



QST-M-32



令和2年度

放医研サイクロトロン利用報告書

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

目 次

1. 放医研サイクロトロン施設	
放医研サイクロトロン施設の運用状況.....	2
放医研サイクロトロン施設のビーム開発および施設整備について	7
2. 核医学研究	
サイクロトロンによる放射性標識薬剤の製造・開発への利用状況	12
3. 物理学・生物学研究	
次世代粒子線治療にむけた核反応可視化技術の開拓	18
高精度陽子線治療のための基盤技術構築に関する研究	22
重粒子によるしきいエネルギー付近の核反応に関する研究	26
RI ビームがん治療のための ISOL 系の開発	29
TLK モデルを用いた陽子線照射での細胞生存率予測	33
Al ₂ O ₃ :Cr 熱蛍光線量計とガラス線量計が 陽子線に対する応答の線質依存性に関する研究.....	36
エッチング型飛跡検出器中に形成されるヒドロキシル基の形成機構	38
超高線量放射線治療 (FLASH) における照射効果の研究	42
Biological Effects of accelerated proton in whole range	45
4. 研究成果一覧	53
5. 令和2年度マシンタイム予定表	69

1. 放医研サイクロトロン施設

放医研サイクロترون施設の運用状況

REPORT ON NIRS CYCLOTRON FACILITY

杉浦 彰則,^{A)} 涌井 崇志,^{A)} 北條 悟,^{A)} 片桐 健,^{A)} 河原 恵子,^{A)} 白井 敏之,^{A)}
岡田 高典,^{B)} 山口 道晴,^{B)} 立川 祐士,^{B)} 神谷 隆,^{B)} 青山 功武,^{B)}
Akinori Sugiura,^{A)} Takashi Wakui,^{A)} Satoru Hojo,^{A)} Ken Katagiri,^{A)} Keiko Kawahara,^{A)}
Toshiyuki Shirai,^{A)} Takanori Okada,^{B)} Michiharu Yamaguchi,^{B)} Yuji Tachikawa,^{B)}
Takashi Kamiya,^{B)} Isamu Aoyama,^{B)}
A) 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 物理工学部
B) 加速器エンジニアリング株式会社
A) QST/NIRS, B) Accelerator Engineering Corporation, Ltd.

概要

放射線医学総合研究所(放医研) サイクロترون施設の特徴は、所内での活発な分子プローブ開発、その所内外での利用と供給のために、マシンタイムの多くの割合が放射性同位元素の生産に利用されることである。放医研サイクロترون施設は、2 台のサイクロترونを含む施設の運用・管理を本年度も順調に進めてきた。本年度は新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言の影響により、大型サイクロترونの総運転時間は昨年度より約 10%少ない 1539 時間であった。有償ビーム提供に利用される運転時間は昨年度の倍となり 312 時間であった。小型サイクロترونの総運転時間も新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言の影響により、昨年度より約 20%少ない 1232 時間であった。以下にこれらの詳細を示す。

1. はじめに

放射線医学総合研究所(放医研) は大型、小型の 2 台のサイクロترونにより、核医学、物理学、生物学分野における基礎科学・応用研究のために、様々なイオンビームの供給を行ってきた[1]。特に、所内での活発な分子プローブ開発、その所内外での利用と供給のために、マシンタイムの多くの割合が放射性同位元素の生産に利用されることが放医研サイクロترون施設の特徴である。図 1 に放医研サイクロترون施設のサイクロترون、ビームトランスポート、照射ポートを示す。大型サイクロترون(Thomson-CSF 社製 930 型 AVF サイクロترون) は、1974 年に日本初の医療用のサイクロترونとして建設されたものである。すでに運転開始から 46 年が経過しており、スタッフの保守・管理により現在でも順調に運転が行えている。

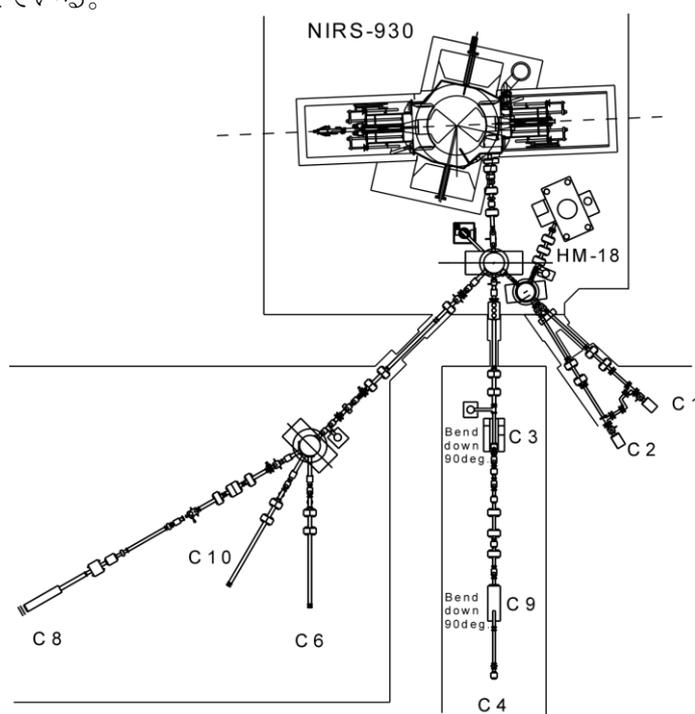


図 1. 放医研サイクロترون施設

この大型サイクロトロンは、陽子、重陽子のみならず、ヘリウムイオン、炭素イオン、窒素イオン、酸素イオン、ネオンイオン等、多種多様なイオンビームの供給が可能である。もう一つの小型サイクロトロンは、PET 薬剤に用いる放射性核種の生産を目的として 1994 年に導入されたものであり、陽子、重陽子のみ供給が可能である。これらの加速器からは、合計 8 つの照射ポート(C1, C2, C3, C4, C6, C8, C9, C10) へとイオンビームが供給されている。C1, C2 は、主に小型サイクロトロンからの陽子ビームが供給される照射ポートであり、PET 薬剤用の放射性核種(^{11}C , ^{13}N , ^{18}F) の製造にのみ用いられる。C3, C4, C9 は大型サイクロトロンからのビームが供給される照射ポートであり、医療用の多種多様な放射性核種の製造に用いられている。C6, C8, C10 も同様に、大型サイクロトロンからのビームが供給される照射ポートであり、物理学・生物学分野の実験や有償ビーム提供による耐放射性試験に用いられる。本年度の大型サイクロトロンの総運転時間は昨年度(1688 時間)より約 10%少ない 1539 時間であった。4/7～5/25 に千葉県で新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言(以下緊急事態宣言)が発出され、この期間の大型サイクロトロンの利用はほとんど中止となったことが影響している。運転時間の増加が目立ったのは、有償ビーム提供であり、本年度(312 時間)は昨年度(163 時間)[2] に比べて 91%程増加した。この要因の一つとして、新型コロナウイルスの影響により海外でのビーム照射が行いにくくなったことから増加したことが考えられる。故障等による停止時間は昨年度(21 時間)より約 70%少ない 6 時間に抑えられており、安定したビームの供給が行われた。小型サイクロトロンの総運転時間も緊急事態宣言の影響により昨年度(1547 時間)より約 20%少ない 1232 時間であった。以下に本年度における放医研サイクロトロン施設の運用に関する記録をまとめる。

2. 大型サイクロトロンの運用の記録

2-1. 運転時間

本年度は、下記の通りに大型サイクロトロンを運用した。

- ・ マシントイム 第 I 期: 3/30-9/11、第 II 期: 9/28-3/12
- ・ 長期メンテナンス期間 9/14-9/25、3/15-3/26
- ・ 全運転日数 第 I 期 105 日、第 II 期 129 日、合計 234 日
- ・ 土曜日の運転日数 第 I 期 6 日、第 II 期 10 日、合計 16 日
- ・ 運転時間 8:30-17:00、ユーザーの要望により 19:00 まで延長の場合有り

本年度における、大型サイクロトロンから供給されるビームの利用用途とその時間、割合を示したものを表 1 に示す。イオンビームの利用の用途は、ユーザーの利用目的に沿って、表 1 の(1)-(4)に分けられる。(1) は診断用 治療用の放射性薬剤開発のために、様々な放射性核種の製造を行うものである。(2) は基礎的な物理学実験(原子物理分野、原子核分野、検出器開発分野等)を行うものや、基礎的な生物学実験(放射線生物学分野、細胞照射実験等)を行うものである。これらは放医研の職員だけでなく、外部研究機関のユーザーによっても実施される。ユーザーは、得られた成果の報告書を提出し、無償にてビームを利用できる。(3) は成果の公表を控えたいユーザーを対象にしたもので、成果報告書の提出の必要は無く、有償にてビームを利用できる。ユーザーは、主に外部研究機関、一般企業の研究者 技術者である。(4) は、当施設のスタッフが、供給ビームの高強度化 安定化のために、ビームスタディ 調整を行うものである。運転時間として最も多いのは、(1) の核医学研究であり、その割合は約半分を占める。二番目に多いのは、(3) の有償ビーム提供である。昨年度は 163 時間で全体の 10%であったが、本年度は要求マシントイム数の増加のために、149 時間増えて全体の 20%を占めるまでに増加した。この要因の一つとして、新型コロナウイルスの影響により海外でのビーム照射が行いにくくなったことから増加したことが考えられる。

表 1. ビーム利用用途毎の運転時間、及びその割合

ビーム利用用途	運転時間 (h)	割合 (%)
(1) 核医学研究	731	47.5
(2) 物理学・生物学研究	246	15.9
(3) 有償ビーム提供	312	20.3
(4) ビーム開発	250	16.3
計	1539	100.0

表 2. 大型サイクロトロンから供給されたイオンビームとその運転時間

イオン種	運転時間 (h)	割合 (%)	エネルギー (MeV)	運転時間 (h)	割合 (%)
陽子	932	60.5	18	28	1.8
			25	4	0.3
			30	313	20.3
			40	13	0.8
			45	55	3.6
			50	60	3.9
			60	43	2.8
			70	403	26.2
水素分子イオン	287	18.7	80	13	0.8
			24	145	9.4
			24.5	24	1.6
ヘリウムイオン	254	16.5	34	118	7.7
			33.5	42	2.7
			34	190	12.4
窒素イオン	30	2.0	75	22	1.4
酸素イオン	16	1.0	150	30	2.0
ネオンイオン	20	1.3	190	16	1.0
計	1539	100	75	20	1.3
				1539	100

表 3. 核医学研究のために大型サイクロトロンから供給されたビームとその運転時間、及びそれにより生産された主たる放射性核種

イオン種	運転時間 (h)	割合 (%)	エネルギー (MeV)	運転時間 (h)	割合 (%)	生産された核種
陽子	279	38.2	18	7	1.0	^{11}C , ^{13}N
			30	225	30.8	^{191}Pt
			45	3	0.4	
			50	26	3.5	^{111}Au
			60	18	2.5	^{67}Cu
水素分子イオン	210	28.7	24	109	14.9	^{64}Cu
			24.5	27	3.3	^{89}Zr
			34	77	10.5	^{225}Ac
ヘリウムイオン	242	33.1	33.5	33	4.5	^{211}At
			34	190	26.0	^{211}At , ^{74}As
			75	19	2.6	^{28}Mg
計	731	100		731	100	

昨年度二番目に多かった(2)の物理学・生物学研究は、昨年度の388時間から大幅に減少し246時間となった。ビーム開発で利用された時間は、昨年度の274時間と同程度の250時間であった。以上を含めた大型サイクロトロンの総運転時間は1539時間であった。

表2に、大型サイクロトロンから供給されたイオンビームとその運転時間、割合を示す。この表中の運転時間は、表1の用途(1)-(4)の全てを勘定に入れたものである。運転時間のうち半分以上が陽子ビームの供給に使われている。そのなかでも割合が大きいのは、物理学・生物学研究、有償提供にてよく用いられる70-MeVの陽子ビームである。続いて運転時間の割合が大きいのは、主に核医学研究で使用され、物理学・生物学研究、有償提供でも使われる30-MeVの陽子ビームである。

ビーム利用用途ごとの記録は下記の通りである：

● 核医学研究

表3に核医学研究のために供給されたビームとその運転時間を示す。本年度最も多く供給されたイオンビームは、38.2%を占める陽子ビームであり、標的アイソトープ治療用薬剤開発に用いられるオージェ電子放出核種である ^{191}Pt の生産のために主に供給された。続いては供給時間が長いのはヘリウムイオンビームであり、 α 線放出核種の ^{211}At の生産のために主に供給された。核医学研究に利用された運転時間は、昨年度(862時間)より16%少ない731時間であった。4/7～5/25の緊急事態宣言時に大型サイクロトロンの利用はほとんど中止となったことが影響している。

表 4. 実施された物理学・生物学研究の課題。各課題の詳細については本利用報告書を参照のこと。

	課題名	イオンビーム
物理学・ 生物学研究	次世代粒子線治療にむけた核反応可視化技術の開拓	70-MeV proton
	高精度陽子線治療のための基盤技術構築に関する研究	25, 40, 50-MeV proton
	重粒子によるしきいエネルギー付近の核反応に関する研究	190-MeV ¹⁶ O, 150-MeV ¹⁴ N
	RI ビームがん治療のための ISOL 系の開発	18-MeV proton
	TLK モデルを用いた陽子線照射での細胞生存率予測	70-MeV proton
	板状熱蛍光線量計の線質依存性に関する研究	70-MeV proton
	エッチング型飛跡検出器中に形成されるヒドロキシル基の形成機構	70-MeV proton
	超高線量放射線治療 (FLASH) における照射効果の研究	30, 60-MeV proton
	Biological Effects of accelerated proton in whole range	70-MeV proton

表 5. 有償ビーム提供にて大型サイクロトロンから供給されたビームとその運転時間

イオン種	運転時間 (h)	割合 (%)	エネルギー (MeV)	運転時間 (h)	割合 (%)
陽子	312	100	30	24	7.7
			50	20	6.4
			70	268	85.9
計	312	100		312	100

表 6. ビーム開発にて大型サイクロトロンから供給されたビームとその運転時間

イオン種	運転時間 (h)	割合 (%)	エネルギー (MeV)	運転時間 (h)	割合 (%)
陽子	115	46.0	30	20	8.0
			45	52	20.8
			50	6	2.4
			60	8	3.2
			70	16	6.4
			80	13	5.2
水素分子イオン	77	30.8	24	36	14.4
			34	41	16.4
ヘリウムイオン	11	4.4	33.5	8	3.2
			75	3	1.2
窒素イオン	20	8.0	150	20	8.0
酸素イオン	8	3.2	190	8	3.2
ネオンイオン	19	7.6	75	19	7.6
計	250	100		250	100

● 物理学・生物学研究

表 4 に本年度実施に実施された物理学・生物学研究の課題を示す。本年度は、9 課題についてビームの供給が行われた。本年度は全運転時間の 15.9% が物理学・生物学研究で利用された。昨年度の供給時間(388 時間)より 37% 少ない 246 時間であった。

● 有償ビーム提供

表 5 に、本年度実施された有償ビーム提供にて、供給されたビームとそのための運転時間を示す。本年度最も多く供給されたイオンビームは、70-MeV 陽子で、85.9% もの時間が供給で利用されている。有償ビーム提供に利用された運転時間は、昨年度の供給時間(163 時間)より 91% 多い 312 時間であった。この要因の一つとして、新型コロナウイルスの影響により海外でのビーム照射が行いにくくなったことから増加したことが考えられる。

表 7. 故障等による大型サイクロトロン の停止時間、及びその原因

停止の原因	停止時間 (h)	割合 (%)	全運転時間に占める割合 (%)
電源系	2	33.3	0.1
RF アンプ系	1	16.7	<0.1
施設系	1	16.7	<0.1
制御系	1	16.7	<0.1
冷却水系	<1	16.6	<0.1
計	6	100	0.4

表 8. 小型サイクロトロンに関するビーム利用用途別の運転時間、及びその割合

ビーム利用用途	運転時間 (h)	割合 (%)	イオンビーム	運転時間 (h)	割合 (%)
核医学研究	1194	96.9	18-MeV 陽子	1160	94.2
			9-MeV 重陽子	52	20.8
ビーム開発	38	3.1		38	3.1
計	1232	100		1232	100

表 9. 故障等による小型サイクロトロン の停止時間、及びその原因

停止の原因	停止時間 (h)	割合 (%)	全運転時間に占める割合 (%)
ターゲット系	4	88.9	0.3
制御系	<1	11.1	0.1
計	5	100	0.4

- ビーム開発

表 6 に、ビーム開発のために供給されたビームとその運転時間を示す。運転時間は 250 時間であり、昨年度(274 時間)と同程度であった。運転時間として最も多いのは 45-MeV 陽子で、核医学研究よりビーム供給の依頼があり、本年度から新たに開発して供給したビームエネルギーである。本年度新たに開発したビームエネルギーの詳細は、本誌 pp. 8 放医研サイクロトロン施設の運転状況および整備等について[3]を参照。

2-2. 故障等による供給の停止[4]

本年度、故障等によって生じた大型サイクロトロン の停止時間及びその原因を表 7 に示す。本年度の停止時間は 6 時間であり、昨年度(21 時間)よりも約 70%少なかった、本年度は一回あたりの停止時間が 2 時間を超えるトラブルはなく、安定した運転が行われた。

3. 小型サイクロトロン の運用

小型サイクロトロンは陽子と重陽子を供給し、PET 薬剤に用いる放射性薬剤(^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F) の生産のために用いられている。小型サイクロトロンに関するビーム利用用途別の運転時間、その割合を表 8 に示す。総運転時間のうち、3.1%はビーム開発に使用され、残りの 96.9%は核医学研究のために使用された。総運転時間は 1232 時間であり、昨年度(1547 時間)より約 20%少なくなった。4/7~5/25 の緊急事態宣言中は小型サイクロトロン の利用もほとんど中止となったことが影響している。表 9 に故障等による小型サイクロトロン の停止時間、及びその原因を示す。ユーザー側のターゲット真空フイルが破れたため、加速箱にターゲット冷却用のエアが突入した。加速箱の真空度が悪化したため、再度ビーム供給が可能となるまで 4 時間かかった。この真空度悪化以外には目立った故障は生じることなく、安定した運転・供給が行われた。

参考文献

- [1] T. Honma et al., Proceedings of 18th Int. Conf. on Cyclotrons and their Applications, Giardini Naxos, Italy, 2007, pp. 137.
- [2] 片桐 他, 令和元年度放医研サイクロトロン利用報告書, QST-M-27, 2020, pp. 3
- [3] 北條 他, 放医研サイクロトロン施設のビーム開発および施設整備について, 本誌, pp. 8
- [4] S. Hojo et al., the 18th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan, August 9–12, 2021 (submitted).

放医研サイクロトロン施設のビーム開発および施設整備について

State of the NIRS Cyclotrons

北條 悟^A、涌井 崇志^A、片桐 健^A、杉浦 彰則^A、
岡田 高典^B、山口道晴^B、白井 敏之^A

Satoru Hojo^A, Takashi Wakui^A, Ken Katagiri^A, Akinori Sugiura^A,
Takanori Okada^B, Michiharu Yamaguchi^B, and Toshiyuki Shirai^A

^A 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 物理工学部

^B 加速器エンジニアリング株式会社

概要

放医研のサイクロトロン施設には、2台のサイクロトロンが設置されている。1台は、1974年に運転開始をした大型サイクロトロン（NIRS-930）で、もう1台は、1994年よりPET診断薬の製造を専門に行っている小型サイクロトロン（HM-18）である。2台のサイクロトロンを含め、サイクロトロン施設では老朽化が進むなかで、各所修繕を繰り返しながら運転を続けている[1]。

本年度の新たなビームエネルギーとしては、45 MeV 陽子、190 MeV 酸素、150 MeV 窒素のビーム供給の依頼がありビーム開発を行った。また、1秒以下の短時間での照射要求があり、入射ラインの既設の高圧電極によるビームのパルス化を行った。そのほか、施設設備における不具合に対する対処等を行ったので、これらについて報告を行う。

1. ビーム開発

本年度のビーム開発としては、34 MeV 水素分子、45 MeV 陽子、190 MeV(11.9 MeV/u) 酸素、および、150 MeV(10.7 MeV/u) 窒素のビーム要求があり、ビーム開発を行った。

RI製造用にビームとして、34 MeV 水素分子と45 MeV 陽子の要求が出された。それぞれ要求されるターゲットでのビーム電流値は、5 μA と10 μA であった。さらに、34 MeV 水素分子のビームは、エネルギーの確度を ± 0.2 MeVの要求があった。代表的な加速半径と磁場から計算した加速周波数を用いて、加速および取出し調整を行った。取り出したビームのエネルギー測定を行った結果35.3 MeVと高めであった為、加速周波数を変更して取り出しエネルギーの調整を行った。調整後のエネルギー測定値は33.9 MeVで、要求範囲内のエネルギーとすることができた。ビーム電流についても、取り出し効率も88%と良い為要求されている10 μA のビーム電流で供給を行うことができた。また、45 MeV 陽子についても、同様にエネルギーの調整を行い、測定の結果45.1 MeVであった。取出し効率が57%で取出しビーム電流は、5.5 μA 確認することができた。今後、供給を行っていく予定である。

「重粒子によるしきいエネルギー付近の核反応に関する研究」[2]において、190 MeV 酸素と、150 MeV 窒素のビーム要求が出された。要求されるターゲット位置での最大電流値は、500 nA と300 nAで、ビームサイズは、 $\phi 10$ mm以下で、さらにフルストリップされたビームとの要求であった。サイクロトロンでは同じエネルギーまで加速する場合、価数が高いイオンの方がサイクロトロンの磁場強度を下げるができる。一方、価数の低いイオンの方がイオン源から取り出されるビーム電流値は高い値が得られる。この双方の兼ね合いから、酸素、窒素ともに6価で加速することとした。ユーザーからの要求はフルストリップされたイオンのビームのため、取り出し後にカーボンフォイルを用いて荷電変換を行うこととした。調整の結果、サイクロトロンからの取出し効率は34%で、荷電変換後サイクロトロンからの取出し後のビーム電流値は酸素は840 nAで、窒素は375 nAであった。しかしながら、ターゲット位置でのビームスポットの要求サイズを $\phi 10$ mm以下に小さくするためには、輸送中にビームサイズを制限する必要があり、輸送効率を悪くせざるを得なかった。その結果、190 MeV 酸素では、要求電流値の500 nAに対して350 nA、150 MeV 窒素では、300 nAに対し200 nAで供給することとなった。必要な積算量となるように予定していた照射時間を延長しての実験実施となった。また、エネルギー測定の結果、酸素は189.3 MeV、窒素は152.2 MeVであった。

今後、さらに高いビーム電流で供給を行う場合は、サイクロからの取出し効率の改善やイオン源からのビーム電流の増強が必要である。

2. ビームのパルス化

「超高線量率放射線治療（FLASH）における照射効果の研究」[3]において、1 msec以下の短い照射時間でのビーム照射要求があった。これまで、短い時間の照射においては、クイックシャッターを用いていた。クイックシャッターは、回転式ビームシャッターで、一般的な直動挿入式ビームシャッター

一より速くビームを停止することができる。数秒間の照射において、ビームシャッターの駆動速度による時間差を少なくするために導入されたシャッターである。まずは、このクイックシャッターを用いて最も短くできるビーム照射テストを行った。ビームのモニターには、ファラデーカップの電流値でモニターを行った。その結果を図1に示す。上段水色の波形はクイックシャッターのゲートパルスで、下段黄色波形がビーム電流である。ゲートパルス幅は150 msecで、ビーム出力の半値幅は146 msecであった。しかしながら、100 msecではほとんどビームが照射できないことが分かった。

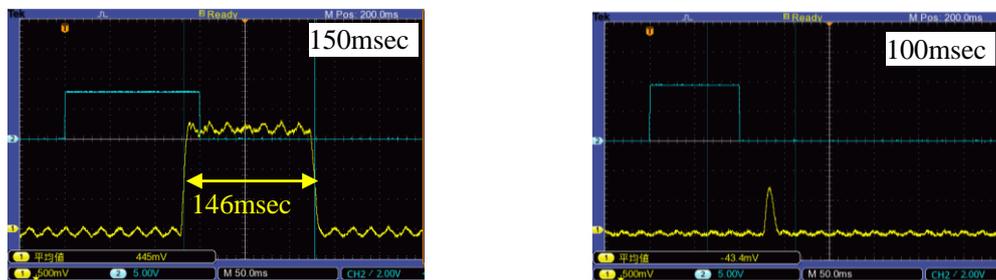


図1. クイックシャッターでのビームテスト結果
 (上段水色：クイックシャッター用ゲートパルス 下段黄色：ビーム電流)
 Puls 幅 150 msec 設定ではビーム電流の時間幅は、半値幅で146msecであった。
 Puls 幅 100 msec 設定では、ほとんどビームが照射できていない。

クイックシャッターでは、150 msecが最短で、より高い線量率での照射比較を行うためには、さらに1/1000程度の短い時間での照射が要求された。そのため、低エネルギーの入射ラインにおいて、高電圧キックによるビームのパルス化を行った。高電圧キック用の電極には、低エネルギーの入射ラインに使用していない静電四重極電極があったため、これを用いた。双曲線形状の電極であったが、ビームライン中心で斜め方向にビームを偏向するように上側と右側の電極に電圧を印加して使用した。印加する電圧のパルス化には高電圧高速スイッチ (BEHLKE HTS201-03-GSM Rise time <20 nsec) を用いて行った。

ビームテストは60 MeV陽子のビームを用いて行った。ビームのモニターは、ファラデーカップの電流検出では時定数が大きく間に合わないため、速い時間でのモニタリングが可能な誘導電荷型の位相プローブを用いた。パルス幅100 μsecでサイクロ内部のビーム強度は14 μAで、設定電圧1kV時のビームテスト結果を図2に示す。CH1(上側黄色の波形)が位相プローブのビーム検出波形で、CH2(下側緑色の波形)が設定ゲートパルスである。立ち上がり、立ち下がりは、それぞれ10 μsec以下で、速いビームのON-OFFができていることが確認できた。これにより、前述の研究におけるマシンタイムにて、100 μsecの短い単パルスによる供給を行うことができています。

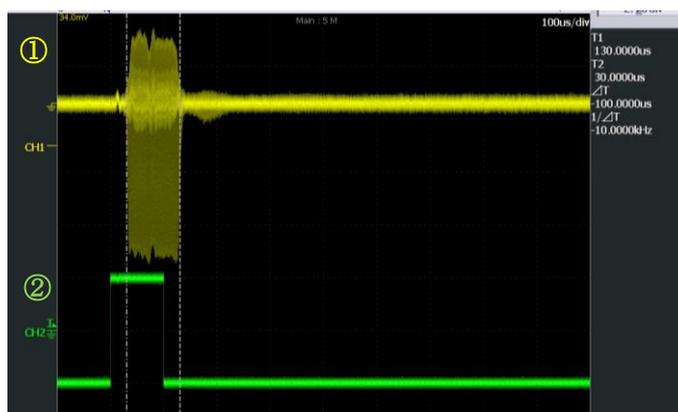


図2. パルスビーム計測結果
 ①上側黄色：位相プローブによるビーム波形(カーソル間100 μsec)
 ②下側緑色：ゲートパルス：100 μsec

3. 施設整備

その他、施設整備としては、ビーム輸送系真空排気装置の更新や、電動遮蔽扉の修理、照明器具の更新等を行った。

ビーム輸送系には、20台程度の真空排気装置が使われており、30年以上稼働を続けているシステ

ムもあり順次更新を行っている。排気ポンプは、500 L/sec 程度のターボポンプを使用している。今回更新した排気装置は、サイクロトロンを取り出し直後の輸送ラインに設置されているものである。サイクロトロン本体や、振り分けマグネットにも近いため磁場の影響や取出し調整用のビームシャッターからの放射線の影響が懸念されるため、磁気浮上タイプではなくベアリングタイプのものを用いている。

電動遮蔽扉においては、2 台で不具合が生じ修理対応を行った。1 台では、シャフトと軸受の固定に緩みが生じ、電磁ブレーキが動作不良となってしまう電動駆動ができなくなってしまった。交換部品を調達するまでの間、ブレーキを解除して電動駆動を行い、停止位置付近では手動駆動にて対応した。もう 1 台では、駆動制御ケーブルの固定が経年劣化により外れて、駆動の際に躯体に引っ掛かりコネクタを破損し断線する事例が生じた。同様のケーブル固定がある扉については、点検を実施した。

サイクロトロン本体室及び汎用照射室において、天井吊り照明には水銀灯を用いており、水俣条約に伴い水銀灯は製造中止となったため、更新を行った。また、老朽化により半数近くがランプ交換を行っても点灯不良の状態となっていた。併せて壁面照明の蛍光灯やコンセント系統においても絶縁不良などにより使用不可な箇所があったため、配電盤を含め更新作業を実施した。

参考文献

- [1] 杉浦 他, 放医研サイクロトロン施設の運用状況, 本誌, pp. 8
- [2] 八島 他, 重粒子によるしきいエネルギー付近の核反応に関する研究, 本誌, pp. 26
- [3] 小平 他, 超高線量率放射線治療 (FLASH) における照射効果の研究, 本誌, pp. 42

2. 核医学研究

サイクロトロンによる放射性標識薬剤の製造・開発への利用状況

Production and Development of Radiopharmaceuticals Using Cyclotron in 2020

鈴木 寿、武井 誠、橋本 裕輝、峯岸 克行、栗原 雄祐、小川 政直、大久保 崇之、塚越 海渡、念垣 信樹、藤代 智也、嵐 大輔、富樫 隆啓、
堺 俊之、武藤 正敏、永津 弘太郎、河村 和紀、張 明栄

Hisashi Suzuki, Makoto Takei, Hiroki Hashimoto, Katsuyuki Minegishi, Yusuke Kurihara, Masanao Ogawa, Takayuki Ohkubo, Kaito Tsukagoe, Nobuki Nengaki, Tomoya Fujishiro, Daisuke Arashi, Takahiro Togashi, Toshiyuki Sakai, Masatoshi Muto, Kotaro Nagatsu, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 先進核医学基盤研究部

概要

先進核医学基盤研究部では、臨床診断・治療や生体機能の計測に有用な放射性核種標識薬剤の開発、標識薬剤合成に必要な放射性核種の製造及び標識・分析技術の開発研究を行っている。また、新規放射性薬剤を開発し、多種多様な動物モデルを含めた動物実験による薬剤の有効性と前臨床評価、臨床共同研究を実施している。さらに、安全で高品位な標識核種及び診断・治療用の放射性薬剤を製造し、脳機能イメージング研究部、分子イメージング診断治療研究部のみならず QST 病院や外部の大学・研究機関・企業の研究者に広く提供している。

当研究部によって製造される臨床研究用の放射性薬剤は、1) HIMAC や量子メスをを用いた腫瘍の治療効果の評価や転移の有無などの判定、2) がん患者への診断・治療研究、3) 認知症をはじめとする各種の脳疾患の診断、治療効果の評価及び病態発生メカニズムの解明研究などに利用されている。本報告書では、新規標識薬剤の開発状況及び放射性核種・薬剤の製造状況を報告する。

1. 放射性標識薬剤の開発研究状況

当研究部では、新規標識薬剤の開発、内用療法に資する放射性核種の製造、新規標識技術・合成法の開発、超高比放射能化の研究等のために様々の放射性核種を製造している。また、これらの核種及び標識技術を利用し、多数の有用な放射性薬剤を開発し、その中から、有用な新規薬剤を臨床利用に向けた技術開発を行っている。以下に今年度の研究について代表的な成果を紹介する。

1) 光・量子イメージング技術を用いた疾患診断研究においては、新規放射性薬剤 ^{11}C]SL25. 1188 と ^{18}F]SPAL-T-06 の臨床安定供給に向けた製造・分析技術を確立した。また、

これらの薬剤を収率よく安定的に製造できる自動合成装置を製作した。さらに、多数の新規放射性薬剤候補を合成し、そのうちの3種の有用性を非臨床評価で実証した。特に、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ2 (mGluR2)に対する2種の新規 PET プローブを開発し、動物実験によってこれらの有用性を証明し、臨床応用が待たれたところである。また、脳イメージングでなく、腫瘍の光量子治療とイメージングを可能にするナノ薬剤1種も開発し、その有用性を非臨床評価により実証した。さらに、生活習慣病を画像化できる炎症 PET プローブ開発が AMED ムーンショット採択に貢献した。一方、全国120のPET施設より約400件のPET薬剤分析を受託し、自己収入を順調に獲得した。

2)放射性薬剤を用いた次世代がん治療研究においては、悪性黒色腫、乳がんなどのがん細胞表面に存在する代謝型グルタミン酸1型受容体を標的とした新規 ^{211}At -AITM 誘導體3種を開発、モデル動物での体内動態と治療効果等の評価を行った。また、 ^{226}Ra をターゲット物質にした ^{225}Ac の生産技術を確立した。さらに、次世代のTRT戦略とされるオージェ電子に着目し、当該オージェ電子を放出する候補RI・薬剤 (^{191}Pt -cisplatin) を安定的に製造する方法を開発した。一方、作業員へ過大な被ばく線量を与える傾向にある ^{226}Ra ターゲットを安全に扱うべく、遠隔的な方法により当該ターゲットを調製するための要素技術を考案し、 ^{225}Ac 製造量のスケールアップに資する試作機を開発した。本技術により ^{225}Ac 製造量のスケールアップが大いに期待された。

2. 放射性標識薬剤の生産・提供状況

コロナ禍の中、現場スタッフが様々な困難を克服し、薬剤の安定供給と提供を行ってきた。臨床提供回数は前年度より微減に留まった。しかしながら、動物実験などにおいて、緊急事態宣言下で自粛が余儀なく求められ、生産・提供回数が前年度に比べ大きく減少した。

令和2年度に製造した放射性薬剤は、主に腫瘍診断と治療 (^{18}F]FDG、 ^{64}Cu]Cu-ATSM)、脳機能測定 (^{18}F]PMPBB3、 ^{11}C]BTA、 $[\text{R}]^{18}\text{F}$]PM-PBB3、 $[\text{S}]^{18}\text{F}$]PM-PBB3、 ^{18}F]FE-PE2I、 ^{18}F]FMeNER、 ^{11}C]ABP688)などの臨床利用、サル、ラット、マウスなどの動物実験 (^{11}C]AC-5216、 ^{11}C]GW2580、 ^{11}C]DCZ、 ^{11}C]DAC、 ^{11}C]MAGL-2、 ^{15}O - H_2O 、 ^{18}F]MAGL-X、 ^{18}F]FEDAC、 ^{64}Cu]PDL1、 ^{64}Cu]X、 ^{64}Cu]BPPEG、 ^{211}At]AITM-1、 ^{211}At]AITM-2など)、校正用ファントム線源 (^{18}F など)等へ提供した。また、大型サイクロトロンを利用して製造を行った ^{28}Mg 水溶液、 ^{64}Cu 水溶液、 ^{211}At 水溶液などを数施設の研究機関に譲渡した。さらに、治療用核種の製造量のスケールアップを進め、 ^{64}Cu や ^{211}At を大量に安定に製造することに成功し、国内施設に ^{64}Cu -ATSMを16回、 ^{211}At を20回供給した。

設備関係では、サイクロトロン棟第二ホットラボ室で合成装置を新たに導入し、臨床に向けた合成実験を行い、多くの標識中間体や薬剤を製造した。また、サイクロトロン棟第一ホットラボ室では、放医研で開発した多目的合成装置(3台)、 ^{11}C 合成装置(1台)、超高比放射能合成装置(1台)と ^{18}F -有機合成装置(1台)を配置し、第二ホットラボ室では多目的合成装置(2台)を設置して多種多様な標識薬剤を合成している。

なお、令和2年度に製造した標識化合物および生産量を表1に、被験者数を図1に、生産・提供回数の推移を図2と図3にそれぞれ示した。

表1. 令和2年度に製造した標識化合物および生産量

核種	化合形	生産量		診断供給量			動物等供給量		譲渡	
		放射能 (GBq)	回数 (回)	放射能 (GBq)	回数 (回)	人数 (人)	放射能 (GBq)	回数 (回)	放射能 (GBq)	回数 (回)
¹¹ C	PBB3	5.72	3	—	—	—	1.67	3	—	—
	BTA	268.72	88	170.47	84	111	0.37	0	—	—
	MTP38	3.77	1	—	—	—	0.37	1	—	—
	YQZ-2	11.62	12	—	—	—	2.48	8	—	—
	C08-01	8.33	5	—	—	—	1.48	4	—	—
	DCZ	47.75	22	—	—	—	8.03	22	—	—
	GW2580	11.49	4	—	—	—	1.48	4	—	—
	ABP688	24.69	9	7.78	5	5	1.48	4	—	—
	CPPC	13.64	5	—	—	—	1.85	5	—	—
	V1a	10.57	17	—	—	—	4.07	12	—	—
	ITDM	21.76	13	—	—	—	4.81	13	—	—
	AC5216	38.86	14	—	—	—	4.44	12	—	—
	MAGL-2	31.25	16	—	—	—	5.92	16	—	—
	MAGL-8	10.80	13	—	—	—	4.26	12	—	—
	PK68-1	21.44	25	—	—	—	1.67	5	—	—
	MET	6.62	2	—	—	—	0.74	2	—	—
	SL25.1188	63.76	11	—	—	—	8.04	6	—	—
DAC	87.59	28	—	—	—	10.01	27	—	—	
CH3I	36.44	49	—	—	—	1.73	47	—	—	
その他	344.31	167	—	—	—	14.28	45	—	—	
¹³ N	¹³ NH ₃	0.46	7	—	—	—	0.38	6	—	—
¹⁵ O	H ₂ O	16.49	4	—	—	—	10.50	2	—	—
¹⁸ F	PMPBB3	303.60	114	162.97	88	157	13.60	32	—	—
	R-PMPBB3	22.93	8	14.02	8	11	—	—	—	—
	S-PMPBB3	16.15	7	10.09	7	11	—	—	—	—
	FEtPE2I	19.42	10	13.45	9	9	—	—	—	—
	SPAL-T-6	31.04	37	—	—	—	0.81	4	—	—
	C05-05	32.82	21	—	—	—	2.15	8	—	—
	FEDAC	11.39	13	—	—	—	4.44	12	—	—
	FETMP	7.37	8	—	—	—	2.89	8	—	—
	FMeNERd2	5.35	10	3.89	9	9	—	—	—	—
	FDG	113.43	12	56.17	11	23	—	—	—	—
	F-	29.06	9	—	—	—	14.40	7	—	—
その他	39.97	59	—	—	—	9.82	31	—	—	
²⁸ Mg	水溶液	0.03	3	—	—	—	—	—	0.03	3
⁶⁴ Cu	水溶液	224.45	24	—	—	—	74.93	76	—	—
	⁶⁴ Cu-ATSM	—	—	104.75	16	16	—	—	—	—
⁶⁸ Ga	水溶液	0.39	4	—	—	—	0.37	4	—	—
⁷⁴ As	水溶液	0.13	4	—	—	—	0.12	4	—	—
⁸⁹ Zr	水溶液	1.46	4	—	—	—	0.43	7	—	—
¹⁹¹ Pt	水溶液	0.10	19	—	—	—	0.10	19	—	—
²¹¹ At	水溶液	4.74	25	—	—	—	2.85	20	0.60	3
²²⁵ Ac	水溶液	0.0025	5	—	—	—	0.0001	6	—	—
	合計	—	911	—	237	352	—	494	—	6

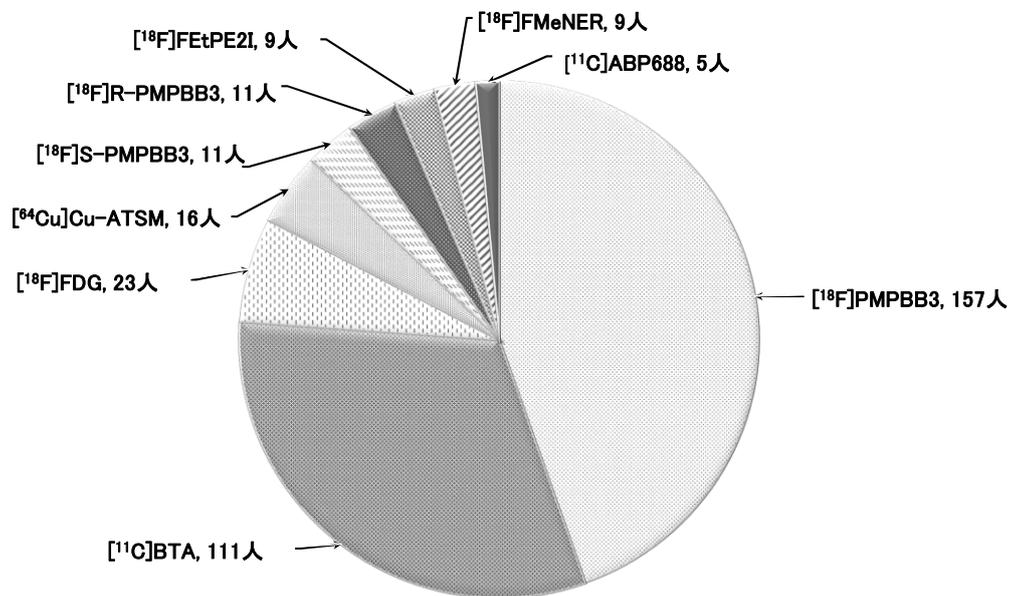


図1. 令和2年度における被験者数(352人)

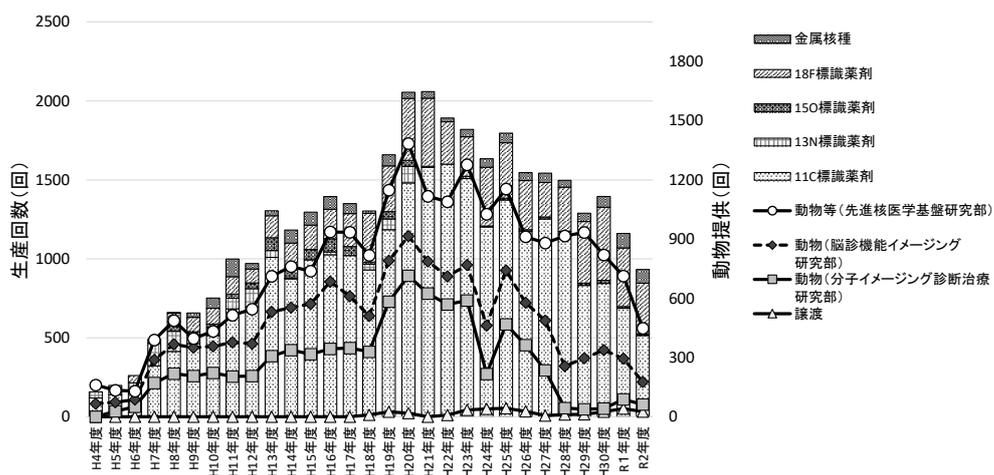


図2. 生産回数と提供回数の推移

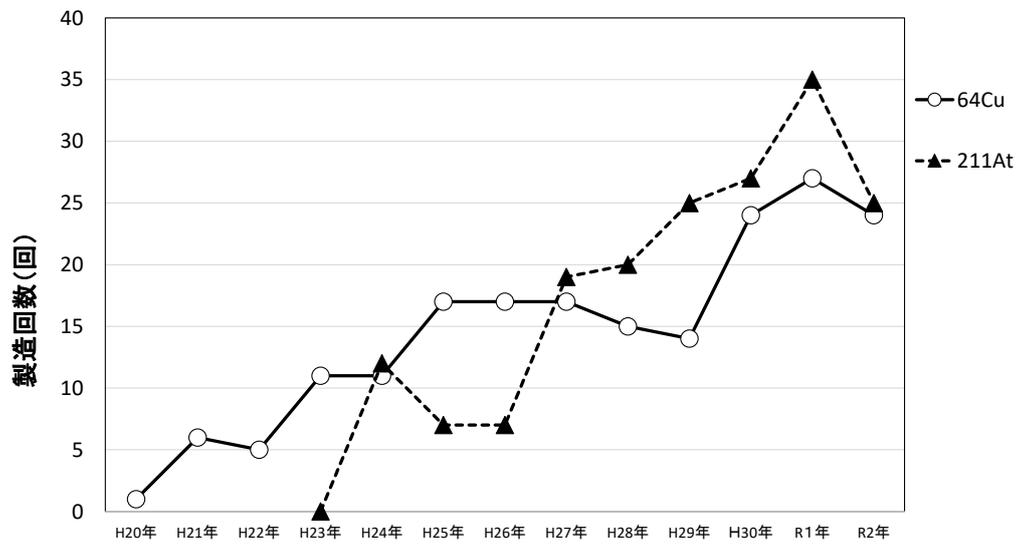


図3. 大型サイクロトロンを用いた ^{64}Cu と ^{211}At 製造

3. 物理学・生物学研究（課題番号順）

次世代粒子線治療へむけた核反応可視化技術の開拓

Imaging of Nuclear Reaction toward High Precision Proton Therapy

片岡 淳,^A 田中 稜,^A 西 郁也,^A 細淵 真那,^A 木地 浩章,^A 小俣 陽久,^A 豊田 貴也,^A
栗山 映里,^A 増淵 美穂,^A 横川 広歩,^A 山本 真理乃,^A 平山 亮一,^B 稲庭 拓,^B

^A 早稲田大学理工学術院 先進理工学研究科

^B 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所

概要

陽子線治療は高い線量集中性ゆえに正確な照射が不可欠であり、照射範囲を間違えると正常組織にまで深刻なダメージを与えかねない。照射中の線量モニターとして、近年即発ガンマ線のイメージングが注目されている。しかしながら、治療に用いられる低エネルギー(100MeV 程度以下)陽子と体内元素(酸素・炭素など)の核反応は必ずしも良く理解されておらず、シミュレーションの精度向上の妨げとなる。また、陽子線照射時にコリメータや体内で生ずる2次高速中性子などは評価が難しく、とくに可視化技術の要望が高まっている。本研究では、陽子線治療の高精度化にむけた各種イメージング技術の実証評価を行った。2020年度は(1)次世代ホウ素陽子捕獲療法(Proton Boron Capture Therapy: pBCT)へむけた α 線生成率の評価(2)陽子線照射中に炭素・水から生ずる2次高速中性子の可視化(3)陽子線と体内元素(^{12}C , ^{16}O 等)で生ずる核反応断面積測定を行った。以下で項目ごとに詳細を述べる。

1. pBCT 実用化へ向けた α 線生成核反応の実験的検証

1.1 目的

優れた線量集中性を持つ陽子線治療は、がん細胞に大きな損傷を与える一方で正常細胞への損傷を最小限に抑制することのできる有効な治療法として近年注目を集めている。本研究では、陽子線治療の生物学的有効性を大幅に向上させる手法として近年提案された pBCT(陽子ホウ素捕獲療法)に注目した。pBCTは $p+^{11}\text{B}\rightarrow\alpha$ 核反応を利用した治療法で、がん細胞に予めホウ素 ^{11}B を集積させこの部分に陽子線を照射することで核反応を引き起こす。これにより、通常の陽子線治療による治療効果に加え、核反応により発生した3つの α 線によって腫瘍に更なる損傷を与えることができる。

実際に、pBCTの生物学的有効性は細胞実験によって検証が行われ、通常の陽子線治療と比べてホウ素集積細胞での細胞致死率増加が確認されている(Cirrone et al. 2018, Nature Sci.Rep.)。しかしながら、既知の陽子-ホウ素間の α 線生成断面積データに基づいて行われた解析計算ではこの効果を説明することができていない。本研究では、これまで求められていなかった高エネルギー側で発生する3 α 線反応以外の α 線生成核反応にも注目し、 α 線生成核反応の検証を行った。

1.2 方法

陽子-ホウ素間で発生する α 線の直接検出を行うため、図1に示すように3個のプラスチックシンチレータを用いて実験を行った。中段に示すホウ素含有シンチレータは質量比で3.75%の天然ホウ素が含まれており、この部分で α 線が生成される。 α 線生成反応が捕捉反応であるため、中段で反応が起こった場合、後段のシンチレータで信号が検出されることがない。したがって、表に示すように後段がVETOとなるようなトリガ条件をかけることによって α 線の検出を行うことができる。反対に、中段のシンチレータで何も反応が起こらなかった場合には陽子線がそのまま透過し、全部のコインシデンスを取ることで陽子線を検出することができる。更に、中段のシンチレータはホウ素含有かつPSD(波形弁別)可能なシンチレータとなっているため、PSDによっても粒子を識別することが可能となっている。

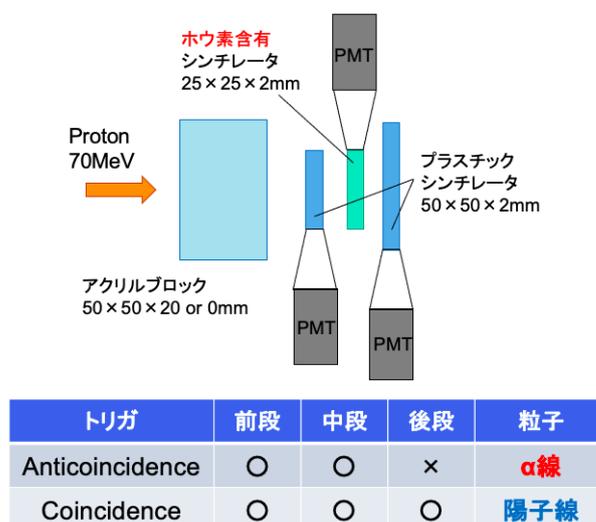


図1 実験セットアップとトリガ条件

1.3 結果と考察

トリガ条件と PSD カットにより α 線を識別し、得られた α 粒子数から反応断面積を計算した。プロットを図 2 に示す。左図において、黒線は TALYS (核モデルコードシステム) の理論計算による 3α 反応以外の α 線生成反応断面積を示し、赤線に 3α 反応を含む全ての陽子-ホウ素間の α 線生成核反応断面積の合計を示す。青色のプロットは TENDL データベースにより得られた 3α 線反応断面積の実験データとなっている。緑色のプロットに示すように、本実験で得られた α 線生成断面積は高エネルギー陽子側で 10mb 程度であり、発生する α 線の収量はごくわずかである。したがって、こちらの結果では上記の細胞致死率増加の説明をすることができず、pBCT の致死率向上メカニズムについては今後さらなる研究が必要であると考えられる。

今後は、細胞を用いた実験を行い、生物学的な観点から pBCT の有効性について検証を行うとともに、新たに APD を用いて α 線生成核反応の検証を行う。

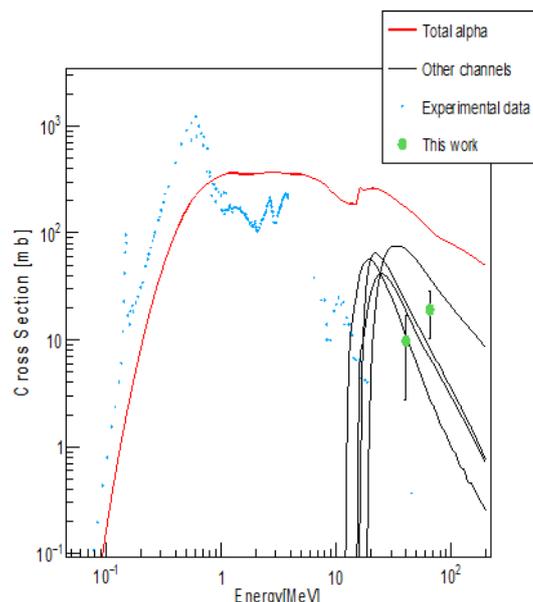


図 2 本研究により得られた陽子-ホウ素間 α 線生成反応断面積

2. 陽子線治療における二次被曝低減に向けた中性子イメージング

2.1 目的

陽子線治療は、正常細胞への影響を最小限に抑制しつつ腫瘍へ決定的なダメージを与えることのできる有効ながん治療法として、近年注目を集めている。一方で、真鍮製コリメータおよび患者人体に陽子線が照射されることで、高速の二次中性子線が大量に発生する。これらは、人体に予期せぬ二次被曝をもたらすことが懸念されている。しかしながらこの影響は、現状の治療では正確に評価・反映されておらず、治療環境下で実測による評価を行った研究もいまだ存在していない。

そこで本研究では、陽子線照射下で発生する 20MeV 程度までの高速中性子の線源方向イメージング、およびそれによる人体の被曝線量の評価に挑戦した。

2.2 方法

今回開発したカメラ (図 3) は前後の 2 層に分かれ、各層で 1 回以上弾性散乱した中性子イベントを測定対象とする。1 つのセンサーユニットは n/γ 波形弁別型プラスチックシンチレータと小型 PMT からなり、これを前層に 4、後層に 12 ユニット並べて図 1 のようなイメージング装置とした。具体的な動作原理としては、図 4 のように、中性子が前層で反跳した陽子のエネルギー、および両層間の TOF (Time Of Flight) から散乱中性子のエネルギーを測定する。これらより計算される散乱角と両層での反応位置をもとに、図 4 のような円錐面を描く。これをイベントごとに重ねることで、円錐面が多く重なった位置から中性子の到来方向を特定する。さらに本研究では、TOF と PSD (Pulse Shape Discrimination ; 波形弁別) を併用して n/γ 弁別を行い、さらなる画像の S/N 比向上を目指した。

陽子線治療環境を模擬するため、放射線医学総合研究所において、コリメータを模した真鍮、および人体を模した水ファントムに 70MeV, 1nA の陽子線ビームを照射した際に発生する二次中性子を測定した。ファントム内の陽子線 Bragg ピークがカメラの視野中心(0°)およびその 30°右にくるよう、各ファントムについて位置を変えて測定を行った。

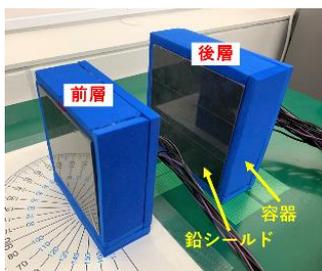


図 3: 中性子カメラの構成

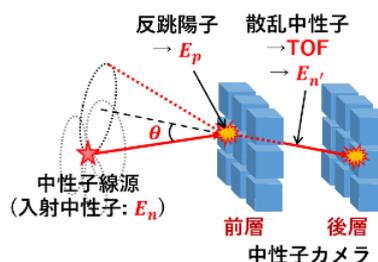


図 4: 中性子カメラの原理

2.3 結果と考察

TOF と PSD による n/γ 弁別を行ったのちに ML-EM 法(iteration : 10 回)で画像再構成を試みた結果を、図 5 に示す。この図からわかるように、いずれの場合も正確にイメージングできることが実証された。図中の数字は収束位置であり、角度分解能(FWHM)は真鍮で平均 21° 、水で平均 19° であった。

さらに、 $G(E)$ 関数法を利用することで測定結果に対する線量評価を試みた。 $G(E)$ 関数法は、入射中性子のエネルギースペクトル計算を経由せずに、検出器の波高分布から線量を直接評価する方法である。本研究では、PHITS シミュレーションで作成したカメラの応答関数をもとに $G(E)$ 関数を計算し、これと実験で得たスペクトルから線量を算出した。それを図 5 の再構成イメージに重ね合わせた結果、線量分布のイメージングに成功した (図 6)。求めた線量率は、真鍮で $307 \pm 51 \mu\text{Sv}/\text{min}$ 、水で $88.1 \pm 14.7 \mu\text{Sv}/\text{min}$ であり、シミュレーションによる結果とそれぞれ 86%、64%の精度で一致した。今後は、より広がりをもった線源のイメージングや治療と同じ 200MeV 陽子線を用いた測定にも挑戦することで、実際の治療現場における本カメラの有用性を裏付けたい。

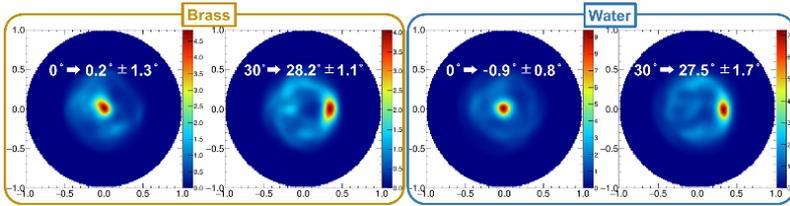


図 5: 真鍮(左)および水(右)から発生する二次中性子の再構成イメージ

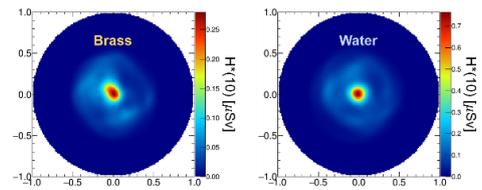


図 6: 真鍮(左)および水(右)から発生する二次中性子の線量分布イメージ

3. 即発ガンマ線計測による $^{16}\text{O-p}$ 核反応断面積の測定

3.1 目的

近年、陽子線がん治療のモニタリングに各反応断面積データを利用する研究が行われており、それらの精密なデータの需要が一層高まっている。しかしながら、従来の測定では陽子エネルギー依存性を導くために異なる陽子線を用いた実験が必要であったこと、加えて特定の原子核から放たれる即発ガンマ線は多岐に渡るためノイズが多く、各輝線の正確な発生分布を得ることが困難という問題があった。

本研究では、治療ビームを応用して核反応断面積を簡単かつ精密に測定する手法を考案した。本手法では陽子の深度方向に物理現象をスライスし、異なる陽子エネルギーがもたらす核反応を一度に測定することを可能としている。同時に応答関数法を用いることで、様々なガンマ線のコンタミネーションが解かれ、核反応の情報が直接導かれる。本研究では実際に、人体の大部分を構成する ^{16}O 原子核についての測定を行い、各即発ガンマ線を伴う核反応断面積の取得を試みた。

3.2 方法

実験は放射性医学総合研究所 AVF-930 サイクロトロンでの 70MeV 陽子線を用いて行い、陽子線照射中にターゲットから発生する即発ガンマ線を HP-Ge で検出した。陽子と ^{16}O 間で起こる核反応を調べるため、ターゲットとしてゼラチン固化した H_2O を選定した。ファントム板の厚みは 14 パターン用意し、各ガンマ線スペクトルの差分を抽出することで、単一エネルギーの陽子線から、特定の陽子エネルギーにおける即発ガンマ線の検出を可能とした(図 7)。取得した各スペクトルに対して、Geant4 を用いたモンテカルロシミュレーションにより作成した応答行列を用いて、逐次近似解法による unfolding を行い、ファントムから発生する即発ガンマ線の発生分布の取得を試みた。

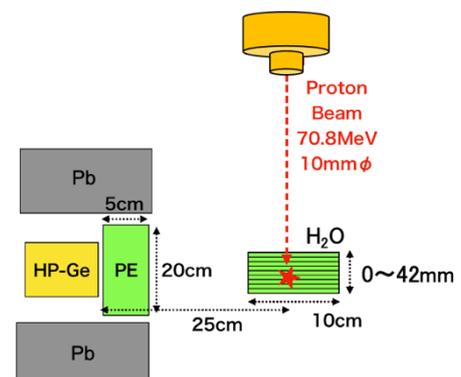


図 7: 核反応断面積測定の実験セットアップ

3.3 結果

HP-Ge により取得したスペクトルを図 8 の青、これに対する unfolding 結果を図 8 の赤に示す。ここで得られたスペクトルはエスケープイベント、散乱イベントなどによるノイズを排除し、様々なガンマ線の寄与が正しく分離された。結果として、理論的に $^{16}\text{O-p}$ 反応で発生しうる即発ガンマ線を正しく反映しており、正確な発生分布の取得に成功した。

発生分布推定スペクトルに現れる各ガンマ線ピークを元に、6.129MeV、4.4MeV、2.742MeV、2.313MeV 即発ガンマ線を伴う反応断面積の算出を行った。高エネルギーで発生量も高く、過去盛んに測定が行わ

れた 6.129MeV, 4.438MeV については、それらのデータをよく再現できており、本研究で新しく導入した測定手法を裏付けるものとなった (図 9)。本研究で紹介する手法は、他の輝線によるコンタミネーションの影響が大きい低エネルギーの即発ガンマ線にも適用することが可能で、過去に測定が行われていない 2.742MeV, 2.313MeV についての断面積算出にも成功している。

上記の結果から本研究における即発ガンマ線を用いた反応断面積測定における新手法の有用性を示すことができた。今後は、より定量的なデータの取得を目指した最適化を測るとともに、粒子線治療モニタリングに向けたイメージングへの応用を検討する

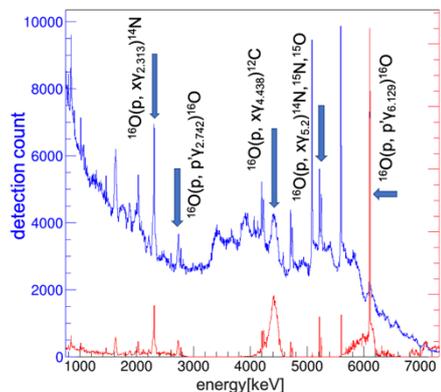


図 8: HP-Ge で取得した γ 線スペクトルと応答行列法による unfold 結果

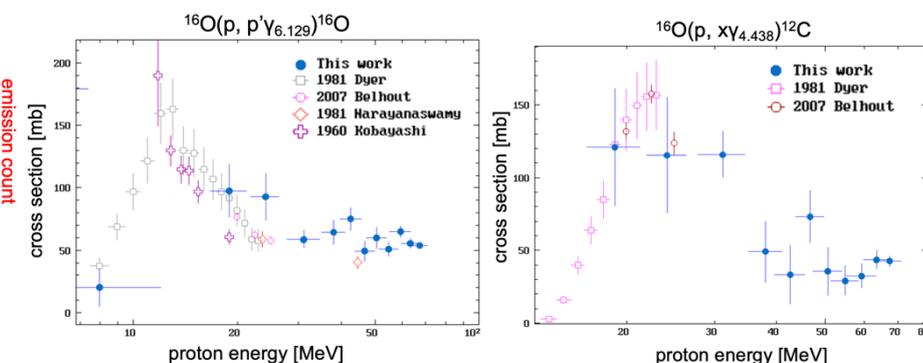


図 9: 6.129MeV と 4.438MeV ガンマ線の反応断面積算出結果

4. まとめ

本年度は、当初予定した 3 つのテーマについて滞りなく実験を行うことができた。中性子カメラについては前段・後段のピクセル配置の最適化でさらなる性能向上が見込まれる。pBCT 実験については、今後実際にホウ素を取り込んだ各種がん細胞に陽子線照射を行い、致死率向上の効果を評価する。即発ガンマ線測定については検出システムの応答関数をさらに高精度化し、統計を増やすことで断面積測定の誤差を大幅に低減できる。これらの新たな知見を令和 3 年度の実験に生かしていきたい

謝辞

本実験の遂行に当たり、サイクロトロン照射室の皆様、またオペレータの皆様に深く感謝いたします。紙面をお借りして御礼申し上げます。

本実験に関連する研究成果 (原著論文)

- [1] Nishi,F.; Kataoka,J.; Tanaka,R.; Hosobuchi,M.; Inaniwa,T.; Demonstrative measurement of proton-nuclear reaction by devolving the prompt gamma-ray spectra, Journal of Instrumentation, (2021), in prep.
- [2] Tanaka,R.; Kataoka,J.; Nishi,F.; Yokokawa,H.; Inaniwa,T.; Development of a Neutron Camera System to Visualize the Dose Distribution by Secondary Neutrons for Safer Proton Therapy, Journal of Instrumentation, (2021), submitted
- [3] Omata,A.; Kataoka,J.; Fujieda,K.; Sato,S.; Kuriyama,E.; Kato,H.; Toyoshima,A.; Teramoto,T.; Ooe,K.; Liu,Y.; Matsunaga,K.; Kamiya,T.; Watabe,T.; Shimosegawa,E.; Hatazawa,J.; Performance demonstration of a hybrid Compton camera with an active pinhole for wide-band X-ray and gamma-ray imaging, Nature Scientific Reports, (2020), vol.10, article 14064, DOI: 10.1038/s41598-020-71019-5
- [4] Sato,S.; Kataoka,J.; Kotoku,J.; Taki,M.; Oyama,A.; Tagawa,L.; Fujieda,K.; Nishi,F.; Toyoda,T.; First application of the super-resolution imaging technique using a Compton camera, Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, (2020), vol.969, article 164034, DOI: 10.1016/j.nima.2020.164034
- [5] Fujieda,K.; Kataoka,J.; Mochizuki,S.; Tagawa,L.; Sato,S.; Tanaka,R.; Matsunaga,K.; Kamiya,T.; Watabe,T.; Kato,H.; Shimosegawa,E.; Hatazawa,J.; First demonstration of portable Compton camera to visualize 223-Ra concentration for radionuclide therapy, Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, (2020), vol.958, article 162802, DOI: 10.1016/j.nima.2019.162802

高精度陽子線治療のための基盤技術構築に関する研究

STUDY OF FUNDAMENTAL TECHNOLOGY FOR HIGH PRECISION PROTON THERAPY

西尾 禎治^A、恒田 雅人^A、増田 孝充^A、佐野 碧^A、宮川 真^A、黒澤 知征^A、
松下 慶一郎^B、田中 創大^C、藤塚 さとみ^D、加藤 雅貴^E、前山 拓哉^F、
北條 悟^G、稲庭 拓^G

A：東京女子医科大学大学院医学研究科、B：京都府立医科大学放射線医学教室、
C：北海道大学大学院工学研究院、D：日本女子大学大学院理学研究科、
E：東京理科大学大学院理学研究科、F：北里大学理学部、
G：QST 放射線医学総合研究所物理工学部

概要

現在、国内のがん患者数は年々増加の傾向にあり、国民の2人に1人ががんで亡くなる時代が到来している。この国民病とも云えるがんの治療は、手術療法・化学療法（抗がん剤治療）・放射線療法（放射線治療）の3つに大別され、国内において放射線治療が占める割合は30%程度である。しかし、諸外国の現状または国内での放射線治療数の増加率から判断する限り、国内でも放射線によるがん治療は、近い将来には50%を超えると予想される。放射線治療が、がん治療の内で占める割合が非常に高くなる時代が直ぐそこまで来ていると言える。

近年、がんの治療、特に単独療法で根治を狙った、強度変調放射線治療や粒子線治療といった高精度放射線治療が、国内外において急速に普及が進んでいる。高精度放射線治療の特徴は、がん腫瘍のみに放射線（線量）を集中させた治療ができる点である。その中でも、陽子線や炭素線による粒子線治療は、がん腫瘍へ照射された粒子が腫瘍内で止まる寸前にその領域へ大きなエネルギーを付与する特性を活かした、線量集中性の高い最先端の放射線治療である。近年、国内外で粒子線治療施設数の増加傾向にあり[1]、その施設の普及率は、陽子線治療の方が圧倒的に高い数値であり、その需要の高さが伺える。装置の急速な小型化によるインシヤルコスト削減や光子線治療に近い生物学的効果であることから光子線治療の臨床データが活用できる点などが理由と考えられる。

その一方、陽子線治療は、光子線治療と比較すると歴史が浅いこともあり、古くから用いられている照射技術のままの治療が実施されている現状があり、X線治療と同様の先端技術を駆使した革新的な治療へ進化を遂げる必要がある。高精度陽子線治療のために、陽子線照射技術や計測技術を中核とする基盤技術の構築が必要不可欠である。

1. 目的

陽子線治療ではブラッグピークを活用することで腫瘍へ線量を集中することができる。その一方で、腫瘍に対する線量集中性を向上させるためには、高い陽子線照射精度が要求される放射線治療法でもある。高い陽子線照射精度を実現するためには、体内中の陽子線照射領域を正確に把握するための基盤技術の構築が重要となる。そこで、その基盤技術として、陽子線照射領域可視化法の中核となる陽子と標的原子核との破砕反応による生成ポジトロン放出核の反応断面積計測技術及び陽子線治療計画の体内中レンジ計算精度を保証する陽子線 CT 画像取得技術の研究、また、昨年度からは時間軸を含むラジカル生成過程計測技術の構築を進めてきた。

本年度の研究では、マシンタイムの回数にも限りがあるために、陽子線照射領域可視化による高精度陽子線治療のための基盤技術の研究を重点的に行う。構築した反応断面積計測技術を用いることで、陽子線照射領域可視化システムの開発に重要となる標的原子核破砕反応によるポジトロン放出核ごとの生成断面積を決定するための陽子線照射実験を実施する。

2. 実験方法

本研究では、患者体内中での陽子線照射領域可視化における標的原子核破砕反応のメカニズム解明に関する研究を実施する。尚、マシンタイムの割り当て時間に応じて調整しながら実験を実施して行く。全ての実験において、利用する陽子線のエネルギーは最大（70MeV）、ビーム強度は実験用途に合わせて最大 50nA までを用いる。また、標的原子核破砕反応メカニズム解明のための実験は C6 及び C8 コースで実施する。照射前にはそれぞれの実験用途に合わせて、装置の設置や信号系回路の調整、ビームモ

ニター設定などを実施する。

陽子線治療の臨床用に開発したビームオンライン PET システム (BOLPs) [2-4]と同じ検出器及び計測系を持つシステムを用いて実験を行った (図 1)。このシステムの検出器ヘッド部分は、浜松ホトニクス製のプラナータイプの検出器であり、 $2\text{ mm} \times 2\text{ mm} \times 20\text{ mm}$ サイズの BGO 結晶が 7,920 個マウントされている。入射陽子線と体内原子核間の標的原子核破砕反応によって患者体内でポジトロン放出核が生成し、その対消滅ガンマ線 (180 度方向に放出される一対の 511 keV ガンマ線) を対向するプラナータイプ検出器で同時計測することで、患者体内での生成ポジトロン放出核の位置と量 (activity 分布) を観測することが可能である。ターゲットへの陽子線照射において、ターゲット中の各深さでの陽子線のエネルギーが異なるので、本観測技術による activity 計測から陽子線エネルギーごとの生成反応断面積値の導出を行う。

既に我々が確立した生成反応断面積値の導出手法及び実験によって、炭素核への陽子線照射における ^{11}C ($T_{1/2}=20.3$ 分) 及び ^{10}C ($T_{1/2}=19.3$ 秒) の生成反応断面積値の導出に成功しており [5]、その値は National Nuclear Data Center (NNDC) の核反応断面積データに登録されている。

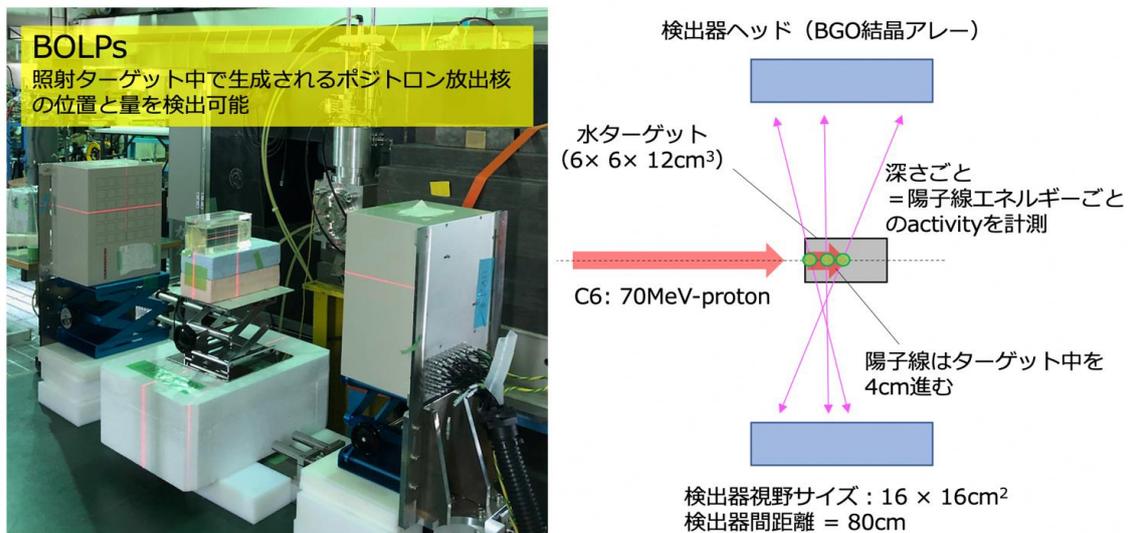


図 1 : C6 コースにおける BOLPs のセットアップ写真及び照射実験の概念図。

陽子線治療の照射領域可視化においては、人体の構成要素の内、炭素核、酸素核及びカルシウム核が重要な役割を果たす。その中でも特に入射陽子と酸素核との標的原子核破砕反応から生成される ^{15}O ($T_{1/2}=122$ 秒)、 ^{14}O ($T_{1/2}=70$ 秒)、 ^{13}N ($T_{1/2}=9.96$ 分)、 ^{11}C ($T_{1/2}=20.3$ 分) 及び ^{10}C ($T_{1/2}=19.3$ 秒) のポジトロン放出核が非常に重要となる。本年度の実験では、酸素核の標的原子核破砕反応によるポジトロン放出核の生成反応断面積値の導出精度を向上させるために実施した。照射ターゲットは $6 \times 6 \times 12\text{ cm}^3$ のアクリル容器にゼラチン質にした水 (水の純度 99%) とした。尚、水は水素核が 1 に対し酸素核が 2 の組成であるので、酸素核のみのポジトロン放出核の生成反応断面積データを得ることが可能である。照射実験で利用した陽子線のエネルギーは 70 MeV で、水中飛程は 4 cm ほどである。そのため、ターゲット中の深さごとの activity 計測によって、70 MeV から陽子線が停止するまでの連続する一連のエネルギー範囲 (0-70 MeV) での生成反応断面積値を一度に導出することが可能である。

本実験ではビームコースは C8 及び C6 コースの 2 種類のビームコースを用いて行った。C8 コースでは、水ターゲットへの照射陽子数と BOLPs 計測による水ターゲット中での activity 総量値の相関関係を導出した。実験における照射陽子数は、C8 コース上に設置されたビームモニタカウント値と並行平板型電離箱による照射線量値及び 70 MeV 陽子線の阻止能値より決定した。水ターゲットへ 70 MeV の矩形照射野の陽子線を 30 秒間照射し、ビームラインから離れた場所に設置した BOLPs で 60 分間の activity 分布計測を行った。C6 コースでは短半減期の核種の測定及び統計誤差を小さくするための測定を行うために、ビームライン上に BOLPs を設置した実験を行った (図 1 参照)。水ターゲットへは、ビームサイズが 5 mm (FWHM) \times 8 mm (FWHM) のガウス分布に近い形状をした 70 MeV、5 nA の陽子線を照射した。コース上に設置されているクイックシャッターを用いて 3 秒間照射し、BOLPs により 60 分間の activity 分布計測を行った。また、低エネルギー領域での生成反応断面積値の決定精度向上のために、40 MeV の陽子線を用いた照射実験も行った。

3. 実験結果

図2はC8コースの陽子線照射実験により得られた水ターゲット中における陽子線進行軸上（左側から右側の横方向が陽子線の進行方向）へ積算した activity 分布及び生成されたポジトロン放出核の崩壊曲線の結果である。図2左のターゲット中での activity 分布において、陽子線の阻止能計算に基づくエネルギー減弱に伴い、深部位置が深くなるに連れて低い陽子線エネルギーに対する activity 値を示している（深部位置がゼロの位置では70MeVの陽子線照射による activity 値の計測結果に相当する）。その結果、得られる深部方向の activity 分布形状は陽子線エネルギーに対する反応断面積値の分布形状に類似する。C8コースではターゲットへの陽子線照射後 BOLPs までターゲットを移動し activity 分布測定を行ったが、陽子線の照射時間及びターゲットの移動時間は図2の崩壊曲線に示されるように、BOLPs での測定を陽子線照射前から開始しておくことによりバックグラウンドとして計測されこれを用いて陽子線の照射時間、ターゲットの移動時間を求められる。この BOLPs 測定のバックグラウンドを利用して移動時間中の activity の減衰補正及び陽子線照射中の減衰補正を行い、先に測定したターゲットへの陽子線の照射線量とビームモニタのカウント値の関係及び70 MeV陽子線のエネルギー損失からターゲットへの入射陽子数を求めポジトロン放出核の生成量と入射陽子数との関係を求めた。

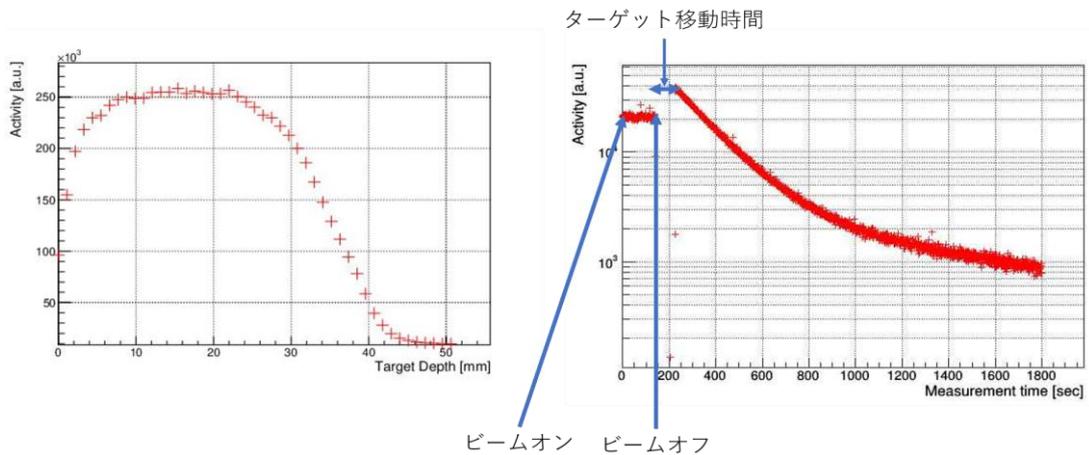


図2：C8コースの水ターゲットへの陽子線照射より実測された activity 分布及び計数率結果。

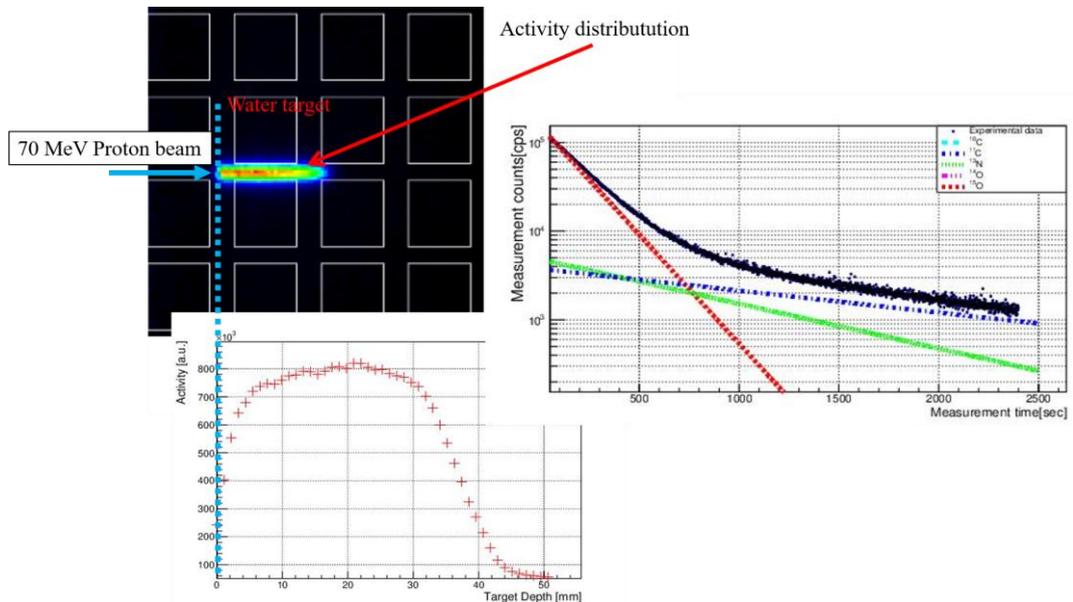


図3：C6コースの水ターゲットへの陽子線照射より実測された activity 分布及び計数率結果。

同様に、図3はC6コースの陽子線照射実験より得られた水ターゲット照射における検出器面と同一面上での2次元 activity 分布、陽子線指向方向に積算した activity 分布及び崩壊曲線の例である。C6コースでは BOLPs をビームライン上に設置できるため、陽子線の照射開始時からの activity が測定されている。測定された崩壊曲線を生成されるポジトロン放出核毎の半減期を用いてフィッティングを行うことで、測定された深部方向 activity 分布を生成チャンネルごとに分離を行った。図3に示すようにフィ

ッティングの結果 ^{14}O と ^{10}C は生成量がほとんど 0 に近かった。C8 コースの測定で求めた入射陽子数と生成ポジトン放出核の関係から C6 コースでのターゲットへの入射陽子数を求め ^{15}O ($T_{1/2} = 122$ 秒)、 ^{13}N ($T_{1/2} = 9.96$ 分) および ^{11}C ($T_{1/2} = 20.3$ 分) の断面積の導出を行った。

図 4 は導出した $^{16}\text{O}(p,X)^{15}\text{O}$ 、 ^{13}N 及び ^{11}C の 3 つの反応チャンネルに対する生成反応断面積値の結果である。各反応チャンネルにおいて、0–70 MeV の陽子線エネルギーの範囲で連続的に生成反応断面積値を取得することができた。また、BOLPs の位置分解能及び陽子線のエネルギーストラグリングの影響により低エネルギー領域での生成反応断面積値のエネルギー誤差が比較的大きくなった。尚、BOLPs の検出機間距離を広げたことにより散乱線の影響を低減し、低エネルギー領域の生成反応断面積値の精度を昨年度より向上させることに成功した。また、追加測定により全チャンネルにおいて断面積の精度を向上させることができた。導出した断面積は NNDC に報告されている既存のデータとよく一致する結果となった。 ^{11}C においては過去の古いデータと比較して異なる傾向を示し、近年報告された比較的新しいデータとよく一致する結果となった。また本実験では測定が困難であった ^{14}O については ENDF (Evaluated Nuclear Data File) によると 70 MeV までの陽子線エネルギーでは断面積が最大で数 mb であることが示唆されており今回の実験結果の $^{16}\text{O}(p,X)^{15}\text{O}$ に数%含まれている可能性が示唆された。

本実験結果は 2020 年日本放射線腫瘍学会第 33 回学術大会にて報告を行った。また、ここまでの実験結果をまとめた投稿論文を執筆中である。

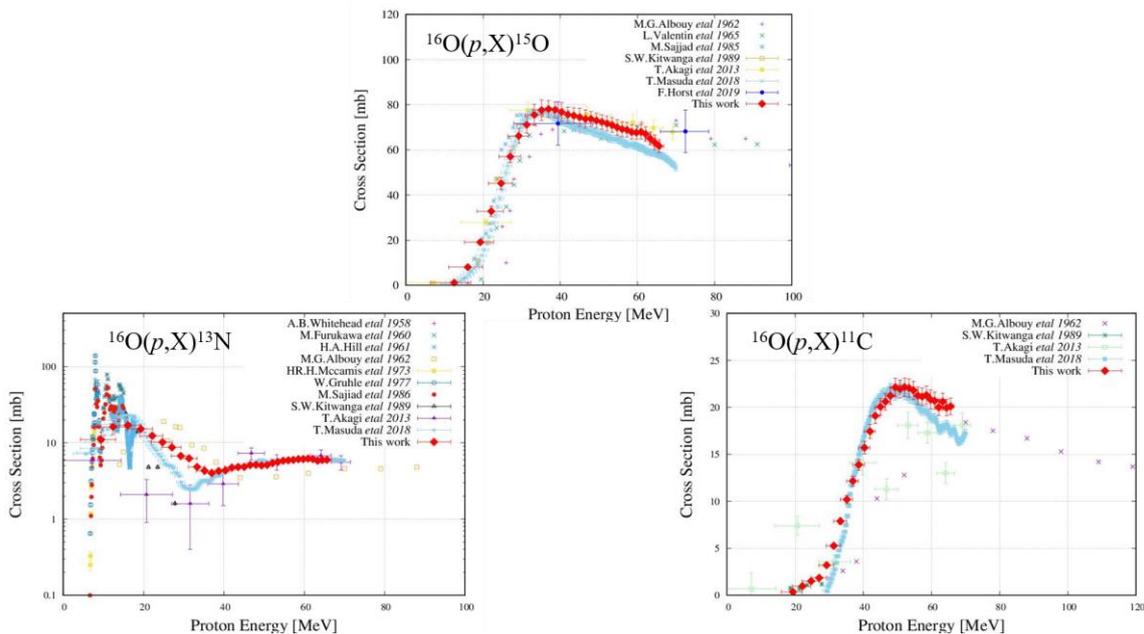


図 4 : BOLPs による計測実験から求めた ^{16}O からの ^{15}O 、 ^{13}N 及び ^{11}C の生成反応断面積値の結果。

4. まとめ

放医研大型サイクロトロン施設の C6 及び C8 コースの陽子線照射実験により、高精度陽子線治療を実現するための基盤整備として、陽子線照射領域可視化のための陽子線照射による標的原子核破碎反応メカニズムの研究を実施した。標的原子核破碎反応メカニズムの詳細解析は引き続き実施する必要があるが、これまで報告数が少ない ^{16}O の生成反応断面積値を導出することができた。

参考文献

- [1] PTCOG data : Patientstatistics-update02Mar2009.pdf
- [2] A. Miyatake, T. Nishio, T. Ogino, “Development of activity pencil beam algorithm using measured distribution data of positron emitter nuclei generated by proton irradiation of targets containing ^{12}C , ^{16}O and ^{40}Ca nuclei in preparation of clinical application,” Med. Phys. 38(10), 5818-5829 (2011).
- [3] T. Nishio, A. Miyatake, T. Ogino, K. Nakagawa, N. Saijo, H. Esumi, “The development and clinical use of a beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy,” Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76(1), 277-286 (2010).
- [4] T. Nishio, T. Ogino, K. Nomura, H. Uchida, “Dose-volume delivery guided proton therapy using beam ON-LINE PET system,” Med. Phys. 33(11), 4190-4197 (2006).
- [5] K. Matsushita, T. Nishio, S. Tanaka, M. Tsuneda, A. Sugiura, K. Ieki, “Measurement of proton-induced target fragmentation cross-section in carbon,” Nucl. Phys. A 946, 104-116 (2016).

重粒子によるしきいエネルギー付近の核反応に関する研究 STUDY ON HEAVY-ION INDUCED NUCLEAR REACTION NEAR THRESHOLD ENERGY

八島 浩,^A萩原 雅之,^B佐波 俊哉,^B合川 正幸,^C右近 直之,^D鎌田創,^E米内 俊祐,^F
Hiroshi Yashima,^A Masayuki Hagiwara,^B Toshiya Sanami,^B Masayuki Aikawa,^C Naoyuki Ukon,^D
So Kamada,^E Shunsuke Yonai,^F

^A 京都大学複合原子力科学研究所

^B 高エネルギー加速器研究機構

^C 北海道大学

^D 福島県立医科大学

^E 海上・港湾・航空技術研究所

^F 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 加速器工学部

概要

重イオン加速器施設における誘導放射能評価や理論計算の検証に資するデータの取得を目的として、放医研サイクロトロン C6 コースにおいて 206 MeV C ビーム及び 151 MeV Ne ビームを用いた照射実験を行い、生成核種の励起関数測定を行った。

1. はじめに

近年、老朽化した加速器施設の廃止措置計画が進められている。加速器施設の廃止措置においては加速器本体や施設構造物等に生成した誘導放射能の評価が重要となる。誘導放射能は実験データや理論計算をもとに評価されるが、サイクロトロン施設等で用いられる核子当たり数 10MeV 以下の低エネルギー重粒子に対しては実験データが整備されておらず理論計算も十分には検証されていない。そこで、本研究では箔放射化法を用いて低エネルギー重粒子入射による誘導放射能データの系統的測定を進めている。本報告書では 2019 年度に行われた 206 MeV C ビーム及び 151 MeV Ne ビームを用いた照射実験の結果について報告する。

2. 方法

照射実験は放医研サイクロトロン C6 コースで行った。図 1 に実験体系を示す。

加速器施設においてよく使用される銅箔を重ねてターゲットとした。206 MeV C ビーム照射実験では銅箔(99.9%、0.01mm 厚)を重ねてターゲットとした。206 MeV ⁶⁺C イオンをビーム電流約 250nA で短半減期核種測定のための短時間照射(約 10 分)、長半減期核種測定のための長時間照射(約 4 時間)の

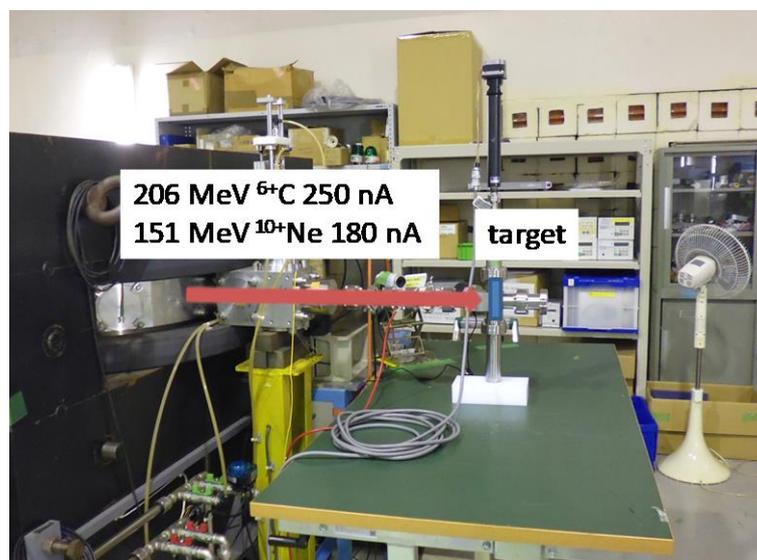


図 1 放医研サイクロトロン C6 コースでの実験体系

2回、ターゲットに照射した。151 MeV Ne ビーム照射実験では銅箔(99.99%、0.0025mm 厚)を重ねてターゲットとした。151 MeV ^{10}Ne イオンをビーム電流約 180nA で短半減期核種測定のための短時間照射(約 10 分)、長半減期核種測定のための長時間照射(約 5 時間)の 2 回、ターゲットに照射した。照射実験では、ターゲットからの電流信号をカレントインテグレータに入力し、照射粒子数を求めた。また、カレントインテグレータの出力を Multi channel Scaler で記録することで照射中のビーム強度変動を補正した。照射終了後、高純度 Ge 検出器を用いて照射されたサンプルから放出されるガンマ線を測定し、得られたガンマ線スペクトルからサンプルに生成した核種の生成断面積を求めた。SRIM コード[1]で計算された阻止能を用いて入射イオンのターゲット内でのエネルギー損失を補正することで励起関数を導出した。

3. 実験結果

3-1. C 入射によって銅に生成した放射性核種の励起関数

図 2(a)-(f)に $^{\text{nat}}\text{Cu}(\text{C},\text{X})^{73}\text{Se}$, ^{71}As , $^{69,68}\text{Ge}$, ^{65}Zn , ^{61}Cu 反応の励起関数をこれまでの結果や ACSELAM Library の計算値[2]とともにそれぞれ示す。本実験結果はこれまでの結果とよく一致していた。一方で ACSELAM Library の評価値と実験結果との間には違いが見られる。

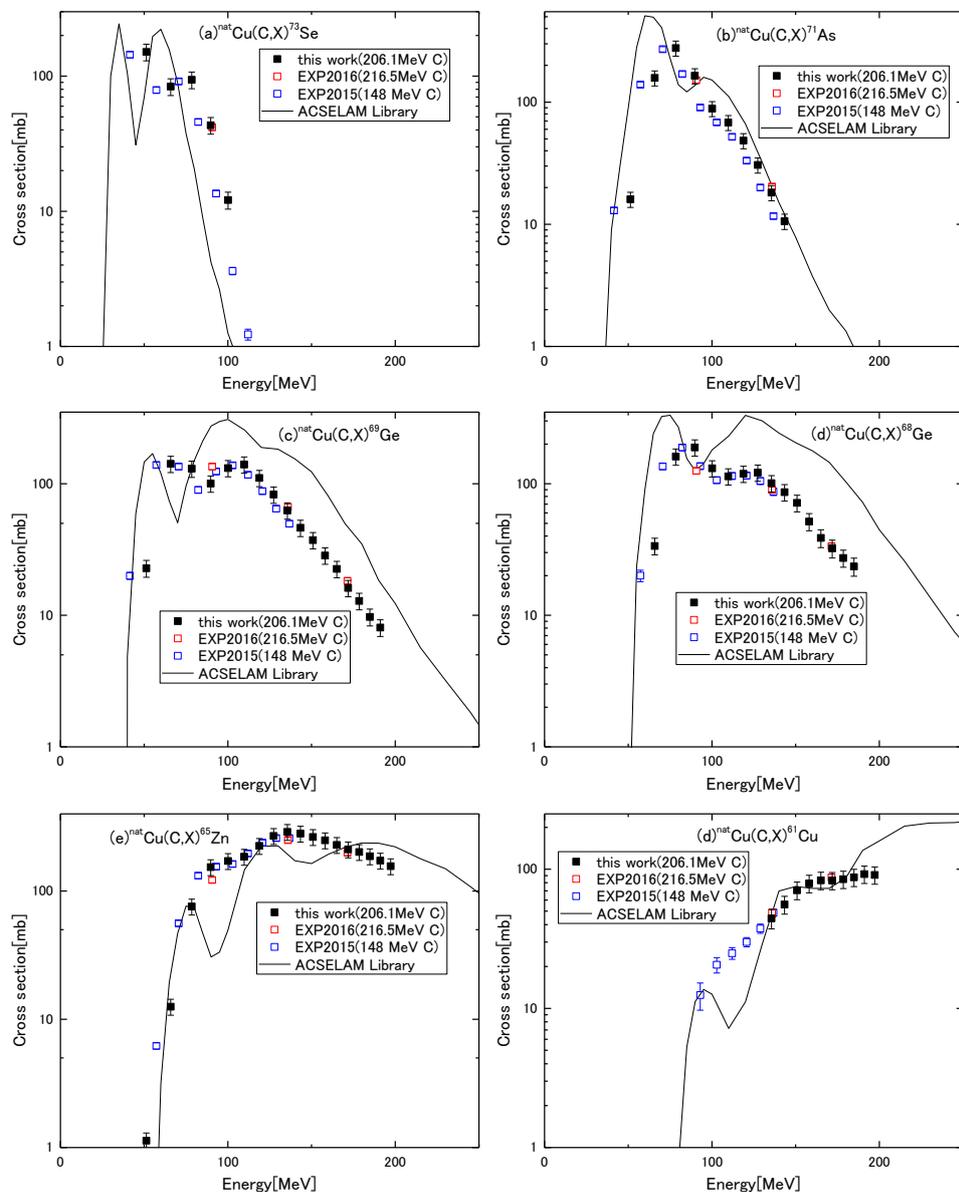


図 2 C 入射によって銅に生成した放射性核種の励起関数

3-2. Ne 入射によって銅に生成した放射性核種の励起関数

図 3(a)-(f)に ${}^{nat}\text{Cu}(\text{Ne},\text{X}){}^{73}\text{Se}$, ${}^{71}\text{As}$, ${}^{69}\text{Ge}$, ${}^{65}\text{Zn}$, ${}^{60,58}\text{Co}$ 反応の励起関数をこれまでの結果や ACSELAM Library の計算値とともにそれぞれ示す。本実験結果はこれまでの結果とよく一致していた。また、ACSELAM Library の計算値と本実験結果との間には違いが見られる。

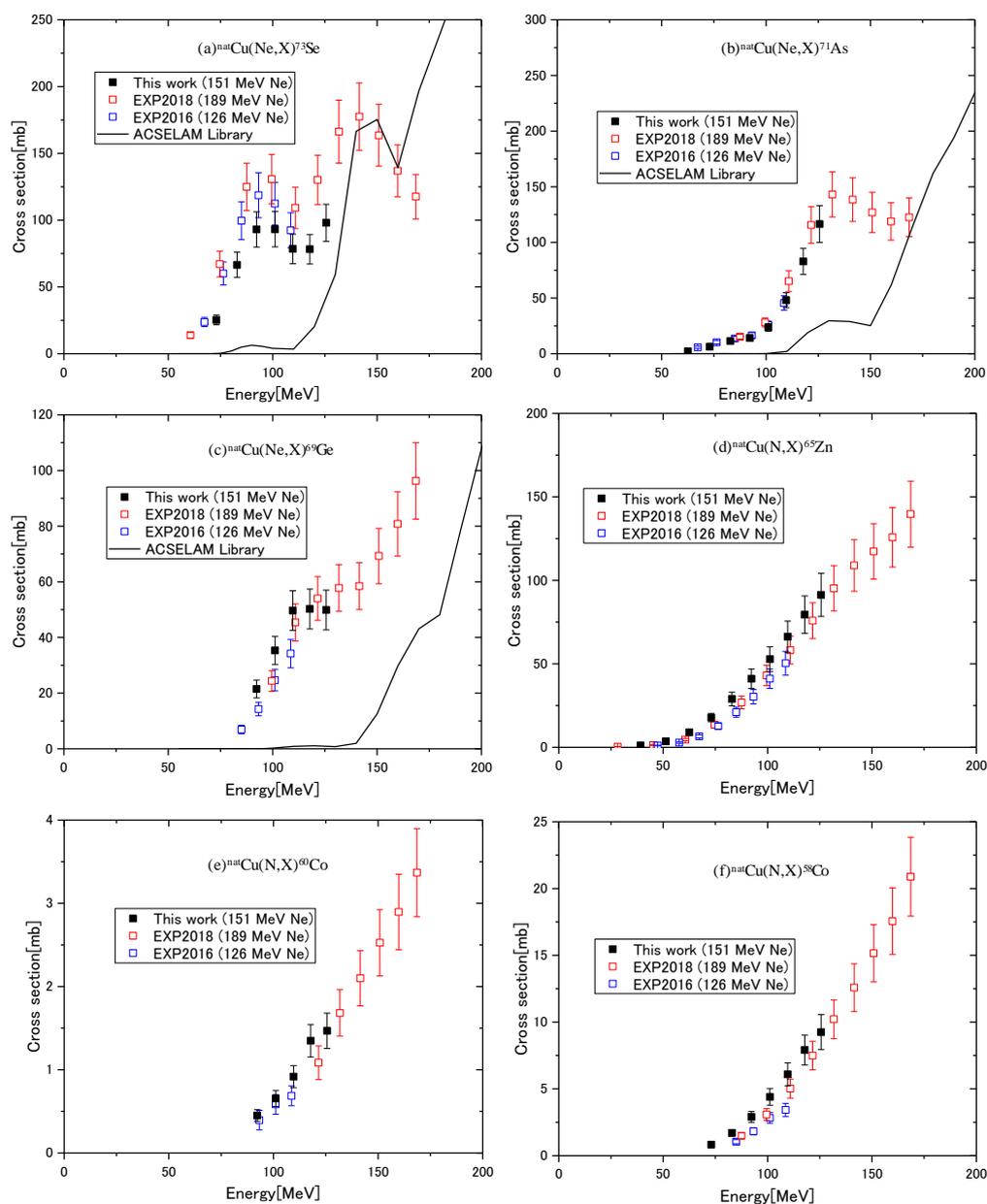


図 3 Ne 入射によって銅に生成した放射性核種の励起関数

4. まとめ

206 MeV C ビーム及び 151 MeV Ne ビーム入射によって銅に生成した放射性核種の励起関数測定を行った。今後も入射粒子、エネルギー、ターゲットについて幅広い範囲で系統的測定を行い、重イオン加速器施設における誘導放射能評価や理論計算の検証に資するデータを収集する予定である。

参考文献

- [1] Ziegler JF: The stopping and range of ions in matter (SRIM). <http://www.srim.org>.
- [2] S. Tanaka et al., “IRACM:イオン及び中性子による生成放射能計算コードシステム”, JAERI-Data/Code 97-019(1997) (in Japanese) <http://www.ndc.jaea.go.jp/ftpnd/sae/acl.html>

RI ビームがん治療のための ISOL 系の開発 DEVELOPMENT OF AN ISOL SYSTEM FOR HEAVY-ION CANCER THERAPY

片桐 健, 涌井崇志, 北條 悟

Ken Katagiri,^{A)} Takashi Wakui,^{A)} Satoru Hojo,^{A)}

^{A)} 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所

^{A)}QST/NIRS

概要

陽電子放出核である ^{11}C のイオンを加速器から供給し、重粒子線がん治療に用いることが出来れば、ポジトロン断層法によってリアルタイムに照射野を検証することが可能となる。このリアルタイム検証法が実現すれば、照射の高精度化により患者の負担は低減し、QOL(Quality of Life)は向上する。我々は ^{11}C イオンの生成・加速技術の確立を目指して、 ^{11}C 化合物分子の高効率生成技術、不純物分子分離装置、同位体分離のための $^{11}\text{C}^+$ 生成用 1 価イオン源の開発を進めてきた。本課題では、これらの技術・装置から構成される $^{11}\text{C}^+$ イオン生成システムの構築を行い、それにより $^{11}\text{C}^+$ イオン生成試験を実施することで、 ^{11}C イオンの生成・加速技術の実現性を評価する。

1. はじめに

放射線医学総合研究所の HIMAC 加速器を用いた重粒子線治療は、1994 年の治療開始から今年で 26 年目を迎え、11,000 人以上もの患者に治療が適用されてきた [1]。より高精度な治療照射を行う為に、細い炭素ビームでがんの病巣を塗りつぶすように照射を行うスキャン照射法による治療が 2011 年より開始された [2]。さらなる高精度化のために、照射野をリアルタイムに検証する技術の実現が期待されている。現在治療に用いている安定核の ^{12}C ビームの代わりに、陽電子放出核である ^{11}C ビームを用いることができれば、体内での停止位置から放出される消滅 γ 線を PET 装置により測定することで、随時ビーム位置を検出することができ、その結果として、リアルタイムに照射野を検証することが可能となる。我々は、この重粒子線治療のための照射野検証技術の実現のために、Isotope Separation On-Line (ISOL) 法により ^{11}C ビーム生成し、HIMAC で加速し治療室へと供給することを検討している。この計画の概念図を Fig. 1 に示す。この ISOL システムは、小型サイクロトロン、 ^{11}C 分子生成分離装置 (CMPS), 1 価イオン源 (SCIS), 及び荷電増幅用から構成される。HIMAC シンクロトロンにおける一度の入射-加速-供給シーケンスにて、 10^9 個の ^{11}C イオンを治療室に供給することを想定すると、ISOL システムからは 10^{10} 個の供給が必要となる。この ISOL システムにより、一度の入射-加速-供給シーケンスにて要求される 10^{10} 個の ^{11}C イオンをおよそ 20 分のプロトン照射により製造し、患者 1 人の治療のために供給する。パルス運転を行うシンクロトロン加速器へ ^{11}C イオンを供給する際は、生成量の限られた ^{11}C 粒子を無駄にすることの無いように、一旦蓄積し短いシンクロトロンの入射時間 (HIMAC は $\Delta t \approx 100 \mu\text{s}$) に合わせて ^{11}C イオンのパルス化・時間幅の短縮を行う必要がある。この理由から、CMPS では供給する ^{11}C 分子の時間幅を 20 min \rightarrow 10 ms に短縮し、荷電増幅器ではイオンのトラップが可能な EBIS/ESIS イオン源を用いることで、10 ms \rightarrow 100 μs に短縮する。

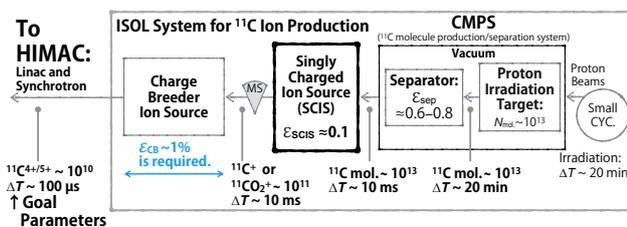


Figure 1: ^{11}C イオン生成のスキーム.

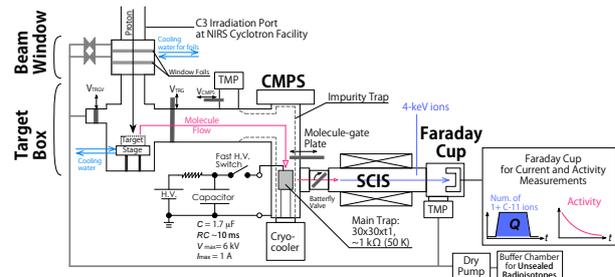


Figure 2: 本課題で構築した $^{11}\text{C}^+$ イオン生成システム.

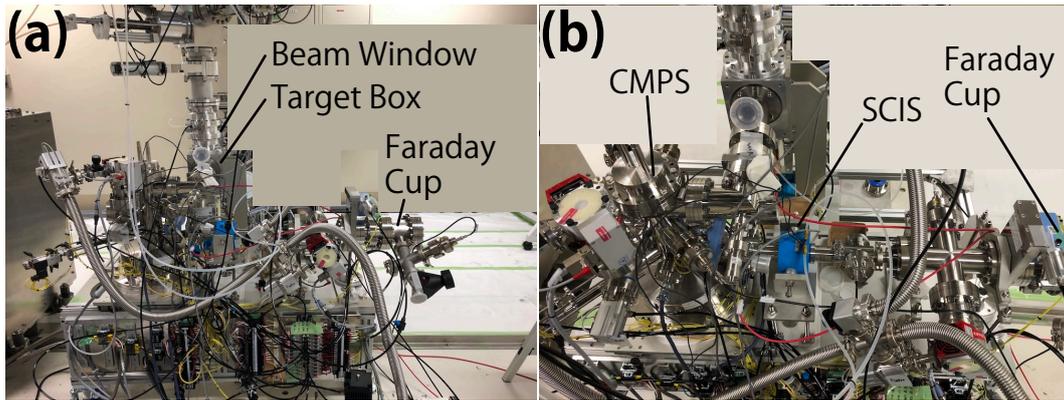


Figure 3: 放医研サイクロトロン C3 照射ポートに設置された $^{11}\text{C}^+$ イオン生成システム: (a) 側面, (b) 上面.

CMPS は、このパルス化だけでなく、ターゲットのプロトン照射により生成された ^{11}C 分子と混入した不純物分子の分離も行う。混入する不純物量を可能な限り低減するために、このプロトン照射-不純物分離のプロセスは真空中で行う。そのため、CMPS 内に置かれるプロトン照射ターゲットは固体である必要がある。これまでのターゲットの性能評価実験では、固体のホウ素化合物をターゲットとして用いプロトン照射 (18 MeV, 18 μA) を 20 分間行うことで、 $10^{12} - 10^{13}$ 個の ^{11}C 分子を効率的に生成・収集できることが明らかになった [3]。また、安定同位体の ^{12}C ガスを用いた分離性能評価実験では、不純物と混合した CH_4 分子を高い効率 ($\varepsilon_{\text{sep}} \simeq 60 - 70\%$) で回収・取出しできることが明らかになった [4]。さらに、荷電増幅器へと供給する C^+ 或は CO_2^+ イオンを生成する SCIS に関して、独自に開発した Particle-in-Cell (PIC) コードを用いて、設計・開発を行った [5]。これまでに行った性能評価実験では、 CO_2^+ イオンの生成に関して、 $\varepsilon_{\text{CO}_2^+} = 10\%$ もの効率を得られることが明らかになった [6]。

以上の進展を元に、実際に生成される 1 価 ^{11}C イオンを定量化することによって ISOL システムの実現性を確認するために、これまで開発した個々の機器を放医研サイクロトロン施設の RI 生産用照射ポートへと移設し、1 価 ^{11}C イオンをオンラインで生成する実験を開始した。本項では、2020 年度の進展を報告する。

2. ^{11}C イオン生成試験

これまで開発した個々の要素機器を放医研サイクロトロン施設の RI 生産用照射ポートへと移設し、プロトンビーム照射により 1 価 ^{11}C イオンをオンラインで生成する実験を 2019 年度開始した。1 価 ^{11}C イオン生成システムの模式図を Fig. 2 に示す。このシステムを用いた実験では、SCIS から生成されるイオンを質量分析せず、全イオンの電流をファラデーカップにより測定し、全イオンの電荷量を導出する。一方で、ファラデーカップのイオン照射面にはアルミ箔膜を取り付け、その放射能と半減期を円筒型電離箱で測定する。以上の結果から、 ^{11}C 原子を含むイオンとその他 ^{12}C 原子を含む不純物イオンの比率が判明し、また ^{11}C イオンの絶対量が得られる。さらに、これまで ^{12}C ガスを用いたオフライン実験での結果判明している各 1 価炭素イオンのイオン化効率 [6] を元に、目的の $^{11}\text{CO}_2^+$ イオン、もしくは $^{11}\text{C}^+$ イオンの絶対的な生成量の導出を行う。Figure 3 に RI 生産用照射ポートに移設・構築された 1 価 ^{11}C イオン生成システムを示す。昨年度の実験では、Fig. 4 に示す通り、アルミ箔膜の放射能測

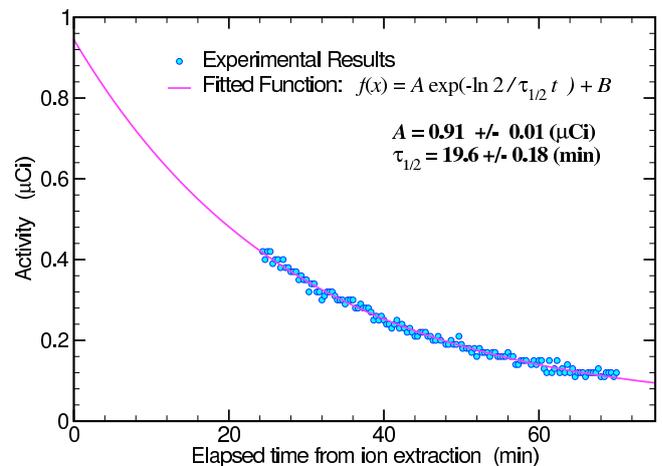


Figure 4: ファラデーカップで得られた取り出しビームの放射能の時間変化.

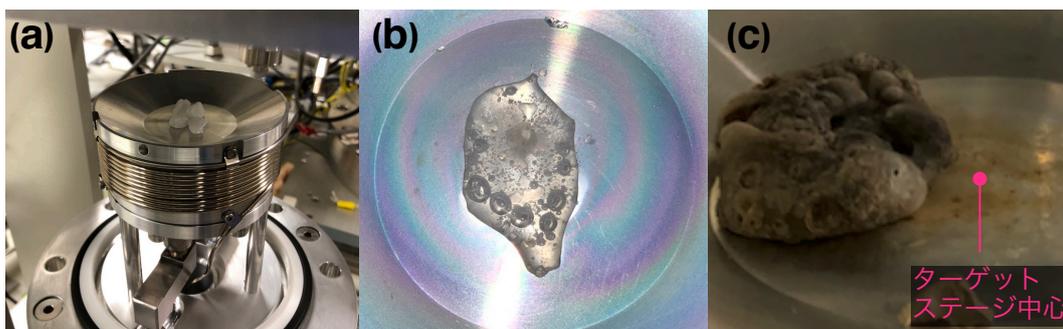


Figure 5: ホウ素化合物である B_2O_3 ターゲット: (a) 照射前; (b) 一度の照射実験後; (c) 3 回の照射実験後.

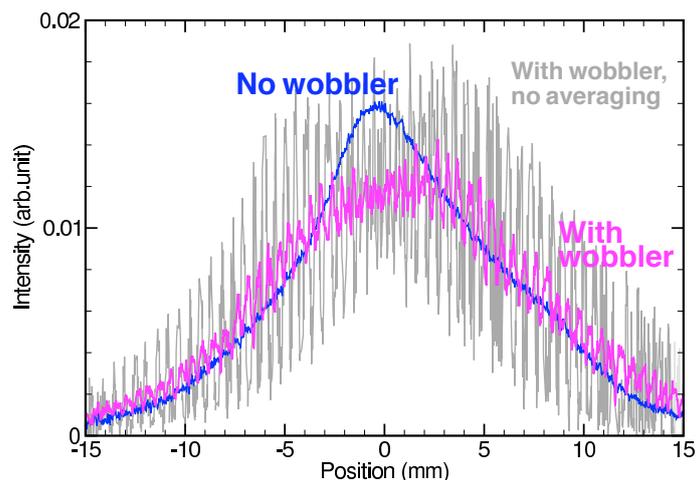


Figure 6: ワイヤースキャナーによるワブリングビームの測定: 青線はワブリングなし, 赤線はワブリング有りかつ 10 回平均, 灰色線はワブリングありの 1 回測定 (平均なし) の結果.

定結果により微量ではあるが ^{11}C イオンの生成が確認されている. プロトン照射により生成された ^{11}C 分子のうち大多数が CMPS に留まり取り出せていないことが判明しており [7], CMPS の不純物トラップ温度の最適化により, ^{11}C イオンの生成量の向上を目指した実験を計画した.

本年度の実験では, 照射後のアルミ箔の放射能測定にて, 2019 年度に得られていた放射能を得られない事態が生じた. 実験後にターゲットである B_2O_3 化合物の状態を確認すると, 照射前 (Fig. 5(a)), あるいは一度の照射実験後 (Fig. 5(b)) と比べて, ターゲットは融解・変形し (Fig. 5(c)), またステージの中心からずれているためにプロトンビームが適切に照射されていなかったと確認される. 今回の実験では, プロトン照射・加熱の“焼き出し”効果によるターゲット内の不純物の除去を狙って, ターゲットは交換をされずに累計 3 回目の照射であった. 照射回数を重ねるごとに, 融解・変形したターゲットは中心よりずれ, 最終的には入射プロトンビームに当たらなくなったと考えられる.

このような事態を避けるためには, ビーム幅拡大により最大電流密度を低減し, ターゲットの局所的な融解を防ぐことが必要となる. そのために, 照射システムに含まれる wobbler 電磁石 [8] を用いて拡大ビームの形成を検討した. 試験ではプロトンビーム (18 MeV, 10 μA) をターゲットステージに照射し, 照射システム上・ターゲット上流にある 3 線式ワイヤースキャナーによりビーム分布測定を行った. 入射ビームの幅 σ_{beam} とワブリングの際のビームオフセット量 r_{offset} は, 過去の検討例 [9] である $\sigma_{beam}=4$ mm, $r_{offset}=5$ mm を目指して行った.

Figure 6 にこの測定結果を示す. 灰色線は 40 Hz でのワブリング周波数のビームを 1 度のスキャンにより測定したものである. この結果の通り, スキャンの周波数 (~ 1 Hz) とワブラーの回転周波数がそう変わらない場合には, ワブリングにより生じるスパイク状の分布が測定されてしまう. そのために 10 測定分を平均化し, 赤色線の結果を得た. 青線のワブリングなしと比較すると, ビーム電流密度の最大値は 25% 程低減出来ていることが確認できる. さらにビームオフセット量 r_{offset} を広げることによって

さらなる一様化が行えるが、その一方で $\phi 30$ mm のターゲットに当たらずに無駄となるビームも生じることになる。今後のオンライン実験の際に、 ^{11}C イオンの生成量も考慮して、さらなる詳細な σ_{beam} , r_{offset} の検討を進める予定である。

3. 結論

1 価 ^{11}C イオンを定量化することにより ISOL システムの性能を評価するために、これまでに開発した個々の ISOL 要素機器を放医研サイクロトロン施設の RI 生産用照射ポートへと移設し、1 価 ^{11}C イオンをオンラインで生成する実験を開始した。本年度の実験では、ターゲットの融解・変形により ^{11}C イオン生成量が低下した。このような事態を防ぐために、拡大ビーム照射の導入を検討し試験を実施した。今後はこの結果を基にして、さらなる ^{11}C イオン生成量の向上を目指す。

参考文献

- [1] K. Noda *et al.*, Nucl. Instrum. And Meth. B, 6 (2014) 331.
- [2] T. Furukawa *et al.*, Med. Phys., 37 (2010) 5672.
- [3] K. Katagiri *et al.*, Rev. Sci. Instrum., 85 (2014) 02C305.
- [4] K. Katagiri *et al.*, Rev. Sci. Instrum., 86 (2015) 123303-1-7.
- [5] K. Katagiri, T. Wakui *et al.*, Rev. Sci. Instrum., 89 (2018) 113302.
- [6] K. Katagiri, T. Wakui *et al.*, Rev. Sci. Instrum., 90 (2019) 053303.
- [7] 片桐 健, 他, “RI ビームがん治療のための ISOL 系の開発”, 令和元年度 放医研サイクロトロン利用報告書, 2020, pp. 53.
- [8] Ken Katagiri *et. al.*, “WOBBLED BEAM IRRADIATION SYSTEM FOR RADIOISOTOPE PRODUCTION IN NIRS CYCLOTRON FACILITY” , Proceedings of Particle Accelerator Society, Tsuruga, Japan, 2015, pp. 1380.
- [9] Ken Katagiri *et. al.*, “Design of beam transport lines for radioisotope production systems in NIRS cyclotron facility” , Proceedings of Particle Accelerator Society, Aomori, Japan, 2014, pp 1360.

TLK モデルを用いた陽子線照射での細胞生存率予測

Quantitative prediction of cell survival fraction induced by proton irradiation using TLK model

坂田 洞察,^A 鈴木 雅雄,^B 平山 亮一,^C 阿部 康志,^A 村松 正幸,^A 佐藤 眞二,^A 稲庭 拓,^A
Dousatsu Sakata,^A Masao Suzuki,^B Ryoichi Hirayama,^C Yasushi Abe,^A
Masayuki Muramatsu,^A Shinji Sato,^A and Inaniwa,^A

^A 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 物理工学部

^B 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 障害治療研究部

^C 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 重粒子線治療研究部

概要

放射線誘発性細胞死は、DNA の二重鎖切断(Double-Strand Break: DSB)に代表される DNA の致命的損傷によって誘発されると考えられてきた。しかし、放射線に誘発される細胞死は物理化学生物に跨る複雑な現象であり、また DNA 損傷の直接的測定の困難であった事から、その包括的な理解が困難であった。課題代表者の先行研究により、モンテカルロシミュレーションを用いて放射線に誘発される DNA 損傷の定量的な予測が可能となった。放射線に誘発された DNA 損傷とその後の様々な生物学的なエンドポイントを結びつける事ができれば、シミュレーションを用いて生物学的なメカニズムの情報を引き出す事が出来る。本研究では、放射線に誘発された細胞致死について、実験/シミュレーションの両面から取り組み、HSGc-C5s 細胞に対して DNA 損傷と細胞致死を関連づけるモデルを構築した。本課題の成果は MDPI 系雑誌 Cancers に投稿予定であり、現在準備を進めている。

1. はじめに

放射線誘発性細胞死は、DNA の二重鎖切断(Double-Strand Break: DSB)に代表される DNA の致命的損傷によって誘発されると考えられている。しかしながら、DNA 損傷の直接的測定の困難性により、放射線に誘発される DNA 損傷の定量化やその DNA 損傷の詳細を知る事が困難であった。この困難性によって、放射線に誘発される DNA 損傷やその DNA 損傷の致死性を、放射線物理学的観点或いは放射線化学的な側面から包括的に理解する事を困難にしていた。モンテカルロシミュレーションを用いれば、実験的に観測困難な DNA 損傷の詳細も定量的に予測する事が可能である事から、長年モンテカルを用いた DNA 損傷シミュレーションの開発が行われてきた。本研究に先行して、課題申請者は、2019 年、物理学的素過程と化学的素過程を考慮したシミュレーションプラットフォームを開発し、電気泳動法によって測定された DSB 数及び DNA 破片分布をよく再現する計算結果を得た[1]。この研究により、物理的・化学的観点から DNA 損傷数を予測することが可能となった。次なる目標として、シミュレーションによって予測される DNA 損傷がどのように細胞致死と関連するかを明らかにする事が挙げられる。つまり、DNA 損傷数から細胞致死率（或いは細胞生存率）を予測するモデルを構築し、放射線に誘発される DNA 損傷からその後の細胞致死までの包括的な理解を得る為のプラットフォームの拡張が望まれる。

DNA 損傷と細胞致死率の関係を明らかにするには、DNA 損傷のタイプ、DNA 損傷タイプに対応した DNA 修復機構、DNA 修復速度、DNA 修復失敗率、修復を失敗した際の致命度、など生物学的な反応を考慮したモデルの構築が必要である。これらの生物学的反応を考慮し DSB 数から細胞の生存率を見積もる事を可能とするシンプルなモデルとして TLK モデル(Two-Lesion Kinetic Model)が挙げられる[2]。TLK モデルでは、速い修復と遅い修復の二種類の修復タイプを考慮し、残存した致死性のある DNA 損傷から細胞生存率を予測できる。TLK モデルのモデルパラメーターは細胞株に依存するため、細胞株毎に決定する必要がある。本研究では、HSGc-C5s 細胞と NB1RGB 細胞に対し陽子線照射時の細胞生存率と DNA 結合動力学(FAR)を測定し、シミュレーションと組み合わせる事で TLK モデルを用いて細胞生存率予測ができるモデル開発を目指す。

2. 方法

細胞実験

ワブラー法を用いて上げた 70MeV の陽子ビームを用いて実験を行った。細胞照射実験では、エントランス付近とブラッグピーク直前の線質で実験を行う為に、細胞から見てビーム上流に 32mm の PMMA ブロックを配置し細胞に入射する陽子のエネルギーを変更した。投与線量は決定のため、Markus 型線量

計を用いモニター線量計の校正をした。HSGc-C5s 細胞と NB1RGB 細胞に照射し、コロニーアッセイによって細胞生存率、電気泳動法によって Fraction of activity released (FAR)を求めた。この時、線量率はコロニーアッセイの場合~1Gy/min、FAR の場合~100Gy/min として実験を行なった。

シミュレーション

先行研究で開発した分子を最小単位とする DNA 繊維で構築された細胞核を内包する細胞モデル (総 DSB 数 6.4Gbp) を用いて、モンテカルロシミュレーションツール Geant4-DNA によって、陽子照射に誘発される DSB 数をシミュレーションによって計算した。また、DSB の複雑性を考慮し、単純な DSB と複雑な DSB(DSB₊、DSB₊₊)に分類を行なった。

TLK モデルとパラメーターの最適化

TLK モデルでは、ある時間 t において、速い修復を経た損傷数を L_1 、遅い修復を経た損傷数を L_2 、細胞致死を誘発する損傷数を L_f の微小時間変化量を、二次の項まで考慮し以下のように記述する。

$$\frac{dL_1(t)}{dt} = D(t)Y\Sigma_1 - \lambda_1 L_1(t) - \eta L_1[L_1(t) + L_2(t)],$$

$$\frac{dL_2(t)}{dt} = D(t)Y\Sigma_2 - \lambda_2 L_2(t) - \eta L_2[L_1(t) + L_2(t)],$$

$$\frac{dL_f(t)}{dt} = \beta_1 \lambda_1 L_1(t) + \beta_2 \lambda_2 L_2(t) + \gamma \eta [L_1(t) + L_2(t)]^2.$$

ここで、 $D(t)$ は t での線量率(Gy/h)、 Y は細胞内の DNA 繊維長(Gbp)、 Σ は損傷増加数(Gy⁻¹Gbp⁻¹)、 λ は DNA 繊維の結合率(h⁻¹)、 η は二次の結合率(h⁻¹)、 β は致死損傷率、 γ は二次の致死損傷率とする。本研究では、単純な DSB は全て速い修復経路、複雑な DSB は全て遅い修復経路を経て修復されると仮定し、 λ 、 η 、 β 、 γ をそれぞれの修復経路に対して、細胞生存率と DNA 修復速度を再現するように最適化を行なった。ただし、二次の項の結合率と致死損傷率に対しては修復経路の違いを考慮しなかった。

3. 結果と考察

シミュレーションによって予測される DNA 損傷数

図 1 に Geant4-DNA を用いてシミュレーションを行なった DSB 数を示す。PMMA を配置しないエントランス付近の陽子照射を行なった時(平均エネルギー68.5 MeV)、単純 DSB 数は 4.09Gy⁻¹Gbp⁻¹、複雑 DSB 数(DSB₊+2DSB₊₊)は 0.72 Gy⁻¹Gbp⁻¹となった。32 mm の PMMA ブロックを配置した時(平均エネルギー10.8 MeV)、単純 DSB 数は 4.69Gy⁻¹Gbp⁻¹、複雑 DSB 数は 1.04 Gy⁻¹Gbp⁻¹となった。

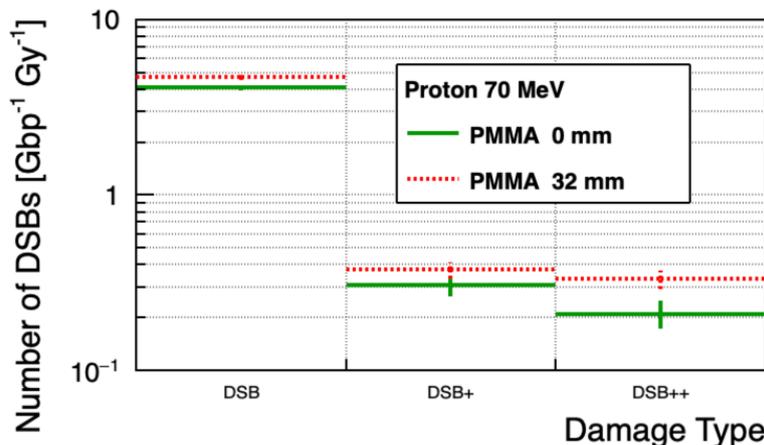


図 1 : Geant4-DNA によってシミュレーションした DSB 数

細胞生存率と FAR

図 2 に本研究で測定した HSGc-C5s 細胞と NB1RGB 細胞の細胞生存率と FAR、またシミュレーションによって計算した DSB 数を入力してそれぞれの細胞株に対して最適化した TLK モデルを使って計算した細胞生存率と FAR を示す。HSGc-C5s 細胞に関しては結果を十分再現するように最適化を行う事ができ

た。NB1RGB 細胞に関しては残念ながら FAR に関してよく最適化を行う事ができなかった。TLK モデルでは速い修復経路と遅い修復経路の二つの経路しか考慮していないが、NB1RGB 細胞では三つ以上の修復経路を持っていると考えられる。

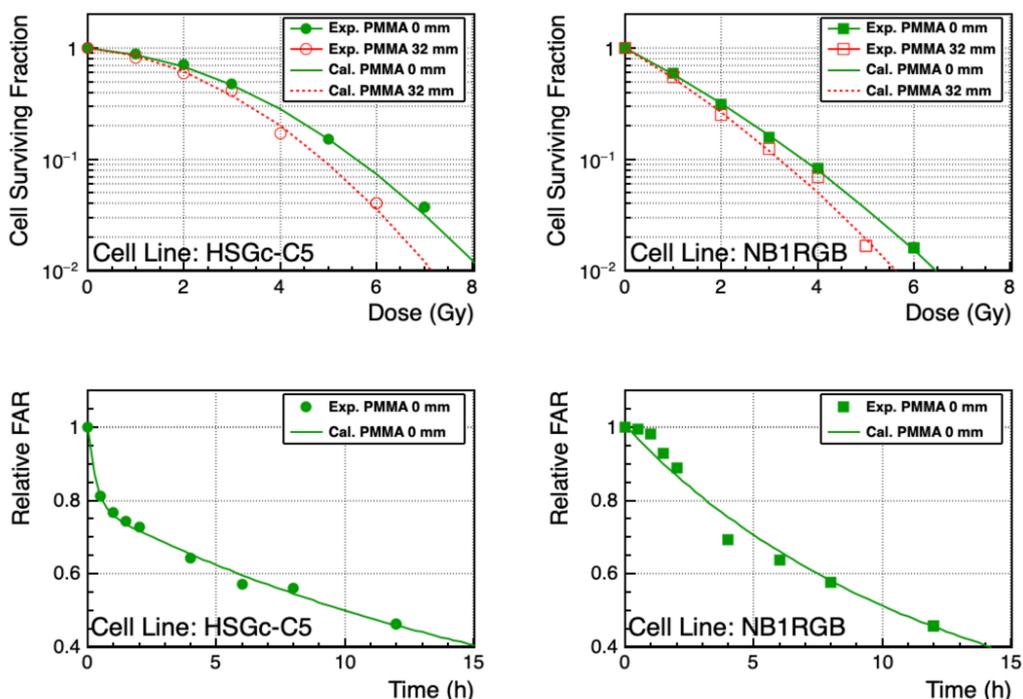


図 2：測定結果とシミュレーション結果を入力として最適化した TLK モデルを用いた計算結果 (上段 細胞生存率, 下段 FAR)

本研究により、HSGc-C5s 細胞と最適化した TLK モデルを用いて、DNA 損傷と細胞致死を結びつける事が出来た。この結果によって、モンテカルロシミュレーションを用いて HSGc-C5s 細胞の細胞生存率予測が可能となった。

4. まとめ

放射線に誘発される細胞致死を包括的に理解する事は極めて重要である。本研究では、陽子照射実験とシミュレーションを組み合わせ、HSGc-C5s 細胞に対する細胞生存率予測を可能とするモデルを構築した。NB1RGB 細胞は支配的な修復経路数が三つ以上あると考えられることから、主な二つの修復経路を考慮する TLK モデルでは十分なモデル構築ができなかった。本課題の成果は MDPI 系雑誌 *Cancers* に投稿予定であり、現在準備を進めている。

参考文献

- [1] D. Sakata, *et al.*, “Fully integrated Monte Carlo simulation for evaluating radiation induced DNA damage and subsequent repair using Geant4-DNA”, *Sci. Rep.* **10**, 20788 (2020).
- [2] R. D. Stewart, “Two-lesion kinetics model of double-strand break rejoining and cell killing”, *Rad. Res.* **156**, 365-378 (2001).

Al₂O₃:Cr 熱蛍光線量計とガラス線量計が陽子線に対する応答の線質依存性に関する研究

LET dependent response of Al₂O₃:Cr thermoluminescence dosimeter and radiophotoluminescence glass dosimeter in proton beam

張 維珊,^A 真正 浄光,^B 王 良健^B, 田中 誠也^B, 菅原 理^B, 丸山 大樹^C

^A 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 物理工学部

^B 東京都立大学大学院 人間健康科学研究科 ^C 日本赤十字医療センター

概要

本研究は、第三者による陽子線治療の出力線量評価システムを開発するために、放射線医学総合研究所のサイクロトロン C-8 コースから発生した 70MeV 陽子線を用いて Al₂O₃:Cr 熱蛍光線量計と蛍光ガラス線量計が陽子線に対する応答の線質依存性について調査を行った。

1. はじめに

放射線治療の成績投与線量に大きく影響されるため、治療用照射装置の出力線量が全国もしくは全世界的に同一基準である必要がある。これまで、日本国内では、蛍光ガラス線量計による光子線出力線量の第三者評価が行われてきた。陽子線の場合、線質の変化による検出器の応答が大きく変化するため、いまだに第三者による出力線量評価システムが確立されていない。先行研究では、Al₂O₃:Cr 熱蛍光線量計及び蛍光ガラス線量計を光子線治療の第三者評価システムの線量計として報告があった [1][2]。そこで、本研究は Al₂O₃:Cr 熱蛍光線量計が陽子線に対する応答特性をさらに詳細に調査し、将来は、蛍光ガラス線量計と Al₂O₃:Cr 熱蛍光線量計を利用して、陽子線治療における水吸収線量の第三者評価システムを確立する予定である。

2. 方法

本研究では、以下の式(1)を用いて蛍光ガラス線量計蛍光量 M_{RGD} と水吸収線量変換係数 $N_{D,w}$ によって測定点の吸収線量を算出した。

$$D_{RGD} = M_{RGD} \times N_{D,w} \quad (1)$$

一方、Al₂O₃:Cr 熱蛍光線量計は丸山らの先行研究[1]を参照して式(2)を用いて、Al₂O₃:Cr の熱蛍光 M_{TLD} 、 $N_{D,w}$ と照射後 t 時間に読み取った熱蛍光量に対する補正係数 $F(t)$ によって測定点の吸収線量を算出した。

$$D_{TLD} = M_{TLD} \times N_{D,w} \times F(t) \quad (2)$$

ここで、 $F(t)$ は $= -0.362 \times \log_{10}(t) + 1.723$ とする。

陽子線での実験を行う前に、蛍光ガラス線量計及び Al₂O₃:Cr の線量変換係数を得るため、コバルト校正を行った。陽子線の実験は NIRS のサイクロトロンの C-8 コースから発生した 70MeV 陽子線を用いて、照射野 10 cm × 10 cm で行った。照射線量は C8 コース下流にある大型平行平板電離箱のカウント値により制御できるため、照射位置での吸収線量とこの電離箱の関係を明らかにする必要がある。まず、照射位置に Advanced Markus 電離箱を設置して、ビーム電流は 1nA 程度に設定して照射を行った。次に、バイナリフィルタ（水等価の PMMA 板）を利用して、RGD に入射するエネルギー、つまり LET、を変換する。表 1 に実験で使用した BF の厚さ及び水等価厚(water equivalent thickness, WET)を示す。

表 1 陽子線エネルギー変換のために使用した BF 厚さ及水等価厚

BF 厚 [mm]	0	2	4	6	8	10	12	14	16
WET [mm]	0	2.32	4.67	6.99	9.31	11.63	13.98	16.3	18.64
BF 厚 [mm]	18	20	22	24	25	26	27	27.5	28
WET [mm]	20.96	23.31	25.63	27.95	29.13	30.27	31.45	32.01	32.62
BF 厚 [mm]	28.5	29	29.5	30	30.5	31	31.5	32	
WET [mm]	33.18	33.8	34.36	34.94	35.5	36.12	36.68	37.22	

Al₂O₃:Cr 熱蛍光線量計と蛍光ガラス線量計の蛍光量の発光効率 ϵ は式(3)によって求める。

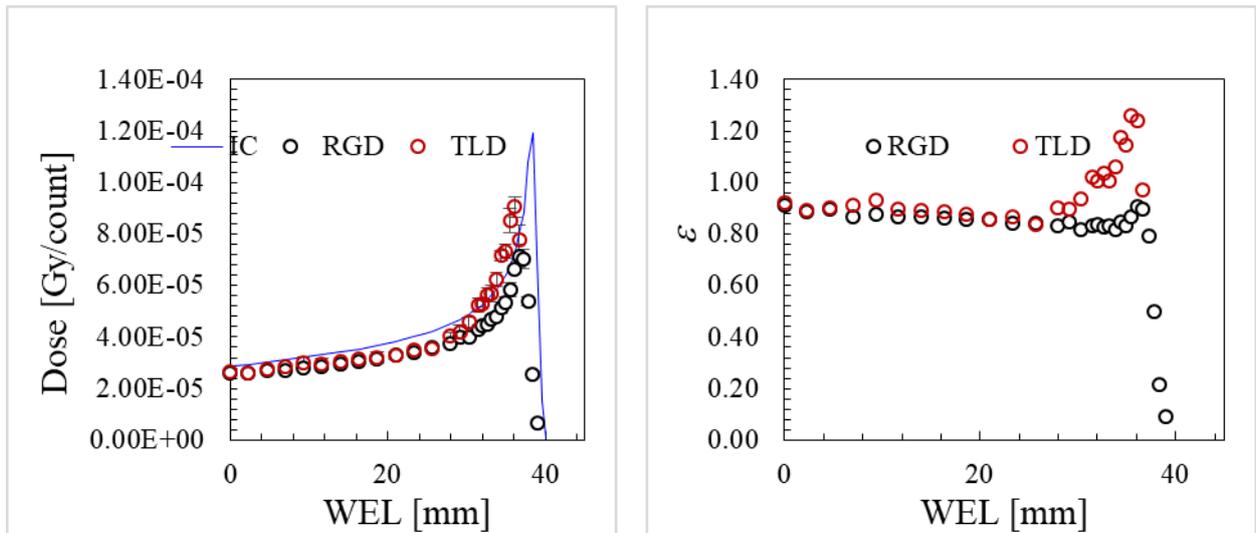
$$\varepsilon = \frac{D_{IC}/C}{D_{RGDorTLD}/C} \quad (3)$$

D_{ID} は電離箱によって求めた線量、 C はサイクロトロンモニタチェンバーのカウント値である。

3. 結果と考察

3-1. 測定 A

図一に電離箱 (IC)、蛍光ガラス線量計 (RGD) 及び $Al_2O_3:Cr$ 熱蛍光線量計 (TLD) を用いた深さごとの (a) 水吸収線量 (Gy/count) 及び蛍光量の発光効率 ε を示した。今回使用した RGD も $Al_2O_3:Cr$ も密度が高いため、ブラッグピークのような線量変化が大きい領域は体積平均効果によって正確に線量測定ができない。 D_{TLD} と D_{IC} の差はあまり深さによって変わらないことに対し、 D_{RGD} は深さが大きくなるにつれて D_{IC} との差が大きくなる。

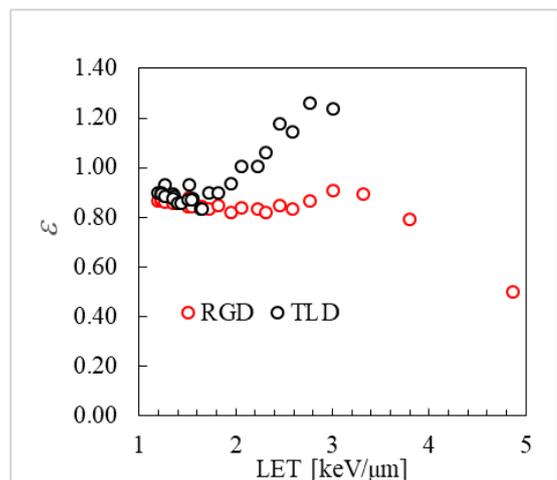


図一(a) 異なる検出器による深部線量分布の比較 (b) 深さごとの相対線量差

実用のために、水等価深を LET に変換して、RGD と $Al_2O_3:Cr$ の LET ごとの発光効率を図二に示した。RGD の発光効率は LET が大きくなるにつれて小さくなる。一方、LET が $5 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$ 以下なら、 $Al_2O_3:Cr$ の発光効率は LET が大きくなるにつれて大きくなることわかった。将来的に、この二つの線量計を利用して、LET を見積もる可能性を示した。

4. まとめ

本研究では $Al_2O_3:Cr$ 熱蛍光線量計はガラス線量計に異なるエネルギーの陽子線を照射し、それぞれ検出器の発光効率の LET 依存性を調査した。蛍光ガラス線量計と $Al_2O_3:Cr$ 熱蛍光線量計の LET 依存性が異なる傾向を示したため、さらに詳細に調べて、将来的に、この二つの線量計を利用して、LET を見積もるようにさらに研究を進める予定である。



図二 RGD と $Al_2O_3:Cr$ TLD の LET 依存性

参考文献

- [1] J. E. Rah, D. H. Oh, D. Shin, D.-H. H. Kim, Y. H. Ji, J. W. Kim, and S. Y. Park, "Dosimetric evaluation of a glass dosimeter for proton beam measurements.," *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 70, no. 8, pp. 1616–1623, 2012.
- [2] D. Maruyama, S. Yanagisawa, Y. Koba *et al.*, "Usefulness of Thermoluminescent Slab Dosimeter for Postal Dosimetry Audit of External Radiotherapy Systems", *Sensors and Materials*, Vol. 32, No. 4 (2020) 1461–1477

エッチング型飛跡検出器中に形成されるヒドロキシル基の形成機構

Formation of hydroxyl groups along ion tracks in etched track detectors

山内 知也,^A 楠本 多聞,^{A,B} 岡田 智暉,^A 田中 俊裕,^A 林 勇利,^A 橋本 勇史,^A
金崎 真聡,^A 小平 聡^B

Tomoya Yamauchi,^A Tamon Kusumoto,^B Tomoki Okada,^A Toshihiro Tanaka,^A
Yuri Hayashi,^A Yushi Hashimoto,^A Masato Kanasaki,^A Satoshi Kodaira,^B

^A 神戸大学 大学院 海事科学研究科

^B 量子科学技術研究開発機構 計測・線量評価部

放射線計測技術開発チーム

概要

代表的なエッチング型飛跡検出器であるポリアリルジグリコールカーボネート (PADC) 中に形成される、エッチピットを形成しない検出閾値以下のプロトン及び He イオンのトラック構造について赤外線分光法を用いた分析を進めている。2020 年度には 70 MeV のプロトンを 2 μm と 10 μm 厚の PADC 薄膜に照射した。我々は、イオントラックの構造を表すために次の 3 種類の化学的損傷パラメータを利用している；1) 損傷密度：in scissions/nm、イオントラックの単位長さあたりの着目する官能基の損失数；2) 実効的トラックコア半径：in nm、着目する官能基が失われている径方向の広がり；3) 放射線化学収率 (G 値)：in molecules/100 eV。2019 年度から比較的膜厚が大きい 10 μm 厚の試料を用いてヒドロキシル基の定量評価を試みている。数 MeV 程度のプロトンについては、エーテル基の損失数に対するヒドロキシル基の生成数はおおよそ 2 倍であり、一つのエーテル基が失われると 2 つのヒドロキシル基が生成していることになる。エーテルとカーボネートエステル基、及びこれらに挟まれたメチレン基が失われ、2 つのヒドロキシル基が生まれているという描像を得ていた。2019 年度には、70 MeV プロトンでは一つのエーテル基が失われると 4 つのヒドロキシル基が生成することが新たに示唆された。これを詳しく追試するために、2020 年度は 2 μm と 10 μm 厚の薄膜をスタックにした試料を用意し、カルボニル基とヒドロキシル基を同時に計測することを試みたが、密度変化を求めるのに十分なフルエンス (おおよそ 10^{14} ions/cm²) が得られなかった。また、赤外線分光器のシステム更新がマシンタイムと重なり、照射前後の計測条件を同一に保つことができなかったことも重なり、定量的評価に至らなかった。

1. はじめに

ポリアリルジグリコールカーボネート (PADC) は、最も高い感度を有するエッチング型飛跡検出器として知られており、しばしば CR-39 とよばれる。小型・軽量で電源を要しない受動型線量計として、宇宙放射線計測やラドン計測、中性子線量計測に利用されている。高い電荷分解能を有するとともに X 線や電子線に対しては、事実上不感であることから、複雑な混成放射線場である慣性核融合プラズマの診断やレーザー駆動イオン加速実験に利用されている[1-3]。より高いエネルギーのプロトンや中性子を検出できる素材開発がこれらの応用分野からの要請されている。従来の PADC 中イオントラック構造の研究は 6 MeV/u 以下のエネルギーのプロトンや重イオンを対象に実施されてきており、検出閾値周辺におけるイオントラック構造の変化、特にエッチピットが形成される場合とされない場合のイオントラック内部での構造変化にどのような差異があるのかを明らかにすることを主眼にした分析は行われていなかった[4-7]。

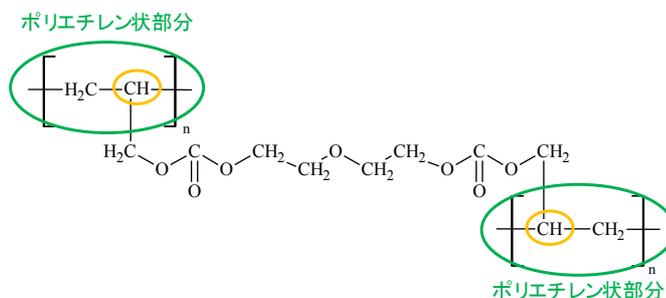


Fig. 1. A repeat unit of PADC.

そこでエッチピットを生まない検出閾値よりも高いエネルギーを有するプロトンや He イオン照射に最適な加速性能を有する大型サイクロトロン (NIRS-930) を利用して照射実験を行っている。その

目的はエッチピットが形成されないイオントラックの損傷構造を理解し、ピットが形成される損傷構造との差異を明らかにすることである。このような基礎的知見はより高い検出感度（より低い検出閾値）を有する素材開発につながると期待される。

2. 方法

PADC の繰り返し構造を Figure 1 に示す。中央にエーテルが存在し、その両側にはエチレン基を介した対称位置にカーボネートエステルが2つある。エーテルの放射線感受性が最も高く、カーボネートエステルがそれに次ぐことが実験的に示されている[4-7]。カーボネートエステルがイオン照射されると脱カルボニル反応が進行し、二酸化炭素が放出される。繰り返し構造の両端にはポリエチレン状の3次元ネットワークが重合反応の結果として生まれており (Fig.1. 中、緑色で囲んでいる)、高分子材料としてはこちらが全体の骨格である。CH 基は繰り返し構造のなかに 18 個あるが、うち 16 個はメチレン基であり 2 個はメチン基である。メチン基はネットワークの三叉路にのみ存在する (Fig.1. 中、黄色で囲んでいる)。

照射と分析に用いた PADC 薄膜試料は、フクビ化学社製の公称厚さ 100 μm 厚の BARYOTRAK を出発物質として化学エッチング処理によって減肉させたものである (厚さ 3 μm 以下及び 10 μm)。薄膜にすることで最も吸収の強いカーボネートエステル基に関わるピークも未飽和となりランベルト・ベール則に基づいた定量分析が可能となる。厚さが 10 μm の試料はヒドロキシル基の分析のために用意する。分光分析には真空密閉型の FT/IR-6100 (日本分光社製) を使用し、空気中の水分や二酸化炭素の影響を事実上排除した。ある着目する官能基について、その吸収ピークの吸光度が照射によって A_0 から A に変化した場合に、その比を相対吸光度と呼ぶ ($= A / A_0$)。その官能基の密度が照射によって N_0 から N に変化したとする。照射前後で試料厚さは変化しないので、相対吸光度は着目する官能基の照射前後の密度比に等しい ($A / A_0 = N / N_0$)。したがって、相対吸光度のフルエンス依存性からイオントラック構造に関する化学的損傷パラメータを導くことができる。イオントラックの重なりが無視できるフルエンス域では、損傷数はフルエンス F に比例するので、次の実験式が適用できることを確認している：

$$A/A_0 = 1 - \sigma F, \quad (1)$$

ここに σ は、面積の次元をもつ実験定数である。これはイオントラック 1 本あたりの相対吸光度変化なので、着目する官能基の除去断面積と見なしている。

ヒドロキシル基の定量分析のためには、先に求めた 3600 cm^{-1} 付近の伸縮振動に帰属される吸収ピークのもル吸光係数 ϵ を用いる ($\epsilon = 9.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) [7]。この値はピーク面積で求めた吸光度からヒドロキシル基を定量するために導かれた。

3. 結果と考察

3-1. 赤外線吸収スペクトル

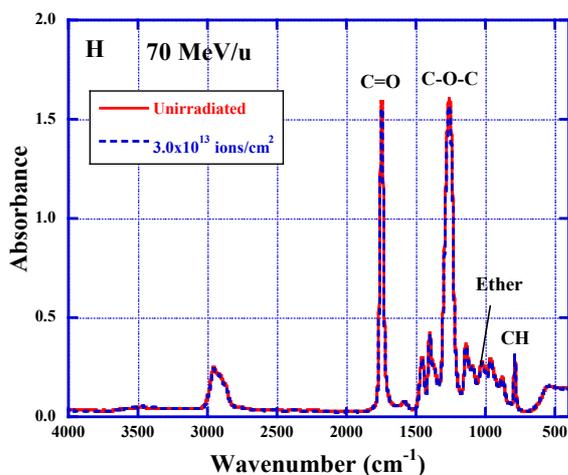


Fig. 2 IR spectra of PADC (3 μm).

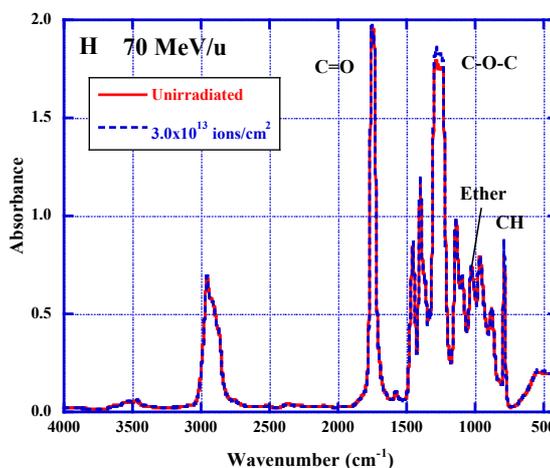


Fig. 3 IR spectra of PADC (10 μm).

実験に用いた PADC 試料の照射前後の赤外線吸収スペクトルを Fig. 2 (試料厚さ 3 μm) と Fig. 3 (試料厚さ 10 μm) に示す。前者のスペクトルは完全に未飽和であるが、後者のそれはカーボネートエス

テル基に関係するピークは飽和している。照射フルエンスはともに 3×10^{13} ions/cm² である。分光分析の側からは定量的な評価のためには吸光度が 2 以下であることが求められる。照射実験の側からはイオントラックの重なりが無視できること（先に示した実験式が適用できること）が求められる。後者の条件からは相対吸光度が 1 から 0.9 までに収まっているデータから除去断面積が評価できることが望ましい。照射前の吸光度が 1.8 であったとすれば、相対吸光度が 0.9 になると 1.62 までの吸光度の低下に収まるようなフルエンス域での実験を行うことになる。照射実験においてはビーム強度が 3 分の 1 程度しかなかったため、結果として相対吸光度が 0.97 程度のフルエンスが最大値となった。先の試算で言えば 1.8 が 1.746 に低下する。この場合、3 桁目の精度が要請されることになるが、ここに分光器システムの更新が重なり、照射前後のスペクトルに比較が難しくなった。照射前後の比較は行えなかったが、今回、3 μm の試料と 10 μm の試料からなるスタックを作成し、さらにそれらを重ねて照射する手法を新たに取り入れた。次年度以降の実験に活用できる実験手法である。

3-2. ヒドロキシル基についての理解の現状

一般的には、高分子中イオントラックは局所的に密度が低下した領域として理解されている。PADC の場合には Fig.1 に示したエーテルが切断され、カーボネートエステルもまた二酸化炭素を放出する形で損傷を受け、これらに挟まれたエチレン基もまた低分子ガスとして系外に失われると理解されている[8]。この様子を模式的に表すと Fig. 4 のようになるだろう[9]。イオン照射によって生まれた新たな端点にヒドロキシル基が生成している。これと競合する過程として、新たにやや離れた位置で生まれた端点同士の再結合がある。一般論としては、溶存酸素濃度が高い場合には前者が、逆に低い場合には後者の収率が高くなると考えられる。真空効果として知られている PADC の飛跡検出器としての感度低下は、変性を伴う再結合の収率が上がった結果であると考えられており、それを示す分析結果も報告されている[10]。

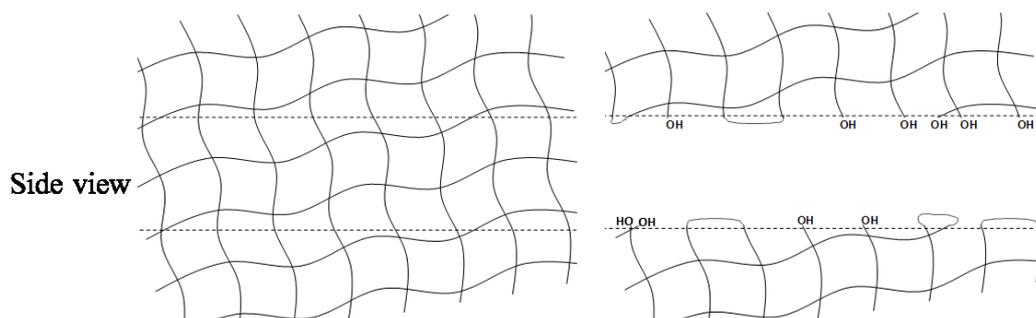


Fig. 4. Schematic view of the latent track formed in PADC [9].

Figure 4 の模式図ではイオントラックの径方向の広がりには複数の繰り返し構造に及んでいる。このような場合には、トラックの周辺を別にすると元の状態に戻る再結合は期待できない。損傷が繰り返し構造内にとどまる数 MeV のプロトントラックについても、2 nm 近い部分が失われるので、再結合は困難であると考えられる。これに対して、70 MeV プロトンの場合には、一つのエーテル基が失われると 4 つのヒドロキシル基が生成することが 2019 年度の分析で示された。4 MeV のプロトンの場合にはエーテル基損失の損傷密度は 1.8 scissions/nm 程度であるが、70 MeV の場合には 0.5 scission/nm 以下であり、イオントラックの軸方向であっても損傷は疎らである。カーボネートエステル基が二酸化炭素になって散逸せず、体系内にとどまり、例えばカルボキシル基 (-COOH) が生じている可能性が指摘できる。また、セグメント化した両端にヒドロキシル基を持つ小さな断片が高分子の骨格構造と絡まり、体系内にとどまっていることも考えられる。このような見方の妥当性を議論するには、さらなる定量的分析が必要である。

4. まとめ

検出閾値以下のイオントラックの構造がどうなっているのかという問題を、感度が最も高い飛跡検出器である PADC を対象にして検討を進めている。エッチピットを形成しないイオントラックはプロトンと He イオンであり、分析方法は赤外線分光であった。PADC 中に存在する官能基の中で最も放射線感受性の高いエーテルとそれに次ぐ感受性を持つカーボネートエステルの損失挙動は、阻止能依存性から判断すると、エッチピットを形成するイオントラックが示している傾向の延長線上にあるものであった。一方で、CH 基の損失挙動は検出域値の両側で明確に異なり、G 値に着目すると低阻止能側で 6 倍以上高い値となった。検出域値以下では放射線感受性の高いグループに属する CH 基のみ

が損傷を受けていると考えられ、そのグループとは繰り返し構造内のエーテルとカーボネートエステルとの間に挟まれたエチレン基であると考えられる。新たな端点として生まれる OH 基の定量的な評価を進めているが、2019 年度には 70 MeV プロトンのイオントラック内では一つのエーテル基の損傷に対して 4 つのヒドロキシル基が生成しているという結果が得られた。イオントラックの軸方向についても十分に損傷が疎であるような場合において、十分にセグメント化されていないものの損傷を受けている分子鎖の断片が滞留している可能性が指摘された。2020 年度はこのような新しい結果についての追試を行ったが、十分なフルエンスが確保できなかった。また、赤外線分光装置のシステム更新がメンテナンスと重なり、照射前後で計測条件を一致させることができなかったこともあり、定量的な結果の取得には至らなかった。

参考文献

- [1] A.B. Zylstra, J.A. Frenje, F.H. Séguin, M. Gatu Johnson, D.T. Casey, M.J. Rosenberg, C. Waugh, N. Sinenian, M.J.-E. Manuel, C.K. Li, R.D. Petrasso, Y. Kim, H.M. Herrmann: A new model to account for track overlap in CR-39 data, *Nucl. Instrum. Meth. A*, **68** (2012) 184.
- [2] Y. Fukuda, A. Ya. Faenov, M. Tampo, T. A. Pikuz, T. Nakamura, M. Kando, Y. Hayashi, A. Yogo, H. Sasaki, T. Kameshima, A. S. Pirozhkov, K. Ogura, M. Mori, T. Zh. Esirkepov, J. Koga, A. S. Boldarev, V. A. Gasilov, A. I. Magunov, T. Yamauchi, R. Kodama, P. R. Bolton, Y. Kato, T. Tajima, H. Daido, S. V. Bulanovhi : Energy Increase in Multi-MeV Ion Acceleration in the Interaction of a Short Pulse Laser with a Cluster-Gas Target, *Physical Review Letters* **103** (2009) 165002.
- [3] Masato Kanasaki, Keita Sakamoto, Takafumi Asai, Satoshi Jinno, Satoshi Kodaira, Tomoya Yamauchi, Keiji Oda, Yuji Fukuda, Correction method for the energy spectrum of laser-accelerated protons measured by CR-39 track detectors with stepwise energy filters, *High Energy Density Physics*, **37** (2020) 100852 - 100852.
- [4] Y. Mori, T. Yamauchi, M. Kanasaki, Y. Maeda, K. Oda, S. Kodaira, H. Kitamura, T. Konishi, N. Yasuda, R. Barillon: Radiation chemical yields for loss of ether and carbonate ester bonds in PADC films exposed to proton and heavy ion beams, *Radiation Measurements*, **46** (2011) 1147.
- [5] Y. Mori, T. Ikeda, T. Yamauchi, A. Sakamoto, H. Chikada, Y. Honda, K. Oda: Radiation chemical yields for loss of carbonate ester bonds in PADC films exposed to gamma ray, *Radiation Measurements*, **44** (2009) 211.
- [6] Y. Mori, T. Yamauchi, M. Kanasaki, A. Hattori, Y. Matai, K. Matsukawa, K. Oda, S. Kodaira, H. Kitamura, T. Konishi, N. Yasuda, S. Tojo, Y. Honda, R. Barillon: Greater Radiation Chemical Yields for Losses of Ether and Carbonate Ester Bonds at Lower Stopping Powers along Heavy Ion Tracks in Poly(Allyl diglycol carbonate) Films , *APPLIED PHYSICS EXPRESS* **5** (2012) 086401.
- [7] T. Kusumoto, Y. Mori, M. Kanasaki, T. Ueno, Y. Kameda, K. Oda, S. Kodaira, H. Kitamura, R. Barillon, T. Yamauchi: Yields of the formation of OH groups and the loss of CH groups along nuclear tracks in PADC films, *Radiation Measurements*, **83** (2015) 59.
- [8] T. Yamauchi: Studies on the nuclear tracks in CR-39 plastics. *Radiation Measurements*, **36** (2003) 73.
- [9] Tamon Kusumoto: Radial Electron Fluence around Ion Tracks as a New Physical Concept for the Detection Threshold of PADC Detector, PhD Thesis, Kobe University, 2018.3
- [10] Yutaka Mori, Tomoya Yamauchi, Masato Kanasaki, Atsuto Hattori, Keiji Oda, Satoshi Kodaira, Teruaki Konishi, Nakahiro Yasuda, Sachiko Tojo, Yoshihide Honda ,Rémi Barillon: Vacuum effects on the radiation chemical yields in PADC films exposed to gamma rays and heavy ions, *Radiation Measurements*, **50** (2013) 97 -102.

超高線量率放射線治療 (FLASH) における照射効果の研究

Radiation effects under ultra-high dose rate radiotherapy (FLASH) conditions

小平 聡^A, 楠本 多聞^A, 北村 尚^A, 小西 輝昭^B, 大澤 大輔^B, 小林 亜利紗^B,
廣山 陽太^B, 北條 悟^C

Satoshi Kodaira^A, Tamon Kusumoto^A, Hisashi Kitamura^A, Teruaki Konishi^B, Daisuke Ohsawa^B,
Alisa Kobayashi^B, Yota Hiroyama^B, Satoru Hojo^C

^A 量子科学技術研究開発機構 計測・線量評価部放射線計測グループ

^B 量子科学技術研究開発機構 量子生命科学領域シングルセル応答解析グループ

^C 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所物理工学部サイクロトロン運転室

^A Radiation Measurement Research Group, QST

^B Single Cell Radiation Biology Group, QST

^C Cyclotron Operation Section, QST

概要

線量率を 40 Gy/s 以上の極端に高く照射する超高線量率放射線治療法において、分子レベルでどのような物理化学的变化が起きているのかについて明らかにするため、生体を模擬した水の放射線分解生成物の収率と線量率の関係を定量評価した。この結果、FLASH 条件において水溶液中の陽子線トラック近傍は急激な低酸素化が起きていることを実験的に確認した。また、細胞致死効果や DNA 二本鎖切断修復、染色体異常解析等の *in vitro* 生物実験を並行して行った。プラスミド DNA による DNA 主鎖切断量の算定結果では、FLASH 条件では CONV 条件に比べて若干ではあるが、SSB および DSB 誘発が抑制されていた。

1. はじめに

近年、通常の治療照射の線量率 (0.03 Gy/s 程度) に比べて 1000 倍以上の極端に高い線量率 (>40 Gy/s) で放射線を照射することによって、正常組織への副作用を抑えながら、従来通りの治療効果が得られることが報告されている[1]。一瞬で照射する様子から『FLASH (フラッシュ)』と呼ばれており、世界的な注目を集めている。FLASH 効果を実証するため、細胞や動物を用いた生物実験が世界各国で進められており[2]、学術論文報告件数は 2018 年頃から爆発的に増加している。その一方で、放射線照射後のごく初期に起こる物理・化学過程の原子・分子レベルでの線量率に対する照射効果の実験的研究例はほとんど見当たらない。シミュレーションや理論研究では、FLASH 照射による正常組織へのダメージの低下は、【水の放射線分解生成物同士の反応】や【水の放射性分解生成物と細胞内の酸素分子との化学反応による溶存酸素量の低下】、が原因として起こることが示唆されている[3-5]。しかしながらこれらの仮説は実験的に検証されていないのが現状である。FLASH 治療の実用化のためには、治療効果と副作用に関する臨床的な評価に加えて、FLASH 効果の作用機序に基づいたシミュレーションの実装が喫緊の課題である。これを解決するためには、FLASH 効果の作用機序を解明する必要がある。本研究では、放射線治療で用いる低 LET 放射線 (電子線 (X 線)・陽子線 (プラトー領域)) から高 LET 放射線 (陽子線 (ブラッグピーク近傍)・炭素線) にわたって、生体を模擬した水溶液内に生成する放射線分解物 (OH ラジカル、水和電子、過酸化水素) の線量率依存性と LET 依存性を明らかにし、間接作用の寄与の観点から、FLASH の作用機序を解明することを目指している。大型サイクロトロンでは陽子線のプラトー領域からブラッグピーク近傍での放射線分解物の放射線化学収率の線量率依存性を実験で検証する。また、細胞致死効果や DNA 二本鎖切断修復、染色体異常解析等の *in vitro* 細胞実験を並行して行い、生物学的効果との比較を行う。本研究により、今後検討が本格化すると期待される粒子線 FLASH 治療の根幹となる基礎データをいち早く提供できると考えている。

2. 方法

2.1. ラジカル収率測定

OH ラジカルの捕捉材として、クマリン-3-カルボン酸 (C3CA) 溶液を用いた。C3CA は反応率約 5% で OH ラジカルと反応し、蛍光性の 7 ヒドロキシクマリン-3-カルボン酸 (7OH-C3CA) を生成する。C3CA の濃度を調整することによって、ラジカルの捕捉時間を調節することができる。本研究では、20 mM から 0.2 mM の試料を用意し、各濃度で線量率を変化させながら陽子線の照射を行った。この濃度

範囲における捕捉時間は 7.1 ~ 714 ns である。線量率依存性を明らかにするために、照射線量は同一条件で、従来治療線量率 0.05 Gy/s (CONV 条件) から FLASH 線量率 160 Gy/s (FLASH 条件) まで変化させたときのラジカル収率の変化を実測した。

2.2. 生物応答実験

ほ乳類培養細胞を照射対象として コロニー形成法による細胞致死効果の測定、染色体損傷の指標である微小核形成率、H2AX を指標とした DNA 二本鎖切断修復速度の測定を行う。細胞応答指標として NFκB 転写因子活性の測定を行う。また、一本鎖切断・二本鎖切断収率を判定することを目的にプラスミド DNA を用いた DNA 主鎖切断誘発率の測定を行った。

細胞致死効果測定：標準線量率 (1~5Gy/min 程度) と高線量率 (30Gy/s 以上) の 2 条件にて生存率曲線を取得する。線量範囲は、1~12Gy をとする。1 マシントイムにて、各細胞株 3 本、合計 6 本の生存率曲線を取得した。LinearQuadratic モデルを当てはめることで D50、D37、D10、D1 を算出した。

微小核形成率測定：照射後、直ちに回収し、細胞質分連列阻害剤である細胞サイトカラシン B 含有培地にて 60 時間培養する。その後、二核化した細胞あたり (核分裂をし、1 細胞あたり二核となった細胞) の微小核数を蛍光顕微鏡下にて計数する。

DNA 二本鎖切断 (H2AX) 修復速度測定：照射後ただちに通常の細胞培養条件に戻し、1, 4, 8, 16, 24 時間後にパラホルムアルデヒドにて固定する。その後、DNA 二本鎖切断の指標であるヒストンタンパク質 H2AX に対して免疫蛍光抗体染色法を行い、蛍光顕微鏡を用いて H2AX 蛍光画像を取得する。H2AX 蛍光量から残存する DNA 二本鎖切断量を算定する。

NFκB 活性の測定：ルシフェラーゼ検出によるレポーターアッセイが可能な A549 NFκB-Luc 株を用いて、D50、D37、D10、D1 にて照射し、照射 1、4、8、16、24 時間後を測定した。

プラスミド DNA による DNA 主鎖切断量の算定：環状二本鎖の pBR322 プラスミドを用いる。照射後アガロースゲル電気泳動法を用いて、三つ形状を分離・定量することで、直接作用・間接作用の寄与を算定する。線量は、20~300 Gy の範囲で照射した。

3. 結果と考察

3-1. 照射条件の決定

FLASH 効果を得るためには少なくとも 40 Gy/s 以上の高線量率が必要である。大型サイクロトロン照射施設では、陽子線 30 MeV ならびに 60 MeV を 1μA で導入可能であり、陽子線のブラッグピーク近傍とプラトー領域での FLASH 効果の検証が可能である。治療線量率 0.03 Gy/s (CONV 条件) から 100 Gy/s (FLASH 条件) まで任意の線量率で照射可能になった。電場を用いたスイッチングにより、ビーム幅を 100 μs 程度まで任意に選択可能になり、細胞実験に適切な線量 (mGy オーダー以上) で照射できるようになった。

3-2. ラジカル収率測定

OH ラジカルを捕捉し蛍光を呈するクマリン-3-カルボン酸 (C3CA) 水溶液を用い、30 MeV 陽子線照射による線量率 (0.05 ~ 160 Gy/s) に対するラジカル生成率の変化を実測した。この時の照射量は全て同じになるように揃えた。7OH-C3CA の生成量は高速クロマトグラフ装置に接続した蛍光分光光度計を用いて定量測定した。通常の線量率での照射と比べて FLASH 照射では 7OH-C3CA の収率が 1/3 と少なくなった (図 1)。また、FLASH に満たない線量率 (<40Gy/s) では、7OH-C3CA の収率は線量率の増加に伴って徐々に減少したのに対し、FLASH 条件下 (> 40 Gy/s) ではほぼ一定となった。7OH-C3CA を生成するための経路は 2 つあり、1 つ目は OH ラジカルが C3CA と付加した C3CA-OH 同士が不均化反応する経路 (経路 A)、もう 1 つは C3CA-OH と酸素分子との反応による経路 (経路 B) である。経路 A は C3CA 水溶液中で一定の割合で起

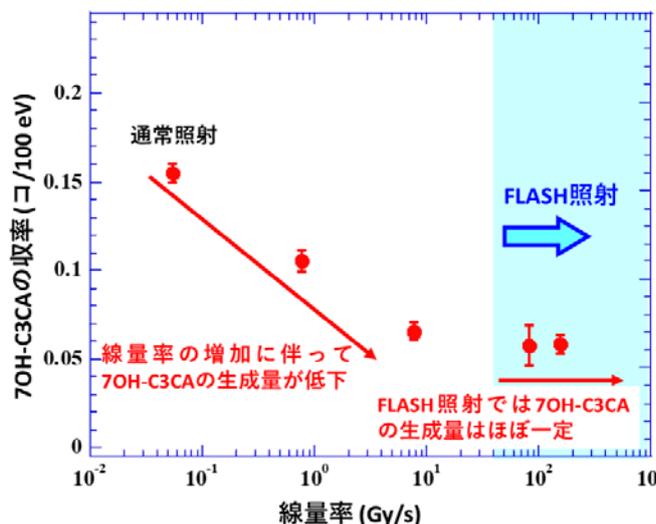


図 1. 線量率に対する 7OH-C3CA 収率変化

こる反応であり、周囲の環境や線量率には依存しない。一方で、経路 B は水溶液中の酸素濃度に大きく依存する。FLASH 照射の場合、一瞬の照射の間に陽子線の飛跡が水溶液中で密に存在することになり、水溶液中の飛跡近傍の酸素分子は他の放射線分解生成物（水和電子や水素ラジカル等）との反応で先に使われてしまうため、経路 B の反応に十分な酸素が供給されなくなり、結果として 7OH-C3CA の収率が低下すると解釈される[6]。

3-3. プラスミド DNA による DNA 主鎖切断量の算定

本報告では プラスミド DNA による DNA 主鎖切断量の算定について予備結果が得られたのでこれについて報告する。30MeV の陽子線ビームを用いて、水溶液中 pBR322 プラスミド DNA に照射し、アガロースゲル電気泳動法による解析を行った。CONV 条件 (0.05 Gy/sec) と FLASH 条件 (高線量率 40Gy/sec) での一本鎖 (SSB) および二本鎖切断 (DSB) 誘発率の結果を以下の表 1 に記した。FLASH 条件では CONV 条件に比べて若干ではあるが、SSB および DSB 誘発が抑制されていた。同様の条件で、プラスミド DNA の 10 倍の分子量をもつ DNA にも照射し、DNA 二本鎖切断誘発率および断片化 DNA のサイズ分布についても現在解析中である。また、ヒト A549 培養細胞に照射し、致死的 DNA 損傷・染色体異常の指標である微小核形成率測定および細胞致死効果の測定については現在解析中である。

表 1. CONV・FLASH 条件でのプラスミド DNA における SSB と DSB 誘発率

線量率	一本鎖切断 (SSB) 10^{-4} (breaks/Gy/分子)	二本鎖切断 (DSB) 10^{-4} (breaks /Gy/分子)	SSB/DSB ratio
FLASH (40 Gy/sec)	8.63 ± 0.03	1.08 ± 0.04	7.97
CONV (0.08 Gy/sec)	10.71 ± 0.03	1.50 ± 0.09	7.15
Ratio FLASH/CONV	0.80	0.72	0.90

4. まとめ

FLASH 条件の確立を行い、放射線化学的アプローチ (ラジカル収率の測定) と放射線生物学的アプローチ (プラスミド DNA の損傷効果) の両面から FLASH 照射効果について予備実験を取得することが出来た。今後、考え得る仮説を実証するために、低酸素化に関する検証 (アルゴンガスによる置換) と同定するラジカル種のバリエーション (水和電子、過酸化水素) を増やした実験を進める。生物実験では再現性の確認とともに予定している生物応答実験を進める。

参考文献

- [1] I. Lohase et al., Radiother. Oncol., 101 (2011) 226
- [2] M. Buonanno et al., Radiother. Oncol., 139 (2019) 51
- [3] G. Prax et al., Phys. Med. Biol., 65 (2020) 109501
- [4] J. Ramon-Méndez et al., Radiat. Res., 194 (2020) 351
- [5] R. Labarbe et al., Radioth. Oncol., 153 (2020) 303
- [6] T. Kusumoto et al., RSC Adv., 10 (2020) 38709

Biological effects of accelerated Proton Bragg peak.

Dakota Horendeck^{A, *}, Kade D. Walsh^{A, *}, Hirokazu Hirakawa^B, Akira Fujimori^B, Hisashi Kitamura^B, Takamitsu A Kato^A

^{A.} Colorado State University

^{B.} National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

Abstract

Proton therapy is a type of hadron radiotherapy used for treating solid tumors. Unlike heavy charged elements, proton radiation is considered to be low LET (Linear Energy Transfer) radiation, like X-rays. However, the clinical SOBP (Spread Out Bragg Peak) proton radiation is considered to be higher in relative biological effectiveness (RBE) than both X-ray and their own entrance region. The RBE is estimated to be 1.1-1.2, which can be attributed to the higher LET at the SOBP region than at the entrance region. In order to clarify the nature of higher LET near the Bragg peak of proton radiation and its potential cytotoxic effects, we utilized a horizontal irradiation system with CHO cells. Additionally, we examined DNA repair mutants, analyzed cytotoxicity with colony formation, and assessed DNA damage and its repair with γ -H2AX foci assay in a high-resolution microscopic scale analysis along with the Bragg peak. Besides confirming that the most cytotoxic effects occurred at the Bragg peak, extended cytotoxicity was observed a few millimeters after the Bragg peak. γ -H2AX foci numbers reached a maximum at the Bragg peak and reduced dramatically after the Bragg peak. However, in the post-Bragg peak region, particle track-like structures were sporadically observed. This region contains foci that are more difficult to repair. The peak and post Bragg peak regions contain rare high LET-like radiation tracks and can cause cellular lethality. This may have caused unwanted side effects and complexities of outputs for the proton therapy treatment.

1. Introduction

Proton therapy (PT) is a type of hadron radiotherapy for treating mainly solid tumors [1]. Accelerated protons have a unique dose distribution along with their path due to the nature of hadron radiation. The initial radiation dose is small at the entrance region. However, when protons reach the end of their path, all of the energy is deposited in a region known as the Bragg peak [2]. In the post-Bragg peak region, a small amount of dose is produced by the reaction products [2]. Therefore, protons can target tumors located in the body without harming the surrounding normal tissues. In general, hadron radiation has a superior dose distribution than conventional photon radiation therapy [3]. Among hadron radiation, proton radiation has less of a tail region than carbon-ion radiotherapy and less uncertainty for side effects due to the higher biological effectiveness of carbon ion radiotherapy [4]. Therefore, PT is the preferred modality for patients with younger ages to avoid potential secondary tumors [5,6]. However, proton beam contains neutron contamination and scattered particles lead to poorer beam profile [7]. unexpected side effects were recently reported after PT, such as brain injury [6,8-11].

The proton beam has less tail regions than carbon-ions[12,13], but utilizing a computer simulation by Monte Carlo calculation suggested some dose distribution after the Bragg peak [14,15]. These tail regions in the proton beam contain relatively high LET particles in a range up to 10 keV/ μ m, but up to 30keV/ μ m [16] or 40keV/ μ m [17] were also reported. The LET range around 30-40 keV/ μ m is still not considered as high as the biological maximum LET value of 100 keV/ μ m, but it can cause a significant increase of relative biological effectiveness (RBE). In our previous studies, carbon-ion monoenergetic beams with LET values between 13 and 30 keV/ μ m could produce RBE values of 1.1-1.5 [18,19]. Besides RBE, other important cellular responses such as the oxygen enhancement ratio (OER) can also be slightly affected by radiation within this range of LET [18]. LET values in the proton entrance region are approximately 1 keV/ μ m and cannot result in high RBE or low OER [20]. Currently, the RBE of clinical proton beams in the proton SOBP region is estimated to be approximately 1.1 to 1.2 [7,21-23].

In order to clarify the true nature of the proton RBE from biological responses at the Bragg peak and the surrounding area, a position dependent analysis was carried out with 0.5 mm to a few millimeter increments to cover the proton beam paths [24-27]. We utilized a horizontal irradiation system, which we previously developed [28]. This irradiation system can visually show cellular cytotoxic locations in the flasks. Additionally, we combined it with a microscopic analysis to clarify DNA damage and distribution near the Bragg peak to detect any specific changes in this narrow area. Interestingly, DNA damage with track structures produced by protons and fragments can be a good indicator of energy deposition/LET of the fragments [29]. Without using expensive deconvolution software or super high-resolution microscopy, clustered foci can be denoted as a particle track-like structures by using this method [30,31]. Monoenergetic proton beams in this study will provide clear dose and LET distribution along with their path. The findings in this study will provide micro-bio-dosimetry analysis for the biological significance of the proton beam.

2. Materials and Methods

2-1. Cell culture

CHO wild type (CHO 10B2) was kindly supplied by Dr. Joel Bedford of Colorado State University (Fort Collins, CO, USA). DNA repair deficient CHO mutants, V3 (DNA-PKcs, non-homologous end joining repair deficient)[32] and 51D1 (Rad51D, homologous recombination repair deficient)[33] were kindly supplied by Dr. Larry Thompson at the Lawrence Livermore National Laboratory (Livermore, CA, USA). Cells were maintained in Alpha-MEM (ThermoFisher, Waltham, MA) with 10% heat inactivated Fetal Bovine Serum (Sigma, St. Louis, MO), antibiotics (Anti-Anti; Invitrogen, Grand Island, NY) and were cultured in 37°C incubators with 5% CO₂ and humidity. We utilized CHO cells rather than human cells for the following reasons: (1) colony size and shape: CHO cells produce dense, tightly packed colonies and the colony shape of CHO cells is very circular. On the other hand, colonies of many cells of human origin often spread flat and large and form uneven shapes. In this manuscript, the location of survival colonies has to be accurately recorded. Therefore, using CHO cells was of the utmost importance.

2-2. Irradiation

Proton beam irradiation was conducted at the QST (National Institutes for the Quantum and Radiological Sciences and Technology) in Chiba, Japan. Protons were accelerated to 70 MeV using the NIRS-930 cyclotron [24]. Proton beam was delivered for the circular field of 7 cm diameter with 95% uniformity. Dose rate was set at 3 Gy/min. Monoenergetic 70 MeV protons have a LET value of 1 keV/μm on entrance. Exponentially growing cells were irradiated at room temperature. Dosimetry was carried out with a Markus ion chamber (PTW 23343, PTW, Freiburg GmbH, Germany) with the container filled with water or complete cell culture media. The LET values were calculated by SRIM (Stopping and Range of Ions in Matter) program from the range of the proton beam [16].

Irradiation was carried out as previously described [28] (Figure 1). Prior to irradiation, cell culture flasks or SlideFlasks were placed upright with the capped end opposite to the proton beam source. The thickness of the flask and SlideFlask was 1 mm of polystyrene, which is equivalent to water thickness of 1.0368 mm [34]. Therefore, the analysis started 1 mm from the proton entrance for cell survival analysis. The geometric location of the SlideFlask was matched with a micrometer and an M Processor (LASICO, Los Angeles, CA) geometric recorder.

2-3. Colony formation and manual colony distribution analysis

Two hours before irradiation, 10,000 cells were plated onto a T25 flask, which has 25 cm² of growing area to produce a density of an average of 4 cells per mm². After irradiation, cells were disturbed minimally during transportation from the irradiator to the incubator and kept in an incubator for 8 days to form colonies. Colonies were fixed and stained 8 days later using 100% ethanol followed by 0.1% crystal violet. Macroscopic colonies containing more than 50 cells were marked as survivors [35]. The cellular attachment was confirmed after testing medium changes at different times. No colonies were observed at the highest dose Bragg peak region, which supports that there were no-floating cells during the trip from irradiation to incubation.

For a rough geometrical analysis of colony distribution, locations of survivors were recorded with a ruler. The flasks used have a wall that is 1 mm thick. From the end of the flask, the proton beam entry side for every 1 mm of colony existence was judged and recorded from the entrance up to 50 mm. Five lines were analyzed per flask. The survival score was defined as the presence of colonies at each distance. Five evenly different locations were analyzed with a ruler for the presence or absence of colonies. The five sections indicated the representation of all of the colonies that survived. The colony distribution was presented in graphs and in a heat map with Graphpad Prism 8 software (GraphPad, La Jolla, CA, USA).

In order to evaluate the cytotoxic range of the proton beam and maintain a fine geometrical analysis of the colony distribution, the reappearance of colony formation following the Bragg peak was recorded with a ruler. Colony reappearance was defined as the average distance from the entrance for the first observable colonies after the Bragg peak. Thirteen lines were analyzed for each flask to obtain a sensitive analysis of the extension of the cytotoxic range.

To eliminate the risk of subjective analysis of manual counting, three-dimensional surface plots were created using MATLAB software. Flasks were imaged with the BIO-RAD ChemiDoc chemiluminescent imager (BIO-RAD, Hercules, CA) via ImageLab 2.0.1 software (BIO-RAD, Hercules, CA) under epi-white, trans-white illumination utilizing a copper stain emission filter. These images were visualized using intense bands and converted into black and white .JPG formats. The files were cropped to exclude ridges of the T-25 flasks and narrowing neck of the bottle. These images were entered into an executable script created previously [28] via the MATLAB software (MATWORKS, Natick, MA). The script allows .JPG files to be analyzed by pixel shade to create three-dimensional surface plots that can be adjusted to create virtual cell survival plots.

2-4. DNA damage and repair analysis

In order to estimate proton irradiation induced DNA damage and repair, γ -H2AX foci were used for a DNA double strand break marker [36-38]. CHO wild type cells were plated on a SlideFlask (ThermoFisher) the day before irradiation. This did not change the cell cycle distribution compared to re-plating 2 hours before irradiation. At 30 minutes and 24 hours after irradiation, cells were fixed in 4% paraformaldehyde for 15 minutes, washed three times in PBS for 10 minutes each, permeabilized for 5 minutes in 0.2% Triton X-100, and blocked with 10% goat serum in PBS overnight at 4°C. The cells were incubated with anti- γ -H2AX mouse monoclonal antibody (Upstate, Charlottesville, VA) for 1 hour, washed three times in PBS for 10 minutes each, and incubated with Alexa Fluor-conjugated goat anti-mouse secondary antibody (Molecular Probes, Eugene, OR) for 1 hour at 37°C. Cells were washed four times in PBS for 10 minutes each and mounted by using DAPI in Prolong Gold (Molecular Probes). Multi-dimensional fluorescence images were captured by using a Zeiss Axioplan fluorescent microscope (Zeiss, Jena, Germany) with a motorized z-stage and CoolSNAP HQ Cooled CCD camera (Photometrics, Tucson, AZ) and Metamorph software (Molecular Devices, San Jose, CA). The microscope was equipped with an M Processor (LASICO, Los Angeles, CA) to record the geometric location of slides.

Images were captured every 3.69 mm from the entrance of the protons to near the Bragg peak and every 0.46 mm or 0.92 mm from the Bragg peak to the post Bragg peak. At each data point, the number of γ -H2AX per cell was manually obtained from at least 30 cells per experiment for the quantitative analysis. In order to investigate the repair-ability of foci at the different depths, the initial foci number was divided by the residual foci number. A track-like structure of DNA damage distribution was visually observed as a solid or dashed line of foci, which was also obtained quantitatively, per cell to estimate intermediate-high LET radiation induced damage.

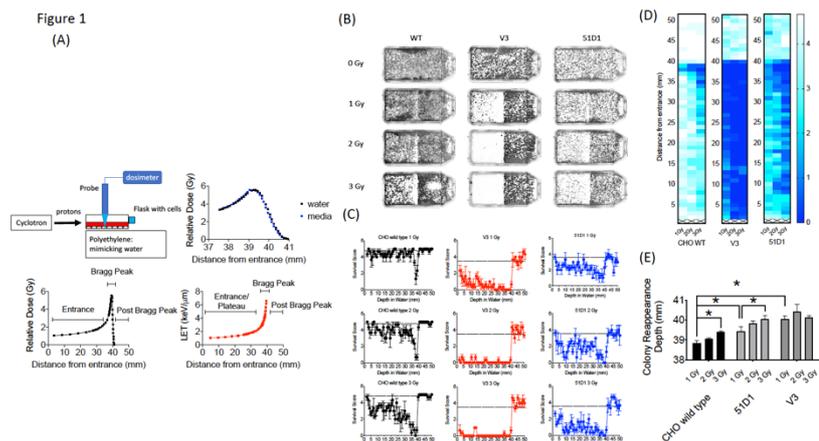
3. Results and Discussion

The 70 MeV proton beam has approximately 39 mm of range in water (**Figure 1A**). At 39.4 mm, the relative dose reached 4.12 Gy and the mean LET values were calculated by SRIM software as 6.59 keV/ μ m (**Figure 1A**). The horizontal irradiation system visually presented the cell death at the Bragg peak of the proton beam as a gap devoid of colonies with the colony formation assay (**Figure 1B**). The cell survival score test and heat map analysis presented that CHO wild type had maximum cytotoxicity between 37 mm to 39 mm, where the lowest survival scores were found (**Figure 1C and 1D**).

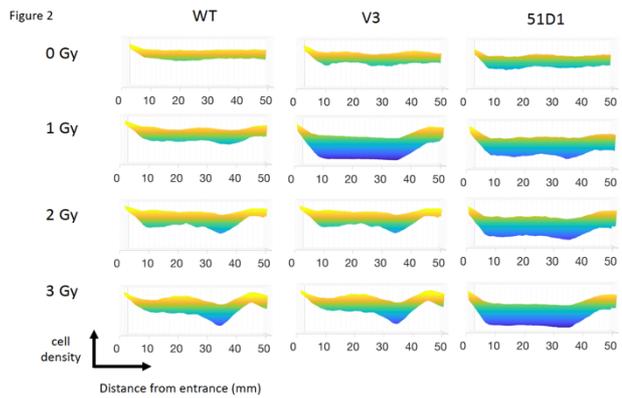
At 3 Gy of initial irradiation, elevated cytotoxicity was observed from 34 mm to 39 mm. There are no clear signs of cellular cytotoxicity after 41 mm for the CHO wild type. Radiosensitive DNA repair deficient mutants V3 and 51D1 showed an even greater reduction of surviving colonies. Overall, they denoted the extension of the cytotoxic range. At 40 mm, the survival scores decreased a statistically significant amount compared to the un-irradiated control ($P < 0.01$).

Additionally, the extension of the cytotoxic range was analyzed more precisely based on the reappearance of colonies after the Bragg peak (**Figure 1E**). CHO wild type showed the reappearance of colonies at 38.5 mm for 1 Gy and 39.5 mm for 3 Gy. Statistically significant extension was observed between them ($p < 0.05$). 51D1 also showed reappearance of colonies at 3.93 mm for 1 Gy and 40 mm for 3 Gy and increased doses extended the cytotoxic range with statistical significance ($p < 0.05$). Additionally, the location of reappearance for 51D1 cells was extended compared to the CHO wild type ($p < 0.05$). V3 showed reappearance of colonies at 40 mm for 1 Gy with statistically significant extension compared to the CHO wild type, but 3 Gy of initial irradiation did not extend the reappearance of colony location. This geometric recording of the survival analysis data showed that proton induced cellular lethality was produced beyond the Bragg peak. The additional lethality was observed in the 39 mm to 40.5 mm region. Since double strand break repair deficient mutants showed additional cytotoxicity compared to repair proficient wild type cells, involvement of DNA double strand break formation is suggested. Since V3 did not show any additional cytotoxicity after 2 Gy, it may suggest that the “dose” of fragments causing DNA damage are rapidly decreased after the end of the Bragg peak.

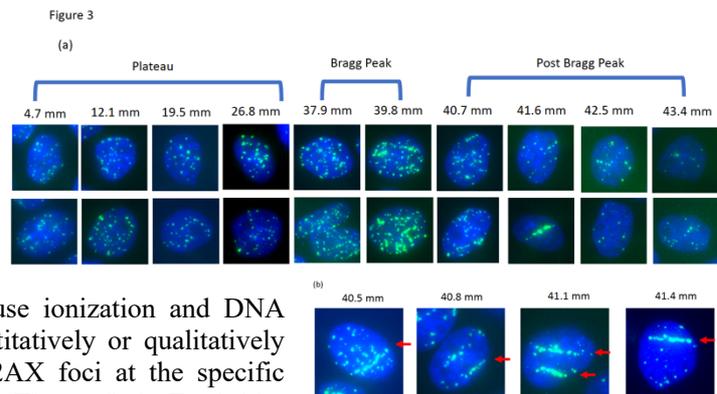
The survival analysis was confirmed with a digital image analysis to avoid any subjective colony counting



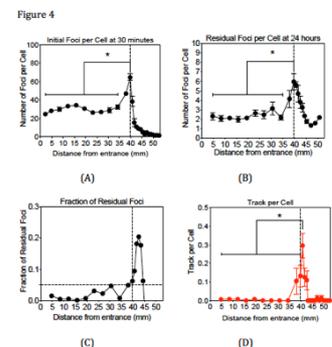
(**Figure 2**). This analysis is based on the survived cellular density, not the clonogenic activity measured by colony formation as manual scores. Ultimately, while survivor colonies provide cellular density, both analyses should be very close together. The most cell deaths were observed at the site on the monoenergetic Bragg peak, at 38 mm. Survival plots show a strong correlation with the data obtained from survival score graphs. This shows the ability of the MATLAB software to make an effective analytical tool for rapid analysis. The biggest difference between manual analysis and computer analysis is the tail region. After the Bragg peak, manual counting showed a complete return to background level of clonogenic ability at 40 mm even for radiosensitive cells. On the other hand, the recovery of the computer analysis of the density of cells was slower. This implies that colonies are formed, but may be smaller in size due to the small amount of non-lethal DNA damage and additional support for fragment induced damage after the Bragg peak.



DNA damage, especially in the form of DNA double strand break, is the most reasonable way to cause cytotoxicity beyond the Bragg peak of the proton beam. The fragments of targets including proton, neutron and electrons can cause ionization and DNA breaks [2]. Therefore, DNA damage was quantitatively or qualitatively analyzed, with number and distribution of γ -H2AX foci at the specific location corresponding to the proton beam path (**Figure 3A**). Track-like line alignments were sporadically in 10-30% of cells observed near the Bragg peak, especially between 39 to 42 mm, where clear line-like foci alignment was visible (**Figure 3B**).



For the initial DSB formation after 1 Gy, γ -H2AX foci formation was analyzed 30 minutes after irradiation (**Figure 4A**). From the entrance of the proton beam to 34.2 mm, the number of γ -H2AX foci was steady at approximately 30 foci per cell. At the Bragg peak region, 49 foci per cell at 37.9 mm and 64 foci per cell at 39.7 mm were observed and were statistically significant increases when compared to entrance region ($P < 0.05$). After the Bragg peak, the foci number rapidly decreased and returned close to the background level of 3.5 foci per cell. At 40.7 mm, 36 foci per cell and 15 foci at 41.6 mm was observed. Generally, not many foci were observed after the Bragg peak.



Twenty-four hours after irradiation, the number of residual foci was analyzed in the same manner (**Figure 4B**). Foci number was dramatically reduced at all points compared to initial number of damages. From the entrance to 34.2 mm, approximately 2 foci per cell were observed and no statistically significant increase was observed compared to the foci number of the control. At the Bragg peak region, 39.7 mm, a statistically significant greater number of foci than the entrance was observed as 6.0 foci per cell ($P < 0.05$). Beyond the Bragg peak, a noticeably greater number of foci were seen compared to initial foci, which rapidly decreased after the Bragg peak. Track-like foci alignments were not observed in the cells 24 hours after irradiation.

The greater number of residual foci may be simply attributed to the higher doses initially irradiated near the Bragg peak. In order to normalize and obtain a fraction of residual foci, we divided the residual foci number by the initial foci number (**Figure 4C**). These un-repaired residual foci are highly associated with complex or clusters of DNA damage that can resemble HZE (High atomic number and energy) particle irradiations. The fraction of residual foci was approximately 0.01 to 0.1 at the entrance region. The fraction of residual foci was increased near the Bragg peak. In particular, a fraction of 0.05 and above was observed from 39.7 mm to 44.4 mm. It was similar to the Bragg peak of the proton beam observed with initial damage at 39.7 mm but shifted beyond the Bragg peak. This may be associated with DNA damage produced at the Bragg peak, while the slightly extended post-Bragg peak contained complex DNA damage that is difficult to be repaired.

In order to understand unrepaired residual foci at the post-Bragg peak region, foci distribution was qualitatively analyzed. Sporadically track-like structures of DNA damage were observed in 10-30% of cells near the Bragg peak (**Figure 4D**). The track number per cell was obtained to estimate DNA damage with the track structure, which may be associated with higher LET than regular 1 keV/ μ m. The track structure was seen exclusively from

37.9 mm to 42.5 mm with the highest fraction at 40.7 mm. The distribution of the tracks per cell was also shifted to the post Bragg peak region. This suggests that track DNA damage should contribute to the stronger biological effectiveness of protons. The distribution of unrepaired foci and track was seen up to 42.5 mm. This is matched with the cellular toxicity observed in DNA repair deficient cells (**Figure 1C**).

Proton therapy (PT) is favorable when compared to photon therapy because PT uses the same low LET radiation and focuses dose distribution to tumors more effectively [2]. For CIRT, (Carbon Ion Radiotherapy) it may be dangerous to have high LET components with unexpected side effects, including secondary tumors and stronger late effects with a longer tail range and uncertainty of biological effects [3]. The present work with horizontal irradiation to a monolayer cell culture showed that the proton beam has minimal effects, but enough to cause cytotoxicity in the post Bragg peak region (**Figure 1**). As previously shown, our results confirmed that an LET increase occurs at a greater depth slightly beyond the Bragg peak, resulting in a small extension of the biologically effective dose [12]. The nature of the post Bragg peak region of the proton seems interesting. It is obviously much lower in dose than the entrance and the Bragg peak region. However, within a few millimeters after the Bragg peak of a 70 MeV proton beam, it delivers relatively higher LET radiation and damage that effectively causes lethality to cells. Using a clinical proton SOBP beam with stronger energy and longer paths of protons, the post Bragg peak effect may be observed in a wider area than that currently studied. Horizontal irradiation to the three-dimensional target systems such as phantom will provide more information in future. Although the track-like structure of foci produced by proton radiation at the distal edge and the post Bragg peak region was not as frequently observed as carbon ion or other HZE particles (**Figure 3**), some of them resembled HZE induced dense track-like foci patterns [29], which may explained previously reported higher RBE along distal edge of proton a Bragg peak [39,40]. In the clinically relevant doses of irradiation tested in this study, an average of 6.59 keV/ μm of LET values were calculated at the Bragg peak (**Figure 1A**), but not all cells had tracks and are relatively rare and sporadic events. This suggests that the cells at the Bragg peak and the post Bragg peak regions would be irradiated with very heterogenic LET qualities of radiation and might respond differently depending on the damages produced by low to high LET irradiation. It is not a surprise that researchers could not find the significant biological effectiveness in the post-Bragg peak region with the standard colony formation assay, that is unless the dose distribution profile of irradiation was conducted with at least a millimeter sensitivity or horizontal irradiation [24,25], both of which were successfully achieved in this study. Heterogenic DNA damage amount and distribution were observed by foci analysis near Bragg peak. These damage not only cause cytotoxicity but also genotoxic effect, which may increase normal tissue complication probability. Further analysis needs a low background and high induction assay such as reporter assays to confirm the biological effects other than cytotoxicity at the post-Bragg peak. Moreover, the nature of fragments should be clarified because the proton cannot be disintegrated into smaller fragments as heavy charged particles. The particles causing high LET track-like structures at the post-Bragg peak region may be recoiled neutrons or scattered protons. This needs to be confirmed with advanced physics instruments [41].

With slightly higher LET values, should PT be discouraged? The secondary tumor risk from this middle range LET radiation may answer this [4]. However, this finding provides useful information for proton radiotherapy. If the Bragg peak contains a significant fraction of intermediate range LET (10-30 keV/ μm) or higher LET as observed foci patterns, this will answer why RBE values are 1.1-1.2 and slightly higher than the plateau region and photon radiation [7,21,22]. From the foci patterns, the intermediately high LET portion of the proton beam is limitedly distributed at the narrow region near the Bragg peak. Therefore, the distal portion of the SOBP should be rich in high LET radiation and is expected to have higher RBE as previously shown [39,42]. However, within the SOBP region getting wider, this high LET radiation would be diluted with abundant low LET protons. If treatment can be conducted with multiple short SOBP from multiple directions, proton therapy could gain the advantage over CIRT partially. It will have lower oxygen effects and higher RBE effects. Due to limited LET value, it is hard to expect the same degree of advantage from CIRT. The degree of improvement is still unclear, but it is worth investigating for the future. Additionally, in order to decrease the potential side effects, the distal portion after the SOBP should be monitored with extra caution to determine the irradiation volume.

4. Conclusions

In conclusion, the horizontal irradiation confirmed that the Bragg peak and slightly shorter range of the post Bragg peak region of proton radiation contain relatively high LET radiation and induce significant biological effectiveness. This may be due to complex DNA damage produced with a track-like structure observed near the Bragg peak. This finding may explain the partially unwanted side effect observations, but proton therapy can be improved with a narrower SOBP treatment.

References

- [1] R. Mohan, D. Grosshans, Proton therapy - Present and future, *Adv Drug Deliv Rev* 109 (2017) 26-44. 10.1016/j.addr.2016.11.006.
- [2] C. Zeitlin, Physical interactions of charged particles for radiotherapy and space applications, *Health Phys* 103

(2012) 540-546. 10.1097/HP.0b013e3182611125.

[3] H. Tsujii, T. Kamada, A review of update clinical results of carbon ion radiotherapy, *Jpn J Clin Oncol* 42 (2012) 670-685. 10.1093/jjco/hys104.

[4] T. Imaoka, M. Nishimura, K. Daino, M. Takabatake, H. Moriyama, Y. Nishimura, T. Morioka, Y. Shimada, S. Kakinuma, Risk of second cancer after ion beam radiotherapy: insights from animal carcinogenesis studies, *Int J Radiat Biol* 95 (2019) 1431-1440. 10.1080/09553002.2018.1547848.

[5] A.F. Bagley, D.R. Grosshans, N.V. Philip, J. Foster, M.F. McAleer, S.L. McGovern, Y. Lassen-Ramshad, A. Mahajan, A.C. Paulino, Efficacy of proton therapy in children with high-risk and locally recurrent neuroblastoma, *Pediatr Blood Cancer* 66 (2019) e27786. 10.1002/psc.27786.

[6] D.J. Indelicato, J.A. Bradley, R.L. Rotondo, R.H. Nanda, N. Logie, E.S. Sandler, P.R. Aldana, N.J. Ranalli, A.D. Beier, C.G. Morris, N.P. Mendenhall, Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma, *Acta Oncol* 57 (2018) 644-648. 10.1080/0284186X.2017.1413248.

[7] H. Paganetti, Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles, *Phys Med Biol* 47 (2002) 747-764. 10.1088/0031-9155/47/5/305.

[8] M.S. Gentile, B.Y. Yeap, H. Paganetti, C.P. Goebel, D.E. Gaudet, S.L. Gallotto, E.A. Weyman, M.L. Morgan, S.M. MacDonald, D. Giantsoudi, J. Adams, N.J. Tarbell, H. Kooy, T.I. Yock, Brainstem Injury in Pediatric Patients With Posterior Fossa Tumors Treated With Proton Beam Therapy and Associated Dosimetric Factors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100 (2018) 719-729. 10.1016/j.ijrobp.2017.11.026.

[9] D. Giantsoudi, R.V. Sethi, B.Y. Yeap, B.R. Eaton, D.H. Ebb, P.A. Caruso, O. Rapalino, Y.E. Chen, J.A. Adams, T.I. Yock, N.J. Tarbell, H. Paganetti, S.M. MacDonald, Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma: LET and RBE Associations for Areas of Injury, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95 (2016) 287-296. 10.1016/j.ijrobp.2015.09.015.

[10] S.L. McGovern, M.F. Okcu, M.F. Munsell, N. Kumbalasseriyl, D.R. Grosshans, M.F. McAleer, M. Chintagumpala, S. Khatua, A. Mahajan, Outcomes and acute toxicities of proton therapy for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90 (2014) 1143-1152. 10.1016/j.ijrobp.2014.08.354.

[11] D. Haas-Kogan, D. Indelicato, H. Paganetti, N. Esiashvili, A. Mahajan, T. Yock, S. Flampouri, S. MacDonald, M. Fouladi, K. Stephen, J. Kalapurakal, S. Terezakis, H. Kooy, D. Grosshans, M. Makrigrigios, K. Mishra, T.Y. Poussaint, K. Cohen, T. Fitzgerald, V. Gondi, A. Liu, J. Michalski, D. Mirkovic, R. Mohan, S. Perkins, K. Wong, B. Vikram, J. Buchsbaum, L. Kun, National Cancer Institute Workshop on Proton Therapy for Children: Considerations Regarding Brainstem Injury, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101 (2018) 152-168. 10.1016/j.ijrobp.2018.01.013.

[12] H. Suit, T. DeLaney, S. Goldberg, H. Paganetti, B. Clasic, L. Gerweck, A. Niemierko, E. Hall, J. Flanz, J. Hallman, A. Trofimov, Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients, *Radiation Oncol* 95 (2010) 3-22. 10.1016/j.radonc.2010.01.015.

[13] C.W. Cheng, I.J. Das, S.P. Srivastava, L. Zhao, M. Wolanski, J. Simmons, P.A. Johnstone, J.C. Buchsbaum, Dosimetric comparison between proton and photon beams in the moving gap region in cranio-spinal irradiation (CSI), *Acta Oncol* 52 (2013) 553-560. 10.3109/0284186X.2012.681065.

[14] A. Parisi, S. Chiriotti, M. De Saint-Hubert, O. Van Hoey, C. Vandevoorde, P. Beukes, E.A. de Kock, J. Symons, J.N. Camero, J. Slabbert, P. Megret, E. Debrot, D. Bolst, A. Rosenfeld, F. Vanhavere, A novel methodology to assess linear energy transfer and relative biological effectiveness in proton therapy using pairs of differently doped thermoluminescent detectors, *Phys Med Biol* 64 (2019) 085005. 10.1088/1361-6560/aaff20.

[15] B. Jiang, X. Wang, Y. Zhang, F. Guan, Y. Li, X. Wang, R.X. Zhu, X. Zhang, Power-law relationship in the long-tailed sections of proton dose distributions, *Sci Rep* 8 (2018) 10413. 10.1038/s41598-018-28683-5.

[16] B. Jones, M.A. Hill, Physical characteristics at the turnover-points of relative biological effect (RBE) with linear energy transfer (LET), *Phys Med Biol* 64 (2019) 225010. 10.1088/1361-6560/ab52a5.

[17] T.J. Dahle, A.M. Rykkelid, C.H. Stokkevag, A. Mairani, A. Gorgen, N.J. Edin, E. Rorvik, L.F. Fjaera, E. Malinen, K.S. Ytre-Hauge, Monte Carlo simulations of a low energy proton beamline for radiobiological experiments, *Acta Oncol* 56 (2017) 779-786. 10.1080/0284186X.2017.1289239.

[18] I.M. Cartwright, C. Su, J.S. Haskins, V.A. Salinas, S. Sunada, H. Yu, M. Uesaka, H. Hirakawa, D.J. Chen, A. Fujimori, T.A. Kato, DNA Repair Deficient Chinese Hamster Ovary Cells Exhibiting Differential Sensitivity to Charged Particle Radiation under Aerobic and Hypoxic Conditions, *International journal of molecular sciences* 19 (2018). 10.3390/ijms19082228.

[19] J. Maeda, Y. Fujii, H. Fujisawa, H. Hirakawa, I.M. Cartwright, M. Uesaka, H. Kitamura, A. Fujimori, T.A. Kato, Hyperthermia-induced radiosensitization in CHO wild-type, NHEJ repair mutant and HR repair mutant following proton and carbon-ion exposure, *Oncology letters* 10 (2015) 2828-2834. 10.3892/ol.2015.3732.

[20] W.R. Luo, F.H. Chen, R.J. Huang, Y.P. Chen, Y.Y. Hsiao, Effects of indirect actions and oxygen on relative biological effectiveness: estimate of DSB inductions and conversions induced by therapeutic proton beams, *Int J Radiat Biol* 96 (2020) 187-196. 10.1080/09553002.2020.1688883.

[21] H. Paganetti, Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer, *Phys Med Biol* 59 (2014) R419-472. 10.1088/0031-9155/59/22/R419.

[22] F. Guan, C. Geng, D. Ma, L. Bronk, M. Kerr, Y. Li, D. Gates, B. Kroger, N. Sahoo, U. Titt, D. Grosshans, R. Mohan, RBE Model-Based Biological Dose Optimization for Proton Radiobiology Studies, *Int J Part Ther* 5 (2018)

160-171. 10.14338/IJPT-18-00007.1.

[23] S.J. Bright, D.B. Flint, S. Chakraborty, C.H. McFadden, D.S. Yoon, L. Bronk, U. Titt, R. Mohan, D.R. Grosshans, P. Sumazin, S.F. Shaitelman, A. Asaithamby, G.O. Sawakuchi, Nonhomologous End Joining Is More Important Than Proton Linear Energy Transfer in Dictating Cell Death, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 105 (2019) 1119-1125. 10.1016/j.ijrobp.2019.08.011.

[24] H. Fujisawa, P.C. Genik, H. Kitamura, A. Fujimori, M. Uesaka, T.A. Kato, Comparison of human chordoma cell-kill for 290 MeV/n carbon ions versus 70 MeV protons in vitro, *Radiat Oncol* 8 (2013) 91. 10.1186/1748-717X-8-91.

[25] S.C. Genet, J. Maeda, H. Fujisawa, C.R. Yurkon, Y. Fujii, A.M. Romero, P.C. Genik, A. Fujimori, H. Kitamura, T.A. Kato, Comparison of cellular lethality in DNA repair-proficient or -deficient cell lines resulting from exposure to 70 MeV/n protons or 290 MeV/n carbon ions, *Oncology reports* 28 (2012) 1591-1596. 10.3892/or.2012.1982.

[26] P. Chaudhary, T.I. Marshall, F.M. Perozziello, L. Manti, F.J. Currell, F. Hanton, S.J. McMahon, J.N. Kavanagh, G.A. Cirrone, F. Romano, K.M. Prise, G. Schettino, Relative biological effectiveness variation along monoenergetic and modulated Bragg peaks of a 62-MeV therapeutic proton beam: a preclinical assessment, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90 (2014) 27-35. 10.1016/j.ijrobp.2014.05.010.

[27] R.A. Britten, V. Nazaryan, L.K. Davis, S.B. Klein, D. Nichiporov, M.S. Mendonca, M. Wolanski, X. Nie, J. George, C. Keppel, Variations in the RBE for cell killing along the depth-dose profile of a modulated proton therapy beam, *Radiat Res* 179 (2013) 21-28. 10.1667/RR2737.1.

[28] D.J. Buglewicz, A.B. Banks, H. Hirakawa, A. Fujimori, T.A. Kato, Monoenergetic 290 MeV/n carbon-ion beam biological lethal dose distribution surrounding the Bragg peak, *Sci Rep* 9 (2019) 6157. 10.1038/s41598-019-42600-4.

[29] B. Jakob, J. Splinter, G. Taucher-Scholz, Positional stability of damaged chromatin domains along radiation tracks in mammalian cells, *Radiat.Res.* 171 (2009) 405-418.

[30] A.T. Noon, A. Shibata, N. Rief, M. Lobrich, G.S. Stewart, P.A. Jeggo, A.A. Goodarzi, 53BP1-dependent robust localized KAP-1 phosphorylation is essential for heterochromatic DNA double-strand break repair, *Nat Cell Biol* 12 (2010) 177-184. 10.1038/ncb2017.

[31] J. Bewersdorf, B.T. Bennett, K.L. Knight, H2AX chromatin structures and their response to DNA damage revealed by 4Pi microscopy, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (2006) 18137-18142. 10.1073/pnas.0608709103.

[32] G.F. Whitmore, A.J. Varghese, S. Gulyas, Cell cycle responses of two X-ray sensitive mutants defective in DNA repair, *Int.J.Radiat.Biol.* 56 (1989) 657-665.

[33] J.M. Hinz, R.S. Tebbs, P.F. Wilson, P.B. Nham, E.P. Salazar, H. Nagasawa, S.S. Urbin, J.S. Bedford, L.H. Thompson, Repression of mutagenesis by Rad51D-mediated homologous recombination, *Nucleic Acids Res.* 34 (2006) 1358-1368.

[34] A. Lourenco, D. Shipley, N. Wellock, R. Thomas, H. Bouchard, A. Kacperek, F. Fracchiolla, S. Lorentini, M. Schwarz, N. MacDougall, G. Royle, H. Palmans, Evaluation of the water-equivalence of plastic materials in low- and high-energy clinical proton beams, *Physics in Medicine and Biology* 62 (2017) 3883-3901. 10.1088/1361-6560/aa67d4.

[35] J. Maeda, E.J. Roybal, C.A. Brents, M. Uesaka, Y. Aizawa, T.A. Kato, Natural and glucosyl flavonoids inhibit poly(ADP-ribose) polymerase activity and induce synthetic lethality in BRCA mutant cells, *Oncol Rep* 31 (2014) 551-556. 10.3892/or.2013.2902.

[36] E.P. Rogakou, C. Boon, W.M. Bonner, Formation of a novel histone derivative, H2AX phosphorylated on serine-139, is an immediate cellular response to non-lethal and lethal amounts of ionizing radiation, and is also found during apoptosis and in germ cells, *Molecular Biology of the Cell* 8 (1997) 1858-1858.

[37] S.V. Costes, I. Chiolo, J.M. Pluth, M.H. Barcellos-Hoff, B. Jakob, Spatiotemporal characterization of ionizing radiation induced DNA damage foci and their relation to chromatin organization, *Mutat.Res.* (2010).

[38] B. Jakob, M. Scholz, G. Taucher-Scholz, Biological imaging of heavy charged-particle tracks, *Radiat.Res.* 159 (2003) 676-684.

[39] J.J. Cuaron, C. Chang, M. Lovelock, D.S. Higginson, D. Mah, O. Cahlon, S. Powell, Exponential Increase in Relative Biological Effectiveness Along Distal Edge of a Proton Bragg Peak as Measured by Deoxyribonucleic Acid Double-Strand Breaks, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 95 (2016) 62-69. 10.1016/j.ijrobp.2016.02.018.

[40] F.D. Guan, L. Bronk, U. Titt, S.H. Lin, D. Mirkovic, M.D. Kerr, X.R. Zhu, J. Dinh, M. Sobieski, C. Stephan, C.R. Peeler, R. Taleei, R. Mohan, D.R. Grosshans, Spatial mapping of the biologic effectiveness of scanned particle beams: towards biologically optimized particle therapy, *Sci Rep* 5 (2015). ARTN 9850 10.1038/srep09850.

[41] R.A. Halg, U. Schneider, Neutron dose and its measurement in proton therapy-current State of Knowledge, *Br J Radiol* 93 (2020) 20190412. 10.1259/bjr.20190412.

[42] B. Jones, S.J. McMahon, K.M. Prise, The Radiobiology of Proton Therapy: Challenges and Opportunities Around Relative Biological Effectiveness, *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 30 (2018) 285-292. 10.1016/j.clon.2018.01.010.

4. 研究成果一覽

研究成果一覧

1. サイクロトロン施設

[学会・研究会での口頭発表及びポスター発表]

- (1) 北條 悟, 涌井 崇志, 片桐 健, 杉浦 彰則, 岡田 高典, 立川 裕士, 山口 道晴, 白井 敏之: 放医研サイクロトロン施設の現状報告. 第 17 回日本加速器学会年会, オンライン開催, 953-955, 2020-9-4

2. 核医学研究

2.1. 標識薬剤開発

[原著論文]

- (2) Kazunori Kawamura, Katsushi Kumata, Wakana Mori, Masayuki Fujinaga, Yusuke Kurihara, Masanao Ogawa, Takayuki Ohkubo, Kenji Furutsuka, Hiroki Hashimoto, Nobuki Nengaki, Ming-Rong Zhang: Radiosynthesis of 18F-fluoroethylated tracers via a simplified one-pot 18F-fluoroethylation method using [18F]fluoroethyl tosylate. *Applied Radiation and Isotopes*. 169 (109571), 2021-03.
- (2) Lu Hou, Jian Rong, Ahmed Haider, Daisuke Ogasawara, Cassis Varlow, Michael Schafroth, Linjing Mu, Jiefeng Gan, Hao Xu, Christopher J. Fowler, Ming-Rong Zhang, Neil Vasdev, Simon Ametamey, Benjamin F. Cravatt, Wang Lu, Huan Liang: Positron emission tomography imaging of the endocannabinoid system: opportunities and challenges in radiotracer development. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021, 64(1), 123 - 149, 2.
- (3) Kazunori Kawamura, Hiroki Hashimoto, Kenji Furutsuka, Takayuki Ohkubo, Tomoya Fujishiro, Takahiro Togashi, Daisuke Arashi, Toshiyuki Sakai, Masatoshi Muto, Masanao Ogawa, Yusuke Kurihara, Nobuki Nengaki, Makoto Takei, Kazuyoshi Nemoto, Makoto Higuchi, Ming-Rong Zhang: Radiosynthesis and quality control testing of the tau imaging positron emission tomography tracer [18F]PM-PBB3 for clinical applications. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2021;64(3):109-119.
- (4) Tomoteru Yamasaki, Xiaofei Zhang, Katsushi Kumata, Yiding Zhang, Xiaoyun Deng, Masayuki Fujinaga, Zhen Chen, Wakana Mori, Hu Kuan, Hidekatsu Wakizaka, Akiko Hatori, Lin Xie, Masanao Ogawa, Nobuki Nengaki, Richard Van, Yihan Shao, Douglas J. Sheffler, Nicholas D. P. Cosford, Huan Liang, Ming-Rong Zhang: Identification and Development of a New Positron Emission Tomography Ligand 4-(2-Fluoro-4-[11C]methoxyphenyl)-5-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methoxy)picolinamide for Imaging Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 2 (mGlu2), *Journal of Medicinal Chemistry*, 2020(63), 11469 - 11483, 2020-10.
- (6) Katsushi Kumata, Yiding Zhang, Masanao Ogawa, Yusuke Kurihara, Wakana Mori, Hu Kuan, Masayuki Fujinaga, Nobuki Nengaki, Ming-Rong Zhang: 3-(Cyclopropylmethyl)-7-((4-(4-[11C]methoxyphenyl)-piperidin-1-yl)methyl)-8-(trifluoromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine: Synthesis and preliminary evaluation for PET imaging of metabotropic glutamate receptor subtype 2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 30(127555), 1 - 5, 2020-12.
- (7) Xiaofei Zhang, Yiding Zhang, Zhen Chen, Tuo Shao, Richard Van, Katsushi Kumata, Xiaoyun Deng, HualongFu, Tomoteru Yamasaki, Jian Rong, Hu Kuan, Akiko Hatori, Lin Xie, Qingzhen Yu, Weijian Ye, Hao Xu, Douglas J. Sheffler, Nicholas D. P. Cosford, Yihan Shao, Pingping Tang, Lu Wang, Ming-Rong Zhang, Steven H. Liang: Synthesis and Preliminary Studies of 11C-labeled Tetrahydro-1,7-Naphthyridine-2-Carboxamides for PET Imaging of Metabotropic Glutamate Receptor 2. *Theranostics*. 10(24), 11178 - 11196, 2020-09.

- (8) Lingling Zhang, Hu Kuan, Tuo Shao, Lu Hou, Shaojuan Zhang, Weijian Ye, Lee Josephson, Jeffrey H. Meyer, Ming-Rong Zhang, Neil Vasdev, Jinghao Wang, Hao Xu, Wang Lu, Steven H. Liang: Recent developments on PET radiotracers for TSPO and their applications in neuroimaging. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2020-08.
- (9) Jiyun Sun, Katsushi Kumata, Zhen Chen, Yiding Zhang, Jiahui Chen, Akiko Hatori, Hualong Fu, JiangRong, Xiaoyun Deng, Tomoteru Yamasaki, Lin Xie, Hu Kuan, Masayuki Fujinaga, Qingzhen Yu, Tuo Shao, Thomas Lee Collier, Lee Josephson, Yihan Shao, Yunfei Du, Lu Wang, Hao Xu, Ming-Rong Zhang, Steven H. Liang: Synthesis and preliminary evaluation of novel ¹¹C-labeled GluN2B-selective NMDA receptor negative allosteric modulators. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020-07.
- (10) Rui Zhou, William C.S. Cho, Victor Ma, Wah Cheuk, Yik-Ka So, S. C. Cesar Wong, Ming-Rong Zhang, Cong Li, Yujie Sun, Hong Zhang, Lawrence W. C. Chan, Mei Tian: ADAM9 Mediates Triple-Negative Breast Cancer Progression via AKT/NF- κ B Pathway. *Frontiers in Medicine*. 7, 214-1, 2020-06.
- (11) Xiaoyun Deng, Yiding Zhang, Zhen Chen, Katsushi Kumata, Richard Van, Jian Rong, Tuo Shao, Akiko Hatori, Wakana Mori, Qingzhen Yu, Hu Kuan, Masayuki Fujinaga, Hsiao-Ying Wey, Yihan Shao, Lee Josephson, Giulia Murtas, Loredano Pollegioni, Ming-Rong Zhang, Steven H. Liang: Synthesis and preliminary evaluation of 4-hydroxy-6-(3-[¹¹C]methoxyphenethyl)pyridazin-3(2H)-one, a ¹¹C-labeled d-amino acid oxidase (DAAO) inhibitor for PET imaging. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 30(16), 2020-06.
- (12) Toshimitsu Fukumura, Wakana Mori, Masanao Ogawa, Masayuki Fujinaga, Ming-Rong Zhang: [¹¹C]phosgene: Synthesis and application for development of PET radiotracers. *Nuclear Medicine and Biology*. 2020-06.
- (13) Xiaoyun Deng, Yiding Zhang, Jian Rong, Katsushi Kumata, Tuo Shao, Gangqiang Wang, Akiko Hatori, Wakana Mori, Qingzhen Yu, Hu Kuan, Masayuki Fujinaga, Yihan Shao, Lee Josephson, Shaofa Sun, Ming-Rong Zhang, Huan Liang: Synthesis and preliminary evaluation of ¹⁸F-labeled 1-(6,7-dimethyl-4-(methylamino)-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-2-(trans-2-(6-fluoropyridin-3-yl)cyclopropyl)ethan-1-one for imaging muscarinic acetylcholine receptor subtype 4. *Tetrahedron Letters*. 61(27), 2020-05.
- (14) Wakana Mori, Tomoteru Yamasaki, Yasushi Hattori, Yiding Zhang, Katsushi Kumata, Masayuki Fujinaga, Masayuki Hanyu, Nobuki Nengaki, Hong Zhang, Ming-Rong Zhang: Radiosynthesis and evaluation of 4-(6-[¹⁸F]Fluoro-4-(5-isopropoxy-1H-indazol-3-yl)pyridin-2-yl)morpholine as a novel radiotracer candidate targeting leucine-rich repeat kinase 2. *RSC Medicinal Chemistry*. 11, 676 - 684, 2020-05.
- (15) Anjani Tiwari, Yiding Zhang, Tomoteru Yamasaki, Neelam Kumari, Masayuki Fujinaga, Wakana Mori, Akiko Hatori, Nobuki Nengaki, Anil Kumar Mishra, Hong Zhang, Ming-Rong Zhang: Radiosynthesis and evaluation of acetamidobenzoxazolone based radioligand [¹¹C]N'-MPB for visualization of 18 kDa TSPO in brain. *New Journal of Chemistry*. 44, 7912 - 7922, 2020-11.
- (16) Hiroki Hashimoto, Kenji Furutsuka, Kazunori Kawamura, Takayuki Ohkubo, Masanao Ogawa, Yusuke Kurihara, Nobuki Nengaki, Ming-Rong Zhang: Simultaneous measurements of the molar radioactivity, radiochemical purity and chemical impurity in the [¹¹C]choline injection using radio-HPLC with a corona-charged aerosol detector. *Applied Radiation and Isotopes*. 162, 2020-04.
- (17) Tomoteru Yamasaki, Tomoyuki Ohya, Wakana Mori, Yiding Zhang, Hidekatsu Wakizaka, Nobuki Nengaki, Masayuki Fujinaga, Tatsuya Kikuchi, Ming-Rong Zhang: Development of an In Vivo Method to Estimate Effective Drug Doses and Quantify Fatty Acid Amide Hydrolase in Rodent Brain using Positron Emission Tomography Tracer N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-4-[4-(2-fluoro-4-[¹¹C]methylphenyl)thiazol-2-yl]-1-carboxamide ([¹¹C]DFMC). *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 373(3), 353 - 360, 2020-04.
- (18) Mayeen uddin Khandaker, Kotaro Nagatsu, Honoka Obata, Katsuyuki Minegishi, Ming-Rong Zhang, Samer K. I. Ali, Naohiko Otsuka: Excitation function of natCu(3He,x)⁶⁵Zn nuclear reaction for ³He beam monitoring Purpose. *EPJ Web of Conferences*. 239(2020)(20009), 1 - 4, 2020-11.
- (19) Yufei Zhang, Hu Kuan, Xuan Xing, Jingshuang Zhang, Ming-Rong Zhang, Xiaohui Ma, Rui Shi, Liqun Zhang: Smart Titanium Coating Composed of Antibiotic Conjugated Peptides as an Infection-Responsive Antibacterial Agent *Macromolecular Bioscience*, 2020-10.
- (20) Mayeen uddin Khandaker, Kotaro Nagatsu, Katsuyuki Minegishi, Ming-Rong Zhang, A.R. Jalilian, D.A. Bradley: Cyclotron production of no carrier added ¹⁸⁶gRe radionuclide for theranostic applications. *Applied Radiation and Isotopes*. 166(2020)(109428), 1 - 8, 2020-10.

- (21) Hu Kuan, Lin Xie, Masayuki Hanyu, Yiding Zhang, Xiaohui Ma, Lingyun Li, Kotaro Nagatsu, Hisashi Suzuki, Weizhi Wang, Ming-Rong Zhang: Harnessing PD-L1 interface peptide for positron emission tomography imaging of PD-1 immune checkpoint. *RSC Chemical Biology*. 2020(1), 214 - 224, 2020-08.
- (22) Hu Kuan, Lin Xie, Yiding Zhang, Masayuki Hanyu, Zhimin Yang, Kotaro Nagatsu, Hisashi Suzuki, Jiang Ouyang, Xiaoyuan Ji, Junjie Wei, Hao Xu, Omid C. Farokhzad, Steven H. Liang, Lu Wang, Wei Tao, Ming-Rong Zhang: Marriage of black phosphorus and Cu²⁺ as effective photothermal agents for PET-guided combination cancer therapy. *Nature Communications*, 11, 2778-1 - 15, 2020-06.
- (23) Hu Kuan, Jingjie Shang, Lin Xie, Masayuki Hanyu, Yiding Zhang, Zhimin Yang, Hao Xu, Wang Lu, Ming-Rong Zhang: PET Imaging of VEGFR with a Novel ⁶⁴Cu-Labeled Peptide, *ACS Omega*, 2020(5), 8508 - 8514, 2020-04.

[学会・研究会での口頭発表及びポスター発表]

- (1) 謝 琳, 張 露露, 破入 正行, 藤永 雅之, 張 一鼎, 峯岸 克行, Hu Kuan, 李 惠子, 長谷川 純崇, 永津 弘太郎, 張 明榮: 癌蛋白質 mGluR1 に基づくがん種横断的な ²¹¹At-AITM 標的アイソトープ治療法の開発. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-12.
- (2) 藤永 雅之, 小川 政直, 念垣 信樹, 熊田 勝志, 森 若菜, 張 明榮: ¹¹C-フルオロホルムを用いた ¹¹C-トリフルオロメチル化反応の完全自動合成. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-14.
- (3) 森 若菜, 栗原 雄祐, 山崎 友照, 藤永 雅之, 張 明榮: [¹⁸F]で標識した LRRK2 をターゲットとした新規 PET リガンドの合成及び動物評価. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-13.
- (4) Ming-Rong Zhang: Development of novel ⁸⁹Zr-labeled peptide radiopharmaceuticals for PET imaging of PD-L1 and CD133 in tumor, First Research Coordination Meeting on the Production of Zirconium-89 and the Development of Zr-89 Radiopharmaceuticals, IAEA, 2020-11-05.
- (5) Lu Wang, Xiaofei Zhang, Zhen Chen, Hao Xu, Yihan Shao, Douglas Sheffler, Ming-Rong Zhang, Steven H. Liang: Preclinical evaluation of radiolabeled negative allosteric modulators for PET imaging of metabotropic glutamate receptor 2. SNMMI 2020 Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2020-07-12.
- (6) Jiyun Sun, Zhen Chen, Jiahui Chen, Hualong Fu, Tuo Shao, Lu Wang, Hao Xu, Ming-Rong Zhang, Steven H. Liang: Synthesis and preclinical evaluation of ¹¹C-labeled (6-aryl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)acetamide for imaging GluN2B subunit of NMDA receptors. SNMMI 2020 Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2020-07-12.
- (7) 張 一鼎, 熊田 勝志, 小川 政直, 栗原 雄祐, 念垣 信樹, 張 明榮: 脳内 D-アミノ酸オキシダーゼの新規 PET プローブ [¹¹C]DAO-1903 の合成と評価. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-13.
- (8) 山崎 友照, 平石 惇人, 森 若菜, 大久保 崇之, 栗原 雄祐, 念垣 信樹, 張 明榮: モノアシルグリセロールリパーゼを標的とした PET プローブを用いた脳内 pH イメージング法の開発. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-13.
- (9) 熊田 勝志, 張 一鼎, 山崎 友照, 念垣 信樹, 張 明榮: 脳内 NMDA 受容体を標的とした PET 薬剤の合成と評価, 第 60 回日本核医学会学術総会. 日本核医学会, 2020-11-13.
- (10) 河村 和紀, 橋本 裕輝, 大久保 崇之, 古塚 賢士, 藤代 智也, 富樫 隆啓, 武藤 正敏, 森 若菜, 小川 政直, 念垣 信樹, 張 明榮: [¹¹C]SL25.1188 の臨床提供に向けた安定的製造法及び品質検査法の確立, 第 60 回日本核医学会学術総会. 日本核医学会, 2020-11-13.
- (11) Masayuki Hanyu, Lin Xie, Hu Kuan, Yiding Zhang, Ming-Rong Zhang: RADIOLABELLING AND PET IMAGING OF COPPER-64 LABELED ISODGR DERIVATIVE. 第 57 回ペプチド討論会, 日本ペプチド学会, 2020-11-10.
- (12) Hu Kuan, Lin Xie, Yiding Zhang, Masayuki Hanyu, Ming-Rong Zhang: Harnessing PD-L1 interface peptide for PET imaging of PD-1 immune checkpoint. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-13.
- (13) Hu Kuan, Lin Xie, Yiding Zhang, Masayuki Hanyu, Ming-Rong Zhang: PET Imaging of VEGFR with a Novel ⁶⁴Cu Labeled Peptide. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-13.

- (14) 菊池 達矢, 小川 政直, 岡村 敏充, Antony D. Gee, 張 明榮: [11C]HCN の簡便な製造法の開発 第 60 回日本核医学会学術総会. 日本核医学会, 2020-11-13.
- (15) 岡村 敏充, 小川 政直, 菊池 達矢, 張 明榮: 脳内のチオシアン酸イオンの排出システムを定量評価するためのプローブ. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-13.
- (16) Qingzhen Yu, Zhen Chen, Tuo Shao, Yihan Shao, Ming-Rong Zhang, Steven H. Liang: Radiosynthesis of 6-(11C-methyl(4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-yl)amino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one as a novel PET tracer towards imaging of γ -8 dependent transmembrane AMPA receptor regulatory protein. SNMMI 2020 Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2020-07-12.
- (17) Xiaoyun Deng, Tuo Shao, Yihan Shao, Lee Josephson, Hsiao-Ying Wey, Ming-Rong Zhang, Steven H. Liang: Synthesis of a 11C-labeled D-amino acid oxidase inhibitor for PET imaging. SNMMI 2020 Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2020-07-12.
- (18) Hu Kuan, Jingjie Shang, Lin Xie, Masayuki Hanyu, Yiding Zhang, Zhimin Yang, Hao Xu, Lu Wang, Ming-Rong Zhang: Positron Emission Tomography Imaging of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Expression with a new 64Cu labeled peptide. SNMMI 2020 Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2020-07-12.
- (19) Lingling Zhang, Masayuki Fujinaga, Bin Ji, Hu Kuan, Weijian Ye, Lin Xie, Yiding Zhang, Lu Hou, Hao Xu, Ming-Rong Zhang, Lu Wang: Development of novel 18F-labeled PET tracers for imaging TSPO with insensitivity to rs6971 polymorphism, SNMMI 2020 Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2020-07-12.
- (20) 張 明榮: 医療用 RI の動向及量研機構的 α 治療用放射性薬剤開発. 江蘇省第十六回核医学学術會議, 江蘇省医学会核医学分会, 2020-11-01.
- (21) 張 明榮: グルタミン酸受容体サブタイプ特異的な PET プローブの開発, 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-14.

[書籍]

- (1) Xiaofei Zhang, Zhiwei Xiao, Kumata Katsushi, Yamasaki Tomoteru, Lee Josephson, Ming-Rong Zhang, Lu Wang, Steven H. Liang: Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 2 (mGlu2) Based on a Negative Allosteric Modulator Radioligand. *Metabotropic Glutamate Receptor Technologies*, pp23-38, 2021-03- Springer
- (2) Toshimitsu Okamura, Tatsuya Kikuchi, Ming-Rong Zhang: Attempts to Image MRP1 Function in the Blood-Brain Barrier Using the Metabolite Extrusion Method. *PET and SPECT of Neurobiological Systems*. pp 547-566, 2020-09. Springer

[特許]

- (1) [11C]標識非環式レチノイド、中枢神経系活性化剤及びそれらの製造方法: 鈴木 正昭, 伊藤 健吾, 木村 泰之, 小懸 綾, 池沼 宏, 木村 哲也, 木村 展之, 古山 浩子, 石井 英樹, 張 明榮, 河村 和紀, 南本 敬史, 永井 裕司, 香月 博志.
- (2) 解析装置および解析プログラム: 藤原俊介, 櫻井康夫, 張 明榮, 謝 琳, 藤永 雅之, 破入 正行, 黄 政龍, 福島 正和, 和田 洋巳.

2.2. イメージング物理研究

[原著論文]

- (1) Hideaki Tashima, Eiji Yoshida, Hidekatsu Wakizaka, Miwako Takahashi, Kotaro Nagatsu, Atsushi Tsuji, Kei Kamada, Katia Parodi, Taiga Yamaya, "3D Compton image reconstruction method for whole gamma

- imaging," Phys. Med. Biol., 65, 225038, 2020.
- (2) Hideaki Tashima, Eiji Yoshida, Yuma Iwao, Hidekatsu Wakizaka, Akram Mohammadi, Munetaka Nitta, Atsushi Kitagawa, Taku Inaniwa, Fumihiko Nishikido, Atsushi B Tsuji, Yuji Nagai, Chie Seki, Takafumi Minamimoto, Yasuhisa Fujibayashi, Taiga Yamaya, "Development of a multi-use human-scale single-ring OpenPET system," IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences, 10.1109/TRPMS.2020.3037055, 2020.
 - (3) Eiji Yoshida, Hideaki Tashima, Go Akamatsu, Yuma Iwao, Miwako Takahashi, Taichi Yamashita, Taiga Yamaya, "245 ps-TOF brain-dedicated PET prototype with a hemispherical detector arrangement," Phys. Med. Biol., 65, 145008, 2020.
 - (4) Eiji Yoshida, Hideaki Tashima, Kotaro Nagatsu, Atsushi Tsuji, Kei Kamada, Katia Parodi, Taiga Yamaya, "Whole gamma imaging: a new concept of PET combined with Compton imaging," Phys. Med. Biol., 65, 125013, 2020.

[国内/国際学会のプロシーディングス]

- (1) 岩男 悠真, 赤松 剛, 田島 英朗, 山下 大地, 山谷 泰賀, "頭部 PET のためのマーカレス体動補正手法の開発," 信学技報 IEICE Technical Report, MI2020(93), pp.198-202, 2021-03
- (2) 田島 英朗, 吉田 英治, 仁科 匠, 田久 創大, 錦戸 文彦, 菅 幹生, 脇坂 秀克, 高橋 美和子, 永津 弘太郎, 辻 厚至, 鎌田 圭, 吉川 彰, Katia Parodi, 山谷 泰賀, "PET・コンプトンハイブリッド画像再構成の応用," 信学技報 IEICE Technical Report, 120(431, MI2020-94), pp.203-206, 2021-03

[学会・研究会での口頭発表及びポスター発表]

- (1) 田島 英朗, 吉田 英治, 仁科 匠, 田久 創大, 錦戸 文彦, 菅 幹生, 脇坂 秀克, 高橋 美和子, 永津 弘太郎, 辻 厚至, 鎌田 圭, 吉川 彰, Katia Parodi, 山谷 泰賀, "PET・コンプトンハイブリッド画像再構成の応用," 医用画像研究会 (MI) JAMIT フロンティア 2021, オンライン開催, 2021-03-17
- (2) 田久 創大, 田島 英朗, 吉田 英治, 脇坂 秀克, 小島 藤乃, 高橋 美和子, 永津 弘太郎, 辻 厚至, Katia Parodi, 山谷 泰賀, "Whole Gamma Imaging: 小動物用原理実証機の改良 Whole gamma imaging: improvement of a proof-of-concept prototype for small animals," 第 60 回日本核医学会学術総会, 神戸国際会議場, 2020-11-12
- (3) 赤松 剛, 吉田 英治, 田島 英朗, 岩男 悠真, 脇坂 秀克, 前田 貴雅, 高橋 美和子, 山下 大地, 山谷 泰賀, "頭部専用ヘルメット型 TOF-PET におけるエネルギーウインドウの最適化," 第 60 回日本核医学会学術総会, 神戸国際会議場, 2020-11-12
- (4) 田島 英朗, 吉田 英治, 脇坂 秀克, 高橋 美和子, 永津 弘太郎, 辻 厚至, 鎌田 圭, パロディ カティア, 山谷 泰賀, "Whole Gamma Imaging におけるコンプトン PET ハイブリッド画像再構成," 第 60 回日本核医学会学術総会, 神戸国際会議場, 2020-11-12
- (5) Hangyu Kang, Hideaki Tashima, Fumihiko Nishikido, Eiji Yoshida, Taiga Yamaya, "First development of a total-body small animal PET with a 4-layer DOI detector," 第 81 回応用物理学会秋季学術講演会, オンライン開催, 2020-09-09
- (6) Hangyu Kang, Hideaki Tashima, Fumihiko Nishikido, Eiji Yoshida, Taiga Yamaya, "Initial results of mouse brain PET prototype with a staggered 3-layer DOI detector," 第 81 回応用物理学会秋季学術講演会, オンライン開催, 2020-09-09
- (7) 田久 創大, 田島 英朗, 吉田 英治, 脇坂 秀克, 小島 藤乃, 高橋 美和子, 永津 弘太郎, 辻 厚至, パロディ カティア, 山谷 泰賀, "Zr-89 Whole Gamma Imaging のための 2 層 DOI 型 GSO 散乱検出器の開発," 第 81 回応用物理学会秋季学術講演会, オンライン開催, 2020-09-09
- (8) 田島 英朗, 吉田 英治, 仁科 匠, 菅 幹生, 脇坂 秀克, 高橋 美和子, 永津 弘太郎, 辻 厚至, 鎌田 圭, 吉川 彰, パロディ カティア, 山谷 泰賀, "WGI コンプトン画像再構成におけるリング状検出器の効果の実験的検証," 第 81 回応用物理学会秋季学術講演会, オンライン開催, 2020-09-09
- (9) Hideaki Tashima, Eiji Yoshida, Hidekatsu Wakizaka, Miwako Takahashi, Kotaro Nagatsu, Atsushi Tsuji, Kei Kamada, Katia Parodi, Taiga Yamaya, "Demonstration of small animal Compton imaging by a whole gamma imaging (WGI) prototype," 第 119 回日本医学物理学会学術大会, オンライン開催, 2020-04-10
- (10) Go Akamatsu, Eiji Yoshida, Hideaki Tashima, Yuma Iwao, Hidekatsu Wakizaka, Takamasa Maeda, Miwako Takahashi, Taichi Yamashita, Taiga Yamaya, "Head-to-head comparison of performance characteristics between two helmet-type PET prototypes," 第 119 回日本医学物理学会学術大会, オンライン開催, 2020-04-10

- (11) Sodai Takyu, Hideaki Tashima, Eiji Yoshida, Hidekatsu Wakizaka, Fujino Obata, Miwako Takahashi, Kotaro Nagatsu, Atsushi Tsuji, Katia Parodi, Taiga Yamaya, "Whole Gamma Imaging: the 3rd Prototype With a Two-layer DOI GSOZ Scatterer Detector," 2020 IEEE NSS MIC, Virtual Online, 2020-11-06
- (12) Hideaki Tashima, Eiji Yoshida, Hidekatsu Wakizaka, Miwako Takahashi, Kotaro Nagatsu, Atsushi Tsuji, Kei Kamada, Katia Parodi, Taiga Yamaya, "Development of a hybrid image reconstruction algorithm combining PET and Compton events for whole gamma imaging," IEEE NSS&MIC 2020, Virtual Online, 2020-11-06
- (13) Go Akamatsu, Eiji Yoshida, Hideaki Tashima, Yuma Iwao, Hidekatsu Wakizaka, Takamasa Maeda, Miwako Takahashi, Taichi Yamashita, Taiga Yamaya, "Improved image quality with optimal energy window in a compact brain-dedicated TOF-PET," 2020 IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, Virtual Online, 2020-11-05
- (14) 田島 英朗, 吉田 英治, 脇坂 秀克, 高橋 美和子, 永津 弘太郎, 辻 厚至, 鎌田 圭, 吉川 彰, パロディ カティア, 山谷 泰賀, "WGI 試作機によるフルリングコンプトンイメージングの実証," 第 39 回日本医用画像工学会大会, オンライン開催, 2020-09-19
- (15) Go Akamatsu, Eiji Yoshida, Hideaki Tashima, Yuma Iwao, Hidekatsu Wakizaka, Takamasa Maeda, Miwako Takahashi, taichi yamashita, Taiga Yamaya, "Helmet-type brain TOF-PET prototype: improved timing resolution and count rate performance by optimizing energy window," SNMMI 2020 Annual Meeting, Virtual Online, 2020-07-11

[その他 (特許, 解説, 単行本等)]

- (1) 山谷 泰賀, 吉田 英治, 田島 英朗, 高橋 美和子, 永津 弘太郎, 辻 厚至, Katia Parodi, "次世代 PET 「Whole Gamma Imaging (WGI)」 の実証," JSMI Report, 13(2), pp.11-16, 2020.
- (2) 山谷 泰賀, 吉田 英治, 田島 英朗, 高橋 美和子, "核医学の未来を切り拓くイメージング物理研究," 応用物理, 89(5), pp.269-273, 2020-05

2.3. 分子イメージング診断治療研究

[原著論文]

- (1) Aya Sugyo, Atsushi B Tsuji, Hitomi Sudo, Kanako Takano, Moriaki Kusakabe, Tatsuya Higashi: Proof of Concept Study for Increasing Tenascin-C-Targeted Drug Delivery to Tumors Previously Subjected to Therapy: X-Irradiation Increases Tumor Uptake. *Cancers*, 12(12), 2020-12, DOI:10.3390/cancers12123652
- (2) Kentaro Fujiwara, Keitaro Koyama, Atsushi Tsuji, Hiroko Iwanari, Osamu Kusano-Arai, Tatsuya Higashi, Toshimitsu Momose, Takao Hamakubo: Single-Dose Cisplatin Pre-Treatment Enhances Efficacy of ROBO1-Targeted Radioimmunotherapy. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 2020-10, DOI:10.3390/ijms21207728
- (3) Zhao-Hui Jin, Atsushi B Tsuji, MéliSSa Degardin, Aya Sugyo, Satoshi Obara, Hidekatsu Wakizaka, Kotaro Nagatsu, Kuan Hu, Ming-Rong Zhang, Pascal Dumy, Didier Boturyn, Tatsuya Higashi: Radiotheranostic Agent ⁶⁴Cu-cyclam-RAFT-c(-RGDfK-)4 for Management of Peritoneal Metastasis in Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, , 2020-09, DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-1205
- (4) Tomoko Tachibana, Yukie Yoshii, Hiroki Matsumoto, Ming-Rong Zhang, Kotaro Nagatsu, Fukiko Hihara, Chika Igarashi, Aya Sugyo, Atsushi Tsuji, Tatsuya Higashi: Efficacy of vorinostat-sensitized intraperitoneal radioimmunotherapy with ⁶⁴Cu-labeled cetuximab against peritoneal dissemination of gastric cancer in a mouse model. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, , 2020-11, DOI:10.4103/jcrt.JCRT_124_20
- (5) Kentaro Fujiwara, Hiroki Akiba, Atsushi B Tsuji, Hitomi Sudo, Aya Sugyo, Kotaro Nagatsu, Ming-Rong Zhang, Hiroko Iwanari, Osamu Kusano-Arai, Shota Kudo, Chika Kikuchi, Kouhei Tsumoto, Toshimitsu Momose, Takao Hamakubo, Tatsuya Higashi: ⁶⁴Cu-labeled minibody D2101 visualizes CDH17-positive gastric cancer xenografts with short waiting time. *Nuclear medicine communications*, 41(7), 688 - 695, 2020-07, DOI:10.1097/MNM.0000000000001203
- (6) Yukie Yoshii, Hideaki Tashima, Yuma Iwao, Eiji Yoshida, Hidekatsu Wakizaka, Go Akamatsu, Taiga Yamaya, Hiroki Matsumoto, Mitsuyoshi Yoshimoto, Chika Igarashi, Fukiko Hihara, Tomoko Tachibana, Ming-Rong Zhang, Kotaro Nagatsu, Aya Sugyo, Atsushi B Tsuji, Tatsuya Higashi: Immuno-OpenPET: a novel approach for early diagnosis and image-guided surgery for small resectable pancreatic cancer. *Scientific reports*, 10(1), 4143, 2020-03, DOI:10.1038/s41598-020-61056-5

- (7) Hitomi Sudo, Atsushi B Tsuji, Aya Sugyo, Gene Kurosawa, Yoshikazu Kurosawa, David Alexander, Hiroyuki Tsuda, Tsuneo Saga, Tatsuya Higashi: Radiolabeled Human Monoclonal Antibody 067-213 has the Potential for Noninvasive Quantification of CD73 Expression. International journal of molecular sciences, 21(7), 2020-03, DOI:10.3390/ijms21072304
- (8) Ryuichi Nishii, Tsuneo Saga, Hitomi Sudo, Takashi Togawa, Junpei Kuyama, Toshiaki Tani, Takamasa Maeda, Masato Kobayashi, Toshihiko Iizasa, Masato Shingyoji, Makiko Itami, Kazunori Kawamura, Hiroki Hashimoto, Kana Yamazaki, Kentaro Tamura, Tatsuya Higashi: Clinical value of PET/CT with carbon-11 4DST in the evaluation of malignant and benign lung tumors. Annals of nuclear medicine, , 2021-01, DOI:10.1007/s12149-020-01554-8
- (9) Kana Yamazaki, Ryuichi Nishii, Takamasa Maeda, Hirokazu Makishima, Goro Kasuya, Tachen Chang, Kentaro Tamura, Masaru Wakatsuki, Hiroshi Tsuji, Koji Murakami, Tatsuya Higashi: Assessment of SPECT-CT fusion images and semi-quantitative evaluation using SUV in I-IMP SPECT in patients with choroidal melanoma. Annals of nuclear medicine, 34(11), 864 - 872, 2020-11, DOI:10.1007/s12149-020-01517-z
- (10) Keiichiro Yoshinaga, Takashige Abe, Shozo Okamoto, Yuko Uchiyama, Osamu Manabe, Yoichi M. Ito, Naomi Tamura, Natsue Ito, Naho Yoshioka, Komei Washino, Nobuo Shinohara, Nagara Tamaki, Tohru Shiga: Effects of Repeated 131I-meta-iodobenzylguanidine Radiotherapy on Tumor Size and Tumor Metabolic Activities in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. The Journal of Nuclear Medicine, 62(1), 2020-10, DOI:10.2967/jnumed.120.250803

[学会・研究会での口頭発表及びポスター発表]

- (1) 吉井 幸恵: 悪性脳腫瘍に対する Cu-64 ATSM 医師主導治験. 放射線科学基盤機構シンポジウム, 放射線科学基盤機構, 2021-03-18
- (2) 松林 鈴々音, 吉井 幸恵, 田島 英朗, 岩男 悠真, 吉田 英治, 脇坂 秀克, 赤松 剛, 山谷 泰賀, 張 明榮, 辻 厚至, 東 達也: 64Cu 標識セツキシマブによる膵がん早期画像診断法の開発. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-12
- (3) 吉井 幸恵, 五十嵐 千佳, 田島 英朗, 岩男 悠真, 吉田 英治, 脇坂 秀克, 赤松 剛, 山谷 泰賀, 張 明榮, 辻 厚至, 東 達也: 64Cu 標識セツキシマブによる早期膵がんに対するリアルタイム PET ガイド手術法の開発. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-12
- (4) Kentaro Fujiwara, Hitomi Sudo, Aya Sugyo, Atsushi Tsuji, Tatsuya Higashi: A tyrosine-kinase inhibitor enhanced antitumor effects of ROBO1-targeted radioimmunotherapy in an SCLC mouse model. 第 79 回日本癌学会学術総会, 日本癌学会, 2020-10-01
- (5) 東 達也: 標的アイソトープ治療と線量評価. 第 1 回標的アイソトープ治療線量評価研究会, 標的アイソトープ治療線量評価研究会, 2020-11-21
- (6) 東 達也: 新規核医学治療薬剤の研究開発状況. 第 60 回 日本核医学会学術総会 参加 発表の為, 日本核医学会, 2020-11-13
- (7) 吉永 恵一郎, 趙 松吉, 鷺野 弘明, 粟生木 美穂, 西嶋 剣一, 伊東 奈津江, 吉岡 菜穂, 田村 菜穂美, 高橋 和弘, 伊藤 浩, 東 達也: Effects and safety of 211At-MABG comparison with 131I-MIBG in pheochromocytoma model 褐色細胞腫モデルにおける 211At-MABG と 131I-MIBG の抗腫瘍効果・安全性比較. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-14
- (8) 鷺野 弘明, 趙 松吉, 下山 彩希, 吉岡 菜穂, 伊東 奈津江, 粟生木 美穂, 右近 直之, 吉永 恵一郎, 高橋 和弘, 伊藤 浩, 東 達也: Acute dose response of hemato-toxicity of 211At-MABG in normal mice 正常マウスにおける 211At-MABG の血液毒性の用量反応関係. 第 60 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2020-11-14
- (9) 山崎 香奈, 西井 龍一, 牧島 弘和, 金子 崇, 水谷 陽一, 田村 謙太郎, 吉永 恵一郎, 東 達也, 辻 比呂志: 肝腫瘍患者における 99mTc-GSA SPECT を用いた重粒子線治療前後の肝予備能評価. 第 60 回日本核医学会学術総会参加(口演), 日本核医学会, 2020-11-13
- (10) 鷺野 弘明, 趙 松吉, 吉永 恵一郎, 粟生木 美穂, 西嶋 剣一, 下山 彩希, 右近 直之, 高峰 英, 鷺山 幸信, 伊東 奈津江, 吉岡 菜穂, 田村 菜穂美, 高橋 和弘, 伊藤 浩, 東 達也: 悪性褐色細胞腫に対する新規内用療法 α 線放出薬剤 211At-MABG のマウス褐色細胞腫モデルにおける腫瘍増殖抑制効果の検討 - β 線放出薬剤 131I-MIBG との比較. 第 93 回日本内分泌学会学術総会, 日本内分泌学会, 2020-07-20
- (11) Kana Yamazaki, Ryuichi Nishii, Hirokazu Makishima, Goro Kasuya, Yoichi Mizutani, Kentaro Tamura, Keiichiro Yoshinaga, Tatsuya Higashi, Hiroshi Tsuji: Correlation of liver reserve capacity before and after carbon-ion radiotherapy using 99mTc-GSA SPECT in patients with liver tumor. 第 79 回日本医学放射線学会総会, 青木 茂樹, 2020-04-10

- (12) Hitomi Sudo, Atsushi Tsuji, Aya Sugyo, Kentaro Fujiwara, Mika Kaneko, Yukinari Kato, Tatsuya Higashi: A novel anti-podoplanin antibody NZ-16 has the potential as a radioimmunotherapy agent for solid tumors. 第 79 回日本癌学会学術総会, 日本癌学会, 2020-10-01
- (13) Yamazaki Kana, Nishii Ryuichi, Higashi Tatsuya, Makishima Hirokazu, Kasuya Goro, Tachen Chang, Murakami Koji, Tamura Kentaro, Tsuji Hiroshi: Assessment of semi-quantitative evaluation using SUV applying 2 phase-imaging of IMP SPECT for diagnosis of choroidal melanoma. SNMMI 2020 Annual Meeting - Virtual Edition, SNMMI, 2020-07-11
- (14) Kana Yamazaki, Ryuichi Nishii, Hirokazu Makishima, Goro Kasuya, Kentaro Tamura, Keiichiro Yoshinaga, Tatsuya Higashi, Hiroshi Tsuji: Correlation of liver reserve capacity before and after carbon-ion radiotherapy using 99mTc-GSA SPECT in patients with liver tumor. 第 79 回日本医学放射線学会総会, 青木 茂樹, 2020-04-10
- (15) Ryuichi Nishii, Makito Suga, Kenta Miwa, Kana Yamazaki, Yuto Kamitaka, Takamasa Maeda, Naoyoshi Yamamoto, Mio Nakajima, Katsuyuki Tanimoto, Tatsuya Higashi, Tadashi Kamada: Differentiation between non-small cell lung cancer and radiation pneumonitis after carbon-ion radiotherapy by FDG-PET/CT metabolic parameters. SNMMI 2019 Annual Meeting, SNMMI, 2019-06-24
- (16) 吉井 幸恵: 放射性核種 ^{64}Cu 標識薬剤によるがん診断治療法の開発. 第 119 回日本医学物理学会学術大会, 公益社団法人日本医学物理学会, 2020-06-14
- (17) 東 達也: 最新半導体 PET/CT Discovery MI の使用経験と展望. 第 60 回 日本核医学会学術総会 参加発表の為, 日本核医学会, 2020-11-12

[特許出願]

- (1) 放射性抗腫瘍剤: 吉井 幸恵, 松本 博樹

2.4. 脳機能イメージング研究

[原著論文]

- (1) Xiaoyun Zhou, Bin Ji, Chie Seki, Yuji Nagai, Takafumi Minamimoto, Masayuki Fujinaga, Ming-Rong Zhang, Takashi Saito, Takaomi C Saido, Tetsuya Suhara, Yasuyuki Kimura, Makoto Higuchi: PET imaging of colony-stimulating factor 1 receptor: A head-to-head comparison of a novel radioligand, C-GW2580, and C-CPPC, in mouse models of acute and chronic neuroinflammation and a rhesus monkey. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, , 271678X211004146, 2021-03, DOI:10.1177/0271678X211004146
- (2) Obokata Naoyuki, Seki Chie, Takeshi Hirata, Maeda Jun, Ishii Hideki, Nagai Yuji, Matsuura Takahiro, Takakuwa Misae, Fukuda Hajime, Minamimoto Takafumi, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong, Nakajima Tatsuo, Saijo Takeaki, Higuchi Makoto: Synthesis and preclinical evaluation of [^{11}C]MTP38 as a novel PET ligand for phosphodiesterase 7 in the brain. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2021-03, DOI:10.1007/s00259-021-05269-4
- (3) Kubota Manabu, Seki Chie, Kimura Yasuyuki, Takahata Keisuke, Shimada Hitoshi, Takado Yuhei, Matsuoka Kiwamu, Tagai Kenji, Sano Yasunori, Yasuharu Yamamoto, Okada Maki, Kikuchi Tatsuya, Ichise Masanori, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong, Higuchi Makoto: A First-in-human Study of ^{11}C -MTP38, a Novel PET Ligand for Phosphodiesterase 7. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, , 2021-02, DOI:10.1007/s00259-021-05235-0
- (4) Jun Maeda, Takeharu Minamihisamatsu, Masafumi Shimojo, Zhou Xiaoyun, Maiko Ono, Yukio Matsuba, Bin Ji, Hideki Ishii, Masanao Ogawa, Hiroyasu Akatsu, Daita Kaneda, Yoshio Hashizume, John L. Robinson, Virginia M-Y Lee, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, John Q. Trojanowski, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Naruhiko Sahara: Distinct microglial response against Alzheimer's amyloid and tau pathologies characterized by P2Y $_12$ receptor. *Brain Communications*, 3(1), 2021-01, DOI:10.1093/braincomms/fcab011
- (5) Bin Ji, Maiko Ono, Tomoteru Yamasaki, Masayuki Fujinaga, Ming-Rong Zhang, Chie Seki, Ichio Aoki, Seiji Kito, Makoto Sawada, Tetsuya Suhara, Naruhiko Sahara, Makoto Higuchi: Detection of Alzheimer's Disease-related Neuroinflammation by a PET Ligand Selective for Glial Versus Vascular Translocator Protein. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, , 271678X21992457, 2021-02, DOI:10.1177/0271678X21992457
- (6) Yasuharu Yamamoto, Keisuke Takahata, Manabu Kubota, Harumasa Takano, Hiroyoshi Takeuchi, Yasuyuki Kimura, Yasunori Sano, Shin Kurose, Hiroshi Ito, Masaru Mimura, Makoto Higuchi:

Differential associations of dopamine synthesis capacity with the dopamine transporter and D2 receptor availability as assessed by PET in the living human brain. *NeuroImage*, 226, 117543, 2021-02, DOI:10.1016/j.neuroimage.2020.117543

- (7) Kenji Tagai, Maiko Ono, Manabu Kubota, Soichiro Kitamura, Keisuke Takahata, Chie Seki, Yuhei Takado, Hitoshi Shinoto, Yasunori Sano, Yasuharu Yamamoto, Kiwamu Matsuoka, Hiroyuki Takuwa, Masafumi Shimojo, Takahashi Manami, Kazunori Kawamura, Tatsuya Kikuchi, Maki Okada, Haruhiko Akiyama, Hisaomi Suzuki, Mitsumoto Onaya, Takahiro Takeda, Kimihito Arai, Nobutaka Arai, Nobuyuki Araki, Yuko Saito, John Q. Trojanowski, Virginia M.Y. Lee, Sushil K. Mishra, Yoshiki Yamaguchi, Yasuyuki Kimura, Masanori Ichise, Yutaka Tomita, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Masahiro Shigeta, Naruhiko Sahara, Makoto Higuchi, Hitoshi Shimada: High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies. *Neuron*, 109, 42 - 58, 2021-01, DOI:10.1016/j.neuron.2020.09.042
- (8) Manabu Kubota, Junya Fujino, Shisei Tei, Keisuke Takahata, Kiwamu Matsuoka, Kenji Tagai, Yasunori Sano, Yasuharu Yamamoto, Hitoshi Shimada, Yuhei Takado, Chie Seki, Takashi Itahashi, Yuta Y. Aoki, Haruhisa Ohta, Ryu-ichiro Hashimoto, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Motoaki Nakamura, Hidehiko Takahashi, Nobumasa Kato, Makoto Higuchi: Binding of dopamine D1 receptor and noradrenaline transporter in individuals with autism spectrum disorder: A PET study. *Cerebral Cortex*, 30(12), 6458 - 6468, 2020-11, DOI:10.1093/cercor/bhaa211
- (9) Anna Barron, Bin Ji, Masayuki Fujinaga, Ming-Rong Zhang, Naruhiko Sahara, Ichio Aoki, Hideo Tsukada, Makoto Higuchi: In vivo PET imaging of mitochondrial abnormalities in a mouse model of tauopathy. *Neurobiology of Aging*, 94, 140 - 148, 2020-10, DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2020.05.003
- (10) Manabu Kubota, Sho Moriguchi, Keisuke Takahata, Shinichiro Nakajima, Nobuyuki Horita: Treatment effects on neurometabolite levels in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Schizophrenia research*, 222, 122 - 132, 2020-08, DOI:10.1016/j.schres.2020.03.069
- (11) Sho Moriguchi, Keisuke Takahata, Hitoshi Shimada, Manabu Kubota, Soichiro Kitamura, Yasuyuki Kimura, Kenji Tagai, Ryosuke Tarumi, Hajime Tabuchi, Jeffrey H. Meyer, Masaru Mimura, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang, Shigeo Murayama, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi: Excess tau PET ligand retention in elderly patients with major depressive disorder: a PET study. *Molecular Psychiatry*, , 2020-07, DOI:10.1038/s41380-020-0766-9
- (12) Masafumi Shimojo, Hiroyuki Takuwa, Yuhei Takado, Masaki Tokunaga, Satoshi Tsukamoto, Keiichiro Minatohara, Maiko Ono, Chie Seki, Jun Maeda, Takuya Urushihata, Takeharu Minamihisamatsu, Ichio Aoki, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Naruhiko Sahara, Makoto Higuchi: Selective disruption of inhibitory synapses leading to neuronal hyperexcitability at an early stage of tau pathogenesis in a mouse model. *Journal of Neuroscience*, 40(17), 3491 - 3501, 2020-04, DOI:10.1523/JNEUROSCI.2880-19.2020

[学会・研究会での口頭発表及びポスター発表]

- (1) 小山 佳: 化学遺伝学による領域・経路特異的な操作法を用いた霊長類高次脳機能の探索. 第2回遺伝子導入技術の利用による霊長類脳機能操作とイメージング研究会, 2021-02-27
- (2) 下條 雅文: 脳機能イメージングを基軸としたトランスレーショナル研究. 東京大学 平林研にてセミナー、研究成果の発表、研究打合せ, 東大工学部, 2021-02-12
- (3) 宮川 尚久: 扁桃体神経活動が霊長類の顔認知・情動反応・視覚皮質神経活動に及ぼす影響. 新学術領域「顔・身体学」第7回領域班会議, 新学術領域「顔・身体学」, 2020-12-27
- (4) Kiwamu Matsuoka, Yuhei Takado, Kenji Tagai, Manabu Kubota, Yasunori Sano, Keisuke Takahata, Maiko Ono, Chie Seki, Hideki Matsumoto, Hironobu Endo, Hitoshi Shinoto, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang, Hitoshi Shimada, Makoto Higuchi: Associations of the tau protein and oxidative stress to apathy levels in patients with progressive supranuclear palsy. ISMRM JPC 2020, 小林 哲生, 2020-12-12
- (5) 宮川 尚久, 永井 裕司, 堀 由紀子, 川寄 圭祐, 南本 敬史: 扁桃体神経活動の賦活化に伴う腹側視覚皮質の社会-情動性の神経表現の変容. 新学術「多元質感知」第9回領域班会議, 新学術領域「多元質感知」, 2020-09-24
- (6) 高堂 裕平, 互 健二, 松岡 究, 篠遠 仁, 佐野 康徳, 高畑 圭輔, 久保田 学, 小野 麻衣子, 佐原 成彦, 小島 隆行, 河村 和紀, 張 明榮, 須原 哲也, 島田 齊, 樋口 真人: 進行性核上性麻痺における前部帯状回の乳酸高値は前頭葉機能障害と関連する. 第61回日本神経学会学術大会, 阿部 康二, 2020-08-31
- (7) Naohisa Miyakawa, Yuji Nagai, Yukiko Hori, 松尾 健, 鈴木 隆文, 井上 謙一, Toshiyuki Hirabayashi, Kei Oyama, 高田 昌彦, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, 川寄 圭祐, Takafumi Minamoto: 扁桃体が腹側視覚皮質における社会・情動性の視覚情報表現に果たす役割 ~化学遺伝学神経操作によるアプローチ. 第43回日本神経科学大会, 日本神経科学学会, 2020-07-29

- (8) Masafumi Shimojo, Hiroyuki Takuwa, Yuhei Takado, Masaki Tokunaga, Satoshi Tsukamoto, Keiichiro Minatohara, Maiko Ono, Chie Seki, Jun Maeda, Takuya Urushihata, Takeharu Minamihisamatsu, Ichio Aoki, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Naruhiko Sahara, Makoto Higuchi: Selective disruption of inhibitory synapses leading to neuronal hyperexcitability at an early stage of tau pathogenesis in a mouse model. 第 43 回 日本神経科学大会, JNSS, 2020-07-29
- (9) 宮川 尚久, 永井 裕司, 堀 由紀子, 川寄 圭祐, 南本 敬史: 扁桃体神経活動が霊長類の顔認知・情動反応・視覚皮質神経活動に及ぼす影響. 第 6 回 顔・身体学領域班会議, 新学術領域 顔・身体学, 2020-06-13
- (10) 高橋 真奈美, 田桑 弘之, 漆畑 拓弥, 下條 雅文, 富田 裕, 中原 仁, 佐原 成彦, 樋口 真人: 生体脳イメージングによる病原性タンパクの脳外排出メカニズムの解明. 第 63 回日本脳循環代謝学会学術集会, 日本脳循環代謝学会, 2020-11-13
- (11) Masafumi Shimojo, Hiroyuki Takuwa, Yuhei Takado, Masaki Tokunaga, Satoshi Tsukamoto, Keiichiro Minatohara, Maiko Ono, Chie Seki, Jun Maeda, Takuya Urushihata, Takeharu Minamihisamatsu, Ichio Aoki, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Naruhiko Sahara, Makoto Higuchi: Selective disruption of inhibitory synapses leading to neuronal hyperexcitability at an early stage of tau pathogenesis in a mouse model. FENS forum 2020, FENS, 2020-07-12
- (12) 永井 裕司, 宮川 尚久, 堀 由紀子, 南本 敬史: A novel chemogenetic agonist "Deschloroclozapine" selectively visualizes and activates chemogenetic receptors in non-human primates. 第 6 回 CiNet Conference Brain-Machine Interface - Medical Engineering based on Neuroscience -, 情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター, 2020-02-05
- (13) 宮川 尚久, 永井 裕司, 堀 由紀子, 南本 敬史: Chemogenetic activation of amygdala disrupts the representation of face and facial expression in macaque ventral visual cortex ECoG monitoring of socio-emotional representation in macaque ventral visual cortex after chemogenetical perturbation of amygdala. 第 6 回 CiNet Conference Brain-Machine Interface - Medical Engineering based on Neuroscience -, 情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター, 2020-02-05
- (14) Hitoshi Shimada, Kiwamu Matsuoka, Manabu Kubota, Keisuke Takahata, Yuhei Takado, Chie Seki, Maiko Ono, Naruhiko Sahara, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang, Makoto Higuchi: 18F-PM-PBB3 (18F-APN-1607) uptake associates with plasma NfL level and motor disability in patients with progressive supranuclear palsy. Takeda Expert Conference on Parkinson's Disease 2020, Takeda Pharmaceutical Co., 2020-02-02
- (15) 永井 裕司: A novel ligand for chemogenetic receptors, deschloroclozapine, enables rapid and selective modulation of neuronal activity and behavior in living animals. 第 94 回日本薬理学会年会, 2021-03-09
- (16) 高畑 圭輔: 元アメフト選手に生じる神経変性疾患で注目 -頭部外傷が引き起こす遅発性脳障害と、異常タンパク質の関係 研究でわかったこと-. 千葉市科学館 大人が楽しむ科学教室, 千葉市科学館, 2021-03-07
- (17) 佐原 成彦: Microglial contributions to neurodegeneration in tauopathy. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 日本認知症学会, 2020-11-27
- (18) 田桑 弘之: 認知症の病原性タンパクを脳外に排出する免疫細胞の新たな役割. 第 24 回 Neurology SPECT 定量検討会, 日本メジフィジックス株式会社, 2020-10-31
- (19) 佐原 成彦: タウオパチーの多様性を考慮した診断・治療薬開発について-現状および今後の展望-. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 日本神経治療学会, 2020-10-29
- (20) 平林 敏行: 霊長類における遺伝学的干渉によるネットワーク作動変容のマルチスケール解析. 生理学研究所研究会 意思決定研究の新展開 ~社会共感・主観価値の生成・葛藤に関わる神経メカニズム~, 2020-09-14
- (21) Masafumi Shimojo: タウ病態モデルマウス脳における選択的な抑制性シナプス障害と早期検出. 第 63 回 日本神経化学大会, JSN, 2020-09-10
- (22) 南本 敬史: PET イメージングと化学遺伝学の融合によるサル脳回路の可視化と操作. 第 2 2 回ヒト脳機能マッピング学会, ヒト脳機能マッピング学会, 2020-05-15
- (23) 酒井 朋子, 酒井 朋子, 南本 敬史, 平林 敏行: 非ヒト霊長類の脳イメージング研究の発展・加速: 2020 年の国際的動向の進捗報告. 第 9 回日本マーモセット研究会大会, 2020-02-15
- (24) Hitoshi Shimada: Current situation of the development of PET ligands for imaging aggregated α -synuclein and tau. PD camp 2019, 高松神経内科クリニック, 2019-11-03
- (25) 島田 斉: 疾患修飾療法開発に直結する次世代型 PET 研究. 第 60 回日本神経学会学術大会, 日本神経学会, 2019-05-24
- (26) Hitoshi Shimada: In Vivo Tracking of β -Amyloid and Tau Changes. The 4th Cognitive Impairment Symposium (THE 13TH ASIA OCEANIA CONGRESS OF NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY 2019), ASIA OCEANIA CONGRESS OF NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, 2019-05-10

[学位論文]

- (1) Obokata Naoyuki, Seki Chie, Takeshi Hirata, Maeda Jun, Ishii Hideki, Nagai Yuji, Matsuura Takahiro, Takakuwa Misae, Fukuda Hajime, Minamimoto Takafumi, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong, Nakajima Tatsuo, Saijo Takeaki, Higuchi Makoto: Synthesis and preclinical evaluation of [¹¹C]MTP38 as a novel PET ligand for phosphodiesterase 7 in the brain. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, , 2021-03, DOI:10.1007/s00259-021-05269-4
- (2) Yasuharu Yamamoto, Keisuke Takahata, Manabu Kubota, Harumasa Takano, Hiroyoshi Takeuchi, Yasuyuki Kimura, Yasunori Sano, Shin Kurose, Hiroshi Ito, Masaru Mimura, Makoto Higuchi: Differential associations of dopamine synthesis capacity with the dopamine transporter and D2 receptor availability as assessed by PET in the living human brain. *NeuroImage*, 226, 117543, 2021-02, DOI:10.1016/j.neuroimage.2020.117543
- (3) Kenji Tagai, Maiko Ono, Manabu Kubota, Soichiro Kitamura, Keisuke Takahata, Chie Seki, Yuhei Takado, Hitoshi Shinoto, Yasunori Sano, Yasuharu Yamamoto, Kiwamu Matsuoka, Hiroyuki Takuwa, Masafumi Shimojo, Takahashi Manami, Kazunori Kawamura, Tatsuya Kikuchi, Maki Okada, Haruhiko Akiyama, Hisaomi Suzuki, Mitsumoto Onaya, Takahiro Takeda, Kimihito Arai, Nobutaka Arai, Nobuyuki Araki, Yuko Saito, John Q. Trojanowski, Virginia M.Y. Lee, Sushil K. Mishra, Yoshiki Yamaguchi, Yasuyuki Kimura, Masanori Ichise, Yutaka Tomita, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Masahiro Shigeta, Naruhiko Sahara, Makoto Higuchi, Hitoshi Shimada: High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies. *Neuron*, 109, 42 - 58, 2021-01, DOI:10.1016/j.neuron.2020.09.042

[書籍]

- (1) 佐原 成彦: マルチモーダルイメージングによる認知症発症メカニズムの探索. *神経治療学*, 37(3), 321 - 326, 2021-02
- (2) 佐原 成彦: 抗タウ抗体. *認知症の最新医療*, 40(11), 24 - 29, 2021-01
- (3) 宮川 尚久: 新規 DREADDs アゴニスト DCZ の開発と評価 (宮川 尚久) . *神経科学ニュース*, 225, 28 - 30, 2021-02
- (4) 小野 麻衣子: タウイメージングプローブの開発とタウ凝集体を可視化することの意義. *月刊細胞*, 53(1), 9 - 12, 2021-01
- (5) 高畑 圭輔: コンタクトスポーツと核医学: 慢性外傷性脳症(chronic traumatic encephalopathy)における脳内タウ病変の可視化に向けて. *Isotope News*, 769, 11 - 15, 2020-06
- (6) 互 健二, 内海 智博, 小高 文聡, 繁田 雅弘, 島田 斉: 神経認知障害群の脳画像解析 画像診断の進歩. *臨床精神医学雑誌*, 49(4), 519 - 525, 2020-04
- (7) 互 健二, 島田 斉: 非アルツハイマー病タウオパチーにおける tau-PET. *Annual Review 神経*, 2020, 111 - 116, 2020-12
- (8) 互 健二, 繁田 雅弘, 島田 斉: アルツハイマー病における PET を中心とした技術の発展. *老年精神医学雑誌*, 31(3), 227 - 232, 2020-12
- (9) 宮川 尚久: 【クローズアップ実験法】 新しい DREADDs アゴニスト DCZ と霊長類における DREADDs 実験例. *実験医学*, 38(18), 3137 - 3145, 2020-10
- (10) 樋口 真人, 徳田 隆彦, 建部 陽嗣: 日本発、世界へ QST を拠点とする新たな研究ネットワークに迫る. *QST NEWS LETTER*, , 2020-10
- (11) 松岡 究, 島田 斉: 認知症の発症と予後を予測する画像検査法は何か?. *臨床放射線* 65 巻臨時増刊号, 65(臨時増刊), 2020-08
- (12) 高畑 圭輔: 頭部外傷後による脳内病変を可視化するタウイメージング: 慢性外傷性脳症(chronic traumatic encephalopathy)の早期診断に向けて. *週刊 医学のあゆみ*, 273(13), 1232 - 1233, 2020-07
- (13) 高畑 圭輔: コンタクトスポーツと核医学: 慢性外傷性脳症(chronic traumatic encephalopathy) における脳内タウ病変の可視化に向けて. *Isotope News*, 769, 11 - 15, 2020-06
- (14) 仲野 義和, 島田 斉: バイオマーカーとしての PET イメージング. *脳神経内科*, 92(2), 198 - 205, 2020-02
- (15) 樋口 真人: 実験動物を用いたプローブ開発. *Medical Science Digest*, 46(6), 10 - 13, 2020-06
- (16) 高畑 圭輔: 精神医学の科学的基盤. *精神医学の科学的基盤*, 2020-01
- (17) 高畑 圭輔: *Annual Review 神経* 2020. *Annual Review 神経* 2020, , 2021-01
- (18) 高畑 圭輔: 高次脳機能障害 ビジュアル大辞典, 高次脳機能障害 ビジュアル大辞典, , 2021-01
- (19) Hitoshi Shinoto, Shigeki Hirano, Hitoshi Shimada: PET Imaging of Acetylcholinesterase. *PET Imaging of Acetylcholinesterase*, , 2020-11
- (20) Makoto Higuchi: *Tau PET Imaging*. *Tau PET Imaging*, , 2020-04

[特許]

- (1) タウオパチーの予防又は治療剤: 佐原 成彦, 樋口 真人, 小野 麻衣子.
- (2) 新規化合物、 α シヌクレイン凝集体結合剤及びその利用: 樋口 真人, 小野 麻衣子, 張 明榮
- (3) 放射性核種標識化合物及びこれを含むイメーシング剤: 季 斌, 樋口 真人, 須原 哲也, 陳 忠正, 藤本 央介, 特開 2019-123675

3. 物理学・生物学研究

3.1. 次世代粒子線治療にむけた核反応可視化技術の開拓

[原著論文]

- (1) Nishi,F.; Kataoka,J.; Tanaka,R.; Hosobuchi,M.; Inaniwa,T.; Demonstrative measurement of proton-nuclear reaction by devolving the prompt gamma-ray spectra, Journal of Instrumentation, (2021), in prep
- (2) Tanaka,R.; Kataoka,J.; Nishi,F.; Yokokawa,H.; Inaniwa,T.; Development of a Neutron Camera System to Visualize the Dose Distribution by Secondary Neutrons for Safer Proton Therapy, Journal of Instrumentation, (2021), submitted
- (3) Omata,A.; Kataoka,J.; Fujieda,K.; Sato,S.; Kuriyama,E.; Kato,H.; Toyoshima,A.; Teramoto,T.; Ooe,K.; Liu,Y.; Matsunaga,K.; Kamiya,T.; Watabe,T.; Shimosegawa,E.; Hatazawa,J.; Performance demonstration of a hybrid Compton camera with an active pinhole for wide-band X-ray and gamma-ray imaging, Nature Scientific Reports, (2020), vol.10, article 14064, DOI: 10.1038/s41598-020-71019-5
- (4) Sato,S.; Kataoka,J.; Kotoku,J.; Taki,M.; Oyama,A.; Tagawa,L.; Fujieda,K.; Nishi,F.; Toyoda,T.; First application of the super-resolution imaging technique using a Compton camera, Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, (2020), vol.969, article 164034, DOI: 10.1016/j.nima.2020.164034
- (5) Fujieda,K.; Kataoka,J.; Mochizuki,S.; Tagawa,L.; Sato,S.; Tanaka,R.; Matsunaga,K.; Kamiya,T.; Watabe,T.; Kato,H.; Shimosegawa,E.; Hatazawa,J.; First demonstration of portable Compton camera to visualize ²²³Ra concentration for radionuclide therapy, Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, (2020), vol.958, article 162802, DOI: 10.1016/j.nima.2019.162802

[学会・研究会での口頭発表及びポスター発表]

- (1) 細淵 真那、片岡 淳、西 郁也、田中 稜、上田 真史、平山 亮一、小橋川 共夢: 「pBCT 実用化に向けた α 線生成核反応の実験的検証」第 68 回応用物理学会春季年会 オンライン開催 2021 年 3 月 16 日-19 日
- (2) 小侯 陽久、片岡 淳、増淵 美穂、加藤 弘樹、豊嶋 厚史、寺本 高啓、大江 一弘、劉 雨薇、松永 恵子、神谷 貴史、渡部 直史、下瀬川 恵久、畑澤 順: 「ハイブリッド・コンプトンカメラを用いた核医学治療に向けた 3 次元イメージングの実証」第 68 回応用物理学会春季年会 オンライン開催 2021 年 3 月 16 日-19 日
- (3) Omata, A. et al. Wide-band imaging using a hybrid X-ray and gamma-ray camera, IEEE MIC/NSS, Oct.13-17, 2020, online [Oral]
- (4) Hosobuchi, M. et al. Experimental verification of alpha particle production between protons and boron for PBCT practical application, IEEE MIC/NSS, Oct.13-17, 2020, online [Oral]
- (5) Tanaka, R. et al. Development of a neutron camera to visualize direction and dose of secondary neutrons in real-time for proton therapy, IEEE MIC/NSS, Oct.13-17, 2020, online [Oral]
- (6) 田中 稜、片岡 淳、佐藤 将吾、西 郁也: 「陽子線治療オンラインモニタに向けた二次中性子ドシメトリーカメラの開発」. 第 81 回応用物理学会秋季年会 オンライン開催 2020 年 9 月 8 日-11 日
- (7) 西 郁也、片岡 淳、田中 稜、細淵 真那、細越 裕希、稲庭 拓: 「応答行列を用いた陽子核反応の精密測定」. 第 81 回応用物理学会秋季年会, オンライン開催, 2020 年 9 月 8 日-11 日
- (8) 小侯 陽久、片岡 淳、増淵 美穂、加藤 弘樹、豊嶋 厚史、寺本 高啓、大江 一弘、劉 雨薇、松永 恵子、神谷 貴史、渡部 直史、下瀬川 恵久、畑澤 順: 「アクティブピンホールを用いた広帯域ガンマ線カメラの性能実証」, 第 81 回応用物理学会秋季年会, オンライン開催, 2020 年 9 月 8 日-11 日

[学位論文]

- (1) 田中 陵「陽子線治療に向けた二次中性子線量分布イメージングシステムの開発」,早稲田大学理工学術院・先進理工学研究科, (2021年2月:修士論文)
- (2) 西 郁也「即発ガンマ線を用いた高精度陽子核反応測定法の提案と実証」,早稲田大学理工学術院・先進理工学研究科, (2021年2月:修士論文)
- (3) 細越 裕希「MeVガンマ線観測用コンプトンカメラの開発と偏光測定実証」,早稲田大学理工学術院・先進理工学研究科, (2021年2月:修士論文)

[受賞]

- (1) 第81回応用物理学会秋季年会・放射線分科会優秀講演賞:「陽子線治療オンラインモニタに向けた二次中性子ドシメトリーカメラの開発」.(田中稜・先進理工学研究科・片岡研究室・修士2年)
- (2) 第81回応用物理学会秋季年会・放射線分科会優秀講演賞:「アクティブピンホールを用いた広帯域ガンマ線カメラの性能実証」,(小俣陽久・先進理工学研究科・片岡研究室・修士1年)

3.2. 高精度陽子線治療のための基盤技術構築に関する研究

[原著論文等]

- (1) A. Sano, T. Nishio, T. Masuda, K. Karasawa, “Denoising PET images for proton therapy using a residual U-Net,” Biomed. Phys. Eng. Express. 7, 025014 (2021).
- (2) T. Masuda, T. Nishio, A. Sano, K. Karasawa, “Extension of the ML-EM algorithm for dose estimation using PET in proton therapy: application to an inhomogeneous target,” Phys. Med. Biol. 68(18):185001 (2020).

[Proceedings 等]

- (1) T. Masuda, T. Nishio, A. Sano, K. Karasawa, “Proton dose estimation using PET: extension of the ML-EM algorithm to inhomogeneous targets,” Jpn. J. Med. Phys. Proc., 40 Suppl. 1, 80 (2020).
- (2) Y. Sugama, M. Araya, H. Fujimoto, Y. Ito, Y. Seki, G. Shibagaki, T. Nishio, H. Onishi, “Evaluation of dosimetric advantages of using collimator with line scanning method of multi-purpose nozzle,” Jpn. J. Med. Phys. Proc., 40 Suppl. 1, 69 (2020).

[学会及び研究会口頭発表及びポスター発表]

- (1) 西尾 禎治, “リアルタイム至適陽子線治療”, シンポジウム4: Real-time Adaptive Radiotherapy, 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会, 札幌 (WEB開催), 2020年10月1-3日.
- (2) 松下慶一郎, 西尾 禎治, 増田孝充, 恒田雅人, 黒澤知征, 宮川真, 佐野碧, 尾方俊至, 武中正, 梶川智博, 山田恵, “陽子線治療のための酸素核における陽電子放出核生成断面積の測定”, 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会, 札幌 (WEB開催), 2020年10月1-3日.
- (3) 西尾 禎治, “リアルタイム体内中線量可視化画像誘導陽子線治療の研究”, 応用物理学会放射線分科会医療放射線技術研究会, 東京, 2020年1月11日.
- (4) T. Masuda, T. Nishio, A. Sano, K. Karasawa, “Proton dose estimation using PET: extension of the ML-EM algorithm to inhomogeneous targets,” The 119th Scientific Meeting of JSMP, Yokohama, April 9-12, 2020.
- (5) Y. Sugama, M. Araya, H. Fujimoto, Y. Ito, Y. Seki, G. Shibagaki, T. Nishio, H. Onishi, “Evaluation of dosimetric advantages of using collimator with line scanning method of multi-purpose nozzle,” The 119th Scientific Meeting of JSMP, Yokohama, April 9-12, 2020.

3.3. 重粒子によるしきいエネルギー付近の核反応に関する研究

[原著論文]

- (1) Hiroshi Yashima, Masayuki Hagiwara, Toshiya Sanami, and Shunsuke Yonai, Excitation Function Measurements of Alpha-Induced Reaction on Natural Copper and Titanium Up To 46 MeV, Springer Proceedings in Physics 254, 251-253 (2021)
- (2) Masayuki Hagiwara, Hiroshi Yashima, Toshiya Sanami, and Shunsuke Yonai, Measurement of the Excitation Function of $^{96}\text{Zr}(\alpha, x)^{99}\text{Mo}$ Reaction up to 32 MeV, Springer Proceedings in Physics 254, 255-257 (2021)

3.4. TLK モデルを用いた陽子線照射での細胞生存率予測

[原著論文]

- (1) D. Sakata, M. Suzuki, R. Hirayama et al, "Performance evaluation for repair of HSGc-C5 carcinoma cell using Geant4-DNA, *Cancers*, Submitting

[学会及び研究会口頭発表及びポスター発表]

- (1) D. Sakata et al, "Fully integrated Monte Carlo simulation for evaluating radiation induced DNA damage and subsequent repair using Geant4-DNA", 121th Scientific Meeting of Japan Society of Medical Physic, Yokohama, 2021/04/18
- (2) 坂田 洞察, "放射線輸送モンテカルロシミュレーションを用いた放射線生物学研究 -Geant4-DNA の話題を中心として-" 第 121 回 日本医学物理学会学術大会 教育講演(招待), 2021 年 4 月 18 日

[受賞]

- (1) President's Award Bronze, 121th Scientific Meeting of Japan Society of Medical Physic, Yokohama, 2021/04/18

3.5. エッチング型飛跡検出器中に形成されるヒドロキシシル基の形成機構

[原著論文]

- (1) Tamon Kusumoto, Rémi Barillon, Shogo Okada, Tomoya Yamauchi, Satoshi Kodaira: Improved criterion of the mechanism for forming latent tracks in poly(allyl diglycol carbonate) based on the number of interactions induced by secondary electrons, *Radiation Measurements*, Vol.138, 106445, 2020. 11.
- (2) Tamon Kusumoto, Shogo Okada, Hisaya Kurashige, Kazuo Kobayashi, Michel Fromm, Quentin Raffy, Nicolas Ludwig, Masato Kanasaki, Keiji Oda, Yoshihide Honda, Sachiko Tojo, Jean Emmanuel Groetz, Ryo Ogawara, Satoshi Kodaira, Rémi Barillon, Tomoya Yamauchi: Evidence for a critical dose above which damage to carbonate ester bonds in PADC appear after gamma ray and ultra soft X-ray exposures, *Radiation Physics and Chemistry*, Vol. 170, 108628. 2020.5.

[学会及び研究会口頭発表及びポスター発表]

- (1) 田中俊裕, 楠本多聞, 岡田智暉, 林勇利, 橋本勇史, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也 : 検出閾値近傍におけるポリエチレンテレフタレートの損傷構造評価、第 81 回応用物理学会秋季学術講演会, 2020 年 09 月 08 日
- (2) 岡田智暉, 田中俊裕, 橋本勇史, 林勇利, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也 : PADC 検出器に対する重イオンの検出閾値、第 81 回応用物理学会秋季学術講演会, 2020 年 09 月 08 日

- (3) 林勇利, 岡田智暉, 橋本勇史, 田中俊裕, 楠本多聞, 金崎真聡, 小平聡, 山内知也 : PADC 検出器中高エネルギーイオントラックの構造分析、第 81 回応用物理学会秋季学術講演会, 2020 年 09 月 08 日
- (4) 橋本勇史, 岡田智暉, 田中俊裕, 林勇利, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也 : 固体飛跡検出器としてのポリカーボネートの検出閾値の決定、第 81 回応用物理学会秋季学術講演会, 2020 年 09 月 08 日
- (5) 橋本勇史, 岡田智暉, 田中俊裕, 林勇利, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也 : 固体飛跡検出器としてのポリカーボネートの検出閾値の決定 2、第 68 回応用物理学会春季学術講演会, 2021 年 03 月 18 日
- (6) 林勇利, 岡田智暉, 橋本勇史, 田中俊裕, 楠本多聞, 金崎真聡, 小平聡, 山内知也 : PADC 検出器中の高エネルギーイオントラックの構造分析(2)、第 68 回応用物理学会春季学術講演会, 2021 年 03 月 18 日
- (7) 田中俊裕, 楠本多聞, 岡田智暉, 林勇利, 橋本勇史, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也 : 検出閾値近傍におけるポリエチレンテレフタレーートの損傷構造評価、第 68 回応用物理学会春季学術講演会, 2021 年 03 月 18 日

[学位論文 (博士論文、修士論文、卒業論文)]

- (1) 岡田智暉, PADC 飛跡検出器中の高エネルギーイオントラックのトラック構造と検出閾値, 修士論文, 神戸大学大学院海事科学研究科 2021 年 3 月.
- (2) 宗晃汰, 二酸化炭素処理による PADC 検出器の重イオンに対する応答特性の向上, 卒業論文, 神戸大学海事科学部 2021 年 3 月.

[刊行物]

- (1) 岡田智暉, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也 : PADC 検出器中高エネルギーイオントラックの構造と検出閾値、神戸大学大学院海事科学研究科紀要、17, 67 - 75, (2020)

3.6. 超高線量放射線治療 (FLASH) における照射効果の研究

[原著論文]

- (1) T. Kusumoto, H. Kitamura, S. Hojo, T. Konishi, S. Kodaira, "Significant changes in yields of 7-Hydroxy-Coumarin-3-Carboxylic Acid produced under the FLASH radiotherapy condition", RSC Adv., 10 (2020) 38709-38714.

[プレス発表]

- (1) 「一瞬で超高線量の放射線をがん照射する FLASH ではどうして副作用が抑制されるのか？—その要因と考えられている現象を放射線化学的実験で初めて明らかに—」: 2020 年 10 月 27 日、<https://www.qst.go.jp/site/press/45204.html>

3.7. Biological Effects of accelerated proton in whole range

[原著論文]

- (1) Horendeck D, Walsh KD, Hirakawa H, Fujimori A, Kitamura H, **Kato TA**, High LET-like radiation tracks at the distal side of accelerated Proton Bragg peak, **Frontier in Oncology**, 2021 *In Press*.
- (2) Nickoloff JA, Taylor L, Sharma N, **Kato TA**, Exploiting DNA repair pathways for tumor sensitization, mitigation of resistance, and normal tissue protection in radiotherapy, **Cancer Drug Resistance** 2020 3.
- (3) Alshiraihi IM, Jarrell DK, Arhouma Z, Hassell KN, Montgomery J, Padilla A, Ibrahim HM, Crans DC, **Kato TA**, Brown MA. In Silico/In Vitro Hit-to-Lead Methodology Yields SMYD3 Inhibitor That Eliminates Unrestrained Proliferation of Breast Carcinoma Cells, **International Journal of Molecular Sciences**. 2020 Dec 15;21(24):9549.

- (4) Haskins JS, Su C, Maeda J, Walsh KD, Haskins AH, Allum AJ, Froning CE, **Kato TA**. Evaluating the genotoxic and cytotoxic effects of thymidine analogs, 5-ethynyl-2'-deoxyuridine and 5-bromo-2'-deoxyuridine to mammalian cells. **International Journal of Molecular Sciences**. 2020 Sep 10;21(18):E6631.
- (5) Buglewicz DJ, Mussallem JT, Haskins AH, Su C, Maeda J, **Kato TA**. Cytotoxicity and mutagenicity of narrowband UVB to mammalian cells. **Genes (Basel)**. 2020 June 11, 11(6):646.
- (6) Maeda J, Allum AJ, Mussallem JT, Froning CE, Haskins AH, Buckner MA, Miller CD, **Kato TA**. Ascorbic Acid 2-Glucoside Pretreatment Protects Cells from Ionizing Radiation, UVC, and Short Wavelength of UVB. **Genes (Basel)**. 2020 Feb 25;11(3).
- (7) Haskins JS, Martinez SK, Engstrom M, Murakami M, Mori T, Leary D, **Kato TA**. Electron Scattering in Conventional Cell Flask Experiments and dose distribution dependency, **Scientific Reports** 2020 Jan 16;10(1):482

5. 令和2年度マシンタイム予定表

月日	小型サイクロトロン		大型サイクロトロン		月日	小型サイクロトロン		大型サイクロトロン	
	午前	午後	午前	午後		午前	午後	午前	午後
3月30日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	R&D	4月20日 (月)	メンテナンス		メンテナンス	
3月31日 (火)	RI生産		R&D		4月21日 (火)	RI生産 中止		RI生産 中止	
4月1日 (水)	RI生産		R&D		4月22日 (水)	RI生産 中止		20CH006 超高線量率放射線治療(FLASH)における照射効果の研究—小平 P30MeV/1μA E8 中止	
4月2日 (木)	RI生産		RI生産		4月23日 (木)	RI生産		RI生産	
4月3日 (金)	RI生産		RI生産		4月24日 (金)	RI生産		RI生産 中止	
4月4日 (土)					4月25日 (土)			20CH001 次世代粒子線治療へむけた核反応可視化技術の開拓—早大(片岡) P70MeV/10 nA E6 中止	
4月5日 (日)					4月26日 (日)				
4月6日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産	4月27日 (月)	メンテナンス	RI生産 中止	メンテナンス	RI生産 中止
4月7日 (火)	RI生産		RI生産		4月28日 (火)	RI生産 中止		RI生産 中止	
4月8日 (水)	RI生産		RI生産		4月29日 (水)			昭和の日	
4月9日 (木)	RI生産		設備利用—20CH03 P70-MeV/0.5 nA E8 中止		4月30日 (木)	RI生産 中止		RI生産 中止	
4月10日 (金)	RI生産		RI生産		5月1日 (金)	RI生産 中止		20CH005 TLKモデルを用いた—陽子線照射での細胞生存率予測—坂田 p-70MeV/10 nA E8 中止	
4月11日 (土)			20CH001 次世代粒子線治療へむけた核反応可視化技術の開拓—早大(片岡) P70MeV/10 nA E6 中止		5月2日 (土)				
4月12日 (日)					5月3日 (日)			憲法記念日	
4月13日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	R&D	5月4日 (月)			みどりの日	
4月14日 (火)	RI生産		RI生産 中止		5月5日 (火)			こどもの日	
4月15日 (水)	RI生産		RI生産		5月6日 (水)			振替休日	
4月16日 (木)	RI生産		RI生産 中止		5月7日 (木)	RI生産 中止		RI生産 中止	
4月17日 (金)	RI生産 中止		20CH007 板状熱蛍光線量計の線質依存性に関する研究—張 維珊 p-70MeV/1 nA E8 中止		5月8日 (金)	RI生産 中止		RI生産 中止	
4月18日 (土)					5月9日 (土)				
4月19日 (日)					5月10日 (日)				

月日	小型サイクロロン		大型サイクロロン		月日	小型サイクロロン		大型サイクロロン	
	午前	午後	午前	午後		午前	午後	午前	午後
5月11日 (月)	メンテナンス	RI生産 中止	メンテナンス	RI生産 中止	6月1日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	R&D
5月12日 (火)	RI生産 中止		RI生産 中止		6月2日 (火)	RI生産		RI生産	
5月13日 (水)	RI生産 中止		RI生産(⁶⁴ Cu臨床) H ₂ 24, 20 μA, C4, 10:00~11:30 中止		6月3日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床) H ₂ 24, 20 μA, C4, 10:00~11:30	
5月14日 (木)	RI生産 中止		設備利用-20CH101 P70 MeV / 1 nA E8 中止		6月4日 (木)	RI生産		RI生産 中止	
5月15日 (金)	RI生産		RI生産 中止		6月5日 (金)	RI生産		20CH006 超高線量率放射線治療(FLASH) における照射効果の研究 小平 P30MeV / 1 μA C8	
5月16日 (土)			20CH003 重粒子によるしきいエネルギー付近の 核反応に関する研究—京大原子炉(八島) He-100MeV / 300 nA E6 中止		6月6日 (土)				
5月17日 (日)					6月7日 (日)				
5月18日 (月)	メンテナンス		メンテナンス		6月8日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産
5月19日 (火)	RI生産 中止		RI生産 中止		6月9日 (火)	RI生産		RI生産	
5月20日 (水)	RI生産 中止		RI生産(⁶⁴ Cu臨床)動物 H ₂ 24, 20 μA, C4, 10:00~11:30 中止		6月10日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床back up) H ₂ 24, 20 μA, C4, 10:00~11:30	
5月21日 (木)	RI生産 中止		設備利用-20CH104 P70 MeV / 1 nA E8 中止		6月11日 (木)	RI生産		20CH007 板状熱蛍光線量計の 線質依存性に関する研究 張 維珊 p 70MeV / 1 nA C8	
5月22日 (金)	RI生産 中止		設備利用-20CH104 P70 MeV / 1 nA E8 中止		6月12日 (金)	RI生産		RI生産	
5月23日 (土)					6月13日 (土)			20CH005 TLKモデルを用いた 陽子線照射での細胞生存率予測 坂田 p 70MeV / 10 nA C8	
5月24日 (日)					6月14日 (日)				
5月25日 (月)	メンテナンス	RI生産 中止	メンテナンス	RI生産 中止	6月15日 (月)	メンテナンス		メンテナンス	
5月26日 (火)	RI生産 中止		RI生産 中止		6月16日 (火)	RI生産		RI生産	
5月27日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床) H ₂ 24, 20 μA, C4, 10:00~11:30		6月17日 (水)	RI生産		RI生産	
5月28日 (木)	RI生産		RI生産 中止		6月18日 (木)	RI生産		RI生産	
5月29日 (金)	RI生産 中止		20CH002 高精度陽子線治療のための 基盤技術構築に関する研究—女子医大(西尾) P70MeV / 50 nA E8 中止		6月19日 (金)	RI生産		20CH006 超高線量率放射線治療(FLASH) における照射効果の研究 小平 P30MeV / 1 μA C8	
5月30日 (土)			20CH002 高精度陽子線治療のための 基盤技術構築に関する研究—女子医大(西尾) P70MeV / 50 nA E8 中止		6月20日 (土)				
5月31日 (日)					6月21日 (日)				

月日	小型サイクロトロン		大型サイクロトロン		月日	小型サイクロトロン		大型サイクロトロン	
	午前	午後	午前	午後		午前	午後	午前	午後
6月22日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産	7月13日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産
6月23日 (火)	RI生産		RI生産		7月14日 (火)	RI生産		RI生産	
6月24日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床back up) H ₂ 24, 20 μA, C4, 10:00~11:30		7月15日 (水)	RI生産		RI生産	
6月25日 (木)	RI生産		RI生産		7月16日 (木)	RI生産		RI生産	
6月26日 (金)	RI生産		設備利用 20CH105 P70 MeV / 1 nA C8		7月17日 (金)	RI生産		20CH004 RIビームがん治療のための ISOL系の開発 片桐 P18 MeV / 20 μA C3	
6月27日 (土)			20CH002 高精度陽子線治療のための 基盤技術構築に関する研究 女子医大(西尾) P50MeV / 50 nA C6		7月18日 (土)			20CH004 RIビームがん治療のための ISOL系の開発 片桐 P18 MeV / 20 μA C3	
6月28日 (日)					7月19日 (日)				
6月29日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	R&D	7月20日 (月)	メンテナンス		メンテナンス	
6月30日 (火)	RI生産		RI生産		7月21日 (火)	RI生産		RI生産	
7月1日 (水)	RI生産		RI生産		7月22日 (水)	RI生産		設備利用 20CH103 P70 MeV / 0.5 nA C8	
7月2日 (木)	RI生産		設備利用 20CH102 P70 MeV / 10 nA C8		7月23日 (木)			海の日	
7月3日 (金)	RI生産		設備利用 20CH102 P70 MeV / 10 nA C8		7月24日 (金)			スポーツの日	
7月4日 (土)					7月25日 (土)				
7月5日 (日)					7月26日 (日)				
7月6日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産	7月27日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産
7月7日 (火)	RI生産		RI生産		7月28日 (火)	RI生産		RI生産	
7月8日 (水)	RI生産		RI生産		7月29日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床予備) H ₂ 24, 20 μA, C4, 10:00~11:30	
7月9日 (木)	RI生産		RI生産		7月30日 (木)	RI生産		RI生産	
7月10日 (金)	RI生産		設備利用 20CH104 P70 MeV / 1 nA C8		7月31日 (金)	RI生産		設備利用 20CH104 P70 MeV / 1 nA C8	
7月11日 (土)					8月1日 (土)			20CH006 超高線量率放射線治療(FLASH) における照射効果の研究 小平 P30MeV / 1 μA C8	
7月12日 (日)					8月2日 (日)				

月日	小型サイクロトロン		大型サイクロトロン		月日	小型サイクロトロン		大型サイクロトロン	
	午前	午後	午前	午後		午前	午後	午前	午後
8月3日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	R&D	8月24日 (月)	メンテナンス		メンテナンス	
8月4日 (火)	RI生産		RI生産		8月25日 (火)	RI生産		RI生産	
8月5日 (水)	RI生産		RI生産 ^(⁶⁴Cu臨床) H ₂ 24, 20 μA, C4, 10:00~11:30		8月26日 (水)	RI生産		RI生産 ^(⁶⁴Cu臨床) H ₂ 24, 20 μA, C4, 10:00~11:30	
8月6日 (木)	RI生産		RI生産		8月27日 (木)	RI生産		RI生産	
8月7日 (金)	RI生産		20CH001 次世代粒子線治療へむけた 核反応可視化技術の開拓 早大(片岡) P70MeV / 10 nA C6		8月28日 (金)	RI生産		20CH003 重粒子によるしきいエネルギー付近の 核反応に関する研究 京大原子炉(八島) O(FS) 11.9 MeV/u / 500 nA C6	
8月8日 (土)					8月29日 (土)				
8月9日 (日)					8月30日 (日)				
8月10日 (月)			山の日		8月31日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	6ヶ月測定 P70 MeV C-8 RI生産 P45 C-9
8月11日 (火)	RI生産		設備利用 20CH105 P70 MeV / 1 nA C8		9月1日 (火)	RI生産		RI生産	
8月12日 (水)	RI生産		RI生産 ^(⁶⁴Cu臨床) H ₂ 24, 20 μA, C4, 10:00~11:30		9月2日 (水)	RI生産		20CH006 超高線量率放射線治療(FLASH) における照射効果の研究 小平 P60MeV / 1 μA C8	
8月13日 (木)	RI生産		設備利用 20CH104 P70 MeV / 1 nA C8		9月3日 (木)	RI生産		RI生産	
8月14日 (金)	RI生産		設備利用 20CH104 P70 MeV / 1 nA C8		9月4日 (金)	RI生産		設備利用 20CH103 P70 MeV / 0.5 nA C8	
8月15日 (土)					9月5日 (土)			20CH006 超高線量率放射線治療(FLASH) における照射効果の研究 小平 P30MeV / 1 μA C8	
8月16日 (日)					9月6日 (日)				
8月17日 (月)	定期検査		定期検査		9月7日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	設備利用 20CH103 P70 MeV / 0.5nA C8
8月18日 (火)	RI生産		RI生産		9月8日 (火)	RI生産		20CH002 高精度陽子線治療のための 基盤技術構築に関する研究 女子医大(西尾) P25MeV / 10 nA C8	
8月19日 (水)	RI生産		RI生産 ^(⁶⁴Cu臨床) H ₂ 24, 20 μA, C4, 10:00~11:30		9月9日 (水)	RI生産		20CH002 高精度陽子線治療のための 基盤技術構築に関する研究 女子医大(西尾) P40MeV / 10 nA C8	
8月20日 (木)	RI生産		RI生産		9月10日 (木)	RI生産		メンテナンス	
8月21日 (金)	RI生産		20CH005 TLKモデルを用いた 陽子線照射での細胞生存率予測 坂田 p 70MeV / 10 nA C8		9月11日 (金)	RI生産		20CH001 次世代粒子線治療へむけた 核反応可視化技術の開拓 早大(片岡) P70MeV / 10 nA C6	
8月22日 (土)			20CH005 TLKモデルを用いた 陽子線照射での細胞生存率予測 坂田 p 70MeV / 10 nA C8		9月12日 (土)				
8月23日 (日)					9月13日 (日)			(長期メンテナンス 9/14~)	

月日	小型サイクロトロン		大型サイクロトロン		月日	小型サイクロトロン		大型サイクロトロン	
	午前	午後	午前	午後		午前	午後	午前	午後
9月28日 (月)	メンテナンス		メンテナンス		10月19日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産
9月29日 (火)	RI生産		R&D		10月20日 (火)	RI生産		RI生産	
9月30日 (水)	RI生産		R&D		10月21日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床) H ₂ 24 MeV, 20 μA, C4, 10:00~11:30	
10月1日 (木)	RI生産		RI生産		10月22日 (木)	RI生産		設備利用 20CH108 p 70 MeV, 1 nA C8	
10月2日 (金)	RI生産		RI生産		10月23日 (金)	RI生産		設備利用 20CH108 p 30 MeV, 1 nA C8	
10月3日 (土)					10月24日 (土)			エッチング型飛跡検出器中に形成される ヒドロキシル基の形成機構, 神戸大, 山内 p 70 MeV, 100 nA C8	
10月4日 (日)					10月25日 (日)				
10月5日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産	10月26日 (月)	メンテナンス		メンテナンス	
10月6日 (火)	RI生産		RI生産		10月27日 (火)	RI生産		RI生産	
10月7日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床) H ₂ 24 MeV, 20 μA, C4, 10:00~11:30		10月28日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床) H ₂ 24 MeV, 20 μA, C4, 10:00~11:30	
10月8日 (木)	RI生産		RI生産		10月29日 (木)	RI生産		RI生産	
10月9日 (金)	RI生産		次世代粒子線治療へむけた核反応可視化技 術の開拓, 早大 片岡 p 70 MeV, 50 nA C8		10月30日 (金)	RI生産		設備利用 20CH110 p 80 MeV, 10 nA C8	
10月10日 (土)			次世代粒子線治療へむけた核反応可視化技 術の開拓, 早大 片岡 p 70 MeV, 10 nA C6		10月31日 (土)				
10月11日 (日)					11月1日 (日)				
10月12日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	R&D	11月2日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産
10月13日 (火)	RI生産		RI生産		11月3日 (火)			文化の日	
10月14日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床) H ₂ 24 MeV, 20 μA, C4, 10:00~11:30		11月4日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床back up) H ₂ 24 MeV, 20 μA, C4, 10:00~11:30	
10月15日 (木)	RI生産		RI生産		11月5日 (木)	RI生産		RI生産	
10月16日 (金)	RI生産		設備利用 20CH107 p 70 MeV, 1 nA C8		11月6日 (金)	RI生産		設備利用 20CH104 p 70 MeV, 10 nA C8	
10月17日 (土)					11月7日 (土)				
10月18日 (日)					11月8日 (日)				

月日	小型サイクロロン		大型サイクロロン		月日	小型サイクロロン		大型サイクロロン	
	午前	午後	午前	午後		午前	午後	午前	午後
11月9日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	R&D	11月30日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	R&D
11月10日 (火)	RI生産		RI生産		12月1日 (火)	RI生産		RI生産	
11月11日 (水)	RI生産		RI生産		12月2日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床) H ₂ 24 MeV, 20 μA, C4, 10:00~11:30	
11月12日 (木)	RI生産		設備利用 20CH104 p 70MeV, 10 nA C8		12月3日 (木)	RI生産		RI生産	
11月13日 (金)	RI生産		設備利用 20CH104 p 70 MeV, 10 nA C8		12月4日 (金)	RI生産		設備利用 20CH106 p 70MeV, 1 nA C8	
11月14日 (土)			超高線量率放射線治療(FLASH)における 照射効果の研究, NIRS 小平 p 30 MeV, 1 μA, C8		12月5日 (土)				
11月15日 (日)					12月6日 (日)				
11月16日 (月)	メンテナンス		メンテナンス		12月7日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産
11月17日 (火)	RI生産		RI生産		12月8日 (火)	RI生産		RI生産	
11月18日 (水)	RI生産		RI生産		12月9日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床) H ₂ 24 MeV, 20 μA, C4, 10:00~11:30	
11月19日 (木)	RI生産		RI生産		12月10日 (木)	RI生産		設備利用 20CH104 p 70 MeV, 10 nA C8	
11月20日 (金)	RI生産		設備利用 20CH105 p 70 MeV, 1 nA C8		12月11日 (金)	RI生産		設備利用 20CH104 p 70 MeV, 10 nA C8	
11月21日 (土)					12月12日 (土)			TLKモデルを用いた陽子線照射での細胞生 存率予測, NIRS 坂田 p 70MeV, 30 nA C8	
11月22日 (日)					12月13日 (日)				
11月23日 (月)			勤労感謝の日		12月14日 (月)	メンテナンス		メンテナンス	
11月24日 (火)	RI生産		RI生産		12月15日 (火)	RI生産		RI生産	
11月25日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床) H ₂ 24 MeV, 20 μA, C4, 10:00~11:30		12月16日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床) H ₂ 24 MeV, 20 μA, C4, 10:00~11:30	
11月26日 (木)	RI生産		設備利用 20CH104 p 70 MeV 10 nA C8		12月17日 (木)	RI生産		RI生産	
11月27日 (金)	RI生産		RI生産		12月18日 (金)	RI生産		Biological Effecto of accelerated proton in whole range, コロラド大 加藤 p 70 MeV / 10 nA C8	
11月28日 (土)			超高線量率放射線治療(FLASH)における 照射効果の研究, NIRS 小平 p 60 MeV/ 1 μA C8		12月19日 (土)				
11月29日 (日)					12月20日 (日)				

月日	小型サイクロロン		大型サイクロロン		月日	小型サイクロロン		大型サイクロロン	
	午前	午後	午前	午後		午前	午後	午前	午後
12月21日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産	1月11日 (月)			成人の日	
12月22日 (火)	RI生産		設備利用 20CH112 p 70 MeV, 1 nA C8		1月12日 (火)	RI生産		RI生産 中止	
12月23日 (水)	RI生産		RI生産(⁶⁴ Cu臨床back up) H ₂ 24MeV, 20 μA, C4, 10:00~11:30		1月13日 (水)	RI生産		設備利用 20CH104 p 70 MeV, 10 nA C8	
12月24日 (木)	RI生産		RI生産		1月14日 (木)	RI生産		RI生産 中止	
12月25日 (金)	RI生産		RI生産		1月15日 (金)	RI生産		RI生産 中止	
12月26日 (土)			次世代粒子線治療へむけた核反応可視化技術の開拓, 早大 片岡 p 70 MeV, 10 nA C6		1月16日 (土)			TLKモデルを用いた陽子線照射での細胞生存率予測, NIRS 坂田 p 70 MeV, 30 nA C8	
12月27日 (日)					1月17日 (日)				
12月28日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	R&D	1月18日 (月)	メンテナンス		メンテナンス	
12月29日 (火)					1月19日 (火)	RI生産 中止		RI生産 中止	
12月30日 (水)					1月20日 (水)	RI生産 中止		RI生産 中止	
12月31日 (木)					1月21日 (木)	RI生産 中止		RI生産 中止	
1月1日 (金)			元旦		1月22日 (金)	RI生産 中止		設備利用 20CH107 p 70 MeV, 1 nA C8	
1月2日 (土)					1月23日 (土)				
1月3日 (日)					1月24日 (日)				
1月4日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	R&D	1月25日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産 中止
1月5日 (火)	RI生産		RI生産		1月26日 (火)	RI生産 中止		RI生産	
1月6日 (水)	RI生産		RI生産		1月27日 (水)	RI生産 中止		設備利用 20CH109 p 70 MeV, 1 nA C8	
1月7日 (木)	RI生産		設備利用 20CH107 p 70 MeV, 1 nA C8		1月28日 (木)	RI生産		設備利用 20CH109 p 70 MeV, 1 nA C8	
1月8日 (金)	RI生産		設備利用 20CH107 p 70 MeV, 1 nA C8		1月29日 (金)	RI生産 中止		RI生産	
1月9日 (土)					1月30日 (土)			高精度陽子線治療のための基盤技術構築に関する研究, 東京女子医大 西尾 p 70MeV, 50 nA C6	
1月10日 (日)					1月31日 (日)				

月日	小型サイクロトロン		大型サイクロトロン		月日	小型サイクロトロン		大型サイクロトロン	
	午前	午後	午前	午後		午前	午後	午前	午後
2月1日 (月)	メンテナンス	RI生産 中止	メンテナンス	R&D	2月22日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産
2月2日 (火)	RI生産		RI生産 中止		2月23日 (火)			天皇誕生日	
2月3日 (水)	RI生産 中止		RI生産		2月24日 (水)	RI生産		RI生産	
2月4日 (木)	RI生産		RI生産		2月25日 (木)	RI生産		設備利用 20CH104 p 70 MeV, 10 nA C8	
2月5日 (金)	RI生産 中止		設備利用 20CH103 p 70 MeV, 0.5 nA C8		2月26日 (金)	RI生産		RI生産	
2月6日 (土)					2月27日 (土)			重粒子によるしきいエネルギー付近の核反応 に関する研究, 京大 八島 N(FS) 10.7 MeV/u, 300 nA C6	
2月7日 (日)					2月28日 (日)				
2月8日 (月)	メンテナンス	RI生産 中止	メンテナンス	RI生産	3月1日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	RI生産
2月9日 (火)	RI生産		RI生産		3月2日 (火)	RI生産		RI生産	
2月10日 (水)	RI生産		RI生産		3月3日 (水)	RI生産		RI生産	
2月11日 (木)			建国記念の日		3月4日 (木)	RI生産		RI生産	
2月12日 (金)	RI生産		設備利用 20CH103 p 70 MeV, 0.5 nA C8		3月5日 (金)	RI生産		設備利用 20CH101 p 70 MeV, 1 nA C8	
2月13日 (土)			RIビームがん治療のためのISOL系の開発 NIRS 片桐 p 18 MeV, 20 uA C3		3月6日 (土)				
2月14日 (日)					3月7日 (日)				
2月15日 (月)	メンテナンス		メンテナンス		3月8日 (月)	メンテナンス	RI生産	メンテナンス	
2月16日 (火)	RI生産		RI生産		3月9日 (火)	RI生産		メンテナンス	
2月17日 (水)	RI生産		RI生産		3月10日 (水)	RI生産		メンテナンス	
2月18日 (木)	RI生産		RI生産		3月11日 (木)	RI生産		メンテナンス	
2月19日 (金)	RI生産		設備利用 20CH111 p 70MeV, 1 nA C8		3月12日 (金)	RI生産		メンテナンス	
2月20日 (土)					3月13日 (土)				
2月21日 (日)					3月14日 (日)			(2021前期マシンタイム 3/29~)	

令和2年度 放医研サイクロトロン利用報告書

発行年月 2021年 8月

編集 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 物理工学部

連絡先 〒263-8555
千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号
放射線医学総合研究所 物理器工学部
サイクロトロン運転室
TEL : 043-206-3173 FAX : 043-287-6146
Email: cyc_mt@qst.go.jp
URL : <https://www.qst.go.jp>

印刷 株式会社 弘報社印刷

©2021 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

Printed in Japan

QST-M-32

<https://www.qst.go.jp>