深さ方向にも精細な線量分布を形成する。前立腺がんに対する炭素線照射にスキヤニング法を用いることで尿道への線量を低減することができる。スキヤニング照射場において小型線量計によりビームのアライメントエラーを検知できるか試験を行った。

炭素線ビームのアライメントエラーはビームに対し平行方向と垂直方向に動く可能性が

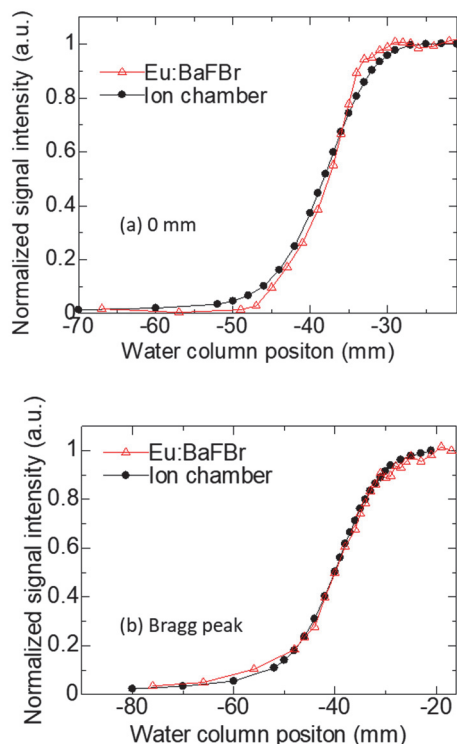


Fig.2 Position dependence in the direction perpendicular to carbon ion beam at (a) 0 mm and (b) Bragg peak depth

ある。まず、炭素線ビームに垂直な方向における分布測定を行った。実験は HIMAC の生物照射室において行った。水槽内に Eu:BaFBr 小型線量計と電離箱を設置した。350 MeV/u の炭素線を 5×5 の角形ビームとして照射を行った。水槽の深さ 0 mm とブラッグピーク位置の深さ 179 mm において水槽中における炭素線ビームに垂直な方向の線量計出力分布を測定した。

Fig.2 に測定結果を示す。測定は炭素線ビームの上端部分により規格化を行った。電離箱と Eu:BaFBr 小型線量計を比較しても炭素線ビーム形状の変化はなく、小型線量計においてもビームに対して垂直な方向のビームの位置変化を観測できることが分かった。

次にビームに対して平行方向のアライメントエラーを検出できるか試験を行った。スキヤニング法では炭素線のエネルギーを変えて積層することで深さ方向の分布を形成する。水中に前立腺があることを想定し、水槽の前に設置した減速材により炭素線の飛程を変えてスキヤニング法における積層照射を模擬した。尿道が位置する深さを 88 mm とし、尿道の線量が低下するよう深さ 88 mm にブラッグピークを形成するエネルギーの炭素線を除外した。線量計の設置深さを 88, 83, 93 mm として測定を行い、炭素線ビームのアライメントエラーを模擬した。**Fig.3** に積層照射の挿入した減速材厚さ当たりにおける小型線量計の線量計出力を示す。小型線量計の設置位置変化により線量計出力が大きく変化した。この実験により小型線量計により炭素線治療における照射位置のずれを検知できることが示された。

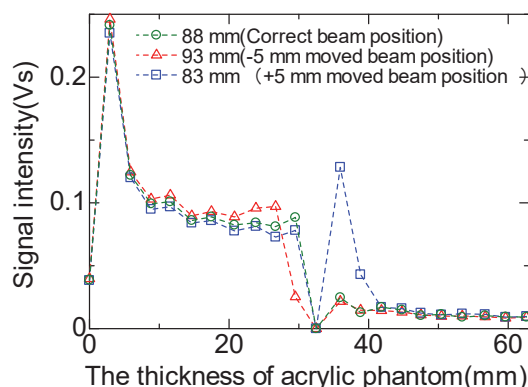


Fig.3 Outputs of the small size dosimeter for each thickness of acrylic phantom inserted assuming the layer-stacking irradiation.

a. 名古屋大学大学院工学研究

In field and Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams at HIMAC facility (19H319)

L. T. Tran¹, S. Perrachi¹, B. James¹, V. Pan, F. Pagani, D. Bolst¹, D. Prokopovich^{1,2}, A. Pogosso¹, S. Guatelli¹, M. Petasecca¹, M. Lerch¹, M. Povoli³, A. Kok³, M. Jackson⁴, S. Lee⁵, T. Inaniwa⁵, N. Matsufuji⁵ and A. B. Rosenfeld¹

¹Centre for Medical Radiation Physics, University of Wollongong, Wollongong, Australia

²Institute of Materials Engineering, Australian Nuclear Science and Technology Organization, Lucas Heights, Australia

³SINTEF, Oslo, Norway

⁴University of New South Wales, Sydney, Australia

⁵Research Centre for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Inage, Japan.

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 Ne, Si and C ions with energy up to 490 MeV/u. The quality factor (\bar{Q}) of the radiation field was studied with different configurations of the realistic multi-layers sample of the International Space Station (ISS) Columbus module's shielding wall. Furthermore, the individual dose equivalent H(10) was calculated based on measured microdosimetric parameters for astronauts' personal monitoring at a depth in the body of 10 mm, using a PMMA converter on top of the microdosimeter as an approximation of the human tissue.

1. Purpose and Background

Space environments present a dangerous environment for both astronauts and electronics equipment in terms of radiation damage. At the altitude of the ISS, the main radiation sources are SPE (protons mostly) and Galactic Cosmic Rays (GCR), made up of approximately 87% protons, 12% alpha particles and 1% heavy ions (e.g. C, O, Ne, 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.

The 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 radiation environments typical of the ISS. The microdosimeter investigated is a new 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 ²⁰Ne, 180, 230 490 MeV/u ²⁸Si and 290 MeV/u ¹²C ions. 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. Figure 1b shows an SEM image of the device.

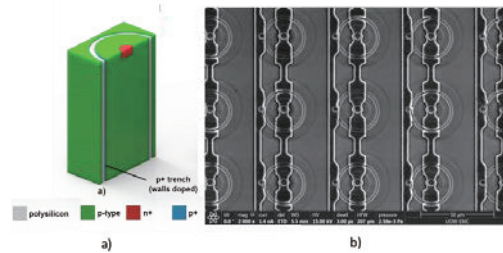


Figure 1. a) Simplified schematics illustrating sensitive volume geometry of a trenched planar structure and b) scanning electron microscope (SEM) image of the mushroom microdosimeter.

The Mushroom microdosimeter was tested to see whether it is suitable for a real-time monitoring device in space radiation, for both personnel and SEE study in microelectronics aboard the ISS.

A free air geometry was implemented by placing the MicroPlus probe [1] with the Mushroom microdosimeter along the central axis of the beam behind a realistic multi-layers sample of the spacecraft wall implemented based on specifications found in the literature [2, 3] (Figure 2). We used materials such as Aluminum, Kevlar-epoxy and Nextel. However, it is well known that aluminum causes a higher production of secondary particles, hence hazard to astronauts, inside the Columbus when the high-energy ions were degraded in terms of their energy and the LET of the secondary particles was increased. Thus, we studied the shielding efficiency of hydrogenated materials like high-density polyethylene (HDPE) and PMMA to replace aluminum. Carbon fiber (CF) was also considered as suggested in several studies to strengthen the shield [4]. To compare materials, we kept the areal density constant, hence the mass, to respect weight restriction stated by the space agencies.

Finally, a small 10 mm thick slab of PMMA was put in front of the probe to reproduce the scenario for the dose equivalent estimation at 10 mm depth in astronauts' body. Several configurations of the spacecraft's shield were studied and for each of them, the microdosimetric spectrum was obtained, and based on that the quality factor \bar{Q} and the personal dose equivalent $H_p(10)$ were evaluated.

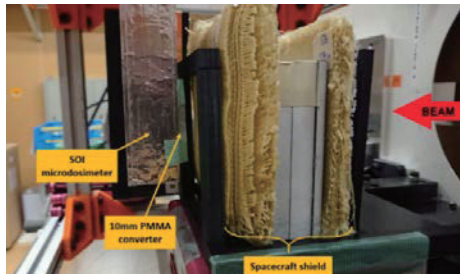


Figure 2. Free-air geometry setup inside the irradiation room at HIMAC with SOI microdosimeter connected to the MicroPlus, behind the sample of the spacecraft shield.

3. Results and discussion

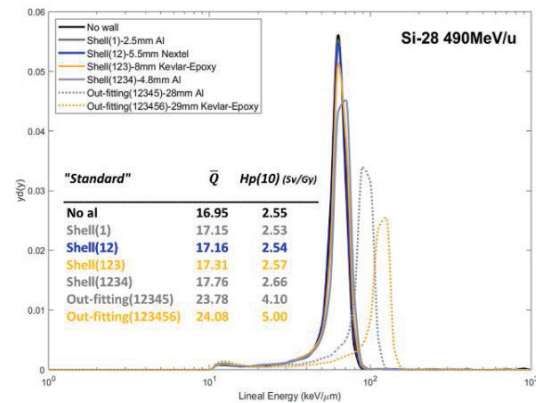


Figure 3. Microdosimetric spectra obtained adding one layer at a time of the Columbus Standard configuration.

Figure 3 shows the microdosimetric spectra for a 490 MeV/u ^{28}Si irradiation, adding sequentially layers of the Columbus until we reached the full "Standard" shield of Columbus wall module. Aluminum layers are responsible the most for the production of secondary particles and fragmentation, shifting the peak at higher lineal energies and increasing considerably the \bar{Q} value. Kevlar and Nextel less influence on fragmentation production, and overall the dose equivalent after the last layer of the shield is double the dose encountered outside the spacecraft ("No wall" configuration).

Another example in Figure 4 shows the shielding efficiency of equivalent layers of HDPE and a combination of CF+HDPE replacing the aluminum Out-fitting layer in the standard configuration of Columbus. HDPE completely stopped 290 MeV/u ^{12}C ions reducing the dose to almost one-tenth of what obtained behind the aluminum configuration. However, when we use a combination of CF and HDPE, to strengthen the mechanical and structural properties, Carbon ions are not fully stopped and the interaction with the material leads to production of secondaries that shift the peak at higher lineal energy, causing an increase of \bar{Q} and $H_p(10)$.

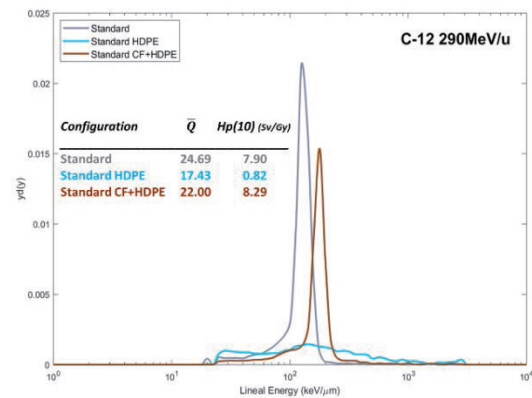


Figure 4. Microdosimetric spectra from irradiations carried out with 290 MeV/u ^{12}C , considering Standard, Standard HDPE, and Standard CF+HDPE wall.

4. Conclusions

A new SOI 3D Mushroom microdosimeter was irradiated in different ion beams typically of GCR encountered at the ISS altitude, to study the quality factor \bar{Q} , of the mixed radiation field and the personal dose equivalent $H_p(10)$ behind different shielding.

The use of this microdosimeter allows understanding the contribution of fragmentation of primary particles and the production of other secondaries that reach the inside habitat of the spacecraft on \bar{Q} , and $H_p(10)$ as *direct and biologically relevant* measure of the multilayer shielding efficiency in GCR environment. It provides simple and efficient in comparison with Monte Carlo method of shielding evaluation in realistic space environment.

Obtained LET(Si) spectra can be used for predicting and mitigating of SEE in microelectronic devices that constitute new approach to reliability of space electronics that is more beneficial than radiation hardness by design.

The results obtained demonstrated that the developed at CMRP new SOI microdosimeters are useful low power, low weight device for shielding evaluation and SEE prediction and an optimal device for space missions.

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, no. 1, pp. 1-4, 2017, Art. no. 012019.
- [2] M. Silvestri *et al.*, "Impact of Spacecraft-Shell Composition on 1 GeV/Nucleon ^{56}Fe Ion-Fragmentation and Dose Reduction," *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 58, no. 6, pp. 3126-3133, 2011.
- [3] C. Lobascio *et al.*, "Accelerator-based tests of radiation shielding properties of materials used in human space infrastructures," *Health Physics*, vol. 94, no. 3, pp. 242-247, 2008.
- [4] Z. Li, S. Chen, S. Nambiar, and Y. Sun, "PMMA/MWCNT nanocomposite for proton radiation shielding applications," *Nanotechnology for Aerospace*, vol. 27, no. 23, 2016.

熱蛍光板状線量計による重粒子線の線量分布測定法及び
簡易型 LET 分布測定法に関する研究

Research of dose distribution measurement for heavy ion beam and simplified LET
distribution measurement using thermoluminescence slab dosimeter.
(19H320)

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、
王良健^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、中村柚月^a、
吉田実加^a、杉岡奈津美^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, M.Kudo^a, M.Tanaka^a, S.Sugawara^a, N.Koshio^a, K.Sagehashi^a, Y.Nakamura^a,
M.Yoshida^a, N.Sugioka^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 ceramic TLD ($\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$). The TLD is reusable and has high spatial resolution. In addition, we are also investigating a simple LET distribution measurement method using TLD. The method uses two TLDs. One uses $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$. The other uses a TLD showing different LET dependency from $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$. However, the other TLD has not been determined. In this study, we investigated BeO ceramic TLD (BeO) different from $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$.

1. 研究の目的とバックグラウンド

粒子線治療の治療効果をより高めるために LET painting の検討が始まっている。この照射法は照射野内の RBE や OER の分布を把握することが必要であるが実測することはできないため、間接的に導かなければならない。この方法は各ビームの LET の情報を取得し、モンテカルロシミュレーショ

ンなどの計算結果および細胞学的実験結果から導く必要があり、LET 情報の取得には膨大な時間が必要である。新たな LET 検証法として、LET 依存性の異なる 2 つの TLD セラミクスを用いて発光の違いを利用した方法が考えられている。これまで調査を行ってきた $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ セラミクス TLD ($\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$) は再現性が良く、高空間分解能をもち高感度である利点がある。また、LET 依存性を明らかにしている。この $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ と異なる LET 依存性をもつ TLD として $\text{Mg}_2\text{SiO}_4:\text{Tb}$ の調査を行う予定であったが、セッターとの親和性が強く板状の蛍光体として取り出すことが困難であることが判明したため、実施できなかった。代わるものとして組織等価性が高い BeO によるセラミクス TLD (BeO) を検討し、本研究で BeO の線量応答性など基礎特性の調査を行った。

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 $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ の詳細な LET 依存性について調査を行った。結果、LET の変化により発

光効率は変化した。また、粒子線の種類によって発光効率の変換は独自の変化を示した。さらに、今までに得られたデータより線量や LET、粒子線を変えて照射し測定したグロー曲線の比較を行った。その結果、線量や LET、粒子線を変えてもグロー曲線の形状が変化しないことを明らかとした。

3. 今年度の研究内容

昨年度までの結果として $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ の LET 依存性を明らかとした。新たな LET 検証法を行うためには、 $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ とは異なる LET 依存性をもつ TLD が必要である。もう 1 つの TLD を検討するために、組織等価性に優れる BeO の線量応答性を調査した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

図 1 に線量を変えて H イオンを照射したときの BeO のグロー曲線を示す。図 2 及び図 3 に BeO の H イオン、He イオンを照射し得られた線量応答性を示す。 BeO は 2 つのグローピークをもつ。線量応答性は低温側のグローピーク温度から $\pm 8^\circ\text{C}$ の TL 量の積算量と高温側のグローピーク温度から $\pm 8^\circ\text{C}$ の TL 量の積算量、 50°C から 400°C までの TL 量の積算量にて比較を行っている。図より、高温側で良好な線量直線性がみら

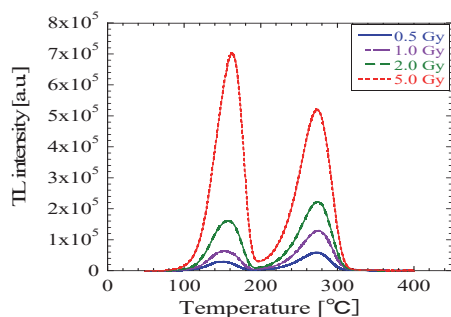


図 1 線量ごとに H イオンを照射した BeO のグロー曲線

れる。また、 BeO は再現性に優れており、新たな LET 検証法を行うための板状 TLD となり得る。

成果報告書の提出後に炭素線による照射実験が行われるため、炭素線の結果も加え、得られた結果から、粒子線ごとの変化を調べ、今後は詳細な LET 依存性について調査し、 $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ との比較を行いたい。

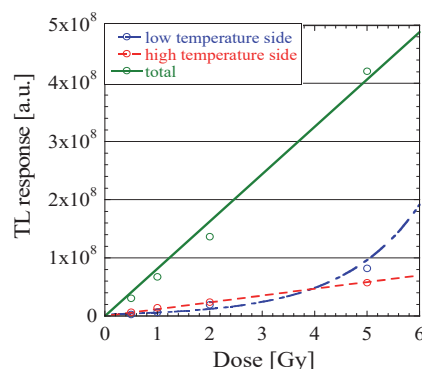


図 2 BeO セラミクス TLD の H イオン照射による線量応答性

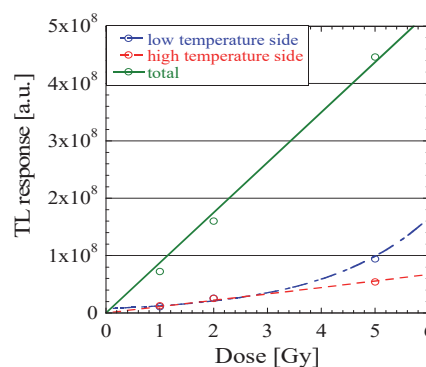


図 3 BeO セラミクス TLD の He イオン照射による線量応答性

-
- 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

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, 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 performed a demonstration of ionization chamber calibration service. We also developed calibration techniques for alanine dosimeters using a solid water phantom.

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[1]。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ア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、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。

昨年度は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) の中心において、水カロリメータによって計測された水吸収線量を標準として電離箱線量計を校正し、校正結果に標準不確かさ以上の差が無いことを確認した。アラニン線量計についても、二つのSOBPの間でアラニン線量計の応答に大きな差が無いことを確認した。

3. 今年度の研究内容

今年度は実際の校正業務を模擬した測定を実施し、炭素線水吸収線量校正の手順、校正処理能力などの検討を行った。校正はHIMACの生物照射室において行い、400 MeV/uの単一エネルギー炭素線のプラトー領域、290 MeV/uの炭素線のuSOBPの中心の2条件で行った。校正作業の手順は次の通りである。

事前に水カロリメータによって各校正条件の基準点の水吸収線量を決定し、作業用標準電離箱を校

正して仲介器とした。校正日に、同条件で仲介器の作業用標準電離箱と被校正器物の電離箱の測定を行い、各電離箱の指示値を比較して、被校正器物の校正定数を決定した。

校正対象とする予定のファーマ形電離箱を 5 本程度用意し、平日夜間において最大何本の校正が実施可能か、実際に測定を行うことで確認した。

アラニン線量計については、前年度までは空気中にアラニン線量計を設置して照射していたため、水吸収線量の測定基準にできるだけ近い状態となるように、今年度は固体ファントム中で照射を行った。まずは、アラニン線量計に照射された線量を測定するために、電離箱線量計によって校正されたカウント値を使用して線量を導出する方法（方法 1）と、アラニン線量計と電離箱線量計に同時照射を行うことで、線量を決定する方法（方法 2）を比較した。

また、校正曲線を得るために、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、線量を変えてアラニンペレットに照射した。アラニン線量計の信号値は、SOBP での照射よりもプラトー領域で照射した方が大きいですが、カロリメーターでの測定では、rSOBP やプラトー領域に比べ、uSOBP の方がより小さい不確かさで水吸収線量を決定できる。そのため、uSOBP を使用して正確な校正曲線を得ることは必要である。

4. 今年度の研究成果と解析結果

実際の校正を模擬して電離箱の校正を行った所、1 校正条件において電離箱 1 本の測定作業に平均で 45 分かかることが分かった。さらに、炭素線の加速エネルギーの変更に 30 分から 1 時間程度の時間を要することも分かった。このことから、エネルギー変更を行わない条件であれば、平日夜間のマシンタイムで 8 本の電離箱の校正が可能であることが分かり、国内の炭素線治療施設の需要に十分に対応できる構成処理能力があることが分かった。

固体ファントム中のアラニン線量計に 30 Gy を 5 回繰り返して照射したときに、方法 1 と方法 2 によってそれぞれ求められるアラニン線量計へ照射された線量と、その差を表 1 に示す。はじめの 3 回は両者の間に 0.1 % 以下の差しか見られなかったが、4, 5 回目では最大 0.51 % の差があることが分かった。電離箱線量計と同時に照射を行っている方法 2 の方がより正確な線量を求められていると考え、電離箱線量計と同時に照射を行うことで、アラニン線量計の横軸の線量を決定する方針とし、固体ファントム中で各線質に対するアラニン線量計の校正曲線を得るために照射を行った。校正曲線の結果は現在解析中である。

表 1 アラニン線量計の方法毎の測定結果の比較

方法 1 [Gy]	方法 2 [Gy]	相対差 [%]
29.70	29.69	0.05
29.71	29.71	0.02
29.63	29.61	0.07
29.71	29.56	0.51
29.69	29.53	0.51

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。

^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、川原秀斗^d、前畑京介^d
T. Fujiwara^a, Y. Kobayashi^b, Y. Mitsuya^c, R. Nakamura^c, R. Tatsumoto^d, S. Kawahara^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ャン治療では、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、スポットスキャン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、ガスの電離と二次的な発光を組み合わせることで、電離箱同様、LET 依存性が極めて低く、かつ高い空間分解能を有する検出器を開発している。一方、これまで開発品はモノピークの測定では

標準的に使用されている電離箱と極めて一致する結果を示せて来たが、拡大ブラッグピーク(SOBP)の測定結果にはまだ差異があり、正確な線量分布測定にはまだ課題が残っていた。また、近年高い治療実績を上げているスポットスキャン治療においても、急峻な線量変化に対応できるリアルタイム検出器の開発に取り組んだ。

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 という新しい方式を考案、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。

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、1.5 mm という薄い電離層を実現した。ガスチャンバーの材料には新しくガラスエポキシ材を採用し、3D プリンタで造形した部品等を組み合わせ、290 MeV/u 炭素ビームが検出器を通過する際の飛跡をムービーとして撮像することに成功した。また、図1に示すように Glass GEM とカメラとの距離をこれまでの 85cm から 45cm に短縮し、カメラとレンズをより高感度撮影に適したモデルに変更することで、1フレームあたり

の信号量が増大し、短時間での撮像が可能になった。

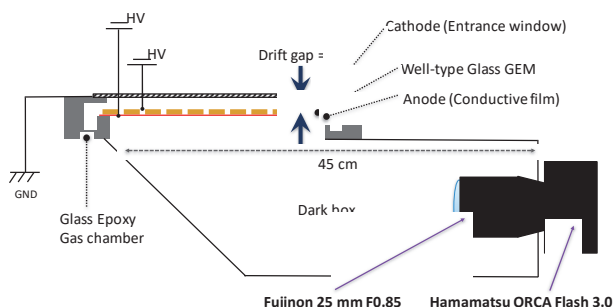


図1. 改良した検出器の概要。

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<2%）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。

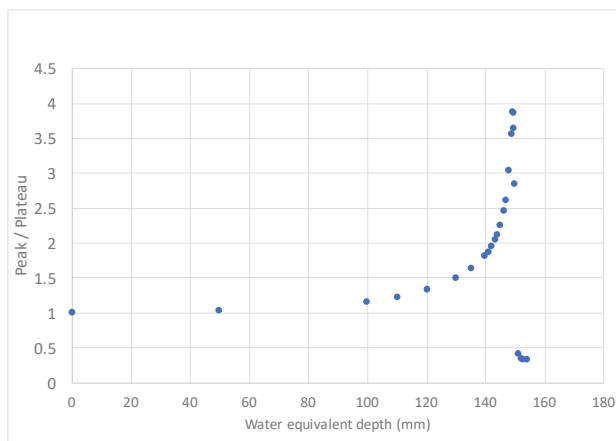


図2. 290 MeV/u 炭素線のモノピークの測定結果 (CMOSカメラの輝度値 (Plateau との相対値) をプロット)。電離箱同等の値を示した。

また、図3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。スポットスキャンニング治療の QA やビームモニターへの活用が期待できると考えている。

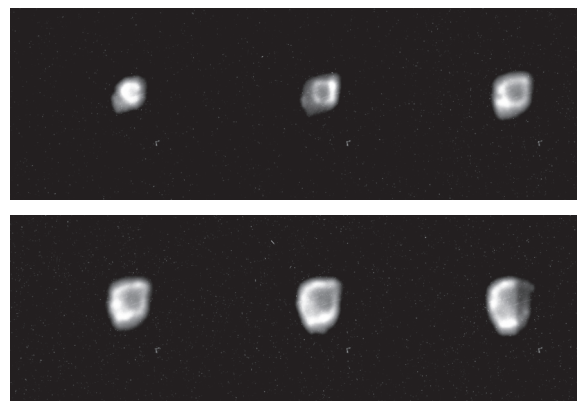


図3. 本研究で開発した Scintillating Glass GEM 検出器を用いて、スポットスキャンニングビームの線量分布を時間変化。実治療で用いられる強度のビームでも動的に捉えることに成功した。

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ニング法においては、SOBP ではなくモノエネルギーのピークを高速でスキャンしているため、ブラッグピークの測定が必要である。こうした目的のためにもブラッグピークを正確に再現できるような二次元線量計の開発が必要であるため、今後はガスの組成を見直して He 等のガスを用いて測定することを考えている。

また、治療現場にはガスボ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)

青木 茂樹^a、伊代野淳^b、山本 紗矢^b、六條宏樹^c、森下美沙希^c、小平 聡^d、

他 GRAINE collaboration^{e,f}

S. Aoki, A. Iyono, S. Yamamoto, H. Rokujo, M. Morishita, S. Kodaira
and the GRAINE collaboration

Abstract

The desensitized nuclear emulsion have been developed for the study of cosmic ray nuclei composition. In exploring cosmic gamma-ray objects such as Vela pulsar by using balloon-borne nuclear emulsion telescope in the GRAINE project, we also exposed those desensitized nuclear emulsion plates. To estimate the potential of identification of nuclear charge on the base of the information of the nuclear track recorded in nuclear emulsion, we have carried out the irradiation experiments of heavy ions in this study.

1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙の重元素の起源は、宇宙初期の水素とヘリウムの生成、恒星の進化に伴う元素合成、超新星爆発時の中性子捕獲による中性子過剰核の生成によって、およそ理解がなされている。また、2017年8月の重力波の観測によって、中性子星連星系の合体が、重原子核合成の現実的な新たな候補となった。宇宙における重原子核組成の研究は、恒星のスペクトル観測によるものと、宇宙線原子核を直接捉える研究手法が存在している。後者においては、その極端に少ない頻度の為、大面積・長時間の観測が可能な実験が必要とされ、衛星による観測、南極周回バルーン実験などがなされてきた。

本研究は、気球搭載型原子核乾板望遠鏡による天体起源のガンマ線観測計画 GRAINE を進め、2015年、2018年に気球フライトを行ってきた。観測装置である原子核乾板は優れた空間分解能 ($<1\ \mu\text{m}$) を有する三次元飛跡検出器であり、電子・陽電子対生成を経由したガンマ線検出においても優れた角度分解能を実現できている。名古屋大学の原子核乳剤製造装置を用いて、従来の約2倍の対最小電離粒子感度を有する

高感度の原子核乾板や逆にゼラチン量を増やすことや化合物添加によって感度を下げる方向の感度調整を行うことを可能にする技術を開発し、GRAINE 実験 2015 年および 2018 年の豪州気球フライトで、実装し、成果を得ている。

原子核乳剤・乾板の荷電識別能力の高さは、ヘリウム原子核程度まではグレインカウント、ブロッブカウント、Fuji6B/7B フィルムの手法、それ以上の原子核では δ 線カウント、 δ 線レンジスペクトルなどの伝統的な手法が既に確立されてきている。しかし、近年飛躍的に解析能力が向上した画像処理技術を応用した飛跡自動認識装置では、上記の方法が実装出来ない現状にある。

本研究では、2018 年気球実験で得られる一次宇宙線原子核の同定と更なる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。

2. 昨年度までに得られている結果

これまでのビーム実験に加え、原子核乾板と固体飛跡検出器 CR-39 で構成されるチェンバーに対して、2018 年に炭素 400MeV/u、ネオン 400MeV/u、ケイ素 490MeV/u のビーム照射を行った。CR39 のエッチピット短径の $(Z/\beta)^2$ 依存性を Fig. 1 に示した。2017 年ビーム照射の Be、B、C ビーム (350MeV/u) と、2018 年照射後の CR-39 エッチング条件を変更しており、傾きが異なっているが、ともに比例関係を示す結果が得られ、原子核の (Z/β) を決定する性能を評価できた。

また、原子核乾板では、通常の銀粒子密度の原子核乾板と $2.5\ \mu\text{mol/Agmol}$ の Rh 化合物を加え減感した Rh2.5 タイプ原子核乾板と同 $5.0\ \mu\text{mol/Agmol}$ を加えた Rh5.0 タイプの全 3 種類について次の解析結果が得ら

れた。解析には、高速飛跡解析システム HTS による飛跡解析で出力される荷電粒子の電離に相当する量 PHV(pulse height volume) を用い、2017 年ビーム照射について解析を進めた。2018 年ビーム照射においては、原子核乳剤中のカビの発生による解析の困難を解決できず、データ化ができていない。Fig. 2 に PHV 値のビーム核種依存性を原子核乾板の種類ごとに示した。その結果、通常の乾板に比べて減感原子核乾板では、荷電分解能が得られている結果を示した。

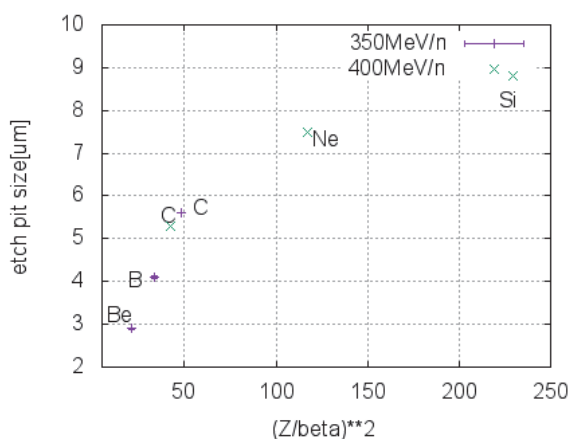


Fig.1 CR-39 エッチピットサイズの荷電依存性 (2017 年:350MeV/n, 2018 年照射:400MeV/n)

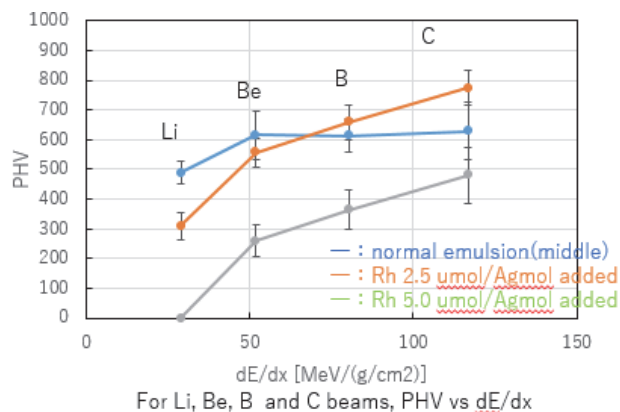


Fig.2 PHV の原子核ビーム電離損失量依存性

3. 今年度の研究内容

感度コントロールした乾板の種類を増やし、減感度合いも強める方法の研究を進めた。原子核乳剤として、銀粒子の体積充填率の異なる中低銀 38%、高銀 55%、更に高銀をゼラチンで希釈したタイプ(低銀)を用意し、Rh5.0 と Rh 化合物 10.0 μmol/Ag mol を添加した。全体で①中低銀、②高銀 Rh5.0、③低銀 Rh5.0、④高銀 Rh10.0、⑤低銀 Rh10.0 に炭素ビームと鉄ビームの照射を行い、よ

り高い電荷の原子核に対する高減感乾板の PHV による核種同定の効果を調べる。

4. 今年度の研究成果と解析

2019 年度ビーム実験では、PHV の解析の以前に、原子核ビーム飛跡と 5 種類の原子核乳剤の感度の関係を明らかにする為、水平ビーム照射を行い、Fig.3 の結果を得た。

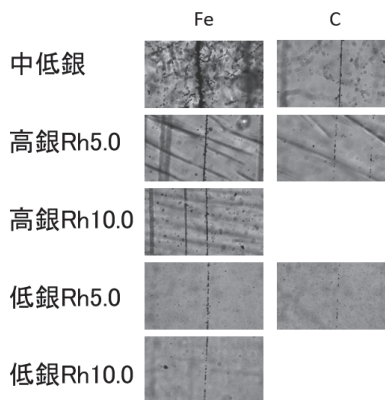


Fig.3 5 種類の感度の原子核乾板中の炭

素および鉄ビーム飛跡

低銀 Rh5.0 と高銀 Rh10.0 の乾板において、炭素と鉄ビームの飛跡の見え方に不一致が認められる。これは、Rh 化合物による減感効果と銀粒子密度の低減化による感度制御の差異に依るのであると現在考えている。Rh10.0 の乾板では、C ビームの飛跡を認識することができなかった。また、各感度の原子核乾板内での飛跡の暗さ（背景と飛跡の最暗部との輝度値の差）と乾板の種類との関係を Fig.4 に示した。減感するに従って、飛跡は薄く明るくなる定性的な性質は確かめた。現在は、PHV の解析を始めたところである。

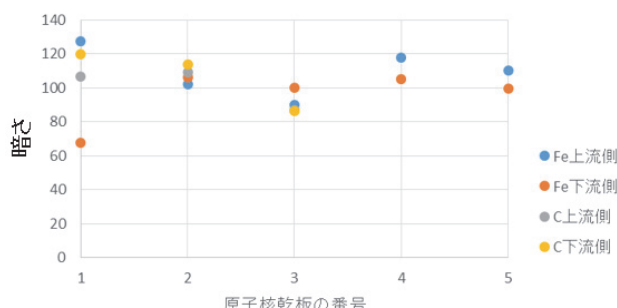


Fig.4 飛跡の明るさの感度依存性

- a. 神戸大学 b. 岡山理科大学 c. 名古屋大学
d. QST e. 愛知教育大 f. ISAS/JAXA

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、吉田和人^a、今村亮太^a、福田雄基^a、掛林達樹^a、片山杜萌^a、山田瑞貴^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, K. Yoshida^a, R. Imamura^a, Y. Fukuda^a, T. Kakebayashi^a,
T. Katayama^a, M. Yamada^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 Si-Si-CsI(Tl) counter telescopes. Experiments were carried out with a carbon-ion beam of 100 MeV/u from HIMAC, and DDXs have been determined for Li-, Be-, B-, and C-isotope-production reactions on three target nuclei of ¹²C, ²⁷Al and ⁵⁹Co. Measured angles were ranging from 15 to 60 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 experiments for C-induced reactions at 100 MeV/u, and determined DDXs for productions of 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 120 degrees.

3. Research of this year

We have started DDX measurements for heavy ion production reactions with carbon-ion beams. The beam energy was 100 MeV/u. Although an experiment with a 100-MeV/u α beam was conducted too, the description is omitted.

For the experiments, 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 three target nuclei of ^{12}C , ^{27}Al and ^{59}Co . The photo of the experimental setup is shown in Fig. 1. The chamber is of 300-mm diameter. The targets were placed at its center. Two Si-Si-CsI(Tl) detectors were located in the vacuum chamber at four laboratory angles from 15 to 60 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.

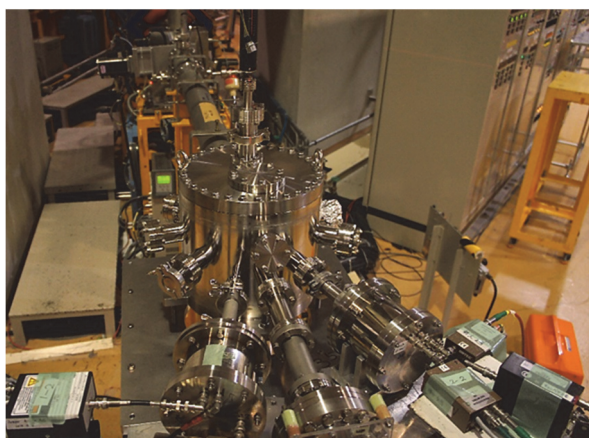


Fig. 1 Experimental setup at PH2.

We obtained DDX spectra for 100-MeV/u C induced reactions on ^{12}C , ^{27}Al and ^{59}Co targets in terms of emitted particles of Li, Be, B, and C. As examples, preliminary DDX spectra of $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, ^7\text{Be} x)$ and $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, \text{B} x)$ reactions at 100 MeV/u are shown in Fig. 2 and 3, respectively.

3. Summary

We made heavy ion measurements with a 100-MeV/u C-ion beam in addition to a remeasurements with 100-MeV/u α beam. 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 , ^{27}Al and ^{59}Co targets. DDXs were obtained

for produced particles of Li, Be, B, and C ions.

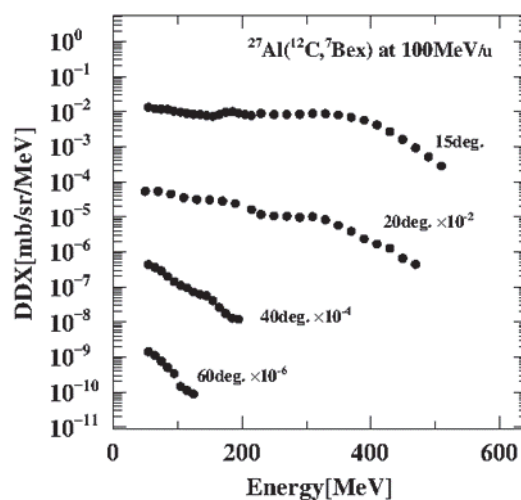


Fig. 2 Preliminary DDXs for the $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, ^7\text{Be} x)$ reaction at 100 MeV/u.

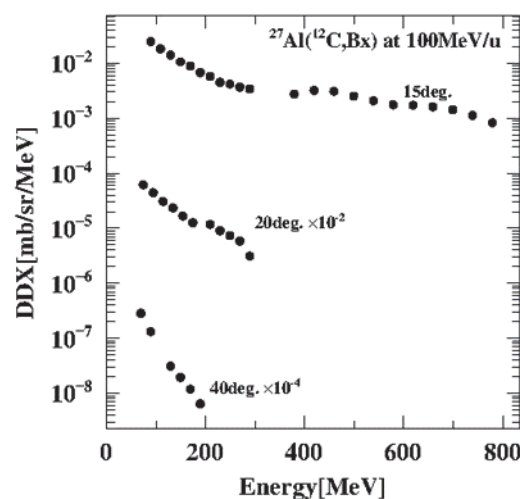


Fig. 3 Preliminary DDXs for $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, \text{B} x)$ reaction at 100 MeV/u.

-
- 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

蓄積型蛍光体における LET 効果の制御技術の開拓
Development of Control Technique of LET Effects in Storage Phosphors
(19H356)

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) and radiophotoluminescence (RPL) properties of various storage phosphors. TL was measured after irradiations of energetic ions at 10 Gy of water equivalent quantity. As for rare-earth-doped CaO-Al₂O₃-B₂O₃ glasses exhibiting efficient TL, we did not observe significant LET dependence in their glow curves. This result strongly suggests that the LET effect is small in glasses, in which electrons and holes are trapped at various sites in the random network of the glasses. The small LET dependence would be beneficial in the application to neutron detection via ¹⁰B(n,α)⁷Li nuclear reaction. As for Ag-doped phosphate glasses, the RPL intensity decreased with LET.

(a) 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。本研究では、これらのうち後者のものを対象とする。

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、LET に依存した蓄積型蛍光体の応答特性を、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。

(b) 昨年度までに得られている結果

本研究課題そのものは今年度から開始したものであるが、平成 28–30 年度には、主に市販品の熱蛍光体や放射線誘起蛍光体を対象として、その特性における LET 効果を解析してきた。LiCaAlF₆:Ce では熱蛍光グローカーブを利用し、熱蛍光に寄与する電子正孔対の、重粒子線の飛跡からの拡散距離を推算した。また、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。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。これらの物質における熱蛍光挙動の解析に対して、我々は現状では対症療法的な仮説を提示しているに過ぎない。やや迂遠な方法ではあるが、多様な材料系のデータを取得し、帰納法的な解決を本研究課題では進めていきたい。

(c) 今年度実施された分で、照射対象物の種類と数、測定された物理量など、およびビームの種類
照射対象物の種類と数（測定した物理量など）

- ・Dy あるいは Ce 添加 $\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ ガラス（異なる LET での熱蛍光グローカーブ）
- ・銀添加リン酸塩ガラス蛍光体：ラジオフォトルミネッセンス蛍光体 5 個（異なる線量および異なる LET での照射試料に対してラジオフォトルミネッセンススペクトルおよび光音響スペクトル）
- ・ CaB_2O_4 , $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$, および $\text{Ca}_3\text{B}_2\text{O}_6$ の無添加および 1% Tb ドープセラミックス（異なる LET での熱蛍光グローカーブ）
- ・無添加 CsBr 単結晶およびセラミックス（異なる LET での熱蛍光グローカーブ）
- ・無添加 BeO（異なる LET での熱蛍光グローカーブ）
- ・異なる濃度で Eu 添加された CaF_2 セラミックス（異なる LET での熱蛍光グローカーブ）

照射ビームの種類：160 MeV H および 135 MeV/n C

(d) 研究目的に対するそれらの解析結果のまとめ

今年度に照射した試料のうち、後半のビームタイムのものについては、報告書執筆時点で 160 MeV H の照射実験のみを行ったため、135 MeV/n C 照射実験に関するデータについては解析が終わっていない。そのため、その照射実験の一部について、X 線との比較結果についても記載する。

Dy あるいは Ce 添加 $\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ ガラスについては、前年度に試料とした Tb 添加ガラスの場合と同様に、LET にあまり依存しない熱蛍光グローカーブが得られた。ガラスのようなランダムネットワークにおける電子や正孔の捕獲においては、その構造のランダムさ故に、異なる LET における捕獲サイトの違いについてはそれほど生じないことが明らかとなったと考えている。昨年度より引き続き、添加元素を変化させた解析を進めてきたものの、添加元素の影響は顕著ではなかった。このことは、少なくとも熱蛍光グローカーブに影響を生じる範囲では、添加元素ではなくガラスマトリクス中のサイトが、

電子や正孔の捕獲サイトとなっていることを示すものである。また、応用の側面からは、この特性を利用し、 $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 核反応を用いた中性子計測も可能であると着想し、中性子計測用熱蛍光体開発に実際に成功した。

銀添加リン酸塩ガラス蛍光体は、千代田テクノル社から提供されている個人被ばく線量計に用いられている素子である。照射後に生じる蛍光中心による発光（ラジオフォトルミネッセンス）の強度により線量を知ることができる。この系について、光音響スペクトルという、光励起後の熱消光過程を議論することの可能な測定手法を導入した。135 MeV/C については未解析であるが、X 線と 160 MeV H の照射の場合を比較した感触では、160 MeV H と X 線の場合でのみ生じる光音響スペクトルは同様であり、これらの両者の照射の場合に生じる消光中心は同様であることを示唆している。なお、RPL 強度についても、現在まででは、LET に対して単調に低下するという結果となっている。

カルシウムホウ酸塩系については、無添加および Tb 添加試料において、またカルシウムとホウ素の比率の異なる試料において実験を行った。無添加の系については、熱蛍光グローカーブの形状は、LET に対する依存性が非常に低かった。一方で、Tb 添加試料においては、135 MeV/n C のデータは未解析であるものの、X 線と 160 MeV H の比較において、高 LET ほど低温側のグローピーク強度が相対的に高い傾向が観測されている。

無添加 BeO については、同一粒子の照射においては、Binary Filter の厚さで調整した LET に応じた変化が観測され、高い LET で低温側のグローピーク強度が相対的に低くなるという結果が得られたものの、異なる粒子種の LET に渡っての観測の場合においては、一貫した傾向ではなく、粒子種依存性の観測される結果となった。

a: 東北大院工、b: 金沢工大、c: 放医研、d: 奈良先端大

a: Tohoku Univ., b: KIT, c: NIRS, d NAIST

Molecular studies of damages on biomolecules under irradiation by accelerated ions (19H358)

Q. Raffy^a, S. Kodaira^b, T. Kusumoto^b, R. Barillon^a, T. Yamauchi^c

a) Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC), 23 rue du Loess, BP 28, 67037 Strasbourg Cedex 2, France

b) National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Inage, Chiba 263-8555, Japan

c) Faculty of Maritime Sciences, Kobe University, 5-1-1 Fukaeminami-machi, Kobe 658-0022, Japan

Abstract: This report summarizes the results obtained with beam times in 2019. Three main axes were explored: water radiolysis at very short time-scale, radiolysis of peptides and radiolysis of concentrated proteins. The kinetics of hydroxyl radical yields were measured under gamma rays and low-energy protons down to ~200 ps using a concentrated chemical probe. Two model peptides were studied under gamma, protons, helium and carbon ions, and main radiolysis products were identified, quantified and compared. Finally, we showed that water plays a major role in the structure changes observed with proteins, even at high concentrations.

Introduction

This project is part of a new Himac proposal, that was accepted in 2019, on the damage induced by accelerated ions on biomolecules. Proteins are the most abundant kind of molecules in the cell after water, and will therefore be strongly impacted by any ionizing radiation that penetrates it, which is why they are our main subject of study. Our objective is to carry out a study on several scales, from the radiolysis of water to that of proteins, including peptides and amino acids, their elementary building blocks.

We present here the results obtained from the experiments carried out in april 2019 at Himac.

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. Simulation codes, such as Geant4-DNA, need precise data to improve the results of the simulations. In this framework, we wanted to reconstruct the kinetics of hydroxyl radical at short timescale. Sodium benzoate is

known to react with hydroxyl radical to yield hydroxylation products, among which salicylate is highly fluorescent, which allows very sensitive detection. Moreover, benzoate is soluble in water up to several molar, thus competing very efficiently with other radicals to scavenge HO^\bullet . This allowed us to reconstruct the kinetic of the radical down to 170 ps, using previous data obtained with coumarin-3-carboxylic acid.

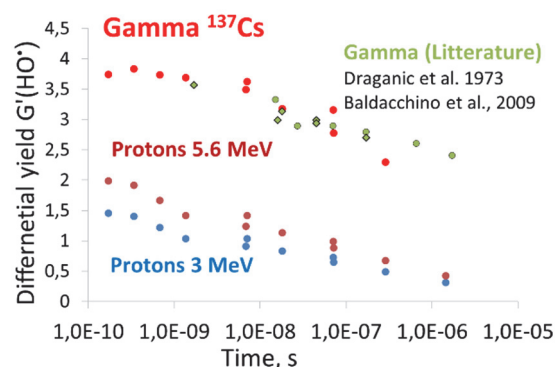


Figure 1. Reconstruction of the kinetics of HO^\bullet under gamma rays and low energy ions. These reconstructions include data with coumarin (7 ns – ~1500 ns) and with benzoate (170 ps – 71 ns).

Such reconstructions were done with gamma rays from NIRS ^{137}Cs source and with protons of energies from 2.5 to 5.6 MeV (Medium energy room). Figure 1 shows the results obtained, compared with literature for gamma rays. It must be stressed that the yield of formation of salicylate from the reaction of benzoate with HO^\bullet is not known at this moment. Therefore, the yields were determined from that obtained with coumarin 3-carboxylic acid in previous experiments.

Several experiments were also done with medium energy carbon and helium ions. Kinetics of hydroxyl radical were reconstructed with 41 MeV carbon ions, and determined at 679 ps for carbon ions between 3.7 MeV and 41 MeV. With helium ions, kinetics of HO^\bullet were determined for ions of 22 MeV. These results are to be completed within next beam times.

Radiolysis of peptides:

In previous studies, we had shown that radiolysis of single amino acid phenylalanine with accelerated ions led to formation of two products in especially high quantities with ions compared to low LET radiation (gamma, electrons) : 2,5-DOPA and dimers. In proteins, amino acids are linked through peptide bond, and therefore their properties will differ. We studied the radiolysis of two 23-residues peptides, containing three phenylalanines. The two peptides differed by one methionine, replaced by an alanine in one peptide. Methionine is one of the two sulfur-containing amino acids, and is known to be highly reactive towards HO^\bullet . Moreover, it can be involved in radical transfers. By using a peptide deprived of the methionine, we could study its influence on the damage of the phenylalanines.

Diluted peptides (1 mM) in phosphate buffer were irradiated with high and medium energy carbon ions (400 MeV/Nu and 43 MeV) and medium energy helium ions (20 MeV). After irradiation, the solutions were directly analyzed by HPLC-Fluo-MS, and after trypsin digestion too, in order to study phenylalanine residues individually. All fragments could be identified and quantified. Three hydroxylation products were detected for each phenylalanine residue, corresponding to the three tyrosine isomers. However, no 2,5-DOPA could be detected with the irradiation conditions used. Fragmentation of the peptides were also observed, and the wild type peptide containing a methionine residue displayed a lower resistance to oxidation and underwent more efficient fragmentation than the analog, whether with ions or γ -ray irradiations.

Radiolysis of proteins: Our team has developed studies of concentrated proteins, mimicking the actual concentration of proteins in the cell of about 20 % w/w. These proteins are irradiated as concentrated gels of 5 μm thickness, and their secondary structure is followed by mean of infrared spectrometry. These protein gels were developed by IPHC team, in a manner that protein secondary structures remain unaffected in the pristine samples. Previous experiments had shown a general tendency that model proteins constituted mainly of alpha helices undergo conversion of these alpha structures to beta structures, without change in the random proportions.

In the experiments performed in 2019, we wanted to study the influence of water on this tendency, in order to determine if the observed phenomena were linked to direct or indirect effects of ions. Moreover, our team had developed a new irradiation cell, allowing online UV-Vis analysis of the protein gels under irradiation, which was very informative in the case of myoglobin, a small heme-protein which structure consists mainly in alpha helices.

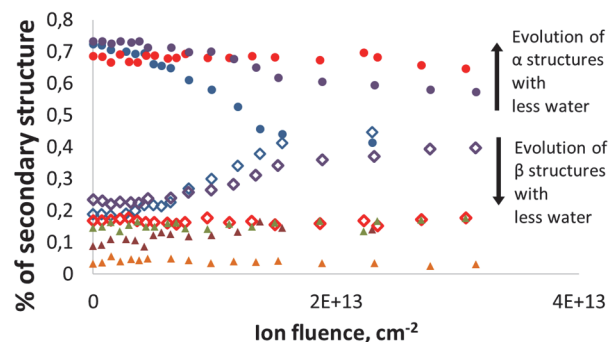


Figure 2. Evolution of secondary structure of myoglobin under 23 MeV He^{2+} irradiation, and variable hydration. Full circles : α helices, empty diamonds : β structures, triangles : random structures.

Experiments performed under helium ions showed that the conversion of alpha helices of myoglobin to beta structures was very dependent on the water content of the samples. The effect was less marked with decreasing water content of the gel and almost disappeared with dry samples (Figure 2). The UV-Visible analysis under irradiation showed modifications of the Soret absorption band of the protein heme. This was later attributed to reduction of the heme and attachment of a CO moiety to it. This effect was still observed with a dry sample, although at much higher doses than with hydrated ones.

Conclusions and prospects

Kinetics of hydroxyl radical were successfully determined at very short time scale with gamma and low energy protons. This will be completed with carbon ions in the next beam time. Experiments on peptides allowed identification and quantification of radiolysis products, and those on concentrated proteins allowed a better understanding of the mechanisms of radiolysis (formation of CO and importance of water).

Next experiments will now focus on methionine radiolysis, and of concentrated peptide gels.

Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment (17H373)

Eric Benton¹, Bryan Hayes¹, Oliver Causey¹ 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 μm diameter sphere of tissue. This makes the sensitivity of the detector to ionizing radiation similar to that of human tissue. Following calibration at HIMAC, ATED was operated aboard the International Space Station (ISS) during July-Sept. 2018. Now, development of an ATED unit utilizing a cylindrical geometry for accelerator work is ongoing that will yield three times less uncertainty in absorbed dose than previous measurements. Also, noise reduction in ATED supporting electronics has allowed for resolved events down to 1.8 keV/ μm .

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 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. More recent efforts have been

to develop an ATED unit for accelerator work to quantify how effective different materials are for spacecraft shielding.



Figure 1. ATED deployed in Node 3 aboard the ISS.

2. Instrument Description

The ATED flown on the ISS is shown in Figure 1. This ATED instrument occupies a volume of $<5000 \text{ cm}^3$ and has a mass of 2 kg. Peak power consumption is $<8 \text{ Watts}$. All components of the ATED instrument (excepting power cable) are housed inside a $25.5 \text{ cm} \times 15.5 \text{ cm} \times 12.5 \text{ cm}$ aluminum enclosure. The ATED active volume is housed inside an aluminum enclosure, as illustrated in Figure 2. The dimensions of the pressurized canister containing the active volume measures 9.07 cm in diameter by 14.92 cm in height, including the lid. Either a spherical or cylindrical active volume is chosen, and depends on the experiment. Spherical geometries are used in isotropic fields like that found in the atmosphere or space. A cylindrical geometry is used in particle beamlines, where particles will traverse only its height and thus have a uniform chord length distribution. Both the spherical and cylindrical shells are made from acrylic ($\text{C}_5\text{O}_2\text{H}_8$) and the inner surface of the shells are made conductive by coating it with colloidal graphite. The thickness of the acrylic shells are 3 mm and the pressurized canisters are filled with tissue equivalent gas. Features of the ATED instrument include: 1) a Cremat pre-amplifier and pulse shaping amplifier, 2) either 2 Amptek 8000D

multichannel analyzers or a Red Pitaya FPGA board, 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.

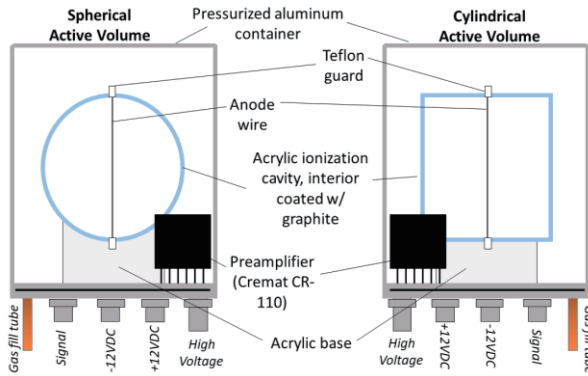


Figure 2. Illustration of the different Active Tissue Equivalent Dosimeter detector heads.

The cylindrical geometry is currently in the final stages of development. For spacecraft shielding experiments, the cylindrical ATED will yield dose-depth curves with three times more certainty than previous experiments. Also, efforts to reduce the noise threshold have been undertaken to sufficiently resolve events of low lineal energy. These two points will make ATED a quality instrument for both detecting ionizing radiation in space radiation environments and quantifying the effectiveness of spacecraft shielding.

3. HIMAC Exposures

ATED units were exposed at HIMAC to beams of 150 MeV/n He, 400 MeV/n C, and 490 MeV/n Si in the HIMAC BIO room. Particle fluence was limited to 100 particles/cm²/spill in a 10 cm diameter beam. This was monitored by means of a 1 cm² plastic scintillator in order to ensure that the ATED was not saturated. The spherical and cylindrical geometries were exposed to the nominal beam (no absorber) and behind various thicknesses of spacecraft shielding materials.

4. Exposure Results

Figure 3 shows probability density of counts as a function of lineal energy, y , ($p(y)$) of the nominal beam of 150 MeV/n He at HIMAC. The efforts to

reduce the noise threshold in ATED has resulted in the first-time resolved peak at these low lineal energies. This data shows that ATED can use He beams for future calibration efforts and that events of lineal energy down to 1.8 keV/ μ m can be resolved.

Figure 4 shows lineal energy spectra measured in both a spherical and a cylindrical ATED exposed to a nominal 400 MeV/n C beam at HIMAC. The cylinder was oriented so that particles would traverse only its height. By using a beam of particles of known energy, we can do a direct comparison of the response function of the two geometries. This is a major area of importance in characterizing ATED at HIMAC. The spherical geometry yields a lineal energy spectrum that has a Gaussian shape and is well understood. The cylindrical geometry yields a lineal energy spectrum with a distribution previously not measured before. More investigation is needed to fully understand this distribution and how it relates to calculations of absorbed dose and dose equivalent.

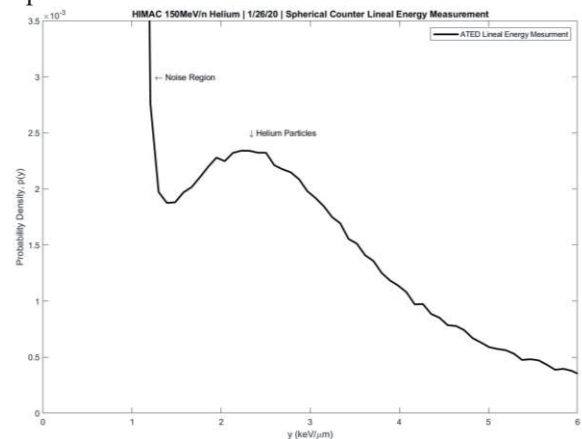


Figure 3: Lineal energy (y) spectra measured in ATED at HIMAC exposed to 150 MeV/n He.

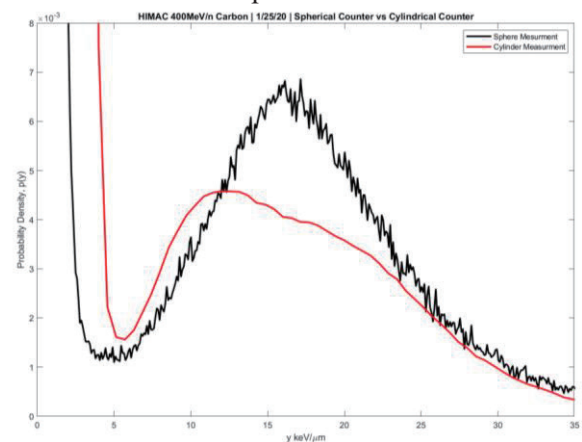


Figure 4: Lineal energy spectra measured in ATED at HIMAC exposed to 400 MeV/n C for both the spherical and cylindrical active volumes.

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 aims 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** six beam times have been performed from June 2017 up to February 2020. The sixth beam time in February 2020 was just finished. Table 1 provides for these six 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 runs four to six have been 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	PH1
		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
5	June 2019	H	230	BIO
		Ar	500	BIO
6	February 2020	O	400	BIO
		H	230	BIO

Table 2 provides the instruments which have been applied and calibrated within this six 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 in January 2019, as well as on the HET instrument for the ESA

Solar Orbiter Mission which launched successfully in February 2020. 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 - #6

	Instruments	Beam time					
		1	2	3	4	5	6
1	M-42	X	X	X	X	X	X
2	LND	X					
3	HET	X	X	X			
4	DOSTEL 3D				X	X	
5	DLR-DOS				X	X	X
5	MiniPix				X	X	X
6	Liulin			X	X	X	
7	ESA EAD-MU						X

From beam time four onwards the focus was on new developments for the MTR-III instrumentation to be applied in the frame of the new MATROSHKA experiment on board the ISS (DOSTEL-3D, DLR-DOS and MiniPix) and for work on new instruments to be applied in the frame of the NASA Artemis I mission to the Moon (M-42 and ESA EAD-MU).

2. Results

2.1 MTR-III Instrumentation

Figure 1 shows a setup of two instruments applied for the MTR-III experiment on board the ISS. It shows in the front two MiniPix detectors and in the back the prototype of the DOSTEL 3D instrument.



Figure 1: Setup of the MiniPix and the DOSTEL 3D instrument in the Biology Room at HIMAC

Figure 2 provides data for the MiniPix detectors (unit B and unit K) with the counts versus LET for primary protons and heliums ions and Figure 3 shows the data for the telescope A of DOSTEL 3D for helium and carbon.

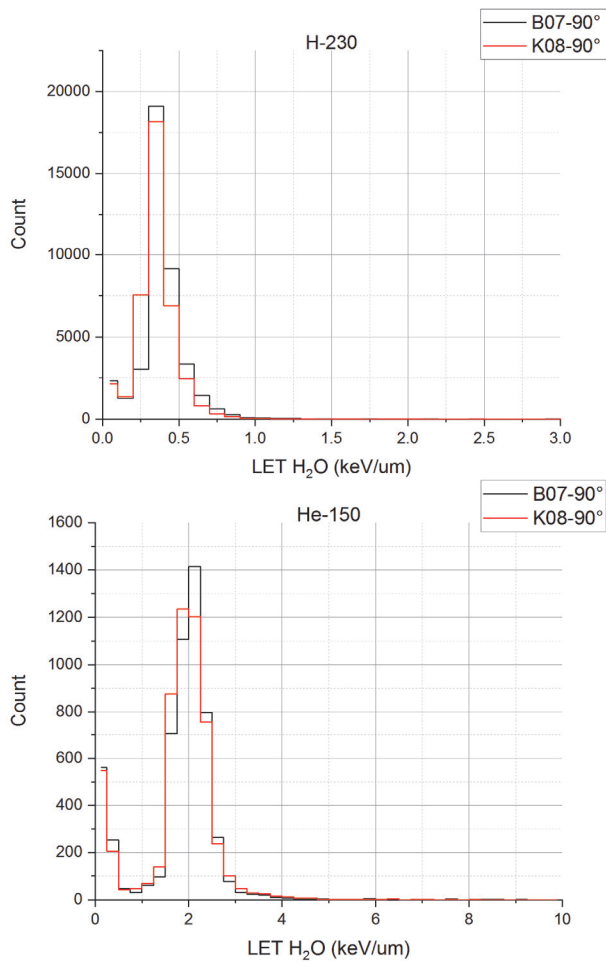


Figure 2: MiniPix (protons and helium)

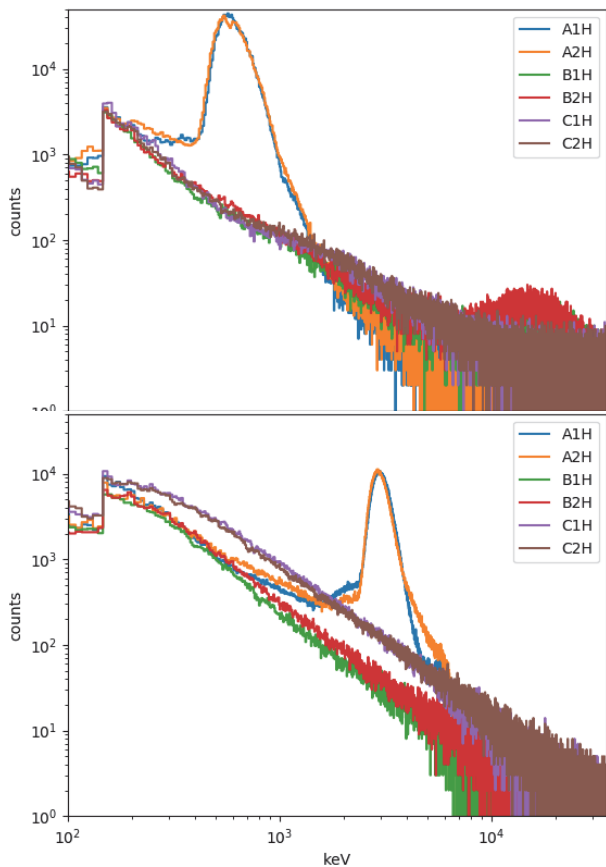


Figure 3: DOSTEL 3D (helium and carbon)

2.2 EAD-MU-O

The EAD-MU-O will be one instrument flying as part of the NASA Artemis I mission to the Moon. At HIMAC the first two prototypes of this instrument have been calibrated and compared with data from a Mobile Unit which already flew on board the ISS.

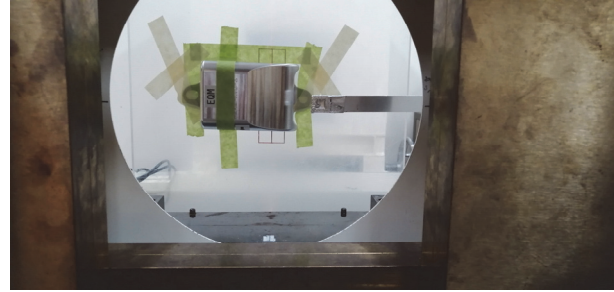


Figure 4: Set up of EAD-MU-O

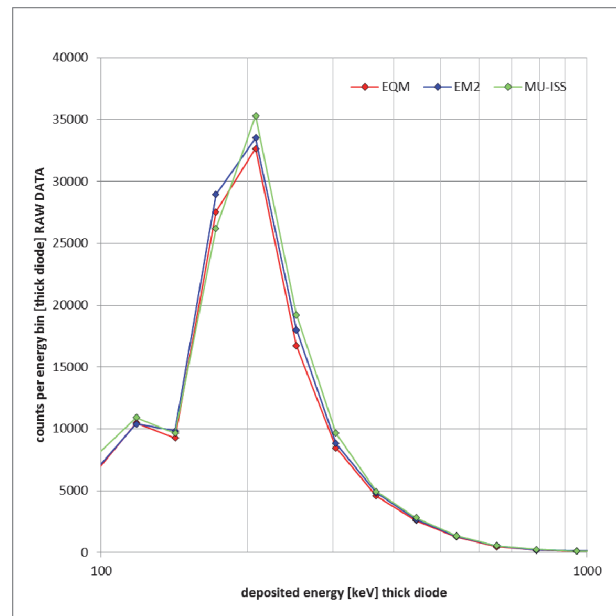


Figure 5: Proton energy spectra for the two new prototypes (EQM and EM2) and one unit already flown on board the ISS (MU-ISS)

Figure 5 shows a first comparison of the energy deposition spectra for the two new versions of the Mobile Unit in comparison with one unit already flown on board the ISS in the years 2016 – 2017.

3. Conclusion and Outlook

The beam times at HIMAC enabled the calibration of instruments already measuring on the surface of the Moon (LND) or flying to the sun (HET) as well as the calibrations of prototypes of new instruments to be applied for missions on board the ISS and for exploration missions to the Moon and beyond. This is a tremendous achievement for the groups and further studies will aim for calibrations of the currently build engineering and flight models of these units for the MTR-III and the Artemis I missions..

^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}, G.M. Plaksin^c, A.E. Lishnevskii^a and R.V. Tolochek^a

Abstract

This report presents the results of measurements of the response of active and passive space radiation dosimeters when registering heavy ions and protons with different values of linear energy transfer (LET). The calibrations performed at the QST-HIMAC accelerator. The special attention paid for testing of silicon dosimeters prototypes, which are planned for use onboard the International Space Station (ISS) in the MATRYOSHKA-AF project (MTR-III). Additionally, data from silicone dosimeters obtained with the use of different signal analysis logic compared.

Irradiations performed in the period February 06-12, 2020.

1. Background and objectives of the experiment

1.1. Background

One of the most hazardous factors of human-crewed space flights is radiation impact. Biological objects in a space flight expose to the primary and secondary components of space radiation. Conventionally, the primary component consists of light particles 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. The GCR heavy ions are responsible for the general radiation damage to vital structures of biological objects. However, they are hardly discernible at the high background of trapped particles onboard. In addition to the primary components, another source of heavy ions in space flight is 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 us to carry out reliable secondary flux measurements onboard using appropriate methods of track scanning and data processing. The unique ETD method to distinguish secondary particles on a high background of primary radiation was developed and used in both cosmic and on-ground accelerator experiments [1]. In such experiments, the thermo-luminescent dosimeters (TLD) and silicone detectors required to evaluate the dose from primary space radiations.

The thorough calibrations of all the detectors required before carrying out the measurement onboard.

1.2. Objectives

The main objective of this project is calibrations of

passive (TLD, ETD) and active detectors, and the study of secondary radiation originated in the bulk of ETD under the impact of high-energy protons.

The following irradiations performed in FY2019: *protons 230 MeV* (to simulate trapped particles), *He 150 MeV/n*, and *C 400 MeV/n* (to simulate GCR heavy nuclei).

2. Summary of the previous year(s)

FY2019 was the third year of the experiment. The responses of ETD and TLD to high-LET ions and nuclear fragments were measured and studied in the previous years (FY2017-FY2018). Preliminary tests of silicone dosimeter prototype were made in FY2018. A portion of our recent results was published in paper [2] and thesis [3].

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) used in the experiments. Detectors etched in 6 N NaOH solution at 70° C. The detector surfaces analyzed with Carl Zeiss® AxioScope.A1 microscope, equipped with the digital camera and digital image processing software in manual mode. Different sets of track parameters are essential to evaluate the detector sensitivity. More details and explanations can be found in the paper [2].



3.1.2. TLD readout
Russian TLDs ^{Nat}LiF: Mg, Ti trade name DTG-4 (ROSATOM State Corp., Russia) applied in the project. TLD readings 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 suitable 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 covers the temperatures from +150 to +250 °C. All TLDs were preliminary calibrated with the use of ¹²³Cs γ -source.

3.1.3. Active silicone dosimeters readout
New active silicone dosimeters such as “Dose Rate Instrument” (DRI) and “DoseR” (trade name IRD-023M) applied in the experiments (the brief specification given in Table 1).

These devices consist of a silicon detector with a sensitive layer of 300 μ m, electronic circuits, and powered by Li-Ion batteries. The data are stored in the internal memory. Both of them can be used for the measurement of fluxes, dose rate, and the total absorbed dose of low-ionizing particles with expected

energy deposition below 8-10 MeV. Special software is required to read out and process experimental data.

Table 1: Essential parameters of DRI and IRD-023M instruments

Instrument name and view	"Dose Rate Instrument" (DRI)	"DoseR" (trade name IRD-023M)
		
Size and mass	The dimensions are less than 145x70x50 mm, and the total mass is less than 0.5 kg	The dimensions are 97x39x10 mm, and the total mass is 0.06 kg
Detector size	1 cm ² Passivated Implanted Planar Silicon detector (manufactured by SNIIP-Plus Co., Ltd. Russia).	0.25 cm ² Passivated Implanted Planar Silicon detector (manufactured by SNIIP-Plus Co., Ltd. Russia).
Operational logics	Signals are analyzed with the 256-channel linear amplitude-digital converter. The results are saved in flash memory in the form of energy deposition spectra (EDS) for every 60 seconds of the measurement.	Signals are processed by the non-linear analyzer (4 measurement tracts available). The results are saved in on-chip memory in the form of energy deposition spectra for the given time (from 1 to 4.3·10 ⁹ sec).
Data processing algorithm	Internal on-line processing (flux, dose rate, and accumulated dose evaluation). Raw data analysis is possible with the use of off-line software.	Internal on-line processing (dose rate and accumulated dose evaluation). Raw data analysis is possible with the use of off-line software.
Destination	Scientific instrument for space dosimetry applications.	Commercially available. Personnel dosimetry, environmental dosimetry, aircrew dosimetry, and others.

4. Results and discussion

The calibration of passive detectors (ETDs and TLDs) was completed in FY2017-FY2019. The last portion of TLDs will be processed in the next few months. The necessary publications can be made at the end of FY2020.

In FY2019, the new experimental data were obtained for active instruments only.

The DRI and IRD-023M count rates compared with the QST-HIMAC scintillation counter data in Fig.1. Both silicone detectors provided quite reliable registration of charged particle fluxes in range 10¹...10⁴ cm⁻² sec⁻¹.

Preliminary DRI calibrations are made with 100 and 160 MeV protons (FY2018), 230 MeV protons (FY2019), and 150 MeV/n He ions at different incident angles. Values of energy deposition in Si estimated with the use of SRIM-code plotted in Fig.2 as a function of ADC channel numbers evaluated with the use of experimental energy deposition spectra. The specified conversion factor $k = 30$ keV/channel. Actual conversion factor k is ~25 % lower than expected. Additional calibration with ions such as C and O are required.

Preliminary IRD-023M calibrations are made with 230 MeV protons, 150 MeV/n He ions, and 400 MeV/n C ions. The data measured with the IRD-023M

4-channel analyzer are compiled in Fig.3. The DRI-023M instrument can distinguish signals from different particles. However, additional calibrations are necessary to select the most suitable energy thresholds.

Additionally, a test runs of DRI and IRD-023M instruments onboard commercial flight Tokyo-Moscow performed to study the possibilities of low-ionizing space radiation monitoring at aviation altitudes. The measured fluxes are given in Fig.4 as a function of timestamp. The express analysis resulted in that both detectors provide comparable data.

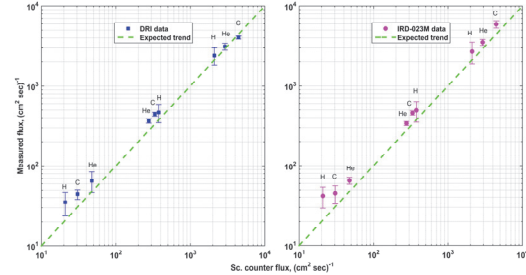


Fig.1: Comparison of count rates measured by DRI (left panel) and IRD-023M (right panel) silicone detectors and HIMAC scintillation counter. Dashed green lines are given for eye guidance and correspond to the full coincidence of data.

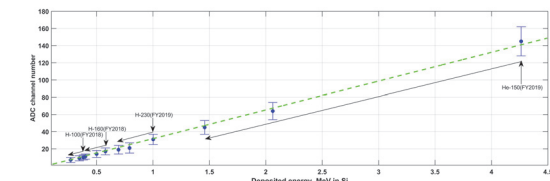


Fig.2: Estimated energy deposition in Si vs. ADC channel number evaluated with the use of DRI experimental energy deposition spectra. The coefficient k for the fitted dashed green curve was estimated as ~30 keV/channel.

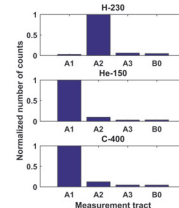


Fig.3: The signals distinguished with the IRD-023M analyzer for different species of ions.

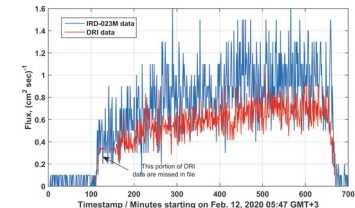


Fig.4: The fluxes low-ionizing space radiation measured with DRI and IRD-023M instruments at aviation altitudes onboard commercial flight Tokyo-Moscow.

5. Plans for the next years

Further efforts will be focused on appropriate modifications and final calibrations of DRI and IRD-023M active silicone dosimeters. These results will be used for the development of new active instruments for joint experiments onboard BION-M2 satellite and ISS (MTR-III project). The general simultaneous tests will be made in FY2020-FY2022.

Acknowledgments

This study was supported by QST under the Memorandum with IBMP RAS. The kind assistance of HIMAC staff is highly appreciated.

References

- [1] Inozemtsev K.O., Kushin V.V., Strádl A., Ambrozová 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.: The development of the method for separate measurement of long-range and short-range particles of space radiation employing etched track detectors. Ph.D. Thesis [in Russian], Inst. Biomedical Problems of RAS, Moscow (2019). DOI:10.13140/RG.2.2.10512.15362

^a IBMP RAS (Moscow, Russia), ^b QST (Chiba, Japan),
^c SNIIP-PLUS Co. Ltd. (Moscow, Russia)

CZENDA - The CZeck Experimental Novel Dosimetry Assembly (17H377)

O. Ploc^a, E. Benton^a, M. Kákona^{a,b}, I. Ambrožová^a, M. Sommer^{a,b}, J. Šlegl^{a,b},
V. Štěpán^a, H. Kitamura^c, 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 plans of space agencies to organize the deep space manned missions.

The plans for the Czech payload of the BION M2 satellite has been changed recently. It is composed of passive dosimeters (TLDs, track etched detectors, nuclear track emulsions), active dosimeters and radiation field monitors (SpaceDos, SpacePIX, and LET spectrometer based on the plastic and stripe detectors). The device is dedicated for support of the biological experiments onboard BION-M2 satellite.

In the last year, the experiments at HIMAC therefore focused on calibrations and tests the mentioned detectors.

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 it is to answer such questions properly. Space radiation dosimetry and the effect of cosmic radiation on biological objects have already been a subject of many previous studies. Unique is the BION M2 satellite in that many specific questions of space radiation dosimetry and radiobiology will be studied at the same time, complexly, and in one satellite. We focus on the following:

- (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.

2. Materials and methods

The Czech payload is composed of passive dosimeters (TLDs, track etched detectors, nuclear track emulsions), active dosimeters (CANDY, AIRDOS, SPACEDOS), and radiation field monitors based on pixel detectors (LET spectrometer with plastic scintillator and stripe detectors, pixel detectors). It will be launched aboard the reentry module of the BION-M2 Russian satellite for about 30 days in 2022.

AIRDOS type dosimeters have been placed onboard several commercial aircraft and since 2017 measure the cosmic radiation in the Earth atmosphere. SPACEDOS is based on the same technology as AIRDOS (detection unit is PIN diode in both). SPACEDOS was developed for space experiments and it has been successfully launched onboard two satellites (ISS, Socrat-R 3U cubesat) in 2019.

In FY2019, we focused on energy and angular calibration of detectors (spectrometers based on PIN diodes, two Timepixes, new LET spectrometer) and analyses of results from previous HIMAC experiments.

3. Preliminary results in FY2019

3.1. Energy calibration of AIRDOS and SPACEDOS dosimeters

AIRDOS and SPACEDOS are open source silicon PIN diode dosimeters. Feasibility of energy calibration of AIRDOS dosimeter at HIMAC was previously studied. Some discrepancies between calibration in different beams were encountered. Now we repeated calibration with Carbon and Helium. Newly calibration with protons was provided for comparison with our experiments on U120M accelerator in NPI facility.

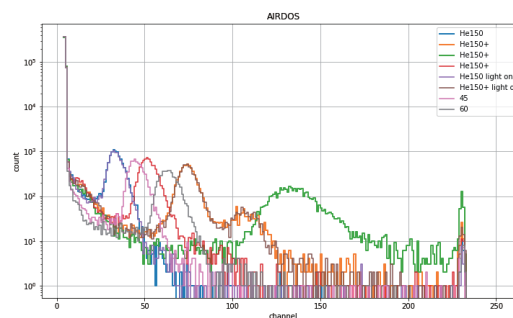


Fig. 1: Example of response AIRDOS dosimeter in He150 beam.

Flight and engineering SPACEDOS models were calibrated together with AIRDOS, see Fig. 2.

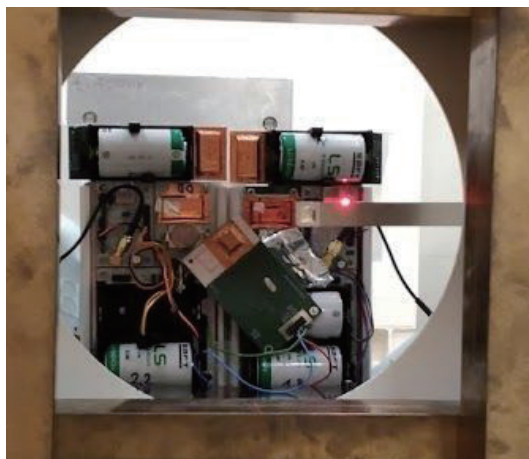


Fig. 2: Two AIRDOS detectors, two Flight Models of SPACEDOS 02 and one Engineering Model of SPACEDOS 01 were calibrated together.

The binary filters were slightly changed from our last experiment. A new simulation of beam path is needed for comparison with previous experiments. This work is in progress.

3.2 Timepix

The work deals with the application of Timepix detectors for determination of dosimetric quantities in mixed radiation fields in space and related problems. This year, the work was devoted to saturation effects of individual pixels and advanced calibration of Timepix detectors in the saturation area.

Linear response of the Timepix detector is expected up to deposited energy of about 700 keV per pixel. In the energy region above this value, the advanced calibration was developed based on measurements at HIMAC. The results were presented at a scientific conference and a paper is in preparation.

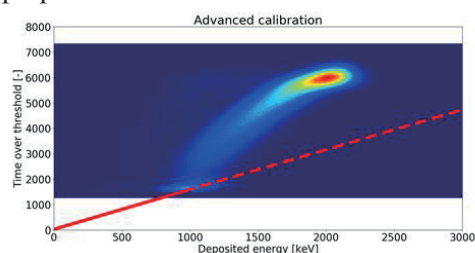


Fig. 3 Comparison of the linear calibration (red curve) and the advanced calibration when averaged over all pixels at 200 V of bias voltage.

3.3 New type of LET spectrometer

A new type of LET spectrometer is under development for the Czech payload of the BION M2 space mission.

Plastic scintillator - the first part of this hybrid instrument - was exposed to the beam at HIMAC BIO, see Fig. 4.

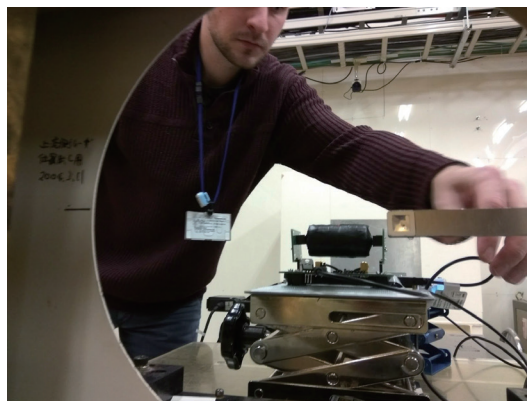


Fig. 4: Placement of the cylindrical plastic scintillator in the beam.

Specifically, the pulse shape discrimination technique (PSD) and energy quenching was studied using the HIMAC beams, see Fig. 5. With a bit of imagination, one can see the distribution of the individual ions (irradiation took place on carbon, so the ions of the fragments also appear there). What is important to take from this is that there are individual "islands" in the x-axis direction that represent the individual particles. So in short: particles can only be distinguished on the basis of a discriminatory parameter.

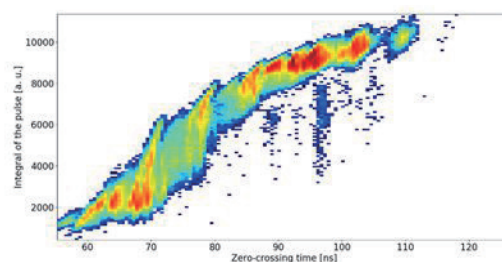


Fig. 5: PSD technique demonstration.

Second part of the LET spectrometer is the stripe detectors in the telescopic configuration. Their function is as the x-y coordinate discriminator of the incoming particles. The HIMAC beams were used for testing the angular sensitivity. Analysis of results are needed.

4. Conclusions

HIMAC experiments allowed energy calibration of AIRDOS and SPACEDOS dosimeters. For completion of this task a new simulation is needed. Obtained results will be finally checked

with Flight Models of this dosimeters.

Development of hybrid silicone/plastic detector is under process. Evaluation of hypothesis of particle characterisation with plastic scintillator was proved.

Further calibration of the Timepix detectors is needed. Advanced calibration of the detectors is constructed. There are still some discrepancies in bias voltage settings and results have to be consulted with the device manufacturer before deployment of these detectors on board satellites.

Obtained results have direct implication to further design of space devices and have overlap to other branches of science, namely biological and medical research.

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

Kodaira S. et al. (2013) Rad. Meas. 49: 95-102.
Sato T. (2016) PLOS ONE, 11(8): e0160390

^aNuclear Physics Institute of the CAS, Czechia,

^bFaculty of Nuclear Sciences CTU in Prague, Czechia,

^cNational Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

中間エネルギーにおける破砕反応メカニズムの研究

Study of the Reaction Mechanism of Fragmentation at Intermediate Energies

(17H380)

百田佐多生^A, 奥村寛之^A, 大坪隆^B, 武智摩耶^B, 富田瑞樹^B, 茂住圭一^B, 山本一樹^B
北川敦志^C, 佐藤真二^C

S. Momota^A, H. Okumura^A, T. Ohtsubo^B, M. Takechi^B, M. Tomita^B, K. Mosumi^B, K. Yamamoto^B,
A. Kitagawa^C, S. Sato^C

Abstract

In order to study the reaction mechanism and the potential acting through a fragmentation process at intermediate energies, the transverse momentum (P_T) distribution of reaction products was measured by using a secondary beam course at HIMAC.

This year, P_T distribution of fragments, produced through one-nucleon removal reaction with ^{40}Ar beam and targets (C, Nb, and Tb) at $E = 100$ MeV/nucleon, has been observed as its angular distribution. A deflective nature, that is observed in the angular distribution, grows with the mass number of target nuclei. The deflection angle is roughly reproduced by the contributions of the Coulomb potential and nuclear potential acting between the projectile and target nuclei. A detailed analysis and comparison with model calculations are in progress.

1. 研究の目的とバックグラウンド

入射核破砕過程は、100MeV/核子以上のエネルギー領域で重イオン衝突によって起こる直接反応過程である。生成される破砕片の運動量分布は、この反応過程を解明するのに重要な指標の1つである。1 GeV/核子以上での運動量分布を説明する単純なモデル[1]は、500 MeV/核子以下の中間エネルギー領域では測定結果からのずれが生じた。このずれは、高エネルギーで寄与の小さい入射核と標的核間の相互作用や直接反応以外の反応プロセスの影響であろうと考えられてきたが、その系統的な研究は限定的なものであった。特に横方向の運動量に対応する角度分布については、定量的な議論ができる系統的な測定結果が少ない状況であった。

我々は、理研や放医研で中間エネルギー領域で生成される破砕片の運動量分布を系統的に測定してき

た。95 MeV/核子の Ar ビームから生成した破砕片の横運動量(P_T)分布の分布幅が、破砕片速度に強く依存することを見いだした。微視的反応モデルの計算結果と比較し、この速度依存性が反応の衝突係数のふるまいで説明できることを示した[2]。また、HIMACの課題(P178)では、290 MeV/核子の Ar および Kr ビームから生成される破砕片の P_T 分布を測定し、破砕片の偏向現象を観測した[3]。導出された偏向角度標的によって変化(図1)し、破砕反応時に関与するクーロンおよび核ポテンシャルがこの偏向現象を決定する重要な要因であることが分かった。反応に関与する核ポテンシャルは、入射エネルギー100~300 MeV/核子で引力的から斥力的へと移行し、その振る舞いは古本氏らによる表式[4]で予想されている。しかし、その実験的研究は不備な状態であった。

本課題では、中間エネルギーで生成される破砕片の P_T 分布を測定し、反応機構や重イオン間の核ポテンシャルのエネルギー依存性など系統的振る舞いについて解明することを目的とする。このために、測定結果のモデル計算との比較などを行う。さらに、測定から得られた運動量分布の系統性を定式化し、核データの分野への貢献も目指す。

2. 昨年度までに得られている結果

100 MeV/核子の C ビームと C, Al, Nb, Tb, Au 標的から1核子除去反応で生成される破砕片(^{11}B , ^{11}C)の生成率を0~100 mradの範囲で測定し、角度分布を求めた。図2は ^{11}B の角度分布で、入射核がCビーム場合、重い標的であっても偏向現象が明確に観測されなかった。この結果から、入射核-標的核間の引力的な核ポテンシャルが斥力的なクーロンポテンシャルによる偏向効果を大幅に抑制していることが分かった。この結果は、現在提案されている引力的

な核ポテンシャル[4]が実際より過小評価していることを示唆している

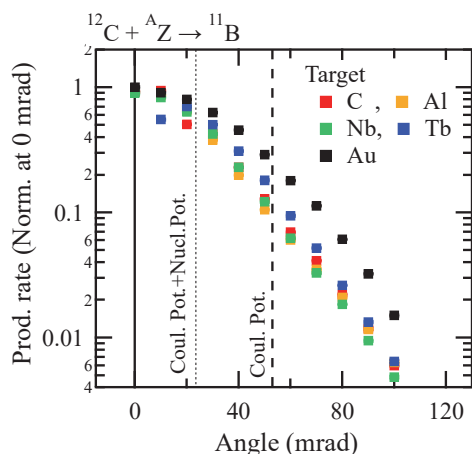


図1 ^{12}C ビームから生成された ^{11}B の角度分布
図中の点線・破線は、Au 標的との間のポテンシャルによって決まる破断片の偏向角度の予想値を表す。

3. 今年度の研究内容

3年目である今年(2019年)は、クーロンポテンシャルによる偏向効果がCビームより大きいArビームを用いた測定を実施した。100 MeV/核子の Ar ビームと Al, Nb, Tb 標的から1核子除去反応で生成される破断片(^{39}Cl)の生成率を、0 ~ 60 mrad の範囲で6 mrad 幅で測定し、破断片の角度分布を求めた。破断片の角度分布からは、 P_T 分布を容易に導出できる。

4. 今年度の研究成果と解析結果

2017年度にCビームを用いて測定した角度分布の解析を進めた。全ての標的で測定した角度分布は、前方(0 mrad)をピークとし、広がり異なる2つのガウス分布の重ね合わせで再現することができた。狭い方の分布幅は90 ~ 130 MeV/c となり、Goldhaber 模型[1]の予測に近い値となった。100 MeV/核子のCビームでは、破断片の偏向現象は観測されなかった。

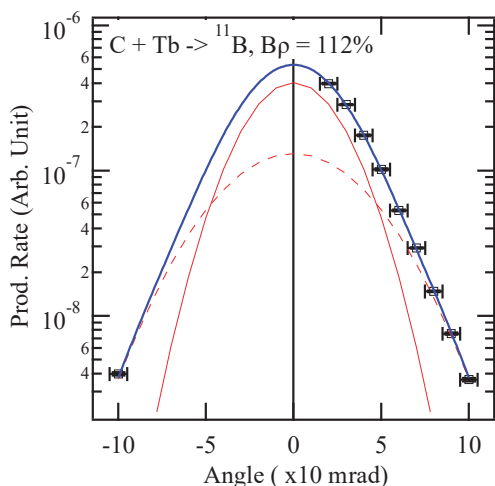


図2 $^{12}\text{C} + \text{Tb}$ 反応で生成された ^{11}B の角度分布
青い実線が解析結果で、赤い実線・破線は2つの分布成分を表す。

今年度に得た ^{39}Cl の計数値をビーム強度で規格化し、角度分布を求めた。図3は測定された角度分布で、Cビームでの測定とは対照的に、標的の質量とともに角度分布が顕著に広がった。特に Tb 標的では、偏向現象が顕著に見て取れる分布となった。

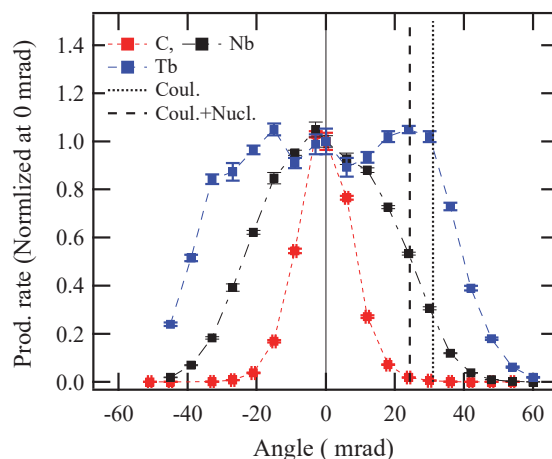


図3 ^{40}Ar ビームから生成された ^{39}Cl の角度分布
図中の点線・破線は、Tb 標的との間のポテンシャルによって決まる破断片の偏向角度の予想値を示す。

以上の結果より、Cビームのような比較的軽い入射核では斥力的なクーロンポテンシャルと引力的な核ポテンシャルがほぼ相殺することで角度分布に顕著な偏向効果が観測されなかったと予想される。これに対して、Arビームでは斥力的なクーロンポテンシャルが優位となり、偏向効果が明確に観測されたと理解できる。

References

- [1] A.S. Goldhaber, Phys. Lett., 53B (1974) 306.
- [2] S. Momota *et al.*, Physical Review C, 92 (2015) 024608.
- [3] S. Momota, M. Kanazawa, A. Kitagawa, S. Sato, Nuclear Physics A, 958 (2017) 219.
- [4] T. Furumoto *et al.*, Phys. Rev. C 82 (2010) 044612.

A 高知工科大学 環境理工学群

B 新潟大学 自然科学研究科

C 放医研 重粒子

Radioluminescence studies of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ and $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C,Mg}$ in hadron beams

Luana de F Nascimento^a, Satoshi Kodaira^b and hD Dirk Verellen^c

^a - SCK-CEN Belgian Nuclear Research Centre, Radiation Protection Dosimetry and Calibration group, Mol, Belgium;

^b - National Institute of Radiological Sciences (NIRS)/QST and ^c - GZA Ziekenhuizen campus Sint-Augustinus, Antwerpen, Belgium

Abstract

The principal purpose of this project is the medical application of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ and $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C,Mg}$ samples in hadron therapy. The method is based on the radioluminescence (RL) real time active measurement with a scientific camera, in addition to testing 2D $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C,Mg}$ radiophotoluminescence (RPL) passive films for QA/QC in radioteraphy. The RL signal is similar to scintillation and provides a measure of the real-time dose rate while RPL is the photoluminescence (PL) from a radiation-induced, optically-active defect, the luminescence center is excited with UV or visible light and returns to the ground state emitting light. The measurement can be repeated as many times as needed. Furthermore, the RPL detectors are not light sensitive. The specific spectrum of RL emission coming from the irradiated $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ and $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C,Mg}$ detectors is decomposed into color components, thanks to the use of a high sensitive scientific camera, capable of, together with interferential filters, acquiring the real time 2D dose rate distribution. Dose and LET_f determination and 2D Bragg curve visualization have been carried out.

Background

During radiotherapy treatment, reconstruction of the 2D dose maps for comparison with the treatment plan (TP) is challenging and there's no worldwide harmonisation for reporting the treatments in particle therapy. Radiosensitive film technology are commercially available and can be used for dose mapping, however, it does not allow for in vivo real-time verification of the dose. Electronic portal imaging (EPID) devices are the standard solution for in vivo dose reconstruction in conventional radiotherapy, but are not applicable in particle therapy due to lack of exit dose. This project aims to further develop an innovative patient safety radiation measurement system based on a 2D films using luminescence

dosemeters. They can be read out in real time (radioluminescence: RL) or passive (radiophotoluminescence: RPL). The goal is to further develop this technique for particle radiotherapy and to validate this system for clinical use in routines in realistic settings. The design of our system relies on luminescence emitted by solid state materials ($\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ and $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C,Mg}$) placed over the patient or in immobilization devices (like masks used for head and neck treatments) when exposed to ionizing radiation. The acquisition of such radiation-induced luminescence is either in real time by a scientific camera placed near the beam head (RL) or passive using a in house (SCK-CEN) reader (RPL).

2D Active and passive measurement

$\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ has been proven adequate dosimetric material for both real time (RL) and passive (OSL) dosimetry. Small detectors of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$, of the order of few μm , are available. Such small crystals are highly sensitive to radiotherapy beams (few μGy to 100Gy), which improves the spatial resolution considerably. The 2D sheet to be developed in this study is based on droplets. Droplets are prepared by mixing $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ crystal powder from Landauer Inc. (USA) consisting of grain sizes between 5 and 35 μm with a photo-curable acrylic polymer. The 2D matrix will consist of a water-equivalent thin (μm) sheet with a top layer of single crystals of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ or $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C,Mg}$ ground into a powder, and mixed with the same water-equivalent polymer base used in droplets. Extra attention is taken for the uniformity of crystal deposition, together with control of crystal size ($\sim 4\mu\text{m}$). The 2D sheets have adaptable dimensions according to the treatment beam delivered, but for the proof of concept, we developed square sheets with a 50 x 50 cm^2 , and a total thickness of 0.5 mm. 2D sheet is expected to be malleable and light, to be placed over the skin of patients without been uncomfortable, or to

interfere with the treatment planning. We foresee to test adhesives, as a substitute of sheets, where the medical adhesive sheet would consist of a support laminate of a polyester film having a thickness of few μm and a polyester fabric having a basis weight of from 5 to 20 g/m^2 .

The specific spectrum of RL emission coming from the irradiated $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$ detectors is decomposed into color components, thanks to the use of a high sensitive scientific camera, capable of, together with interferential filters, acquiring the real time 2D dose rate distribution. For the 2D passive readout we have developed a laser scanning system, based on an X-Y moving table (Zaber – Motorized Stage) and a readout head comprising a red diode laser (635 nm) module, Multi Pixel Photon Counter (MPPC, Hamamatsu), optical filters and focusing lenses. The readout is controlled by a LabView based software, where the user can select the area to be scanned, the pixel separation (step size of the scanning, by default 0.2 mm) and the pixel dwell time (period of the pixel scanning, by default 10 ms).

Preliminary results

Measurements used 100MeV, 160MeV and 230MeV H and 135MeV/n C. In the case of 2D sheets with the scientific camera, the dose rate readout was performed in real time while the camera records the RL emission from the sheets. The PMMA slabs from HIMAC was used to access individual points along the Bragg curves. Two wedged phantoms, developed in SCK•CEN, was used additionally for full Bragg curve visualization with special interest in the Bragg peak (Fig. 1). We further explored the approach for 2D films, both in real time (RL) and passive (RPL) and moved towards a clinical application. In Figure 2, one can see the 2D sheet emitting RL signal, while being irradiated with 160 MeV H. Figure 3 shows luminescence efficiencies (norm RL) along the H 160MeV Bragg-curve from the real time point detector optical fibre system, using three different detectors: CG – single crystal, 38 μm – droplet with 38 μm single grain and 4 μm – droplet with 4 μm single grain; compared with the luminescence efficiencies from the 2D real time system, using $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$ sheets (IMAGE_OSL_New) and $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C},\text{Mg}$

(IMAGE_RPL). These tests are very preliminary, to determine the feasibility of our 2D RL camera for hadron beams.

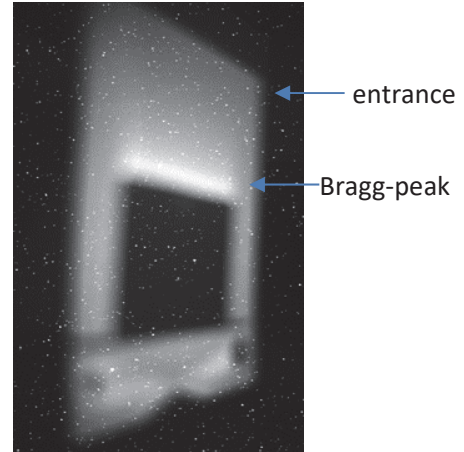


Figure 1. Example of the real time 2D Bragg curve of 135MeV/n C creating by wedge in front of sheet. The big black gap after the Bragg peak represents the end of the curve.

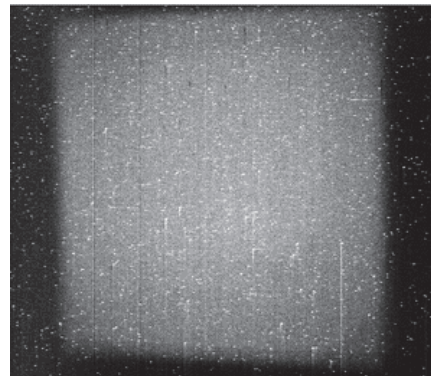


Figure 2. 2D $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C},\text{Mg}$ sheet emitting RL signal while being irradiated with 160 MeV protons.

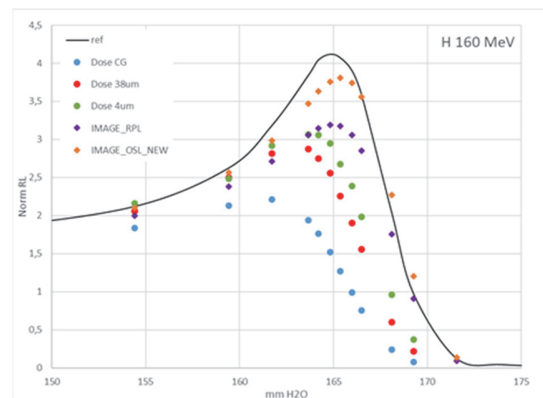


Figure 3. Luminescence efficiencies along H 160MeV Bragg-curve of several detector types.

レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギー spektrometa の開発

Development of the energy spectrometer using stacked CR-39 track detectors for laser-accelerated ions

(17H387)

福田祐仁^a、金崎真聡^b、神野智史^c、浅井孝文^b、坂本溪太^b、小平 聡^d

Y. Fukuda^a, M. Kanasaki^b, S. Jinno^c, T. Asai^b, K. Sakamoto^b, S. Kodaira^d

Abstract

Two types of the energy spectrometer for sub-GeV class laser-accelerated ions using stacked CR-39 track detectors and emulsion cloud chamber (ECC) are developed. The stacked CR-39 detectors can reveal the energy spectrum and the spatial distributions of energetic protons from the numbers and distributions of etch pits on each layer of CR-39. On the other hand, ECC can be determine each proton energy from the scattered angle by the multiple Coulomb scattering. To calibrate the spectrometers, proton beam with the energy of 100, 160, and 230 MeV irradiations have been carried out at PH1 in HIMAC. The spectrometer using CR-39 can evaluate the several hundred MeV protons with the uncertainty less than 7%. In the case of ECC, the fundamental data of scattered angle, which depending on the incident energy, are obtained.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、新たなイオン加速手法として、高強度レーザーを用いたレーザー駆動イオン加速が注目を集めており、集光強度の増加とともに発生するイオンのエネルギーも高くなっている。固体ターゲットを用いた実験では、イギリスのグループが 94 MeV のプロトンの加速に成功している[1]。しかしながら、レーザー駆動イオン加速のターゲットとして一般的に用いられている薄膜のような固体ターゲットの場合、表面に不純物として付着している水や油に含まれる水素や炭素のみならず、ターゲット物質に含まれる元素も加速される。このため、様々なイオン種が同時発生し、純度の高いイオンビームの発生が困難であるという問題点がある。

我々のグループでは、レーザー駆動イオン加速実験で高純度の陽子線源となり得る水素クラスターターゲットの開発に取り組んでおり、予備実験においてマイクロメートルオーダーの水素クラスターから 10 MeV 程度の陽子線がクーロン爆発によって加速されることを確認している[2]。水素クラスターは、高純度の水素ガスを特殊な形状のノズルから真空中に噴出させて生成するた

め、固体ターゲットのようにショットごとにターゲットを交換する必要がなく、繰り返し性が高いというメリットもある。さらに、加速されるイオンはプロトンのみである。このような様々なメリットを有する水素クラスターターゲットに高強度レーザーを集光すると、先に述べたクーロン爆発だけでなく、クラスター内を衝撃波が伝搬することによって指向性の高いサブ GeV 級の陽子線が加速されることが理論研究によって示唆されている[3]。

このような状況の下、レーザー駆動イオン加速実験において、高エネルギーかつ安定した高品質なイオンビームを発生させるためには、発生するイオンビームを高い精度で評価し、実験にフィードバックすることが重要である。本研究では、水素クラスターターゲットから発生すると予測されるサブ GeV 級かつ幅広いエネルギースペクトルを有するプロトンビームの特性を評価することを目的とし、これに対応するエネルギー spektrometa の開発を行った。

2. 今年度の研究内容

レーザー駆動イオン加速実験では、電子線や X 線がイオンと同時発生することから、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難しい。そこで、我々は、混成放射線場においてもイオンのみを計測可能な固体飛跡検出器 CR-39 を、適切な減速材とともに積層したスタック型検出器の開発を行った。

まず、モンテカルロ粒子輸送計算コード PHITS を用いたシミュレーションによって適切な減速材の厚みを決定した。CR-39 の厚みを 0.9 mm、陽子線検出閾値を 20 MeV とし、減速材にポリテトラフルオロエチレン (PTFE) を用いる場合、一つのプロトンが一層にのみエッチピットを形成するためには、CR-39 と交互に重ねる PTFE の厚みが 1.8 mm が最適であることが明らかとなった。実際に製作したスタック型 spektrometa に対して、HIMAC の物理・汎用照射室 PH1 において、100, 160, 230 MeV のプロトンを照射した。図 1 に照射体系を示す。ビームポート直後に、25 mm 角の CR-39 と PTFE を交互に積層したスタック

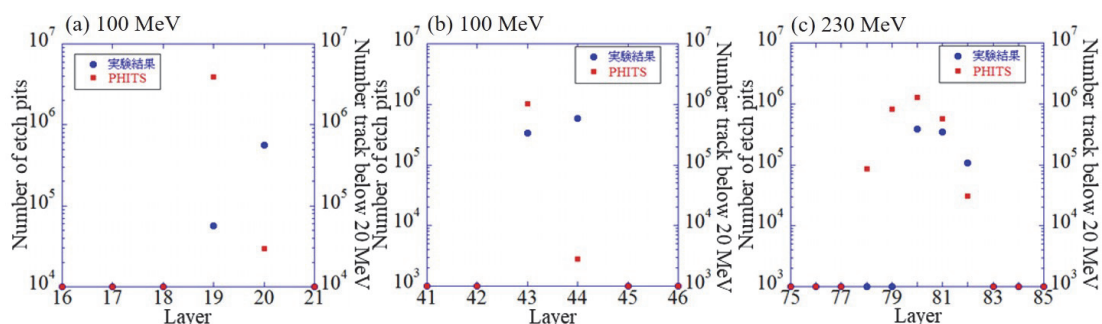


図1 各層に現れたエッチピット数と PHITS で得られた各層に 20 MeV 以下で入射するプロトン数 ((a) 100 MeV、(b) 160 MeV、(c) 230 MeV)

ク型スペクトロメータを設置し、 $10^5 \sim 10^6$ protons/cm² となるように調整して照射した。照射後のサンプルは、関西光科学研究所において、6 M-KOH を用いて化学エッチング処理を施し、光学顕微鏡にてエッチピットの観察を行った。

一方で、サブ GeV 級のプロトンは、CR-39 と減速材を数百層以上積層する必要がある、長さが 30 cm を超え、解析を行う面からも現実的ではない。そこで、原子核乾板と散乱体を交互に積層したエマルジョンクラウドチャンバー (ECC) をエネルギー計測に用いる。原子核乾板は電子線にも感度を有するが、我々のグループでは、現像条件を最適化することで、レーザー駆動イオン加速実験における電子線ノイズの影響を低減し、世界で初めて原子核乾板を用いたレーザー加速陽子線計測に成功している[4]。

ECC では、プロトンの飛程からエネルギーを求めるのではなく、クーロン多重散乱量から、プロトンのエネルギーを求める手法を開発している。本研究では、上記の CR-39 照射時と同条件で ECC にプロトンを照射し、エネルギーごとの散乱量について基礎データを取得した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

エッチング後の CR-39 を光学顕微鏡にて観察し、各層に現れたエッチピット数と、PHITS によるシミュレーションで得られた各層の表面に 20 MeV 以下で入射するプロトンの数を図1に示す。いずれのエネルギーに対してもストラグリングによる複数層への広がりを見せている。この結果に対し、PHITS で得られた各層が計測可能なプロトンのエネルギー幅から、それぞれの入射エネルギーに対して計測誤差を求めると、いずれも $\Delta E < 7\%$ という結果が得られた。即ち、開発した検出器は数百 MeV 級のプロトンに対して $\Delta E < 7\%$ で入射エネルギーを決定することが可能であるということが明らかとなった。これは、トムソンパラボラ等のレーザー加速イオン計測に対応可能な手法の中で、最も誤差が少ないと言える。

一方で、ECC は各層の原子核乾板に記録され

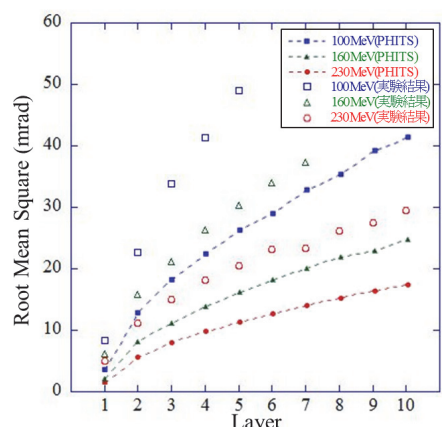


図2 各層でのプロトンの散乱角度の広がり

た飛跡を、自動飛跡読み取り装置 Hyper Track Selector を用いて読み取り、解析を行った。散乱体として厚さ 250 μm のタングステンを用いた場合の各層における飛跡の散乱角度分布の広がり (RMS) と、同様の体系を再現した PHITS によるシミュレーションで得られた結果との比較を図2に示す。原子核乾板の角度分解能は 2~3 mrad であるため、250 μm のタングステンはエネルギー推定を行うのに十分プロトンを散乱すると言える。シミュレーションにおいては、どのエネルギーにおいても PHITS が実験値の半分程度であることがわかった。今後、文献値や理論値と比較し、他のシミュレーションコードも導入して実験値の再現を行う。

参考文献

- [1] A. Higginson et al., Nat. Comm. 9 (2018) 724.
- [2] S. Jinno et al., Plasma Phys. Control. Fusion 60 (2018) 044021.
- [3] R. Matsui et al., Phys. Rev. Lett. 122 (2019) 014804.
- [4] T. Asai et al., High Energy Density Phys. 32 (2019) 44.

^a関西研・光量子科学研究部

^b神戸大院・海事

^c東大院・工

^d放医研計測・線量評価部

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)

榑 泰直¹、岩田佳之²、塩川桂一郎³、宮武立彦³、西内満美子¹、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, K. Shiokawa³, T. Miyatake³, M. Nishiuchi¹, 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 charge-exchange process in IP measurement to Ar, Kr, and Xe 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に検出器として輝尽性蛍光体検出器（市販イメージングプレート：IP）を組み合わせたものを用いている。だが、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や、不純物成分などの未知の軌跡が計測された場合には、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、高精度な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、アルゴンイオン、酸素イオン、鉄イオンをそれぞれ 2.6, 4.3, 6.0 MeV/u のエネルギーで IP に対して水平に照射し、データからフェーディング効果の定性式の構築と、

$$Q(E) = \int_0^x dx \frac{S \frac{dE}{dx}}{1 + KB \cdot \frac{dE}{dx}} \quad (1)$$

- 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]の係数 S , KB を決定してきた。この較正実験を行っていく際に、IP で計測される発光量は、入射する際のイオンエネルギーだけでなく、エネルギーを一定にした状態でも、入射時のイオン価数の違いで発光輝度が異なる現象があるように感じた。

3. 今年度の研究内容

この現象が起こる理由調査のため、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）で、アルゴン、クリプトン、キセノンに照射した。各イオンとも照射エネルギーは 2.6, 4.3, 6.0 MeV/u とし、それぞれのエネルギーを固定したうえで、アルゴンは 16-19 価、クリプトンは 27-29 価、キセノンは 35-37 価と変化させ、令和元年 11 月にマシンタイムを実施した。

4. 今年度の成果と解析結果

まず、モデル式構築に関しては、これまでに IP に照射してきた炭素、酸素、アルゴン、鉄、キセノンに関してのデータを整理し、フェーディングの式、および(1)式に関して精度の向上を図った。

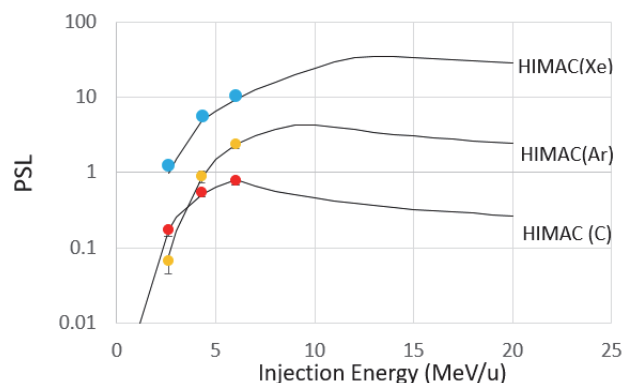


Fig.1 Calibration for Eq.(1) coefficients using experimental values (C, Xe, and Ar).

Fig. 1 に、Carbon, Argon, Xenon の実測値と、係数 S と KB を実測値から較正した(1)式を実線で示す。なお、このとき、各核子の IP への線量 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する。Fig.1 は、実験値を(1)式のフィッティングの過程を示すために示しているだけで、当然のことながら両者は一致する。

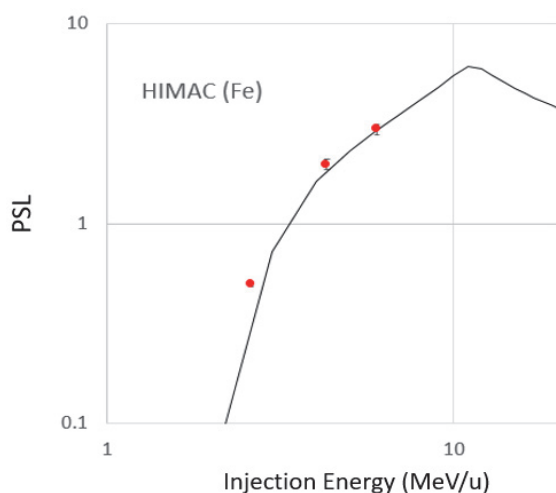


Fig.2 Prediction of IP intensity about Fe data

次に、(1)式の IP の輝度予測式にて、HIMAC で得られた鉄1個のトラックのピーク発光強度予測をした結果を Fig.2 に示す。低エネルギー部では一致が悪いが、高エネルギーでは高い精度で一致していることがわかる。低エネルギーでの精度の悪さを改善させる方法について検討したところ、IP の表面には蛍光体の損傷を避けるために $6\mu m$ の有機物保護シートがあるが、この保護シート内の荷電変換プロセスによって阻止能(シートが薄いために電荷が平衡状態とはなりきれず)に揺らぎが生じているのではないかと考えた。つまり、入射直前の入射粒子のエネルギーおよびイオン価数、つまりその時の殻構造でのイオン化エネルギーの違いを条件にして、阻止能を変化させていると思われる。

そこで、保護シートの無い IP (BAS-TR) に $7.5\mu m$ 厚さと $12.5\mu m$ の有機体テープを設置したうえで HIMAC の中エネルギー・ビーム照射室にて同時照射し、照射後に IP から輝尽性光を読み出すことで、有機体(カプトン)テープでの入射イオンの阻止能を得るという方法を試行した。Figure 3 に、実験時に設置された IP の概略図(右)と、 $4MeV/u$ の Kr^{27+} 照射後(左)の各部のイオントラックの拡大を示す。カプトンテープ通過時の阻止能によるエネルギー減衰にて、IP で検出されているトラックの輝度の変化が見て取れる。この輝度の変化を速報値として Fig.4 に示す。この傾きを解析すれば、カプトンの阻止能が得られるため、今後、イオン価数などのビーム条件に応じてこの阻止能の違いを解析し、物理現象を探っていく。

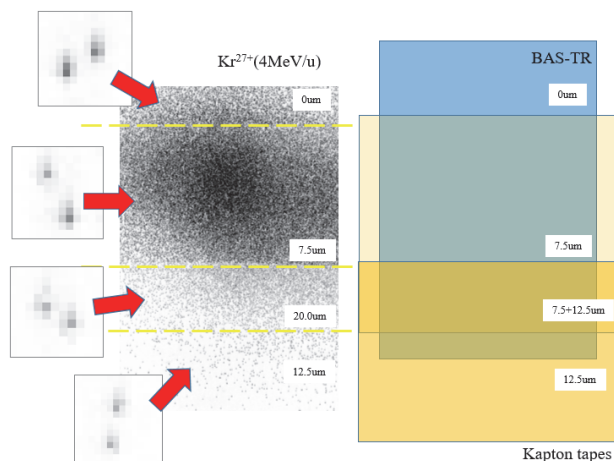


Fig.3 Over view of Imaging Plate measurements

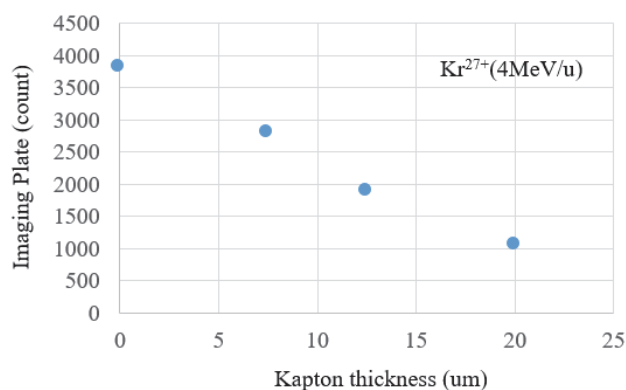


Fig.4 Luminance attenuation with kapton tape thickness (Preliminary)

今後も継続的に、HIMAC で照射できる様々な元素を利用して、重イオンの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、イオン価数による阻止能の違いに関する物理モデルを提唱していきたい。

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).

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(II)

Development of the Electron-Tracking Compton Camera for the Real-Time Monitoring in Carbon Ion Therapy (18H392)

吉野将生^a、黒澤俊介^b、水村好貴^c、園田真也^c

M. Yoshino^a, S. Kurosawa^b, Y. Mizumura^c, S. Sonoda^c

Abstract

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, prompt gamma-rays are emitted from the excited nucleus and are considered good indicators of dose delivery and dose verification. In this study, we developed the Electron-Tracking Compton Camera (ETCC) for the Real-Time Monitoring in Carbon Ion Therapy. We measured a gamma-ray distribution taken by ETCC. To simulate the situation in particle therapy, we irradiated the PMMA with a 290 MeV/u ^{12}C ion beam.

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。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。昨年度、本研究では HPGc 検出器と鉛コリメータを組み合わせることで、即発ガンマ線の分布を測定した。

本年度は、我々の研究グループで開発した電子飛跡検出型広視野コンプトンカメラ(Electron-Tracking

Compton Camera = ETCC)を用いて、PMMA に 290MeV/u ^{12}C イオンビームを入射した際の即発ガンマ線のイメージングを行う。

2. 前年度のまとめ

前年度は ^{12}C イオンビームを PMMA ファントムへ照射したときの ^{12}C イオンの線量分布と PMMA 中で2次的に生成される即発ガンマ線分布との関係性を HPGc 検出器と鉛コリメータを組み合わせた検出器で測定した。実験は PH1 で行い、290MeV/u の炭素線を PMMA ファントムに照射し、測定を行った。PMMA 側面に鉛コリメータ+HPGc 検出器を配置し、ブラッグピーク(ビーム入射面から深さ 14cm 程度の位置)の近傍 0cm、 $\pm 3\text{cm}$ 、 $\pm 6\text{cm}$ 、 -9cm の6点で即発ガンマ線のエネルギースペクトルを測定した。結果として、即発ガンマ線のエネルギーを $511\text{keV} \pm 10\text{keV}$ 、 $2225\text{keV} \pm 20\text{keV}$ に制限して、ガンマ線束の強度プロファイルを作成したところ、ブラッグピーク近傍で強度が最大となることが示唆された。

3. 今年度の研究内容

実験は、PH1 を用いて行った。イオン種は ^{12}C 、エネルギー290MeV/u、照射レート $10^6\text{-}10^8\text{pps}$ で実験を行った。具体的な実験項目を下記に示す。

- 【1】 PMMA 柱状ファントムに ^{12}C イオンビームを照射し、我々が開発中の ETCC でイメージングする。
- 【2】 レンジシフターを用いて ^{12}C イオンビームのエネルギーを変化させ、Bragg ピークの位置を変化させたときの即発ガンマ線分布を ETCC でイメージングする。
- 【3】 ^{12}C イオンビームの入射レートを変化させて、ETCC のレート耐性を調査する。

今年度の実験セットアップを Fig. 1 に示す。ETCC の散乱体でコンプトン散乱し、吸収体で光電吸収したイベントを同時係数することで、画像再構成する。即発ガンマ線がコンプトン散乱したときのガンマ線と反跳電子の

挙動は下記の式を用いて計算した。

$$\cos\phi = 1 - m_e c^2 \left(\frac{1}{E_{\gamma_s}} - \frac{1}{E_{\gamma_i}} \right), E_{\gamma_i} = E_{\gamma_s} + E_e$$

$$\cos\alpha = \left[1 - \frac{m_e c^2}{E_{\gamma_s}} \right] \sqrt{\frac{E_e}{E_e + 2m_e c^2}}$$

また、実験結果の妥当性を検証するためのシミュレーションはモンテカルロ粒子・重イオン輸送コード PHITS を用いて実施した。

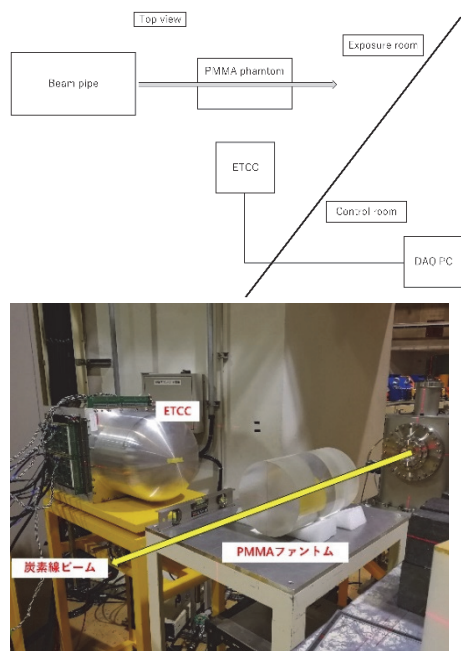


Fig. 1 Schematic view (top) and photograph (bottom) of the experimental setup

4. 今年度の結果と解析結果

4.1. ^{12}C イオンビーム照射中の即発ガンマ線イメージング試験

HIMAC での ^{12}C イオンビーム照射実験前に、PHITS を用いてシミュレーションした PMMA 内で生成されるガンマ線の分布を Fig. 2 (a)に示す。シミュレーション結果から、ブラッグピークの位置とファントム内部で生成される即発ガンマ線の分布には相関があることを確認した。290MeV/u ^{12}C イオンビームを 10^6pps で PMMA ファントムに照射し、ETCC で測定した即発ガンマ線イメージを Fig. 2 (b)に示す。ETCC で得た即発ガンマ線のイベントから、散乱体と吸収体で落としたエネルギーの合計が 0.52–2.0 MeV の範囲のイベントを用いて画像再構成を行った。 ^{12}C ビームの照射レートも少なかったため、画像がぼやけているが、PHITS のシミュレーションから得られた即発ガンマ線の生成分布と同様のイメージを得ること

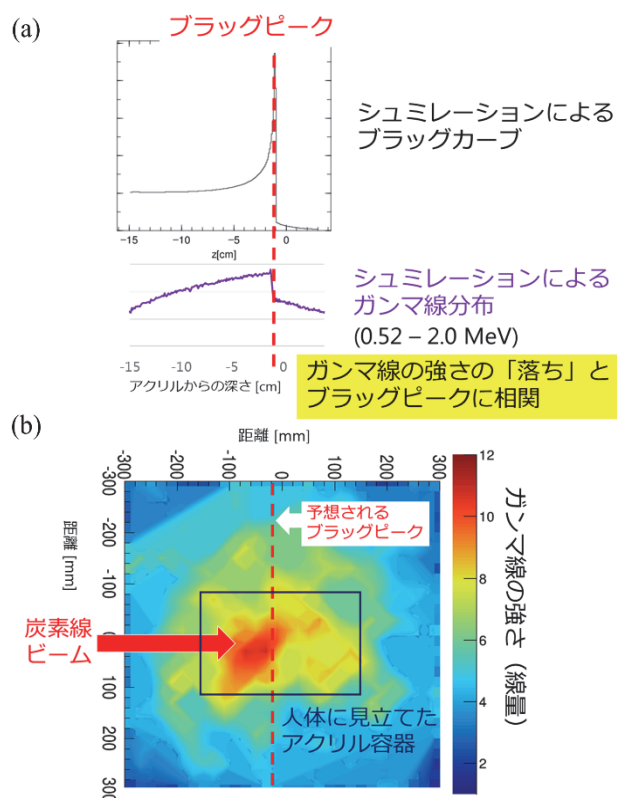


Fig. 2 (a) Prompt gamma-ray distribution emitted from excited nucleus in PMMA phantom irradiated by ^{12}C ion beam. The distribution is simulated with PHITS program. (b) Reconstruction image of prompt gamma-ray measured by ETCC. The analysis was carried out for the gamma-ray energy region of 0.52 – 2.0 MeV.

ができた。

4.2. ^{12}C イオンビームのエネルギーと即発ガンマ線イメージング結果の関係

本実験は、3/11-14 に実施予定の実験であり、現在実験計画段階である。レンジシフターなどを用いて ^{12}C イオンビームのエネルギーを変化させ、Bragg ピークの位置が変化したときに、ETCC で得られる即発ガンマ線のイメージを評価する予定である。

4.3. ETCC レート耐性評価試験

本実験は、3/11-14 に実施予定の実験であり、現在実験計画段階である。 ^{12}C ビームの照射レートを 10^6 – 10^8pps の範囲で変化させ、ETCC に入射する即発ガンマ線のレートが変化した場合のイメージング性能に及ぼす影響を評価する予定である。

^a 東北大学金属材料研究所

^b 東北大学未来科学技術共同利用センター

^c 京都大学理学研究科

“Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept” (18H395)

R. Hirayama¹, T. Shimakawa¹, N. Matsufuji¹, T. Inaniwa¹, J. Bergs², O. Seksek³, D. Labiod⁴,
I. Youseef⁵, I. Martinez-Rovira⁵ and Y. Prezado⁴

1. *QST, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan*

2. *Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany*

3. *IMNC, Centre National de la Recherche Scientifique, France*

4. *Institut Curie, France*

5. *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.

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 dosimetrically and in vitro Ne ions minibeam radiation therapy. See report 2019. A second experiment took place in January 2020 (21st to 23rd), and was devoted to both in vitro and in vivo experiments in NeMBRT.

II. Experiment performed in 2020

The experiment was divided in two main parts:

1. In vivo experiments
2. In vitro studies

A beam of Ne ions, 230 MeV/u was used.

II.1 In vivo: mice’ legs irradiation

We irradiated three groups of animals (legs) to compare the skin response: i) one group received broad beam (BB) conventional irradiation (20 Gy,

N=8);ii) a second group received Ne MBRT with the same mean dose (20 Gy, N=8); iii) a third group received NeMBRT with peak dose equal 20 Gy (N=8). Figure 1 shows one example of one MBRT irradiation.

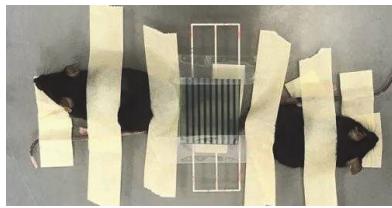


Figure 1. Setup for MBRT irradiation with the minibeam visible in the films after irradiation.

The animals are to be followed for 4 weeks, so the follow up is still ongoing. However, a significant difference has already been observed between conventional and MBRT irradiation: 6 out of 8 animals in the BB group had to be sacrificed as they reached damage scores 4-5 2 weeks after irradiation while in the MBRT groups only dermatitis is observed (score 2-2.5). This suggests a clear gain of NeMBRT in terms of normal tissue sparing. See figure 2.

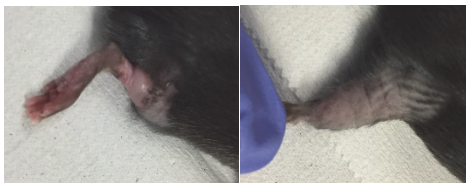


Figure 2. Mice's legs exposed to 20 Gy mean dose in BB irradiations and in MBRT.

Once the followup is finished, histology analysis will be performed. **This is the first worldwide experimental demonstration of the advantage of NeMBRT and might open the door to a renewed use of heavy ions for therapy.**

II.2. In vitro experiments

BJ human foreskin fibroblasts (ATCC® CRL-2522™) were irradiated with 2, 4, 6 or 8 Gy of Neon ions (230 MeV/u) in a broad beam (conventional) or in minibeam configuration. Clonogenic tests (ongoing), apoptosis/necrosis evaluations (ongoing), infrared analysis (ongoing) and cytokines expression.

After BB irradiation there is no effect on IL-6 expression. After MB irradiation there is a dose dependent increase in IL-6 expression with a 4.5-fold increase at 8 Gy compared to the control after 24 hours. After 48 hours, this effect is much less pronounced but the same trend is seen. See figure

3. This may be due to a downregulation of IL-6 at 48 hrs after irradiation. IL-6 is reported to be involved in wound healing and can induce radiation resistance and reduced lethality in mice [6]. 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 results of the infrared (IF) analysis from 2018 indicate a higher DNA damage in the BB irradiations, which is coherent with the results observed in vivo. The ongoing IF will allow to distinguish biochemical changes in the peak valley regions.

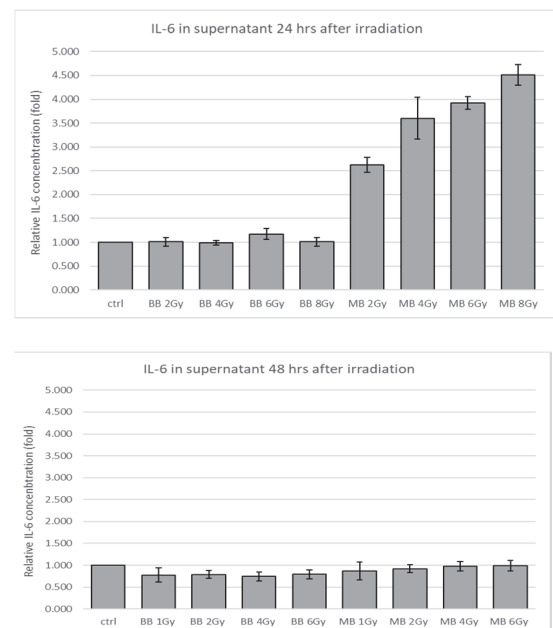


Figure 3. IL-6 cytokine expression 24 h (up) and 48 h (down) after irradiation.

III. Activities

The results from the 2018 experiment were presented at the PCTOG58 meeting.

PTCOG awarded this project with a travelling grant which was used to finance the travels of the oversee team to Japan for the 2020 experiment.

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] Lin Zq et al. J. Leukoc Biolo. 73, 713-21, 2003.

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, b}, 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, c}, 田島美典^a, 川田敬太^{a, d}, 土井一步^{a, e}, 三條真^{a, e}, 小林航^{a, e}, 矢田智昭^{a, e},
佐々木悠輔^{a, e}, 浅河拓光^{a, e}, 旭耕一郎^a, 三原基嗣^f
H. Nishibata^{a, b}, 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}, K. Doi^{a, e}, M. Sanjo^{a, e}, W. Kobayashi^{a, e}, T. Yada^{a, e},
Y. Sasaki^{a, e}, T. Asakawa^{a, e}, K. Asahi^a, M. Mihara^f

Abstract

Nuclear moments are one of sensitive probes to nuclear structure, such as single-particle configurations and nuclear deformation. So far, nuclear moments have been measured by a new β -detected nuclear magnetic resonance (β -NMR) method combining a spin-polarized nuclei; however, the production of the polarization is possible for nuclei only around the stability line. Therefore, we develop a new method of β -NMR with spin-aligned nuclei. We have carried out the experiment using a spin-aligned ^{13}B , with the known ground-state moments, produced at the SB2 beam line. In this experiment, we measured NMR resonances of spin-aligned ^{13}B implanted into a TiO_2 single crystal, and the observed NMR frequency is consistent with those expected from the literature values. We have successfully demonstrated the β -NMR with the spin-aligned beam.

1. 研究の目的とバックグラウンド

原子核の磁気双極子(μ)モーメントおよび電気四重極(Q)モーメントなどの電磁気モーメントは、それぞれ原子核内の核子の軌道運動(単一粒子軌道)や原子核の軸対称な変形の運動状態に感度があり、原子核構造を詳細に調べる上で欠かすことができない基本的物理量である。特に安定核よりも中性子数が極端に多い中性子過剰原子核では、球形が予測される原子核にもかかわらず大きく軸対称に変形していたりと、安定核で得られた知識では説明できない様々な現象が実験的に示唆されており、その構造の定量的議論を行うために電磁気モーメントのデータが待ち望まれている。

従来、不安定原子核の基底状態の電磁気モーメント測定には、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などで生成されたスピンの向きがある方向に空間的に揃った(スピン偏極した)不安定原子核を組み合わせで行われてきた[1]。しかしながら、安定核から遠く離れた原子核では十分な収量を得るために核子当たり数百 MeV のビームを数 cm の厚い標的に照射する必要がある、このような高エネルギービームの場合ビーム軌道の分離が必要なスピン偏極生成は困難である。加えて、安定核ビームの入射核破砕反応を用いてより不安定な原子核を生成するためには、多数の核子を剥ぎ取る必要があり、このような反応では生成されるスピン偏極は非常に小さくなることも経験的に分かっており、このことも不安定核の電磁気モーメントの測定を困難にしている理由の一つとなっている。

上に述べた通りスピン偏極の生成は困難であるが、スピンの向きがある軸に対し対称に揃った(スピン整列した)原子核の生成は、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核生成分離装置 BigRIPS などを用いて大強度で生成可能である。実際に、BigRIPS を用いて 30%程度の高整列度ビームが生成されている[2]。本研究では、このスピン整列原子核と β -NMR で用いる手法を組み合わせた手法を新たに提案する。

一見して、スピン整列原子核のベータ崩壊では β 線の放出角度分布に異方性を生じないため、 β -NMR はスピン整列核に適用できない。しかし、我々は以下に示す方法を用いれば、スピン整列核においても NMR 共鳴を観測できると考えた。まず、スピン整列

核を静磁場中に置かれた単結晶基板に打ち込む。すると、原子核の Q モーメントと結晶内の電場勾配の相互作用により、ゼーマン分離が非均等になる。ここから、高速断熱通過(APF)法[3]によりその分離幅に相当する周波数を通して振動磁場を印加する。すると、部分的にスピン分布を反転し、これによりスピン整列からスピン偏極に転換することができる。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。

2. 今年度の研究内容

本研究で提案するスピン整列原子核を用いた不安定原子核の基底状態核モーメント測定方法の実証実験を行った。その実証のためにスピン整列した ^{13}B を SB2 ビームラインにて生成する。 ^{13}B は基底状態の $\mu \cdot Q$ モーメントが既知であるため、上で提案する手法で測定したモーメントが一致するかを調べる。

3. 今年度の研究結果と解析結果

提案する新手法を、 $\mu \cdot Q$ モーメントが既知の ^{13}B を生成しスピン整列させて実験を行った。100 MeV/u まで加速した ^{15}N を SB2 の入り口(F0 焦点面)に配置した厚さ 1 mm の Be 標的に入射し、不安定核 ^{13}B を生成した。その後、2つの双極磁石および F1 焦点面に配置した中心の厚さ 3 mm (角度: 6 度)の楔形エネルギー減衰板により ^{13}B を選別出した。 ^{13}B をスピン整列させるために、1つ目の双極磁石通過後に配置したスリットにより ^{13}B の運動量分布 $+3.5 - +4.5\%$ [$=(p - p_0)/p_0$, p_0 : ^{13}B の運動分布の中心]の領域を選んだ。その後、測定システムが配置してある SB2 ビームラインの最下流まで輸送し、 TiO_2 に ^{13}B を打ち込んだ。得られた ^{13}B のビーム量は F3 焦点面で 90 pps であった。

本実験で得られた NMR スペクトルを図 1 に示す。スペクトルから、 $3067 \pm 84 \text{ kHz}$ および $3394 \pm 84 \text{ kHz}$ のデータ点で共鳴が観測されていることが分かる。この共鳴周波数から $\nu_L = 3231 \pm 84 \text{ kHz}$ 、 $\nu_Q = 327 \pm 84 \text{ kHz}$ と決定した。この値は、文献値[4]の $\nu_L = 3228.7 \pm 0.15 \pm 0.36(\text{syst.}) \text{ kHz}$ 、 $\nu_Q = 327 \pm 0.8 \pm 2.2(\text{syst.}) \text{ kHz}$ と非常によく一致していることがわかった。 ^{13}B のスピン整列度を 4.5%と仮定した場合に予測される NMR スペクトルも図に示す。図の通り、予測と結果で非常に良い一致が見られている。

以上の結果から、スピン整列を用いたベータ NMR

によって核モーメント測定が可能であることがわかった。

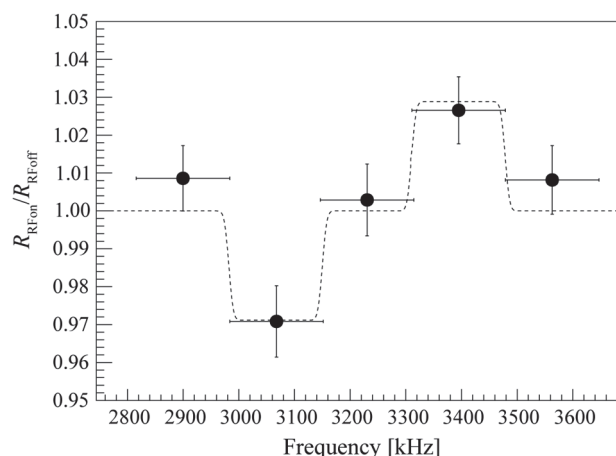


図1 スピン整列 ^{13}B から得られた NMR スペクトル。横軸のエラーバーは掃引周波数の幅($\pm 84 \text{ kHz}$)を示す。点線は ^{13}B のスピン整列度 4.5%を仮定し、既知の ^{13}B の $\mu \cdot Q$ モーメント[4]から予測される NMR スペクトル。

- [1] H. Ueno *et al.*, Phys. Rev. C **53**, 2142 (1996).
- [2] Y. Ichikawa *et al.*, Nature Physics **8**, 918 (2012).
- [3] A. Abragam, *The Principle of Nuclear Magnetism*, Clarendon, Oxford, 1961.
- [4] T. Nagatomo *et al.*, Nucl. Phys. A **746**, 509c (2004).

^a 理化学研究所・仁科加速器科学研究センター

^b 九州大学

^c 東京工業大学

^d 東京大学・CNS

^e 法政大学

^f 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、林田光揮^a、北島正隼^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. Hagino^a, K. Ohno^a, K. Negishi^a, K. Yarita^a, M. Hayashida^a, M. Kitajima^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 40 krad. With 6 krad irradiation corresponding to 60 years in orbit, we found the energy resolution did not changed at all. With 40 krad irradiation corresponding to 400 years in orbit, we found the energy resolution degraded by 18 %. Comparing to the former research (15H348) using proto-type XRPIX named XRPIX2b, XRPIX6C and XRPIX6E, we found that these XRPIXs have as much strong radiation tolerance as we expected for the space use, and we also found the XRPIX6E has the strongest radiation tolerance due to the PDD SOI circuit structure we have newly employed for the XRPIX6E.

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標としている。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、昨年度（平成 30 年度）後期から採択された実験課題であり、昨年度は XRPIX6C に対し、総照射量 9krad（軌道上 90 年相当）まで照射を行い、照射量に応じてエネルギー分解能などの性能評価を行った。XRPIX6C は空乏層内にある 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るために、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。

評価結果は、9krad 照射後でも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 が高い放射線耐性を有することを実証することができた。

ただし、プロトタイプの XRPIX2b や XRPIX3b (15H348 で評価実験を行なっている) に比べ、XRPIX6C はエネルギー分解能の性能は向上したものの、すでに宇宙での観測実績のある X 線 CCD と比べ、まだ劣る状況であった。そこで、さらにエネルギー分解能を向上させた新型の XRPIX の開発が必要であり、さらにその新型の XRPIX に対しても、引き続き放射線耐性を評価する必要がある状況であった。

3. 今年度の研究内容

表 1 に示すように、今年度は 7 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、XRPIX6E と呼ぶ新型の素子である。XRPIX6E は、センサー層と回路層の間の電氣的干渉を抑えるため、センサー層と絶縁層の界面に PDD(Pinned Depleted Diode)構造と呼ぶ固定電位層を導入した素子で、XRPIX6C に比べ、大幅にエネルギー分解能が改善したものである（放射性同位体の ^{55}Fe からの X 線に対するエネルギー分解能が 180eV 程度となった）。

期間		核子	エネルギー	対象物
2019 年度	7/23-8/3	陽子	6 MeV	XRPIX6E
	12/2-12/7		100 MeV	XRPIX6E

表 1. 実験期間、照射核子、エネルギー、照射対象物

今年度は、7 月と 12 月に、XRPIX6E の素子をそれぞれ 1 個ずつ中エネルギー実験室と物理汎用実験室で陽子線照射実験を行い、総照射量は 7 月は 6krad、12 月は 40krad まで照射した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

ここでは以下の 3 点について報告する。

① エネルギースペクトルとリーク電流

図 2 は 7 月に陽子線を照射した後に取得した XRPIX6E のエネルギースペクトルを示す。6krad 程度でも、放射性同位体 ^{55}Fe , ^{57}Co からの X 線の分光性能に大きな劣化が見られないことがわかる。

図 3 に XRPIX6E の照射量毎のリーク電流の測定結果を示す。素子の個性から、同じ損傷量でもリーク電流の値や増加量などが異なる。

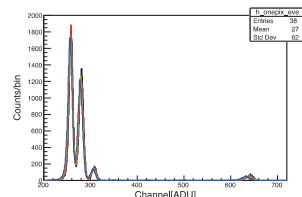


図 2 エネルギースペクトル。

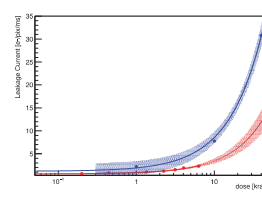
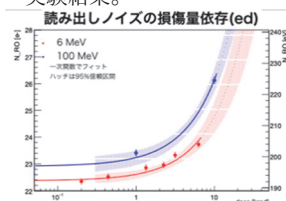


図 3 陽子線照射量とリーク電流の関係。(赤)と(青)はそれぞれ 7 月と 12 月の実験結果。

② 読み出しノイズ

図 4. 右図：陽子線照射量と読み出しノイズの関係。(赤)と(青)はそれぞれ 7 月と 12 月の実験結果。読み出しノイズは、ほぼ線型的に増加するが、エネルギー分解能の増加に寄与するほどの増加量ではない。



③ エネルギー分解能

図 5 に陽子線照射量とエネルギー分解能の関係を示す。

左図から、今年度照射した 2 個の XRPIX6E とも、6krad 程度では分光性能に優位な劣化が見られないことがわかった。また、右図から、昨年度照射した XRPIX6C と比べ、XRPIX6E の方が分光性能が優れていることと、また陽子線照射による分光性能の劣化度合いが低く抑えられていることが分かる。

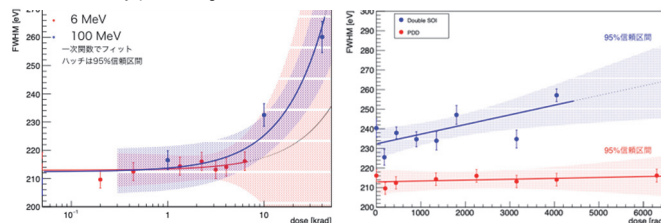


図 5. 陽子線照射量とエネルギー分解能の関係。左：(赤)と(青)はそれぞれ 7 月と 12 月の実験結果。右：(赤)と(青)はそれぞれ XRPIX6E と XRPIX6C の実験結果。

^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 量子科学技術研究開発機構

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

Radiation shielding with possible materials has been investigated with energetic ion beams by means of passive dosimeters (CR-39 and OSLD) and Geant4 Monte-Carlo simulation. Composites based on C and SiC have better performance compared with Al which is conventional material for space vehicle structure. Measured data were compared and benchmarked for the Geant4 code. It was found that the hydrogen-rich material: ${}^6\text{Li}^{10}\text{BH}_4$ achieves much better shielding effectiveness than polyethylene by simulation study.

1. はじめに

宇宙放射線環境は、陽子線やヘリウムその他、炭素や鉄に至る様々な荷電粒子で構成される特異的な放射線混在場である。特に重粒子成分は大きな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及ぼす。更に宇宙放射線が宇宙機構造物や人体等の原子核との相互作用により、入射粒子よりも軽い粒子や中性子等の2次粒子が発生する。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線量増加が懸念されているため、積極的に遮へい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することを目的とする。

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。このような観点では、従来宇宙機構造物として用いられているAlは遮へい効率が悪く、これに代わるあるいは付加的な遮へい材料の検討が必要である。ポリエチレン(PE)は最も遮へい効率が高い既存材料の一つであるが、加工性や耐久性、安定性の問題から何らかの構造物として利用は困難である。一方で、CあるいはSiCを一定割合含む複合材料は高強度であり構造物として活用しつつ、遮へい性能も期待できる。複合材料として、ポリプロピレン(PP)に20vol%-Cを含むもの(PP-C20)、20vol%/40vol%-SiCを含むもの(PP-SiC20/PP-SiC40)、PEに20vol%-SiCを含むもの(PE-SiC20)を用いた。究極の遮へい効率を追求した場合、水素を詰め込むことができる錯体水素化物も候補材料の一つである。ビーム実験とGeant4モンテカルロシミュレーションの両面から最適な遮へい材料の創出を目指す。

3. 2019年度進捗状況

3.1. 複合材料の遮へい性能の検証

宇宙放射線の実効線量当量の約50%を占める重粒子成分の遮へいとして、核破砕反応を利用した方法が有効である。マシンタイムでは500 MeV/nの鉄ビームを用いて核破砕反応により鉄フルエンスの減少率を実測し、シミュレーションと比較した。CR-39固体飛跡検出器と $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ -OSL線量計を組み合わせた受動型検出器を各材料(厚さは2 cm)とスタックすることで材料通過前後のLET分布を測定した。図1は厚さ

20,40,100 mmのPE通過後のLETスペクトル。核破碎による軽核が生成し、Fe自身のフルエンスが減少し、エネルギー損失によりLETが増加していることがわかる。図2aは各材料の物質厚さを関数としたフルエンスとLETの変化を示しており、図2bシミュレーション結果とほぼ一致した。500 MeV/nのエネルギーではエネルギー損失効果が大きく寄与するが、宇宙放射線は1 GeV/n程度のエネルギーであり、エネルギー損失によるLET増加は概ね無視でき、核破碎反応によるフルエンス減少による線量低減が優位である。5 g/cm²の厚さにおける遮へい効果を計算すると、複合材料はAlと比較して1.4-1.8倍の遮へい性能が得られることが分かった。

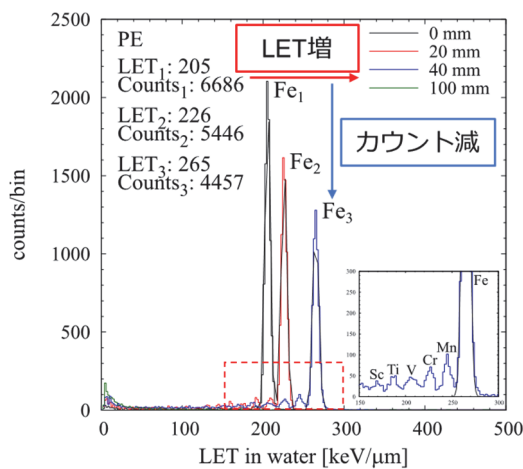


図1. 例としてPE通過後のLETスペクトル。

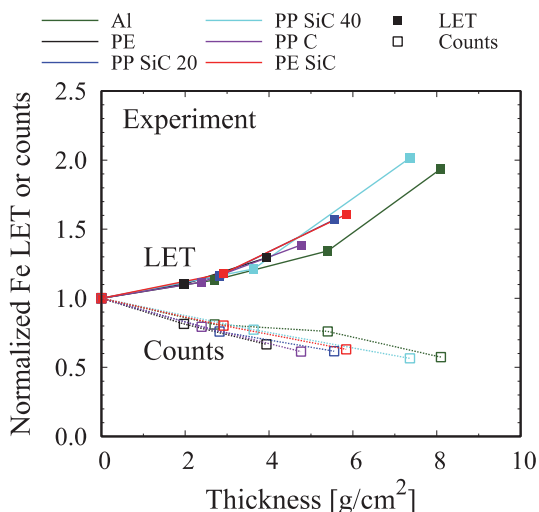


図2a. 各材料の物質厚さを関数としたフルエンスとLETの変化（実測値）。

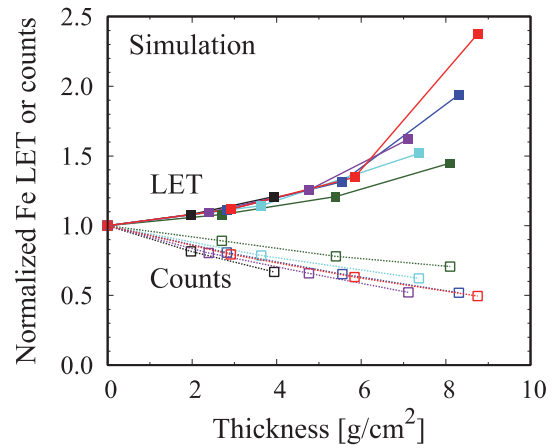


図2b. 各材料の物質厚さを関数としたフルエンスとLETの変化（シミュレーション）。

3.2. 錯体水素化物の検討

水素含有量と密度が異なる錯体水素化物（LiH, LiBH₄, Li₂B₁₂H₁₂, Li₄BH₄(NH₂)₃, BH₃NH₃, NH₃, MgH₂, Mg(BH₄)₂, Mg₂FeH₆, Mg₂NiH₄ and AlH₃）とAl, PE, 複合材料（C: CFRP, SiC: SCR）について、阻止能と反応断面積の観点から実効線量当量の減少比についてシミュレーションした（図3）。特に、⁶Li¹⁰BH₄はPEよりも優れた遮へい性能（Alに対して2.3倍高い）が得られることが分かった。

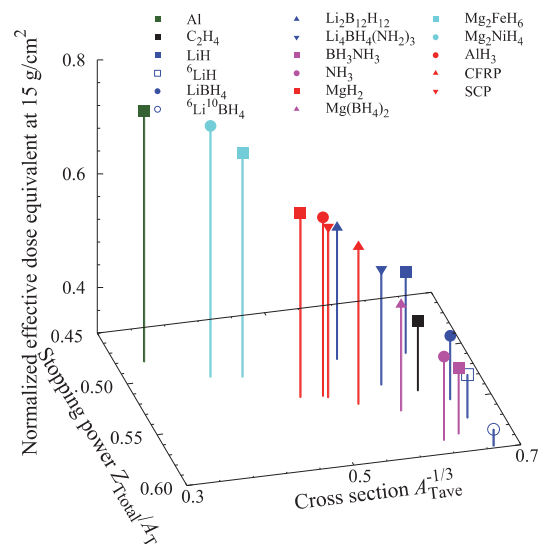


図3. 各種材料の阻止能・反応断面積に対する15 g/cm²通過時の実効線量当量比の関係。

- 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

Precession measurement of the ground-state electromagnetic nuclear moments for ^{21}O (18H399)

A. Gladkov^a, A. Takamine^a, K. Imamura^a, Y. Ichikawa^a, K. Kawata^a, H. Yamazaki^a, H. Nishibata^b, T. Sato^c, M. Tajima^a, M. Doi^a, K. Tsubura^a, Y. Takeuchi^a, Y. Sasaki^a, T. Yamamoto^a, M. Nishimura^a, M. Mihara^d, K. Asahi^a, and H. Ueno^a

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 structure and the presence of the new neutron magic number at neutron number $N=16$, 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 and the long lifetime of ^{19}O . This makes 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.

2. Status before FY2019

In the earlier study conducted at the RIKEN-RIBF facility, we have determined the ground-state μ and Q moments of ^{21}O ¹⁾ by means of the technique of fragmentation-induced spin polarization combined with the β -NMR method^{2,3)}. Although the obtained

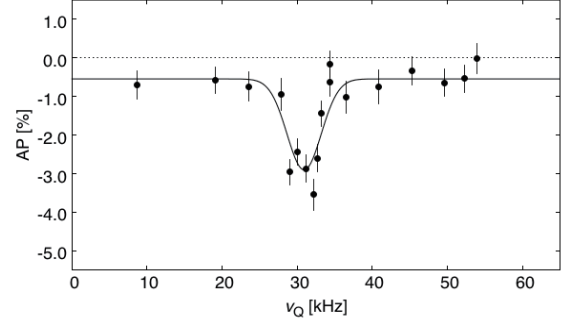


Fig. 1. Reference NQR spectrum for ^{19}O obtained under conventional RF setting to realize AFP spin reversal.

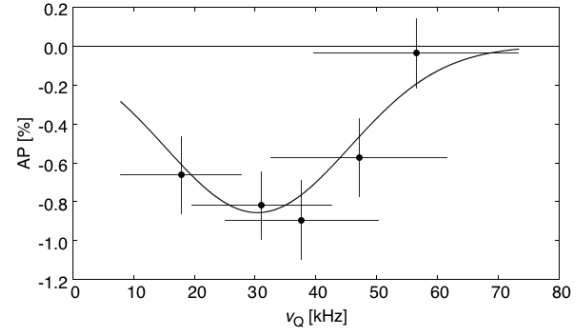


Fig. 2. NQR spectrum for ^{19}O obtained under the RF settings reproduced based on the experimental conditions in the ^{21}O measurement at RIKEN.

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 AFP-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 two-peaks 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.

Under these circumstances, we conducted the first experiment in 2018 using the SB2 beam line at HIMAC facility, aiming at a precision β -NMR measurement for ^{21}O . Here, we conducted an experiment to produce spin-polarized ^{21}O in a conservative setting using a beam at relatively low

energy, putting an emphasis on spin polarization production. Unfortunately, the yield was much lower than expected which made it difficult to conduct a desired NQR measurement with this production yield.

3. Experimental contents in FY2019

In regard to above, we decided to change our experimental strategy to study ^{21}O NQR spectrum shape using ^{19}O isotope taking advantage of its higher production yield, by combining the two experimental data obtained at HIMAC and RIKEN. In parallel, we tried to improve the figure-of-merit for ^{21}O beta-NMR measurements at HIMAC by using higher primary beam energy and, therefore, thicker production target to increase production rate of secondary beam. Thus, the present experiment was divided into two parts.

a) In the first stage, the secondary beam of ^{19}O was produced in one-neutron pick up reaction from ^{18}O at 100A MeV on a 4-mm-thick Be target using SB2 beam line of HIMAC facility. 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. The beam purity of nearly 100% was achieved for secondary beam of ^{19}O . The full momentum distribution was selected since in the pure pick-up reaction the width of the distribution arises mostly from the thickness of the target rather than the reaction mechanism and therefore does not affect polarization produced. In order to ensure polarization, however, the emission angle selection was applied. The angle of emission from the production target was applied to be $\theta = -1.0 \pm 0.5^\circ$ degree by using the beam swinger located upstream the SB2 beam line. 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 technique⁴⁾ was applied to measure the electromagnetic moments. The 0.5 mm-thick crystal of CaO and 0.3 mm-thick TiO_2 single crystal were used in the g-factor and Q-moment measurements, respectively.

The beta-NMR spectrum for ^{19}O in CaO was measured for B0 magnetic field calibration, which is crucial for NQR measurement. Then, the conventional Q-moment NQR measurements was performed to obtain the reference spectrum for ^{19}O (Fig. 1).

Following the reference measurements of quadrupole moment of ^{19}O , it was re-measured under particular radio-frequency settings (Fig. 2) with the purpose to investigate previously obtained ^{21}O NQR

spectrum obtained at RIBF, RIKEN, based on the comparison analysis. The RF settings were reproduced based on the experimental conditions of ^{21}O measurement at RIKEN.

b) In the second part of experiment, the beam of ^{21}O was produced in projectile fragmentation reaction from ^{22}Ne primary beam at 150A MeV on a 6-mm-thick target to check the production rate and polarization. The beam separation was done in the same manner as for the ^{19}O case. In addition to angular selection, the momentum window was applied to ensure the polarization produced in the projectile fragmentation. The secondary beam was implanted into the CaO/ TiO_2 stopper crystals for polarization measurements (Fig. 3).

4. Results

a) For ^{19}O NQR measurement under reproduced RF settings showed the reduction factor of spin reversal effect of 0.3, which is close to the one observed for ^{21}O earlier under similar RF condition. Much broader resonance was observed with the peak position unchanged, which is consistent with expectations. Preliminarily, the result of the present measurement indirectly supports the reliability of the ^{21}O NQR spectrum and excludes the possibility of the larger neighboring resonant peak. The comparison analysis of the spectra obtained at HIMAC and RIKEN is work in progress.

b) As for part of experiment dedicated to beam setting optimization for production of polarized ^{21}O , we made several attempts to measure polarization under different settings to optimize the figure-of-merit. Although the production rate was increased several times compared to our previous experiment at SB2 beam line, the figure-of-merit was still insufficient to detect the polarization, which preliminary makes it impossible to employ ^{21}O for further systematic β -NMR studies at HIMAC. Other possibilities for this study are under consideration.

References

- 1) A. Gladkov *et al.*, RIKEN Accel. Prog. Rep. **50**, 74 (2017)
- 2) H. Ueno *et al.*, Phys. Rev. C **53**, 2142 (1996)
- 3) D. Nagae *et al.*, Phys. Rev. C **79**, 027301 (2009)
- 4) T. Minamisono *et al.*, Phys. Lett. B **457**, 9 (1999)

^a. RIKEN Nishina Center

^b. Kyushu University

^c. Tokyo Institute of Technology

^d. Osaka University

重粒子線治療用ゲル線量計の研究

A study of Gel Dosimeters for Heavy-Ion Therapy

(19H403)

濱田敏正^{a, b}、川村拓^{a, c}、伊豆本幸恵^d、吉井裕^d

Toshimasa Hamada^{a, b}, Hiraku Kawamura^{a, c}, Yukie Izumoto^d, and Hiroshi Yoshii^d

Abstract

This study was carried out to investigate the LET dependence of polymer gel dosimeters by irradiating carbon-ion beams. PAGAT polymer gel dosimeters were fabricated with different amounts of the monomer (acrylamide, AAm), the cross-linker (*N,N'*-methylenebis(acrylamide), BIS), and the gelling agent (gelatin). After irradiating the 290 MeV/u carbon beam, magnetic resonance imaging (MRI) measurements of the samples were performed to obtain the spin-spin relaxation rate R2 to assess the dose-response. In cases of 1.3-fold amounts of AAm and BIS, the responses of the dosimeters were increased. On the other hand, the responses seemed to be lowered in cases of 1.3-fold amounts of gelatin.

1. 研究の目的とバックグラウンド

がんの放射線治療の治療計画検証のための3次元ゲル線量計の研究が行われている。3次元ゲル線量計は、3次元線量分布が実測できること、水が主成分であるため放射線の減衰やビルドアップといった放射線の挙動が生体等価であることといった特長がある。3次元ゲル線量計のひとつであるポリマーゲル線量計は、モノマーの放射線重合により形成された3次元網目構造による水のR2 (T2緩和速度) 変化をMRIにより計測する線量計である。従来のポリマーゲル線量計に重粒子線のような高LET放射線を照射した場合、ラジカルが集中的に発生することによる感度低下が観測されることが知られている[1]。

本研究では、重粒子線によるがんの放射線治療における治療計画検証のための3次元ゲル線量計の研究を行う。炭素線のような高LET線照射時の感度低下問題を解決し、3次元線量分布の検証に使用可能なゲル線量計の開発を目指す。また、MRIより病院での使用の制約が小さいX線CTをモダリティとして用いることを併せて検討する。

2. 昨年度までに得られている結果

本課題は2019年度からの新規課題であるが、それ以前に、X線によるがん治療のためのMRI読出用ポリマーゲル線量計を開発している[2]。

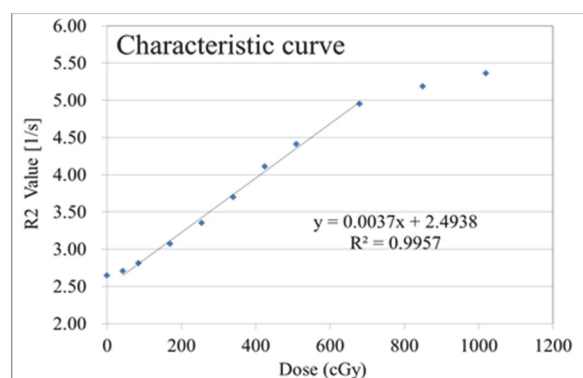


図1 線量一応答曲線

3. 今年度の研究内容

化学組成による感度の影響を調べるためポリマーゲル線量計PAGATについて、モノマー(アクリルアミド, AAm)、架橋剤(*N,N'*-メチレン-bis-アクリルアミド, BIS)、ゲル化剤(ゼラチン)の含量を変化させたサンプルを調製した(表1)。脱酸素剤(テトラキス-(ヒドロキシメチル)ホスホニウムクロリド, THPC)の添加量は同量とした。ゲル線量計の配置位置を変えて290 MeV/u炭素線を照射したのちMRIでR2を算出しBragg曲線を作成して評価した。

表1 化学組成

	AAm	BIS	Gelatin	THPC
標準組成	3%	3%	5%	10 mM
モノマー、架橋剤増量(×1.3)	3.9%	3.9%	5%	10 mM
ゲル化剤増量(×1.3)	3%	3%	6.5%	10 mM
モノマー、架橋剤、ゲル化剤増量(×1.3)	3.9%	3.9%	6.5%	10 mM

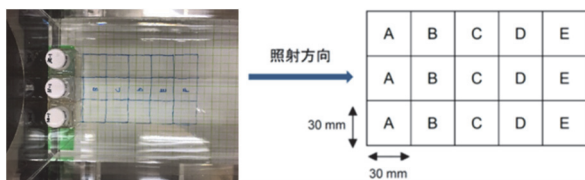


図2 線量計配置

4. 今年度の研究成果と解析結果

位置 E に Bragg peak がくるようにゲル線量計を配置して照射した。Bragg peak の箇所ではモノマーの重合によるポリマー生成のため白濁が強くなりピークの立下りが明確に目視で確認できた (図 3)。



図3 照射後の外観 (右側から照射)

Entrance 5 Gy 照射時の Bragg 曲線 (縦軸 R2) を図 4、そこから未照射サンプルの R2 を減じた Bragg 曲線 (縦軸 $\Delta R2$) を図 5 に示す。モノマーおよび架橋剤を増量すると感度が向上した。重粒子線照射により発生したラジカル種について、1) 目的とするモノマーのラジカル重合反応の開始剤として作用する、2) 感度を低下させる、ラジカル種同士の再結合による停止反応、が競合する。反応基質であるモノマーや架橋剤を増量することにより、目的とする重合反応が促進されたためと考えられる。また、ゲル化剤の量を増量すると感度低下する傾向が見られた。適切な添加量範囲を設定する必要がある。

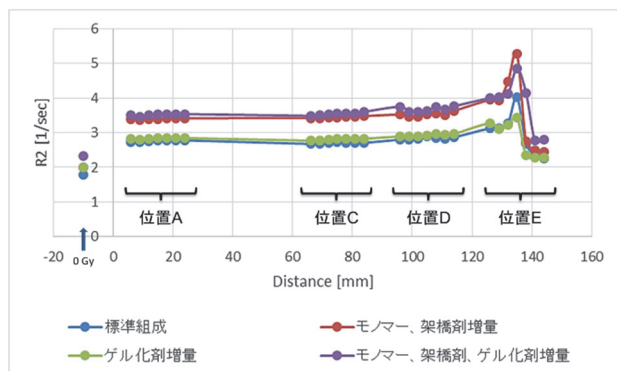


図4 Entrance 5 Gy 照射 (R2)

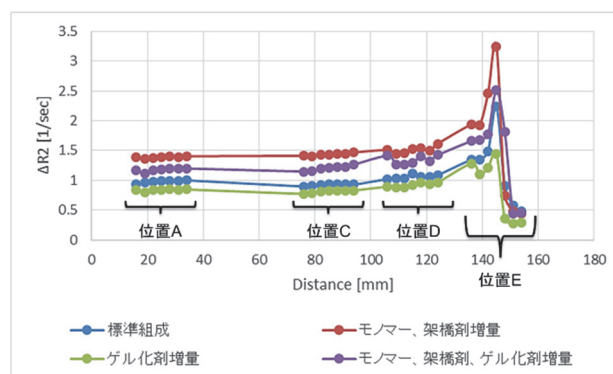


図5 Entrance 5 Gy 照射 ($\Delta R2$)

各 Entrance 線量 (横軸、0.5, 1, 3, 5, 7 Gy) について、Bragg peak を含む位置 E に配置した線量計の R2 平均値 (7 点の平均値) を、位置 A のそれで除した比 (縦軸) を図 6 に示す。Entrance 線量を変えても比が一定であることが理想的である。今回検討した線量の範囲では、平均値から $\pm 6\%$ 以内であった。配置位置のズレにより誤差が生じるため、この件についてはさらなる検討を要する。

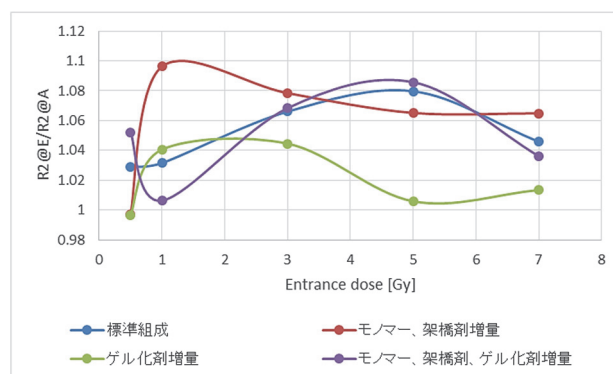


図6 設置位置による依存性

参考文献

- [1] T. Maeyama, N. Fukunishi, K.L. Ishikawa, T. Furuta, K. Fukasaku, S. Takagi, S. Noda, R. Himeno, S. Fukuda, *Radiation Physics and Chemistry* **2015**, 107, 7-11
- [2] M. Nemoto, A. Oe, T. Kotani, D. A. Sahade, T. Hamada, *Journal of Physics: Conf. Series* **2019**, 1305, 012042

- a. 理研 (RIKEN)
- b. 日産化学 (Nissan Chemical Corporation)
- c. 群馬県立県民健康科学大学 (Gunma Prefectural College of Health Sciences)
- d. 量研 (QST)

有機単結晶半導体を用いた重粒子線検出器の開発 Feasibility study of organic single crystal semiconductor detector for heavy ion beams (19H405)

錦戸文彦^a、高田英治^b、岡田ロドリゴ勇司^b、田久創大^a、Hangyu Kan^a、山谷泰賀^a
F. Nishikido^a, E. Takada^b, Y. Okada^b, S. Takyu^a, H. Kan^a, T. Yamaya^a,

Abstract

Organic semiconductors were thin, flexible, printable and inexpensive devices. Therefore, radiation detectors using OPDs are expected to be highly suitable for carbon therapy dosimeters. We are developing and evaluating an organic semiconductor detector for heavy ion beams. The detector used in this experiment consisted of a rubrene single crystal. The rubrene crystal was fabricated by PVT (Physical vapor transport) method. The sizes of a sensing area were $200\ \mu\text{m} \times 50\ \mu\text{m}$. The thickness of the rubrene was $1\ \mu\text{m}$. The rubrene crystal was mounted on a ABS board and gold electrodes were deposited on them.

The experiment was performed in the PH2 course of HIMAC. The energy of the ^{12}C beam was 290MeV/u . The beam intensity was 1×10^8 particles per second (pps). As a result, we succeeded measurement of induced charge by carbon beam irradiation with the rubrene detector. In the Bragg curve measurement, LET dependence of the rubrene detector was improved compared with a detector of the organic photodetector although the LET dependence was still remaining.

1. 研究の目的とバックグラウンド

有機半導体は薄型軽量、安価に作製が可能であり、形状の可変性が高く大面積化も容易であるという特徴を持っている。また、最近ではインクジェットプリンタを用いて素子を作成することも可能となっており、微細かつ複雑な加工も容易に出来るようになってきている。基本的な振る舞いは通常のフォトダイオードと同じと考えられるため、放射線検出器に利用することが期待できる。特に有機半導体は薄くすることが可能($1\ \mu\text{m}$ 以下)であり、複雑な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。

昨年度まで有機半導体の一種である有機フォトダイオード(P3HT:PCBM)を用いて炭素線の測定を行って来た。しかし炭素線照射による誘起電流を観測することには成功したが、ブラッグピーク周辺で信号の低下が起こっており、高いLET依存性を持つことが示唆された。その一つの理由として、使用した素子は厚みが $200\ \text{nm}$ 程度と非常に薄く壊れやすいためバイアスを掛けることが困難であり、無バイアスで測定を行っていたことが挙げられる。

そこで本課題では、有機半導体放射線検出器の性能向上を目的として、PCBM:P3HT などのバルクヘテロ型有機半導体と構造の異なる有機半導

体である、有機単結晶半導体を用いた炭素線用の検出器の開発を行う。有機単結晶半導体は、単結晶であるためバルクヘテロ型の素子よりも均一な素子が作成しやすいことや、フォトダイオードとして作成しないため雑音源となる可視光に感度が低い、バイアス電圧をかけた測定が容易であるなどの理由から、より良い特性が得られることが期待できる。

2. 前年度のまとめ

昨年度までに課題番号 H370 において、有機フォトダイオードの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い、その結果出力電荷量の測定に成功した。また、ブラッグカーブも得ることに成功したが、前述の通り高いLET依存性からブラッグピーク付近で大きな出力信号の低下が観測された。

3. 今年度の研究内容

今年度はルブレ単結晶((5,6,11,12-テトラフェニルナフタセン)を用いた検出器の特性評価を行った。素子の作成には PVT (Physical vapor transport)法を用い、サイズが $200\ \mu\text{m} \times 50\ \mu\text{m}$ 程度、厚さが $1\ \mu\text{m}$ 以下になるように単結晶を作成した。Fig. 1 に作成したルブレ単結晶の例を示す。ABS樹脂の上にルブレ単結晶を設置、ルブレ単結晶の両側に金電極を蒸着し、金電極に銅線を銀ペーストで取り付け、バイアス電圧の付加・出力信号の取り出しを行った。

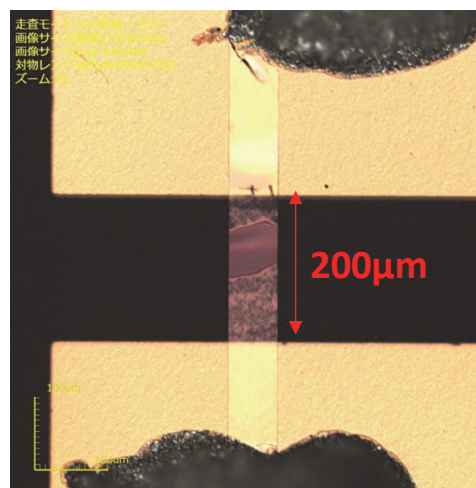


Fig. 1 Photograph of a rubrene used in experiments.

実験は PH2 コースを用い、炭素線をルブレん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。Fig. 2 に実験セットアップを示す。比較対象として昨年度まで使用していた P3HT を用いた検出器での測定も行った。ブラッグカーブの測定では、検出器の前に置いたアクリルブロックの厚みを変えることで、入射する ^{12}C のエネルギーを変化させながら測定を行った。

また、有機半導体からの出力は IF コンバータを通し、CAMAC スケーラを用いてデータの記録を行った。Clock generator から 0.1 秒毎のクリア信号を送ることにより、0.1 秒当たりの収集電荷量が記録されることになる。

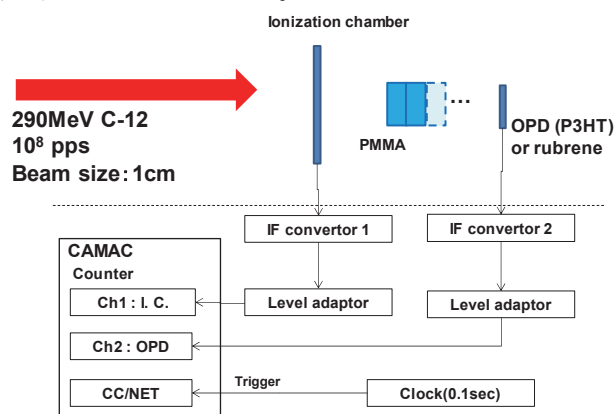


Fig. 2 Beamline setup and a block diagram of data acquisition system.

4. 今年度の研究成果と解析結果

Fig. 3 に、0.1 秒おきの有機フォトダイオード (P3HT) 検出器とルブレ単結晶検出器からの出力電荷を示す。図に示す通り、どちらの場合でも 3.3 秒間隔のビームスパル構造を再現できていることがわかる。ピーク間のフラットな部分は暗電流成分である。ルブレのほうで暗電流成分が大きくなっているが、信号成分も大きく増加していることがわかる。

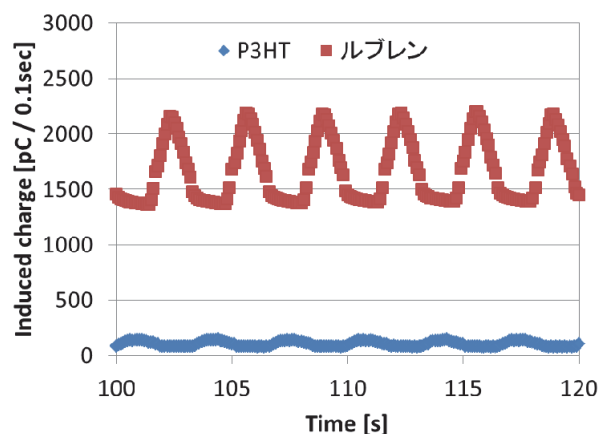


Fig. 3 Collected charges obtained with the rubrene detector and the organic photodiode (P3HT) detector for ^{12}C beam.

Fig. 4 にルブレ単結晶の出力信号のバイアス電圧依存性を示す。バイアス電圧は 10 V から 50 V の間で変化させ、290MeV/n の炭素線を照射しながらそれぞれの場合での収集電荷量を測定した。Fig. 4 に示す通りに 50V までの電圧を掛けることが可能であり、電圧に比例した出力が得られている。しかしながら、まだ飽和領域まで達しておらず、今後は更に高い電圧での評価も行っていく。ブラッグカーブ測定の実験では最大 100V まで掛けた測定も試している。

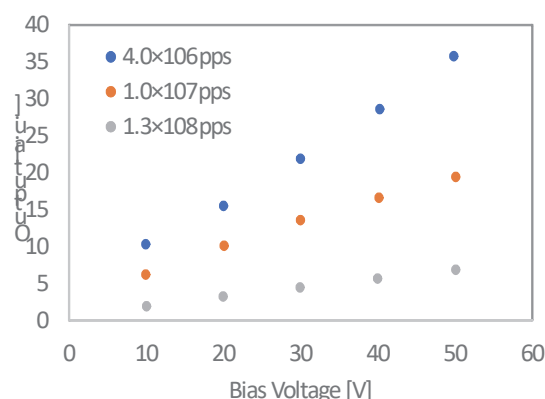


Fig. 4 Voltage dependence of induced charge in the rubrene detector.

Fig. 5 に有機フォトダイオード(P3HT)とルブレ単結晶検出器に対し、ビーム強度を変えながら測定したブラッグカーブを示す。縦軸はアクリルの厚さが 120mm の時のデータで正規化されている。P3HT と比較して、ブラッグカーブ付近で 1.5 倍程度信号が増加しており、LET 依存性が改善していることがわかる。一方で、リファレンス用の電離箱と比較すると依然としてピーク付近で出力が下がっており、LET 依存性が残っているという結果が得られた。今後も結晶自身や電極構造等の最適化を行い、性能改善を進めていく予定である。

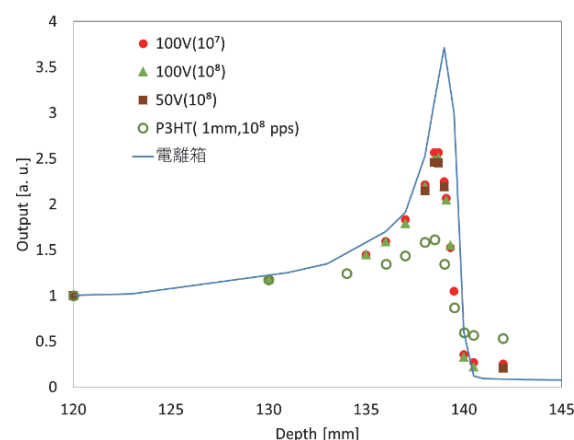


Fig. 5 Bragg curve measurement for ^{12}C beam with the rubrene detector, the P3HT detector and ionization chamber.

a. 放医研、b. 富山高専

ナノコンポジットフリッケゲル線量計の改良 Example of Report on the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC (19H407)

前山拓哉^{a,b}、望月杏莉^{a,b}、福西暢尚^b、石川顕一^c、福田茂一^d

T. Maeyama^{a,b}, A. Mochizuki^{a,b}, N. Fukunishi^b, K. L. Ishikawa^c and S. Fukuda^d

Abstract

NC-FG (nanocomposite Fricke gel) dosimeter is a 3D dosimeter for carbon ion beam without LET dependence. we investigate the radiological property of nanocomposite Fricke gel (NC-FG) 3D dosimeter with further high LET irradiation. The sensitivity is increase at Bragg peak of $^{56}\text{Fe}^{26+}$ ions Beam having several thousand eV/nm dose averaged LET.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療では、体内のがんの形状に合わせた3次元的な放射線の線量分布を計画する。この線量分布に高いコントラストが得られるほど、より高い治療効果を期待できるため、複数の方向から放射線を照射し、正常組織への被ばくを抑えつつ、がん患部に必要な線量を集中させている。治療前には計画通りの線量が投与されるように各々の条件にて、事前に線量測定による確認作業を行う。これには常時用いられる電離箱を用いたピンポイントな測定に加え、フィルム状の線量計を用いた2次元的な測定が行われる。

重粒子線の特長は、線量分布において深部(粒子が停止する直前)に鋭い線量のピーク(ブラッグピークと呼ぶ)を持つということである。線量のピークはLET(Linear Energy Transfer)が粒子の速度の二乗に反比例して増加するために生じており、がん細胞に重ね合わせることで高い治療効果が期待される。LETとは線質を表す代表的なパラメーターであり、重粒子が物質中を通過する際にその飛跡に沿って単位長さ当りに与えるエネルギー付与量 [eV/nm]である。重粒子線治療においても治療計画線量の確認が行われているものの、X・γ線と比べると線量計の取り扱いに注意が必要となる。

具体的には、鋭い線量ピークを持つ重粒子線の線量分布を測定しようとする、多くの線量計において、LETの増加に起因する線量計の感度の低下(線量応答の飽和)が起きる。これを線質効果(LET効果)と呼ぶ。このLET効果によって、例えば、フィルム線量計を用いた重粒子線の二次元の線量分布を測定すると、ブラッグピークが鈍った形になり、物理線量分布を反映しておらず、正確な線量を一意に評価することができない。このような線量計の線質効果に対して、抑制の可能性を検討し、LETに非依存な線量応答を有する線量計の開発が必要となる。

ゲル線量計とは水を主成分とした生体に近い組成

であり、放射線治療における治療計画の立案から固定、照射までの一連の手順をがん患者の治療を模擬した形で用いることができる3次元線量計である。ゼラチンなどのゲル化剤により固形化したゲル中に放射線感受性の化合物を添加することによって作られる。ゲル線量計に放射線を照射すると、照射された領域のみに放射線誘起の反応が進行し生成物が生じる。この生成物はゲル中に一時的に保持されるため、照射後にゲル線量計を核磁気共鳴装置(MRI)等の3次元スキャナーを用い測定することで、線量に比例した分布情報を得ることができる。

これまでに水溶液線量計において知られている反応系のほとんどはゲル線量計への適用が試みられている。例えば、フリッケゲル線量計、セリウム・ニクロム酸ゲル線量計、色素ゲル線量計やその他、蛍光物質を使ったゲル線量計などがある。これらのゲル線量計の大半は、重粒子線に対して線量計の感度が低下するため、その感度補正方法が複雑になる。特に、LETをパラメーターとして感度を評価すると感度特性は下に凸の関数となるため、線量平均LETやトラック平均LETに対しては同じLETの値であっても感度特性はLET分布の広がりによって異なった値を示す。また、厳密には粒子の種類によっても、同じLETにおける線量応答は異なる。

このような研究背景のもと、我々の研究グループでは、炭素線やアルゴンビームにおいて、LETに非依存な線量応答を示すナノコンポジットフリッケゲル(NC-FG)線量計を報告した[1-4]。NC-FGの反応機構を大まかに明らかにしつつも、NC-FGでのLET依存性が生じる閾値については未評価であり、本ゲル線量計のさらに高LET領域の反応性の評価並びに、高感度化を目的としたさらなる改良を本年度から開始した。

2. 今年度の研究内容

調製したゲル線量計であるNC-FGは1 mM Fe^{2+} , 2wt% nano-clay, 98 wt% 超純水のゼラチンなどの有機ゲル化剤は含まない組成条件において、膜式脱気装置により酸素を除去したNC-FG (Deaeration)を調製した。作成したゲル線量計は $^{56}\text{Fe}^{26+}$ 500 MeV/uを用い、入射表面線量が0~600 Gyの範囲で照射した。照射後はMRI(SEIMENCE, 3.0 T)を用いて、 R_1 値を評価した。MRI測定条件はそれぞれ、Pulse sequence: spin echo, TR (repetition time): 500, 3000 ms, TE (echo time): 7.1 ms, FOV: 330 mm×195 mm, Matrix: 640×380, Slice thickness: 10 mm, (Spatial resolution: 0.5 mm×0.5 mm×10 mm), Number of average: 1, Scan time: 1:53, 11:21であり、TRを変えた2画像から R_1 値を

算出した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

図1に $^{56}\text{Fe}^{26+}$ 500 MeV/u を照射した時の NC-FG の R_1 ($1/T_1$) 分布を示した。ブラッグピーク位置が各々の照射線量で重なるように深さ方向の位置を数ピクセルの範囲で合わせてある。各位置において線量に応じた R_1 値の増加が観測され、その傾きを入射表面近辺で規格化した値を物理線量分布と共に図2にプロットした。拡大図(図2中)でも示すようにブラッグピーク付近で NC-FG は物理線量分布より高い応答を示すことが分かった。

PHITS コードより算出される線量平均 LET はブラッグピーク近辺で 3000 eV/nm(図3b)までに増加する。これまで、NC-FG は水分解生成物の収率 $G(\text{product})$ と反応し下記、化学両論式で表される。[2] $G(\text{Fe}^{3+})_{\text{NC-FG}} = G(\text{OH}) - G(e_{\text{aq}}^-) + G(\text{H}_2\text{O}_2)$ そのため、本実験においても、それぞれの水分解ラジカル収率から NC-FG の収率の説明を試みた(図3a)。

ブラッグピーク近辺の NC-FG 収率の実験結果はシミュレーションの結果よりも高い値であることが分かった。

現在、物理線量分布より高い応答を示す原因のより詳細な解析を進めているが、一つの可能性として、水分子の多重イオン等のこれまでにあまり評価されていない水分解反応由来の影響が考えられる。

例えば、水分子の多重イオン化では下記反応などが考えられ、
 $\text{H}_2\text{O}^{2+} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}^{2+} + \text{O}$
 基底状態の酸素原子(O)が生じ、この酸素原子は OH ラジカルとの反応により $\text{O} + \text{OH} \rightarrow \text{HO}_2$ を生じる。フリック水溶液線量計ではこの HO_2 寄与は下記式のようになることがわかっており、NC-FG でも同様な反応式を与える可能性についての追究が必要である。

$$G(\text{Fe}^{3+})_{\text{solution}} = G(\text{OH}) + G(\text{H or } e_{\text{aq}}^-) + G(\text{H}_2\text{O}_2) + 3G(\text{HO}_2)$$

4. まとめ・今後の予定

NC-FG を重粒子線用の線量計として用いた場合は、他の線量計が示すような LET 増加に伴う感度の低下は生じず、むしろ数 1000 eV/nm 以上の高 LET 領域では感度が増加していくことが明らかとなった。放射線化学反応としても大変興味深く、今後より詳細な追究を進めていく。また、発表においては NC-FG の高感度化を目的とした改良についても報告する。

参考文献

- [1] T. Maeyama, Radioisotopes, 68, 267-276 (2019).
- [2] T. Maeyama., et al., J Phys Chem B, 121, 4238-4246 (2017).
- [3] T. Maeyama., et al., J Radiat Res, 57, 318-324 (2016).
- [4] T. Maeyama., et al., Radiation Physics and Chemistry, 2014. 96: p. 92-96.

a. 北里大・理 b. 理研・仁科セ c. 東大院工
 d. 放医研 重粒子医科

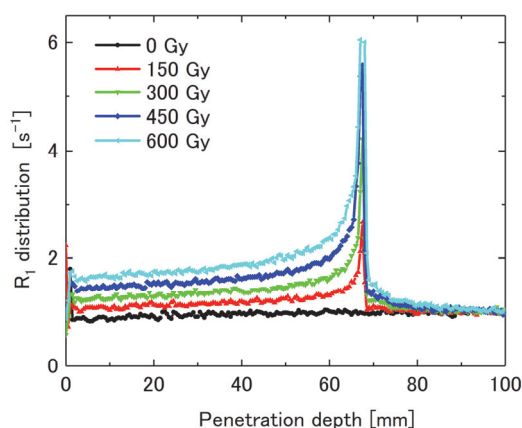


Fig. 1. Dose dependence of R_1 distribution with different ion beam irradiation

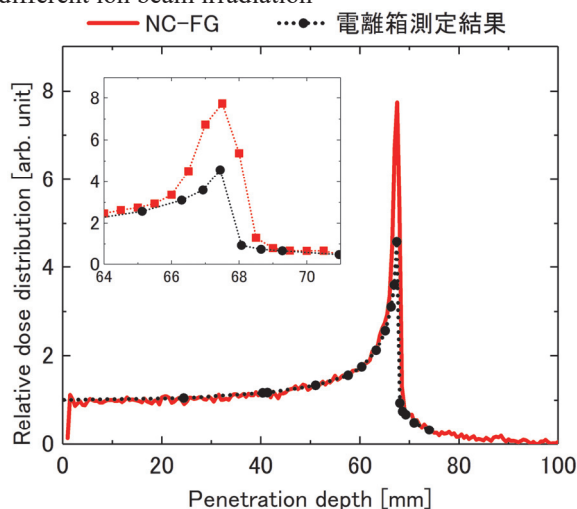


Fig. 2. Depth-dependence of the relative depth- δR_1 profiles of NC-FG (■) and depth-dose profiles measured by IC (●).

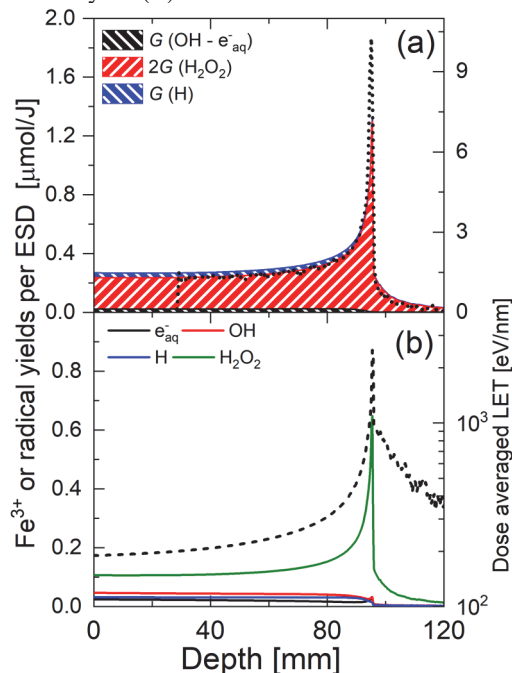


Fig. 3. (a) Stacked area chart of calculated $G(\text{Fe}^{3+})$ and depth- δR_1 profiles of NC-FG (dashed line) (b) Calculated primary radical yield (solid line) per Entrance surface dose and LET values (dashed line, right vertical axis) as a function of penetration depth.

磁気粒子線治療の実現に向けた基礎研究 Studies for Magneto-Particle Therapy (19H408)

稲庭 拓、鈴木雅雄、岩田義之、佐藤眞二、水島康太、下川卓志、阿部康志、坂田洞察、長谷川純崇、
中島菜花子、平山亮一、松本謙一郎、中西郁夫、小平聡

T. Inaniwa, M. Suzuki, Y. Iwata, S. Sato, K. Mizushima, T. Shimokawa, Y. Abe, D. Sakata, S. Hasegawa, N. Nakajima, R. Hirayama, K. Matsumoto, I. Nakanishi, S. Kodaira

Abstract

We have investigated the effect of a longitudinal and a perpendicular magnetic fields on biological effectiveness of carbon-ion beams. Exposure of human cancer and normal cells to the longitudinal magnetic fields of $B_L = 0.3$ and 0.6 T significantly increased the biological effectiveness of carbon-ion beams, while exposure to the perpendicular magnetic fields of the same strengths did not alter significantly the biological effectiveness. These phenomenon can be used to increase the tumor control probability of radioresistant tumors in the future. However, the underlying mechanisms for the findings have been still unclear. In this study, we conducted physical, chemical, and biological experiments to explore the underlying mechanisms and to investigate the feasibility of the treatments using the observed phenomenon, namely a magneto-particle therapy.

1 研究の目的とバックグラウンド

申請者等は、粒子線照射時に、粒子線の進行方向と平行に外部磁場を掛けると粒子線の細胞殺傷効果が有意に増強され[1]、粒子線の進行方向と直交する方向に外部磁場を掛けても細胞殺傷効果に変化がない[2]ことを世界で初めて確認した。しかしながら、この現象のメカニズムについては解明されていないのが現状である。そこで本研究課題では、(A)外部磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象の確認、(B)外部磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象の機序解明、(C)外部磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象を用いた新たな治療法（磁気粒子線治療：Magneto Particle Therapy）の実現、を目指した総合的研究を推進する。本稿では、本年度の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

本研究は、今年度からの新規研究課題である。昨年度までは、先行研究として、外部磁場が粒子線の細胞殺傷効果に与える影響を観察する細胞照射実験を行った。炭素線をがん細胞（HSGc-C5）と正常細胞（NB1RGB）に照射するときに、照射空間に 0.6 T 程度の外部磁場を掛けることで、炭素線の細胞殺傷効率が変化するかを調べる先行実験を行った。その結果、図 1 に

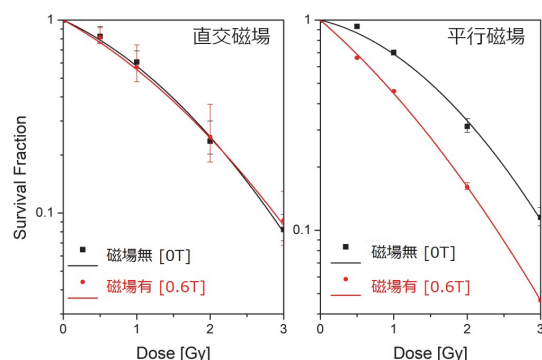


図 1 直交磁場(左)と平行磁場(右)下で、HSGc-C5 細胞に炭素線 (LET: $50 \text{ keV}/\mu\text{m}$) を照射した時の細胞生残率。黒 : 0 T 、赤 : 0.6 T

示す通り、炭素線の進行方向に対して平行磁場を掛けた場合、磁場を掛けなかった場合と比べて炭素線の細胞殺傷効果が有意に高まり[1]、直交磁場では細胞殺傷効果に変化がないことを確認した[2]。

3 今年度の研究成果

平行磁場による粒子線の細胞殺傷効果の増強現象の機序解明に向け、物理的、化学的、生物学的な実験を行った。また、磁気粒子線治療の実現に向け、動物実験が可能な電磁石の設計・制作を行った。以下に、本年度の研究成果の一部について報告する。

3.1 磁場印加タイミングの増強効果への影響

平行磁場によって細胞の放射線感受性が変化する、または、それにより修復能が変化することが本現象の機序であるならば、平行磁場を炭素線照射の前後に照射しても細胞殺傷効率の増強が生じるはずである。そこで、LET が $13 \text{ keV}/\mu\text{m}$ と $50 \text{ keV}/\mu\text{m}$ の炭素線を照射する直前、最中、直後に、HSGc-C5 細胞に対して 0.3 T の平行磁場を印加し、細胞生残率を測定した。その結果、どちらの LET の炭素線についても、細胞殺傷効率の増強は、炭素線照射中に平行磁場を印加したときにのみ観測された (図 2 参照)。これにより、外部磁場による放射線感受性や修復能の変化が本現象の機序ではないことが明らかになった[3]。

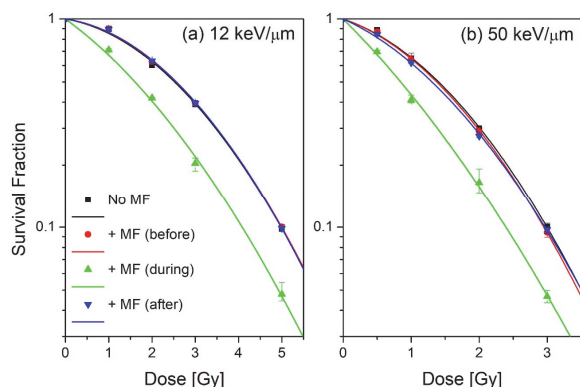


図2 0.3 Tの平行磁場を、炭素線（左: 13, 右: 50 keV/μm）照射の直前、直中、直後に印加した場合のHSGc-C5細胞の生残率。

3.2 高LET鉄線照射実験

過剰殺傷効果が起こる高LET（222, 369, 511 keV/μm）鉄線をNB1RGB細胞に照射し、平行磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象が表れるかを調べた。磁場強度は0, 0.3, 0.6 Tとした。その結果、全てのLETの鉄線について、平行磁場により細胞殺傷効果は有意に増強した。ただし、0.3 Tと0.6 Tで増強効果に有意な違いは見られなかった。平行磁場による細胞殺傷効果の増強現象が過剰殺傷効果を超える高LET領域でも観測されたことから、平行磁場を印加することで、細胞殺傷に繋がるイベントの発生確率（断面積）が増加したと考えられる。

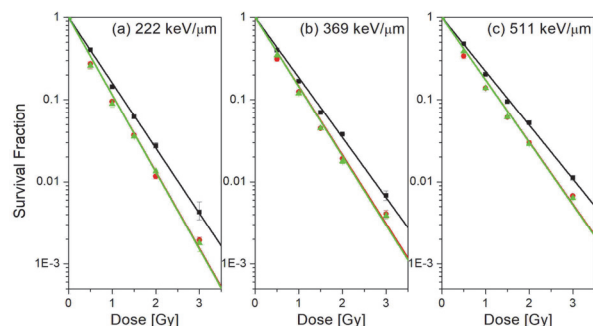


図3 平行磁場下（黒0 T, 赤0.3 T, 緑0.6 T）で、NB1RGB細胞にLETが(a)222, (b)369, (c)511 keV/μmの鉄線を照射したときの細胞生残率。

3.3 炭素線の飛跡構造の観測

ソレノイド電磁石のボア内に、蛍光飛跡検出器を設置し、13 keV/μmの炭素線をスポット照射し、外部磁場（0.6 T）による飛跡構造の変化を検出した。炭素線照射において、平行磁場の有無は、蛍光飛跡検出器で測定される炭素イオンの飛跡構造に大きな影響を与えないことが分かった（図4）。また、CR-39検出器を用いて炭素線のLETスペクトルを測定したが、平行磁場の有無によって炭素線のLETピーク値に有意差は無かった。

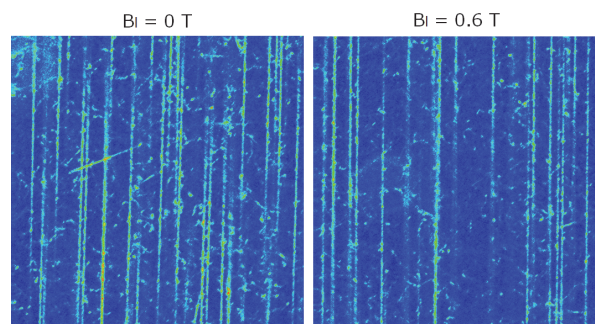


図4 蛍光飛跡検出器で測定した13 keV/μmの炭素イオンの飛跡構造。左図は磁場無し、右図は平行磁場0.6 Tを印加。

3.4 OHラジカルの生成量測定

EPRスピントラッピング剤（DMP0）濃度の異なる反応溶液に炭素線を一定線量（16 Gy）照射し、反応溶液中に生じるDMP0-OHをX-band EPRで測定しOHラジカルの生成濃度を求めた。DMP0-OH濃度をDMP0の密度に対してプロットするときに得られる3相を示す曲線の1相目と2相目を作る肩の高さが、炭素線照射時の磁場の有無に応じて変化するかどうかを観察した。磁場によって電離密度が高くなれば、OHラジカルの生成密度も高くなり、肩が小さくなると予想された。しかしながら、平行磁場の有無によって、炭素線照射により生じるOHラジカルの生成密度に有意差は生じなかった（図5）。

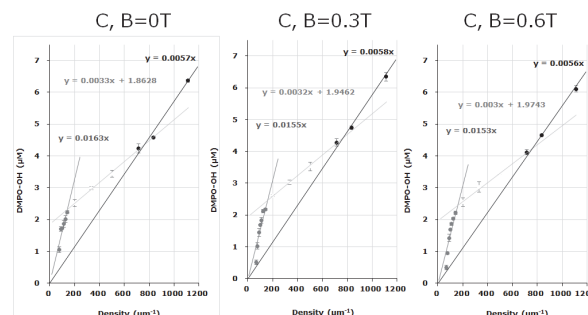


図5 平行磁場下（左図：0 T、中央図：0.3 T、右図：0.6 T）で、DMP0濃度の異なる反応溶液に炭素線を照射し、DMP0-OH濃度をX-band EPRで測定し、DMP0濃度に対してプロットした図。

4 まとめ

本年度は外部磁場による粒子線の細胞殺傷効果の増強メカニズムを探るための基礎研究を行った。次年度以降も引き続き、本現象の機序の解明と磁気粒子線治療の実現に向けた研究を続けて行く所存である。

参考文献

- [1] T. Inaniwa, *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **95** 720-4 2019.
- [2] T. Inaniwa, *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **95** 1346-50 2019.
- [3] T. Inaniwa, *et al.*, *Radiat. Res.* **192** 662-665, 2019.

炭化ケイ素パワー半導体のイオン誘起破壊現象の研究 Heavy Ion Induced Destructive Damages on SiC Power Devices (19H409)

牧野 高紘^a、原田 信介^b、大島 武^a、米内 俊祐^a
T. Makino^a, S. Harada^b, T. Ohshima^a, and S. Yonai^a

Abstract

Bias voltage dependence of malfunction for Silicon Carbide (SiC) Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistors (MOSFETs) by heavy ions was measured to reveal a mechanism of single event destructive effects on the SiC MOSFETs. IEMOSFETs fabricated in AIST operated with higher bias voltage than commercial SiC MOSFETs under the heavy ion irradiation.

1. 研究背景と目的

炭化ケイ素 (SiC) をはじめとしたワイドバンドギャップ半導体は超低損失な次世代パワーデバイスや次世代の宇宙や原子力・加速器施設用の耐環境・極限エレクトロニクスへの応用が期待されている。我々は、SiC 半導体デバイスの放射線照射効果の解明と耐放射線強化技術に関する研究・開発を推進している。特に単一イオンの入射が半導体デバイスを破壊に導く現象 (シングルイベント現象) について研究を進めており、なかでも MOS (Metal Oxide Semiconductor: 金属-酸化膜-半導体) 構造を有するデバイスにおける単一イオン誘起破壊現象に注目している。

我々はこれまで、MOS キャパシタを用い、単一イオンが誘起する電荷が引金となり酸化膜が破壊に至る現象を詳細に観察し、酸化膜厚、酸化プロセスと入射イオンの線エネルギー付与 (LET) の関係を明らかにしてきた[1]。また、SiC ショットキーダイオードを用いた実験より、イオン誘起破壊は、デバイスの動作領域の厚さ (エピタキシャル膜厚) とイオンの飛程の関係に依存することも見出している[2]。しかしながら、近年開発著しい SiC パワーMOSトランジスタにおける単一イオン誘起破壊現象の完全な解明には至っていない。そこで、本研究では、SiC パワーMOSFET を用い、様々な条件におけるそれらのイオン誘起破壊過程を調べることで、単一イオン誘起破壊現象の解明を図ることを目的にイオン照射試験を行った。

2. 今年度の研究内容

今年度は、共同研究を行っている産業技術

総合研究所で開発した SiC 製 IE-MOSFET (Implantation Epitaxial MOSFET) を対象とし、シンクロトロンからの重イオンビーム入射に伴うイオン誘起破壊現象の電圧依存性観測を試みた。

ソース-ドレイン間の電圧状態がイオン誘起破壊現象にどのような影響を与えるかを検証するため、オフ状態の MOSFET に Xe 290 MeV/u を照射し、ドレイン-ソース間のリーク電流をモニタした。イオン照射中、ゲート・ソース電圧を 0V とし、ソースメジャーユニットを用いドレイン側を正にバイアスしつつ、ゲート・ソース-ドレイン間の電流をモニタした。一定量のイオン照射の後、バイアスを上昇させ再度同様の照射・測定を行った。リーク電流が 1mA に達した電圧を破壊電圧と定義した。

3. 実験結果

図 1 に Xe イオン照射における、リーク電流のオフ電圧依存性を示す。横軸はゲート・ソース-ドレイン間印加バイアスを表している。550V まではイオン照射誘起破壊は発生していないが、600V において 1mA を示す破壊を示した。

4. まとめ

SiC IE-MOSFET のリーク電流をモニタしながら、重イオンビームを照射し、イオン誘起破壊のオフ電圧依存性を観察した。デバイスの定格電流が 650V であるのに対して、Xe 290 MeV/u 照射下では 600V で破壊した。定格電圧以下での破壊はイオンの寄与を示唆しており、今後、これらの過程を、イオン誘起電荷シミュレーションを用いて再現する。

参考文献

- [1] M. Deki et al., Nucl. Instrum. Meth. B vol. 319, pp. 75-78, (2014).
- [2] T. Makino et al., Mater. Sci. Forum 821-823pp. 575-578, (2015).

謝辞

本研究の一部は、共同研究体「つくばパワーエレクトロニクスコンステレーション(TPEC)」の事業として行われた。

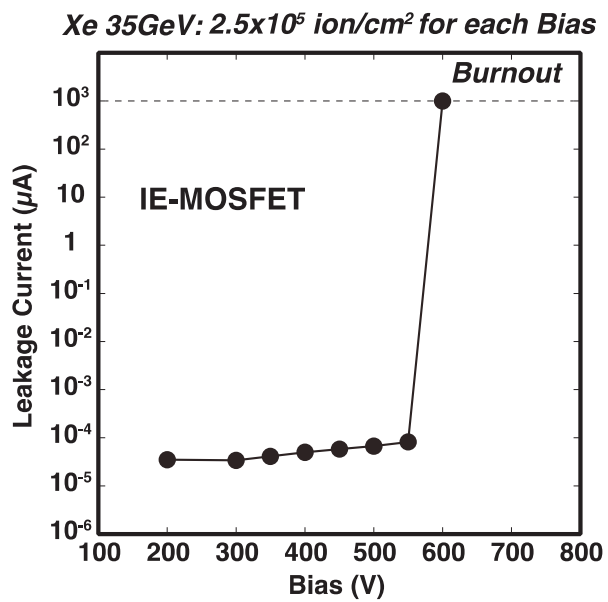


図1 イオン照射時 MOSFET リーク電流のオフ電圧依存

- a. 量子科学技術研究開発機構
- b. 産業技術総合研究所

有機ハロゲンパーオキシドによるヨウ素酸化反応の重イオン照射効果
Effect of heavy ion irradiation on oxidation of iodide by halogenated alkyl
peroxyl radicals
(19H410)

中川清子^a、村上 健^b
S. Nakagawa^a and T. Murakami^b

Abstract

It is known that I_3^- is produced through oxidation of iodide by halogenated alkyl peroxyl radicals in the mixture of aqueous KI and CCl_4 dissolved 2-propanol. The solution is gelled by hydroxy-propyl-methyl-cellulose (HPMC). In this study, the gel system was irradiated by C-ion (400 MeV/u) and Ne-ion (400 MeV/u) for the use of gel dosimeter. The LET dependence on the yield of I_3^- was estimated.

1. 研究の目的とバックグラウンド

四塩化炭素含有 2-プロパノールとヨウ化カリウム水溶液の混合溶液に γ 線照射すると、有機ハロゲンパーオキシドを介してヨウ化物イオンが効率的 (G 値: 9.4) に酸化され I_3^- が生成する¹⁾。生成した I_3^- は、360 nm および 295 nm に吸収があり、10 Gy の照射で黄色の着色が見られ目視でも照射が確認できる。また、酸素の除去が不要で線量率効果がない¹⁾ ため、線量計へ応用できると考えられる。

一方、医療用に関係が進められている線量計は、拡散、酸素の除去、線量率の影響、反応系の不安定要素等、それぞれの課題があり、開発半ばである。そこで、有機パーオキシドを利用したヨウ化物イオンの酸化反応を用いたゲル状線量計の開発を検討した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) をゲル剤として使用したところ、 γ 線照射では、線量に比例して吸光度が増加しており、溶液のみならずゲル状試料でも十分な酸化効率 (G 値: 5.9~6.9) を得られることが確認できた。

放射線治療では重イオン照射の役割が増加し、ゲル線量計の開発において、重イオン照射用の線量計としての感度を評価することが重要である。そこで、四塩化炭素含有 2-プロパノールとヨウ化カリウム水溶液の混合溶液およびこれにヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を添加してゲル状にした試料に重イオンを照射し、イオンの侵入深度にお

ける I_3^- の生成量から線量応答性を測定し、線量計としての感度を評価する。

2. 今年度の研究内容

ヨウ化カリウム水溶液 (10mM) および四塩化炭素含有 2-プロパノール (60mM) 各 1.5mL を分光光度計用 1cm セルに混合し、0.15g の HPMC を添加して、照射用試料を作成した。また、HPMC を添加しない系についても、照射 (20~30Gy) し、ゲル状試料と比較した。

HIMAC の生物照射室で、炭素イオン (400 MeV/u) およびネオンイオン (400 MeV/u) を照射した。LET は試料の中心部において、11, 20, 27, 38 (C), 31, 52, 85, 160, 600 (Ne) eV/nm、照射線量は試料の手前で 20~90 Gy であった。ネオンイオン照射における LET: 160, 600 eV/nm (中心部) 照射では、吸収スペクトルの測定方向と直行する方向から照射した。その他の照射では、吸収スペクトル測定と同じ方向で照射した。

照射の前後で、紫外可視吸収スペクトル (200~600 nm) を測定し、差スペクトルから I_3^- の生成量を見積もった。

3. 今年度の研究成果と解析結果

ネオンイオンの入り口 (LET: 31 eV/nm) での照射における、吸収スペクトルの線量変化を図 1 に示す。 I_3^- の生成による 360 nm および 295 nm の吸収が確認できる。炭素イオンおよびネオンイオン照射で生成する I_3^- の 360 nm の吸光度を線量に対してプロットする (図 2~3)。線量は、吸収スペクトルを測定するセルの中心部での値に補正した。いずれの条件でも、線量に比例して、 I_3^- の生成量が増加していることがわかる。プロットの傾きから、 I_3^- 生成の G 値が求められ、LET に対してプロットする (図 4) と、LET の増加に伴って、 I_3^- の G 値が減少することがわかる。この系では、2-プロパノールのヒドロキシア

ルキルラジカル、 $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ によって四塩化炭素が還元されて生成する、 CCl_3 ラジカル経由で有機ハロゲンパーオキシドが生成し、 I^- を酸化する¹⁾ため、反応の起点はラジカルである。LETが増加するとラジカルの再結合反応が起こりやすく、 I_3^- 生成効率が低下する要因の一つと考えられる。

HPMC を添加しない液体試料とゲル状試料の I_3^- 生成効率を表 1 にまとめた。液体試料ではゲル状試料と比べて、イオンの入り口で 2.5 倍の I_3^- が生成した。この生成比は、イオンの

侵入深さが増加するに伴って増加した。一方、ガンマ線照射では、1.5 倍程度であったことから、ゲル状試料では、イオントラックからの活性種の拡散範囲が狭いことを示唆している。ネオンイオン照射における LET : 160, 600 eV/nm で、 I_3^- の生成 G 値が急激に低下している (図 4 参照) のは、高 LET でのラジカルの再結合反応の影響だけでなく、トラック半径が小さくなって活性種の拡散範囲が狭くなったことも原因と考えられる。

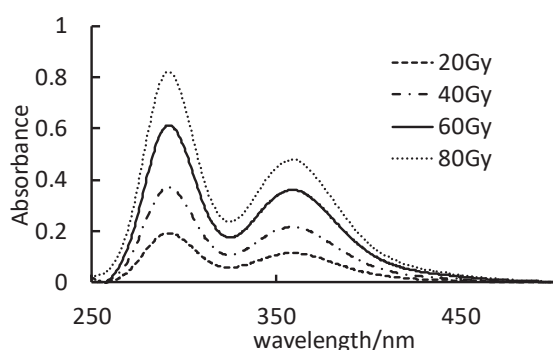


図 1 ネオンイオン入り口での照射における吸収スペクトルの線量による変化

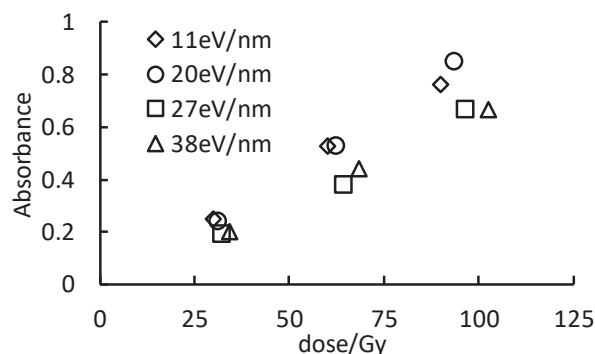


図 2 炭素イオン照射における 360nm の吸光度の線量依存性

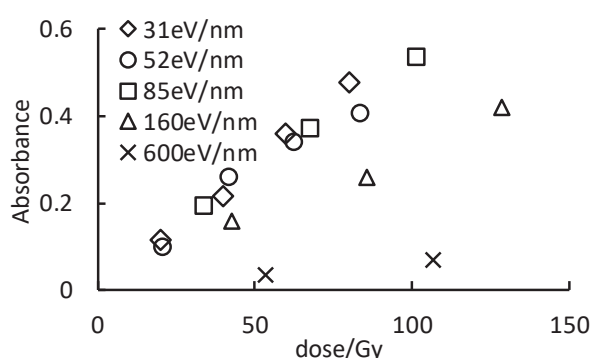


図 3 ネオンイオン照射における 360nm の吸光度の線量依存性

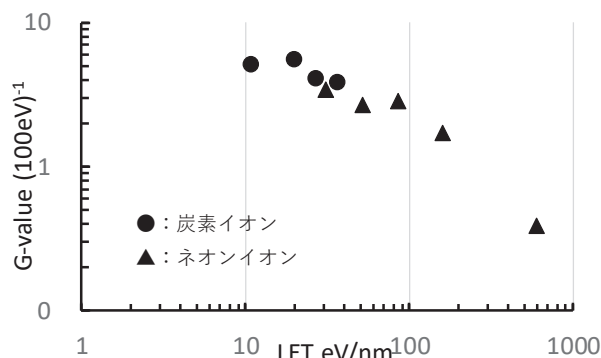


図 4 I_3^- 生成の G 値の LET 依存性

表 1 液体試料とゲル状試料中での I_3^- 生成量の比較

	γ 線 (G 値)	C(11eV/nm, 30Gy)*	C(20eV/nm, 30Gy)*	C(27eV/nm, 30Gy)*	C(38eV/nm, 30Gy)*	Ne(31eV/nm, 20Gy)*	Ne(52eV/nm, 20Gy)*
液体	9.4	0.625	0.627	0.608	0.574	0.29	0.287
ゲル状	6.5	0.249	0.239	0.192	0.2	0.114	0.098
比	1.45	2.51	2.62	3.17	2.87	2.54	2.93
*) 360 nm での吸光度							

参考文献 1) I. Stefanic, et al., Phys. Chem. Chem. Phys., 5, 2783-2789 (2003).

- a 都産技研
- b 放医研加速器物理

結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起
Resonant coherent excitation of highly ionized heavy ions
by periodic field in a crystal (19H412)

東俊行 ^{a,b}, 上野恭裕 ^a, 木村直樹 ^a, Kiattichart Chartkondchand ^a, 中野祐司 ^c, 中井陽一 ^d,
小牧研一郎 ^a, 高田栄一 ^e, 村上健 ^e
T. Azuma ^{a,b}, Y. Ueno ^a, N. Kimura ^a, K. Chartkondchand ^a, Y. Nakano ^c, Y. Nakai ^d,
K. Komaki ^a, E. Takada ^e, T. Murakami ^e

Abstract

We investigated three-dimensional resonant coherent excitation (3D-RCE) of highly-charged heavy ions induced by a periodic electric field due to the arrays of the atomic strings or planes in a thin Si crystal (1 or 21 μm -thick). The traveling ions are coherently excited in the energy region up to the x-ray on its way through the target crystal. We report three results obtained in 2019; 1) observation of interference effect from multiple crystalline planes. 2) spectroscopy of the doubly-excited (2p3p) state of He-like Ar^{16+} prepared by the ladder-type double excitation. 3) test experiments toward production of doubly-excited (2p3d) state of He-like Ar^{16+} by triple excitation.

1. Background of the research

When energetic ions pass through a crystal, they experience periodic fields by atomic planes as temporally oscillating fields. If the frequency of the oscillating field matches ion's internal energy, the ions are excited. This process is called resonant coherent excitation (RCE). Taking an advantage of high-energy heavy ions supplied at HIMAC, the three-dimensional RCE (3D-RCE) technique using the periodicity of the array of the atomic planes has been available. 3D-RCE opened the opportunity to investigate and control electronic quantum states of heavy ions, and high-precision spectroscopy with a good efficiency.

When the ions travel in a crystal at a velocity \mathbf{v} , the resonance condition for the transition energy ΔE is represented by

$$\Delta E = h\gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{v} \\ = \frac{h\gamma v}{a} (\sqrt{2}(k \cos \varphi + m \sin \varphi) \cos \theta + l \sin \theta)$$

where h is Planck's constant, γ is the Lorentz factor, and \mathbf{G} represents the reciprocal lattice vector specifying the corresponding atomic

planes. The reciprocal lattice vector \mathbf{G} is specified by the (k, l, m) Miller indices. The resonance condition of 3D-RCE is satisfied by tuning two independent angles of the incident ions with respect to the atomic plane, θ and φ , respectively. Tilting the crystal with respect to the crystal corresponds to scanning the oscillating frequency of the crystal electric field.

The RCE process can be observed through the measurements of (i) the charge-state distribution of the emerging ions from the thin crystal, and (ii) de-excitation x-ray yields. In the former method, the surviving probability after passing through the crystal is reduced by RCE because of the larger ionization cross-sections of the excited states.

With these techniques, we aim to produce exotic quantum states which are not readily prepared by ordinal methods, and to study their dynamical behavior.

2. Target, Beam condition

- A:** Target: Si crystal, 1 μm -thick
Beam: 465 MeV/u He-like Ar^{16+}
B: Target: Si crystal, 21 μm -thick
Beam: 501 MeV/u H-like Fe^{25+}

3. Works and Results in 2019

3-1: Observation of interference effect from multiple crystalline plane

As explained Sec. 1, the RCE condition depends on the angles (θ, φ) , and the Miller indices indicating atomic plane. By carefully selecting the angle, we can satisfy the RCE conditions for multiple atomic planes simultaneously. The polarization and phase of the electric field by a certain atomic plane are dependent on the reciprocal lattice vector \mathbf{G} specifying the corresponding atomic plane. When ions feel electric fields from multiple atomic planes, the transition probability of the ion changes due to the interference of the different polarizations.

We used the $1s^2$ - $1s2p$ transition of He-like Ar^{16+} ions to observe such interference effect. We carefully chose the measurement condition so that the RCE conditions by $(k,l,m)=(0,8,0)$ atomic plane and $(1,1,-2)$ atomic plane are satisfied simultaneously when $(\theta, \varphi) = (8.85^\circ, 0.25^\circ)$. Figure 1 shows a resonance profile obtained by scanning angle φ while keep θ constant. The vertical axis is the fraction of the survived He-like ions after passing through the crystal. Green (A) ($\theta=8.83^\circ$) and Blue (B) ($\theta=8.87^\circ$) lines indicate the reduction of the surviving fraction of He-like ions due to the RCE only from the $(1,1,-2)$ atomic plane at $\varphi \sim 0.25$. Here, He-like fraction decreases from 50% to 38%. On the other hand, Red (C) ($\theta=8.87^\circ$) line shows 6-8% lower baseline due to the RCE from the $(0,8,0)$ atomic plane, and at $\varphi \sim 0.25$, additional effect from the $(1,1,-2)$ atomic plane was observed. Note that the decrease of the He-like fraction is only $\sim 4\%$ and it is smaller than the case of the other two. This indicates the interference effect of transition probability by the two electric fields from two atomic planes, originating from their different polarization and phase.

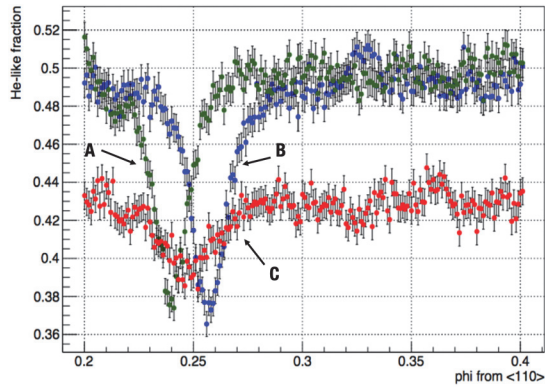


Figure 1: Observed resonance profile of He-like Ar $1s^2$ - $1s2p$ transition. Vertical axis is the fraction of the survived He-like ions. See the text for A, B and C.

3-2: Spectroscopy of the $2p3p$ state of He-like Ar^{16+}

We measured the energy of the $2p3p$ state of He-like Ar^{16+} produced by the ladder-type double excitation ($1s^2$ - $1s2p$ - $2p3p$). Figure 2 shows the observed spectra of the $1s2p$ - $2p3p$ transition, which is indicated by the dashed-line box. The width of the resonance profile is 2-3 eV and it is narrow enough to distinguish the fine structure of $2p3p$.

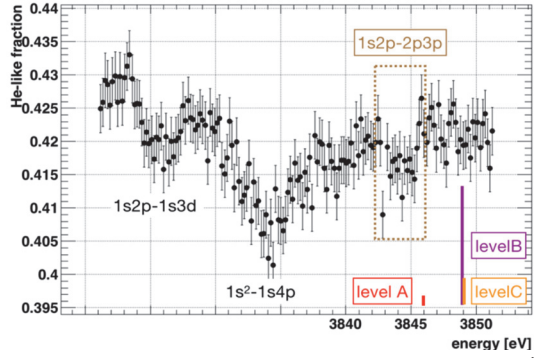


Figure 2: Observed resonance profile of He-like Ar^{16+} ions. The $1s2p$ - $2p3p$ transition is indicated by the dashed-line box. The vertical axis is the fraction of survived He-like ions. The colored bars indicate the energies of $1s2p$ - $2p3p$ transitions and their oscillator strengths, respectively, predicted by theory.

The color bars in the Fig. 2 indicate the theoretical calculation of the energy and oscillator strength of the fine-structure resolved $2p3p$ states. It is noted that such structures have never been experimentally studied enough partly because it is difficult to produce these states and partly because the high-precision measurement is required. Precision of the energies predicted by the present theory is limited to a few eV, and our measurement will contribute as a benchmark to test the state-of-art theoretical approach of MCDF (Multi-Configuration Dirac-Fock) methods. We plan to repeat this measurement to increase the statistics in 2020.

3-3: Triple excitation of He-like Ar^{16+} ($1s^2$ - $1s2p$ - $2p3d$)

We attempted to observe triple excitation of He-like Ar^{16+} ($1s^2$ - $1s2p$ - $1s3d$ - $2p3d$). The $2p3d$ is expected to be a very exotic state decaying by Auger electron emission, and our purpose is to determine the $2p3d$ - $1s3d$ transition energy. First, we excite ions to $1s2p$ by the collisional excitation with atoms in the crystal target and subsequently excite them by the double-resonance RCE process. In the measurement condition we chose, however, it was realized that the background signals due to $1s^2$ - $1s4p$ and $1s^2$ - $1s5p$ transitions were unexpectedly large (3-4%). The efficiency of the collisional excitation to $1s2p$ was estimated to be 3% and the triple-excitation signal is even smaller. In the next measurement, we plan to find the best target crystal thickness for larger collisional excitation, and select more suitable condition with less back ground.

4. Outlook

We plan to extend our study on the three topics described above. For the study of interference effect from multiple crystalline planes (Sec. 3-1), Measurement of the interference effect as the change of the direction of the x-ray emission from the subsequent deexcitation after RCE is promising. For the spectroscopy of the 2p3p state of He-like Ar¹⁶⁺ (Sec. 3-2), we will accumulate data to gain more statistics to resolve the fine structure. For the triple excitation of the He-

like Ar¹⁶⁺ (Sec. 3-3), we plan to select the measurement condition freeing from background. Also, we may be able to enhance the transition probability of the collisional excitation by using a thicker crystal.

- a. 理研・東原子分子物理,
- b. 首都大理,
- c. 立教大理,
- d. 理研・仁科センター,
- e. 放医研

Tests of the Heavy Ion Telescope for the Radiation Monitor for the ESA LGR space mission (19H414)

W. Hajdas^a, R. Marcinkowski^b and H. Kitamura^c

Abstract

Lagrange (LGR) is the European Space Agency (ESA) space project aimed to study Space Weather with dedicated instrumentation. Permanent observations of the Sun and in-situ measurements of the space environment will be conducted from the Lagrange point L5. The aim of the current LGR Bridge Phase is to reach the Technology Readiness Level 6 (TRL 6). The LGR Radiation Monitor (RM) is devoted to detect electrons, protons and heavy ions. For ions the energy range spans from 10 MeV/n to 500 MeV/n. The RM novel subsystem is its Heavy Ion Telescope (HIT). First series of successful tests of HIT were conducted at HIMAC in October 2019.

Background and objectives

The HIT detector shall measure heavy ions from He to Fe. It should identify detected particles and determine their energy. Its energy range should span from 10 MeV/n to 500 MeV/n. One of the requirements is to separate particles around the triplet C, N and O. The required energy resolution should provide at least eight energy bins spaced equally on the logarithmic scale. HIT has a telescope arrangement and consists of four detection layers: two thin plastic scintillators (BC100) at the entrance followed by one thick LYSO crystal and one thin plastic at its rear side. It utilizes the ΔE -E measurement technique. The geometry was optimized based on extensive Monte Carlo simulations. Technical drawing of HIT is given below.

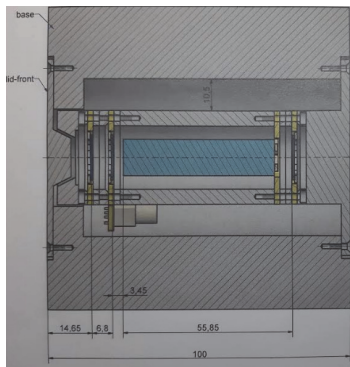


Figure 1. Cross section of the HIT.

The scintillation light is collected by SiPMs from HAMAMATSU. Electric pulses from SiPM are recorded and processed by the readout electronics utilizing the PSI made ASIC DRS4. In the experiment, one used the Breadboard (BB) Model of the electronics with a DRS4 tester board. Recorded signal waveforms were sampled with frequencies of 5 GHz. They were digitized in a dedicated ADC and further processed by the XILINX FPGA before being sent to the PC for analysis.

During first tests the HIT BB was characterized using various types of particles and energies. The aim was to validate the BB performance on its way to achieve TRL 6 – system and technology demonstration in relevant environment (laboratory or space). During the 1st campaign the HIT detector was tested with He, C, N, O and Fe beams with maximum energies from 230 MeV/n to 430 MeV/n. The aim of this measurement was the verification of the ion species and energy measurement. The next goal was to determine energy resolution and confirm separation of the ions from the C-N-O group.

Beam and test arrangement

All tests at HIMEC were performed using low intensity beams with about 300 ions/cm²/s. The energy of particles was varied using blocks of Aluminum with proper thickness values. The minimum detectable energies were of about 10 MeV/n. The data acquisition system with the DRS4 tester board and its 4 input channels was accessed using the local area network. The power supply and attenuator system electronics were accessed in a similar manner. Experimental arrangement of HIT placed on the beam with its energy degrader and readout electronics is presented in the Figure below.

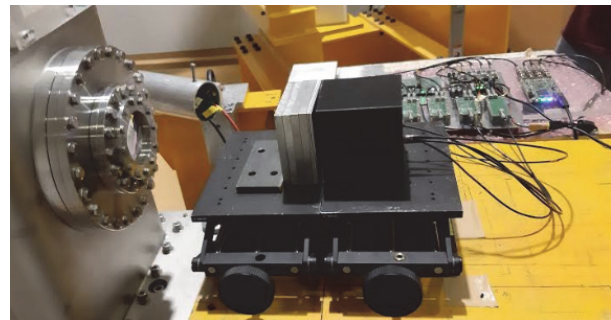


Figure 2. Arrangement of the Heavy Ion Telescope on the beam including its energy degrader.

Experimental results

An example of the ΔE -E curves for the three ions from the C-N-O group are presented in the Figure below. Data covers the whole energy range from 10 MeV/n to 430 MeV/n. The signals are presented using the mV units i.e. as raw data. One can see that very good separation of the ions is possible especially at lower energies. The curves come close to each other at higher energies however still allowing for separation. The left-twist of the curves represents particles with energies high enough to pass through the LYSO scintillator. For C-N-O ions it occurs only at energies of 350-400 MeV/n where the number of particles in space is already expected to be very low. Energy resolution values in HIT plastic detectors are of about 10% in the FWHM. It is better

than values for protons measured at the PIF facility at PSI (~17%). Similar conclusions are also valid for the LYSO detector.

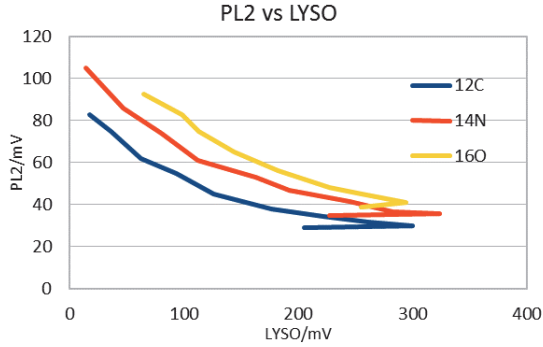


Figure 3. ΔE -E curves from the 2nd plastic and LYSO scintillator for C, N and O ions.

First summary data from all the measurements with preliminary ΔE -E curves are presented in the Figure below for the 1st plastic and LYSO detectors. One can see that the dynamic range is well covered and separation between various heavy ion species very distinct. This result was obtained using optimized settings for the HV values and signal attenuators coupled to the SiPMs and HIT scintillators. In conclusion, the requirements put on the HIT detector for its full energy range and particle separation are well fulfilled.

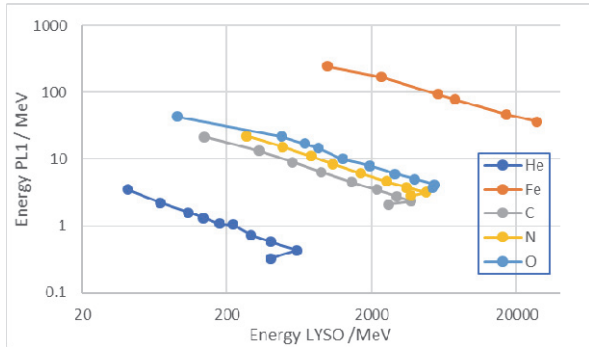


Figure 4. ΔE -E curves for all five ions used in the tests and the full energy range (ΔE – 1st plastic E – LYSO).

Taking into account the energy resolution values as given above, one can estimate level of separation for various heavy ions. The results are given in Figure 5 with dashed lines presenting signal borders due to energy resolution. With the FWHM resolution values of a 10% for both plastic and LYSO scintillators it will be possible to separate ion species around the C-N-O group for all incoming angles near to the normal direction and for the whole energy range. In case the incoming particles will have broader angular distributions, the separation will become worsen. First studies of these effects were performed during the October experiment by tilting the detector by 30° from the normal direction. As the full opening angle is equal to 45° the final energy spread can be large and depend on angular distributions. To take it into account a new set of Monte Carlo studies was started, Additional experimental tests are also planned for the next phase of the HIT qualification studies.

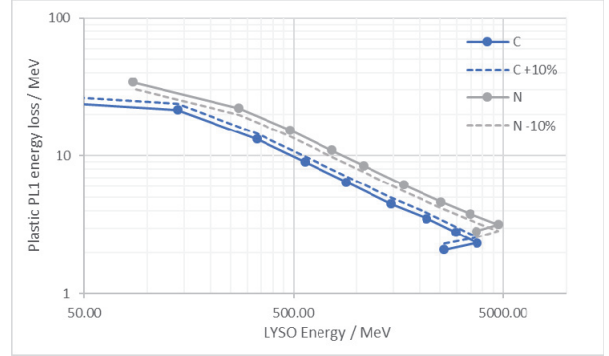


Figure 5. Separation of the ΔE -E curves for C and N with the 10% FWHM broadening due to energy resolution.

First estimations of the energy quenching effects in the scintillators could be done. Signal amplitudes and thus separation of the ΔE -E curves depends on the ion AZ^2 value. It can be modified by signal quenching. If quenching in two detectors is different the curves are not anymore parallel. Based on the current analysis it might be the case of the ions of iron. Smaller amplitudes of the quenched pulses provide to some extend certain positive effect. Within the whole energy range, all the ions will be fully inside of the HIT detection dynamic range.

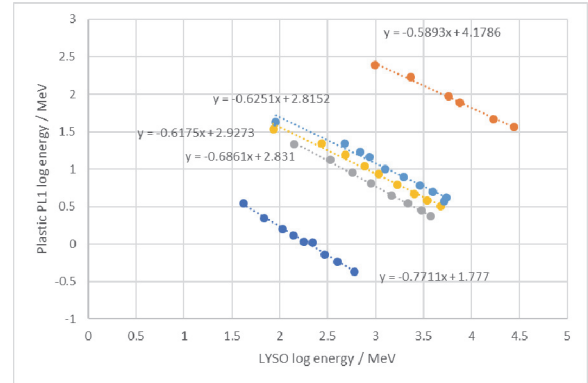


Figure 6. ΔE -E data points for all measured ions shown with the linear fit results in the log-log coordinates.

Summary and future plans

First experimental tests of the LGR HIT detector were done with He, C, N, O and Fe ions. One covered energy range from 10 MeV/n to 430 MeV/n. The telescope was mainly exposed at 90° incident angles. Based on energy depositions in all detectors one studied spectroscopy and particle identification utilizing the ΔE -E method. HIT showed its ability to cover the full energy range with the resolution of about 10%. The particle identification and separation for the C-N-O group could be satisfactory demonstrated. In conclusion, HIT is able to fulfill its initial set of requirements

Further tests are planned for the next period. They include detailed studies of angular effects and external shielding as well as tests of the dead time, and count rate limits. In addition, one will evaluate HIT sensitivity to the radiation hazards by determining the single event effects (SEE) cross section for selected parts of its Front End Electronics.

^aPSI, ^bRADEC, ^cQST

腫瘍部周辺組織が受ける線量分布の迅速な検証に用いる測定系の研究開発
R&D of a monitoring system for rapid verification of dose distribution in normal
tissues surrounding a tumor
(19H416)

保田浩志^a、Tano Johan E.^a、水野秀之^b

H. Yasuda^a, J. E. Tano^a, H. Mizuno^b

Abstract

Newly developed gel dosimeters composed of polyvinyl alcohol (PVA), glutaraldehyde (GTA), potassium iodide (KI), etc. were irradiated with two types of mono-energy carbon beams at HIMAC. The absorbances of these PVA-GTA-I dosimeters showed good linear dose responses over the range of 1-40 Gy despite the different chemical compositions and beam energies. It was also found that the position of Bragg peak identified with the PVA-GTA-I dosimeter was quite stable, while some LET dependencies were observed.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究は、放射線治療を受ける患者の腫瘍部周辺の正常組織が受ける三次元線量分布を、実際の医療現場において迅速かつ簡便に可視化する技術の開発・実用化を目指すものである。

QOL の高いがん治療法として粒子線治療の一層の普及を図るには、腫瘍部への正確な照射に加えて、腫瘍部周辺の正常組織が受ける損傷を可能な限り減らすことが望ましい。これを確実に行うには、腫瘍の位置・大きさだけでなく、その周辺にある臓器・組織の形状も考慮し、患者毎に体内の三次元線量分布を詳細に予測・検証することが求められる。

そこで、筆者らは、複雑な人体形状に柔軟に対応できる三次元線量評価技術としてゲル素材を用いた手法に着目し、照射前においては透明度（可視光の透過率）や化学的安定性に優れ、照射後は数～数十 Gy の範囲において線量に応じた明瞭な色の変化が

現れ、かつ低毒性で再利用のできる素材の探索・開発に取り組んでいる。

本研究では、上記の要件を満たすものとして、Polyvinyl alcohol (PVA) を主成分とし、これに glutaraldehyde (GTA)、potassium iodide (KI)、fructose、glucono- δ -lactone 等を適量添加した独自のゲル素材（以下「PVA-GTA-I 線量計」という。）を対象として、粒子線治療で用いられるイオンビームに対する応答特性を調べ、臨床応用が可能か否かについて検討する。

2. 前年度までに得られている結果

本研究は今年（2019 年）度半ばに採用された新規の課題であり、前年度までには当該素材の重イオンに対する応答データは得られていない。ただし、¹³⁷Cs 線源の γ 線や LINAC の X 線を用いた照射実験において、放射線治療の線量域（～70 Gy）で線量に応じた明瞭な着色があること、アニール処理により再利用が可能なこと等が確認できている。

3. 今年度の研究内容

本研究で検討対象とした PVA-GTA-I 線量計（3 種類）の組成を Table 1 に示す。このうち Type A は基本となるもの、Type B は PVA の割合を変化させたもの、Type C は中性子に感度を持たせるためにホウ素を加えたものになる。

まず、各素材を透明な PMMA 製の光学セルに入れた試料を準備し、HIMAC 生物照射室にて炭素線治療に用いられる 290MeV の炭素線ビームを用い

た照射実験を行った。

Table 1. Chemical compositions of the PVA-GTA-I gel dosimeter investigated here.

Reagent	Type A	Type B	Type C
PVA (Partially Saponified)	10 wt%	6 wt%	10 wt%
GTA	10 mM	10 mM	10 mM
KI	0.1 M	0.1 M	0.1 M
Fructose	0.1 M	0.1 M	0.1 M
Glucono-d-lactone	0.1 M	0.1 M	0.1 M
Boric Acid	-	-	25 mM

照射は、バイナリフィルタ (BF) を入れない状態 (LET 13 keV/ μ m) と、12.8cm の BF を入れてエネルギーを落とした状態 (LET 29 keV/ μ m) の 2 段階のビームを使用し、それぞれのビームについて、6 段階の線量 (1, 2, 4, 10, 20, 40 Gy) で実施した。

照射した試料を研究代表者の所属機関 (広島大学) に持ち帰り、15 時間後、3 日後、5 日後、10 日後に分光光度計を用いて吸光度の測定を行った。一部の試料については、着色によって捉えられた Bragg peak の時間的安定性を光学スキャナで確認した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

Fig.1 に基本組成 (Type A) の PVA-GTA-I ゲル線量計の炭素線 (BF 無) に対する応答を示す。照射する線量が増えるに従って着色が濃くなり、10 Gy 以上では視認で容易に変化が識別できた。



Fig.1 The color changes of the PVA-GTA-I dosimeter irradiated with mono-energy carbon beam; the dose levels were 0, 1, 2, 4, 10, 20, 40 Gy (left to right).

吸光度と線量の関係で見ても良好な線形性が観察され (Fig.2)、エネルギー/LET の変化が小さければ、いずれの素材も治療レベルの線量域において線量評価に利用可能であると判断された。

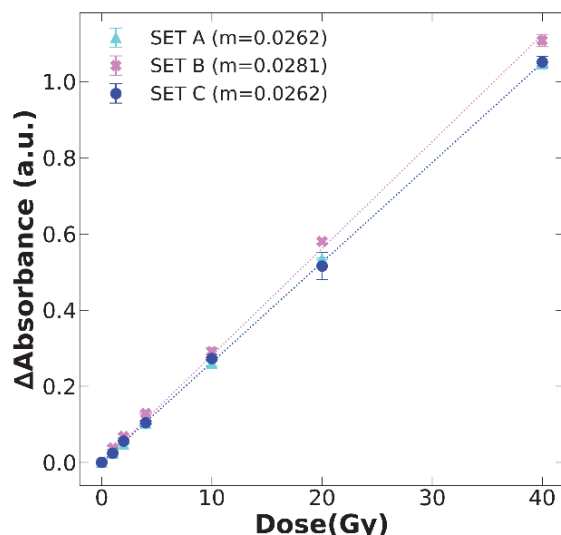


Fig.2 Dose responses of the absorbances of the PVA-GTA-I dosimeters irradiated with mono-energy carbon ions.

当該素材で確認した Bragg peak については、ピークの位置は明瞭に示され、その時間的安定性 (～10 日) も極めて良好であった (Fig.3)。一方、形状が線量に比例していないことから、相当の LET 依存性があることが分かる。

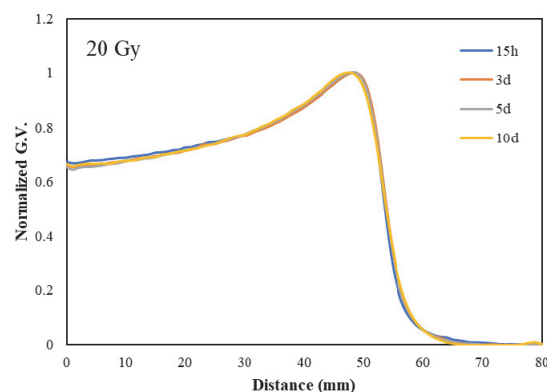


Fig.3 The Bragg peak profiles identified with the PVA-GTA-I dosimeter; those were measured at 15 hours, 3 days, 5 days and 10 days after irradiation.

今後は、異なる粒子種・エネルギーのビームを用いた照射実験により基礎データを拡充しつつ、LET 依存性の改善に取り組む。並行して、再利用の方法 (最適なアニール条件) に関する検討を進める。

a. 広島大学原爆放射線医科学研究所

b. 量子科学技術研究開発機構 QST 病院

19H417: The effect of heavy ions bombardment onto primordial biogenic solutions

Adam Pastorek^{1,2}, Svatopluk Civiš¹, Martin Ferus¹, Ondřej Ploc³, Iva Jadrníčková³, Václav Čuba²

1 – J. Heyrovský Institute of Physical chemistry, Czech Academy of sciences, Dolejškova 3, 182 23 Prague 8, Czech Republic

2 - Faculty of nuclear sciences and physical engineering, Czech Technical University in Prague, Břehová 78/7, 115 19 Prague 1, Czech Republic

3 – Department of dosimetry of ionising radiation, Institute of nuclear physics, Czech Academy of sciences, Na Truhlářce 39/64, 180 00 Prague 8, Czech Republic

Abstract

There have been many attempts to simulate the effect of ionising radiation onto simple primordial-like molecules in the past, nevertheless all of the theories struggled with the lack of clarification of a simple problem – the sensitivity of more complex biogenic molecules to ionising radiation. If the radioactivity was present on the early Earth in much higher intensities than nowadays, how could we possibly explain how the radiation could be of any support in consecutive synthetic pathways rather than scattering a newly-formed complex molecule into radicals? The possible explanation of this phenomenon could lie in the mixing of such “primordial soups” with clay minerals. It has been pointed out in the past that such mixing could possibly provide a shield in which such molecules may hide from the destructive radiation and use the excessive energy provided for constructive purposes. This research carries on the spirit of such shielding possibilities, given by mixing simple primordial molecules with clays.

Background and objectives

The main goal of this project was to observe the decay of adenine in an aqueous solution ($c = 1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) under heavy ions bombardment in and without the presence of a clay mineral, specifically sodium-containing montmorillonite. Summed up:

- 1) To observe the well-known decay of adenine caused by ionising radiation and to quantify the decay series.
- 2) To measure the difference between the simple decay of adenine solution and adenine mixed with sodium montmorillonite.
- 3) To express and describe the observed phenomena and clarify the so-called shielding effect of clays.

According to known literature, the clay should protect adenine against heavy ions and allow higher survival ratio.

Preliminary results and future plans

Since we have not yet analysed all the data, we can provide only preliminary results.

According to capillary electrophoresis analysis, we have obtained the data shown in the figure 1 below.

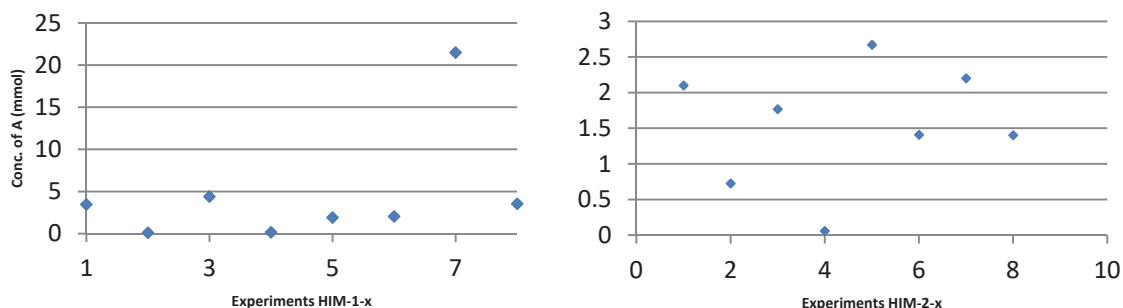


Fig. 1: On the left – The dependence of adenine concentration in each sample; on the right – the same dependence for the second serie

As it is possible to observe in the fig. 1, the adenine concentration is decreasing everytime the clay is in presence. This is in accordance with our predictions as the adenine is adsorbed onto the clay's surface and therefore only small portion of it can really be measured properly. The measurement which will show the true amount of protected adenine is currently in progress.

Another analysis of our samples by GC/MS has shown the well-predicted decay of adenine in the aqueous solution. The results can be seen below in fig. 2.

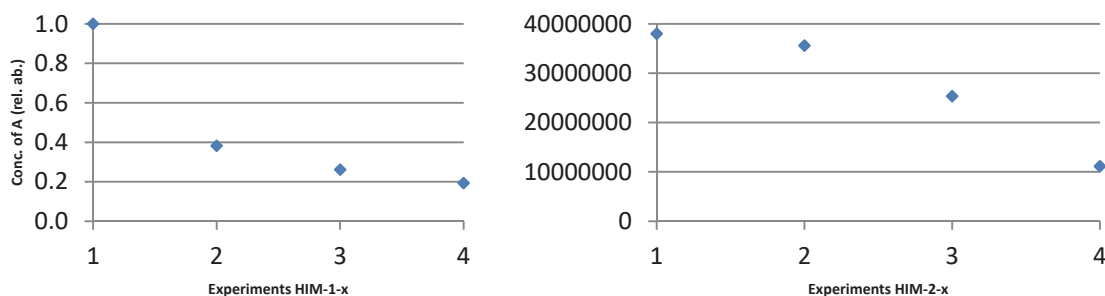


Fig. 2: On the left - The dependence of adenine concentration in each sample; on the right – the same dependence for the second serie

According to data acquired by GC/MS (from fig. 2) it is possible to see the adenine behaves as it was predicted. Since we do not have all the necessary data, it is impossible to judge further plans related to this research. Nevertheless, it is very likely to observe the correct shielding effect in time.

IXPE 衛星搭載用ガスイメージング検出器に対する重粒子耐性の研究
(Study on resistance to heavy particles for gas imaging detector installed on
IXPE satellite)

19H418

郡司修一(山形大理)、玉川徹(理研)、北口貴雄(理研)、内山慶祐(東京理科大)、周圓輝(東京理科大)、大久保美穂(東京理科大)、堤まりな(東京理科大)、武田朋志(東京理科大)、吉田勇登(東京理科大)、佐藤宏樹(芝浦工大)

G. Sgro (INFN)、M. Minuti (INFN)、北村尚(放医研)、小平聡(放医研)

S. Gunji, T. Tamagawa, T. Kitaguchi, K. Uchiyama, Y. Zhou, M. Okubo,

M. Tsutsumi, T. Takeda, Y. Yoshida, H. Sato, C. Sgro, M. Minuti, H.

Kitamura, and S. Kodaira

Abstract

We have been developing a gas imaging detector with Gas Electron Multiplier (GEM) to install Imaging X-ray Polarimetry Explorer (IXPE) satellite. The GEM is thin insulator film with many holes, of which the both sides are coated with copper. By supplying several hundred voltage between both sides, the gas multiplication occurs in each hole. Though the number of produced electrons is small for X rays, many electrons are produced for heavy ions such as iron and then it might cause the breakdown. Therefore, at HIMAC in Sep. 2019, we have carried out the irradiation experiments with iron ions of 500 MeV/u corresponding to 12 years exposure in the space. As the results, it was confirmed that the GEM continued to operate well during and also after the irradiation. We will report the results in this paper.

1. 研究の目的と背景

1960 年代に産声を上げた X 線天文学は、X 線のエネルギー、タイミング、イメージの 3 つの観測によって、様々な種類の天体に対してその物理を明らかにしてきた。一方 X 線はこの 3 つのパラメーター以外に偏光情報を有しているが、検出器技術の問題から電波や可視の領域に比べて観測が大きく遅れていた。しかしガスイメージング偏光計という検出器が 2000 年に開発された事で、その状況が大きく変化した。そしてこのガスイメージング偏光計と X 線ミラーを 3 セット搭載した衛星が IXPE 衛星であり、NASA/MSFC とイタリアの INFN 主導のもと 2021 年に打ち上げが予定されている。IXPE 衛星は過去の X 線偏光観測

衛星に比べ 100 倍程度感度が高く、数 10 の高エネルギー天体に対して有為な偏光観測を実現できるはずである。

IXPE 衛星のキー技術となるガスイメージング偏光計とは、ガス中で X 線が光電吸収された際に飛び出す一次電子の飛跡をイメージングできる検出器である。X 線の偏光方向と同方向に一次電子が射出されやすいため、この一次電子のガス中での飛跡を捉える事で偏光情報を得ることができる。図 1 はガスイメージング検出器の概略図である。ガス検出器の

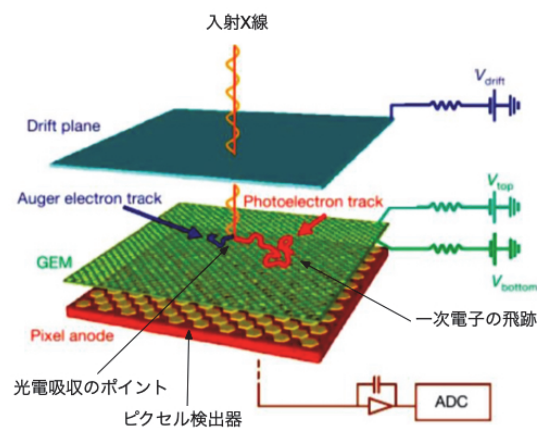


図 1：検出器の概略図

中でできた電子雲は、GEM と呼ばれる電子増殖装置の方に形を変えずに引っ張られていく。理研で開発された IXPE 搭載用の GEM は、50 μm 厚の液晶ポリマーシートであり、両面とも 5 μm 厚の銅電極でコートされている。GEM には直径 30 μm の穴が多数開けられており、電極には 500V の電圧が印加されてい

るため、GEM の穴を電子が通過すると、そこで電子は数百倍に増幅される。そして増幅された電子は、下に存在するピクセル検出器に吸収され、そのピクセル検出器によって電子雲の撮像が行われる。

2 年間という IXPE 運用期間中、X 線のみが検出器に当たるのであれば、特に性能の劣化が起こらない事は確認されているが、鉄のような重粒子が入射した場合の振る舞いはまだよく調べられていない。特に重粒子によって検出器内で大量の電子が発生すると、GEM の放電を引き起こし、最悪増幅器として機能しなくなる。そのため我々は放射線医学総合研究所 (HIMAC) のビームラインを用いて、500 MeV/u の鉄イオンをテスト検出器に照射し、重イオン耐性を調査した。

2. 今年度の研究内容と結果

今までガスイメージング検出器の重粒子試験は何度か行われ、ピクセル検出器や回路計に関しては、すでに問題が起こらない事が確認されている。GEM に関しては IXPE 衛星に搭載されるロットと同じもので実験がなされた事がないため、今回搭載品と同ロットのものを使用して実験を行った。図 2 は今回の実

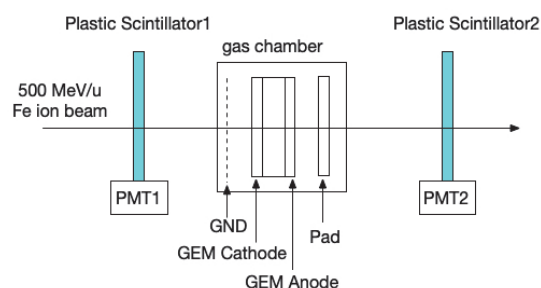


図 2: 実験のセットアップ

験のセットアップである。500MeV/u の鉄ビームは GEM の有感領域である $1.5 \times 1.5 \text{ cm}^2$ 程度に調整されており、ビームがガスチェンバーを何発通過したかはチェンバーの上流と下流に置かれているプラスチックシンチレーターで計測される。またガスチェンバーには DME ガスが 1 気圧で封入されており、チェンバー内の電極には実験中絶えず電圧が印可されていた。特に GEM のアノードとカソードには 500V の電圧がかけられており、これはガスゲイン 700 倍に相当し、上空でのオペレーション電圧とほぼ同じである。また GEM の Cathode と Pad からは信号を読み出せるようにしておいたため、照射中でも信号のモニターが可能であった。以上の様なセットアップで鉄イオンを約 26000 発照射した。これは検出器が上空で 12 年間に受ける鉄イオンの数

とほぼ同じである。実際の実験では、一度に鉄イオンを照射するのではなく、ある程度照射した後で、5.9keV の X 線源を利用して、GEM の動作確認を行い、GEM が破損していないことを絶えず確認した。図 3 は照射前と照射後の 5.9keV の X 線のエネルギースペクトルである。青いヒストグラムが照射前で赤いヒストグラムが照射後である。青いヒストグラムの 460 チャンネル、赤いヒストグラムの 560 チャンネルが 5.9keV のピークに相当する。この 2 つのスペクトルを見る限り、ゲインが約 20% 程度増加していることが分かる。またエネルギー分解能は照射前で 36%(FWHM)、照射後で 32%(FWHM)であり、ガスゲインが上がった効果により、逆に向上している。そして何よりも実験を通して 5.9keV のピークがしっかり観測されており、検出器の故障などは特に無かった。実際 IXPE の運用期間は 2 年間であるため、鉄などの重粒子が当たっても特に壊れることなく、検出器は動き続ける事が確認できた。

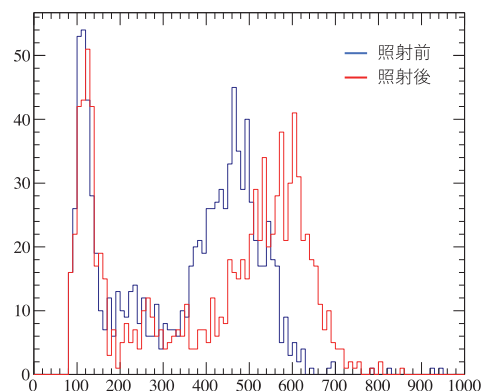


図 3: 照射前後の 5.9keV のスペクトル

3. まとめ

過去の衛星の 100 倍という偏光感度を持った IXPE 衛星が 2021 年度に打ち上げられようとしている。この衛星には偏光情報を取得可能なガスイメージング検出器が取り付けられており、その検出器の心臓部である GEM の開発が理研で行なわれている。IXPE に搭載される GEM と同じロットの GEM が鉄イオンに対して破損しない事を実験的に調べるために、2019 年 9 月に HIMAC で鉄イオンの照射実験を行った。我々は上空で 12 年分に相当する鉄イオンを検出器に照射したが、検出器の故障やシリアスな性能劣化は観測されなかった。IXPE の運用期間は 2 年間であるため、問題ない事が確認できた。

超流動ヘリウム中原子のレーザー分光(OROCHI)による核モーメント測定法の開発

Development of nuclear moment measurement method using laser spectroscopy of atoms injected into superfluid helium (OROCHI)

(19H419)

松尾由賀利^{a,b}、今村慧^b、高峰愛子^b、螺良健太^{a,b}、西村昌輝^{a,b}、A. Gladkov^b、竹内由衣花^{a,b}、
土居三瑠^{a,b}、山本匠^{a,b}、田島美典^b、浅河拓光^{a,b}、佐々木悠輔^{a,b}、土井一步^{a,b}、川田敬太^{b,c}、
西畑洸希^{b,d}、市川雄一^b、上野秀樹^b

Y. Matsuo^{a,b}, K. Imamura^b, A. Takamine^b, K. Tsubura^{a,b}, M. Nishimura^{a,b}, A. Gladkov^b,
Y. Takeuchi^{a,b}, M. Doi^{a,b}, T. Yamamoto^{a,b}, M. Tajima^b, T. Asakawa^{a,b}, Y. Sasaki^{a,b}, K. Doi^{a,b},
K. Kawata^{b,c}, H. Nishibata^{b,d}, Y. Ichikawa^b, H. Ueno^b

Abstract

We are developing a laser spectroscopy technique named OROCHI (Optical RI-atom Observation in Condensed Helium as Ion-catcher) for the study of nuclear spins and moments. In the OROCHI experiment, highly energetic ion beams are injected into superfluid helium (He II) in an optical cryostat and neutralized, then atoms are subjected to an in-situ laser spectroscopy. The method enables us to measure Zeeman and hyperfine structure splittings of atoms that reflect nuclear properties.

We plan to apply this method to radioactive Rb isotopes provided by the HIMAC SB2 beam line at NIRS. As a prerequisite online experiment, we measured the beam yields and the beam profile using a ^{84}Rb beam produced in proton pickup reactions by ^{84}Kr on a Be target of 350 AMeV to investigate the profile of ^{84}Rb ions stopped in a laser-induced fluorescence (LIF) observation region. We controlled the beam stopping position successfully by changing the energy degrader thickness and investigated the distribution of stopping range. We also evaluated the secondary beam yield variations by changing the collimator size to investigate the beam profile. We will further estimate ^{84}Rb atom yields in the LIF observation region and verify the feasibility of the hyperfine structure constant measurement.

1. 研究の目的とバックグラウンド

原子核の核構造を反映する核スピン、核モーメントを決定する手法の一つとして、原子核の持つ電磁氣的性質と電子との相互作用に起因する超微細構造間隔及びゼーマン準位間隔を、レーザー光を用いて調べる手法がある。われわれの研究グループは、低収量の原子核を高効率・高感度で測定を行えるレーザー分光法の手法として、超流動ヘリウム環境を利用した独自の手法である OROCHI (Optical Radio-isotope atom Observation in Condensed Helium as Ion-catcher) 法を開発している[1]。本手法では、加速器施設でイオンビームとして生成される短寿命・低収量な不安定核原子に対し、レーザー分光法を適用するために、超流動ヘリウムの高密度性を活かし、高速のイオンビームをごく狭い領域内へ停止

させる。停止した不安定核原子に対して、“その場”でレーザー・マイクロ波(MW)/ラジオ波(RF)二重共鳴分光法を適用することにより、原子の超微細構造間隔/ゼーマン準位間隔を精密に測定し、原子核の核モーメント/核スピンを導出できる。本研究の目的は、これまで測定が困難であった低収量の不安定原子核に対して、これら物理量を測定する手法を確立することである。

2. これまでに得られている研究成果

これまでに、オフライン実験として安定同位体である $^{85,87}\text{Rb}$ 、 $^{107,109}\text{Ag}$ 、 ^{133}Cs 、 ^{197}Au をレーザーアプレーション法で超流動ヘリウム中に導入し、超流動ヘリウム環境における原子の精密分光に成功している。特に、 ^{133}Cs 原子においては超流動ヘリウム中において超微細構造異常を求め得る6桁の精度で超微細構造間隔測定に成功している[2]。また加速器施設を使用したオンライン実験では、理化学研究所のRIPSビームラインでエネルギー66AMeVの $^{84-85,87}\text{Rb}$ のイオンビーム10,000個/秒程度を超流動ヘリウム中に打ち込み、ビームの停止、原子からの蛍光観測、ゼーマン準位間隔の測定による核スピンの導出に成功している[1]。さらに散乱光バックグラウンドをより効率的に削減可能な新しい蛍光検出システムを開発し、ビームとして打ち込まれた200個/秒程度の少数個の原子からのレーザー誘起蛍光(LIF)を観測することに成功している[3]。

3. 今年度の研究内容

本手法を今後、より重くより低収量の核種に適用するには、理研BigRIPS等、入射エネルギーの高いビームラインを使用する必要がある。入射エネルギーが変われば、低温環境と光学測定を同時に実現するオンライン用クライオスタット装置において、光学的観測領域および検出感度が変化することが予想されるため、同等の条件で得られる感度をオンライン実験で見積もる必要がある。そこで今年度より、350 AMeVの重イオンを入射することが可能なHIMACのSB2ビームラインにおいて、核破砕反応で生成されるイオンビームを光学用クライオスタット装置の外から直接打ち込み、レーザー分光を行う研究を開始

した。初年度である今年度は、入射イオンビームの特性と停止位置の関係を明らかにすることを目的として、停止媒質として超流動ヘリウムの代わりに液体窒素を、LIF観測の代わりにクライオスタット中心に設置されたプラスチックシンチレーターの発光を観測することとした。

4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度の実験では、一次ビームとして350 A MeVの ^{84}Kr を用い、 ^9Be 標的に照射することで核破砕反応により二次ビームとして生成された ^{84}Rb を、エネルギー損失と飛行時間により粒子識別し、SB2ビームライン下流に輸送した。Fig. 1にビームを入射する実験装置の模式図を示す。ビームは、厚さ可変のAlディグレーダ、径の大きさを選べるコリメータ、およびトリガー用プラスチックシンチレーター (PL1) が内部に設置されたクライオスタット前段チェンバー (pre-cryo chamber) を通過した後、内部を液体窒素で満たしたクライオスタットに入射する。クライオスタットの中心には検出用プラスチックシンチレーター (PL2) が設置されており、粒子が停止もしくは通過した際の損失エネルギーに対応する量の発光が蛍光検出系、波長選別のための分光器を通して、光電子増倍管 (PMT) で検出される。

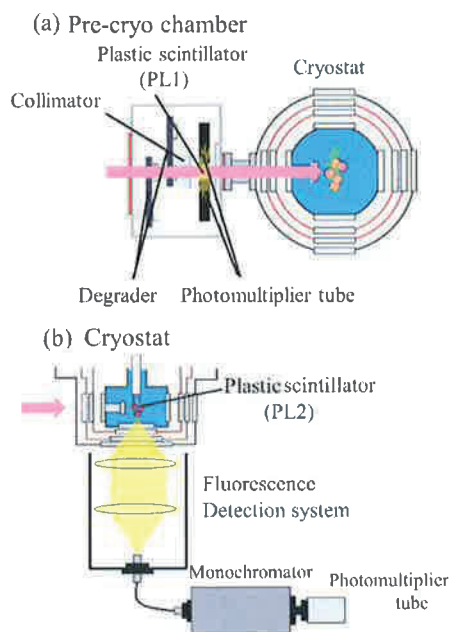


Fig.1. Schematic drawing of (a) the pre-cryo and (b) the cryostat chamber.

実験はPL1でクライオスタットに入射した粒子数の計測を行い、PL2の発光からクライオスタットに入射した粒子数の比を評価することで停止位置を決定した。即ちAlディグレーダの厚さを変化させてPL2からの発光量を測定することで、液体窒素を停止媒質とした際の ^{84}Rb の停止位置を制御し、その分布を決定した。Fig. 2は停止したイオンの数に対応するAlディグレーダの厚さ(50 μm 刻み)の差分カウントを示したものである。ビームはAlの厚みに換算して0.3mm以内に分布しており、この結果からビームが

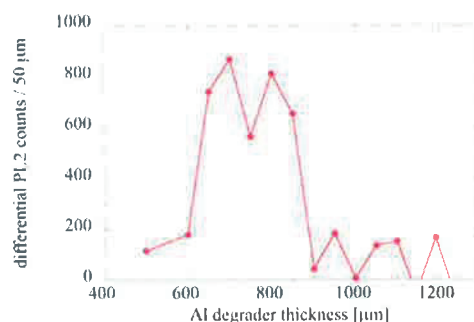


Fig. 2. Differential PL2 counts as a function of the Al degrader thickness.

液体窒素内のビーム軸進行方向の幅1mm以内で停止したと概算できる。He IIの停止位置幅に変換すると、He IIの媒質密度を考慮してビームは6mm以内の幅で停止可能と推定された。また、クライオスタット前段チェンバー内にあるコリメータを用いることでビームの径を変えて計測を行った。この結果をFig. 3に示す。本実験でクライオスタットに入射した核種は ^{84}Rb と ^{82}Kr であることが、ビーム上流の核種同定でわかっている。ここから ^{84}Rb と ^{82}Kr がどのように分布していたかをビームがガウス分布と仮定して推定した。コリメータ径が10 mmまでは推定値が測定値と良く一致しており、横方向のビーム広がり再現できることがわかった。

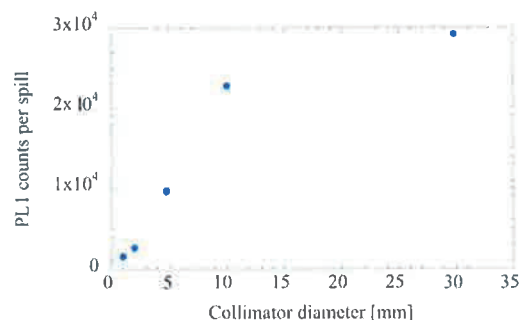


Fig. 3. Collimator diameter dependence of the beam yield ratio.

現在、レーザーを入射した際の光学的観測領域に停止する ^{84}Rb 二次ビーム収量を見積もるため詳細な解析を行っている。2020年度には、レーザー・MW二重共鳴法を適用して、未だ測定されていない超流動ヘリウム中での不安定核 $^{84,86}\text{Rb}$ 原子の超微細構造測定を行うことを計画している。

参考文献

- [1] X. F. Yang, *et al.*, Phys. Rev. A **90**, 052516-1 - 052516-8 (2014).
- [2] K. Imamura, *et al.*, Hyp. Int., **230**, 73-77 (2015).
- [3] K. Imamura, *et al.*, Appl. Phys. Express, **12**, 016502 (2019).

^a. 法政大学理工学部, ^b. 理研仁科センター,
^c. 東京大学 CNS, ^d. 九州大学理学院

アイソマー同定のための新しいガンマ線測定手法の開発

New γ -ray detection technique for isomer tagging

(19H420)

堂園昌伯^a、道正新一郎^a、大田晋輔^a、Jongwon Hwang^a、角田理恵子^a、花井周太郎^a、
川田敬太^a、北村徳隆^a、増岡翔一郎^a、今井伸明^a、西村太樹^b、高橋弘幸^b、菅原奏来^b、
銭廣十三^c、延與紫世^c、土方佑斗^c、高田栄一^d

M. Dozono^a, S. Michimasa^a, S. Ota^a, J. Hwang^a, R. Tsunoda^a, S. Hanai^a,

K. Kawata^a, N. Kitamura^a, S. Masuoka^a, N. Imai^a, D. Nishimura^b, H. Takahashi^b, S. Sugawara^b,

J. Zenihiro^c, S. Enyo^c, Y. Hijikata^c, E. Takada^d

Abstract

We are developing a new γ -ray detector system for isomer tagging. A CeBr3 scintillator detector coupled with MPPCs was implemented as an active stopper, and the performance was studied using a $^{16}\text{N}(0^-)$ isomer beam.

1. 研究の目的とバックグラウンド

アイソマー(核異性体)は、原子核構造を敏感に反映する興味深い研究対象であると同時に、その性質を利用することで、これまでにない感度・選択性を持った強力な核反応プローブにもなりうる。我々はこのような研究を目指して、「アクティブストッパー」の開発を行っている。これは、アイソマー粒子を埋め込むストッパーの役割も兼ね備えた遅延ガンマ線検出器であり、従来のストッパーと検出器が独立した系に比べて全立体角をカバーできるため、実現できれば高効率なアイソマー測定が可能となる。本研究では、 $^{16}\text{N}(0^-)$ アイソマー ($E_\gamma = 120$ keV, $T_{1/2} = 5.25$ μs)を測定対象として、アクティブストッパーによる新しいアイソマー同定手法を確立することを目的とする。

2. 昨年度までに得られている成果

アクティブストッパーでは、アイソマー粒子埋め込みにより誘起される信号を速やかに減衰させる必要がある

ため、高密度(5.1 g/cm³)でかつ時間応答の早い($\tau = 19$ ns)、CeBr3 シンチレータを採用した。この素材をベースに、以下の開発を行った。

(1) QTC+マルチヒット TDC 読み出し系のテスト

データ収集において問題になるマルチヒットイベントに対応するため、荷電時間変換回路(QTC)とマルチヒット用 TDC による読み出し系を採用した。110 MeV/u の $^{16}\text{N}(0^-)$ ビームを用いてテストを行った結果、マルチヒットイベントを正しく識別し、アイソマー同定ができることを確認した。

(2) MPPC の大光量の光に対する応答のテスト

アクティブストッパーではビーム埋め込みにより大光量の光が発生するため、そのような状況下でも安定動作が期待できる MPPC を光センサとして選んだ。230 MeV/u の ^{16}O ビームを用いて MPPC の応答を調べた結果、 10^5 ppp という大強度においても、MPPC は安定に動作することを確認した。MPPC は検出光子数がピクセル数で制限されており、ビーム埋め込みによる大光量成分の大部分を強制的に無視できるため、この影響を最小限減らせるという意味においても有用である。

以上の結果、CeBr3 シンチレータに上記要素を組み合わせれば、アクティブストッパーとして機能する見通しが立った。

3. 今年度の研究内容と結果

2.の結果を踏まえ、小型($\Phi 1'' \times 1''$)の CeBr3 シンチレータ と4 個の MPPC(1 個のサイズ : $6 \times 6 \text{ mm}^2$)を組み合わせた試作機を製作し、性能評価の実験を SB2 コースにて行った。180 MeV/u の ^{16}O ビームから生成した $^{16}\text{N}(0^-)$ 二次ビームをアクティブストッパーに埋め込み、遅れて放出される 120 keV 遅延ガンマ線を測定した。ビームのアイソマー比は $20 \pm 1\%$ (予備結果)であった。

図 1 左に、3 kppp ビームで得られた QTC 信号幅と時間(スタートは、ストッパー直前に設置したプラスチック検出器によるビーム到着時間)との相関の結果を示す。QTC の信号幅はガンマ線のエネルギーに相当し、400 ns 付近に $^{16}\text{N}(0^-)$ からの 120 keV 遅延ガンマ線イベントが見える。崩壊曲線(図 1 右)から得られた半減期は文献値($5.25 \mu\text{s}$)と一致し、アイソマー同定ができていることを確認した。ここで、ビーム埋め込み直後の領域(約 $1.2 \mu\text{s}$)でデータが取れていないのは、ビーム起因の QTC 信号の幅が不感時間になっているためである。また $25 \mu\text{s}$ 以降の不感時間は、TDCのタイムウィンドウの制限によるものである。

図 2 に、 $^{16}\text{N}(0^-)$ 遅延ガンマ線の検出効率の予備結果を示す。斜線部はビームのアイソマー比による不定性を示している。得られた結果は約 80%であり、従来のシステム(典型的には数%から数十%)にはない、非常に高い検出効率を達成することができた。この値は、上記測定の不感時間Pを考慮することで説明できる(図中破線)。

一方で、検出効率はビーム強度の増大とともに下がる。これはアクティブストッパーに埋め込まれた ^{16}N のベータ崩壊($T_{1/2} = 7.13 \text{ s}$)や検出器放射化によるバックグラウンドが増えるためである。バックグラウンド起因の QTC 信号が不感時間を作り、遅延ガンマ線の検出効率を下げていると考えられる。

以上により、アクティブストッパーによる新しいアイソマー同定手法を確立した。現段階での検出器の性能は、半減期:数 μs 、エネルギー:数百 keVの遅延ガンマ線に対して、80%程度の検出効率である。検出効率を制限

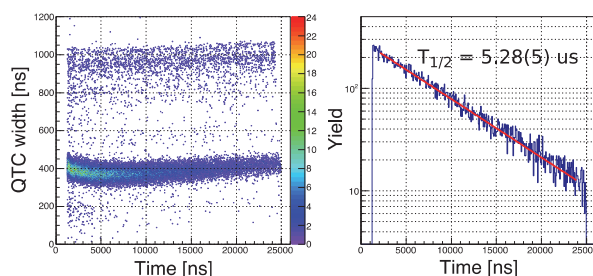


図 1 : (左) QTC 信号幅と時間との相関、
(右) 遅延ガンマ線の崩壊曲線。

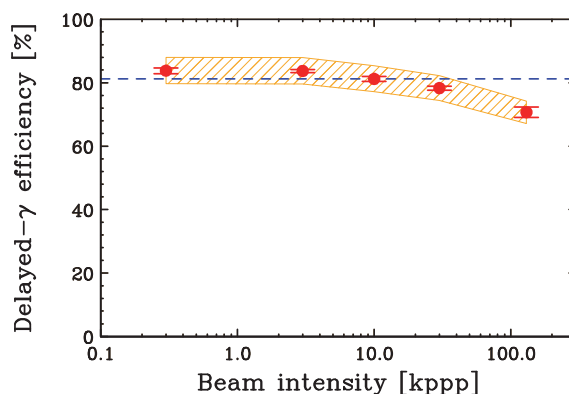


図 2 : $^{16}\text{N}(0^-)$ 遅延ガンマ線の検出効率。
破線は測定の不感時間を考慮した値。

しているのは、主にビーム埋め込みによる不感時間(約 $1.2 \mu\text{s}$)であるため、MPPC や読み出し系の最適化により不感時間を短くすることができれば、検出効率は向上し、また、より半減期の短いアイソマーにも適応可能となる。

今後、アクティブストッパーを用いた研究展開として、 $^{16}\text{N}(0^-)$ アイソマーを利用した核反応プローブ、パリティ移行核反応($^{16}\text{O}, ^{16}\text{N}(0^-)$)の研究を考えている。この測定では 1 kcps 程度のレートで 80%以上のガンマ線検出効率があればよいので、現段階での性能でも十分であるが、スペクトロメータの後に設置するために検出器を大型化(典型的には $10 \times 10 \text{ cm}^2$)する必要がある。この開発にも取り組む予定である。

-
- 東京大学原子核科学研究センター
 - 東京都市大学
 - 京都大学理学部
 - 放医研

極低物質質量ビームライン位置検出器の開発
Development of low-mass beam line position detector
(19H421)

小林俊雄^a, 大津秀暁^b, 西村美月^b, 高田栄一^c
T.Kobayashi^a, H.Otsu^b, M.Nishimura^b, E.Takada^c

Abstract

We have tested the response of low-pressure cathode-readout drift chambers for low-mass beam-line position detectors using H beams at 230MeV, C, Ar, and Xe beams at 290MeV/u. Analysis is in progress.

1. 動機

現在、理研RIBF/SAMURAIの実験標的上流で入射RIビームの位置と角度を測定する為に低圧力動作の短drift距離のdrift chamberを用いている。HからUまでのビーム種に対し、強度約1MHzまでの範囲で50~150 μm (rms)の位置分解能を持ち安定に動作しているが、16面の有感面による物質質量により包括反応など実験の種類によっては標的有/無のSNが悪い。この問題を改善する為に、物質質量を約1/4に減らす事が可能な低物質質量位置検出器を開発した。

RI ビームラインに多く使用されているPPACはHやHeなどの軽粒子に対して検出効率が低い為、アノード面として平行平板のかわりにアノードワイヤーとポテンシャルワイヤからなるWalenta型drift chamberを用いた。位置はカソードストリップに誘起される誘導電荷分布から求める。

2種類の試作機を製作し、テストベンチでベータ線や宇宙線などの最小電離粒子(MIP)を用いて試験した所、150 Torrの低圧力においてもMIPに対し100 %の検出効率と約200 μm (rms)の位置分解能が得られた。約300 MeV/uのUはMIPの 1.7×10^4 倍ものエネルギー損失を与える為、どのような動作特性が得られるか定かではない。その為に、エネルギー約300MeV/uのH ($Z=1$)からXe ($Z=54$)までの重イオンを用いたビーム試験を行い、検出効率、位置分解能のビーム種(エネルギー損失)、高電圧、ガス圧力、ビーム強度などの依存性を調べた。

2. 今年度の研究内容と結果

2.1 検出器

製作した物は、低圧力動作のカソード読出型drift chamber (以下LPKDC 又は KDC, Low Pressure Kathode readout Drift Chamber)の試作機である。

LPKDCの主要なパラメータは:

- * アノード:
ワイヤー直径 (a)、ドリフト(アノード~ポテンシャル)距離 (D)
- * カソード:

アノード~カソード間隔 (d)、カソードストリップピッチ (W)

* 検出器ガス:

種類($i\text{-C}_4\text{H}_{10}$, イソブタン)と圧力

* 回路:

ASD (Amp Shaper Discriminator)とその時間情報の読出方法、などである。

試作機は、 $a=20\text{ }\mu\text{m}$, $D=5\text{ mm}$, $d=5\text{ mm}$, で:

*KDC100:

有効領域 $100 \times 100\text{ mm}^2$, $W=7\text{ mm}$, 5 mm厚FR4使用, o-ringを用いて組立。図中ではKDC1。

*KDC240:

有効領域 $240 \times 130\text{ mm}^2$, $W=8\text{ mm}$, 2 mm厚FR4使用, FR4は固定ボルト間にスペーサーを入れてギャップ間隔を調整。図中ではKDC2。

の2種類があり、検出器は低圧力箱に入れて検出器ガスを50~150 Torrで流して使用する。

構成は、カソードX、アノードY、共通カソード、アノードX、カソードYであり、2次元の位置情報が得られる。検出器と回路の不感時間を減らす為にASDの整形時定数は16nsで、ASD logic信号の時間情報(leading/trailing edge)は、LRS3377 TDCを用いて0.5ns/chの精度で測定する。誘起電荷の情報は、leading edgeとtrailing edgeの時間差であるTOT(time over threshold)から換算する。

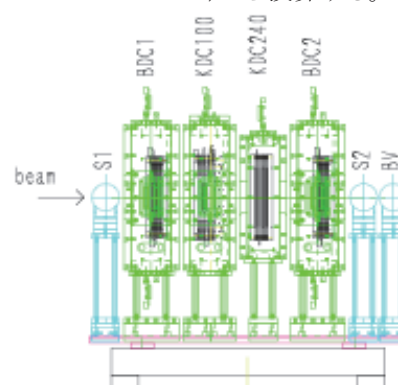


図1:実験のセットアップ

2.2 ビーム試験

HIMACでのビーム試験は、2月12日から2月19日の期間にPH2ラインで行った。セットアップの概略を図1に示す。KDCの位置分解能を測定する為に、KDC100とKDC240の上流と下流に位置reference用の2台のdrift chamber (BDC1: $x1 \times y1$, BDC2: $x2 \times y2$)を設置した。

BDCはdrift距離2.5 mmのhigh rate用drift chamberを低圧力動作で用いる。

ビームは、H (230 MeV)、C (290 MeV/u)、Ar (290 MeV/u)、Xe (290 MeV/u)を、ビーム強度 $5 \times 10^3/\text{spill} \sim 1 \times 10^6/\text{spill}$ で用いた。BDCとKDCのイソブタンガスは、C, Ar, Xeビームは圧力50 Torrで、Hビームは圧力150 Torrで使用した。

2.3 結果

2月19日に測定が終わったばかりで解析は途中であるが、とりあえずpreliminaryな結果を報告する。

2.3.1 検出効率

検出効率のHV依存性の例として、ビーム強度 $1 \times 10^4/\text{spill}$ の場合のBDC_X1とKDC2_Xを図2に示す。

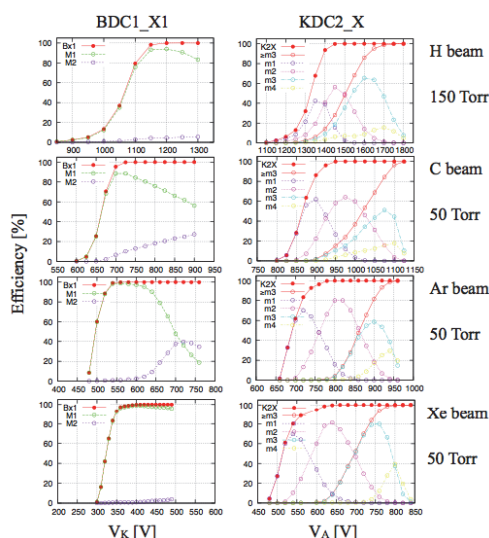


図2: 検出効率のHV依存性

Hビームを含む全てのビームに対し検出効率100 %の安定したプラトーを持つ。なお230 MeV Hビームは、 $Z=1$ の最小電離粒子の約2倍のエネルギー損失を持つ。

2.3.2 動作HV

動作HVとして、BDCはreferenceとして用いたHV、KDCは位置をCRM(charge ratio method)法で求めることができる3本の連続したストリップの確率が100%になるHVのエネルギー損失(\propto 電荷²)依存性を図3に示す。

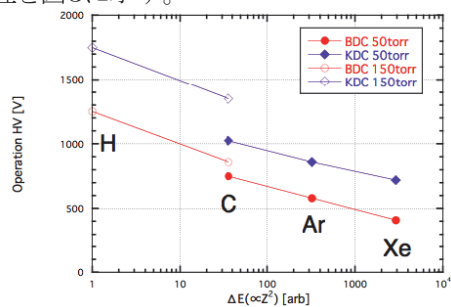


図3: 動作HVのビーム種、ガス圧力、エネルギー損失依存性

この依存性は、C～Xeビームに対してはHVが約

50 V増えるとガスゲインが約2倍になる事でほぼ理解できる。実際、HV電源の電流もHVが約50 V増で約2倍になっている。なお、BDC、KDCともHビームに対しても圧力50 Torrで動作するはずだが、高強度ビームでの安定性を考え150 Torrで使用した。

2.3.3 Reference chamberの位置分解能

上記の動作HVでは、reference chamberの面当たりの位置分解能(rms)は、134 μm (H), 136 μm (C), 82 μm (Ar), 60 μm (Xe)であり、KDCへの内挿位置の分解能は100 μm 以下と充分である。

2.3.4 圧力依存性

動作HVのガス圧力依存性をC 290 MeV/uの場合に対し図4に示す。BDCとKDCの差の原因は理解できていない。

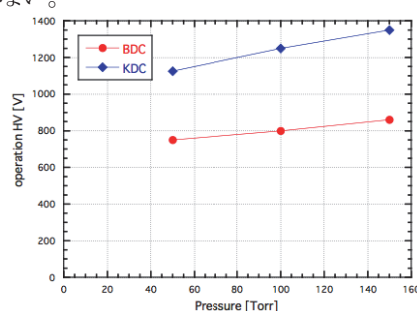


図4: 動作HVのガス圧力依存性: Cビームの場合

2.3.5 KDCの位置分解能

KDCの位置分解能の解析はまだ進んでいない上、まだ色々問題があるが、CRM法を用いたXeビームに対する位置分解能(rms)のpreliminaryな結果を図5に示す。

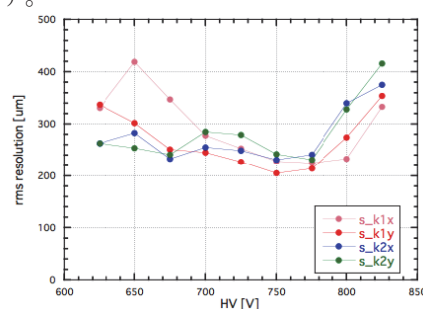


図5: KDC 位置分解能 (rms) のHV 依存性

CRM 法で重要な TOT の校正や有効ギャップの最適化はまだできていない。又 800 V 以上で位置分解能が悪くなる原因も分析できていない。

3. まとめ

ビームライン用位置検出器として LPKDC のビーム試験を行った。結果は解析中である。

- 東北大学、
- 理化学研究所
- 放射線医学総合研究所

(p, p α)反応分光ステーションの開発と Xe(p, p α)反応の微分断面積測定
Development of (p, p α) reaction spectroscopy station and
Xe(p, p α) differential cross section measurement
(19H424)

田中純貴^a、上坂友洋^a、大津秀暁^a、川瀬頌一郎^b、ゲルンハオザー ローマン^c、
ステファネスク アレクサンドラ-イオネラ^a、ステファネスク イオヌ-カタリン^a、
高田栄一^d、西村美月^a、原田知也^a、ボエマー ミヒヤエル^c、松村理久^a、三輪海彩^a
J. Tanaka^a, T. Uesaka^a, H. Otsu^a, S. Kawase^b, R. Gernhaeuser^c, A.I. Stefanescu^a, I.C.
Stefanescu^a, E. Takada^d, M. Nishimura^a, T. Harada^a, M. Boehmer^c,
R. Matsumura^a, and M. Miwa^a

Abstract

We plan a project to observe the preformed alpha particles via alpha knockout reaction from alpha decay nuclei. In order to perform the experiment, the development of the readout system for position sensitive silicon detectors is necessary. We prepared 100 μm -thick 100 μm -pitch strip silicon detectors and its readout system. In this letter, we introduce the readout system and the planned experiment at the end of this fiscal year.

1. 研究目的と概要

理研 RIBF で計画中的の実験課題 Th(p, p α) の実現に向けて、実際に検出器を組んで (p, p α) のシリコン検出器のテストを行うのが本研究の目的である。 α 崩壊核の Th 同位体からの α ノックアウト反応の測定は、 α 崩壊の理論において仮定されたプレフォームド α 粒子を実験的に測定する強力な手段であることが最近の研究で分かってきた。この測定を実現するにあたり、約 1 MeV の励起エネルギー分解能でミッシングマス・スペクトルを測定することを目指している。高価な不安定核ビームで効率的に測定を遂行するためには大立体角で十分位置分解能の良い検出器が望まれるため、シリコン検出器を準備した。厚さ 100 μm で 100 μm ピッチのストリップ型検出器を使用し、4000 チャンネル以上の信号を処理できる読み出しシステムを導入した。本年度は 3 月に HIMAC の PH2 ビームラインで 2 シフト (3 月 15, 16 日夜間) のビームタイムを予定しており、そこではまず、回路を正常に動作させ、 $^{16}\text{O}(p, p\alpha)^{12}\text{C}$ 反応が確実に測定できることを目指す。

2. 研究経過(準備状況)

シリコン検出器からの 4096 チャンネルの信号を読み出すプリアンプ・整形回路 (50 ns CR-RC 回路) には APV25 (CERN-LHC の CMS トラッカーに開発された 0.25 μm の CMOS プロセスチッ

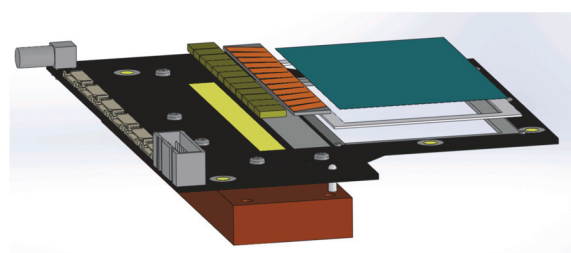


図 1. シリコン検出器. PCB ボードの上にシリコンウエハと APV25 が実装されている。ボード下には冷却銅板を貼り付けてある。

プ)を使用した。このチップ 1 つで 128 チャンネルの読み出しが可能である。今年度のテスト実験には 64 チップを用い、それらは計 6 枚のシリコン検出器の PCB ボードに実装されている。実際に動作するチャンネルは計 8192 チャンネルでそのうち半分 (奇数チャンネル) の 4096 チャンネルがシリコン検出器のストリップ電極にワイヤーボンディングでつながっており、残りの半分 (偶数チャンネル) はコモンモードノイズを奇数チャンネルから差し引くために同期ノイズを測定する。読み出し時間の短縮のために、チャンネル毎にオフセットを調節し、スレショルド電圧を設定することにより、ゼロサブセッションを実現した。この回路は自身でトリガー信号を作らないために、他の検出器で得られたトリガー信号に同期しデータを取得するのが基本オペレーショ

Figure 1 shows the detector assembly with the following labeled components:

- Copper frame
- Wafer
- Feedthrough
- APVs
- Cooling frame
- Backplanes
- ADCM

3. 実験セットアップ

中の PL6 に到達することを用いて、その条件もトリガーに参加させる。これにより、 $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{12}\text{C}$ 反応を同定、収量を測定し、シリコン検出器の位置からその微分断面積の角度分布を求める。

今年度は、シリコン検出器の読み出し回路を整備し本実験で使える状態にした。以降、PH2 コースで実験を行い、その解析からミッシングマス分解能、微分断面積などを考察し、来年度も継続的に開発を進める。

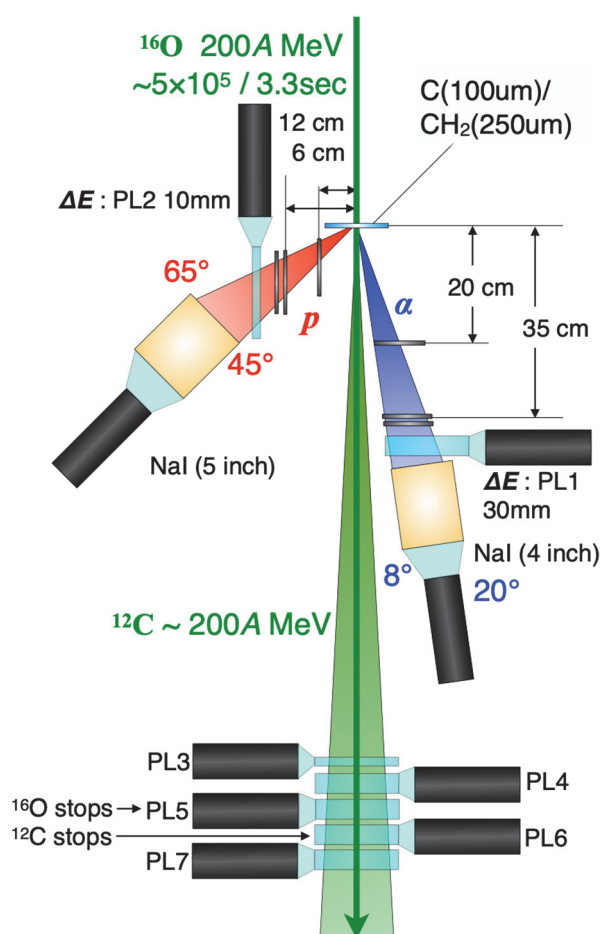


図3. 実験セットアップ. 上から下にビームが標的に入射している。斜体の部分はそれぞれの反応生成物が放出される角度を示している。

- 251

炭素線が水溶液試料、O/W エマルジョン試料、あるいはリポソーム懸濁液試料中に生成する活性酸素種の定量とそれによって生じる酸化反応量の評価

An Assessment of Biological Effects of Hydrogen Peroxide Induced by Heavy-Ion (Carbon) Beam (19H426)

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

Abstract

Density of radiation induced hydroxyl radical ($\bullet\text{OH}$) generation and density of highly concentrated hydrogen peroxide (H_2O_2) clusters, and total H_2O_2 generation were measured in air or in hypoxic conditions. Oxygen gave little effect to $\bullet\text{OH}$ generations, but much larger effect to H_2O_2 generations. Oxygen independent H_2O_2 generations were increased with LET increasing. The distance between the highly concentrated H_2O_2 clusters could be estimated.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線による水中でのヒドロキシルラジカル ($\bullet\text{OH}$) 生成が局在しており、数 mmol/L レベルの比較的疎な生成と、mol/L レベルの極めて密な生成が起きていることを報告した (23B483)。¹ 生成した $\bullet\text{OH}$ の分子間距離によって $\bullet\text{OH}$ 同士の反応の可否が決まり、次に続く反応過程が変わると考えられる。反応系が均一でないことから、濃度という考え方よりもむしろ「密度と総量」という考え方が重要と思われる。活性種の局在した条件を考慮した反応の予測を行う必要がある。

もう一つ重要なのは、細胞の内部は脂質膜構造が複雑に入り組んでおり、その中で生成する各活性酸素種 (ROS) の寿命も分布も分子種によって異なることである。そのため、偏在した ROS の局所での濃度 (密度) を考慮した定量と、分子レベルのジオメトリーを考慮した反応解析を行うことが重要と思われる。そこで本研究では、反応の場として水溶液、多重膜リポソーム懸濁液あるいは O/W エマルジョンを用いて、その中で、放射線の線質 (LET) と線量あたりに生成する各 ROS の定量と ROS により引き起こされる酸化反応の定量評価を行うことを最終的な目的とする。

更に酸素の有無により生成する ROS の種類とそれらの割合が変化すると考えられ、それぞれの反応の場によって酸素の存在が初期の酸化反応の機構と量にどのように影響するのか (化学的 OER) も合わせて評価する必要がある。

2. 昨年度までに得られている結果

これまでの共同利用研究課題で以下の成果を報告している。

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 $\bullet\text{OH}$ 生成の割合が多いことが示唆され、 $\bullet\text{OH}$ 同士の反応が可能であるためと考えられた。¹

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 $\bullet\text{OH}$ 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

2019 年度は、水溶液中に置けるヒドロキシルラジカル生成密度について大気下と低酸素 (< 0.1% O_2) 条件下で比較を行った。また高濃度 H_2O_2 雰囲気に関与する TEMPOL の還元反応に基づいて、高濃度 H_2O_2 クラスターの密度測定を試み、これについても大気下と低酸素条件下で比較を行った。更に試料内に生成する H_2O_2 の平均の濃度を大気下と低酸素条件下で比較した。

ヒドロキシルラジカル生成密度の測定

濃度の異なる (0.5~1680 mM) DMPO 水溶液を調製し、酸素透過性のポリエチレン製の袋に約 300 μL を封入した。低酸素

の照射条件では、DMPO 水溶液を封入したポリエチレン袋を更に酸素非透過性（シリカ蒸着ナイロン/ポリエチレン製）の袋に酸素吸収剤および酸素指示薬とともに密封した。炭素線 (290 MeV/nucleon) を 32 Gy 照射し、生成する DMPO-OH 量と試料溶液中のもともとの DMPO 密度のプロットから・OH 生成の密度を解析した。

高濃度過酸化水素雰囲気に関与する

濃度の異なる (1.66~1248 μM) TEMPOL の水溶液を調製し、酸素透過性のポリエチレン製の袋に約 300 μL を封入した。低酸素の照射条件では、TEMPOL 水溶液を封入したポリエチレン袋を更に酸素非透過性（シリカ蒸着ナイロン/ポリエチレン製）の袋に酸素吸収剤および酸素指示薬とともに密封した。炭素線 (290 MeV/nucleon) を 64 または 128 Gy 照射し、TEMPOL の還元量と試料溶液中のもともとの TEMPOL 密度のプロットから高濃度 H_2O_2 クラスターの生成密度を解析した。

4. 今年度の結果と解析結果

・OH 生成については大気下と低酸素条件下で変化が無いと予想していたが、低酸素条件下では高密度の・OH 生成が大気下に比べて減り、また比較的低密度の・OH 生成については低酸素条件の時に更に低密度になる結果が得られた。

・OH の検出は EPR スピントラッピング法で行っており、正味の・OH 生成量を見積もるためには照射中および照射終了から測定までのスピニアダクトの減衰を補正する必要がある。照射後の減衰速度は実測可能であるが、照射中の減衰速度については測定が不可能なため、照射後の実測値と変わらないものと仮定して補正を行っていた。しかしながら、低酸素条件下において照射中の減衰速度が照射後の減衰速度よりも速くなることがあれば、補正值が少なく見積もられている可能性が考えられた。そこで低酸素条件下で照射した場合に、低酸素状態を維持したまま照射後の減衰速度の測定を試みたところ、低酸素状態では大気下での照射に比べて EPR 信号減衰速度が速くなることが

分かった。そのため、低酸素条件下での照射中のスピニアダクトの減衰速度の変化について更に補正を加えたが、大気下と低酸素条件で一致する結果は得られず、低酸素条件で高密度の・OH 生成が少なくなる傾向は残った。

また低密度の・OH 生成を示す変曲点の位置がより低密度側へシフトしたのは、酸素の存在下では酸素自体が・OH の消去剤として働いていたために、むしろ大気下での結果が大きめに評価されていた可能性が考えられた。

高濃度 H_2O_2 雰囲気に関与する TEMPOL の還元反応については、低酸素条件下において増加する結果が得られた。また高濃度 H_2O_2 雰囲気は高密度の・OH 生成に由来して発生していると考えられるので、クラスター状に高濃度 H_2O_2 が放射線の軌跡上に点在して発生すると想定して、その距離を測定することを試みた。X 線では 40-50 nm の距離間隔で高濃度 H_2O_2 クラスターが生じていると思われる結果が得られた。しかし、20 keV/ μm の炭素線ではむしろそれよりも密であり、その間隔は 21-26 nm と予想され、80 keV/ μm の炭素線では X 線よりも疎であり、その間隔は 60-70 nm と予想された。低酸素条件下では、距離間隔には変化はないものの、線量当たりに減衰する TEMPOL の量が増加し、また密度を示すプロットの変曲点がはっきりわかるようになった。このことから低酸素条件下では、高濃度 H_2O_2 クラスターが安定化し、濃度を維持できる時間が長くなる可能性がある。

試料内に生成した H_2O_2 の平均の濃度を大気下の照射条件と低酸素条件下で測定し比較したところ、大気下では LET に依存して H_2O_2 生成量が減る傾向が見られたが、低酸素条件下では LET の増加とともに H_2O_2 生成量も増加した。

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.

重粒子線が水溶液中で生成する水素ラジカルの定量(19H427)
Quantification of hydrogen radicals generated by carbon-ion-beam
in an aqueous sample using EPR

牧野祐典^{a,b}, 中西郁夫^{a,b}, 福井浩二^a, 松本謙一郎^{a,b}.

Y. Makino^{a,b}, I. Nakinishi^{a,b}, K. Fukui^a, K. Matsumoto^{a,b}.

Abstract

Hydrogen radicals ($\cdot\text{H}$) and hydroxy radicals ($\cdot\text{OH}$) generated in an aqueous sample irradiated by carbon-ion-beam were quantified using an electron paramagnetic resonance (EPR) spin-trapping technique. When a water molecule is excited or ionized by radiation, simultaneous generation of $\cdot\text{H}$ and $\cdot\text{OH}$ is expected. $\cdot\text{H}$ are quite important reactive species to generate superoxide by reacting with oxygen. In this portal study, $\cdot\text{H}$ generated by carbon-ion-beam in water could be detected while the density of $\cdot\text{H}$ generation could not be estimated due to large variation of the data.

研究の目的とバックグラウンド

水は放射線からのエネルギーを吸収することで分解され、水素ラジカル($\cdot\text{H}$)とヒドロキシルラジカル($\cdot\text{OH}$)が生成する。低 LET 放射線条件下では、 $\cdot\text{H}$ が溶媒 (水) 中を移動し、溶存酸素と反応して $\text{HO}_2\cdot$ を生じ、更に $\text{HO}_2\cdot$ 同士の反応で H_2O_2 を生じると考えられる。そのため、放射線に見られる酸素効果には $\cdot\text{H}$ がその作用機序に大きく関わっていると予想される。一方高 LET 放射線条件下では、ラジカル種が密な状態で存在すると言われ、非酸素的な反応が次々と進んでいくと考えられるが、高 LET

放射線でも酸素効果がゼロにはならないという報告(1)があり、これには $\cdot\text{H}$ の生成が関与している可能性がある。

$\cdot\text{H}$ は DMPO を用いた電子常磁性共鳴 (EPR) スピントラップ法によって検出することが可能である。EPR は磁気共鳴分光法の一つで、不対電子をもつ物質が磁場中でマイクロ波を共鳴吸収する現象を観察することができる。試料中に予め添加した DMPO と試料溶液中に生じた $\cdot\text{H}$ を反応させ、比較的安定なラジカルアダクト (DMPO-H) として EPR 装置で測定する。

既に $\cdot\text{OH}$ については生成密度の解析が行われ、複数報告がある(2-4)。 $\cdot\text{OH}$ は局在しており、mmol/L レベルの比較的疎な生成と、mol/L レベルの超高密度の生成という、2 種類の生成密度があり、比較的疎な $\cdot\text{OH}$ 生成量は LET が大きくなると減少する。一方超高密度の $\cdot\text{OH}$ 生成量は線量が一定であれば LET によってあまり変化がない。 $\cdot\text{H}$ は水の放射線分解によって $\cdot\text{OH}$ と同時に生じているはずなので、その初期分布も同じであると考えた。

今年度の研究内容

X 線を様々な濃度(濃度範囲)の DMPO 水溶液に 8 Gy、16 Gy または 32 Gy 照射し、各 DMPO 水溶液中に生じた $\cdot\text{H}$ と $\cdot\text{OH}$ を定量した。このとき、DMPO-H は一次的な減衰を示していると仮定し、照射後の測定

で得られた減衰速度に基づいて、照射中の減衰について補正し、正味の DMPO-H 生成濃度を求めた。DMPO の密度に対して DMPO-H の生成密度をプロットして得られた曲線の変曲点に基づいて、 $\cdot\text{H}$ の生成密度を予測した。X 線による実験では、報告されている通り、疎な $\cdot\text{OH}$ 生成と超高密度な $\cdot\text{OH}$ 生成を示すプロットの変曲点が見られた。 $\cdot\text{H}$ の場合も疎な生成を示すプロットの変曲点が見られ、 $\cdot\text{OH}$ と同等な量が生成していたが、データのばらつきが大きく、超高密度な生成を示す成分は確認できなかった。

200 μL の DMPO 水溶液をポリエチレン製の袋に分注し、薄く平らな状態にして照射用の試料固定板に張り付けた状態で、試料面に垂直に炭素線を照射した。LET = 20 keV / μm または LET = 80 keV / μm の条件で試料溶液に 64 Gy 照射した。炭素線照射後、直ちにサンプルを鉛製容器 (内径: 2.7 cm, 外径: 6.6 cm, 側面の高さ: 8.4 cm) に入れて HIMAC 棟の管理区域 1 にある EPR 測定室へ照射終了から約 5 分で運搬し、その後の DMPO-H の EPR シグナル強度の経時変化を測定した。濃度毎にこの工程を繰り返し、一連のプロットを得て、 $\cdot\text{H}$ の生成量とその生成密度の予測を試みた。

今年度の研究結果と解析結果

マシンタイムの制限もあり、各データ点について 1 回の測定しか行えなかった。水溶液への炭素線照射実験の結果、DMPO-H は DMPO-OH に比べて不安定で、減衰速度が速く、更に試料中の DMPO 濃度が濃いほど減衰速度が速くなった。そのため試料中の DMPO 濃度が濃くなるほど測定結果が

不正確になりやすい。また、DMPO-H の EPR シグナルは 1:1:2:1:2:1:2:1:1 で分裂し、1:2:2:1 と比較的シンプルな分裂を示す DMPO-OH に比べるとシグナル強度が大きく低下するため、そもそもシグナル / ノイズ比が小さい。これらの理由により測定値のばらつきが大きく解析を難しくしたと考えられる。更に測定数の蓄積が必要である。

参考文献

1. Ryoichi H. *J. Med. Phys.* Vol. 34, No.2: 65-69, 2014.
 2. Matsumoto K, et al. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 65, 1-7, 2019.
 3. Ogawa Y, et al. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 63, 97-101, 2018.
 4. Matsumoto K, et al. *Chem. Pharm. Bull.* 63, 1-5, 2015.
- a. 芝浦工業大学大学院理工学研究科
 - b. 放医研放射線障害治療研究部障害分子機構解析研究グループ

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)

(18L111)

Hagiwara Y, Bhattacharyya T, Matsufuji N, Isozaki Y, Takiyama H, Nemoto K, Tsuji H, Yamada S: Influence of dose-averaged linear energy transfer on tumour control after carbon-ion radiation therapy for pancreatic cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 21, 19-24 (2020).

(18J104)

Chevalier F, Hamdi DH, Lepleux C, Temelie M, Nicol A, Austry JB, Lesueur P, Vares G, Savu D, Nakajima T, Saintigny Y: High LET Radiation Overcomes In Vitro Resistance to X-Rays of Chondrosarcoma Cell Lines. *Technol Cancer Res Treat* 18, 1-11 (2019).

Lepleux C, Marie-Brasset A, Temelie M, Boulanger M, Brodin É, Goldring MB, Hirtz C, Varès G, Nakajima T, Saintigny Y, Savu D, Chevalier F: Bystander effectors of chondrosarcoma cells irradiated at different LET impair proliferation of chondrocytes. *J Cell Commun Signal* 13, 343-56 (2019).

(18J330)

Buglewicz DJ, Banks AB, Hirakawa H, Fujimori A, Kato TA: Monoenergetic 290 MeV/n carbon-ion beam biological lethal dose distribution surrounding the Bragg peak. *Scientific Rep* 9, 6157 (2019).

(18J331)

Usami N, Hirayama R, Kobayashi K, Furusawa Y, Le Sech C: Combination of agents modifying effects in hadrontherapy: modelization of the role of HO° free radicals. *Int J Radiat Biol* 96, 622-7 (2020).

(17J421)

Tsuey CM, Bradly DA, Suzuki M, Matsufuji N, Murakami T, Jones B, Andrew N: The radiobiological effects of He, C and Ne ions as a function of LET on various glioblastoma cell lines. *J Radiat Res* 60, 178-88 (2019).

Tsuey CM, Andrew N, Jones B, Suzuki M, Matsufuji N, Murakami T, Bradly DA: Ion beams for space radiation radiobiological effect studies. *Radiat Phys Chem* 165 108373-8 (2019).

Suzuki M, Yasuda N and Kitamura H: Lethal and mutagenic bystander effects in human fibroblast cell cultures subjected to low-energy-carbon ions. *Int J Radiat Biol* 96, 179-86 (2019).

(18J429)

Nakamura M, Yamasaki T, Ueno M, Shibata S, Ozawa Y, Kamada T, Nakanishi I, Yamada K,

Aoki I, Matsumoto K: Radiation-induced redox alteration in the mouse brain. *Free Radic Biol Med* 143, 412-21 (2019).

(18J433)

Xu X, Toshiaki N, Masataka T, Ryota K, Ryoichi H, Akiko U, Hiroshi I: Direct observation of damage clustering in irradiated DNA with atomic force microscopy. *Nucleic Acids Res* 48,18 (2020). *

(18J487)

Xu X, Toshiaki N, Masataka T, Ryota K, Ryoichi H, Akiko U, Hiroshi I: Direct observation of damage clustering in irradiated DNA with atomic force microscopy. *Nucleic Acids Res* 48, (2020). *

(18J503)

松山知樹、北村尚、下川卓志、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. *DNA 多型* 27, 92-4 (2019).

(19H005)

Mizushima K, Iwata Y, Muramatsu M, Lee SH, Shirai T: Experimental study on monitoring system of clinical beam purity in multiple-ion beam operation for heavy-ion radiotherapy. *Rev Sci Instrum* 91, 023309 (2020). *

(19H028)

Mizushima K, Furukawa T, Iwata Y, Muramatsu M, Sato S, Hara Y, Tansho R, Saraya Y, Saotome N, Shirai T, Noda K: Experimental verification of beam switching operation for multiple-ion therapy applications at HIMAC. *Nucl Instrum Meth B* 459, 115-9 (2019).

Mizushima K, Iwata Y, Muramatsu M, Lee SH, Shirai T: Experimental study on monitoring system of clinical beam purity in multiple-ion beam operation for heavy-ion radiotherapy. *Rev Sci Instrum* 91, 023309 (2020). *

Inaniwa T, Suzuki M, Lee SH, Mizushima K, Iwata Y, Kanematsu N, Shirai T: Experimental validation of stochastic microdosimetric kinetic model for multi-ion therapy treatment planning with helium-, carbon-, oxygen-, and neon-ion beams. *Phys Med Biol* 65, 045005 (2020).

Inaniwa T, Lee SH, Mizushima K, Sakata D, Iwata Y, Kanematsu N, Shirai T: Nuclear-interaction correction for patient dose calculations in treatment planning of helium-, carbon-, oxygen-, and neon-ion beams. *Phys Med Biol* 65, 025004 (2020).

(18H093)

Machida M, Nishimura D, Fukuda M, Yagi S, Sugihara T, Kanbe S, Yamaoka S, Takechi M, Tanaka M, Amano M, Chiba J, Chikaato K, Du H, Fukuda S, Homma A, Hori T, Ikeda A, Ishii R, Izumikawa T, Kamisho Y, Kanda N, Kehl R,

- Kitagawa A, Matsuta K, Mihara M, Miyata E, Mizukami A, Moriguchi T, Nagashima M, Nakamura S, Nassurlla M, Ohnishi K, Ohtsubo T, Sato S, Shimaya J, Suzuki T, Suzuki S, Tahara T, Tanaka Y, Yamaguchi T, Yanagihara R: Development of prototype RICH detector with multi-anode photomultipliers for radioactive ions. Nucl Instr Meth A 931, 23-8 (2019).
- (17H138)
Kusumoto T, Barillon R, Yamauchi T: Application of Radial Electron Fluence around ion tracks for the description of track response data of polyethylene terephthalate as a polymeric nuclear track detector. Nucl Instr Meth B 461, 260-66 (2019).
- Kusumoto T, Sakai M, Yoshida A, Kambara T, Yanagisawa Y, Kodaira S, Oda K, Kanasaki M, Kuraoka K, Barillon R, Yamauchi T: An update of radial dose distribution theory for the detection threshold of Kapton as a nuclear track detector irradiated with 345 MeV/u U and other heavy ions. Nucl Instr Meth B 460, 240-243 (2019).
- (17H189)
Kishimoto Y, Sasaki S, Takahashi K, Terasawa K, Miuchi K, Katsuta M, Nagamatsu A, Fuse T, Mori K: Detector performance of the position-sensitive tissue-equivalent proportional chamber for space dosimetry onboard the international space station. Jpn J Appl Phys 59, 016003 (2020).
- (18H212)
Kuge K, Kawata K, Kobayashi T, Kimura M, Yasuda N, Kodaira S: Dispersion of Latent Image Specks in Silver-salt Photographic Materials Formed by Exposure to an Electron Beam with Constant Energy. Bull Soc Photogr Imag Japan 29, 6-12 (2019).
- 久下謙一, 安達考洋, 梅本篤宏, 中竜大, 小平聡: 局在表面プラズモン共鳴を用いた光学顕微鏡による微細放射線飛跡解析法, 日本写真学会誌 82, 297-303 (2019).
- (17H248)
George S, Turecek D, Wheeler S, Kodaira S, and Pinsky L: First Test with Timepix2 and Heavy Ions. Nucl Instr Meth A 958, 162725 (2019).
- (18H252)
Lee EJ, Shigyo N, Kajimoto T, Sanami T, Matsufuji N, Izuminani S, Tokunaga N, Kiyota M: Influence of light output calibration on neutron energy spectrum unfolding up to 300 MeV using liquid organic scintillator. Nucl Instr Meth B 445, 26-33 (2019).
- (18H262)
Takahashi A, Pyon S, Okayasu S, Ishida S, Iyo A, Eisaki H, Imai M, Abe H, Terashima T, Tamegai T: Effects of Swift-Particle Irradiations on Critical Current Density in $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$. J Phys Conf Series 1293, 012013 (2019).
- (17H285)
Chacon A, Guatelli S, Rutherford H, Bolst D, Mohammadi A, Ahmed A, Nitta M, Nishikido F, Iwao Y, Tashima H, Yoshida E, Akamatsu G, Takyu S, Kitagawa A, Hofmann T, Pinto M, Franklin DR, Parodi K, Yamaya T, Rosenfeld A, Safavi-Naeini M: Comparative study of alternative Geant4 hadronic ion inelastic physics models for prediction of positron-emitting radionuclide production in carbon and oxygen ion therapy. Phys Med Biol 64, 155014 (2019).
- Mohammadi A, Tashima H, Iwao Y, Takyu S, Akamatsu G, Nishikido F, Yoshida E, Kitagawa A, Parodi K, Yamaya T: Range verification of radioactive ion beams of C-11 and O-15 using in-beam PET imaging. Phys Med Biol 64, 145014 (2019).
- Gyu KH, Yamamoto S, Takyu S, Nishikido F, Mohanmmadi A, Horita R, Sato S, Yamaya T: Optical imaging for the characterization of radioactive carbon and oxygen ion beams. Phys Med Biol 64, 115009 (2019).
- Chacon A, Safavi-Naeini M, Bolst D, Guatelli S, Franklin DR, Iwao Y, Akamatsu G, Tashima H, Yoshida E, Nishikido F, Kitagawa A, Mohammadi A, Gregoire M, Yamaya T, Rosenfeld AB: Monte Carlo investigation of the characteristics of radioactive beams for heavy ion therapy. Scientific Rep 9, 6537 (2019).
- (17H290)
Mihara M, Sugihara T, Fukuda M, Homma 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. Hyperfine Interactions 240, 113-1-9 (2019).
- (18H349)
Yamamoto S, Aoki S, Iyono A, Ozaki K, Kodaira S, Yabu M: Desensitized Nuclear Emulsion Films for Measuring the Chemical Composition of Cosmic-ray Nuclei. Bull Soc Photogr Imag Japan 29, 20-26 (2019).
- (19H356)
Kawamura I, Kawamoto H, Fujimoto Y, Koshimizu M, Okada G, Koba Y, Ogawara R, Yanagida T, Asai K: Neutron-induced thermoluminescence properties of Tb^{3+} -doped $\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ glasses. J Ceram Soc Jpn 127, 663-8 (2019).

(17H374)

Berger T, Marsalek K, Aeckerlein J, Hauslage J, Matthiä D, Przybyla B, Rohde M, Wirtz M: The German Aerospace Center M-42 radiation detector – a new development for applications in mixed radiation fields. *Rev Sci Instrum* 90, 125115 (2019).

(17H377)

Ambrožová I, Pachnerová Brabcová K, Shurshakov VA, Toloček RV: Angular dependence of track-etch detector Harzlas TD-1. *Radiat Prot Dosimetry* 86, 219-23 (2019).

(17H380)

Momota S, Kanazawa M, Kitagawa A, Sato S: Momentum peak shift and width of longitudinal momentum distribution of projectilelike fragments produced at $E = 290$ MeV/nucleon. *Phys Rev C* 97, 044604 (2018).

(18H397)

Yarita K, Kohmura T, Hagino K, et al: Proton Radiation Damage Experiment for X-Ray SOI Pixel Detectors. *Nucl Instr Meth A* 924, 457-61 (2019).

Kanemaru Y, Sato J, Mori K, Nakajima H, Nishioka Y, Takeda A, Hayashida K, Matsumoto H, Iwagaki J, Okazaki K, Asakura K, Yoneyama T, Uchida H, Okon H, Tanaka T, Tsuru TG, Tomida, H, Shimoi T, Kohmura T, Hagino K, et al.: Radiation hardness of a p-channel notch CCD developed for the X-ray CCD camera onboard the XRISM satellite. *JINST* 14, C04003 (2019).

(18H398)

Kodaira S, Kusumoto T, Kitamura H, Yanagida Y, Koguchi Y: Characteristics of fluorescent nuclear track detection with Ag^+ -activated phosphate glass. *Radiat Meas* 132, 106252 (2020).

(19H408)

Inaniwa T, Suzuki M, Sato S, Muramatsu M, Mizushima K, Iwata Y, Kanematsu N, Shirai T, Noda K: Effect of magnetic-field applied just before, during, or right after carbon-ion beam irradiation on its biological effectiveness. *Radiat Res* 192, 662-5 (2019).

Inaniwa T, Suzuki M, Sato S, Noda A, Muramatsu M, Iwata Y, Kanematsu N, Shirai T, Noda K: Influence of a perpendicular magnetic field on biological effectiveness of carbon-ion beams. *Int J Radiat Biol* 95, 1346-50 (2019).

Inaniwa T, Suzuki M, Sato S, Noda A, Iwata Y, Kanematsu N, Shirai T, Noda K: Enhancement of biological effectiveness of carbon-ion beams by applying a longitudinal magnetic field. *Int J Radiat Biol* 95, 720-4, (2019).

会議のプロシーディング等 (Proceedings)

(19J339)

Hada M: Galactic cosmic ray simulation – Effects of mixed beam exposure on human cells. *Proc. the 33rd Annual Meeting of Japanese Society for Biological Science in Space*, 63 (2019).

Hada M, Rhone J, Takahashi A, Hirayama R, Saganti P: Chromosome aberrations in human fibroblasts induced by dual exposure to proton and carbon ions. *Proc. the 65th Annual Meeting of Radiation research Society*, 116 (2019).

(18H095)

Nakada Y, et al.: Behavior of Damaged Sites Introduced by SEGR in Silicon Carbide Power MOSFETs, *Proc. Radiations Effects on Components and Systems* (2019).

Mizuta E, et al.: Radiation Test Results in Newly Developed Super-Junction Power MOSFETs. *Proc. Radiations Effects on Components and Systems* (2018).

(17H189)

Terasawa K, Kishimoto Y, Miuchi K, Nagamatsu A, Sasaki S, Takahashi K: Present status of space dosimetry and its prospect, *Space Util Res* 34 (in press).

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, 1-3 (2019).

(17H285)

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. 2018 IEEE Nucl Sci Symp Med Imaging Conf (NSS/MIC), DOI:10.1109/NSSMIC.2018.8824325, (2019).

(17H290)

Mihara M, Matsuta K, Fukuda M, Minaisono T, Tanaka M, Wakabayashi R, Yanagihara R, Sugihara T, Ohnishi K, Yagi S, Nishibata H, Nagatomo T, Izumikawa T, Honma A, Ohtsubo T, Nishimura D, Momota S, Ozawa A, Kitagawa A, Sato S: Precise NMR spectrum of ^{17}N in H_2O measured with a p pulse. *Proc. Specialists' Meeting on "Nuclear Spectroscopy and Condensed Matter Physics Using Short-Lived Nuclei V"*, KURNS-EKR-4, 54-56 (2019).

(19H403)

Kawamura H, Takanashi T, Yoshii H, Hamada T,

Matsuyama T, Izumoto Y, Sato H: Optical evaluation about polymer gel dosimeter in carbon ion beams. SSD 19, 496-497 (2019).

学会及び研究会等での発表 (Presented at meetings)

(18J104)

Vares G, Saintigny Y, Sai S, Nakajima T:
Characterizing and targeting cancer stem cells in challenging cancers. International Congress of Radiation Research (ICRR), Manchester, UK, 2019.08.

(19J114)

Takahashi Y: Translational Research and Radiation Biology. Hokkaido Summer Institute 2019 – Radiation Biology School-, Sapporo, 2019.8.

伊吹依利子、高橋豊、玉利慶介、皆巳和賢、瀬尾雄二、磯橋文明、小泉雅彦、小川和彦: 乳癌に対する Hyperthermia と抗 CTLA-4 抗体の併用効果. 第 22 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.

小川和彦、高橋豊、皆巳和賢、玉利慶介、瀬尾雄二、磯橋文明: 放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤併用による新規治療法の開発. 第 22 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.

(19J116)

Louati S, Wozny AS, Guy JB, Malesys C, Monini C, Beuve M, Alphonse G, Tomasetto C, Daguene E, Magné N, ClaireRodriguez-Lafrasse.:
Deciphering the role of stress granules in the cellular response to radiation of HNSCC cancer cells. the 16th International Congress of Radiation Research, Manchester, UK, 2019.8.

(17J120)

Prabakaran DS, Park WY: Modulation of radiation sensitivity to C-12 by FTS in cervical cancer cells. Workshop of the Overseas Heavy Ion Accelerator Research Project, Seoul, South Korea, 2019.8.

(18J128)

Kondo R, Minami K, Koizumi M: The combination effect of radiation and Pitavastatin for metastatic potential on breast cancer. PTCOG 58th, Manchester, UK, 2019.6.

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 carbon ion beam inhibit mammary tumor growth and bone metastatic potentials. PTCOG 58th,

Manchester, UK, 2019.6.

Minami K: Comparison of the effect of photon and particle beam on metastatic potentials. GICore summer school 2019, Hokkaido, 2019.8.

皆巳和賢、高橋 豊、玉利慶介、瀬尾雄二、鈴木修、磯橋文明、小泉雅彦、小川和彦: 放射線生物学・腫瘍学の基礎. 日本放射線技術学会近畿支部秋季勉強会, 大阪, 2019.11.

高橋美智子、皆巳和賢、近藤梨加、中田麻友、小川和彦、小泉雅彦: 炭素イオン線の線エネルギー付与 (LET) が細胞浸潤能に与える影響. 第 22 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム in 奈良, 奈良, 2020.2.

近藤梨加、皆巳和賢、高橋美智子、中田麻友、小川和彦、小泉雅彦: 乳がんにおける放射線とピタバスタチンの併用によるがん転移能への影響. 第 22 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム in 奈良, 奈良, 2020.2.

Takahashi M, Minami K, Kondo R, Koizumi M:
Evaluation of cell invasion effect of linear energy transfer (LET). The Third International Cancer Research Symposium for Oncology Professionals, Osaka, 2020.2.

Kondo R, Minami K, Takahashi M, Koizumi M:
The combination effect of radiation and Pitavastatin for metastatic potential on breast cancer. The Third International Cancer Research Symposium for Oncology Professionals, Osaka, 2020.2.

(18J129)

大森さくら、湯徳靖友、小池亜紀、小池学: 難治性がん細胞に対する重粒子線の有効性検証 -DNA 二本鎖切断損傷応答を中心に-、第 56 回アイソトープ・放射線研究発表会、東京、2019.7.

大森さくら、小池亜紀、小池学: 悪性胸膜中皮腫細胞の治療抵抗性における Ku タンパク質の関与. 第 42 回日本分子生物学会、福岡、2019.12.

(19J134)

黒澤ふき、謝 琳、破入正行、張明榮、藤崎真吾、下川卓志: 炭素イオン線照射による免疫チェックポイント関連分子発現誘導の解析. 第 56 回アイソトープ・放射線研究発表会、東京、2019.7.

Takeshima T, Nakajima N, Shimokawa T, Hasegawa S: 放射線治療後に腫瘍内に浸潤する好中球は抗腫瘍作用を示す, 第 78 回日本癌学会学術総会, 京都, 2019.9.

中島菜花子、武島嗣英、下川卓志、飯島茂異人、小此木範之、山田滋、長谷川純崇: 放射線と免疫の併用療法のための基礎研究 ~放射線と腫瘍免疫の相乗効果を利用した新規治療法の開発に向けて~. 第 22 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム in 奈良, 奈良, 2020.2.

Takeshima T, Nakajima N, Shimokawa T, Hasegawa S: Anti-tumor neutrophils transiently infiltrate into tumor tissues after radiation

- therapy. 第 48 回日本免疫学会学術集会, 静岡, 2019.12.
- 黒澤ふき, 小池幸子, 小久保年章, 鶴澤玲子, 武島嗣英, 長谷川純崇, 山田滋, 下川卓志: Impact of LET on anti-tumor effect and acute radiation syndrome after charged particle irradiation. 日本放射線影響学会第 62 回大会, 京都, 2019.11.
- Takeshima T, Nakajima N, Shimokawa T, Hasegawa S: Radiation-induced, tumor-infiltrating neutrophils play an important role in the therapeutic effect. 65th Radiation Research Society Meeting, Radiation Research Society, 2019.11.
- Takeshima T, Nakajima N, Shimokawa T, Hasegawa S: Radiation-Induced tumor-associated neutrophils: characterization and potentiation of their anti-tumor properties with G-CSF. 65th Radiation Research Society Annual Meeting, San Diego, 2019.11.
- Takeshima T, Nakako N, Shimokawa T, Hasegawa S: The analysis of Radiation-induced, tumor-infiltrating neutrophils, which has the antitumor characteristics. The 7th GI-CoRE Medical Science and Engineering Symposium, Sapporo, 2019.8.
- 黒澤ふき, 謝琳, 破入正行, 張明栄, 藤崎真吾, 下川卓志: Expression change of immune checkpoint related molecules in cancer cells after C-ion irradiation. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019.12.
- (19J138)
- 崔星, Eun Ho Kim, 鈴木雅雄: 重粒子線照射と薬剤併用による肝癌細胞に対する殺傷メカニズムについて. 第 55 回日本肝癌研究会, 東京, 2019.7.
- 崔星, 鈴木雅雄, 山田滋: 膀胱癌幹細胞に対する炭素線と miRNA-200c mimic, Gemcitabine との併用による殺傷機序. 第 50 回日本膀胱学会, 東京, 2019.7.
- Sai S, Suzuki M, Vares G, Horimoto Y, Hayashi M: Effects of Carbon-ion Beam and Lapatinib Alone, or in Combination in HER2 Positive Breast Cancer Stem-like Cells. 第 78 回日本癌学会学術総会, 京都, 2019.9.
- 崔星, 鈴木雅雄, 山田泰寿, 平川博一, 藤森亮: 難治性癌に対する量子ビーム (炭素イオン) 照射単独或いは抗癌剤併用による殺傷効果. 量子生命科学会第 1 回大会, 東京, 2019.5.
- 崔星, Eun Ho Kim, 鈴木雅雄, 藤森亮: 重粒子線照射と薬剤併用による骨肉腫細胞に対する殺傷機序. 第 62 回日本放射線影響学会, 京都, 2019.11.
- 崔星, Eun Ho Kim, 鈴木雅雄, 藤森亮, 高橋昭久, 大野達也: 炭素線照射の骨肉腫細胞に対する殺傷効果を高めるための薬剤併用療法. 第 22 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム, 奈良, 2020.2.
- Sai S: New Insight into Molecular Mechanisms of Carbon-Ion Radiobiology: Targeting Cancer Stem Cells. 16th International Congress of Radiation Research (ICRR), Manchester, UK, 2019.8.
- Sai S, Kim EH, Suzuki M, Vares G, Hayashi M: The Role of XRCC4 in Human Colon Cancer Stem Cells and Radiosensitivity. 45th Annual Meeting of Korean Cancer Association (KCA) and the 5th International Cancer Conference (ICC), Seoul, Korea, 2019.6.
- Sai S, Masao S: Overview of recent cutting-edge translational research in heavy-ion radiobiology. 7th International Systems Radiation Biology Workshop, Dalian China, 2019.9.
- 崔星: 重粒子線がん治療効果を高めるための Translational Research ~がん幹細胞を中心とする分子機構の解明. 群馬大学重粒子線医理工学グローバルリーダー養成プログラム第 8 回重粒子線医理工セミナー, 群馬, 2020.2.
- (18J185)
- Nogami W, Tona Y, Tofukuji S, Ishioka Y, Matsumoto M, Yamada H, Kuwabara K, Tanaka H, Adachi S, Yamamoto Y, Kanzaki R, Funaki S, Shintani Y, Okumura M, Nomura T: VGF is functionally responsible for chemotherapy resistance in non-small cell lung cancer. AACR annual meeting 2019, Atlanta, 2019.4.
- (18J201)
- 黒澤ふき, 小池幸子, 小久保年章, 鶴澤玲子, 武島嗣英, 長谷川純崇, 山田滋, 下川卓志: Impact of LET on anti-tumor effect and acute radiation syndrome after charged particle irradiation. 日本放射線影響学会第 62 回大会, 京都, 2019.11.
- (19J298)
- 島田真弥, 高井伸彦, 河津華乃, 富永咲季, 大神正次, 鶴澤玲子, 中村沙織, 大庭義史: 腹部腫瘍放射線治療時に生じる腸管障害の解明と新規防護薬の探索. 第 36 回日本薬学会九州支部大会, 長崎, 2019.11.
- 吉原菜々美, 中村沙織, 岩下美悠, 岡元美樹, 高田誠, 高井伸彦, 大庭義史: ASAP-MS 法による化粧品中紫外線吸収剤の一斉分析法の開発. 第 36 回日本薬学会九州支部大会, 長崎, 2019.11.
- Takai N, Ogami M, Nakamura S, Ohba Y: The relationship between microcephaly and learning disability by fetal radiation exposure in rats. 58th Annual conference of the particle therapy Co-operative group, Manchester, UK, 2019.6.
- (18J315)
- Hirayama R, Uzawa A, Furusawa Y, Hasegawa S: Efficiency of DSB rejoining depends on oxygen environment. The 65th Annual Meeting of the Radiation Research Society, San Diego, USA, 2019.11.

- (17J327)
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, 佐藤秀哉, 川端凌矢, 下川卓志, 根井充, 青木伸: p53 制御による重粒子放射線防護効果. 第 57 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会, 青森, 2019.6.
- (17J328)
Kobayashi A, Ahmad TAFT., Ohsawa D, Konishi T: Radiation quality modulates NF- κ B mediated COX-2 expression in bystander cells. 16th International Congress of Radiation Research, Manchester, 2019.8.
小林亜利紗、大澤大輔、小西輝昭: COX-2 を指標とした重粒子線誘発バystanダー応答における線質依存性の解析. 日本宇宙生物科学会第 33 回大会、千葉、2019.9.
- (18J333)
Prabakaran DS, Park WY: Radioprotective effect of peptide YPs to Carbon-ions in normal and cancer cells. 2019 KARP (Korean Association for Radiation Protection) fall conference, 2019.11.
- (18J335)
Katsube T, Murakami M, Liu Q, Xie Y, Wang B: Differences in DNA damage response to high-LET ionizing radiation between human and rodent cells. The 42th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Fukuoka, 2019.10.
- (19J338)
Nakajima T, Vares G, Ninomiya Y, Wang B, Katsube T, Tanaka K, Maruyama K, Neno M: Diallyl disulfide ameliorates radiation damage in cells and mice. International Garlic Symposium, Hiroshima, 2019.5.
- (19J339)
Hada M: Galactic cosmic ray simulation – Effects of mixed beam exposure on human cells. The 33rd Annual Meeting of Japanese Society for Biological Science in Space, Chiba, 2019.9.
Hada M, Rhone J, Takahashi A, Hirayama R, Saganti P: Chromosome aberrations in human fibroblasts induced by dual exposure to proton and carbon ions. The 65th Annual Meeting of Radiation research Society, San Diego, CA, 2019.11.
- (17J376)
Maeda M, Tomita M, Matsumoto H: Effects of combined radiation exposure on cellular radiosensitivity. 日本放射線影響学会第 62 回大会. 京都、2019.11.
- (18J413)
余語克紀、他: 第 1 回 CIBoG リトリート (第 12 回 NAGOYA グローバルリトリート)、あい健康プラザ、2020.2.
- (19J418)
Wang B, Liu C, Tanaka K, Katsube T, Hirakawa H, Ninomiya Y, Maruyama K, Murakami M, Fujita K, Liu Q, Fujimori A, Neno M: Study on Radioadaptive Response in a Mouse Model (Yonezawa Effect): Recent Progress. The 65th Annual Radiation Research Society Meeting, San Diego, 2019.11.
Wang B, Liu C, Tanaka K, Katsube T, Hirakawa H, Ninomiya Y, Maruyama K, Murakami M, Fujita K, Liu Q, Fujimori A, Neno M: Characterization of Radioadaptive Response in a Mouse Model (Yonezawa Effect). ICRR (International Congress of Radiation Research), Manchester UK, 2019.8.
王 冰, 劉翠華, 田中薫, 勝部孝則, 平川博一, 二宮康晴, 丸山耕一, 村上正弘, 藤田和子, Qiang L, 藤森亮, 根井充: New Findings in Characterization of Radioadaptive Response in Mice (Yonezawa Effect). 第 33 回宇宙生物科学会, 千葉, 2019.9.
Zeegers D, Venkatesan S, Banerjee B, Sethu S, Jayapal M, Fujimori A, Okayasu R, Hande P: bioindicators of heavy ion exposures in human lymphocytes: use of molecular cytogenetic techniques. 第 33 回宇宙生物科学会, 千葉, 2019.9.
藤森亮, 劉翠華, 平川博一, 王 冰, 勝部孝則, 中島徹夫, 二宮康晴, 田中薫, 根井充: 放射線に誘発されたマウス胸腺腫とゲノム不安定性. 第 33 回宇宙生物科学会, 千葉, 2019.9.
Hande P, Zeegers D, Venkatesan S, Seah M, Velmurugan P, Koh S, Sethu S, Jayapal M, Banerjee B, Hirakawa H, Liu C, Okayasu R, Fujimori A: Biological effects of high LET heavy ions in human blood lymphocytes and mouse cells. 第 62 回日本放射線影響学会大会, 京都, 2019.11.
- (19J419)
山下真一, Yu H, 藤井健太郎, 横谷明徳: 放射線による DNA 損傷形成における微量抗酸化薬剤の添加効果. 大阪大学産業科学研究所量子ビーム科学研究施設研究会, 茨木, 2019.10.
Yu H, 永井菜月, 近藤勇佑, 藤井健太郎, 横谷明徳, 山下真一: X 線照射で誘発される DNA 安定変異収率への抗酸化剤添加の影響. 第 62 回放射線化学討論会, 敦賀, 2019.9.
Yu H, 山下真一, 藤井健太郎, 横谷明徳: 放射線による DNA 変異誘発における微量添加剤の影響: 高純度 DNA 試料への X 線照射. 第 56 回アイソトープ放射線研究発表会, 東京, 2019.7.
永井菜月, Yu H, 山下真一, 藤井健太郎, 横谷明徳, 平山亮一: 防護剤フリーな条件での放射線の直接作用による DNA 損傷. 第 56 回アイソトープ放射線研究発表会, 東京, 2019.7.

- (17J421)
Suzuki M, Inaniwa T, Sato S, Noda A, Muramatsu M, Iwata Y, Kanematsu N, Shirai T, Noda K: Enhancement of cell killing in human tumor cells irradiated with carbon ions by applying a longitudinal magnetic field. 第 78 回日本癌学会学術総会、京都、2019.9.
- Suzuki M, Inaniwa T, Usami N, Sato S, Noda A, Muramatsu M, Iwata Y, Kanematsu N, Shirai T, Noda K: Dose the enhancement of cell-killing effect in human cells irradiated with carbon-ion beams by applying longitudinal magnetic field relate to cellular response in the cells pre-treated cytoplasm with low-LET radiations? 日本放射線影響学会第 62 回大会、京都、2019.11.
- 鈴木雅雄: 磁場併用による重粒子線に対する細胞致死効果の増感作用. 第 22 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム、奈良県文化会館、2020.2.
- (19J424)
浦野建太、伊藤敦、古橋亜司、大内章央、平山亮一、古澤佳也、舟山知夫、横田裕一郎: 重イオン線による DNA 酸化損傷の粒子トラックに沿った可視化とその定量化の試み. QST 高崎サイエンスフェスタ 2019、高崎、2019.12.
- (18J426)
島田幹男、三宅智子、松本義久: ヒト iPS 細胞由来皮膚角質細胞における DNA 損傷応答機構の解析. 2019 年度日本生化学会関東支部例会、2019.6.
- 島田幹男、三宅智子、松本義久: ヒト iPS 細胞由来角質細胞の放射線応答解析. 第 56 回アイソトープ・放射線研究発表会、2019.6.
- 島田幹男、塚田海馬、三宅智子、松本義久: ヒト iPS 細胞における放射線依存的な DNA 損傷と分子修復機構の解析. 第 92 回日本生化学会大会、横浜、2019.9.
- Shimada M, Tsukada K, Imamura R, Miyake T, Matsumoto Y: Analysis of transcriptional regulation of DNA repair machinery and cell death genes in induced pluripotent stem cells. 日本放射線影響学会第 62 回大会、2019.11.
- (18J427)
Chacon A, Mohammadi A, Howell N, Middleton R, Fraser B, Wyatt N, Rutherford H, Franklin DR, Takyu S, Nishikido F, Hirayama R, Yamaya T, Matsufuji N, Rosenfeld A, Guatelli S, Safavi-Naeini M: Experimental quantification of internally generated thermal neutron fluence in heavy ion therapy. 2019 IEEE Nuclear Science Symposium & Medical imaging Conference, Manchester UK, 2019.10.
- Safavi-Naeini M, Howell N, Middleton R, Chacon A, Fraser B, Wyatt N, Bamberg K, Bevirt J, Garbe U, Davies J, Stopic A, Rutherford H, Franklin DR, Dosseto A, Mohammadi A, Hirayama R, Guatelli S, Rendina L, Matsufuji N, Rosenfeld A: Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (NCEPT): In vitro proof of concept. 2019 IEEE Nuclear Science Symposium & Medical imaging Conference, Manchester UK, 2019.11.
- Safavi-Naeini M: Neutron Capture Enhanced Particle Therapy. The 5th ANSTO “Nuclear Science and Technology for Health” Symposium, Melbourne AUS, 2019.5.
- Safavi-Naeini M: Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (NCEPT): A new frontier in cancer treatment. 3rd Jagiellonian Symposium on Fundamental and Applied Subatomic Physics, 2019.6.
- Safavi-Naeini M, Chacon A, Howell N, Middleton R, Fraser B, Guatelli S, Rendina L, Matsufuji N, Gregoire MC, Rosenfeld A: Neutron capture enhanced particle therapy (NCEPT): An opportunistic dose amplification for particle therapy via capture of internally generated thermal neutrons. PTOCOG 58, Manchester, 2019.6.
- Chacon A, Mohammadi A, Howell N, Middleton R, Fraser B, Wyatt N, Rutherford H, Franklin DR, Takyu S, Nishikido F, Hirayama R, Yamaya T, Matsufuji N, Rosenfeld A, Guatelli S, Safavi-Naeini M: Experimental quantification of internally generated thermal neutron fluence in heavy ion therapy. 2019 IEEE Nuclear Science Symposium & Medical imaging Conference, Manchester, 2019.10.
- (18J429)
Nakamura M, Shibata S, Yamasaki T, Ozawa Y, Ueno M, Nakanishi I, Kamada T, Aoki I, Yamada K, Matsumoto K: Comparison of X-ray and Carbon-Ion Beam Induced Alterations of RedOx Status in Mouse Brain. 16th International Congress of Radiation Research (ICRR2019), Manchester, UK, 2019.8.
- 中村美月、柴田さやか、山崎俊栄、上野恵美、中西郁夫、鎌田正、青木伊知男、山田健一、松本謙一郎: 放射線によるマウス脳内レドックス状態の変化. 第 72 回日本酸化ストレス学会学術集会、札幌、2019.6.
- (18J431)
松本謙一郎、上野恵美、乳井美奈子、荘司好美、中西郁夫: Free Radical Generations and Reactions in an Aqueous Sample Irradiated by X-ray or 290 MeV Carbon-Ion Beam, Oxygen Radicals. Gordon Research Conference、ベンチュラ、2020.2.
- 上野恵美、中西郁夫、松本謙一郎: Presence of X-ray Induced High Concentrated Hydrogen Peroxide Clusters. 26th Annual Conference of the Society for Redox Biology and Medicine (SfRBM 2019)、ラスベガス、2019.11.
- 牧野祐典、関根(鈴木)絵美子、上野恵美、中西郁夫、福井浩二、松本謙一郎: Quantification of

- X-ray Induced Hydrogen Radicals in an Aqueous Solutions using EPR Spin-Trapping. 26th Annual Conference of the Society for Redox Biology and Medicine (SfRBM 2019)、ラスベガス、2019.11.
- 馬嶋秀行、伊藤紘、福重智子、犬童寛子、川端義裕、松本謙一郎、中西郁夫、谷本昭英、金蔵拓郎、Hawkins CL, Davies MJ, St Clair W, St Clair DK: Effects of Extremely Small Doses, 100 mGy a Day, Five Times a Week, Total of Twelve Weeks of Low-Dose Fractionated X-irradiation on Mice Hair Root. 26th Annual Conference of the Society for Redox Biology and Medicine (SfRBM 2019)、ラスベガス、2019.11.
- 上野恵美、中西郁夫、松本謙一郎：放射線により生じる局在化した高濃度の過酸化水素の検出. 日本放射線影響学会第 62 回大会、京都、2019.11.
- 中西郁夫、莊司好美、上野恵美、関根(鈴木)絵美子、松岡悠太、下川卓志、山田健一、松本謙一郎：放射線照射で脂質分子から生成するラジカル種の蛍光プローブによる検出. 日本放射線影響学会第 62 回大会、京都、2019.11.
- 鈴木基史、松本謙一郎、中西郁夫、長谷川純崇：The Crosstalk between Radiation-Induced Autophagy and G2 Checkpoint and its Application for Radiotherapy in Pancreatic Cancer. The 16th International Congress of Radiation Research (ICRR 2019)、マンチェスター、2019.8.
- 中西郁夫、莊司好美、上野恵美、関根(鈴木)絵美子、松岡悠太、下川卓志、山田健一、松本謙一郎：Detection of Radical Species after Plateau Carbon-Ion Irradiation to Lipid Molecules. The 16th International Congress of Radiation Research (ICRR 2019)、マンチェスター、2019.8.
- 中村美月、柴田さやか、山崎俊栄、尾澤芳和、上野恵美、中西郁夫、鎌田正、青木伊知男、山田健一、松本謙一郎：Comparison of X-ray and Carbon-Ion Beam Induced Alterations of RedOx Status in Mouse Brain. The 16th International Congress of Radiation Research (ICRR 2019)、マンチェスター、2019.8.
- 鈴木基史、松本謙一郎、中西郁夫、長谷川純崇：X線によって誘導されるオートファジーと細胞周期チェックポイントとの相互制御機構の解明. 第 72 回日本酸化ストレス学会学術集会、札幌、2019.6.
- 中村美月、柴田さやか、山崎俊栄、上野恵美、中西郁夫、鎌田正、青木伊知男、山田健一、松本謙一郎：放射線によるマウス脳内レドックス状態の変化. 第 72 回日本酸化ストレス学会学術集会、札幌、2019.6.
- 伊藤紘、犬童寛子、松本謙一郎、中西郁夫、佐藤栄人、服部信孝、松井裕史、馬嶋秀行：500MeV 鉄粒子線照射によるミトコンドリアへの影響. 第 72 回日本酸化ストレス学会学術集会、札幌、2019.6.
- (19J432)
- Moeller R, Fujimori A: Resistance of bacterial spores to space radiation—from wow to how?. Astrobiology Science Conference (AbSciCon) Seattle, USA, 2019.6.
- Cortês M, Laue M, Schütze T, Meyer V, Fujimori A, Moeller R: Fungal spore resistance to space radiation. Astrobiology Science Conference (AbSciCon) Seattle, USA, 2019.6.
- (18J433)
- Moribayashi K: Application of atomic and molecular data to heavy ion beam plasma production and further, heavy ion beam cancer therapy. International Workshop on Atomic and Molecular Data for Plasma Applications, Hokkaido, 2019.7.
- Moribayashi K: Application of nano-sized low-temperature plasma produced from heavy ion irradiation to heavy ion cancer therapy. ICPIG & ICRP10, Hokkaido, 2019.7.
- Akamatsu K, Shikazono N: Study of Radiation-Induced Clustered DNA Damage by Fluorescence Anisotropy Based on FRET. 16th International Congress of Radiation Research, 2019.5.
- 赤松憲、鹿園直哉：クラスターDNA 損傷形態の線質依存性—蛍光異方性観察によるアプローチ—. 第 62 回日本放射線影響学会年会、京都、2019.11.
- Nakano T, Shoulkamy M, Tsuda M, Sasanuma H, Masunaga S, Takeda S, Ide H, Bessho T, Tano K: How does TDP1 exert in DNA-protein cross-links repair mechanism? 日本環境変異原学会、東京、2019.11.
- (18J468)
- Hirayama R, Uzawa A, Furusawa Y, Hasegawa S: Why are there an increase in RBE and a decrease in OER with increasing LET? RAON School of Bio-Medical Research, Yeosu, Korea, 2019.11.
- 平山亮一、高田健太、鶴澤玲子、武島嗣英、松藤成弘、松本孔貴、古澤佳也、長谷川純崇：炭素線治療ビームにおける二次粒子線の生物影響. 第 57 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会、青森、2019.6.
- Hirayama R, Uzawa A, Furusawa Y, Hasegawa S: Is aerobic environment important in the rejoining of X-ray-induced DSBs? 日本放射線影響学会第 62 回大会、京都、2019.11.
- Hirayama R, Uzawa A, Furusawa Y, Hasegawa S: Rejoining efficiency of X-ray-induced DSBs in hypoxia. 第 57 回日本生物物理学会年会、宮崎、2019.09.
- (18J472)
- 松尾陽一郎、泉佳伸、清水喜久雄: DNA 損傷解析による被ばく線量評価法の開発と実用化への検討. 第 2 回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会、宮城県、2019.12.

- 松尾陽一郎、榊祐介、久米恭、清水喜久雄、泉佳伸：蛍光修飾オリゴヌクレオチドを用いた放射線による生体分子の損傷量評価手法に関する研究。第2回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会、宮城県、2019.12。
- 松尾陽一郎、泉佳伸、下川卓志、清水喜久雄：重粒子線照射による出芽酵母の突然変異誘発の解析。第62回放射線影響学会、京都、2019.11
- Matuo Y, Izumi Y, Shimokawa T, Shimizu K: Molecular analysis of carbon ion beam induced mutations in the budding yeast *S. cerevisiae*. 16th International Congress of Radiation Research (ICRR2019), Manchester, UK, 2019.8.
- Shimizu K, Matuo T, Izumi Y, Sato N, Yamamoto T: Quantification of DNA damages by Real-time PCR Reaction and Its Application to Radiation Monitoring System. 3rd International Conference on Dosimetry and its Applications Lisbon, Portugal, 2019.5.
- (18J487)
- 井出博，中野敏彰，津田雅貴，平山亮一，鶴澤玲子：放射線が誘発するDNA-タンパク質損傷の定量。第62回日本放射線影響学会，京都大学，京都，2019.11.
- 徐 徐，瀬畑敬文，久保山政弥，津田雅貴，中野敏彰，井出博：過酸化物によるゲノム損傷-DNA-タンパク質クロスリンク形成。第42回日本分子生物学会，福岡，2019.12.
- 津田雅貴，北舛海斗，中野敏彰，笹沼博之，武田俊一，井出博：チロシルDNAホスホジエステラーゼ2(TDP2)によるDNA切断端に共有結合したトポイソメラーゼ2の修復機構。第42回日本分子生物学会，福岡，2019.12.
- Tsuda M, Kitamasu K, Nakano T, Ide H: Repair of topoisomerase 2 covalent cleavage complexes by tyrosyl-DNA phosphodiesterase 2 (TDP2). 第6回アジア環境変異原学会，東京，2019.11.
- Nakano T, Shoulkamy M, Tsuda M, Sasanuma H, Masunaga S, Takeda S, Ide H, Bessho T, Tano K: How does TDP1 exert in DNA-protein cross-links repair mechanism? 第6回アジア環境変異原学会，東京，2019.11.
- (18J501)
- 細口知椰，成瀬和子，西川浩二，八幡昌紀，下川卓志，川口正代司，諸岡直樹，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技術の検討。園芸学会令和1年度秋季大会，島根，2019.9.
- 井村晴美，成瀬和子，西川浩二，八幡昌紀，下川卓志，諸岡直樹，川口正代司，富永晃好：元素別イオンビーム照射によるアブラナ科園芸作物の突然変異誘発技術の検討。園芸学会令和1年度秋季大会，日本園芸学会，島根，2019.9.
- 濱口智美，八幡昌紀，下川卓志，橋口正嗣，明石良，富永晃好：元素別イオンビーム照射によるミヤコグサ突然変異誘発技術の検討。植物微生物研究会，高松，2019.9.
- Shimokawa T: Characteristics of Ion Beams and its Effective Applications. The University of Tartu, 2020.2.
- (19J502)
- 西原昌宏：イオンビームとゲノム編集によるリンドウの花色改変。第8回植物二次代謝フロンティア研究会、松本、2019.10.
- Tateda C, Nishihara M, Iwai M, Obara K, Fujisaki K: The relationship between flower color and disease resistance against *Septoria gentianae* in Japanese gentian, possible involvement of flavonoids and related-compounds in blue pigmentation. XVIII International Congress on MPMI 2019 Glasgow, Scotland 2019.7.
- (17J503)
- 松山知樹，下川卓志，北村尚，戎崎俊一，和田智之，八幡昌紀：重粒子線局所照射によるカンキツの突然変異体誘発、園芸学会令和元年秋季大会、松江、2019.9.
- (19H028)
- Mizushima K, et al.: Experimental verification of beam switching operation for multiple-ion therapy applications at the HIMAC synchrotron. ECAART13, Split, Croatia, 2019.5.
- 水島康太，他：HIMAC 加速器の現状報告。第16回日本加速器学会年会，京都，2019.8.
- Mizushima K, et al.: Experimental Study on Monitoring the Clinical Beam Purity in Multiple-Ion Beam Operation for Heavy-Ion Radiotherapy. ICIS2019, Munich, Germany, 2019.12.
- Lee SH, Mizushima K, Sakata D, Sakama M, Kohno R, Iwata Y, Shirai T, Tran LT, Rosenfeld AB, Suzuki M, Inaniwa T: Microdosimetric study at the NIRS scanning beam for the multi-ion therapy. PTCOG-AO, Oosaka, 2019.12.
- Lee SH, Mizushima K, Sakata D, Kohno R, Sakama M, Iwata Y, Shirai T, Pan VA, Tran LT, Rosenfeld AB, Suzuki. M, Inaniwa T: Microdosimetric study for helium-ion beam using fully 3D silicon microdosimeters. MMND-ITRO 2020, Wollongong, AUS, 2020.2.
- (18H093)
- 富田瑞樹，武智麻耶，大坪隆，本間彰，田中聖臣，福田光順，鈴木健，西村太樹，森口哲朗，安得順，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, Ye Kuk H，日下健祐，三原基嗣，宮田恵理，長江大輔，中村翔健，Nassurilla M，西室国光，西塚賢治，大甕舜一朗，大西康介，大竹政雄，王恵仁，小沢顕，Prochazka A，櫻井博儀，Scheidenberger C，清水陽平，杉原貴信，炭竈聡之，鈴木伸司，鈴木宏，竹田浩之，田中悠太

郎, 田中良樹, 和田太郎, 若山清志, 八木翔一, 山口貴之, 柳原陸斗, 柳澤善行, 吉田光一, Zholdybayev TK: Sc 同位体の荷電変化断面面積測定. 日本物理学会第 74 回年次大会, 九州大, 2019.3.

茂住圭一, 武智麻耶, 大坪隆, 本間彰, 福田光順, 西村太樹, 親跡和弥, 藤井朋也, 池田彩夏, 神田直人, 大西康介, 杉原貴信, 八木翔一, 坂上護, 横田健次郎, 山口滉太, 富田瑞樹, 宮瀬巧, 降幡瑞貴, 三原基嗣: ^{12}Be の陽子標的に対する反応断面面積測定. 日本物理学会第 74 回年次大会, 九州大, 2019.3.

山口滉太, 武智麻耶, 大坪隆, 福田光順, 鈴木健, 西村太樹, 泉川卓司, 生越瑞揮, 片山美稀, 坂上護, 富田瑞樹, 成瀬彩夏, 野口法秀, 福留美樹, 藤井朋也, 本間彰, マウレンナスーラ, 三原基嗣, 茂住圭一, 横田健次郎, 吉村暢也, 若林諒: 不安定核ビームアイソマー比の違いを利用した ^{16}N 基底状態/アイソマー状態の反応断面面積測定. 日本物理学会第 74 回年次大会, 九州大, 2019.3.

若林諒, 福田光順, 大西康介, 田中聖臣, 松多健策, 杉原貴信, 八木翔一, 中村翔健, 堀太地, 柳原陸斗, 鈴木健, 山口貴之, 加藤郁磨, 藤井朋也, 三ツ井俊也, 西村太樹, 大坪隆, 武智麻耶, 本間彰, 宮田恵理, 西塚賢治, 池田彩夏, 高野健太, 塩田征貴, 星野寿春, 泉川卓司, 森口哲朗, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志: 中性子過剰 N(窒素)同位体の反応断面面積測定. 日本物理学会第 74 回年次大会, 九州大, 2019.3.

福田光順, 只野奈津生, 田中聖臣, 若林諒, 福留美樹, 山岡慎太郎, 大野淳一, 三原基嗣, 松多健策, 鈴木健, 山口貴之, 坂上護, 西村太樹, 大坪隆, 武智麻耶, 富田瑞樹, 茂住圭一, 山口滉太, 泉川卓司, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志: 核子ピックアップ反応による核内核子運動量分布の研究 II. 日本物理学会第 74 回年次大会, 九州大, 2019.3.

福留美樹, 福田光順, 三原基嗣, 若林諒, 鈴木健, 山口貴之, Maulen Maulen, 藤居朋也, 横田健次郎, 坂上護, 大坪隆, 武智麻耶, 野口法秀, 片山美稀, 成瀬彩夏, 吉村暢也, 生越瑞揮, 本間彰, 山口滉太, 富田瑞樹, 茂住圭一, 泉川卓司, 西村太樹, 小沢顕, 森口哲朗, 百田佐多生, Ronja Kehl: 超高時間分解能のプラスチックシンチレーションカウンターの開発と運動量分布測定への応用. 日本物理学会第 74 回年次大会, 九州大, 2019.3.

福留美樹, 福田光順, Ronja Kehl, 若林諒, 三原基嗣, 松多健策, 山口滉太, 本間彰, 武智麻耶, 富田瑞樹, 茂住圭一, 野口法秀, 片山美稀, 成瀬彩夏, 吉村暢也, 生越瑞揮, 大坪隆, 西村太樹, 鈴木健, 山口貴之, Maulen Maulen, 藤居朋也, 横田健次郎, 坂上護, 泉川卓司, 小沢顕, 森口哲朗, 百田佐多生, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志: 超高時間分解能のプラスチックシンチレーションカウンターの開発とその性能評価. 日本物理学会 2019 年秋季大会, 山形大, 2019.9.

福田光順, 武智麻耶, 田中聖臣, 若林諒, 福留美

樹, 三原基嗣, 松多健策, 西村太樹, 鈴木健, 山口貴之, 坂上護, 大坪隆, 富田瑞樹, 茂住圭一, 山口滉太, 泉川卓司, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志: 荷電変化断面面積の中性子数依存性. 日本物理学会 2019 年秋季大会, 山形大, 2019.9.

Tanaka M, Takechi M, Fukuda M, Suzuki T, Nishimura D, et al.: Remarkable growth in matter radii of Ca isotopes across neutron magic number $N = 28$ via interaction cross section σ_I measurements. 27th International Nuclear Physics Conference, Glasgow, UK, 2019.7.

(17H138)

千葉昌寛, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: 赤外分光法とエッチングテストによるポリエチレンテレフタレート検出閾値近傍の損傷評価. 第 80 回応用物理学会秋季学術講演会, 北海道大学, 2019.9.

濱野拳, 楠本多聞, 岡田智暉, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: 異なる初期吸光度を有するポリカーボネート薄膜中イオントラック内損傷密度の核種依存性. 第 80 回応用物理学会秋季学術講演会, 北海道大学, 2019.9.

岡田智暉, 濱野拳, 千葉昌寛, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: PADC 中に形成されるイオントラック中の構造変化と検出閾値. 第 80 回応用物理学会秋季学術講演会, 北海道大学, 2019.9.

Yamauchi T, Kusumoto T, Okada S, Kodaira S, Kurashige H, EL Bitar Z, Kanasaki M, Oda K, Raffy Q, Nourreddine AM, Barillon R: Radial Electron Fluence around Ion Tracks as a Physical Parameter to Describe the Detection Thresholds of Etched Track Detectors, 19th International Conference on Solid State Dosimetry, Hiroshima, 2019.9.

大谷拓也, 千葉昌寛, 濱野拳, 金崎真聡, 小田啓二, 小林一雄, 譽田義英, 籾山幸子, 山内知也: ESR 法を用いたガンマ線照射による PADC 検出器中損傷評価(2). 第 66 回応用物理学会春季学術講演会, 東京工業大学, 2019.3.

酒井盛寿, 千葉昌寛, 濱野拳, 楠本多聞, 小平聡, 金崎真聡, 小田啓二, 山内知也: ポリカプロラクタムとポリヘキサメチレンアジパミド中カルボニル基に見られるイオン照射下の放射線感受性の相違. 第 66 回応用物理学会春季学術講演会, 東京工業大学, 2019.3.

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 66 回応用物理学会春季学術講演会, 東京工業大学, 2019.3.

濱野拳, 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: 重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 66 回応用物理学会春季学術講演会, 東京工業大学, 2019.3.

岡田智暉, 東和樹, 大谷拓也, 酒井盛寿, 千葉

昌寛、濱野拳、金崎真聡、小田啓二、小平聡、楠本多聞、山内知也: PADC 中に形成されるイオントラックの構造分析とエッチング特性評価. 第 33 回固体飛跡検出器研究会、名古屋大学、2019.3.

山内知也、楠本多聞、東和樹、小平聡、金崎真聡、小田啓二、蔵岡孝治、レミバリオン: ヒドロキシル基生成密度による PADC 飛跡検出器応答特性の記述. 第 33 回固体飛跡検出器研究会、名古屋大学、2019.3.

山内知也、楠本多聞、酒井盛寿、吉田敦、神原正、小平聡、金崎真聡、小田啓二、蔵岡孝治、レミバリオン: ポリイミド樹脂のウランイオンを含む重イオンに対する応答特性. 第 33 回固体飛跡検出器研究会、名古屋大学、2019.3.

濱野拳、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: 重イオン照射によるポリカーボネート薄膜中放射線損傷の面分布特性. 第 33 回固体飛跡検出器研究会、名古屋大学、2019.3.

千葉昌寛、楠本多聞、大谷拓也、酒井盛寿、金崎真聡、小田啓二、小平聡、山内知也: 赤外分光法とエッチング実験によるポリエチレンテレフタレート検出閾値近傍の損傷評価. 第 33 回固体飛跡検出器研究会、名古屋大学、2019.3.

(18H157)

倉本想士、佐藤智仁、小栗慶之、福田一志、近藤康太郎、柴田裕実、吉田聡、小林憲正、癸生川陽子: 模擬星間物質への粒子線照射により生じた高分子態アミノ酸前駆体のキャラクタリゼーション. 第 79 回分析化学討論会、北九州、2019.5.

小林憲正: 生命の起源を宇宙に探る. 日本地球惑星科学連合 2019 年大会ランチタイムスペシャルレクチャー、千葉、2019.5.

Kuramoto S, Fukuda H, Oguri Y, Kondo K, Shibata H, Kebukawa Y, Kobayashi K: Characterization of high molecular weight amino acid precursors formed in interstellar ice analog. Japan Geoscience Union Meeting 2019, Chiba, 2019.5.

倉本想士、佐藤智仁、福田一志、小栗慶之、柴田裕実、吉田聡、癸生川陽子、小林憲正: 模擬星間氷への粒子線照射により生成された高分子量アミノ酸前駆体の生成. 生命の起原および進化&アストロバイオロジー 夏の学校 2019, 横浜、2019.8.

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、神田一浩、柴田裕実、高橋淳一、癸生川陽子、小林憲正: 種々の模擬宇宙環境におけるアミノ酸前駆体の安定性. 生命の起原および進化&アストロバイオロジー 夏の学校 2019, 横浜、2019.8.

Kobayashi K, Mita H, Kebukawa Y, Sato T, Yokoo T, Nakayama M, Takahashi J, Shibata H, Nakagawa K, Imai E, Yano H, Hashimoto H, Yokobori S, Yamagishi A: Space Exposure of Amino Acids and Their Precursors in the Tanpopo Mission: Results and Future Prospects.

19th EANA Astrobiology Conference, Orleans, France, 2019.9.

小林憲正、佐藤智仁、横尾卓哉、倉本想士、癸生川陽子、三田肇、中山美紀、左近樹、遠藤いずみ、中川和道、高橋淳一、柴田裕実、神田一浩、吉田聡、依田功、福田一志、小栗慶之、矢野創、橋本博文、今井栄一、横堀伸一、山岸明彦: 宇宙におけるアミノ酸前駆体の安定性評価: 「たんぽぽ」から「たんぽぽ2」へ. 日本分析化学会第 68 年会、千葉、2019.9.

倉本想士、佐藤智仁、福田一志、小栗慶之、柴田裕実、吉田聡、癸生川陽子、小林憲正: 模擬星間物質への粒子線照射により生成された高分子量アミノ酸前駆体のキャラクタリゼーション. 2019 年度日本地球化学会年会、東京、2019.9.

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、神田一浩、柴田裕実、高橋淳一、癸生川陽子、小林憲正: 種々の模擬宇宙環境におけるアミノ酸前駆体の安定性. 2019 年度日本地球化学会年会、東京、2019.9.

横尾卓哉、佐藤智仁、左近樹、中川和道、矢野創、中山美紀、三田肇、癸生川陽子、小林憲正: たんぽぽ2におけるアミノ酸関連分子の宇宙曝露. 日本宇宙生物科学会第 33 回大会、千葉、2019.9.

横尾卓哉、佐藤智仁、左近樹、中川和道、矢野創、中山美紀、三田肇、癸生川陽子、小林憲正: たんぽぽ、たんぽぽ2計画における有機物曝露実験. 2019 年度アストロバイオロジーワークショップ、福岡、2019.11.

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、神田一浩、柴田裕実、高橋淳一、癸生川陽子、小林憲正: 種々の模擬宇宙環境におけるアミノ酸前駆体の安定性. 2019 年度アストロバイオロジーワークショップ、福岡、2019.11.

倉本想士、佐藤智仁、福田一志、小栗慶之、柴田裕実、吉田聡、癸生川陽子、小林憲正: 模擬星間氷への粒子線照射により生成された高分子量アミノ酸前駆体の分析. 2019 年度アストロバイオロジーワークショップ、福岡、2019.11.

中山美紀、三田肇、倉本想士、佐藤智仁、小林憲正: 複雑有機物の質量解析. 2019 年度アストロバイオロジーワークショップ、福岡、2019.11.

小林憲正、三田肇、癸生川陽子、峰松沙綾、佐藤智仁、横尾拓也、中川和道、横堀伸一、今井栄一、矢野創、橋本博文、山岸明彦: たんぽぽ1: 有機物宇宙曝露実験. 第 20 回宇宙科学シンポジウム、相模原、2020.1.

(17H189)

寺沢和洋、佐々木慎一、岸本祐二、身内賢太郎、高橋一智、齋藤究、俵裕子、榊田大輔、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: 宇宙放射線被曝線量計測の現状とそ

の展望. 第 34 回宇宙環境利用シンポジウム、宇宙科学研究所、2020.1.

寺沢和洋: 宇宙放射線線量計測の現状と今後. 研究会「放射線検出器とその応用」第 34 回、KEK、2020.1.

岸本祐二: 位置有感型比例計数箱 PS-TEPC : ISS 船内における LET 分布の導出. マイクロパターンガス検出器(MPGD)&アクティブ媒質 TPC 合同研究会、理化学研究所、2019.12.

寺沢和洋、榊田大輔、永松愛子、藤田康信、明石小百合、福山誠二郎、鈴木良一、小平聡: 超小型能動型宇宙放射線線量計 D-Space の開発. 第 80 回応用物理学会秋季学術講演会、北海道大学、2019.9.

(18H212)

小林龍太, 中竜大, 中野敏行, 梅本篤宏, 白石卓也, 多田智美, 福澤佑哉, 轟 祈, 濱野風海, 佐藤修, 久下謙一, 浅田貴志, 吉本雅弘, 他 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)~解析速度向上及び新解析手法の開発~. 日本物理学会第 74 回年次大会, 福岡, 2019.3.

梅本篤宏, 中竜大, 小林龍太, 白石卓也, 多田智美, 福澤佑哉, 轟 祈, 濱野風海, 佐藤修, 久下謙一, 浅田貴志, 他 NEWSdm コラボレーション: エマルジョン暗黒物質探索実験 NEWSdm(2)~検出器開発と地上でのテスト実験状況報告~. 日本物理学会第 74 回年次大会, 福岡, 2019.3.

中竜大, 梅本篤宏, 小林龍太, 白石卓也, 多田智美, 福澤佑哉, 轟 祈, 濱野風海, 佐藤修, 久下謙一, 浅田貴志, 他 NEWSdm コラボレーション: エマルジョン暗黒物質探索実験 NEWSdm(3)~地下実験に向けた将来展望~. 日本物理学会第 74 回年次大会, 福岡, 2019.3.

久下謙一, 川田賢三, 小林孝治, 木村充宏, 安田仲宏, 小平聡: エネルギー一定の電子線照射により銀塩写真感光材料上に形成された潜像核の分散. 第 33 回固体飛跡検出器研究会, 名古屋, 2019.3.

小林龍太, 白石卓也, 多田智美, 福澤佑哉, 轟 祈, 濱野風海, 佐藤修, 久下謙一, 浅田貴志, 他 NEWSdm コラボレーション: エマルジョン暗黒物質探索実験 NEWSdm(2)~検出器開発と地上でのテスト実験状況報告~. 日本物理学会第 74 回年次大会, 山形, 2019.9.

梅本篤宏, 中竜大, 小林龍太, 白石卓也, 轟 祈, 濱野風海, 佐藤修, 久下謙一, 浅田貴志, 他 NEWSdm コラボレーション: エマルジョン暗黒物質探索実験 NEWSdm(3)~地下実験に向けた将来展望~. 日本物理学会第 74 回年次大会, 山形, 2019.9.

佐伯加奈, 中竜大, 小川了, 渋谷寛, 白石卓也, 小林龍太, 轟 祈, 梅本篤宏, 久下謙一: 超微粒子原子核乾板 NIT における荷電粒子のエネルギー損失量に対するハロゲン化銀結晶の潜像形成効率の評価. 画像学会連合会第 6 回秋季大会, 京都, 2019.10.

久下謙一, 大久保正道, 長縄直崇: オートラジ

オグラフィ用写真乳剤の特性評価. 画像学会連合会第 6 回秋季大会, 京都, 2019.10.

(17H238)

小林義男: Study of ion conductivity of fluoride-ion battery material (フッ化物イオン電池材料のイオン電導性の研究). 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.」ワークショップ(第 1 回領域全体会議), 千葉, 2019.7.

(17H248)

George S, Turecek D, Wheeler S, Kodaira S, Pinsky L: First Test with Timepix2 and Heavy Ions. Mini-Micro-Nano Dosimetry Conference, Wollongong, Aus, 2020.2.

George S, Turecek D, Wheeler S, Kodaira S, Pinsky L: First Test with Timepix2 and Heavy Ions. International Astronautical Conference, Washington D.C., 2019.10.

George S, Turecek D, Wheeler S, Kodaira S, Pinsky L: First Test with Timepix2 and Heavy Ions. Workshop on Radiation Monitoring on the International Space Station, Athens, Greece, 2019.9.

(18H252)

Moon D, Hong SW, Park TS, Shigyo N, Ham C, In EJ, Kim JH, Beak HK: Neutron Production Double-differential cross section from Carbon and Niobium targets bombarded with 290 MeV/u ¹³⁶Xe ions. 2019 Symposium on Nuclear Data, Fukuoka, 2019.11.

Izumitani S, Shigyo N, Kajimoto T, Shinohara Y, Matsufuji N, Ham C, Moon D, In EJ, Chae JH, Park TS, Hong SW, Kim JH, Baek HK: Measurement of γ -Ray energy spectra by 290 MeV/u Xenon Incidence on Carbon. The 10th Korea-Japan Joint Summer School on Accelerator and Beam Science, Nuclear Data, Radiation Engineering and Reactor Physics, Osaka, 2019.8.

Ham C, Bak SI, In EJ, Joo KS, Kajimoto T, Lee CW, Lee EJ, Lee YO, Min KJ, Park H, Park TS, Song TY, Tokumoto C, Hong SW, Shigyo N: Measurements of secondary neutrons from the collision of 800 MeV/u Si on C. The 10th Korea-Japan Joint Summer School on Accelerator and Beam Science, Nuclear Data, Radiation Engineering and Reactor Physics, Osaka, 2019.8.

Ham C, Bak SI, In EJ, Joo KS, Kajimoto T, Lee CW, Lee EJ, Lee YO, Min KJ, Park H, Park TS, Song TY, Tokumoto C, Hong SW, Shigyo N: Measurements of secondary neutrons from the collision of 800 MeV/u Si on C. 2019 International Conference on Nuclear Data for Science and Technology, Beijing, China, 2019.5.

Ham C, Bak SI, In EJ, Joo KS, Kajimoto T, Lee CW, Lee EJ, Lee YO, Min KJ, Park H, Park TS, Song TY, Tokumoto C, Hong SW, Shigyo N: Measurements of secondary neutrons from the

- collision of 800 MeV/u Si on C. 2019 Korean Physical Society Spring Meeting, Daejeon, Korea, 2019.4.
- Ham C, Bak SI, In EJ, Joo KS, Kajimoto T, Lee CW, Lee EJ, Lee YO, Min KJ, Park H, Park TS, Song TY, Tokumoto C, Hong SW, Shigyo N: Measurements of secondary neutrons from carbon target bombarded by 800 MeV/u ^{28}Si . The 1st RAON User Workshop, Daejeon, Korea, 2019.4.
- (18H262)
- Tamegai T, Li WJ, Pyon S, Okayasu S, Ichinose A: Peak Effects in Heavy-ion Irradiated NbSe₂. XVII International Workshop on Vortex Matter in Superconductors, Antwerp, 2019.5.
- 為ヶ井強, 李文杰, 卞舜生, 岡安悟, 一瀬中: NbSe₂における重イオン照射効果とピーク効果. 渦のコスモロジー研究会、大阪府立大学中百舌鳥キャンパス、2019.6.
- 為ヶ井強: 積層コーテッド・コンダクターによる強磁場捕捉. 応用物理学会超伝導分科会、「ここまで進んだ！超伝導材料のマテリアル・アプリケーションデザイン」、応物会館3階会議室、2019.6.
- Li WJ, Tamegai T, Pyon S, Takahashi A, Miyawaki D, Ichinose A: Effects of 800 MeV Xe Irradiation on 2H-NbSe₂ Single Crystals. 32th International Symposium on Superconductivity (ISS2019), Kyoto, 2019.12.
- Kobayashi Y, Pyon S, Takahashi A, Tamegai T: Effects of Point Defects Introduced by Co-doping and Proton Irradiation in CaKFe₄As₄. 32th International Symposium on Superconductivity (ISS2019), Kyoto, 2019.12.
- Li WJ, Tamegai T, Pyon S, Takahashi A, Miyawaki D, Kobayashi Y: Peak Effects in 2H-NbSe₂ Single Crystals Introduced with Point Defects. 第27回渦糸物理ワークショップ、京都大学理学研究科セミナーハウス、2019.12.
- (17H285)
- Chacon A, Mohammadi A, Ahmed A, Akamatsu G, Iwao Y, Takyu S, Nishikido F, Chartier L, Tran TL, James B, Prokopovich D, Franklin DR, Tashima H, Guatelli S, Yamaya T, Rosenfeld A, Safavi naeini M: Experimental quantification of the relative biological effectiveness of radioactive heavy ion beams. 2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, IEEE Nuclear & Plasma Sciences Society, Manchester, UK, 2019.11.
- Chacon A, Mohammadi A, Howell N, Middleton R, Fraser B, Wyatt N, Rutherford H, Franklin DR, Takyu S, Nishikido F, Hirayama R, Yamaya T, Matsufuji N, Rosenfeld A, Guatelli S, Safavi naeini M: Experimental quantification of internally generated thermal neutron fluence in heavy ion therapy. The 2019 IEEE Nuclear Science Symposium (NSS) and Medical Imaging Conference (MIC), IEEE Nuclear & Plasma Sciences Society, 2019.10.
- Kang H, Yamamoto S, Nishikido F, Yamaya T: GATE Optical Imaging Simulation for the Range Estimation of Radioactive ion Beam. 2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, IEEE Nuclear & Plasma Sciences Society, Manchester, UK, 2019.10.
- Toramatsu C, Mohammadi A, Wakizaka H, Nitta M, Nishikido F, Karasawa K, Hirano Y, Yoshida E, Yamaya T: Compartmental analysis of washout effect in rabbit brain: In-beam PET measurement using ^{11}C and ^{15}O beams. PTCOG58, Particle Therapy Co-Operative Group, Manchester, UK, 2019.6.
- Kang H, Nishikido F, Takyu S, Mohammadi A, Toramatsu C, Yamamoto S, Horita R, Yamaya T: Optical imaging for the range estimation of O-15 beam. 第117回日本医学物理学会学術大会, 神奈川, 2019.4.
- Mohammadi A, Yoshida E, Okumura Y, Nishikido F, Tashima H, Kitagawa A, Yamaya T: Feasibility of Compton-PET to image C-10 distribution for range verification of carbon ion therapy. 第117回日本医学物理学会学術大会, 神奈川, 2019.4.
- Ahmed A, Akamatsu G, Chacon A, Rutherford H, Franklin DR, Mohammadi A, Nishikido F, Iwao Y, Tashima H, Yoshida E, Yamaya T, Rosenfeld A, Guatelli S, Safavi naeini M: NEMA-NU 2-2012 Validation of a Geant4 Model of a Whole-Body PET Scanner for Particle Therapy. 2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, IEEE Nuclear & Plasma Sciences Society, Manchester, UK, 2019.11.
- Mohammadi A, Tashima H, Iwao Y, Takyu S, Akamatsu G, Kang H, Nishikido F, Yoshida E, Chacon A, Safavi naeini M, Yamaya T: Prediction of the Bragg Peak Position Using In-Beam PET Imaging for Radioactive Ion Beams. The 2019 IEEE Nuclear Science Symposium (NSS) and Medical Imaging Conference (MIC), IEEE NPSS, Manchester, UK, 2019.11.
- Kang H, Yamamoto S, Takyu S, Mohammadi A, Nishikido F, Yamaya T: Optical, Imaging for the Energy Spread Estimation of Radioactive Oxygen Ion Beam –Experimental and GATE Simulation Results. 2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, IEEE Nuclear & Plasma Sciences Society, Manchester, UK, 2019.10.
- Rutherford H, Chacon A, Ahmed A, Guatelli S, Mohammadi A, Yamaya T, Parodi K, Gregoire M, Rosenfeld A, Safavi naeini M: Dose quantification in carbon therapy using positron emission tomography. PTCOG58, Particle Therapy Co-Operative Group, Manchester, UK, 2019.6.
- Chacon A, Rutherford H, Ahmed A, Guatelli S,

- Mohammadi A, Tashima H, Yamaya T, Parodi K, Rosenfeld A, Safavi naeini M: Validation of Geant4 Monte Carlo Toolkit Physics Models for Use in Heavy Ion Therapy. PTCOG58, Particle Therapy Co-Operative Group, Manchester, UK, 2019.6.
- (17H290)
三原基嗣、松多健策、福田光順、若林諒、沖本直也、福留美樹、泉川卓司、野口法秀、生越瑞揮、大坪隆、西村太樹、Gladkov A、北川敦志、佐藤眞二: 酸素 NMR プローブ核 ^{19}O の開発. 令和元年度京大複合研専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 VI」兼「第 11 回停止・低速 RI ビームを用いた核分光研究会」, 京大複合原子力科学研究所, 2020.1.
三原基嗣: ベータ-NMR 法を用いた物質科学研究の紹介. 筑波大学応用加速器部門セミナー、筑波大学、2019.11.
三原基嗣: 電池材料研究のための高偏極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。」ワークショップ (第 1 回領域全体会議)、カブリ数物連携宇宙研究機構 (東京大学柏キャンパス)、2019.7.
三原基嗣: 短寿命放射性核を用いた物質科学研究、大阪電気通信大学先端理工学専攻ゼミナール、大阪電気通信大学、2019.6.
三原基嗣: HIMAC 二次ビームラインでの核モーメント・核物性研究. 第 10 回停止・低速 RI ビームを用いた核分光研究会 (10th SSRI)、九州大学、2019.3.
- (18H296)
Yamaguchi T: New experimental plan and detector R&D at the Rare-RI Ring facility. China-Japan Collaboration Workshop on "Nuclear Mass and Life for Unraveling Mysteries of R-process", 北京 ITP, China, 2019.10.
稲田康人: 稀少 RI リングのためのファイバーシンチレーション検出器の開発. 日本物理学会 2019 年秋季大会, 山形大学小白川キャンパス, 2019.9.
細井駿: 稀少 RI リングのための薄膜を利用した位置検出器の開発. 日本物理学会 2019 年秋季大会, 山形大学小白川キャンパス, 2019.9.
向井もも: 薄膜を利用した飛行時間検出器の開発. 日本物理学会 2019 年秋季大会, 山形大学小白川キャンパス, 2019.9.
Li HF: Mass measurement of neutron-rich ^{122}Rh , $^{123,124}\text{Pd}$ and ^{125}Ag nuclides with Rare-RI Ring at RIBF in RIKEN. RIKEN summer school, Chiba, 2019.10.
Li HF: Mass measurement of neutron-rich ^{122}Rh , $^{123,124}\text{Pd}$ and ^{125}Ag nuclides with Rare RI Ring at RIBF in RIKEN. The 27th International Nuclear Physics Conference (INPC 2019), Glasgow, UK, 2019.7.
Li HF: Mass measurement of neutron-rich ^{122}Rh , $^{123,124}\text{Pd}$ and ^{125}Ag nuclides with Rare RI Ring at RIBF in RIKEN. The 15th International Symposium on Origin of Matter and Evolution of Galaxies (OMEG15), Kyoto University, Kyoto, 2019.7.
Crane R: Thin non-isochronous position sensitive detector for use in the rare RI-ring. The 18th CNS International Summer School, 東京大学本郷キャンパス, 2019.8.
- (18H301)
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, 佐藤眞二, 北川敦志: 鉄水素化物における Fe 原子の化学状態. 京大複合研専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 VI」兼「第 11 回停止・低速 RI ビームを用いた核分光研究会」, 熊取, 2020.1.
- (19H315)
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: 光ファイバー型小型線量計の炭素線治療における患部周辺線量評価に向けた応答評価. 次世代放射線シンポジウム, 東京, 2019.8.
Hirata Y, Watanabe K, Yamazaki A, Yoshihashi S, Uritani A, Yoshino M, Sakuragi Y: Effect of high dose irradiation of reflectors used in detectors with radiation-induced phosphors. REI-20, Astana, Kazakhstan, 2019.8.
Hirata Y, Watanabe K, Uritani A, Yamazaki A, Yoshihashi S, Koba Y, Matsufuji N, Kato T, Kawaguchi N, Yanagida T: Development of an optical fiber type small-size dosimeter for monitoring the dose in the urethra during the carbon ion radiotherapy, SSD-19, Hiroshima, 2019.9.
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: 光刺激蛍光体の粒子線に対する消光現象の比エネルギー計算を用いた考察. 第 80 回応用物理学会秋季学術講演会, 北海道, 2019.9.
Hirata Y, Watanabe K, Yamazaki A, Yoshihashi S, Uritani A, Yanagida T, Fukuda K: Study on sensitivity deterioration of luminescence dosimeters for energetic charged particles based on microdosimetry. 2019 IEEE Nuclear Science Symposium, Manchester, UK, 2019.11.
- (19H320)
平田悠歩, 金子和樹, 山崎淳, 渡辺賢一, 吉橋幸子, 瓜谷章, 古場裕介, 松藤成弘: 光刺激蛍光体と光ファイバーを用いた小型線量計の炭素線治療における線量評価に向けた開発. 第 34 回放射線検出器とその応用, KEK, 2019.1.
Shimomura R, Koba Y, Chang W, Koshimizu M, Fujimoto Y, Kawamoto H, Maruyama D, Matsumoto K, Ushiba H, Andoh T, Shinsho K: The Thermoluminescence Efficiency and the

- Glow Curves of Cr-doped Al₂O₃ Ceramic TLD in Wide range Linear Energy Transfer. 19th International Conference on Solid State Dosimetry, Hiroshima, Japan, 2019.9.
- 菅原理, 下村理紗, 柳澤伸, 丸山大樹, 古場裕介, 張維珊, 安藤隆之, 眞正浄光: H線、He線に対する Al₂O₃:Cr TLD とラジオクロミックフィルムの軸外線量比の比較. 第80回応用物理学会秋季学術講演会シンポジウム, 北海道大学, 2019.9.
- 菅原理, 下村理紗, 柳澤伸, 丸山大樹, 古場裕介, 張維珊, 安藤隆之, 眞正浄光: H線に対する Al₂O₃:Cr TLD とラジオクロミックフィルムの軸外線量比と線量応答特性の比較. 次世代放射線シンポジウム 2019, 首都大学東京, 2019.8.
- (17H335)
清水森人, 山口英俊, 石井隼也, 森下雄一郎, 堀田健二, 橘英伸, 秋元哲夫, 神澤聡, 榮武二: 陽子線水吸収線量標準の開発. 第80回応用物理学会秋季学術講演会, 北海道札幌市, 2019.9.
- (18H341)
藤原健、古場裕介、三津谷有貴、前畑京介、中村吏一朗、川原秀斗: Glass GEM を用いた α 線の単イベントイメージング. 第67回応用物理学会春季学術講演会、札幌、2019.9.
- 辰本隆太、藤原健、古場裕介、三津谷有貴、前畑京介、中村吏一朗、川原秀斗: Glass GEM シンチレーション発光による炭素ビームの深度線量分布測定. 第67回応用物理学会春季学術講演会、札幌、2019.9.
- 藤原健、古場裕介、三津谷有貴、辰本隆太、前畑京介、中村吏一朗、川原秀斗: Ultra Linear and High Speed Dose Imager for Hardon-therapy Based on Gas Scintillation Detector. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference、Manchester、2019.11.
- (16H362)
山本紗矢, 他: GRAINE2018 豪州気球フライト重粒子チェンバーによる重粒子解析. 日本物理学会第74回年次大会、九州大学 伊都キャンパス、2019.3.
- Iyono A, et al.: Measurements of Cosmic Ray Nuclei with Balloon-borne Emulsion Gamma ray Telescope Experiments (GRAINE) and with HIMAC Heavy Ion Beam experiments. International Conference on Materials and Systems for Sustainability 2019 (ICMaSS2019), Nagoya University, 2019.11.
- (18H350)
吉田和人, 藤井基晴, 山口雄司, 佐波俊哉, 松藤成弘, 古場裕介, 岩元洋介, 魚住裕介: 100 MeV/u ¹²C ビーム入射荷電粒子生成反応の研究. 原子力学会 2019 年秋の大会、富山、2019.9.
- Yoshida K, Yamaguchi Y, Imamura R, Kakebayashi T, Yamada M, Fukuda Y, Katayama T, Sanami T, Iwamoto Y, Matsufuji N, Koba Y, Tsamalaidze Z, Evtoukhovitch P, Uozumi Y: Charged particle emission reactions by 100-MeV/u ¹²C ions. 2019 Symposium on Nuclear Data, Fukuoka, 2019.11.
- (19H356)
岡田豪、小口靖弘、越水正典、古場裕介、平澤一樹、柳田健之、南戸秀仁: BeO セラミックスの放射線誘起発光特性. 応用物理学会春季学術講演会、東京、2019.3.
- 河村一郎、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. 応用物理学会春季学術講演会、東京、2019.3.
- 河村一郎、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、東京、2019.3.
- 小宮基、藤本裕、越水正典、岡田豪、古場裕介、小川原亮、須田充、柳田健之、浅井圭介: 中性子線および X 線照射による Ca₂B₂O₅ 焼結体の熱蛍光特性. 第80回応用物理学会秋季学術講演会、札幌、2019.9.
- 岡田豪、越水正典、川本弘樹、小口靖弘、古場裕介、平澤一樹、柳田健之、南戸秀仁: 銀活性リン酸塩ガラス線量計における LET 依存性の調査. 第80回応用物理学会秋季学術講演会、札幌、2019.9.
- 河村一郎、川本弘樹、藤本裕、越水正典、岡田豪、古場裕介、小川原亮、須田充、柳田健之、浅井圭介: 中性子照射による Dy³⁺ ドープ CaO-Al₂O₃-B₂O₃ ガラスの熱蛍光特性. 第80回応用物理学会秋季学術講演会、札幌、2019.9.
- (19H358)
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, Siófok, Hungary, 2019.5.
- (17H374)
Berger T: The RAMIS radiation detector of the DLR Eu:CROPIS mission – data from first 8 months at 600 km orbit. Workshops on Radiation Monitoring for the International Space Station, Athens, Greece 2019.9.
- Burmeister S, et al.: First Measurements of the Radiation Dose on the Lunar Surface with the LND instrument on the Chang'E 4 lander. 24th WRMISS, Athens, Greece, 2019.9.
- Bilski P, et al.: Fluorescent Nuclear Track Detectors (FNTD) based on LiF single crystals. 24th WRMISS, Athens, Greece, 2019.9.

- Hussein H, et al.: Orion Artemis 1 International Environment Characterization: The Matroshka AstroRad Radiation Experiment. 24th WRMISS, Athens, Greece, 2019.9.
- (19H376)
Inozemtsev KO, Kartsev IS, Lishnevskii AE, Kodaira S, Kusumoto T, Kitamura H, Shurshakov VA: Complex study of PIPS-Dosimeter response for low-ionizing radiations: preliminary results. The 4th International Symposium and International School for Young Scientists "Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine", Moscow, 2019.10.
- (17H377)
Sommer M, Granja C, Ambrožová I, Kákona M, Kodaira S, Ploc O, Reitz G: Využití detektorů Timepix pro vesmírný experiment Matroshka-III, XLI. Days of Radiation Protection, Mikulov, Czech Republic, 2019.11.
- Davidková M, Oancea C, Luu A, Mytsin G, Vondráček V, Abdulhadi R, Hamilton A, Kodaira S, Ambrožová I: Perturbations of radiation field behind high-density titanium dental implants irradiated with proton and carbon beams. SSD19, 19th International Conference on Solid State Dosimetry, Hiroshima, 2019.9.
- (17H387)
福田祐仁、金崎真聡、神野智史、松井隆太郎、樹下真治、ロジコフ アレキサンダー、匂坂明人、小倉浩一、宮坂泰弘、近藤康太郎、浅井孝文、清水和輝、坂本溪太、北川暢子、森島邦博、小平聡、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、岸本泰明: マイクロ水素クラスターを用いたレーザー衝撃波駆動準単色陽子加速. 日本物理学会 2019 年秋季大会、岐阜, 2019.9.
- Fukuda Y: Collisionless shock acceleration of quasimonoenergetic protons under the action of femtosecond laser pulse irradiation on micron-scale spherical hydrogen clusters. International Symposium on Ultrafast Intense Laser Science (ISUILS219), Hokkaido, 2019.8.
- 福田祐仁: CSBA (=Converging Shock-induced Blow-off Acceleration) -J-KAREN-P レーザーを用いた「光速」に近い陽子加速への挑戦-. プラズマ科学のフロンティア 2019 研究会、岐阜、2019.8.
- Fukuda Y: Generation of Quasimonoenergetic Proton Bunch via Interaction of Micron-Scale Hydrogen Cluster Targets with PW-Class Laser Pulses. 11th International Conference on Inertial Fusion Sciences and Applications (IFSA 2019), Osaka, 2019.9.
- Fukuda Y: Quasimonoenergetic proton bunch via interactions of micron-scale hydrogen cluster targets with PW-class laser pulses. 3rd Asia-Pacific Conference on Plasma Physics (AAPPS- DPP2019), Hefei, China, 2019.11.
- Asai T, Kanasaki M, Jinno S, Kitagawa N, Shutoh N, Kodaira S, Yamauchi T, Oda K, Morishima K, Fukuda Y: Application of Nuclear Emulsions for the Identification of Laser-accelerated Multi-MeV Protons. International Conference on Materials and Systems for Sustainability 2019 (ICMaSS 2019), Nagoya, 2019.11.
- (17H389)
榑泰直、宮原巧、塩川桂一郎、岩田佳之、近藤康太郎、真鍋征也、渡辺幸信、西内満美子、ドーバー・ニコラス、ロウ・ヘーゼル、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 74 回年次大会、福岡市、2019.3.
- Sakaki H, Iwata Y, Nishiuchi M, Miyahara T, Shiokawa K, Kondo K, Manabe S, Dover NP, Lowe HF, Watanabe Y, Kando M, Kondo K: Ion identification method using photostimulable phosphor detector. International Conference on High Energy Density Science 2019, Yokohama, 2019.4.
- (18H392)
Kurosawa S, Shoji Y, Sonoda S, Mizumumo T, Yoshino M, Numakura H, Abe M, Takada A, Yamaji A, Ohashi Y, Yokota Y, Kamada K, Yoshikawa A, Tokanai F, Iwai T, Nemoto K, Tanimori T: Development of La-GPS(Ce) Pixel Scintillation Arrays for Real-Time Dose-Verification in Particle Therapy. 15th International conference on Scintillating Materials and their Applications, Sendai, 2019.10.
- 黒澤俊介: 粒子線治療におけるリアルタイム線量撮像機器の開発と現状. 第 72 回放射線計測研究会、三菱総合研究所、2019.7.
- 沼倉隼人、黒澤俊介、門叶冬樹、園田真也、水本哲矢、谷森達、高田淳史、吉野将生、山路晃広、岩井岳夫、根本健二: 粒子線治療への応用にむけた電子飛跡型コンプトンカメラの開発 VI. 第 80 回応用物理学会秋期学術講演会、札幌、2019.9.
- 黒澤俊介、沼倉隼人、園田真也、水本哲矢、谷森達、高田淳史、吉野将生、山路晃広、大橋雄二、鎌田圭、横田有為、吉川彰、門叶冬樹、岩井岳夫、根本健二、豊田智史: 粒子線治療への応用に向けた電子飛跡型コンプトンカメラの開発 V. 第 80 回応用物理学会秋期学術講演会、札幌、2019.9.
- (18H397)
鶴 剛, 他: 軟 X 線から硬 X 線の広帯域を高感度で撮像分光する小型衛星計画 FORCE の現状 (9). 日本天文学会秋季年会, 熊本大学, 2019.9.
- 児玉涼太, 他: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発 38: X 線 SOI ピクセル検出器の軟 X 線性能評価. 日本天文学会秋季年会, 熊本大学, 2019.9.

林田光揮, 幸村孝由, 萩野浩一, 他: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発 39: 新規構造を導入した X 線 SOI ピクセル検出器の放射線耐性の評価. 日本天文学会秋季年会, 熊本大学, 2019.9.

日田貴熙, 他: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発 40: イベント駆動読み出しにおけるヒットパターン処理回路の評価. 日本天文学会秋季年会, 熊本大学, 2019.9.

(18H398)

Naito M, Hasebe N, Kodaira S: Radiation dose on/around the Moon and its protection. The 24th WRMISS, Athens, Greece, 2019.9.

内藤雅之, 長谷部信行, 小平聡: 月面における放射線量とその防護. 日本宇宙生物科学会第 33 回大会, 千葉, 2019.9.

(19H405)

Nishikido F, Takada E, Okada RY, Shikida G, Takyu S, Kang H, Yamaya T: Response of organic photodiode detectors for carbon beam irradiation in vacuum. The 2019 IEEE Nuclear Science Symposium (NSS) and Medical Imaging Conference (MIC), IEEE NPSS, Manchester, UK, 2019.10.

(19H407)

望月杏莉, 前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一: 重粒子線治療用蛍光ゲル線量計の開発. 第 8 回 3D ゲル線量計研究会, 東京, 2019.11.

渡邊祐介, 前山拓哉, 望月杏莉, 寺崎剛史, 水上慎也, 清水大地, 志賀伊吹, 武田小瑚, 森瑞喜: 高線量率小線源治療における蛍光ゲル線量計による線量分布測定の初期検討. 第 8 回 3D ゲル線量計研究会, 東京, 2019.11.

前山拓哉, 望月杏莉, 磯村りお, 渡邊祐介, 水上慎也, 福西暢尚, 石川顕一, 福田茂一: フリッケゲル線量計を用いた水の高 LET 放射線分解反応の評価. 第 8 回 3D ゲル線量計研究会, 東京, 2019.11.

望月杏莉, 前山拓哉, 渡邊祐介, 水上慎也: ジヒドロローダミン 6G と 123 蛍光ゲル線量計の増感剤・界面活性剤の影響. 第 62 回放射線化学討論会, 敦賀, 2019.9.

前山拓哉, 望月杏莉, 福西暢尚, 石川顕一, 福田茂一: NC-FG 線量計へのラジカル捕捉剤の添加効果, 第 62 回放射線化学討論会 2019, 敦賀, 2019.9.

Mochizuki A, Maeyama T: Radiological properties of coumarin derivative fluorescent gel dosimeter. The 19th International Conference on Solid State Dosimetry (SSD19). 2019, International Conference Center Hiroshima: Hiroshima, 2019.9.

Mochizuki A, Maeyama T: Fluorescent gel dosimeter using 7-diethylamino-4-methylcoumarin: Effects of radical scavengers on radio-degradation yield. 16th International Congress of Radiation

Research (ICRR2019). 2019, Manchester Central: Manchester, UK, 2019.8.

T Maeyama, A Kato, A Mochizuki, Y Watanabe, S Mizukami: Nanoclay gel-based radio-fluorogenic gel dosimeters using Dihydrorhodamine 123. 16th International Congress of Radiation Research (ICRR2019). 2019, Manchester Central: Manchester, UK, 2019.8.

(19H408)

Inaniwa T: Current Status and future perspective of carbon-ion radiotherapy. ESTRO meets Asia 2019, 2019.12.

Inaniwa T: Stochastic microdosimetric kinetic model for hypo-fractionated multi-ion therapy. MMND 2020, 2020.2.

鈴木雅雄, 稲庭拓, 宇佐美徳子, 佐藤眞二, 野田章, 村松正行, 岩田佳之, 兼松伸幸, 白井敏之, 野田耕司: 平行磁場併用による炭素イオンビームの細胞致死効果増強と細胞質へのエネルギー付与による細胞応答の関係. 日本放射線影響学会第 62 回大会, 京都, 2019.11.
鈴木雅雄, 稲庭拓, 佐藤眞二, 野田章, 村松正行, 岩田佳之, 兼松伸幸, 白井敏之, 野田耕司: 平行磁場による炭素イオンビームに対する細胞致死の増強効果. 第 78 回日本癌学会総会, 京都, 2019.9.

(19H409)

牧野高紘, 原田信介, 大島武: 量産 SiC MOSFET における超高エネルギーイオン誘起破壊耐性の評価. 先進パワー半導体分科会第 6 回講演会, 広島, 2019.12.

(19H410)

中川清子: 置換型セルロースゲル中でのトリクロロメチルパーオキシドによるヨウ化物イオンの酸化反応のイオンビーム照射効果. 第 62 回放射線化学討論会, 敦賀, 2019.09.

(19H418)

Uchiyama K: Irradiation test with heavy ions of fine-pitch LCP-GEMs for the IXPE satellite mission. MicroPattern Gaseous Detectors Conference 2019, La Rochelle, France, 2019.5.

(19H426)

Matsumoto K, Ueno M, Nyui M, Shoji Y, Nakanishi I: Free Radical Generations and Reactions in an Aqueous Sample Irradiated by X-ray or 290 MeV Carbon-Ion Beam. Oxygen Radicals, Gordon Research Conference, Ventura, CA, 2020.2.

Ueno M, Nakanishi I, Matsumoto K: Presence of X-ray induced high concentrated hydrogen peroxide clusters. The Society for Redox Biology and Medicine's 26th Annual Conference (SfRBM 2019), Las Vegas, NV, 2019.11.

Ueno M, Nakanishi I, Matsumoto K: Radiation induced generation of localized highly concentrated hydrogen peroxide in water. 日本放

射線影響学会第 62 回大会, 京都, 2019.11.
Matsumoto K, Nyui M, Ueno M, Ogawa Y,
Nakanishi I: LET Dependent Generations of
Reactive Oxygen Species and RedOx Reactions
in an Aqueous Sample Irradiated by X-ray or
Carbon-Ion Beam. 9th Biennial Meeting for the
Society for Free Radical Research Asia, Kyoto,
2019.4.

総説、出版、その他 (Books, etc.)

(番号なし)

粒子ビームサイエンスの進歩と展望-HIMAC の成
果を中心に-. 編集: 勝村庸介、村上健
Radioisotopes 68, [4, 6, 8, 10] (2019).

(19J134)

Sato K, Shimokawa T, Imai T: Difference in acquired
radioresistance induction between repeated photon
and particle irradiations. Radiation Oncology,
Frontiers in Oncology 9, 1213 (2019).

(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. ABBS
51, 338-40 (2019).

(17J376)

松本英樹: 2.13 放射線誘発バイスタンダー効果.
放射線医科学の事典—放射線および紫外線・電
磁波・超音波—監修: 大西武雄、総編集: 松本
英樹、編集: 甲斐倫明、宮川清、柿沼志津子、
西村恭昌、近藤隆、朝倉書店, 127-130 (2019).

(17J376)

山下真一: イオンビームによる水の放射線分解.
Radioisotopes 68, 227 - 237 (2019)

(19J424)

伊藤敦、平山亮一: 高 LET 領域における酸素効果、
粒子ビームサイエンスの進歩と展望—HIMAC
の成果を中心に—8 章 放射線生物における
HIMAC の役割. Radioisotopes 68, 709-14 (2019).
Ito A, Furuhashi F, Ouchi F, Yoshida S, Hirayama R,
Furusawa Y, Yokota Y, Funayama T: LET and ion
species dependence of oxidative damage in DNA
sheet generated along ion beam track. QST
Takasaki Annual Report 2017, 81 (2019).

(18J428)

Verry C, Porcel E, Chargari C, Rodriguez-Lafrasse C,
Balosso J: Use of nanoparticles as radiosensitizing
agents in radiotherapy: State of play. Cancer
Radiotherapy 23, 917-21 (2019).

(18J501)

下川卓志, 古澤佳也: 重粒子線のがん治療以外へ
の利用を目指して—イオンビーム育種と非侵襲
的不整脈治療への応用研究—. Radioisotopes 68,
749-58 (2019).

(17H138)

山内知也、楠本多聞: 高分子系エッチング型飛跡
検出器中に形成されるイオントラックの構造.
Radioisotopes 68, 247-58 (2019).

Fromm M, Kodaira S, Kusumoto T, Barillon R,
Yamauchi T: Role of intermediate species in the
formation of an energetic ion latent track in PADC:
A review. Polymer Degradation and Stability 161,
213-24 (2019).

濱野拳、楠本多聞、金崎真聡、小平聡、小田啓二、
山内知也: ビスフェノール A ポリカーボネート
薄膜中に形成されるイオントラック内損傷密
度の初期吸光度及び核種依存性. 神戸大学大学
院海事科学研究科紀要 16, 56-61 (2019).

千葉昌寛、楠本多聞、金崎真聡、小田啓二、小平
聡、山内知也: 飛跡検出器としてのポリエチレ
ンテレフタレート中に形成されるイオントラ
ックの検出閾値近傍の損傷評価. 神戸大学大学
院海事科学研究科紀要 16, 46-55 (2019).

(17H248)

Pinsky L, Pospisil S: Timepix-based detectors in
mixed-field charged-particle applications. Radiation
Measurements 138, 106229 (2020).

(18H296)

Ozawa A, et al.: Mass measurements of neutron-rich
Ni isotopes in Rare RI Ring. RIKEN Accel Prog
Rep 52, 5 (2019).

Abe Y, et al.: Upgrade of particle selection system for
Rare RI Ring experiments. RIKEN Accel Prog Rep
52, 15 (2019).

Li HF, et al.: Preliminary analysis of the mass
measurement experiment in the south-western
region of ^{132}Sn with Rare RI Ring, RIKEN Accel
Prog Rep 52, 52 (2019).

Naimi S, et al.: Mass Measurements with the Rare-RI
Ring for the A = 130 r-process Abundance Peak.
RIKEN Accel Prog Rep 52, 102 (2019).

(17H387)

浅井孝文、金崎真聡、神野智史、北川暢子、首藤
信通、小平聡、山内知也、小田啓二、森島邦博、
福田祐仁: 原子核乾板を用いた MeV 級レーザ
ー加速陽子線計測、神戸大学大学院海事科学研
究科紀要 16, 27-33 (2019).

(18H396)

Nishibata H, Gladkov A, Ueno H, Ichikawa Y,
Takamine A, Yamazaki H, Tajima M, Kawata K,
Mihara M, Sato T, Doi K, Kobayashi W, Sanjo M,
Asakawa T, Sasaki Y, Yada T, Asahi K: RIKEN
Accel Prog Rep 53, to be published, (2020)

(18H399)

Gladkov A, Ishibashi Y, Yamazaki H, Ichikawa Y, Takamine A, Nishibata H, Asahi K, Sato T, Kim WY, Fujita T, Tao LC, Egami T, Tominaga D, Kawaguchi T, Sanjo M, Kobayashi W, Imamura K, Nakamura Y, Georgiev G, Daugas JM, Ueno H: Ground-state electromagnetic moments of ^{21}O . RIKEN Accel Prog Rep 51, 74 (2018)

(19H407)

Maeyama T: 3.2.5 Development of LET-independent Gel Dosimeter -MRI (magnetic resonance imaging)-based Fricke Gel Dosimeter. Radioisotopes, 68, 267-276 (2019).

(19H409)

Makino T, Ohshima T: Radiation Hardness Testing for Electronics against High Energy Ions. Radioisotopes, 68, 423-31, (2019).

(19H412)

東俊行: 粒子ビームサイエンスの進歩と展望 -HIMAC の成果を中心に- 6 章 [原子分子] HIMAC が切り拓いた高エネルギーイオン原子衝突の最前線, 6.1 HIMAC が切り拓いた高エネルギーイオン原子衝突の最前線. Radioisotopes 68, 483-487 (2019).

東俊行, 小牧研一郎: 粒子ビームサイエンスの進歩と展望-HIMAC の成果を中心に- 6 章[原子分子] HIMAC が切り拓いた高エネルギーイオン原子衝突の最前線, 6.2.1 数百 MeV/u 重イオンと固体標的 -X 線および二次電子放出-. Radioisotopes 68, 489-99 (2019).

東俊行, 中野祐司: 粒子ビームサイエンスの進歩と展望-HIMAC の成果を中心に- 6 章 [原子分子] HIMAC が切り拓いた高エネルギーイオン原子衝突の最前線, 6.2.2 数百 MeV/u 重イオンと結晶標的 I -2 次元コヒーレント共鳴励起-. Radioisotopes 68, 501-15 (2019).

中野祐司, 東俊行: 粒子ビームサイエンスの進歩と展望-HIMAC の成果を中心に- 6 章[原子分子] HIMAC が切り拓いた高エネルギーイオン原子衝突の最前線 6.2.3 数百 MeV/u 重イオンと結晶標的 II -3 次元コヒーレント共鳴励起-. Radioisotopes 68, 517-28 (2019).

(19H419)

Tsubura K, Imamura K, Takamine A, Nishimura M, Gladkov A, Takeuchi Y, Doi M, Yamamoto T, Tajima M, Asakawa T, Sasaki Y, Doi K, Kawata K, Nishibata H, Ichikawa Y, Ueno H, Matsuo Y: Investigation of thesecondary rubidiwn beam profile at HIMAC towards laser spectroscopy inan optical cryostat. RIKEN Accel Prog Rep 53, (2019).

Nishimura M, Imamura K, Takamine A, Tsubura K, Gladkov A, Takeuchi Y, Doi M, Yamamoto T, Tajima M, Asakawa T, Sasaki Y, Doi K, Nishibata KH, Ichikawa Y, Ueno H, Matsuo Y: Stopping

position widthmeasurement of high-energeti Rb ion beams in liquid nitrogen. RIKEN Accel Prog Rep 53, (2019).

Doi M, Imamura K, Takamine A, Takeuchi Y, Yamamoto T, Ueno H, Matsuo Y: Baseline correction system for precision measurement of the typerfine structure of Rb atoms in superfluid helium. RIKEN Accel Prog REP 53, (2019).

Yamamoto T, Imamura K, Takamine A, Kobayashi W, Takeuchi Y, Doi M, Ueno H, Matsuo Y: Simultaneous cluster dissociation and optical pumping of Ag in superfluid helium using asingle UV laser. RIKEN Accel Prog Rep 53, (2019).

(19H426)

松本謙一郎, 乳井美奈子, 上野恵美, 小川幸大, 中西郁夫: 炭素イオン線による水相における活性炭酸素種の生成. Radioisotopes 68, 681-91, (2019).

学位論文 (Theses)

(以前の未掲載分も収録)

(17J128)

近藤梨加: The combination effect of radiation and Pitavastatin for metastatic potential on breast cancer. 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2020).

高橋美智子: Evaluation of cell invasion effect of linear energy transfer (LET). 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2020).

神上園晃生: Comparison of the cell killing effect of carbon ion and photon beam in the human normal cell. 卒業研究, 大阪大学 (2020).

(19J298)

川崎桃子, 高井伸彦: 微小重力及び電離放射線の複合効果におけるラットの行動及び神経伝達物質の変化について. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2019).

小堀華奈, 高井伸彦: 癌細胞におけるグルタミン酸シグナル伝達に及ぼす低酸素誘導因子の影響. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2019).

高橋知弘, 高井伸彦: 放射線誘発による海馬の血管損傷指標は晩発性の神経認知機能障害を予測する. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2019).

(17J328)

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. 博士論文, 筑波大学大学院人間総合科学研究科 (2018).

- (19J419)
Yu H: 抗酸化剤ルチンによる放射線防護基礎過程の研究. 博士論文、東京大学大学院工学系研究科 (2020).
永井菜月: 防護剤フリーな条件での DNA への放射線の直接作用とその線質効果の研究. 修士論文、東京大学大学院工学系研究科 (2019).
- (18J427)
Chacon A: Dose Quantification and Enhancement in Particle Therapy. PhD thesis, University of Wollongong Australia (2020).
- (18J428)
Bolsa M: Oxygen effect in medical ion beam radiation combined with nanoparticles. Thesis, Defense Orsay (2017).
- (18J487)
北舛海斗: DNA にトラップされたトポイソメラーゼ 2 の修復におけるチロシル DNA ホスホジエステラーゼ 2 の関与. 卒業研究、広島大学理学部 (2019).
- (18J505)
三柴瞳: 重イオンビーム照射による Ni 過剰耐性シロイヌナズナの作出. 卒業研究、宇都宮大学農学部 (2020).
- (19H005)
辰本隆太: 気体電子増幅シンチレーションを利用したがん治療粒子線のイメージングと線量分布計測に関する研究. 修士論文、九州大学大学院工学部 (2019).
相馬陽平: 炭素線治療後の二次がんリスク予測システムにおけるビームモデリングと実験的検証. 卒業研究、東邦大学理学部 (2019).
- (18H093)
坂上護: $^{21-28}\text{Na}$, $^{22-30}\text{Mg}$ の荷電変化断面積に関する研究. 修士論文、埼玉大学理工学研究科物理機能系専攻 (2020).
横田健次郎: GAGG:Ce シンチレーション検出器の性能試験. 修士論文、埼玉大学理工学研究科物理機能系専攻 (2020).
若林諒: 中性子過剰窒素同位体 $^{17,18,19}\text{N}$ の反応断面積と密度分布. 修士論文、大阪大学理学研究科物理学専攻 (2020).
富田瑞樹: Sc 同位体の荷電変化断面積測定と陽子蒸発モデル. 修士論文、新潟大学自然科学研究科物理学専攻 (2020).
茂住圭一: ^{12}Be の陽子標的に対する反応断面積測定と密度分布. 修士論文、新潟大学自然科学研究科物理学専攻 (2020).
山口滉太: ^{16}N の基底状態・アイソマーの相互作用断面積測定. 修士論文、新潟大学自然科学研究科物理学専攻 (2020).
沖本直哉: ^{16}N アイソマー状態の中性子剥離断面積. 卒業研究、大阪大学理学部物理学科 (2020).
福留美樹: ^{16}N の 1 中性子剥離反応による ^{15}N の運動量分布. 卒業研究、大阪大学理学部物理学科 (2020).
草薙瑛梨: 荷電変化断面積に見る陽子蒸発反応におけるクーロン障壁の効果. 卒業研究、新潟大学理学部物理学科 (2020).
野田真理奈: Na, Mg 同位体の荷電変化断面積測定と中性子スキン厚の導出. 卒業研究、新潟大学理学部物理学科 (2020).
- (17H138)
東和樹: 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. 修士論文、神戸大学大学院海事科学研究科 (2020).
大谷拓也: PADC 検出器中の放射線感受領域に見られる多段階損傷形過程の検討. 修士論文、神戸大学大学院海事科学研究科 (2020).
酒井盛寿: 局所線量分布の現代的更新とポリアミド薄膜中イオントラックの構造分析. 修士論文、神戸大学大学院海事科学研究科 (2020).
- (18H157)
佐藤智仁: 種々の模擬宇宙環境におけるアミノ酸前駆体の安定性. 修士論文、横浜国立大学大学院理工学部 (2020).
倉本想士: 模擬星間物質への粒子線照射により生成したアミノ酸前駆体のキャラクタリゼーション. 修士論文、横浜国立大学大学院理工学部 (2020).
- (18H212)
佐伯加奈: 超微粒子原子核乾板 NIT 中における飛跡形成エネルギー閾値の阻止能依存性評価. 修士論文、東邦大学大学院理学研究科 (2020).
- (17H238)
吉和真澄: フッ化カルシウムに注入した ^{57}Fe 原子のインビーム・メスバウアースペクトル. 卒業論文、電気通信大学情報理工学域 III 類 (2020).
- (18H252)
Ham C: Detection of neutrons from low to high energies by use of a gas detector, a solid-state detector and scintillators. PhD thesis, Department of Energy Science, Sungkyunkwan University (2019).
出口大貴: 290 MeV/u Xe 入射中性子生成二重微分断面積および二重微分収率の測定. 卒業研究、広島大学工学部 1 類 (2020).
- (18H262)
高橋歩夢: 鉄系超伝導体における柱状欠陥の配置とピーク効果の関係. 修士論文、東京大学大学院工学系研究科 物理工学専攻
陶山正裕: 積層コーテッドコンダクターを用いた強磁場マグネット. 卒業研究、東京大学大学院工学系研究科 (2020).

(18H296)

稲田康人: 稀少 RI リングのためのファイバーシンチレーション検出器の開発. 修士論文、埼玉大学理工学研究科 (2020).

細井駿: 稀少 RI リングのための薄膜を利用した位置検出器の開発. 修士論文、埼玉大学理工学研究科 (2020).

横田健次郎: GAGG:Ce シンチレーション検出器の性能試験. 修士論文、埼玉大学理工学研究科 (2020).*

Crane R : Development of a Thin Large area Position Sensitive Detector for use in Ultra-High Vacuum. Master thesis, University of Surrey (2019).

(18H301)

佐藤方実: 鉄水素化合物における Fe 原子の化学状態. 修士論文、電気通信大学大学院情報理工学研究科基盤理工学専攻 (2019).

(18H349)

山本紗矢: 気球搭載型原子核乾板望遠鏡及び減感原子核乳剤を用いた宇宙ガンマ線検出と宇宙線原子核の同定に関する研究. 博士論文、岡山理科大学大学院理学研究科 (2020).

清水孝: 固体飛跡検出器および HIMAC 重粒子ビームを用いた宇宙線原子核核種の同定. 修士論文、岡山理科大学大学院理学研究科修士課程総合理学専攻 (2019).

(16H350)

吉田和人: 100MeV/u ^{12}C ビーム入射重イオン生成二重微分断面積の測定. 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 (2020).

山田瑞貴: 100 MeV/u α 粒子入射荷電粒子生成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 (2020).

(19H376)

Inozemtsev KO: The development of the method for separate measurement of long-range and short-range particles of space radiation employing etched track detectors. Ph.D. Thesis [in Russian], Inst. Biomedical Problems of RAS, Moscow (2019).

(17H380)

奥村寛之: Ar ビーム から生成される破碎片 ^{39}Cl の角度分布. 卒業研究、高知工科大学環境理工学群 (2020).

(17H387)

浅井孝文: 原子核乾板を用いたサブ GeV 級レーザー加速陽子線エネルギースペクトロメータの開発. 修士論文、神戸大学大学院海事科学研究科 (2020).

坂本溪太: 固体飛跡検出器 CR-39 を用いた水素クラスターから発生するレーザー加速陽子線

のエネルギースペクトル計測. 修士論文、神戸大学大学院海事科学研究科 (2020).

清水和輝: トムソンパラボラを用いたレーザー加速陽子線エネルギースペクトルの水素クラスターサイズ依存性評価. 修士論文、神戸大学大学院海事科学研究科 (2020).

(18H398)

小池政宗: 効果的な宇宙放射線防護のための CR-39 固体飛跡検出器を用いた遮蔽効果の検証. 卒業研究、東邦大学理学部 (2020 年).

(19H407)

望月杏莉: 重粒子線がん治療への蛍光ゲル線量計の適用~放射線誘起反応の制御~. 修士論文、北里大学理学部科学科(2019)

磯村りお: フリッケゲル線量計を用いた水の高 LET 放射線分解反応の評価. 卒業研究、(2019).

(19H419)

螺良健太: 光学用クライオスタットにおけるレーザー分光法へ向けたビーム広がり の検証. 卒業研究、法政大学理工学部 (2020).

西村昌輝: 液体窒素環境下における高速 Rb イオンビームの停止位置制御. 卒業研究、法政大学理工学部 (2020).

土居三瑠: 観測原子数補正システムを用いた超流動ヘリウム中 Rb 原子における超微細構造間隔の測定.卒業研究、法政大学理工学部 (2020).

山本匠: 超流動ヘリウム中 $^{107,109}\text{Ag}$ 原子の超微細構造間隔測定へ向けた DPSS レーザーの導入. 卒業研究、法政大学理工学部 (2020).

学会賞 (Awards, etc.)

(18J129)

大森さくら: 広島大学大学院医歯薬保健学研究科修士論文優秀発表賞、広島大学 (2019).

大森さくら: 若手優秀講演賞、第 56 回アイソトープ・放射線研究発表会 (2019).

大森さくら: 令和元年度第 1 回埼玉大学学生表彰 (難治性がん細胞に対する重粒子線の有効性検証に関する研究活動を評価)、埼玉大学 (2019).

プレス発表 (Press Release)

(18J129)

大森さくら: 「平成 30 年度 国立大学法人広島大学大学院医歯薬保健学研究科修士論文優秀発表賞

を受賞しました」、
<https://www.qst.go.jp/site/qms/29420.html>、QST ホームページ ニュース (2019).
大森さくら:「第 56 回アイソトープ・放射線研究発表会で若手優秀講演賞を受賞しました」、
<https://www.qst.go.jp/site/qms/29416.html>、QST ホームページ ニュース (2019).
大森さくら:「令和元年度第 1 回埼玉大学学生表彰で表彰されました」、
<https://www.qst.go.jp/site/qms/35733.html>、QST ホームページ ニュース、(2019).
大森さくら:「令和元年度第 1 回学生表彰を挙一行―優れた学術研究・課外活動の成果を称えて―」
(受賞者代表挨拶)、
http://www.saitama-u.ac.jp/news_archives/2019-1107-0942-9.html、埼玉大学ホームページ ニュース、(2019).

2019 年度共同利用課題一覧
List of Proposals in 2019

2019 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

治療・診断班

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
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
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
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
19L116	伊川裕明	伊川裕明	頭頸部がん重粒子線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究
19L117	粕谷吾朗	粕谷吾朗	肝細胞癌に対する炭素イオン線照射を複数回治療後の副作用と治療効果に関する研究
19L118	小藤昌志	小藤昌志	頭頸部粘膜悪性黒色腫に対する最適な照射野、線量設定に関する研究

(7 課題)

2019 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

生物班

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
18J104	ヴァレス・ギ ヨーム VARES, Guillaume	中島徹夫	"Characterizing and Targeting Cancer Stem Cells in Challenging Cancer Models 革新的ながんモデルを用いたがん幹細胞の発生・維持機構解明と新規治療戦略の構築 "
19J114	高橋 豊	下川卓志	免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線照射の併用の最適化
19J116	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	小林亜利沙	Identification of radioresistance biomarkers in lung cancer cells toward ionizing radiation of different LETs
18J126	KIM, Jong-Ki	小久保 年章	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	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
18J133	SPINA, Catherine S.	柿沼志津子	Metronomic carbonimmunotherapy to induce a durable (mCAID) anti-tumor response in solid tumors.
19J134	中島 菜花子	中島 菜花子	炭素線照射による腫瘍免疫応答の解析
19J135	影山 俊一郎	平山亮一	X 線、陽子線、重粒子線を用いた放射線照射後の免疫応答の比較
19J136	SKVORSTOVA, Ira-Ida	平山亮一	Radiation-induced ferroptosis as a tool to combat metastatic breast cancer
19J137	Kim Jong-Ki	小久保 年章	Investigation of heavy ion stimulated Colomb nanoradiator on amyloid protein-magnetite aggregation in neurodegenerative disease
19J138	崔 星	崔 星	炭素線照射と薬剤併用による癌細胞殺傷機序及び移植腫瘍に対する分子病理学的研究
18J185	野村大成	鵜澤玲子	ヒトがん組織等移植 SCID マウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究
18J201	下川卓志	下川卓志	量子メ斯基盤研究：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
17J265	森田 隆	小久保年章	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
19J298	高井伸彦	鵜澤玲子	重粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析
19J307	KIM, Eun Ho	鵜澤玲子	The identification of miRNA-17 and miR-214 as Carbon-ion radiosensitizer on osteosarcoma
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
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

2019 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
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	HeLa cell line loaded with metabolic radiosensitizers irradiated by carbon ion. Dual aspect of radioenhancer and free radical scavenger
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)
19J338	中島 徹夫	中島 徹夫	ニンニク由来成分、睡眠改善薬の放射線防護効果評価
19J339	HADA, Megumi	平山亮一	Biological effects of mixed beam exposure in Human Fibroblasts
19J340	YOSHIKAWA, Hiroto	藤森 亮	Radiobiological assessment of feline oral squamous cell carcinoma cell lines with different types of radiation
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
19J418	藤森 亮	藤森 亮	重粒子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
19J419	山下真一	平山亮一	重粒子線による DNA 損傷形成における水和水の役割
17J420	SAWAKUCHI, Gabriel O	大澤大輔	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)
19J424	伊藤 敦	平山亮一	DNA シートをを用いた高 LET 粒子線トラック構造のペナンプラ可視化と酸素効果メカニズム研究への応用
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	平山亮一	Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (NCEPT) for Primary and Metastatic Tumour Control
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	プラトー炭素イオン線照射が脂質分子に与える影響

19J432	MOELLER, Ralf	藤森 亮	Response of probiotic microorganisms to heavy ion radiation (PRO-RAD)
19J433	中野敏彰	平山亮一	重粒子線誘発 DNA 損傷の特徴と飛跡末端構造に関する研究
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
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
19J502	西原 昌宏	下川卓志	重粒子線照射による農産物の突然変異育種に関する研究
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
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

(56 課題)

2019 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

物理工学班

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
19H005	米内俊祐	米内俊祐	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
19H028	岩田佳之	岩田佳之	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
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	古場裕介	生体元素からの中性子およびガンマ線生成断面積の測定
18H262	為ヶ井 強	北村 尚	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
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	向井 もも	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
19H315	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
19H319	ROSENFELD, Anatoly B	LEE, Sung Hyun	In-Field and Out-of-Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams
19H320	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及び簡易型 LET 分布測定法に関する研究
19H322	HIRN, Attila	小平 聡	On-ground calibration of silicon detector telescope systems with energetic heavy ion beams
17H335	清水森人	坂間 誠	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	古場裕介	重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定
19H356	越水正典	古場裕介	放射線誘起蛍光体における LET 効果の解析
19H358	RAFFY, Quentin	小平 聡	Molecular Studies of damages on biomolecules under irradiation by accelerated ions

2019 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
17H373	BENTON, Eric R	小平 聡	Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment
17H374	BURMEISTER, Soenke	小平 聡	Space Radiation Dosimetry-Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions
17H376	Shurshakov Vyacheslav	小平 聡	A complex study of passive dosimeters response in wide LET range
17H377	PLOC, Ondrej	小平 聡	CZENDA - The CZEch Experimental Novel Dosimetry Assembly
17H380	百田 佐多生	北川 敦志	中間エネルギーにおける破砕片の角度分布の研究
17H386	Luana de F Nascimento	小平 聡	Radioluminescence studies of Al ₂ O ₃ :C and Mg in hadron beams
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
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 (II)
18H395	PREZADO, Yolanda	平山亮一	Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept
18H396	西畑 洸希	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	北村 尚	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	Gladkov Aleksey	北川 敦志	Precession measurement of the ground-state electromagnetic nuclear moments for ²¹⁰ Pb
19H403	濱田 敏正	吉井 裕	重粒子線治療用ゲル線量計の研究
19H405	錦戸文彦	錦戸文彦	有機単結晶半導体を用いた重粒子線検出器の開発
19H406	島添健次	錦戸文彦	固体電子飛跡追跡ガンマカメラによる可視化研究
19H407	前山拓哉	福田茂一	ナノコンポジットフリックゲル線量計の改良
19H408	稲庭 拓	稲庭 拓	磁気粒子線治療の実現に向けた基礎研究
19H409	牧野高紘	米内俊祐	炭化ケイ素パワー半導体のイオン誘起破壊現象の研究
19H410	中川清子	村上健	有機ハロゲンパーオキシドによるヨウ素酸化反応の重イオン照射効果
19H412	東 俊行	村上健	結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起
19H414	Hajdas Wojciech	北村 尚	Test of The Heavy Ion Telescope of the Radiation Monitor for the ESA LGR space mission
19H416	保田 浩志	水野 秀之	"腫瘍部周辺組織が受ける線量分布の迅速な検証に用いる測定系の研究 開発 R&D of a monitoring system for rapid verification of dose distribution in normal tissues surrounding a tumor"
19H417	Pastorek Adam	小平 聡	The effect of heavy ions bombardment onto primordial biogenic solutions
19H418	郡司 修一	小平 聡	IXPE 衛星搭載用ガスイメージング検出器に対する重粒子耐性の研究

2019 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
19H419	松尾 由賀利	北川 敦志	超流動ヘリウム中原子のレーザー分光 (OROCHI) による核モーメント測定法の開発
19H420	堂園 昌伯	高田 栄一	アイソマー同定のための新しいガンマ線測定手法の開発
19H421	小林 俊雄	高田 栄一	極低物質質量ビームライン位置検出器の開発
19H424	田中 純貴	高田 栄一	Development of (p,p α) reaction spectroscopy station and Xe(p,p α) differential cross section measurement
19H426	上野 恵美	上野 恵美	炭素線が水溶液試料、O/W エマルジョン試料、あるいはリボゾーム懸濁液試料中に生成する活性酸素種の定量とそれによって生じる酸化反応量の評価
19H427	牧野 祐典	牧野 祐典	重粒子線が水溶液中で生成する水素ラジカルの定量

(58 課題)

