

QST-R-26  
HIMAC-150

2021 年度量子医科学研究所  
重粒子線がん治療装置等  
共同利用研究報告書

2021 Annual Report of the  
Research Project with Heavy Ions  
at QST-HIMAC

2022 年 12 月  
December, 2022

量子医科学研究所  
〒 263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1  
Institute for Quantum Medical Science  
9-1 Anagawa 4-chome, Inage-ku, Chiba 263-8555, JAPAN





HIMAC は、2016 年 4 月に国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所へと移行し、さらなる展開を図っています。重粒子線治療の基礎・臨床研究を軸足に、HIMAC の多彩な高エネルギー重イオンビームの特徴を活かした物理・工学、放射線生物学等、基礎科学研究が推進され、異分野融合の新領域研究が展開できる場としても HIMAC の重要性はますます大きくなっています。今回、量研機構関係者の皆様、課題採択・評価部会委員会の皆様の御協力のもとに、2021 年度 HIMAC 共同利用報告書を発刊することとなりました。

HIMAC 関係者による装置高度化、円滑な共同利用運営のもと、共同利用は年々活発になってきています。新機構への移行に伴い、共同利用旅費の支給が廃止され、消耗品費も大幅に削減された厳しい状況にあるものの、共同利用研究は順調に実施されてきました。この成果は、HIMAC 共同利用研究推進室の多大な御尽力と、共同利用研究者の皆様の深い御理解によるものであり、課題採択評価部会委員を代表して深く感謝申し上げます。

2021 年度は、新型コロナウイルスの世界的まん延の影響は続いているものの、前後期の課題募集で採択された課題は約 120 件、国内から申請された課題はほぼ全てが実験実施しており、海外の研究者の来訪がほぼ無い状態は変わらないものの、国内の研究者の協力により実施課題数は 97 件と昨年度より約 30 件増となりました。

量研機構側では、千葉地区に病院が設置されているため実験実施者と病院スタッフや患者が接触しないよう使用できる通路や場所の制限、HIMAC の実験室や休憩室における仕切りの設置、立入人数の制限といった対策を講じました。その結果おかげさまで、ユーザーに一人も感染者を出さずに 2021 年度を乗り越えることができました。また、このような状況にもかかわらず、共同利用研究員として登録された人数は 623 人に達しました。

このように、新型コロナウイルス感染症にもかかわらず、職員および研究者の努力により多くの研究が推進されてことについて、深くお礼を申し上げます。HIMAC の共同利用研究は、世界的にも重要な新領域開拓研究拠点であり、若手研究者の教育の場としても今後ますます重要性を増してくるものと考えます。本報告書において、多くの成果をぜひご覧いただければと思います。

2021 年度 HIMAC 共同利用運営委員会 委員

櫻井英幸



# 2021年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況

## Operation of HIMAC in 2021

### 加速器エンジニアリング(AEC)

川島 祐洋、甲斐 聡、近藤 貴律

#### Abstract

The operation time of HIMAC during FY 2021 totaled 5883 hours. The upper and lower rings supplied the beams to the users for 4202hours and 2498hours respectively. The unscheduled breakdown was 63hours in total.

2021 年度の HIMAC の運転状況は以下のとおりである。2021 年度入射器および主加速器運転状況を図 1 に、2021 年度 HEBT 運転と新棟供給状況を図 2 に示す。

入射器運転時間(供給+調整)は約 6073 時間で、シンクロトロンへの供給は 5883 時間、他、待機、調整などの時間となっている。上記とは別に中エネルギーコースでの実験で 386 時間供給を行っている。シンクロトロンへの供給と中エネルギーコースでの実験はタイムシェアリング運転により並行して行われている。主加速器では上シンクロトロン 4202 時間、

下シンクロトロン 2498 時間の供給を行った。ここでいう供給は、治療および実験供給の合算時間を示している。

HEBT(ビーム輸送系)から供給されるビームの利用形態としては、治療利用が水平+垂直コース(下 HEBT )91 時間となっている。下 HEBT の実験利用は 2248 時間、上 HEBT の実験利用は 842 時間となっている。下 HEBT は物理実験、上 HEBT は生物実験を主に供給し、その他、照射系での実験利用も含んだ時間を表している。

治療利用については上シンクロトロンより新治療研究棟へ供給しており供給時間は 3407 時間となっている。

ビーム調整(R&D)の時間は、共同利用研究で使われる新たなビーム条件の作成や既存ファイルの改善、治療用ファイルの整備に使われている。

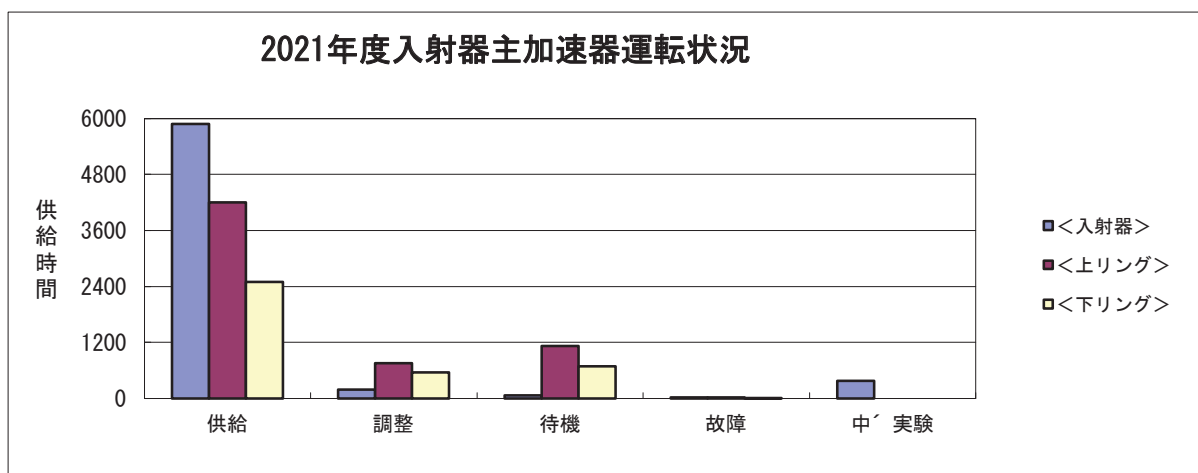
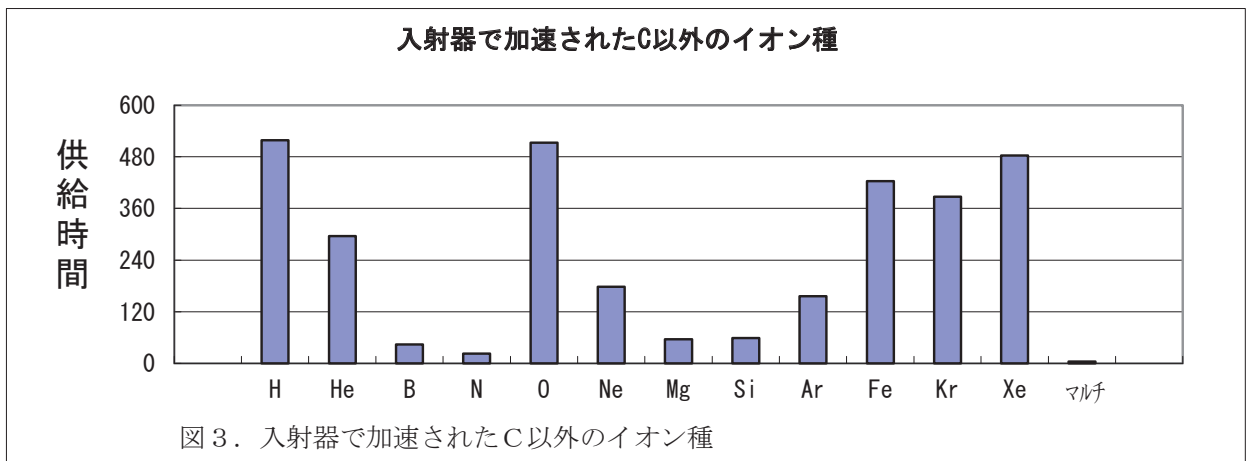
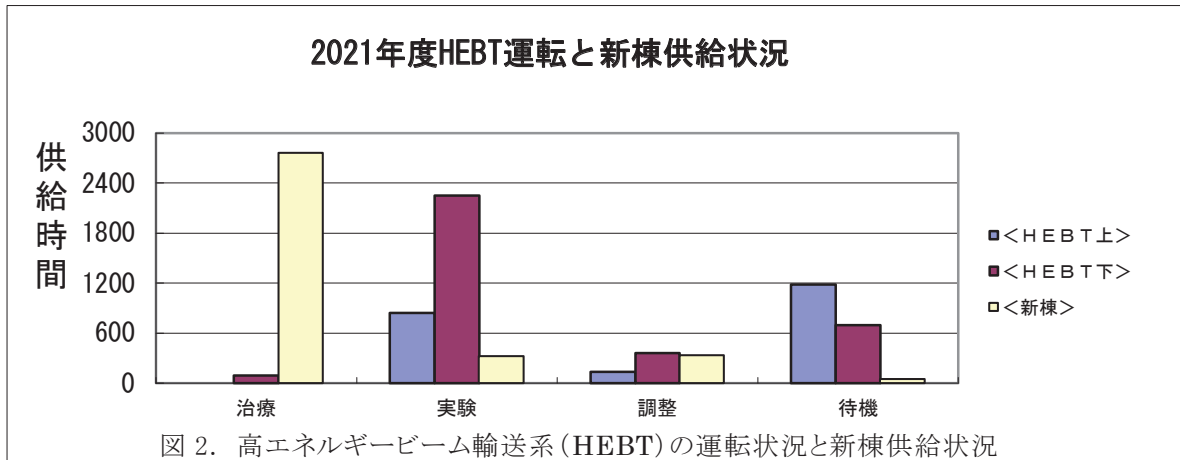


図 1. HIMAC の入射器および主加速器運転状況。「中エネ実験」に関しては、タイムシェアリング運転により主加速器供給中に供給を行っている関係で別途集計している。



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

ビーム供給のうち予定どおりに供給できなかった 30 分以上の故障は、入射器、上下シンクロトン、HEBT を合わせて延べ **63** 時間(約 **1.0%**)であり、高めの稼働率となっている。

図3に C イオンを除いたイオン種別の加速実績を示す。供給した全てのイオン種の加速時間を合算すると **8657** 時間となる。HIMAC はタイムシェアリング運転を行っており、上リング、下リング、中エネルギーコースそれぞれに異なるイオン種を供給することが出来る。イオン種毎に積算した時間は、冒頭で述べた入射器運転時間より大きい値になる。

このうち主に治療照射や生物実験で利用される C イオンが約 **5517** 時間(**63.7%**)となっている。

その他に加速されたイオン種は図3に示す通りである。

2021 年度もCOVID-19 の感染拡大防止の為、運転シフト等を見直し、メンテナンス作業にも影響が出た。また、在宅勤務者も設けた為、不具合対応も限られたメンバーの中で対応となったが、長期のマシン停止は無く稼働率は99%程度であった。装置は前年同様経年劣化と見られる不具合が計算機、電源装置で多く発生しているが、部品の製造中止も多々あり代替品の検討、機器更新について予算内で効率的な保守を考えていかなければならない。

マルチイオンビーム関連では新棟実験に供給を行っているが切り替え時間の短縮に向けての検討は継続している。また、新たに新イオン源(住重MIS)が設置された為、共用部など既設との対応を行っている。今後とも幅広い利用要望に答えるべく供給可能なイオン種、エネルギーを増やしつつ、共同利用実験の成果に貢献したいと考えている。

---

加速器エンジニアリング (AEC)

# 2021 年度 HIMAC 共同利用研究の実施状況 Summary of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC in FY2021

濱野毅<sup>A</sup>、甲斐聡<sup>B</sup>、近藤貴律<sup>B</sup>

## Abstract

Proposals of 125 were accepted in FY2021 at HIMAC. The beam time of 3644 hours was supplied to the project. Scientific papers and proceedings reported this year was 97. More than 750 researchers, including 138 foreign researchers, participated in the project. Constant effort of maintenance and improvement of the experimental halls and devices support progress of the project.

## 1. 研究課題数

図1は、共同利用が開始された1994年度から、2021年度までの実施課題数の推移である。2021年度に実施された課題は97課題であった。1997年位からは120～160課題で推移していたが、2019年から続く新型コロナウイルスの世界的蔓延の影響で実験をキャンセルした課題が多く、例年より大幅な減少となっているものの、昨年度より実施出来た件数が30課題ほど増え、復調傾向である。

HIMAC 共同利用研究では、採択やマシンタイムを編成の都合から、全ての課題を(1)治療・診断班、(2)生物班、(3)物理・工学班、の3つに分けている。治療・診断班は主に重粒子線治療の結果の解析や、治療方法、用具の開発、診断方法の開発研究等を行なう。患者に対する治療は共同利用の範疇には入らずここでの報告の対象外である。興味のある方は、放医研のHP等をご覧いただきたい。生物班は細胞や動物等を照射対象とする課題を意味しており、その他の照射実験は全て物理・工学班に分類されている。

治療・診断班に関しては、重粒子線治療に限定されていることから、放医研以外の医療関係者の参加は少なく、課題数もそれほど多くはないのはやむを得ないところである。

共同利用が開始されたころは、生物課題の照射対象は培養細胞と小型

哺乳類が中心であった。最近ではそれ以外の生物試料、すなわち微生物や植物などを照射対象とする課題が入ってきた。またイオン種に関しても、当初はほとんどが炭素線だけであったが、その後は様々なイオン種(様々なLET)が使用されるようになってきた。大型の動物の利用に関しても時々問い合わせがあるが、付属施設や設備の関係で現在のところ実施は困難である。目的別では、宇宙科学への応用を目的とした生物実験が増加している事も最近の特徴である。

物理・工学は非常に広い分野を含む。近年は、放射線化学などの分野のユーザーの増加が目立っている。また、生物と物理・工学の両方にまたがるような内容の提案も見られるようになってるのが特徴である。原子核物理の研究や半導体デバイスの放射線影響研究のように長年継続している研究も複数ある。

物理・工学の課題で、生物室の利用希望者が増加しているのも近年の特徴である。これは広がった一様照射野の使用を希望するユーザーが増えているためであり、一番簡便な方法として、生物室の照射野を利用している事による。こういった利用が増えていくようであれば、分類の方法の変更や、実験室の整備方針に関して再検討が必要になるかもしれない。

## 2. マシンタイム

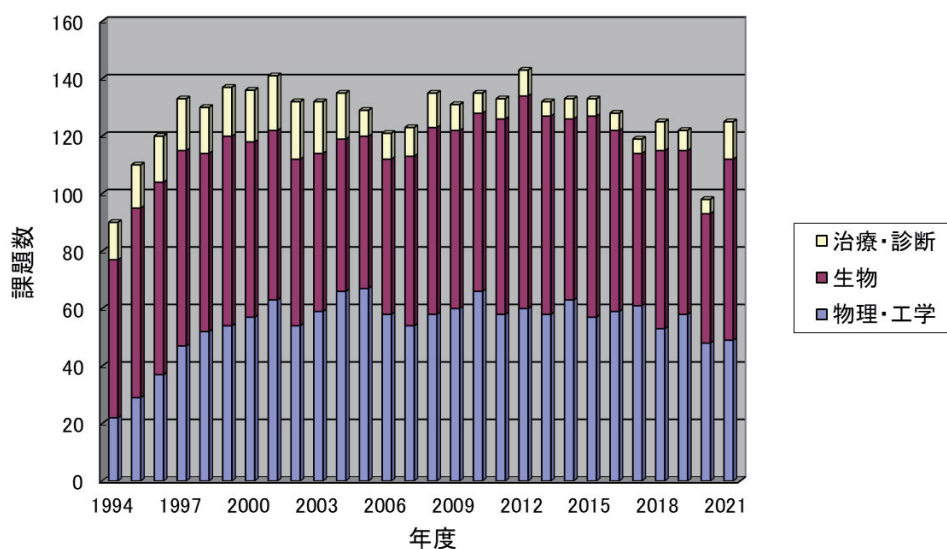


図1. HIMAC 共同利用研究課題数



夜から土曜日の夜まで 24 時間運転が行われている。原則、火曜日から金曜日の昼間は治療のためにビームが使われており、共同利用実験は、主として夜間と週末に実施されている。また月に一回程度は日曜日にも連続運転をしている。

2021 年度は前年度と同様、前後期でそれぞれ 1 ヶ月程度、試験的な昼間のマシンタイム提供も行った。

HIMAC 共同利用研究に提供されたマシンタイムの時間数を、年度毎に示したのが図 2 である。HIMAC ではシンクロトロンリングが 2 台あり、更に入射器のビームを直接利用することも可能であるので、独立した三つの課題に同時にビームを供給できる。イオン源 3 台を利用すれば、それぞれの課題に違った種類のイオンを提供することが可能である。そのため複数の課題が平行して実施されている場合は、マシンタイムについては独立な時間として集計している。

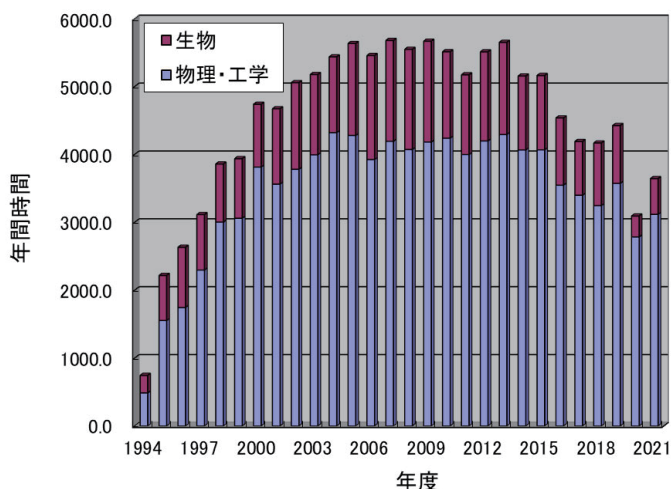
2021 年度に HIMAC 共同利用研究に利用されたマシンタイムは、延べ時間で合計 3644 時間であった。この他に治療照射のために 2846 時間（2019 年度からは主に上シンクロトロンのみを治療に用いている）が利用されている。加速器の運転状況については、運転報告を参照されたい。

2019 年から世界的に蔓延した新型コロナウイルスの影響のために利用は限定され、かなりの数の実験がキャンセルとなった。また、工課題募集を停止した。2020 年度のマシンタイムが前年に比べて大幅に減少しているのは、そのためである。

2021 年度に共同利用研究に供されたマシンタイムの内訳は、生物関係が 527 時間、物理・工学関係で 3117 時間と昨年度より増加して回復傾向にある。これは、国内ユーザーが来所可能になった点大きい。

ビームを切り替える際の加速器本体の調整時間等はこの時間には含まれていない。

物理工学の場合は、短い場合は一晩、長い場合は一週間程度、連続して利用されている。一方、生物実験の場合は、一課題あたりの利用時間が短い課題が多いので、一晩に複数の課題をスケジュールしている。生物実験に関しては、照射室でのビームの利用だけではなく、インキュベータやクリーンベンチなど付属施設の利用可能な時間による制限も大きい。これらは建物の増設を必要とするために、なかなか簡単に改善できないところ



に運営上の難しさがある。ここ 1~2 年、治療人数の増加に伴い、実験への供給開始時間が遅れており、実験に供する時間が以前に比べて減少しているが、まだ、実験の遂行に大きな支障となるまでには至っていない。

現在では、陽子から Xe に至る極めて多種類のビームが供給可能となっている。これらは、PIG、10GHzECR、18GHzECR の 3 台のイオン源を利用して供給されている。また、SB コースを利用して、不安定核ビームの供給も行われている。

### 3. 研究成果

研究成果については次のような分類を行っている。原著は査読のある雑誌に掲載された論文、Proceedings は国際会議などで内容が刊行物として残されているものを対象としている。それ以外の発表で、アブストラクトのみの発表は口頭発表（ポスター発表の場合も含む）に分類、その他は、総説や単行本、依頼原稿などの出版物が主であり、更に学位論文や特許なども含んでいる。原著論文等については、投稿した段階（受理される前）の論文は含まれていないが、投稿が受理されて印刷中（現段階ではページ数が確定していない）の分も含まれており、これらは次年度に、ページ数が確定した後、もう一度掲載される事がある。このため、複数年にわたる累積数を計算するとき、単純に加算すると二重にカウントされる場合があるので注意して欲しい。また、発表年は年度ではなく、刊行された年に基づいて分類している。今回報告漏れの分については、次回の報告書に反映させていく予定であり、今後もリスト上の数が変わる可能性がある。

2021 年度の研究成実は巻末の研究成果一覧にまとめられているが、原著論文 38 篇、プロシーディングス 13 篇、口頭発表 195 篇、その他 60

篇が報告されている。

これらの研究成果を年毎にまとめて示したのが図 3 である。年毎の推移を見ると、1998 年頃からほぼ一定の数の成果が出ている。2020 年度は新型コロナウイルス蔓延の影響による学会発表数の減少が顕著であったが 2021 年度は回復傾向にある。

#### 4. 参加研究者数

2021 年度に共同利用研究員として登録された所外の研究者数は 623 名であった。2017 年度からサイクロトロン、静電加速器の利用者も共同利用研究員として登録することになったが、それらの利用者数は 30 人前後であり、従来の HIMAC の利用者が 700 人前後であったことを考えると例

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

今期は 4 月、5 月の実験は緊急事態宣言の影響で実験が実施されず、実験サポートも在宅勤務が中心となり現場の整備などは停滞した。6 月以降、所内や移動の制約がない地域からの実験が再開され、こちらも現場の業務を再開していった。Q S T が示す感染防止対策が実施できる様、注意喚起の貼り紙、準備室や前室のパーティション作成を行った。さらに物理側では各準備室に消毒用エタノールの設置、生物実験室ではオペレータと実験者を隔離したまま条件確認できる様、ディスプレイを新設した。

再開後の実験対応として、物理・工学では、従前どおり電力、冷却水などを実験装置に供給する

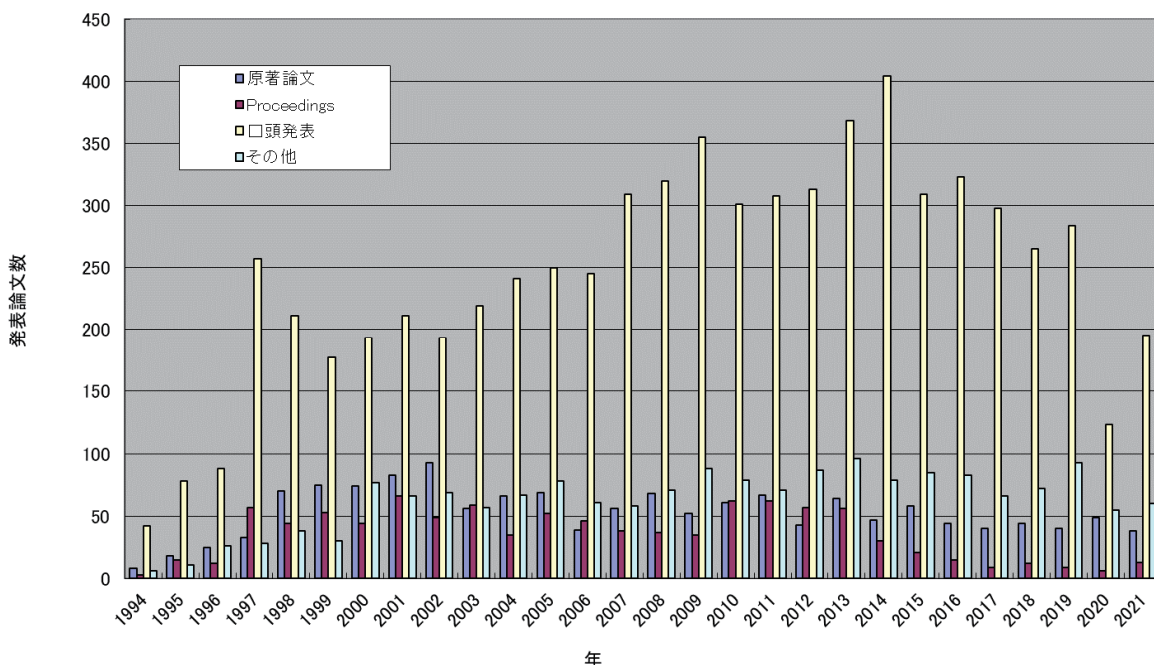


図 3. HIMAC 共同利用研究発表論文数

年よりやや減少したと言える。これ以外に、客員研究員や客員協力研究員の身分で参加されている方が若干名おられる。

登録者の内、二割弱の 81 人が海外在住者である。外国在住者が申請者になっている課題も 30 課題あった。これからも、国際的な利用は一定の割合を占めていくものと考えられる。ただし、2021 年度に関しては外国在住者による実験実施はほとんど行われなかったが、一部国内協力者により実施された課題があった。

#### 5. 共同利用研究への対応と実験室の環境整備

共同利用研究員等参加者数

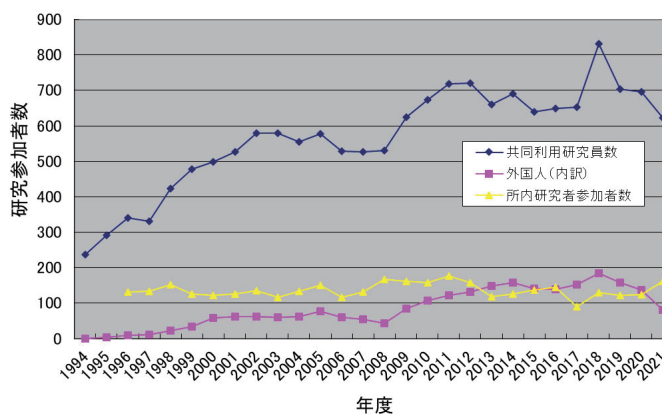


図 4. HIMAC 共同利用研究参加者数

と共に、必要に応じてビームラインの大気開放を行い、実験装置がビームラインに接続できるよう対応している。また、2次ビームライン機器（ターゲット等）の交換作業は、HIMAC 運転スケジュールの中で作業可能な日にちを選択して実施している。今期は地下中二階に共焦点顕微鏡設置作業があり、作業前準備、設置環境づくりなどを行った。

生物実験関係では、実験者が利用する機器のうち、安全キャビネット、オートクレーブ、乾熱滅菌器などは、法令に遵守した点検を引続き実施している。設備の利用状況としては、実験実施状況に応じてインキュベータを休止させるなどの対応を行った。その他、実験機器の点検や修理の対応も引き続き実施している。

物理・工学、生物ともに、長期、短期の定期点検期間には、期間に応じて点検、整備、修理および共用品、消耗品の在庫確認などを実施し、設備、機器が有効活用できる環境整備に努めている。

マシンタイムスケジュールについて、特に生物実験で、各月の実験中止に伴うキャンセルの手続き、さらに追加要望のある実験者に時間配分案の提示を行った。また、新型コロナウイルスの影響が考えられる中、極力実験が実施される見込みをもってスケジュール編成を行った。

今後ともよりよい実験環境づくりを目指し、多くの研究結果が出されるように、支援を充実させたいと考えている。

---

A 量研機構物理工学部

B AEC



# 目次

## 治療・診断班 Clinical Study and Diagonosis

19L116	伊川裕明	頭頸部がん放射線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究 Oral microbiota of osteoradionecrosis after carbon ion radiation therapy for head and neck cancer	3
19L117	粕谷吾朗	前立腺癌患者に対する呼吸同期法を用いた各照射間の Inter-fractional margin に関する研究	5
19L118	小藤昌志	頭頸部腫瘍の重粒子線治療における標的内の線量平均 LET 最適化に関する研究 Dose-average linear energy transfer optimization within the target in carbon-ion radiotherapy for head and neck tumors	7
20L119_ J208	小此木範之	婦人科腫瘍に対する重粒子線治療における晩期有害事象と LET 値の関係性 The relationship between late adverse events and LET values in Carbon-ion radiotherapy for Gynecologic Tumors	9
21L121	村田和俊	LET Adaptive Therapy 対応画像誘導重粒子線治療システム開発のための基礎研究 Research for the Development of an Image-Guided Carbon-Ion Particle Therapy System for LET Adaptive Therapy	11
21L122	岩井祐磨	前立腺癌重粒子線治療における金マーカーガイド下画像誘導の妥当性 Efficiency of fiducial markers guided irradiation for carbon-ion prostate treatment	14
21L123	今井礼子	重粒子線治療を施行した脊髄近接肉腫における脊髄 DVH と障害の解析 The retrospective study of radiation myelopathy in spinal and paraspinal sarcoma treated with carbon ion radiotherapy	16
21L124	瀧山博年	粒子線治療用スパーサー挿入のための 3D モデルイメージング Three-dimensional imaging and modeling for surgical support of spacer insertion prior to particle radiotherapy	18
21L125	山田滋	膵癌炭素イオン線治療における末梢血リンパ球と治療効果の解析 The relationship of lymphocyte recovery and prognosis of locally advanced pancreatic cancer patients treated with carbon ion radiotherapy	20
21L126	篠藤誠	LET 最適化法を用いた膵癌炭素イオン線治療法の新規治療開発 Development of a Novel Carbon-ion Radiotherapy for Pancreatic Cancer Using LET Optimization	22
21L127	若月優	心房細動に対する重粒子線治療と VMAT の線量比較 Dose Comparison of Carbon-ion Radiotherapy and VMAT for Atrial Fibrillation	24

21L128	廣嶋悠一	Child Pugh B, C を背景肝とする HCC に対する重粒子線治療の治療成績と毒性の評価 Evaluation of therapeutic outcome and toxicity of carbon-ion radiotherapy for HCC with Child Pugh B, C liver	26
生物班 Biology			
19J114	高橋豊	免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線照射の併用の最適化 Optimization of combined therapy with carbon ion irradiation and immune checkpoint blockade	31
21J126	Kim/Jong-Ki	Carbon-based Coulomb nanoradiator treatment on brain tumor infiltration and metastatic brain	33
19J134	中島菜花子	炭素線照射による腫瘍免疫応答の解析 Analysis of cellular and humoral immune responses after heavy ion therapy	35
19J137	KimJong-Ki	Investigation of heavy ion stimulated Colomb nanoradiator on amyloid protein-magnetite aggregation in neurodegenerative disease	37
20J142	河西美貴	BRCA 遺伝子変異乳癌の PARP 阻害剤および放射線併用時の感受性に関する研究 Combining carbon-ion irradiation and PARP inhibitor, Olaparib efficiently kills BRCA1 mutated Triple-negative breast cancer cells	39
21J143	LESECHLAUDE	HeLa cell line loaded with metabolic radiosensitizer irradiated by helium ion Dual aspect of radioenhancer and free radical scavenger	40
21J144	泉健次	口腔がん三次元 in vitro モデルを用いた放射線感受性評価システムの構築 Development of evaluating system to assess radio-sensitivity using a 3D in vitro oral cancer model.	42
21J145	中島菜花子	エピジェネティクス因子による重粒子線応答の制御 Analysis of effect of epigenetic factors heavy-ion irradiation response	44
21J146	Safavi-Naeini,Mitra	Experimental evaluation of Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (NCEPT)	46
21J147	下川卓志	次世代重粒子線治療実施に向けた生物学的基盤データの取得 Basic Biological Research for Quantum Scalpel	48
21J148	舟山知夫	伴侶動物がん細胞の放射線感受性解析 Radiosensitivity analysis of cultured cancer cells derived from companion animals	50
21J185	野村大成	ヒトがん組織等移植 SCID マウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究 Effectiveness and Safety of Heavy Ions on Human Cancer Tissues Maintained in SCID Mice	52
20J204	吉岡公一郎	「重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発」 —心臓交感神経除神経についての評価— Assessment of cardiac sympathetic denervation	54

21J205	今岡達彦	小児期イオンビーム照射による放射線発がんに関する研究	56
21J206	石川仁	タイトル記載無し 課題名 {重粒子線による高精度量子メス治療 (マイクロサージェリー) 技術開発と適応拡大に関する研究}	58
21J207	Prezado/ Yolanda	Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept	60
21J209	若山清香	深宇宙放射線の生殖細胞への影響を調べるバイオドシメーターの開発 Development of a 'Bio-dosimeter' to investigate the effects of deep space radiation on germ cells	62
21J265	森田隆	宙放射線によるマウス個体への影響の解析 Effect of space radiation to mouse	64
19J298	高井伸彦	粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析 Analysis of peripheral NMDA receptor affecting carbon-beam irradiation	66
19J307	Eun Ho Kim	The identification of miRNA-29b and miR-214 as Carbon-ion radiosensitizer on osteosarcoma	68
21J315	平山亮一	重粒子線による腫瘍再酸素化の機序解明 Elucidation of the Mechanism of Tumor Reoxygenation by heavy ions	70
20J327	森田明典	細胞死制御剤による粒子線防護効果のマウス個体レベルでの検討 Evaluation of cell death regulatory agents for protecting particle beam-irradiated mice	72
21J328	小林亜利紗	放射線誘発バystander応答による放射線抵抗性獲得に対する LET 依存性の解析 Analysis of LET dependence of radio-resistance caused by radiation-induced bystander response	74
20J343	菓子野元郎	炭素イオン照射による遅発性活性酸素の生成機構に関する生物学的基礎研究 Analysis of the Induction of Delayed Reactive Oxygen Species with Heavy Ions at NIRS-HIMAC	76
20J344	YiXie	Molecular Mechanisms underlying Overcoming Radiation Resistance of Cancer Stem Cells by Heavy Ions	78
21J347	大澤大輔	重イオントラック構造依存的な細胞致死効果の解明 Analysis of track structure-dependent cell lethal effect by heavy-ion irradiation	80
20J376	松本英樹	骨髄幹細胞の重粒子線障害に対する細胞競合による組織再生能維持機構の解明 Elucidation of Maintenance Mechanisms for Tissue Regenerative Potential by Cell Competition in Damaged Murine Bone Marrow Stem Cells Irradiated with Heavy Ion Particles	82
21J413	余語克紀	重粒子線誘発の DNA 損傷を指標としたアミノ酸およびアミノ酸誘導体の放射線防護剤の探索 Study of DNA damage induced by heavy ion beam for searching radioprotector candidates	84

21J421	鈴木雅雄	量子メスマルチイオンによるがん治療の可能性を探るための生物学的 基礎研究 Fundamental studies for the quantum scalpel of cellular effects on normal/tumor cell lines irradiated with different ion species and LET values	86
19J433	中野敏彰	重粒子線誘発 DNA 損傷構造の特徴と飛跡末端構造に関する研究 Study on the structure of DNA damage induced by heavy ion beam and the structure of track ends	88
20J437	Takata/Kei-ichi	DNA polymerase $\theta$ and repair of clustered DNA double-strand breaks induced by accelerated heavy ions	90
21J468	平山亮一	重粒子線特異的な放射線線質効果と低酸素影響に関する基礎研究 Basic biological research for radiation quality effects and hypoxic effects	92
21J472	松尾陽一郎	重粒子線による DNA 損傷と突然変異誘発機構の分子レベルでの解析 Molecular analysis of heavy ion induced DNA damage and mutations	94
21J501	下川卓志	イオンビーム育種での HIMAC 利用の効率化・至適化を目指した基礎 研究 Optimization for ion beam breeding	96
20J503	松山知樹	重粒子線による植物品種識別と突然変異育種に関する研究 Development of cultivar identification method and plant breeding using heavily ion-beams	98
21J505	高橋美智子	重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出 Generation of Mutants Tolerant to Nutrient-stress with Heavy Ions	100
		物理・工学班 Physics and Engineering	
19H005	米内俊祐	重粒子線治療照射法に関する総合的研究 General Study on Heavy Charged Particle Irradiation System for HIMAC Clinical Trial	105
19H028	岩田佳之	がん治療用加速器の総合的研究 Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy	107
21H093	福田光順	重粒子線による核反応断面積の研究 Nuclear Reaction Cross Sections Studied with Heavy-Ion Beams	109
21H095	新藤浩之	半導体素子の放射線の影響に関する研究 Study of radiation effects on semiconductor devices	111
20H138	山内知也	高分子系飛跡検出器の閾値に対する物理的・化学的クライテリオンの 確立 Physical and chemical criterion for the detection thresholds of polymeric track detectors	113
20H189	寺沢和洋	位置有感比例計数管の重イオンに対する応答 Response of a position-sensitive tissue equivalent proportional counter to heavy ions	115

21H212	久下謙一	銀塩感光材料を用いた飛跡像の蛍光標識化による微細飛跡検出システムの開発 Development of minute-track-detecting system by fluorescent-labeling method on silver-salt photographic materials	117
20H238	久保謙哉	不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究 Mössbauer Spectroscopic Study of Materials with Unstable Nuclear Beam	119
21H262	為ヶ井強	新規超伝導体における粒子線照射による臨界電流増強と超伝導ギャップの同定 Enhancement of Critical Current and Identification of Gap Function in New Superconductors by means of Particle Irradiation	121
20H285	山谷泰賀	重粒子線照射野イメージングのための OpenPET 装置開発に関する研究 Development of OpenPET for Irradiation Field Imaging in Carbon Ion Therapy	123
20H290	三原基嗣	物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発 Development of Highly Polarized Unstable Nuclear Beams for Materials Science Use	125
21H296	森口哲朗	RI ビーム飛行時間検出器の開発 - 理研稀少 RI リングのための検出器 - Development of time of flight detectors for RI beams	127
21H301	小林義男	インビーム・メスバウアー分光による孤立プローブ核の化学反応の研究 Study on chemical reactions of localized Mössbauer probes in solid gas matrices by means of in-beam Mössbauer spectroscopy	129
19H315	渡辺賢一	治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発 Development of Small Size Dosimeter for On-line Dose Monitoring in Radiotherapy	131
19H320	眞正浄光	組織等価型酸化ベリリウムセラミックスの熱蛍光特性を利用した粒子線の線量分布測定 Research of dose distribution measurement for heavy ion beam using BeO thermoluminescence slab dosimeter.	133
20H335	清水森人	粒子線に対する物質の熱欠損評価による水吸収線量標準の高精度化 Accuracy Improvement of a Standard of Absorbed Dose to Water by Evaluating a Heat Defect of Materials in Particle Beams	135
21H341	藤原健	シンチレーティング Glass GEM を用いた炭素線線量分布測定に関する研究 Scintillating Glass GEM for high resolution dose imaging detector for hadron beam therapy	137
21H350	魚住裕介	重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定 Measurements of charged-particle-production cross sections from heavy-ion reactions	139
19H356	越水正典	蓄積型蛍光体における LET 効果の制御技術の開拓 Development of Control Technique of LET Effects in Storage Phosphors	141

19H358	Quentin Raffy	Molecular studies of damages on biomolecules under irradiation by accelerated ions	143
20H377	Ploc Ondrej	Czech Payload for the BION M2 satellite	145
21H380	百田佐多生	中間エネルギーにおける破砕反応メカニズムの研究 Study of the Reaction Mechanism of Fragmentation at Intermediate Energies	148
20H387	福田祐仁	レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギー spektrometers の開発 Development of the energy spectrometer for characterization of laser-accelerated ions	150
21H397	幸村孝由	宇宙 X 線観測用 X 線検出器の放射線耐性の評価 Evaluation for the radiation resistance of X-ray detector in space use	152
19H405	錦戸文彦	有機単結晶半導体を用いた重粒子線検出器の開発 Feasibility study of organic single crystal semiconductor detector for heavy ion beams	154
19H407	前山拓哉	ナノコンポジットフリッケルゲル線量計の改良 Improvement of nanocomposite Fricke gel dosimeter	156
19H408	稲庭拓	磁気粒子線治療の実現に向けた基礎研究 Studies for Magneto-Particle Therapy	158
19H409	牧野高紘	炭化ケイ素パワー半導体のイオン誘起破壊研究 A Study of Heavy Ion Induced Destructive Damages on SiC Power Devices	160
19H416	保田浩志	腫瘍部周辺組織が受ける線量分布の迅速な検証に用いる測定系の研究 開発 R&D of a monitoring system for rapid verification of dose distribution in normal tissues surrounding a tumor	162
19H419	松尾由賀利	超流動ヘリウム中原子のレーザー分光 (OROCHI) による核モーメント測定法の開発 Development of nuclear moment measurement method using laser spectroscopy of atoms injected into superfluid helium (OROCHI)	164
19H421	小林俊雄	極低物質質量ビームライン位置検出器の開発 Development of low-mass beam line position detector	166
19H424	田中純貴	ノックアウト反応 (p,pX) を用いたクラスター種の質量・同位体依存性の解明 Elucidation of mass and isotope dependence of cluster species using knockout reaction (p,pX)	168
19H426	上野恵美	炭素線が水溶液試料、O/W エマルジョン試料、あるいはリポソーム懸濁液試料中に生成する活性酸素種の定量とそれによって生じる酸化反応量の評価 Quantification of Reactive Oxygen Species and Oxidative Reactions Induced by Carbon-Ion Beam in Water, O/W Emulsion, or Liposomal Suspension.	170



20H428	山口英俊	アラニン線量計を用いた粒子線の出力線量評価技術の開発 Development of independent peer review technique of absorbed dose to water in particle beams using an alanine dosimeter	172
20H432	勝良剛詞	重粒子線治療におけるスペーサーと歯科用合金の物理学的特性の解明 Clarification of the physical properties of spacers and dental alloys in heavy ion radiotherapy	174
20H434	中嶋大	宇宙 X 線観測に向けた超小型衛星搭載センサの放射線耐性 Radiation tolerance of an X-ray sensor onboard a micro-satellite developed for cosmic X-ray observation	176
21H437	Rosenfeld/ Anatoly/B	In field and Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams at HIMAC facility	178
21H442	加藤陽	超小型衛星 NinjaSat 搭載の検出器に対する宇宙環境模擬試験 Space environmental test for the detectors of the small X-ray satellite NinjaSat	180
21H443	山口貴之	不安定原子核の荷電変化反応の研究 Study on Charge Changing Interactions of Heavy Ions	182
21H444	石川正純	重イオン線に対するプラスチックシンチレータ応答のモデル化 Novel modeling method of plastic scintillator response to heavy-ion particles	184
21H445	大田晋輔	ガスアクティブ標的による核物質の物性研究 Study of matter property of the nucleonic system using gaseous active target	186
21H446	楠本多聞	放射線化学実験で解き明かす生物効果の線量率依存性メカニズムの解明 Investigation of the mechanism for dose rate dependence of biological effects by radiation chemistry experiments	188
21H447	磯部忠昭	非等方的集団運動から探る高密度物質の状態方程式の研究 Study of high dense matter equation of state through a measurement of anisotropic particle flow in heavy ion collisions	190
21H449	永松愛子	国際宇宙探査にむけたエネルギースペクトルおよび線量計測用センサの荷電粒子に対する特性評価 Performance test of the Interplanetary Radiation Environment Monitor (IREM) on the Martian Moons eXploration (MMX) with Heavy Ions at NIRS-HIMAC	192
21H450	辻本匡弘	宇宙マイクロ波背景放射観測衛星に使用する光学・熱・構造部材の放射線耐性 Radiation tolerance of optical, thermal, and structural materials to be used for the cosmic microwave observation satellite	194
21H451	松本謙一郎	重粒子（炭素）線で誘発される過酸化水素の初期状態と反応の解析 Analysis of Initial States and Reactions of Hydrogen Peroxide Induced by Heavy-Ion (Carbon) Beam	196
21H455	外川学	高放射線耐性を持つ新素材半導体検出器の研究 Research of a novel semiconductor detector with high radiation tolerance	198

21H456	西畑洗希	ベータ遅延中性子測定のための中性子検出器の開発 Development of detector for $\beta$ -delayed neutron	200
21H457	田久創大	「量子 PET」による生体内フリーラジカル定量に関する研究 Research for quantification of free radicals in vivo by quantum PET	202
21H458	中川清子	アラニン-d4 への重イオン照射によるエネルギー付与 Energy transfer to alanine-d4 by heavy ion irradiation	204
21H459	東明男	二次電子放出量の金属での系統性と窒化炭素でのその増大の研究 Studies on Secondary Electron Emission systematically from Metals and its increasing from CN <sub>x</sub>	206
研究成果一覧 List of publications			209
2021 年度共同利用課題一覧 List of Proposals in 2021			229
2021 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会 2021 Annual Meeting			237



治療・診断班

Clinical study and Diagnosis



## 頭頸部がん放射線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究

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

(19L116)

伊川裕明<sup>a</sup>、小藤昌志<sup>a</sup>

Hiroaki Ikawa<sup>a</sup> and Masashi Koto<sup>a</sup>.

Abstract:

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

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

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

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド:

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

して 2018 年 4 月より保険が適用された(1)。

口腔がんに対する重粒子線治療において照射後に顎骨壊死が出現し、口腔内に顎骨の露出を認めた症例は 21.1%~36.5%、腐骨除去術を要した症例は 11.8%~13.5%であったと報告されている(2,3)。重粒子線治療によって腫瘍の制御が図れたにも関わらず顎骨壊死や骨露出が出現した場合には、細菌感染による局所感染から深部への感染波及、膿瘍形成や全身状態の増悪へと繋がる。そのため、重粒子線治療後の顎骨壊死部の細菌感染の制御について、予防対策が必要と思われる。

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

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

#### 2. 対象と方法

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

研究対象症例に対し、①重粒子線照射野外、

②重粒子線照射野内で腐骨露出部以外、③重粒子線照射野内の腐骨露出部の各 3 部位より細菌検体の採取を行った。

3. 今年度実施された分で、その課題の研究対象となった事例の内容と数：

一昨年度までは 10 症例（各 3 検体）の 30 検体の細菌採取および解析を行った。昨年度は症例数を 10 症例追加し、予定症例数である計 20 症例 60 検体のサンプル採取を完了することができた。今年度は、昨年度までに報告した 10 症例 30 検体に、さらに 10 症例 30 検体を追加し、計 20 症例 60 検体の解析をおこなった。

4. 昨年度までに得られている結果および、今年度に得られた結果としてまとめられた事柄：

今年度、全 20 症例 60 検体のサンプルで細菌叢の網羅的解析を実施した。

各部位間において細菌叢の構造に統計学的有意な差の有無を調べるために ANOSIM(analysis of similarities)解析を行なった。その結果として、重粒子線照射野外と照射野内の腐骨非出現部の細菌叢に統計学的な有意差は認めなかった( $p=0.895$ )。一方で重粒子線照射野外および照射野内の腐骨非出現部位と比較して、腐骨露出部位の細菌叢はそれぞれの集団間に統計学的な有意差( $p<0.05$ )を認めた。

次に、各部位に存在する細菌種の相対存在量を比較するために、LEfSe (Linear discriminant analysis effect size) 解析を行なった。その結果、顎骨壊死部の細菌叢はその他の部位と比較して Bacteroidetes 門(*Prevotella* 属、*Tannerella* 属)、Fusobacterium 門 (*Fusobacterium* 属)、Spirochaetes 門 (*Treponema* 属) に属する細菌種が有意に豊富であることが認められた。これらの結果は、昨年度までに報告した、10 症例 30 検体の解析結果とほぼ同様であり、再現性のある結果であると思われた。

参考文献：

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

2. Ikawa H, Koto M, Hayashi K, Tonogi M, Takagi R, Nomura T, Tsuji H, Kamada T. Feasibility of carbon-ion radiotherapy for oral non-squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 2019;41:1795-1803.

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

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

a. 量子科学技術研究開発機構 QST 病院

HIMAC 共同利用研究報告書  
前立腺癌患者に対する呼吸同期法を用いた各照射間の  
Inter-fractional marginに関する研究

(19L117)

粕谷吾朗<sup>a</sup>

G. Kasuya,

ABSTRACT

We investigated the feasibility of a four-time irradiation method for prostate cancer using the respiratory synchronization method. With the informed consent of 20 patients, simulation CT (CT0) used in actual treatment and other CTs at exhalation were taken 4 times (CT1-4). Inter-fractional margin (IFM) was calculated using the equation of Van-Herk et al. (1) from the amount of deviation of CTV in CT1-4 compared with CT0. The IFM recommended in this study were 7mm in anterior-posterior 4mm in cranial-caudal and 1mm in left and right directions. For the PTV margin adjusted using these results, irradiation plan was made with CT0, and this treatment plan was superimposed on CT1-4 to investigate each DVH parameter. As a result, irradiation to CT1-4 significantly reduced CTV V95% compared to that of CT0. It was considered inadequate from the viewpoint of appropriate dose prescription to perform 4 times of irradiation only by the respiratory synchronization method.

1. 研究の目的とバックグラウンド

前立腺癌への炭素イオン線治療 4 回照射は再現性を保つ目的で尿道カテーテルを用いた臨床試験が施行されている。本研究では、これを使用せずに呼吸同期法を用いた治療が可

能かを調査するため、治療計画シミュレーションを行った。

2. 昨年までに得られている結果

本研究は今年度開始された研究である。

3. 今年度の研究内容

1) Inter-fractional margin (IFM) の調査  
以下、倫理審査委員会で承認を得た方法によって調査した(研究計画書番号 20-006)。まず標準治療[3 週間 12 回の重粒子線治療(1)]を受ける患者 20 名に、シミュレーション CT (以下、CT0) とは別に、治療直後に 4 回 (CT1~4) の呼気時 CT 撮影を別日に施行 (80sessions)することを、同意を得て施行した。まず、CT0~4 についてそれぞれ (前立腺+精囊)、直腸、膀胱の contouring を行った。次に、CT0 に対して CT1~4 をそれぞれ骨盤骨で重ね合わせることによって、CTV について Anterior-Posterior(AP)、Cranial-Inferior (CI)、Left-Right(LR)方向への偏位をそれぞれ計測し、必要とされる inter-fractional margin を、Van-Herk らの式 ( $2.5\sigma + 0.7\sigma$ ) (2) を用いて計算した。但し、全 20 例 80 sessions 中、直腸内に便塊やガスが貯留していた 26 sessions を除外し、64 sessions について計算を行った。

2) DVH パラメータを用いた妥当性の検討

上記方法により計算された IFM に、全方向 1mm の set-up margin (SM) を加算して設定した、本研究特有の PTV margin を用いた PTV に対し、40Gy(RBE)を前方・左右両側方向から照射した場合の、4 回分割照射のシミュレーションを行った。具体的には、CT0 に対して 40Gy(RBE)を処方した場合の直腸・膀胱の D2cc ならびに CTV・PTV の V95% と、CT1~4 に 10Gy (RBE) ずつ処方した場合のそれぞれの合計値を比較することによって、本研究法の妥当性を検討した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

##### 1) IFM の調査

本研究で計算された IFM の結果を表 1 に示す。また SM を、全方向に 1mm ずつ付加した本研究で推奨される PTV マージンと合わせて表 1 に併記した。但し、前立腺の背側方向には直腸が隣接するため、背側方向(P)は PTV margin を 3mm に設定した。

表 1 算出された IF margin と各方向それぞれの推奨 PTV margin (mm)

	CI	AP	LR
IFM	4	7	1
PTV margin	5	8 (P3)	2

##### 2) DVH パラメータを用いた妥当性の検討

上記方法によって得られた PTV margin を用いた設定した PTV に対して、CT0 への 40Gy(RBE)処方と CT1~4 に 10Gy (RBE) ずつ処方した線量の和 ( $\Sigma$ CTk) を t 検定で比較した (P<0.05 を有意) (表 2)

表 2 CT0 と  $\Sigma$ CTk における DVH パラメータの比較 [単位 ; Gy(RBE)]

	CT0	$\Sigma$ CTk	P
直腸 D2cc	33.3	26.1	.009
膀胱 D2cc	36.1	33.9	.063
PTV V95%	39.4	33.5	<.001
CTV V95%	39.5	38.6	0.046

#### 5. 考察

本研究で得られた結果から直腸・膀胱 D2cc については、 $\Sigma$ CTk が有意に、もしくは強い傾向をもって低下した。一方、PTV95% と CTV95% についても、 $\Sigma$ CTk が有意に低下した。これらの結果の原因について、CT0 は全症例にて治療直前の浣腸で直腸内を虚脱させ、膀胱は 1 時間程度の蓄尿を行っていたが、CT1~4 では、それぞれ治療直後の撮影ではあったが、そのような処置を施さなかったことが影響したと考えられる。

また、80 sessions 中 3 sessions では、膀胱や直腸の CT0 との再現性は良好だったにも関わらず CTV の偏位が大きい症例が認められた。これらの症例では、膀胱直上や周囲の小腸・結腸内ガスや便塊による腸管の拡張を認め、仮に直腸や膀胱の再現性を高めても、呼吸同期法だけではこのような症例への適切な照射の施行は困難と考えられた。

以上より、呼吸同期法のみを用いた 4 回照射では、各臓器の再現性を保つ上で不十分と考えられた。可及的に膀胱や直腸の再現性を高めること、さらに金属マーカーを使用することで、より小さな IFM で、良好な再現性と適切な照射が実現できる可能性がある。

#### 参考文献

1. Sato et al. Cancer Sci. 2021;112(9):3598-3606.
2. Van Herk M et al. IJROBP 2000;47: 1121-1135  
a 放医研病院 治療課



## 頭頸部腫瘍の重粒子線治療における標的内の線量平均 LET 最適化に関する研究

### Dose-average linear energy transfer optimization within the target in carbon-ion radiotherapy for head and neck tumors (19L118)

小藤昌志<sup>a</sup>、伊川裕明<sup>a</sup>、野元昭弘<sup>a</sup>、山田滋<sup>a</sup>、篠藤誠<sup>a</sup>、瀧山博年<sup>a</sup>

Masashi Koto<sup>a</sup>, Hiroaki Ikawa<sup>a</sup>, Akihiro Nomoto<sup>a</sup>, Shigeru Yamada<sup>a</sup>, Makoto Shinoto<sup>a</sup>, Hirotoishi Takiyama<sup>a</sup>

#### Abstract

**Purpose:** Dose-averaged LET (LET<sub>d</sub>) is one of the important factors in determining clinical outcomes for carbon-ion radiotherapy. Innovative LET painting (LP) has been developed as a specific type of intensity-modulated carbon-ion radiotherapy. The purpose of this study was to increase minimum LET<sub>d</sub> for the gross tumor volume (GTV) while maintaining target dose coverages and risk organ dose constraints by the LP treatment plan for head and neck cancer patients in silico study.

**Methods and Materials:** LP treatment plans were designed with the in-house treatment planning system. For 13 head and neck cancer cases, the target dose coverage and LET<sub>d</sub> planned from the LP were compared with those planned from conventional plans.

**Results:** The median minimum LET<sub>d</sub> for the GTV of the conventional plans was 45 keV/um (range 33-52). The median minimum LET<sub>d</sub> for the GTV of the LP plans was 59 keV/um (range 44-76). The minimum LET<sub>d</sub>s were increased by LP plan (median:15 keV/um, range: 11-24) while maintaining target dose coverages and risk organ dose constraints in all cases.

**Conclusions:** LP could increase the median minimum LET<sub>d</sub> up to +15 keV/um for the GTV as compared to the conventional plans. Hereby, we could establish the LP treatment planning procedure for head and neck cancer toward the clinical application of the LP.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線治療の強度を強める方法として線量増加

以外に LET の最適化が治療計画装置の進歩により可能になった。重粒子線治療は重粒子線の物理線量と線量平均 LET から計算される係数（生物学的効果比：RBE）の積算によって定義される臨床線量（Gy [RBE]）を治療単位として治療を行っている。RBE は、常酸素のがん細胞の細胞実験と動物モデルの正常組織反応から計算され、一般に線量平均 LET の値が高いほど大きな値になる。しかし、常酸素の細胞応答を基準とした体系下では、低酸素領域など治療抵抗性領域では同じ生物線量でも線量平均 LET が低いと治療抵抗性の影響が大きい可能性が示唆される。

近年重粒子線治療後の局所制御の予測因子として腫瘍内の線量平均 LET（線質）最小値の重要性が報告されている 1, 2)。一方で正常組織ではこれまで通り臨床線量の重要性が示唆されている 3)。そのため腫瘍、正常組織の生物線量を保ちながら腫瘍内の線量平均 LET を最適化する（最小値を最大化する）ことが出来れば、これまでに確立された治療の安全性を維持したまま、治療効果の向上を計れる可能性がある。

本研究では頭頸部がんに対して行われている現在の重粒子線治療において安全性を維持しつつ治療効果を最大化するため、線量平均 LET を新たな治療パラメータとして加えた新規重粒子線治療の実現を目指す。まずシミュレーション研究で頭頸部がんに対する新規重粒子線治療の治療計画方法とその実現可能性を検討する。次の段階としてシミュレーション研究で実現可能性が高いと判断された治療計画法を用いた新規重粒子線治療法の頭頸部がんに対する臨床研究（feasibility study）を計画し、安全性、有効性を確認する。

#### 2. 昨年度までの研究内容

頭頸部粘膜悪性黒色腫症例の局所再発部位と臨床情報、照射野設定、線量分布の関係を検討し、至適な

照射野、線量設定を明らかにすることを目的とした研究を行ってきた。鼻副鼻腔悪性黒色腫の重粒子線治療における拡大CTVの設定は妥当であると考えられた。GTV以外の画像上指摘できない浸潤病変については40 Gy (RBE)の線量で制御できることが明らかとなり、有害事象との兼ね合いで拡大CTVを途中で縮小する根拠が得られた。またGTVへの治療強度を高められれば局所制御のさらなる向上が期待された。そこで今回頭頸部腫瘍における治療強度を強める試みとして2021年より線量平均LET最適化に関する研究を開始した。

### 3. 今年度の研究内容

令和3年度は臨床研究審査委員会の承認(20-023)を経て、頭頸部がん症例において生物線量分布を維持しつつ、GTV内の線量平均LET分布の最適化により線量平均LET最小値をどの程度増加できるか、重粒子線治療が行われた頭頸部がん患者から腫瘍部位や腫瘍体積を考慮して13症例を抽出しシミュレーション研究を行った。

既存の計画の線量平均LET最小値は中央値45 keV/um(範囲33~52)。線量平均LET分布最適化後の線量平均LET最小値は中央値59 keV/um(範囲44~76)。全例で線量平均LET最小値の増加が可能であった(中央値15 keV/um[範囲11~24])。

頭頸部がんに対する重粒子線治療において線量平均LET最適化によりGTV内の線量平均LET最小値を中央値15 keV/um増加させることが可能であることをシミュレーション研究により明らかにした。

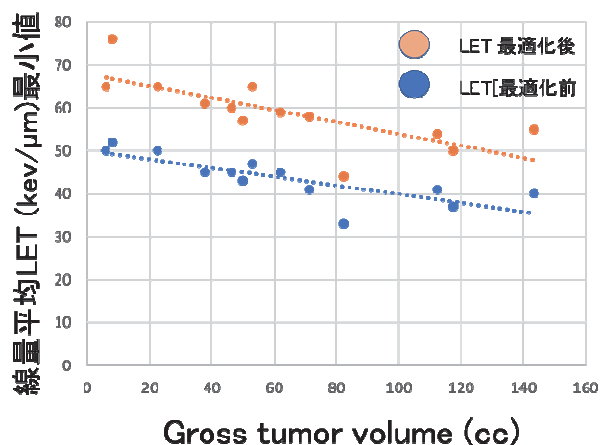


図 全13例(GTVごと)のGTV内の線量平均LET最小値のLET最適化前後での変化。

### 4. まとめ

この研究結果をうけシミュレーション研究で実現可能性が高いと判断された治療計画法を用いた新規線量平均LET最適化重粒子線治療法の頭頸部がんに対する臨床研究(feasibility study)を計画し、安全性、有効性を確認する。

### 参考文献

- 1) Hagiwara Y, Bhattacharyya T, Matsufuji N, et al. Influence of dose-averaged linear energy transfer on tumour control after carbon-ion radiation therapy for pancreatic cancer. Clin Transl Radiat Oncol 2020;21:19-24.
- 2) Matsumoto S, Lee SH, Imai R, et al. Unresectable Chondrosarcomas Treated With Carbon Ion Radiotherapy: Relationship Between Dose-averaged Linear Energy Transfer and Local Recurrence. Anticancer Res 2020;40:6429-6435.
- 3) Okonogi N, Matsumoto S, Fukahori M, et al. Dose-averaged linear energy transfer per se does not correlate with late rectal complications in carbon-ion radiotherapy. Radiother Oncol 2020;153:272-278.

<sup>a</sup> QST病院



婦人科腫瘍に対する重粒子線治療における晩期有害事象と LET 値の関係性  
The relationship between late adverse events and LET values in Carbon-ion  
radiotherapy for Gynecologic Tumors (20L119/21J208)

小此木 範之<sup>a</sup>  
Noriyuki Okonogi

## Abstract

**Purpose:** We assessed whether linear energy transfer (LET) distribution could be specific factors for pelvic insufficiency fractures (PIF) in carbon-ion radiotherapy (CIRT).

**Methods:** Among patients who had undergone CIRT for uterine cancer, 102 follow-ups for >6 months were retrospectively analyzed. First, the frequency and location of PIFs were identified. Then, we evaluated the relationship between PIF and the relative biological effectiveness (RBE)-weighted dose, dose-averaged LET (LETd), physical dose, or clinical factors.

**Results:** By the last observation, 29 patients had  $\geq$ Grade 1 PIFs. Receiver operating characteristic curve analysis found that D50% of the sacrum in clinical dose would be a valuable predictor of PIF. Next, we examined what factors influenced PIF in the 51 patients whose D50% was above the median (19.9 Gy [RBE]). In the univariate analyses for risk factors of PIF, the V10 of LETd and the V5 of physical dose showed statistically significant differences. However, the Cox regression analysis in patients over 50 years old showed that current smoker was the sole risk factor for PIF.

**Conclusion:** D50% of the sacrum in the clinical dose was a risk factor for PIF. However, LETd or physical dose parameters were not significant risk factors for PIFs.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

Linear energy transfer (LET) 値の高い放射線は、高

率に複雑な DNA の二重鎖切断を引き起こすため、がん細胞に対しては高い効果を発揮するが、晩期有害事象において、LET 値がどの程度影響しているのかは明らかになっていない。腫瘍内の LET 値の調整を前提とした臨床研究の実施にあたり、晩期有害事象と LET 値の関係性についての基礎データは、治療計画の根幹をなす重要なデータとなり、重粒子線治療のさらなる発展に資するものと考えられる。そこで、婦人科腫瘍に対して重粒子線治療を行なった症例における、晩期有害事象と線量平均 LET 値 (LETd) の関係性を評価した。

## 2. 昨年度までに得られている結果

2020 年度から本研究を開始し、婦人科腫瘍に対して重粒子線治療を行なった症例において、直腸の晩期有害事象と LETd あるいは物理線量との間に、有意な相関は認められない事を報告した (Okonogi N, et al. *Radiother Oncol.* 2020;153:272-278.)。

## 3. 今年度の研究内容

今年度は、照射後の不全骨折を対象とし研究を進めた。LETd と不全骨折との関係を解析するのに先立ち、1) 骨盤骨の不全骨折の頻度と部位について解析を行った。そして、1)の結果を元に、2) 不全骨折と臨床線量、LETd、あるいは物理線量との間の関連性について検討した。更に、3) 破骨細胞および骨芽細胞の放射線感受性について、複数の LET 値による in vitro での検証を開始した。

対象と方法として、1)2)に関しては、当院で

1995年6月から2010年3月までに重粒子線治療を受けた、計134例の子宮頸癌および子宮体癌のうち、治療後6か月以上の経過が追え、かつ、再治療等で追加の放射線治療を受けていない計102例を対象とした。臨床線量 (Gy [RBE])、LETd 値、物理線量については、Xio-N を用いて計算・定量化した。任意の点 (r) における LETd は下記の式で算出した。尚、 $D_i(r)$  は物理線量、 $n_i$  は照射回数、 $L_i(r)$  は LET 値を示す。

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

骨盤骨の不全骨折の重症度は、主に MRI 画像と臨床症状を元に、Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer criteria に基づき分類した。そして不全骨折と、臨床線量、LETd、物理線量、臨床的因子との間に関連があるか検討した。 $p < 0.05$  の場合、統計学的に有意であるものとした。

3) に関しては、破骨細胞として OSC15C (コスモバイオ社)、骨芽細胞として HOB (PromoCell 社) を使用した。290 MeV/u の炭素イオン線を用い、LET 値 13、40、70 keV/ $\mu\text{m}$  で照射後の反応を評価した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

##### 1) 重粒子線治療後の不全骨折の頻度と好発部位

Grade 1 以上の骨盤骨不全骨折の治療後 2 年次発生率は 22.3%であった。最終観察時点までに、102 例中 29 例で Grade 1 以上の骨盤骨不全骨折をみとめ、仙骨が最頻部位 (19 例) であった。尚、この結果は論文として公表した (Miyasaka Y, Okonogi N\*, Fukahori M, et al. Radiother Oncol. 2021;156:56-61. \*corresponding author)。

##### 2) 骨盤骨の不全骨折と臨床線量、LETd、あるいは

#### 物理線量との間の関連性について

102 例中 1 例において、データの一部破損により、LETd の算出が困難であったため、101 例で解析を行った。最も多く不全骨折が見られた仙骨を contouring し、仙骨不全骨折と各種パラメータとの関連を精査した。Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析により、臨床線量 (Gy [RBE]) の D50% (=19.9 Gy [RBE]) において、ROC 曲線下面積 (AUC) が最大 (AUC=0.755) となることが示され、仙骨 D50% が仙骨不全骨折の有益な予測因子であることが示唆された。

次に仙骨 D50% > 19.9 Gy (RBE) であった 51 例において、LETd、物理線量、年齢、BMI、喫煙歴、飲酒習慣等が、仙骨不全骨折に影響を及ぼすか検討した。単変量解析では LETd V10 と物理線量 V5 が統計学的有意差を示し、喫煙歴が有意傾向を示した。多変量解析では、喫煙歴のみが有意傾向を示し

( $p=0.061$ )、50 歳以上で層別化を行った場合、喫煙歴が有意に仙骨不全骨折と関連すると示された

( $p=0.031$ )。以上から、臨床線量や喫煙歴が仙骨不全骨折に影響する可能性が示唆されたが、LETd そのものは仙骨不全骨折と関連は乏しいことが分かった。この結果について、現在、論文投稿中である。

##### 3) 破骨細胞および骨芽細胞の放射線感受性

著者の異動 (2021 年 7 月より米国に在外勤務中) により、2 回のみの実験となったため、研究途上である。現在、継代可能な骨細胞および骨芽細胞を用いて、放射線照射が直接的および間接的にこれらの細胞に及ぼす影響について、米国で研究を進めている。LET の寡多が骨障害に及ぼすメカニズムの解明のため、さらに研究を続ける予定である。

以上

a. 重粒子線治療研究部/QST 病院

LET Adaptive Therapy 対応画像誘導重粒子線治療システム開発のための基礎研究  
Research for the Development of an Image-Guided Carbon-Ion Particle Therapy System  
for LET Adaptive Therapy (21L121)

村田和俊<sup>a</sup>

K. Murata<sup>a</sup>

Abstract

This study aims to develop Adaptive Therapy compatible image-guided heavy ion therapy for optimizing LET distribution.

Patients who underwent heavy particle radiotherapy at QST Hospital and had multiple treatment planning CT scans within the treatment period were included in the study. We recalculated the dose distribution on the re-acquired CTs assuming location matching with conventional bone matching alone, and evaluated the changes in dosimetry for treatment targets and risk organs. Five patients with bone and soft tissue tumors and five patients with cervical cancer were included in the study. Although there were no significant differences in the mean DVH parameters for the treatment target and risk organs, there were cases in which there was concern for a decrease in CTV dose or an increase in dose to risk organs, depending on the case.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究は LET 分布の最適化を含めた最先端の Adaptive Therapy 対応画像誘導重粒子線治療の開発を目的とする。

炭素イオン線治療は臨床で現在使われている放射線の中で最も高精度な治療が可能である。現在の X 線画像による骨構造を基準とした患者位置決めと比べて、CT 画像による内蔵位置や腫瘍位置も含めて確認した後に治療する「画像誘導重粒子線治療」を用いることで、さらに位置精度を向上させることができる。そして更なる高精度重粒子線治療を実現するためには、日々の臓器位置の変化と線量分布を評価し、不適切な線量分布の場合には、その場で画像にあわせた治療計画を再計画する「Adaptive Therapy」を行う必要がある。

炭素イオン線の標的内外のダイナミックな LET 分布は、X 線や陽子線などの低 LET 放射線治療では見られない。この特性が重粒子線治療の効果や安全性にどのように関与しているのか、未だ詳細は明らかになっていない。この関

わりを明らかにするとともに、最少の有害事象で最大の抗腫瘍効果が得られる LET 分布を検討することで、LET 分布を加味した Adaptive Therapy 対応画像誘導重粒子線治療システムを開発し治療成績の向上を目指す。

2. 昨年度までに得られている結果

今年度開始の研究のため去年度の研究結果はない。

3. 今年度の研究内容

1) 実治療患者の治療計画CTを用いた骨軟部腫瘍のインターフラクショナルエラーの遡及的解析

QST 病院で過去に重粒子線治療を行った骨軟部腫瘍の患者の中で、治療期間内に複数回治療計画 CT を撮影した患者を対象に、従来の骨照合のみで位置照合を行った場合を想定して治療分布を再計算した。治療ターゲットの線量評価と、リスク臓器（直腸-S 状結腸）の線量評価の変化を評価した。対象はスキヤニングビームによる重粒子線治療の使用を開始した 2008 年以降の症例を遡及的に解析した。

2) 実治療患者の治療計画CTを用いた子宮頸癌のインターフラクショナルエラーの遡及的解析

QST 病院で過去に重粒子線治療を行った子宮頸癌患者の中で、治療期間内に複数回治療計画 CT を撮影した患者を対象に、従来の骨照合のみで位置照合を行った場合を想定して治療分布を再計算した。治療ターゲットの線量評価と、移動量、リスク臓器（直腸-S 状結腸、膀胱）の容積変化と線量評価の変化を評価した。対象はスキヤニングビームによる重粒子線治療の使用を開始した 2008 年以降の症例を対象とし、治療前の処置（膀胱注入量や腔内のパッキング量）が同様と判断できる症例を選択し遡及的に

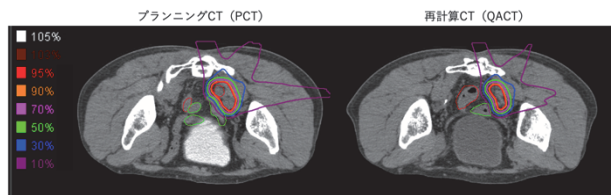


解析した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

1) 実治療患者の治療計画CTを用いた骨軟部腫瘍のインターフラクショナルエラーの遡及的解析

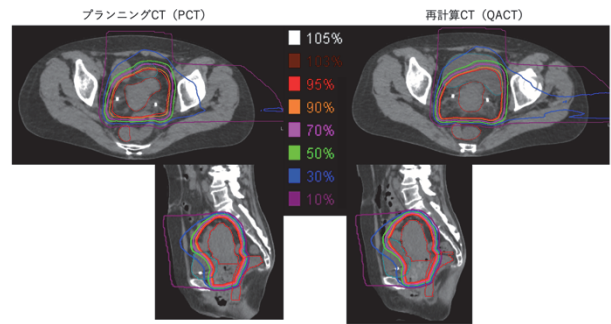
元来治療計画のために撮影した CT をプランニング CT (PCT)、治療期間中に再度撮影した CT を再計算 CT (QACT) とする。QACT と PCT を放射線治療医監修の元に骨照合で rigid fusion を行った。もともと PCT 上に計算されていた治療計画を QACT 上に照射した場合の線量分布を Xio-N 上で以下のように再計算した。



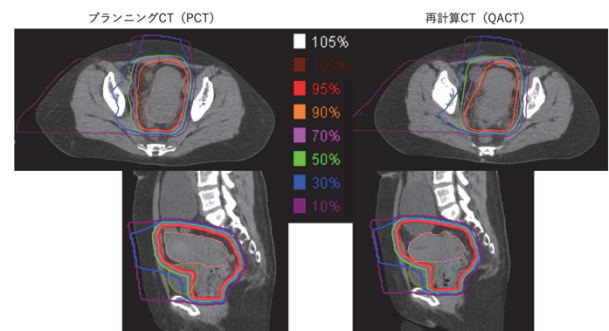
一回線量 4.3 Gy (RBE) を基準として線量を比較した。まず PTV の 90% をカバーする線量 PTVD90 を比較した。PCT と QACT における PTVD90 の平均はそれぞれ 4.19、4.19 Gy (RBE) で有意差を認めなかった ( $p=0.44$ )。次に直腸の D2cc の線量を比較した。PCT と QACT における直腸 D2cc の平均はそれぞれ 0.49、0.52 Gy (RBE) で有意差を認めなかった ( $p=0.84$ )。しかし各症例における直腸 D2cc の PCT と QACT の差は -0.53 から +0.49 Gy (RBE) と症例によって増減やその差の絶対値にばらつきがあった。

2) 実治療患者の治療計画CTを用いた子宮頸癌のインターフラクショナルエラーの遡及的解析

1) と同様に QACT と PCT を放射線治療医監修の元に骨照合で rigid fusion を行った。もともと PCT 上に計算されていた治療計画を QACT 上に照射した場合の線量分布を Xio-N 上で以下のように再計算した。



子宮頸癌の重粒子線治療において、子宮を主な治療対象とする拡大局所照射 4 回の線量分布を比較対象とした。線量は 19.2 Gy (RBE) を基準として比較した。子宮は元来移動量を計算に入れて PTV を設計しているため CTV の線量を比較した。PCT と QACT におけるターゲットである CTV 中心の移動量 (平均±標準偏差) は  $4.07 \pm 2.08$  mm であった。PCT と QACT における CTVTVD90 の平均はそれぞれ 19.14、19.22 Gy (RBE) で有意差を認めなかった ( $p=0.22$ )。CTV の最低線量の平均も比較したがそれぞれ 18.91、18.29 Gy (RBE) で有意差を認めなかった ( $p=0.26$ )。ただし、以下の症例では CTV の最低線量が PCT から QACT で 18.92、16.70 Gy (RBE) と 2.2 Gy の変化を認めた。



リスク臓器については、膀胱と直腸について検討を行った。膀胱の体積については PCT と QACT においてそれぞれ  $163.1 \pm 21.9$ 、 $176.3 \pm 50.0$  ml (平均±標準偏差) で有意差を認めなかった ( $p=0.63$ )。膀胱の mean dose の平均は、PCT と QACT においてそれぞれ 10.73、11.02 Gy (RBE) で有意差を認めなかった ( $p=0.32$ )。直腸の mean dose の平均は、PCT と QACT においてそれぞれ 8.61、9.43 Gy (RBE) で有意差を認めなかった ( $p=0.34$ )。

骨軟部腫瘍患者 5 名と子宮頸癌患者 5 名を対象として遡及的に骨照合における線量分

布を再計算した。治療ターゲット、リスク臓器の DVH パラメータの平均値に有意差は認めなかったが、症例によって CTV の線量低下やリスク臓器への線量増加が懸念されるケースが認められた。

---

**a. QST 病院治療診断部治療**

前立腺癌重粒子線治療における金マーカーガイド下画像誘導の妥当性  
Efficiency of fiducial markers guided irradiation for carbon-ion prostate treatment  
(21L122)

岩井祐磨<sup>a</sup>、森慎一郎<sup>b</sup>、兼松伸幸<sup>b</sup>、松本真之介<sup>b</sup>、中路拓<sup>b</sup>、石川仁<sup>b</sup>

Y. Iwai<sup>a</sup>, S. Mori<sup>b</sup>, N. Kanematsu<sup>b</sup>, S. Matsumoto<sup>b</sup>, T Nakaji<sup>b</sup>, and H Ishikawa<sup>b</sup>

Abstract

In 2020, 15 prostate cancer patients who received carbon-ion beam radiotherapy with gold markers were investigated. We measured markers position of patients at the start of treatment for calculating inter-fractional positioning error and monitored during irradiation for intra-fractional movement. Based on these errors, we compared CTV dose coverages between the skeletal matching irradiation and the fiducial matching irradiation simulating on the treatment planning system.

The mean absolute marker distance between marker position in the planning CT and that of a patient lying on the treatment couch at the skeletal matching was  $1.68 \pm 1.11$  mm. Intra-fractional errors which is internal motions (95 percentile < maximum) were  $0.79\text{mm} < 2.31$  mm,  $1.17\text{mm} < 2.48$  mm,  $1.88$  mm <  $4.01$  mm,  $1.23$  mm <  $3.00$  mm, and  $2.09$  mm <  $8.46$  mm in lateral, inferior, superior, dorsal, and ventral, respectively. And CTV coverages, mean V95% and mean V98% of the skeletal matching plan were 98.24% and 96.21%, respectively, compared to mean V95% and mean V98% of fiducial matching plan were 99.45% and 96.76%, respectively.

The fiducial matching irradiation improved CTV dose coverages compared to the skeletal matching irradiation for CIRT for prostate cancer.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

2020年よりQST病院では、前立腺癌の重粒子線治療に際して金マーカーを前立腺に挿入し照射を行うマーカーガイド下位置照合照射を開始した。重粒子線治療はブラッグピークを持つ量子線そのものの性質と、照射する門数の少なさから、通過する組織や体厚の変化などの影響を受けやすい。これを考慮し、金マーカーガイド下で患者の照射位置を微調整することに問題がないかあらかじめ物理的な検証を行なった上で金

マーカーの運用を開始した。しかしながら、さらに照射中のマーカーの動きも考慮して、線量分布に与える影響までは考慮できていない。

照射時に金マーカーに合わせた位置照合を行なった状態で照射を行うことが、照射位置精度向上と、重粒子線線量分布の変化の両方に寄与することが考えられるが、実際にどのような影響があるかを実際の位置照合を想定した分布の変化を評価する。

さらに照射中の前立腺の動きも併せて観察、評価し各照射時の線量分布をさらに詳細に評価し金マーカーガイド下画像誘導照射の妥当性を考察する。

### 2. 昨年度までに得られている結果

15症例 176回の照射を対象に重粒子線治療時に位置照合時の金マーカーの座標、照射中の透視画像による金マーカーの座標データを収集した。

### 3. 今年度の研究内容

得られた座標データの解析を行なった。

具体的には各照射の開始時の透視画像と治療計画用CT画像を骨盤骨で照合した際に両者の金マーカーの座標の相違を計算し、金マーカー照合による患者移動量を算出した。

さらに、照射中の透視画像による金マーカーの座標データから、照射中の前立腺の生理的な移動を算出した。

これら患者移動量と前立腺の生理的な移動を用いて治療計画装置Xio上で線量分布の検証を行なった。

検証方法はまず患者移動量を考慮するために、治療に用いた重粒子線治療計画のビームの照射中心を、患者移動量の分だけずらして線量計算を行い線量分布の変化を治療計画画像上で再現した。各照射で異なる線量分布図が作成され、この分布上で次の

照射中の前立腺の生理的な移動の評価も行った。

次に照射中の前立腺の生理的な移動を仮想的に再現するために治療計画装置上で前立腺ターゲットを移動量の分だけ前後、頭尾側に並行移動させたものを2mm間隔で作成した。

照射中の時間ごとのマーカー座標を2mm間隔で階層わけした。作成したターゲットに対応するように配分し各分画の滞在時間割合を算出した。

2mmごとに移動させた各ターゲットの線量分布を前述の通り照射ごとに線量計算した線量分布図上で評価した。全体の線量カバー率をV95%やV98%などの指標で数値化した。これらの数値と照射中の各ターゲットの滞在時間割合を掛け合わせ、積算することで、照射中の実際の線量を推定した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

照射時、骨盤照合した際の透視画像と治療計画用CT画像金マーカーの座標の誤差すなわち金マーカー照合による照合時の患者移動量は直線距離で平均1.68mm(標準偏差1.11mm)であった。

照射中全期間の生理的な金マーカーの移動量(95パーセンタイル<最大値)を示す。側方は0.79mm<2.31mm、尾側は1.17mm<2.48mm、頭側は1.88mm<4.01mm、背側は1.23mm<3.00mm、腹側は2.09mm<8.46mmとなった。

これらをもとに線量分布の再計算、前立腺ターゲットの照射線量を前述の通り算出して合算すると、骨照合した場合平均のV95%とV98%はそれぞれ、98.24%及び、96.21%となった。

一方で金マーカー照合の場合には、平均のV95%とV98%はそれぞれ99.45%と96.76%となった。骨照合に比べてマーカー照合を行なった場合にターゲットの線量カバー率は有意に改善することがわかった。

---

a. 千葉大学医学部附属病院

b. 放医研重粒子

重粒子線治療を施行した脊髄近接肉腫における脊髄 DVH と障害の解析  
(21L123)

The retrospective study of radiation myelopathy in spinal and paraspinal sarcoma  
treated with carbon ion radiotherapy

今井 礼子<sup>a</sup>

Reiko Imai

Abstract

*Background and purpose:* Since the target of carbon ion radiotherapy (CIRT) is unresectable sarcoma, sarcoma close to the spinal cord is sometimes a candidate for CIRT. Around 100 sarcomas close to the spinal cord have been treated. The incidence of radiation myelopathy caused by CIRT was rare even if high dose irradiation was employed to the spinal cord due to the tumor's location. We thought that the real dose constraint to the spinal cord would be lower compared to the current dose constraint. Furthermore, since the spinal cord is a serial organ, the maximum dose has been used as an index for dose constraints. On the other hand, CIRT has an excellent dose distribution and can realize partial irradiation to the spinal cord close to the tumor. And we thought that the volume effect might be related to the spinal cord injury more strongly in CIRT than in XRT. Therefore, the relations between DVH of the spinal cord and spinal cord injury was examined.

*Material and Methods:* The IRB was approved in June 2021. Twenty-five cases were analyzed. The dose distribution of the 23 cases were converted from HIPLAN to XioN.

*Results:* Adverse events were G3 in 2 cases, G2 in

2 cases, and G1 in 4 cases. Two of the eight cases had a postoperative recurrence. The incidence of adverse events was 7-40 months, with a median of 27 months. As for the spinal cord dose, Dmax, D0.1cc, D0.2cc, D0.3cc, and D1cc were examined. Of the 11 cases with a Dmax of 50 Gy (RBE) or higher, 4 had G1 or higher adverse events, but no adverse events occurred in the cases with Dmax of 61.9 Gy (RBE). Even if Dmax and D0.1 to D0.3 cc are high, there were no adverse events in cases where D1cc was 30Gy (RBE) or less. There were adverse events in 2 of 3 cases with 39 Gy (RBE) or higher. In the case of irradiation that passed through the entire spinal cord, 22 Gy (RBE) did not cause any spinal cord injury.

1. 研究目的とバックグラウンド

重粒子線治療を施行した脊髄近接椎体肉腫の治療効果については2013年に48例について発表している。<sup>1)</sup> 切除できない症例が対象であるため脊髄近接肉腫の頻度は少なくとも約100例の症例が蓄積されてきている。これら100例の有害事象において脊髄障害が発生する頻度は低く Grade3 は3例のみであった。脊髄と腫瘍が近接しているためやむなく脊髄へ高線量が照射された症例もあるが、重篤な障害はほぼない。したがって現行の線量制約



よりも脊髄の耐容線量は高い可能性があると考えられるようになった。また、脊髄は serial organ なので最大線量を線量制約の指標にしてきたが、線量計算において1スポットしか線量が置かれなくても最大線量であればDmaxと表示されることと、重粒子線治療のすぐれた線量分布により脊髄全体が照射されない症例も多く、脊髄の障害にも volume effect が関係するのではないかと考えられた。よって脊髄 DVH を解析し脊髄の耐容線量と指標となる線量-容積、障害の関係について検討する。

## 2. 今年度の研究内容及び解析結果

本機構にて IRB は 2021 年 6 月に承認された。対象：重粒子線治療を行った脊髄近接肉腫のうちすでに有害事象が判明している症例を含む HIPLAN から XioN に変換できた 23 例と XioN において計算された近年の治療例のうち脊髄へ高線量が照射された 2 例の 25 例について解析を行った。

方法：脊髄は治療開始前 MRI の T2 強調像を入力装置に取り込み、全合成された線量分布図とフュージョンし同定した。照射開始日を解析起算日とした。

結果：有害事象は G3 が 2 例、G2 が 2 例、G1 が 4 例であった。8 例のうち 2 例は術後再発例であった。25 例の照射開始日からイベント発生日（または無発生最終観察日）までの観察期間中央値は 39 か月であった。有害事象の発生は 7-40 か月、中央値 27 か月であった。脊髄線量は、最大線量 Dmax、に加え D0.1cc、D0.2cc、D0.3cc、D1cc の線量を調べた。Dmax が 50 Gy (RBE) 以上の 11 例のうち 4 例に G1 以上の有害事象が発生していたが、Dmax の最

大値 61.9 Gy (RBE) の症例には有害事象は発生していなかった。D0.1cc、D0.2cc、D0.3cc、D1cc とみていくと、Dmax や D0.1~D0.3 cc が高い症例でも D1cc が 30Gy (RBE) 以下の症例には有害事象はなく、39Gy (RBE) 以上の 3 例中 2 例には有害事象がみられた。脊髄全体を通すような照射を行っていた症例では 22Gy (RBE) では障害は発生していない。X 線のように脊髄全体が照射される場合は最大照射線量が有害事象評価に結びつくので脊髄は serial organ と言われているが、重粒子線治療の場合は照射される体積や照射されない体積が有害事象の発生に関わっている可能性があると考えているが、D1cc 40Gy (RBE) 照射されていても無症状の症例もあり予後因子を探せていない。有害事象が少ないことも一因であると考えられる。さらに症例数を増やし検討を行う予定である。

## 4. まとめ

X 線のように脊髄全体が照射される場合は最大照射線量が有害事象評価に結びつくので脊髄は serial organ と言われているが、重粒子線治療の場合は照射される体積や照射されない体積が有害事象の発生に関わっている可能性があると考えているが現在のところ予後因子となりうるものが探せていない。今後は症例数を増やして解析する予定である。

## 5. 文献

1. Matumoto K, Imai R, et al. Impact of carbon ion radiotherapy for primary spinal sarcoma. *Cancer*. 2013;119(19):3496-503.

Three-dimensional imaging and modeling for  
surgical support of spacer insertion prior to particle radiotherapy

瀧山 博年<sup>a</sup> Hirotoishi Takiyama

Abstract

Both surgeons and radiation oncologists need a high level of skill and anatomical understanding to perform pre-simulation of the spacer insertion surgery. Creating 3D models and sharing them for pre-simulation discussion may be helpful for successful spacer insertion.

This study aimed to clarify the usefulness of three-dimensional imaging and modeling for surgical support of spacer insertion prior to particle radiotherapy.

With MIM software version 6.0, spacer images were drawn as a simple ROI (region of interest). Then, the obtained RT structure file will be loaded in Osirix MD software (by Pixmeo inc.). The 3D image will be output in \*.stl format. Since the curved surface smoothing is insufficient, 3D CAD software (Meshmixer by Autodesk inc.) should be used to correct the problem.

We confirmed that the obtained STL format files could be viewed, rotated, and manipulated with Windows PC/Mac default viewers. We have created imaging files for 12 cases and confirmed that those are practicable.

1. 研究の目的とバックグラウンド

粒子線治療のための吸収性スペーサー挿入術が保険適応となり、QST 病院においても適応症例が急増している。粒子線治療医から外科医にスペーサー挿入を依頼する際の立体的なイメージングや、外科医が製品のトリミングや解剖学的構造へのフィッティングなどの事前シミュレー

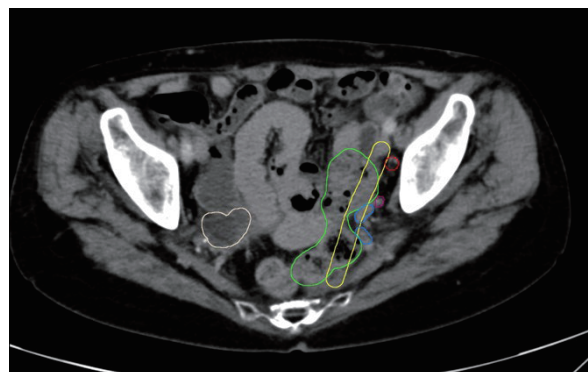
であるが、3D モデルを作成して相互に共有して事前協議することがスペーサー挿入成功のために有用であると思われた。そこで、実診療において 3D モデル (PC 上で閲覧可能なファイルによる「可視化」・3D プリンターで立体形成した標本による「実体化」) を作成した上で情報共有と術前協議を行い、ツールとしての有用性を相互に評価する。

・前年度までの結果:初年度課題につきなし。

2. 今年度得られた結果

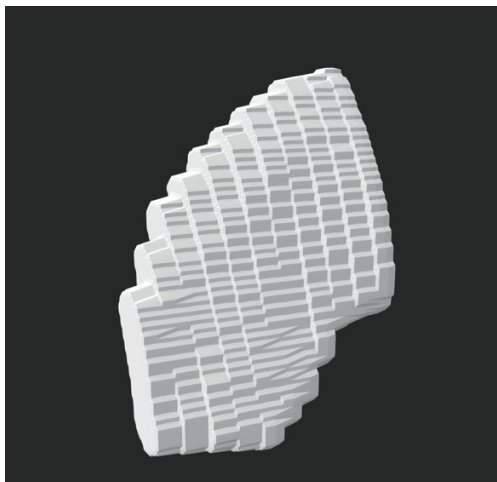
<< 3D イメージ作成方法の樹立 >>

- ① 治療計画用または診断用の CT 画像をもとに、MIM maestro (MIM Software 社) ソフトウェアを用いてスペーサー挿入希望位置を ROI として図示し、RT structure 形式で保存。



- ② その後 RT structure ファイルを出力し、OsiriX MD (Pixmeo 社)上でスペーサー領域を選択し ROI 容積計算用フォーマット

フォーマットは\*.stl 形式とする。



- ③ 得られたデータは 3~5mm 間隔の CT 画像をもとに作成された物であるため、曲面スムージングなどが不十分なので、3D CAD ソフトウェアを用いた修正を行う。Meshmixer (Autodesk 社) を使用。



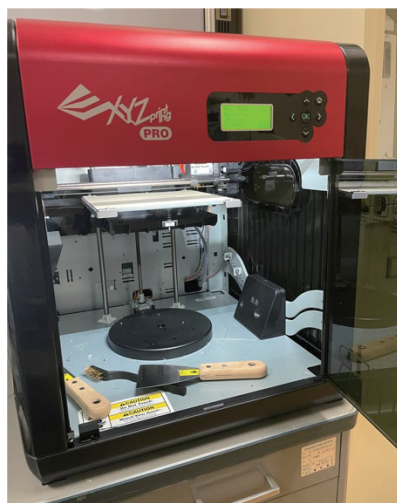
- ④ 得られた STL 形式のファイルは一般的な Windows PC / Mac のビューワーでも閲覧、回転操作等を行えることを確認した。  
初年度目標はここまでであり、12 例についてイメージングファイルを作成し、いずれについても実用可能であることを確認した。

<< 3D モデル作成方法の樹立(次年度目標) >>

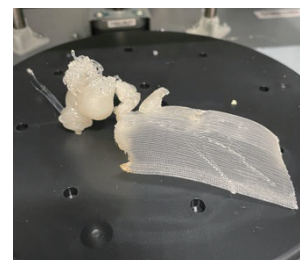
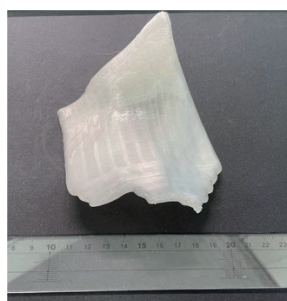
- ① 3D 造形用プリンターの調達

DaVinci 1.0 Pro (XYZ printing 社)の購入ならびに基本素材となる PLA(Poly-Lactic Acid)樹脂を

購入した。



- ② 安定したプリントのための各種パラメーターの最適化中であり、まだ模索段階である。



左画像は理想的な造形であるが、パラメーターのみならず室温や湿度の影響か右画像のような失敗が高頻度に発生する。引き続いて次年度の課題とする。

<< 有用性に関する評価 (次年度目標) >>

外科医に対するアンケート形式を想定している。イメージのみでの有用性と、イメージ+3D モデルでの有用性 (3D モデルを追加することでさらに有用かどうか) について 5 段階評価を行うことを想定している。

成果発表

- ・スパーサー治療研究会 3<sup>rd</sup>(2021)
- ・放射線腫瘍学会 34<sup>th</sup>(2021)

所属

a.量子化学技術研究開発機構 QST 病院  
QST Hospital, National Institutes for Quantum Science and Technology, Japan.

## 膵癌炭素イオン線治療における末梢血リンパ球と治療効果の解析

The relationship of lymphocyte recovery and prognosis of locally advanced pancreatic cancer patients treated with carbon ion radiotherapy

(21L125)

山田 滋<sup>a</sup>、王 洋<sup>a</sup>、篠藤 誠<sup>a</sup>、瀧山博年<sup>a</sup>、伊川裕明<sup>a</sup>、小藤昌志<sup>a</sup>

Shigeru Yamada, Wang Yang, Makoto Shinoto, Hirotochi Takiyama, Hiroaki Ikawa, Masashi Koto,

### Abstract

**PURPOSE:** Lymphocyte depletion due to x-ray therapy has been proven to be associated with poor prognosis in locally advanced pancreatic cancer. However, whether lymphocyte recovery can improve prognosis in carbon-ion radiation therapy (CIRT) is worth investigating.

**MATERIALS AND METHODS** We retrospectively evaluated 352 patients with locally advanced pancreatic cancer who underwent CIRT. complete blood cell counts were obtained before, during, and after CIRT and at follow-up up to 12 months. according to categories developed by Seong J, and acute severe lymphocytopenia (ASL). Patients were divided into three groups according to recovery: no ASL (group A, n=249), ASL recovery (group B, n=74), and no ASL recovery (group C, n=17). OS and PFS were calculated using the Kaplan-Meier method. **RESULTS:** Groups A, B, and C had 20-month OS rates of 44%, 37%, and 6%, respectively, and 20-month PFS rates of 15.3%, 1.4%, and 0%, respectively. group A had the best OS compared to groups B and C. Group B also had better OS than group C, and group A had better PFS than group B. **CONCLUSIONS.**

Patients who underwent CIRT for locally advanced pancreatic cancer had a good prognosis for ASL-naïve and recovery from ASL.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究は、局所進行膵臓癌に対する炭素イオン線治療 (Carbon Ion Radiotherapy: CIRT) における、末梢血リンパ球数と治療効果の関係を解析し、X線

と比較した炭素イオン線治療の免疫応答に対する有効性を明らかにすることを目的とする。

膵腫瘍の90%を占める浸潤性膵管癌は膵の悪性新生物の中で最も頻度が高く、予後不良である。当院では2003年から局所進行膵癌に対するCIRTを開始し良好な治療成績を報告してきた (Shinoto M. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016, Kawashiro S. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018)。重粒子線治療(CIRT)の有効性は局所効果が優れていることのみならず、遠隔転移も制御する可能性が示されてきた (Fujita M. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015)。近年、放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法が注目されているが、CIRTは腫瘍に対する免疫効果を賦活化することが報告されている (Iijima M, J Gynecol Oncol.2020, Ebner DK, Advances in Radiation Oncology 2017)。一方、リンパ球は腫瘍細胞に対する免疫応答の媒介に重要な役割を果たしているため、免疫効果発現には、末梢血リンパ球数の重要性が注目され、局所進行膵癌に対するX線治療ではリンパ球減少症と予後との相関が報告されている (Lee BM Radiother Oncol 2020)。CIRTはX線に比較して線量分布が優れていることから、リンパ球が集まる脾臓や肝臓の照射線量が低いことでリンパ球減少症の発症率が低い可能性が期待される。本研究によりリンパ球減少症と予後の関係を明らかにすることで、重粒子線治療を含めた放射線治療におけるリンパ球数の重要性を高めることが可能である。

### 2. 昨年度までに得られている結果

本研究は本年度の新規課題である。

### 3. 今年度の研究内容

対象症例は2003年から2018年まで炭素イオン線治療 52.8 か 55.2 Gy(RBE)/12回を施行した膵癌 352例を対象にした。性別・年齢・Performance



Status(PS)・腫瘍の位置・大きさ・臨床病期(TNM 分類)・計画標的体積(PTV: Planning Target Volume) 同時化学療法、さらにリンパ球数のデータについては、CIRT の前、CIRT 中は毎週、CIRT 後 1~3 か月ごとに 12 か月までのデータを収集した(図1)。リンパ球減少症の Grade 分類は、有害事象の NCI-CTCAE の ver.5 で評価した。Acute severe lymphopenia (ASL) は CIRT の開始日から 2 か月以内に Grade3/4 のリンパ球減少症を呈した症例と定義した。リンパ球の回復度に関しては①グループ A:CIRT の開始後 6 か月以内に ASL を発症②グループ B:CIRT の開始後 2 か月以内に ASL を発症し ASL から回復③グループ C:CIRT の開始後 2 か月以内に ASL を発症し、6 か月以内に ASL から回復しないと定義した(図2)。これら収集したデータと Overall survival (OS) との相関を検討した。

図1. 採血のタイミング

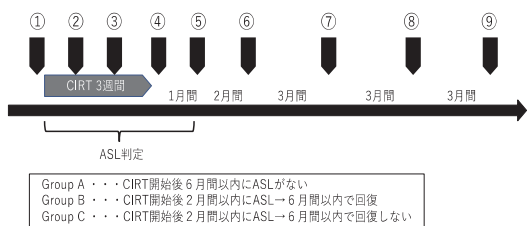
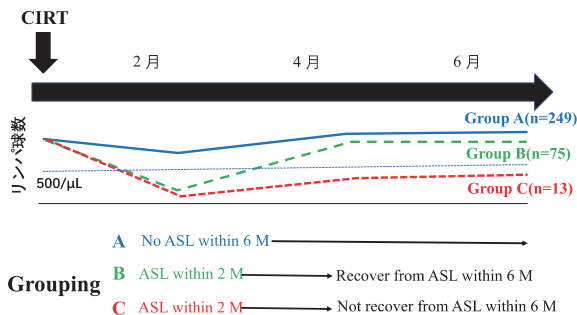


図2. リンパ球の回復度



#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

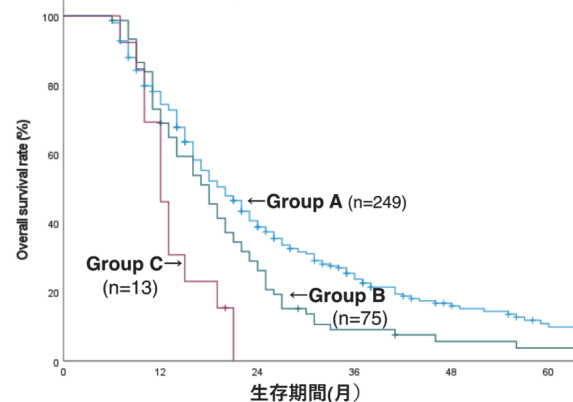
表1 に患者背景をしめした。352 例を解析した。年齢の中央値は 67 歳で(60-74)、腫瘍の位置は頭部 167 例で体尾部 185 例とやや体尾部が多かった。治療前の基準 TLC ((total lymphocyte count)は 1280 cells / $\mu$ l であった。

表1. 患者背景

	Total	
	症例数	%
年齢, 中央値 (範囲)	67 (60-74)	
性		
女性	144	40.9%
男性	208	59.1%
PS (ECOG)		
0	298	84.7%
1	52	14.8%
2	2	0.6%
腫瘍の部位		
頭部	167	47.4%
体尾部	185	52.6%
基準 TLC, cells / $\mu$ L, 中央値(範囲)	1280 (990-1610)	
T stage		
Not T4	77	21.9%
T4	275	78.1%
化学療法		
GEM base	199	56.5%
Non-GEM	73	20.7%
照射線量 (Gy (RBE))		
52.8	137	38.9%
55.2	215	61.1%

OS の中央値はグループ A で 18 か月、グループ B で 17 か月、グループ C で 12 か月であった。

図3. 各グループの生存曲線



以上の結果から治療に関連したリンパ球数の減少の状態が予後に関連することが示唆された。

# LET 最適化法を用いた膵癌炭素イオン線治療法の新規治療開発

## Development of a Novel Carbon-ion Radiotherapy

### for Pancreatic Cancer Using LET Optimization

(21L126)

篠藤 誠<sup>a</sup>、山田 滋<sup>a</sup>、瀧山博年<sup>a</sup>、小藤昌志<sup>a</sup>、伊川裕明<sup>a</sup>、野元昭弘<sup>a</sup>

M. Shinoto, S. Yamada, H. Takiyama, M. Koto, H. Ikawa, A. Nomoto

#### Abstract

The aim of this study is to determine the maximum tolerated dose of carbon-ion radiotherapy (C-ion RT) using the linear energy transfer (LET) optimization and simultaneous integrated boost (SIB) methods for pancreatic cancer. In this study, The dose levels were escalated in four steps from 55.2 to 67.2 Gy (RBE) in 12 fractions. The incidence of adverse events and the dose to the stomach and duodenum were evaluated when increasing the dose with a dose averaged LET of 44 or higher. This year, two patients were treated. After C-ion RT there was no grade 2 or more toxicity. In both cases, the stomach and duodenum doses were within constraints. Further dose escalation will be performed in the future to verify the safety of this treatment method.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

膵癌は年々増加傾向にあり、また膵癌患者の多くは高齢者である。切除不能な進行例、

あるいは高齢、合併症による手術非適応例に対して、より強力かつ、侵襲の少ない治療を行い、手術と同等あるいはそれ以上の局所制御効果を示す治療法を開発することが急務である。現在、切除不能膵癌に対する重粒子線治療では 55.2 Gy (RBE)/12 分割という線量分割法が用いられている。これまでの線量増加試験を含む膵癌重粒子線治療の臨床研究において、線量を増加し局所制御率を向上することにより (2 年局所制御率 30%→63%)、生存成績の向上が得られることが示されてきた (2 年生存率 35%→53%)。さらなる治療成績向上のためには安全性を維持したまま局所の治療強度を向上させる必要がある。すなわち、消化管など放射線感受性の高い周囲正常組織への影響を少なくしたまま腫瘍への治療強度を向上させるには、①物理特性を活かした新たな照射法の開発、②重粒子線の持つ生物特性を最大限取り出す工夫が必要と考える。これまで、治療計画画像を用いた基礎的研究を通して、ターゲット内の線量強度を変調させ、腫瘍部分に限局して安全に線量増加が可能であることを示してきた。また、本来炭素イ



オン線は高 LET 線であるが、臨床で用いられる場合には、必ずしも腫瘍内部が高 LET 成分のみで構成されるわけではないこと、臨床線量が同じであっても腫瘍内部の LET が低くなると再発率が上昇することなどが明らかとなってきた。この結果は、照射線量つまり「量」のコントロールのみならず、「質」のコントロールも重要であることを示唆している。治療強度増強の手段として、腫瘍内部の線量を増加させるだけでなく LET 分布の最適化を行うことにより高 LET 成分を腫瘍内に集中することができれば、高 LET 線としての炭素イオン線の本来の効果を最大限発揮する治療が実現可能となると考えられる。

本研究の目的は、膵癌に対する炭素イオン線治療において、LET 最適化法および強度変調技術を用いて腫瘍内部の LET および線量を増加させることにより治療効果の最大化を目指すことである。すなわち「量」（照射線量）のコントロールのみならず、「質」（線質）のコントロールを行う新たな治療計画法を開発し、治療の安全性を評価することを目的とする。

## 2. 今年度の研究内容

本研究に先立ち、研究計画書を作成し臨床研究審査委員会にて申請、承認を得た。また、本研究を特定臨床研究として jRCT に公開 (jRCTs032210292) の上、登録を開始した。膵癌患者に対して計 12 回の炭素イオン線治療を施行し、表 1 のごとく投与線量を設定し、各レベル 3-6 名を対象として、線量増加試験を行う。従来線量制約 (消化管  $V_{10} \geq 102\text{cc}$ ,  $V_{20} \geq 24\text{cc}$ ,  $V_{30} \geq 6\text{cc}$ ,  $D_2 \geq 46\text{Gy (RBE)}$ ) に加えて、腫瘍内部の最小平均 LET を  $44\text{keV}/\mu\text{m}$  以上とするよう治療計

画を行う。主要評価項目は正常組織の有害反応であり、CTCAEv5.0 を用いて評価を行う。

## 3. 今年度の研究成果と解析結果

本年は 2 例を登録した。年齢は 37 歳、78 歳、いずれも女性、膵体部腺癌、cT4N0M0 stageIII であった。胃、十二指腸の線量制約 ( $V_{10}, V_{20}, V_{30}, D_2$ ) を

いずれも満たし、腫瘍の最小平均 LET はいずれも  $44\text{keV}/\mu\text{m}$  以上であった (表 2)。

有害事象については Grade0 であった。

### a. QST 病院/QST Hospital

表 1

線量レベル	総線量 Gy (RBE)	1回線量 Gy (RBE)	最小平均LET keV/ $\mu\text{m}$
レベル1	55.2	4.6	$\geq 44$
レベル2	60.0	5.0	$\geq 44$
レベル3	64.8	5.4	$\geq 44$
レベル4	67.2	5.6	$\geq 44$

表 2

	最小平均LET (keV/ $\mu\text{l}$ )	CTV1 D95(%)	CTV2 D95(%)	胃				十二指腸			
				V10 (cc)	V20 (cc)	V30 (cc)	D2 (Gy (RBE))	V10 (cc)	V20 (cc)	V30 (cc)	D2 (Gy (RBE))
症例1	44	99.8	99.0	14.8	6.6	3.5	37.1	1.5	0.7	0.4	8/1
症例2	45	99.8	99.2	33.1	12.0	4.6	36.5	12.4	6.3	2.8	33.1

若月 優<sup>a</sup>、森慎一郎<sup>b</sup>、網野 真理<sup>c</sup>、青木秀梨<sup>a</sup>

M.Wakatsuki<sup>a</sup>, S. Mori<sup>b</sup>, M. Amino<sup>c</sup> and S. Aoki<sup>a</sup>

Abstract

With recent advances in radiotherapy, treatment of cardiac arrhythmias such as ventricular tachycardia and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and stereotactic radiotherapy is now being performed, and several reports have been published. Carbon-ion radiotherapy, with its higher dose concentration and dose rate, is expected to have a higher therapeutic effect than VMAT and stereotactic radiotherapy using photon beams, which have been tried in the past, and is being considered as one of the indications for expansion of heavy-ion therapy. To confirm the treatment planning method, we first selected 2 cases that had a CT scan of the patient in the 0-degree supine position and sufficient images for dose calculation, and used these cases to evaluate the treatment planning method using heavy particle therapy and VMAT. The dose distributions were compared. Comparing the doses to normal tissues when almost similar dose prescriptions were used for heavy particle therapy and VMAT, the heavy particle therapy treatment plan resulted in lower doses for lung V5 Gy (RBE) and esophagus D2cc in both cases. On the other hand, in order to apply the results to actual clinical practice, we plan to examine more optimal treatment plans based on the results of this study.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年放射線治療の進歩に伴い、強度変調回転照射法 (VMAT) や定位放射線治療を用いた心室頻拍や心房細動などの心臓不整脈に対する治療が行われるようになってきており、複数の報告がされている<sup>1-3</sup>。一方で標的となる心室や心房の近傍には肺・食道・冠動脈などの正常臓器が存在していること、一度に大線量の投与が必要であることなどから、まだ試験的な治療の段階であり、標準的な治療とはなっていない。そのためより線量集中度が高く、線量率も高い重粒子線治療が、従来試行されている

光子線による VMAT や定位放射線治療よりも高い治療効果が得られる可能性があると期待されており、重粒子線治療の適応拡大の一つとして検討されている。

2. 昨年度までに得られている結果

本年度が研究初年度にあたる。

3. 今年度の研究内容

2018年1月1日から2021年3月31日までにQST病院で重粒子線治療を施行した肺癌症例の中から、心臓近傍に腫瘍が存在しない症例を抽出した。その中からまず治療計画方法を検討するために、仰臥位0度での治療計画CTがあり、線量計算に十分な画像が取得されている2例を選択した。この症例を用いて、重粒子線治療および強度変調回転照射法 (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) での治療計画を行い、線量分布の比較を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

治療計画

冠動脈・心室への線量制約を行わずに表1のような目標線量を用いて治療計画を行った。

表 1

輪郭	指標	目標
PTV	D95-D90	25Gy-40Gy
食道	Dmax	<19Gy
	D2cc	<13Gy
肺動脈	V18Gy	<10cc
脊髄	Dmax	<10Gy
肺	V20Gy	<15%
胃	Dmax	<19Gy
	D2cc	<13Gy
肝臓	Mean	<10Gy
主気管支	0.2cc	<10Gy
冠動脈		
心室		

1 例目

重粒子線治療の標的体積の線量 PTV D98%、

D95%、Dmax がそれぞれ 54.8%、74.7%、34.0Gy(RBE)であるのに対して、VMAT の PTV D98%、D95%、Dmax がそれぞれ 58.1%、72.0%、34.0Gy とほぼ同等の線量処方です。正常組織の線量を比較した。正常組織への線量は重粒子線治療では肺 V5Gy(RBE) : 6.6%、食道 D2cc:0.1Gy (RBE)であったのに対して、VMAT では V5Gy(RBE) : 23.9%、食道 D2cc:4.2Gy であった。

## 2 例目

重粒子線治療の標的体積の線量 PTV D98%、D95%、Dmax がそれぞれ 64.1%、86.0%、34.1Gy(RBE)であるのに対して、VMAT の PTV D98%、D95%、Dmax がそれぞれ 65.8%、80.4%、33.1Gy とほぼ同等の線量処方です。正常組織の線量を比較した。正常組織への線量は重粒子線治療では肺 V5Gy(RBE) : 4.7%、食道 D2cc:10.9Gy (RBE)であったのに対して、VMAT では V5Gy(RBE) : 17.6%、食道 D2cc:11.9Gy であった。

実際の線量分布図の比較を下記に示す。1 例目 (図 1)、2 例目 (図 2)

図 1 1 例目

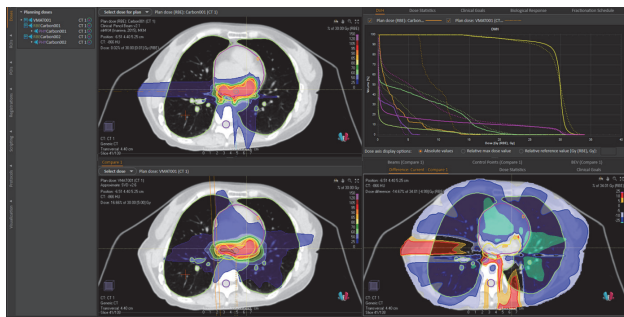


図 2 2 例目



## 結論

重粒子線治療と VMAT でほぼ同様の線量処

方を行った際の正常組織の線量を比較したところ、2 例ともに肺 V5Gy(RBE)、食道 D2cc は重粒子線治療の治療計画の方が少ない線量であった。

一方で実臨床に生かすために、今回の結果を参考にして、より最適な治療計画を検討していく予定である。

## 参考文献

1. Martijn H. van der Ree et al. Cardiac radioablation—A systematic review. Heart Rhythm. 2020 Aug;17(8):1381-1392.
2. Shoji M. et al. Advantages and challenges for noninvasive atrial fibrillation ablation. J Interv Card Electrophysiol. 2020 Oct 26.

- 
- a. QST 病院 治療診断部
  - b. 量子医科学研究所 物理工学部
  - c. 量子医科学研究所 重粒子線治療研究部

# Child Pugh B, C を背景肝とする HCC に対する重粒子線治療の治療成績と毒性の評価 Evaluation of therapeutic outcome and toxicity of carbon-ion radiotherapy for HCC with Child Pugh B, C liver (21L128)

廣嶋悠一<sup>a</sup>、若月優<sup>a</sup>、牧島弘和<sup>b</sup>、金子崇<sup>c</sup>

Y. Hiroshima<sup>a</sup>, M. Wakatsuki<sup>a</sup>, H. Makishima<sup>b</sup> and T. Kaneko<sup>c</sup>

## **Abstract**

### **Purpose/ Objective**

The purpose of this study is to evaluate the clinical efficacy of carbon-ion radiotherapy (CIRT) for hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with group B in the Child-Pugh (CP) classification.

### **Material/ Methods**

Fifty-eight patients and 69 regions with HCC were eligible for the study. CP score was 7/8/9 in 42/13/3 patients.

### **Results**

CIRT has been completed as planned for all patients. The 2-year rates of overall survival (OS), progression-free survival and local recurrence-free rates were 46.0%, 6.9%, 96.4%, respectively. During the observation period, hepatic Grade 3 adverse event of CTCAE was observed in one patient in the acute phase and two patients in the late. No Grade 4 or higher adverse events were observed. The CP score worsened after CIRT from CP score B to C were in 1.7% of patients in the acute phase and 5.2% in the late. In univariate analysis, there was a significant difference in CP score before CIRT in OS ( $p=0.008$ ). Regarding the influence of the worsening of CP score after CIRT on OS, worsening in the late phase had significant influence on OS ( $p<0.001$ ).

### **Conclusion**

CIRT can be safe and effective for HCC even with poor hepatic function.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

HCC is the most frequent malignant tumor of the liver and ranks fifth among all malignant tumors in Japan in terms of deaths (1). It is known that HCC often develops from cirrhosis with a background of hepatitis B/C, alcoholic hepatitis, NASH, and autoimmune hepatitis, and as such in patients with impaired liver function, progression of HCC is the leading cause of death (2). Although hepatic resection is the most effective treatment for cure, many patients are unable to undergo surgery for medical and anatomical reasons. In Japan, radiofrequency ablation (RFA) and trans-arterial chemoembolization (TACE) have been used as local therapies in addition to surgery, but both require good liver function (3).

The Child Pugh (CP) score has been widely used to evaluate liver function (4-6), and is characterized by its simplicity in evaluating five items: bilirubin, albumin, prothrombin time, ascites, and hepatic encephalopathy. "A" is for minor liver failure, "C" is for severe liver failure, and "B" is in between.

According to the Japanese guidelines for the treatment of liver cancer, some patients with CP A and B are

indicated for local treatment such as surgery, while those with CP C are recommended to undergo liver transplantation (3). On the other hand, the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage has a similar assessment: CP B patients have a wide range of hepatic reserve, and it is important to have a wide range of options according to the patient's condition.

In recent years, as stereotactic body radiotherapy, a form of high-precision radiation therapy, has become more popular, it is often used when the location of the lesion or the patient's condition precludes standard local treatment. However, most of the reports are for CP A and small HCCs, and there are scattered reports of severe treatment-related adverse events in SBRT for CP B, as well as reports of lowering the total dose according to tumor volume, making safe treatment difficult depending on the size of the lesion and the volume of remaining normal liver. (7, 8). Similarly, local treatments such as TACE and RFA have been shown to be highly toxic in patients with CP B, limiting the treatment options for HCC patients with CP B (9).

We believe that carbon-ion radiotherapy (CIRT) with its superior dose distribution has the potential to safely treat HCC even in advanced liver failure, and we have been treating HCC patients with CP B with CIRT at our hospital. The purpose of this study is to review CIRT given to HCC patients in such conditions, to evaluate the therapeutic efficacy and toxicity, and to explore the possibility of expanding the indications for treatment.

## 2. 昨年度までに得られている結果

Since this is the first year of this study, there are no applicable results.

## 3. 今年度の研究内容

This year, the first step was to identify the subjects that fit the objectives of the study in a backward-looking manner. We did not analyze CP B and C at the same time, but started with CP B, for which there are few treatment options.

Fifty-eight patients and 69 regions with HCC who received CIRT at our hospital from May 2000 to March 2020 were eligible for the study. Their median age was 71 years (range, 49-84), the number of men and women was 36 and 22, and performance status were 0/1/2 in 43/12/3 patients, respectively. The number of patients with a history of HBV/HCV was 7/33, respectively, the median of tumor diameter was 3.2 cm (range, 0.7-13.5 cm), and vascular invasion was observed in 13 cases. CP score was 7/8/9 in 42/13/3 patients, and ALBI score was 1/2a/2b/3 in 1/7/46/4 patients, respectively. The median follow-up period was 20.5 months (range, 2.3-108 months). Dose fractions were 45Gy (RBE)/2fraction (fr)



in 9 cases, 48Gy (RBE)/2fr in 24, 52.8Gy (RBE)/4fr in 27, and 60Gy (RBE)/4fr in 9, respectively.

We evaluated the outcomes and toxicity of CIRT in this population.

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

CIRT has been completed as planned for all patients. Until now, 45 patients died, and 43 patients had recurrences including locoregional ones and/or distant metastasis. The 1- and 2- year rates of overall survival (OS), progression-free survival and local recurrence-free rates were 80.4%/46.0%, 38.6%/6.9%, 96.4%/96.4%, respectively.

During the observation period, hepatic Grade 3 adverse event of CTCAE was observed in one patient in the acute phase and two patients in the late. No Grade 4 or higher adverse events were observed.

The CP score worsened after CIRT in 24.1% of patients in the acute phase and 39.7% in the late phase, but worsened from CP score B to C in 1.7% of patients in the acute phase and 5.2% in the late phase.

In univariate analysis, there was a significant difference in CP score before CIRT in OS ( $p=0.008$ ). Regarding the influence of the worsening of CP score after CIRT on OS, worsening in the acute phase tended to deteriorate OS but difference was not significant ( $p=0.157$ ), while that in the late phase had significant influence on OS ( $p<0.001$ ).

In conclusion, CIRT can be safe and effective for HCC even with poor hepatic function.

#### 5. 参考文献

- (1) Cancer Registry and Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (Vital Statistics of Japan). 2021.
- (2) Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127:S35-50.
- (3) Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, Takayama T, Kubo S, Shimada M, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatology Research*. 2019;49:1109-13.
- (4) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:646-9.
- (5) Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
- (6) D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217-31.
- (7) Jackson WC, Tang M, Maurino C, Mendiratta-Lala M, Parikh ND, Matuszak MM, et al. Individualized Adaptive Radiation Therapy Allows for Safe Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Child-Turcotte-Pugh B Liver Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109:212-9.
- (8) Culleton S, Jiang H, Haddad CR, Kim J, Brierley J,

Brade A, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*. 2014;111:412-7.

- (9) Granito A, Bolondi L. Non-transplant therapies for patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh-Turcotte class B cirrhosis. *The Lancet Oncology*. 2017;18:e101-e12.

---

<sup>a</sup> QST 病院 治療診断部治療課

<sup>b</sup> 筑波大学附属病院放射線腫瘍科

<sup>c</sup> 山形大学附属病院放射線治療科





生 物 班

Biology



## 免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線照射の併用の最適化

### Optimization of combined therapy with carbon ion irradiation and immune checkpoint blockade

(19J114)

高橋 豊<sup>a</sup>、皆巳和賢<sup>a</sup>、勝木翔平<sup>a</sup>、山本純也<sup>a</sup>、武中渉<sup>a</sup>、

下川卓志<sup>b</sup>、小川和彦<sup>c</sup>、小泉雅彦<sup>a</sup>

Y. Takahashi<sup>a</sup>, K. Minami<sup>a</sup>, S. Katsuki<sup>a</sup>, Junya Yamamoto<sup>a</sup>, Wataru Takenaka<sup>a</sup>,  
T. Shimokawa<sup>b</sup>, K. Ogawa<sup>c</sup>, M. Koizumi<sup>a</sup>

#### Abstract

Recently, the abscopal effect has been extensively investigated. We reported that both X-ray and carbon ion irradiation combined with the dual immune checkpoint blockade (Anti PD-L1 (P1) and anti-CTLA-4 (C4) antibodies) induced the abscopal effect with high probability in murine osteosarcoma model. We have also revealed that even single immune checkpoint blockade, C4, with carbon ion irradiation at lower dose was still effective for both local and abscopal sites for a mouse osteosarcoma model. In this year, we examined the combined effect of carbon ion irradiation at various dose and fractionation with C4 therapy on local and abscopal effects and immune microenvironment changes in a pancreas ductal carcinoma (PDAC) mouse model. Our results revealed that addition of high dose local carbon ion irradiation to C4 enhanced local and abscopal responses with increased cytotoxic T cells and reduced regulatory T cells in both irradiated and abscopal tumors, regardless of fractionation in the carbon ion beam delivery. Furthermore, unlike to photon beam, even lower dose of carbon ion irradiation with C4 seems still effective to enhance abscopal response. We will further investigate the details in PDAC mouse model.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療では極めて稀ではあるが、古くから局所効果が得られるのみならず、照射野外の腫瘍の縮退（アブスコパル効果）がみられることが報告されていた。近年、本来、免疫の暴走を抑制す分子である PD-L1 (P1)や CTLA-4 (C4)などの免疫チェックポイント分子を阻害する免疫チェックポイント阻害剤 (ICI)と放射線の併用により、アブスコパル効果が高率に誘発されることが報告されている。

私たちがこれまでに X 線抵抗性である骨肉腫に着目し、2 種類の免疫チェックポイント阻害剤 (P1C4)と 10 Gy の X 線の局所照射、またはコロニーアッセイでそれと同等の生存率を与える炭素線 5.3 Gy 照射との併用により、高率にアブスコパル効果が得られ、転移の抑制、生存率の延長が得られることを見出した (Takahashi Y et al. PLoS One 12 (12), 2017, Takahashi et al. Oncotarget 2019)。

最近、1 回大線量の局所照射ではアブスコパル効果は得られないが、寡分割照射により高率に得ら

れることが報告されており、そのメカニズムとして Type I interferon 経路の関与が示唆されている。私たちがそこに注目し、X 線及び炭素線を用いて研究を行ってきた。その結果、マウス骨肉腫細胞に 5.3 Gy 照射後の INF- $\beta$  の遺伝子発現の上昇、および培養上澄中への放出が増加している結果が得られた。一方で、INF- $\beta$  の放出は X 線 10 Gy では起こらず、16 Gy または 8 Gy x 3 fx まで線量増加をした場合にのみ誘導された (Takenaka W, Takahashi Y et al. Cancers 2020)。これらの免疫応答をエンドポイントとした場合、コロニーアッセイの RBE と異なる結果となっていることが明らかになった。

さらに、動物実験により、10 Gy の X 線照射と C4 の併用では局所効果、アブスコパル効果ともに効果が希薄であったのに対し、炭素線 5.3 Gy と C4 の併用では強い局所効果とアブスコパル効果が得られた。他方、X 線では 16 Gy または 8 Gy x 3fx まで線量増加が必要であった (Takenaka W, Takahashi Y et al. Cancers 2020)。さらに、腫瘍内の免疫細胞の解析により、炭素線 5.3 Gy と C4 を併用することにより、C4 単独群と比較して持続的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導がみらること、C4 単独では腫瘍免疫の抑制に作用する制御性 T 細胞 (Treg) の抑制効果は一時的であるのに対し、併用療法は持続的な Treg の抑制効果が得られることが示唆される結果が得られている。非照射腫瘍に対しては有意な変化なかったが、CTL が併用群でのみ増加している傾向があった。

#### 2. 今年度の照射実験

今年度は、難治性腫瘍である膵管癌細胞 (Pan02) を C57BL/6 マウスの両脚皮下に移植し、片脚に照射するモデルを用い、これまでに行ってきた骨肉腫と同様の実験を行った。今年度は単回照射と寡分割照射の影響の相違を解明するために、3 日連続照射のマシントイムを前期、後期 1 回ずつ頂いた。その中で、細胞照射実験及び動物照射実験を行った。

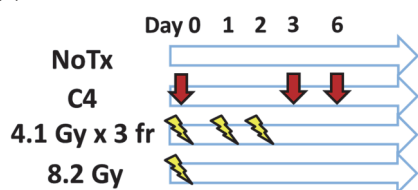
いずれも 290MeV 炭素線を用い、SOBP 中心に細胞、またはマウスの腫瘍前面を配置して照射した。私たちは Pan02 細胞を用いた光子線実験において、コロニーアッセイで 0.5% の生存率を与える線量である 16 Gy 並びに  $\alpha/\beta$  を 10 とした場合の生物学的に等価な寡分割照射線量である 8 Gy x 3fx を用いてきた。そのため、炭素線でも SOBP 中心でコロニーア

ッセイを行い、0.5%の生存率を与える炭素線線量を算出した。その結果、当該線量は8.2 Gyであり、RBEは1.96であることを確認した。この値から、光子線の8 Gy x 3 fx と等価な炭素線線量は4.1 Gy x 3 fx と見積もった。

以上の細胞実験の結果を踏まえ、図1(a)に示す無治療及び単独治療群で動物照射実験を行い、局所照射腫瘍及びアブスコパル腫瘍体積の経時変化を解析した。また、C4を併用した群でも同様の解析を行った(図1(b))。

また、無治療群及びC4群ではDay 9、併用療法群に対して最終治療から6日後のDay 11日に照射腫瘍およびアブスコパル腫瘍を摘出し、コラゲナーゼ処理後にflow cytometryでCTL及びTregの解析をおこなった。

(a)



(b)

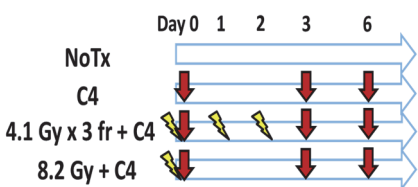


図 1. 照射腫瘍および非照射腫瘍の免疫環境の変化の実験スキーム。(a)単独療法実験。(b)併用療法実験。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

今年度の実験により、以下のことを示唆する結果を得た。

(1) C4と炭素線8.2 Gyまたは4.1 Gy x 3fxとの併用により、著明な局所効果が得られるだけでなく、アブスコパル効果もみられた。興味深いことに、寡分割照射では、より強力な局所効果が得られた。アブスコパル効果は単回照射、寡分割照射ともに同程度であった。

(2) 光子線と同様に、単回及び寡分割照射の炭素線照射単独でも、CTLが照射腫瘍、アブスコパル腫瘍療法で誘導された。一方、光子線と異なり、照射によるTregの誘導はみられず、CTLA-4抗体を加えることで発現量がさらに減少した。

以上より、炭素イオン線とC4の併用療法は腫瘍部分におけるCTLとTregの免疫微小環境の点で抗腫瘍効果の上乗せ効果をもたらす可能性が示唆された。

一方で、同時期に行っていた光子線の実験において、10 GyとC4の併用でアブスコパル効果が得られないことが確認された。また、炭素線8.2 Gy + C4では光子線16 Gy + C4と比較して有意に炭素線の生存

が延長した解析結果も得られた。以上より、炭素線では、より低い線量でもアブスコパル効果が得られる可能性があるとして仮説を立てた。限られたマシンタイムとリソースのため、まずは線量を半分に減らした寡分割照射2.1 Gy x 3 fxを用いて、同様の実験を行った。

その結果、2.1 Gy + C4でも有意な局所効果とアブスコパル効果がみられ、CTLの増加がみられた。

これまで得られている局所効果及びアブスコパル効果の要約を表1に、免疫微小環境の変化の要約を表2に示す。X線と炭素線は、遺伝子発現やタンパク発現が異なることが多くの文献で報告されているが、免疫応答においても影響が異なる可能性がある。

さらなるメカニズムの解明が必要である。また、線量を減らした実験は予備実験段階であることから、来年度のマシンタイムにて再現性の確認、免疫微小環境に着目した研究を行う予定である。また、腫瘍細胞だけでなく、腫瘍に浸潤しているリンパ球に着目した遺伝子解析も行うことを検討している。

現在、本研究をより臨床に近づけるために、骨肉腫及び膵管癌の同所移植マウスモデルの研究に着手している。本研究は光子線での先1~2年をかけて行う予定であるが、データが揃ってきたら炭素線での研究も行いたいと考えている。

表 1. これまでに得られている膵管癌マウスモデルにおける局所及びアブスコパル効果の解析結果の概要。

	治療群	局所効果	アブスコパル効果
光子線	NoTx	×	×
	C4	×	×
	10 Gy + C4	○	×
	16 Gy + C4	◎	○
	8 Gy x 3fx + C4	○	○
炭素線	2.1 Gy x 3 + C4	○	○
	4.1 Gy x 3 + C4	◎	○
	8.2 Gy + C4	○	○

表 2. これまでに得られている膵管癌マウスモデルにおける局所及びアブスコパル腫瘍における免疫細胞の局在の変化の概要。

	Photon	C-ion	Photon + C4	C-ion + C4
CTL	↑	↑	↑	↑
Treg	↑	→	↓	↓

a. 大阪大学大学院医学系研究科 生体物理工学講座

b. 放医研 重粒子線治療

c. 大阪大学大学院医学系研究科 放射線治療学教室

(21J126): Carbon-based Coulomb nanoradiator treatment on brain tumor infiltration and metastatic brain

Seungjun Seo,<sup>a</sup> Ji-In Oh,<sup>a</sup> Younshick Choi,<sup>a</sup> Jong-Ki Kim,<sup>a</sup> Alexander Zaboronik,<sup>b</sup> Toshiaki Kokubo<sup>c</sup> and Tsuyoshi Hamano<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Catholic University of Daegu, School of Medicine, Korea, <sup>b</sup>Tsukuba University, Neurosurgery, <sup>c</sup>HIMAC, NIRS, Chiba, Japan

**Abstract**

Comparison study aims to investigate the differential Coulomb nanoradiator effect (CNR) between proton and Carbon ion due to potent larger Coulomb interaction cross-section with given nanoparticles from heavy ion. In this year, Therapeutic efficacy of CNR effect was supposed to be measured with F98 rat glioma model given BBB crossing and glioma targeting ApoB@AuNP sensitized by Carbon beam with a pristine Bragg peak and compared with the results of 100 MeV proton irradiation in range of 1-10 Gy. Although Carbon experiment was not performed due to Covid pandemic, the proton result was published in a Journal. Proton sensitization treated the TME and bulk tumor volume with enhanced therapeutic efficacy by 67-75% compared to that with protons alone. Immunohistochemistry demonstrated efficient treatment of endothelial cell proliferation and migratory tumor cells of invasive microvessels in the TME with saving normal tissues.

**1. Background and objectives of the experiment**

In our prior study of carbon ion stimulation (CS) on F98 rat glioma model, we found 8 Gy-traversing carbon ion beam produced limited therapeutic efficacy on the control of TME due to unregulated tumor volume of main mass by CS alone even under injection of 100 mg ApoB@AuNP. In this study, a single pristine BP should be placed inside main mass in three-port irradiation manner to control main mass in conjunction with Coulomb stimulation effect on TME together as depicted in Figure 1 in which tumor imaging with MRI prior to Carbon irradiation is required.

**2. Activities and Results of 2021**

Herein, we like to present results of proton study under unavailable Carbon experiment at HIMAC last year for the purpose of comparison study (1).

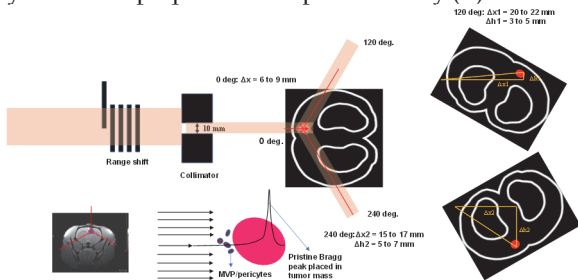


Fig 1. 3-port proton beam irradiation using absorptive pristine Bragg peak that was placed inside tumor mass. In each direction 4 Gy of BP dose was irradiated.

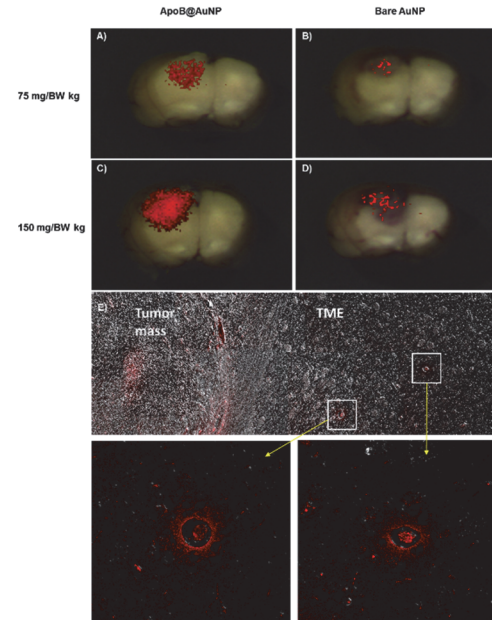


Fig 2. Fluorescence imaging of ex vivo brain haploids in which ApoB@AuNP-Cy5 (A, C) or bare gold NPs (B, D) were given intravenously prior to sacrifice and extraction. Observation of the red fluorescence of ApoB@AuNP-Cy5 in endothelial cell proliferation or perivascular tumor cell migration in the TME at 24 hours post intravenous injection of NPs (E). (F, G) Expanded view of (E).

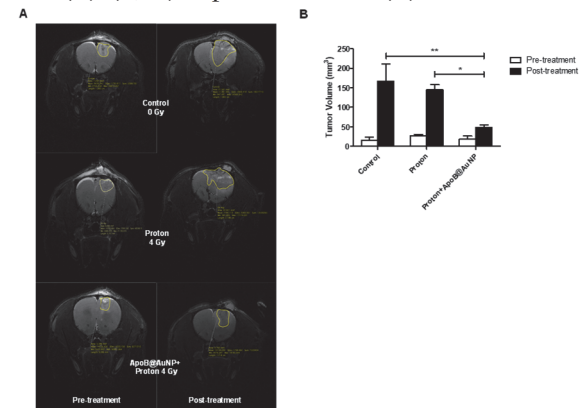


Fig 3. Tumor volumes of all experimental rat groups were measured by longitudinal MRI imaging. Proton-sensitized treatment showed a controlled tumor volume with a 67% relative reduction compared to that with protons alone.



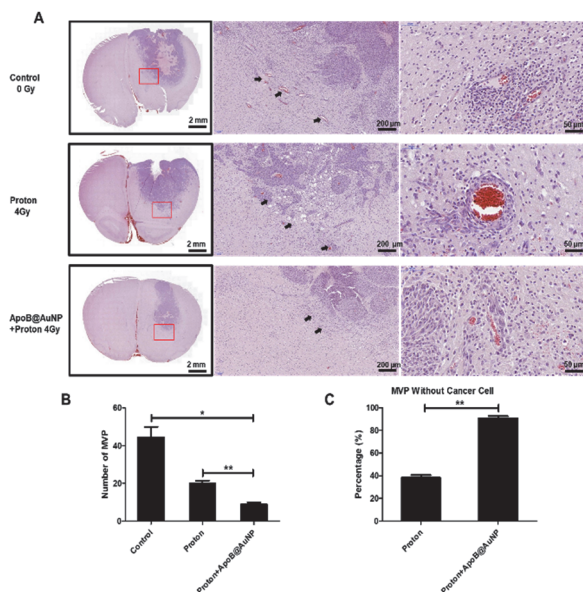


Fig 4. Histology (A) and counting (B, C) of neoplastic angiogenic tumor invasion in various experimental groups showed a relatively large reduction in microvascular proliferation or perivascular tumor cell migration in the combined treatment group where endothelial cell proliferation or pericyte tumor cells were absent compared to that with protons alone and the untreated control group.

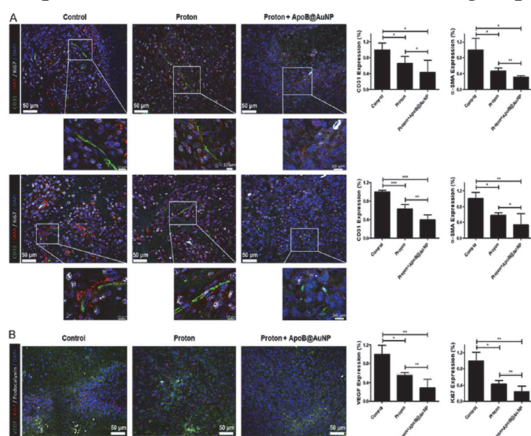


Figure 5. Immunofluorescence data (staining with CD31, SMA, Ki67, and VEGF) showing enhanced reduction of both tumor mass and neoplastic TME with angiogenic invasion such as endothelial cell proliferation and pericytes invasion by combined proton treatment with TME-targeted gold NP. (A) Immunofluorescence staining of CD31 (green) and  $\alpha$ SMA (red) cells from control mice, proton treated or proton + ApoB@AuNP treated mice. (A, upper: tumor mass, A, lower: neoplastic TME with angiogenic invasion), Scale bar =50  $\mu$ m. Quantification of an average of five fields with high appear CD31+  $\alpha$ SMA+ cells per field (magnification, 200 $\times$ , n>5). For graphs, error bars indicate  $\pm$  SD. \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001. (B) Immunofluorescence staining of VEGF (green) and Ki67 (red) cells from control mice, proton treated or

proton + ApoB@AuNP treated mice. (A, upper: tumor mass, A, lower: neoplastic TME with angiogenic invasion), Scale bar =50  $\mu$ m. Quantification of an average of five fields with high appear VEGF+ Ki67+ cells per field (magnification, 200 $\times$ , n>5). For graphs, error bars indicate  $\pm$  SD. \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001.

In this work we measured therapeutic effect of Au-nanoradiator using 3-port irradiation of absorptive pristine BP 100 MeV proton beam on TME and main mass of glioma in F98 rat model where Treated rats were sacrificed 5 days after treatment.

The results were summarized in Figs. 2-5 showing remaining tumor volume and MVP even treatment by 4 Gy. Taken together, LDLR-ligand peptide-conjugated gold nanoparticles crossed the BBB and showed preferential uptake by microvascular endothelial cell proliferation and pericyte invasion of the TME. Proton-sensitized treatment with ApoB@AuNPs markedly reduced the neoplastic TME and tumor volume compared to that with protons alone.

### 3. Future Plan

We have plan to repeat this experiment with Carbon based irradiation under iv injection of tumor-targeting BBB-crossing ApoB@AuNP into mouse model in 2022 HIMAC machine time. Precision is important factor for therapeutic efficacy, thereby, MRI imaging is prerequisite to place Bragg peak inside tumor volume.

### List of Publications

1) Seungjun Seo, Eun Ho Kim, Won-Seok Chang, Won-Seok Lee, Ki-Hwan Kim, Jong-Ki Kim,\* Enhanced proton treatment with a LDLR-ligand peptide-conjugated gold nanoparticles targeting the tumor microenvironment in an infiltrative brain tumor model. Am J Cancer Res 2022;12(1):198-209.



## 炭素線照射による腫瘍免疫応答の解析

### Analysis of cellular and humoral immune responses after heavy ion therapy

(19J134)

中島 菜花子<sup>a</sup>、下川 卓志<sup>a</sup>、足助 一真<sup>a,b</sup>、武島 嗣英<sup>a</sup>、王 洋<sup>a</sup>、長谷川 純崇<sup>a</sup>

NI. NAKAJIMA, T. SHIMOKAWA, T. TAKESHIMA, K. ASHISUKE, Y. WANG, T. HASEGAWA

#### Abstract

1. In a previous study, we found that heavy ion beams induce the anti-tumor immune response, increase the expression of target molecules of immunotherapy, increase the amount of cytokines in cancer-carrying mice by carbon irradiation, and CTL after heavy ion beam irradiation. It was clarified that the tumor suppressor effect by the increase. In this study, we analyzed the effect of carbon beams on the non-irradiated tumor suppressive effect of tumor immunity, or abscopal effect. As a result of irradiating only one side of the tumor transplanted into both lower limbs of mice with carbon beam (SOBP center), the growth inhibitory effect of non-irradiated tumor and lung metastasis was significantly observed in the combination of carbon beam and immune checkpoint inhibitor. These results indicate that carbon beams induce the abscopal effect by causing the DNA damage response of tumor cells, causing tumor cells to express CTL activators and activate remote tumor immunity by cytokines.

#### 2. 研究の目的とバックグラウンド

第4のがん治療法とされている免疫療法は、放射線治療との併用に適していると考えられている。放射線応答によって腫瘍免疫が修飾される一方で、腫瘍免疫が放射線の生物効果をも高める相乗効果が期待さ

れるためである。放射線は腫瘍細胞にDNA損傷を引き起こし、DNA損傷応答経路を活性化させる。DNA損傷応答により腫瘍細胞は細胞死に誘導され、細胞内の免疫関連因子が細胞外に放出されることで、腫瘍免疫が活性化される。加えて、DNA損傷応答経路は、腫瘍細胞の細胞膜表面に発現する免疫因子の遺伝子発現を高め、腫瘍の免疫原性を高める。活性化された腫瘍免疫により転移抑制効果・アブスコパル効果が起こり、さらに放射線の制癌効果が増強される。高LET放射線である重粒子線照射は、同線量の低LET放射線（X線等）と比較して、高い効率で細胞死を引き起こすことと、DNA損傷末端が複雑な傷を形成するためにDNA損傷応答シグナルのレベルが高い。そのため、高LETの重粒子線はより効果的に腫瘍免疫の賦活化効果があると期待される。一方で臨床治療においては重粒子線と免疫療法との併用が検討されているが、治療プロトコルの基盤となる実験データが未だ十分でない。

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

#### 3. 昨年度までに得られている結果

- ・がん細胞に発現する免疫賦活因子が炭素線照射によって発現増加を認めた。
- ・免疫療法の標的分子であるPD-L1は、炭素線照射によってがん細胞において優位に発現上昇した。正常細胞では増加は認められなかった。
- ・CTL依存性の腫瘍増殖抑制効果は、炭素線照

射後に CTL 依存性が増加する傾向があった。

・担癌マウスに炭素線を照射すると、CTL を賦活化するサイトカイン IFN- $\gamma$  の血中量の増加を認めた。

#### 4. 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

##### ・細胞実験

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

##### ・担癌モデルマウス実験

マウス C3H に骨肉腫細胞株 LM8 を両下肢に移植し、片側下肢のみ炭素イオン線(290 MeV/n、SOBP 6cm)を照射した。両下肢の腫瘍径および、肺転移を観察し、遠隔腫瘍への炭素線の効果：アブスコパル効果を評価した。

#### 今年度の研究成果と解析結果

5. 昨年度までの結果から、炭素線による腫瘍免疫の賦活化が期待されたため、腫瘍免疫による非照射腫瘍抑制効果すなわちアブスコパル効果における炭素線の影響を解析した。マウス両下肢に移植した腫瘍の片側のみ炭素線(SOBP 中心)を照射した結果、炭素線と免疫チェックポイント阻害剤の併用に、非照射腫瘍と肺転移の増殖抑制効果が有意に認められた。これらの結果から、炭素線は、腫瘍細胞の DNA 損傷応答を引き起こすことで、腫瘍細胞が免疫細胞(CTL)の賦活化因子を発現し、さらにサイトカインによって、遠隔の腫瘍免疫をも活性化することにより、アブスコパル効果を誘導していることが示された。

---

所属

a: QST 量子生命・医学部門量子医科学研究  
所

b:東邦大学理学部

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

Ji-In Oh,<sup>a</sup> Younshick Choi,<sup>a</sup> Won-Seok Chang,<sup>a</sup> Eun-Ho Kim,<sup>a</sup> Jong-Ki Kim,<sup>a\*</sup> Alexander Zaboronik,<sup>b</sup> Toshiaki Kokubo<sup>c</sup> and Tsuyoshi Hamano<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Catholic University of Daegu, School of Medicine, Korea, <sup>b</sup>Tsukuba University, Neurosurgery, <sup>c</sup>HIMAC, NIRS, Chiba, Japan

## Abstract

Carbon ion or proton transmission beam stimulation therapy (CS or PS) with 2-4 Gy was performed on either early-onset AD transgenic mice (5XFAD; 11 weeks) or SH-SY5Y neuronal cells, respectively, that were incubated with either A $\beta$  or LPS. Measurement of either A $\beta$ -plaque in treated mice and release of ferrous iron in treated cell was compared with untreated control mice or that of cell-alone control, respectively. 10-25% increase in A $\beta$  reduction was obtained in a dose-dependent manner from CS-treated mice compared with untreated mice. A remarkable enhancement (3-4 factors) of iron release from A $\beta$ - or LPS-treated cells compared with the control ( $p < 0.01$ ), suggesting that LPS may induce A $\beta$  induction as cellular response and iron release from intracellular ferritin via interacting with A $\beta$ .

## 1. Background and objectives of the experiment

High-energy ion transmission beam-irradiated high-Z nanoparticles produce site-specific enhancement of low energy electron/fluorescent X-ray emission via both Auger cascades and interatomic/intermolecular Coulomb de-excitation paths (ICD), referred to Coulomb nanoradiator effect (CNR), resulting in therapeutic effect only at the nanoparticle-uptake target site. Previously we reported the therapeutic efficacy on amyloid plaque existing as protein aggregation binding with iron oxide nanoparticles in transgenic AD mouse model and in vitro fibril model using 1-4 Gy 100 MeV traversing proton beam which produced CNR effect on redox-toxic amyloid magnetite, resulted in conversion of ferrous iron into ferric iron and degradation of amyloid protein matrix that were cleared out kinetically after treatment (1). This discovery set up a novel therapeutic target and non-pharmaceutical approach in AD treatment. Since carbon ion beam would produce similar effect on iron oxide nanoparticles and generated better ROS yield within 1-5 Gy irradiation in our prior study at HIMAC compared to proton irradiation (2017-2018), here we try to investigate Carbon-ion stimulatory efficacy on amyloid plaque in transgenic AD mouse using Congo red staining. In early trial, we investigate the enhanced cytotoxic effect in LPS or A $\beta$ - neuronal cell and subsequently under Carbon Coulomb nanoradiator. We investigated potential A $\beta$ -induced iron release from LPS or A $\beta$ - neuronal

cell using Turnbull staining.

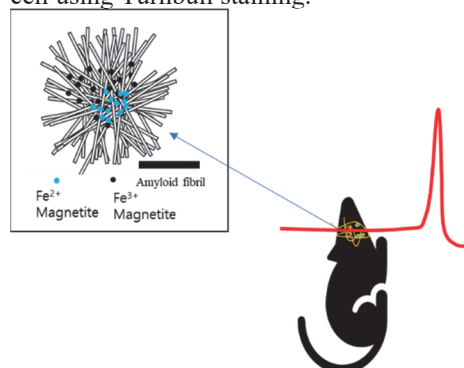


Fig 1. Schematic diagram of Carbon ion transmission beam stimulation on transgenic AD mouse where Bragg peak (red colored) is formed after traversed whole brain.

## 2. Activities and Results of 2021

In this work we produced 5xFAD mice (hetero) by breeding method, mating a 5xFAD, Tg6799 mouse containing egg with B6SJL.F1. 12 mice were obtained, and assigned as three experimental group for each WT and heterozygous 5xFAD Tg AD mice cohort: untreated, 2-Gy CS, 4-Gy-CS.

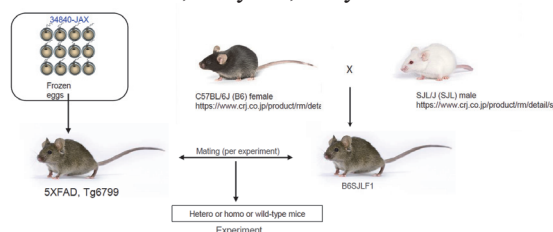


Fig 2. Experimental scheme for Carbon stimulation (HIS) on LPS or A $\beta$ -treated cells.

Age of the mice was 11 weeks at the time of CS irradiation. 400 MeV Carbon beam was irradiated at HIMAC. For proton experiment, 100 MeV PS was performed on SH-SY5Y neuroblastoma cell that was pretreated with A $\beta$  or LPS at Proton Research Center at Kyungju, Korea. Iron release was assayed on CS-treated SH-SY5Y cells using Turnbull staining.

Results showed two-fold large number of amyloid plaques in untreated 5xFAD compared with untreated WT, 40% reduction of amyloid plaque in 4-Gy treated 5xFAD compared with untreated control. However, insignificant variation in WT cohort after CS was observed, presumably due to insufficient presence of magnetite-binding plaque in age-matched

WT brain.

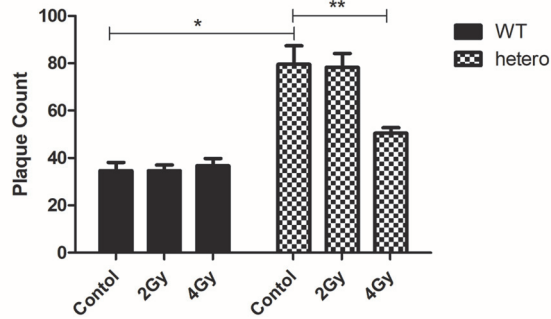


Fig 3. Results of Congo red analysis for amyloid plaque in CS-treated heterozygous 5xFAD and WT. \*:  $p=0.0002$ , \*\*:  $p=0.0105$ .

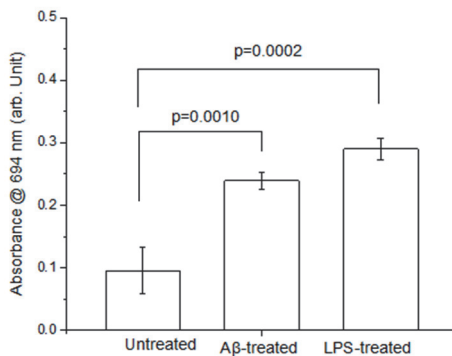


Fig 4. Optical measurement for Turnbull analysis of PS-treated cellular samples arrays.

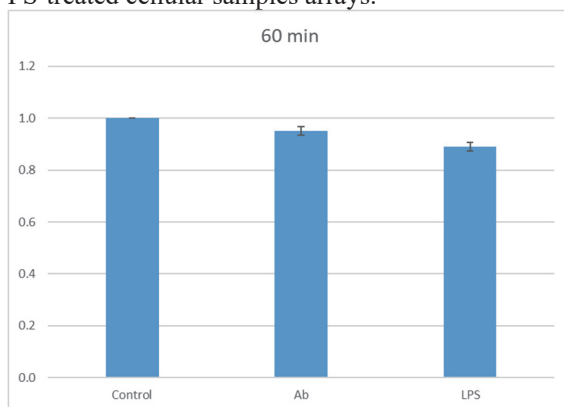


Fig.5 Results of MTS analysis showing that incubation with either Ab or LPS produced more cytotoxicity compared with cell-alone control under CS.

In this Carbon stimulatory treatment with single dose of 1 Gy, we observed statistically significant more damage on Ab-incubated or LPS-incubated cells than control under HIS in 10-15 %. This result suggests that LPS induce cellular response, leading to iron

release from ferritin via A $\beta$ -overexpression, which was presumably larger than A $\beta$ -entrance into cell by incubation. Since A $\beta$  was known to interact directly with ferritin in solution and induce magnetite release, this result demonstrates potential magnetite release in cellular ferritin that interact with A $\beta$ . In addition, the result suggests that A $\beta$ -induction would be primary cellular response to LPS treatment, eventually leading to iron release from ferritin.

### 3. Future Plan

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

### List of Publications

1. Seung-Jun Seo,<sup>1</sup>Won-Seok Chang,<sup>1</sup> Jae-Geun Jeon, Younshick Choi, EunHo Kim and Jong-Ki Kim,\* Proton Stimulation Targeting Plaque Magnetite Reduces Amyloid- $\beta$  Plaque and Iron Redox Toxicity and Improves Memory in an Alzheimer's Disease Mouse Model. Journal of Alzheimer's Disease 84 (2021) 377–392.

# BRCA 遺伝子変異乳癌の PARP 阻害剤および放射線併用時の感受性に関する研究

Combining carbon-ion irradiation and PARP inhibitor, Olaparib efficiently kills

BRCA1 mutated Triple-negative breast cancer cells

(20J142)

河西美貴 a、藤田真由美 b、唐澤久美子 a  
M.Kawanishi, M.Fujita, K.Karasawa

## Abstract

Triple negative breast cancer (TNBC) has a poor prognosis and limited therapeutic options; PARP inhibitors are one promising treatment for BRCA-mutant TNBC. In addition, carbon ion beam therapy is known to effectively induce DNA damage and is becoming an increasingly popular form of cancer radiation therapy. The X-ray sensitivity of HCC1937 was increased under 25 nM olaparib treatment. MDA-MB-231 showed no effect of the combination. Immunohistological analysis showed that carbon-ion irradiation increased DSB induction compared to X-irradiation, suggesting that increased PARP activity may enhance the effect of olaparib. The results demonstrated that the This makes the combination of carbon-ion radiation therapy and PARP inhibitors a promising candidate for the treatment of BRCA-mutant TNBC.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

トリプルネガティブ乳がん (TNBC) は予後不良であり、治療手段が限られている。PARP 阻害剤は BRCA 変異型の TNBC に対する有望な治療法の一つである。また、炭素イオン線治療は効果的に DNA 損傷を誘発することが知られ、がん放射線治療として増加しつつある。BRCA1 野生型 (MDA-MB-231) および BRCA1 変異型 (HCC1937) の TNBC 細胞株を用い、PARP 阻害剤オラパリブと炭素イオン線、または X 線の併用の有用性を検討した。

## 2. 昨年度までに得られている結果

HCC1937 細胞に有効なオラパリブ濃度を特定し、この濃度のオラパリブを用いて X 線または炭素イオン照射時の MDA-MB-231 および HCC1937 の生存率を比較し、感受性の効果を検討した。25 nM のオラパリブ投与下で、X 線照射した HCC1937 の放射線感受性が向上した。炭素イオン線照射では、より低用量である 5 nM オラパリブ投与により HCC1937 の放射線感受性の増加を認めた。BRCA1 変異を持たない

MDA-MB-231 では、同様の効果は認められなかった。

## 3. 今年度の研究内容

$\gamma$  H2AX (DSB マーカー) 陽性細胞の数と発現量を免疫組織化学的に測定し、X 線照射と炭素イオン照射を比較し、炭素イオン照射の方が  $\gamma$  H2AX 陽性細胞の数が多かった。さらにこれらの細胞における PARP 活性をポリ ADP-リボースポリマー (PARP 活性のマーカー) の免疫組織化学染色により観察し、その発現量の差を求めた。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

免疫組織化学的解析の結果、X 線照射と炭素イオン照射で同程度の  $\gamma$  H2AX 陽性 HCC1937 細胞が誘導されたが、PARP 活性がより上昇した炭素イオン照射 HCC1937 では、X 線照射 HCC1937 と比較して  $\gamma$  H2AX 誘導レベルが高くなることが示された。炭素イオン照射時の HCC1937 の DSB 誘導量の増加は、DSB 修復経路を十分に活性化し、下流の PARP を活性化させると考えられる。その結果 PARP 阻害剤であるオラパリブの効果を高め、より低用量のオラパリブが炭素イオン照射による HCC1937 の細胞死において顕著な効果を発揮している可能性が示唆された。

本研究から、BRCA 変異型 TNBC である HCC1937 において、C-ion 照射は PARP を高発現させ、有意な DSB をもたらすことが実証された。したがって、PARP 阻害剤であるオラパリブは、BRCA 変異型 TNBC 治療、特に炭素イオン線治療のための放射線増感剤として有望な候補となると考える。

a Radiation Oncology, Tokyo Woman Medical University

b Basic Medical Science for Radiation Damages, National Institute of Radiological Sciences, National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology



# HeLa cell line loaded with metabolic radiosensitizer irradiated by helium ion Dual aspect of radioenhancer and free radical scavenger

(21J143)

R. Hirayama<sup>a</sup>, C. Le Sech<sup>b</sup>

## Abstract

The experiments performed at HIMAC in 2021 study the changes in the cell death rate of cervical cell lines HeLa when glucocorticoid – betamethasone  $\beta$ M or deoxyglucose DG - is added to the cells, subsequently irradiated by  $\text{He}^{2+}$  ions. In precedent studies we have reported that combination with molecules, or nano-particles, containing platinum, or gold atom, results in an increase of the cell death rate when irradiated by carbon ions [1], and references therein. The present work explores a different approach to induce a radiosensitization in cancerous cells. The choice of metabolic radiosensitizers -MRS- concern small molecules that can modulate the cell metabolism, like cell repairs of damages, energy - ATP production-. Experiments in 2019 -19B462- made with  $\beta$ M and DG see figure 1, as MRS, added to HeLa cells have demonstrated the role of such molecules under irradiation by carbon ions [2]. The analysis of the cell surviving fraction suggests that choice of lower LET particles should be also of special interest to augment the cell death induction [2, 3].

## 1 Purpose

The aim of the present work is to investigate the possibility to augment the cell death by decreasing the cell defences. We consider the role of  $\beta$ M and DG loaded in HeLa cells, subsequently irradiated by low LET ions  $\text{He}^{2+}$ .

## 2 Materials and methods

### Cell culture

Cervical cancer cell line HeLa were cultured in minimum essential medium Eagle (MEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and antibiotics (penicillin and streptomycin). Subconfluent cells were trypsinized, resuspended in the medium and aliquoted into flasks. Controls correspond to cells irradiated without any additional compound.

HeLa cells have been incubated before irradiation, for 6 hours, with  $\beta$ M 0.2 $\mu$ M or 6mM DG. No toxicity at the cell level was observed within these conditions.

### Irradiation at HIMAC

Irradiations of cells by  $\text{He}^{2+}$  ions 150 MeV/amu and LET set at  $\approx 2$  keV/ $\mu$ m were performed. For irradiation, the flasks were fixed in a sample holder, perpendicularly to the beam and irradiated under atmospheric conditions at room temperature. More details concerning the experimental conditions can

be found in [2] and references therein.

### Cell proliferation and colony-forming assay

After irradiation, cells were trypsinized and plated into 100 mm Petri dishes (Falcon 3002) at the density of 200 surviving cells per dish.

After 14 days incubation, the colonies were fixed with 10% formalin and stained with 1 % methylene blue. The colonies were counted and the surviving fraction at the different doses was calculated.

## 3 Results

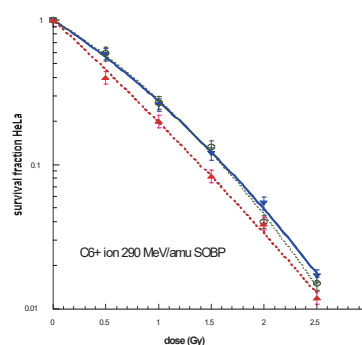


Figure 1 Surviving fraction versus dose of HeLa cell line irradiated by  $\text{C}^{6+}$  ions 290 MeV/amu SOB. Up triangle control, square DG, Triangle BM dotted line.

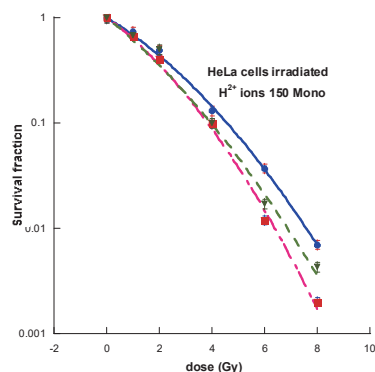


Figure 2 Surviving fraction versus dose of HeLa cell line irradiated by  $\text{He}^{2+}$  ions 150MeV/amu Mono beam. Circle control, square DG, Triangle BM

### Sensitization by $\beta$ M

The figure 1 above illustrates -previous experiments see 19B462- the enhancement of the cell death rate of HeLa in presence of  $\beta$ M irradiated at the Bragg peak (SOBP) LET  $\approx 100$  keV/ $\mu$ m by  $\text{C}^{6+}$  ions at 290 MeV/amu . The survival fractions  $\text{SF}_{10}$ , at 10% survival, are :



$$SF_{10\text{control}} = 1.63 \text{ Gy}$$

$$SF_{10\beta\text{M}} = 1.38 \text{ Gy}$$

The sensitive enhancement ratio SER is :

$$SER(C^{6+}) = SF_{10\text{control}} / SF_{10\beta\text{M}} = 1.18$$

In the figure 2 the presence of  $\beta\text{M}$  results also in a significant enhancement of the cell death rate when  $\text{He}^{2+}$  ions are involved, close to the precedent one :

$$SF_{10\text{control}} = 4.63 \text{ Gy}$$

$$SF_{10\beta\text{M}} = 3.80 \text{ Gy}$$

$$SER(\text{He}^{2+}) = 1.22$$

#### Sensitization by DG

Combination with DG and  $C^{6+}$  ions does not result in an enhancement of the cell death rate, illustrated in figure 1 and ref [2].

The figure 2 displays the results when DG is present in HeLa cells. Irradiation with  $\text{He}^{2+}$  induces a significant enhancement, contrary to the irradiation by  $C^{6+}$ . This difference is attributed to the lower concentration of free radicals  $\text{HO}^\circ$  induced by the  $\text{He}^{2+}$  ions compared to  $C^{6+}$  as explained below.

The enhancement of cell death rate is similar to the result presented above with  $\beta\text{M}$ . It should be remarked that the small concentration of  $\beta\text{M}$   $-0.2 \mu\text{M}$  compared to DG  $6 \text{ mM}$ - favoured radiosensitization by  $\beta\text{M}$  by decreasing the scavenging rate of  $\text{HO}^\circ$  by the added molecules.

#### 4 Discussion

Let us consider the linear quadratic survival law

$$N = N_0 \exp(-\alpha D - \beta D^2), \text{ D is the dose.}$$

A qualitative analysis of the results is proposed, restricted to the linear component  $\alpha$ .

The  $\alpha_c$  is the control constant. The survival law is written. :

$$\alpha_c = \delta[\text{HO}^\circ]_c + A$$

to separate the contributions of death cell induction mediated by the free radical, from those not mediated by free radicals -A-,  $\delta$  is a constant.

When DG is added the constant  $\alpha_{\text{DG}}$  read :

$$\alpha_{\text{DG}} = \delta[\text{HO}^\circ]' + A'$$

Where  $A'$  represents the total cell death induction by non mediated  $\text{HO}^\circ$ . When [DG] molecules are added the free radical concentration  $[\text{HO}^\circ]'$  becomes :

$$[\text{HO}^\circ]' = [\text{HO}^\circ]_c - K[\text{HO}^\circ]_c[\text{DG}]$$

to take into account the scavenging component of the added molecule  $-K[\text{HO}^\circ]_c[\text{DG}]$

The specific role of DG is  $\alpha_{\text{DG}} - \alpha_c$  :

$$\alpha_{\text{DG}} - \alpha_c = \delta([\text{HO}^\circ]' - [\text{HO}^\circ]_c) + \Delta A$$

with  $\Delta A = A' - A$ .  $\Delta A$  represents the specific contribution to the radiosensitization when MRS is added

$$\alpha_{\text{DG}} - \alpha_c = \Delta A - \delta K([\text{HO}^\circ]_c[\text{DG}])$$

DG behaves as a radioenhancer if  $\alpha_{\text{DG}} - \alpha_c > 0$ . When  $\alpha_{\text{DG}} - \alpha_c < 0$ , DG becomes a radioprotector. This illustrates the dual role of added extra molecules [3]. The latter situation is known to be favoured when high LET particles are used [2, 3].

#### 5 Projects

Experiments are planned in 2022 to study the effects of metabolic agents combined with irradiation at low LET values.

In order to confirm the present results with DG and  $\beta\text{M}$  as metabolic radiosensitizers, other experiments, are planned using  $\text{He}^{2+}$  at the entrance channel ( $2 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ). The cell line studied will be HeLa.

The ref [2] suggests that combination with two different MRS should be additive, contrary to the combination with radiosensitizers containing high-Z atom, due to the scavenging component of the extra free radicals produced by the added molecules. Experiments combining two MRS at different concentrations will be made to validate the above suggestion.

#### 6 Conclusion

The present study shows the interest to add metabolic molecules in cancerous cells, combined with irradiation by low LET particles, to augment the cell death rate.

Protocols combining low LET ionizing particles with MRS molecules should be more efficient than irradiation with high LET particles. Choice of such radiosensitizers is better when gamma rays, proton and helium are used.

The present molecules are commonly used in medical protocols and could be considered to augment the index of radiotherapy without large and expensive studies.

The augmented cell death rate with MRS is smaller than the enhancement reported previously using platinum salt [2] or high-Z nanoparticles [1], however it is significant and combination with different MRS should be even more efficient.

We hope that the present work, where common non-toxic particles are considered, open a new way to augment the radiosensitization of cancerous cell, for a therapeutic purpose, different from the well-known nanoparticles approach.

<sup>a</sup>QST (Japan)

<sup>b</sup>ISMO Paris-Saclay Université (France)

#### References

- [1] N. Usami, K. Kobayashi, Y. Furusawa and C. Le Sech, *Nanobiomaterials in Cancer Therapy* Chapter 14 Edited by A Grumezescu, Elsevier (2016)
- [2] N. Usami, R. Hirayama, K. Kobayashi, Y. Furusawa and C. Le Sech (2020), *International Journal of Radiation Biology*, 96(5):622-627.
- [3] Claude Le Sech, Ryoichi Hirayama (2020) *Free Radical Biology and Medicine*, 159:103-106.

# 口腔がん三次元 in vitro モデルを用いた放射線感受性評価システムの構築

## Development of evaluating system to assess radio-sensitivity using a 3D in vitro oral cancer model.

21J144

泉健次<sup>a</sup>, 井川和代<sup>b</sup>, 内藤絵里子<sup>a</sup>

K. Izumi<sup>a</sup>, K. Igawa<sup>b</sup>, E. Naito<sup>a</sup>

### Abstract

Many oral cancer patients receiving a conventional radiation therapy (RT) suffer from oral mucositis, which often causes RT cancellation. Recently, much attention has been paid to particle beam therapy such as proton or heavy ion that is generated at Heavy-ion medical accelerator in Chiba, because it has potential not only to improve cure rate of various types of cancer but also to reduce local side effects. To bring next generation radiotherapy for cancer patients, there is a need to develop a novel evaluating system to assess biological responses of both cancer tissues and the surrounding normal tissues altogether. Additionally, it is important to create a basic research tool for comparing the outcomes obtained from the conventional RT. Since a 2D cell culture format has limitations, it has been increasingly replaced with a three-dimensional (3D) culture system that mimics the in vivo environment and support a wider range of applications. We have been successful in developing 3D in vitro models of both oral cancer and normal oral mucosa, which appear to be useful to conduct our experimental design. In this project, we attempt to develop of evaluating system to analyze the biological effects of heavy ion therapy for the first time on 3D in vitro models of oral cancer and oral mucosa.

### (a) 研究の目的と背景

本研究の目的は、①口腔癌と正常口腔粘膜それぞれの3次元モデルをベースラインコントロールとして、それらを組み合わせた頭頸部癌の3D複合インビトロモデルを構築。②そのモデルに適応させ、ヒト臨床を想定したX線(XRT), 重粒子線(HIMAC), 中性子(BNCT)の初期照射線量、照射条件、プロトコルを作成。③XRT, HIMAC,

BNCTがモデルに与える生物学的影響に関する基礎データを収集し違いを把握。④放射線による癌局所制御の鍵となる因子を探索・解明しながら、3Dインビトロモデルを用いた本システムの改良を進める。

以上のステップを踏むことで、異なった外部照射の特徴と治療効果と同じ土俵で検討・議論できる評価システムを最終的に構築することが我々の目的であり、この研究成果を将来的に、頭頸部癌に対する放射線治療の選択肢の拡大と、より有効な照射法の開発につなげる。

### (b) 昨年度までに得られている結果

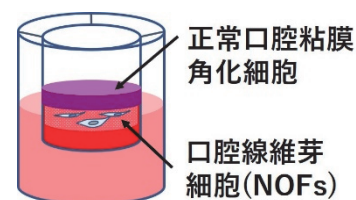
初年度なので該当なし

### (c) 今年度の研究内容

(照射対象物:6wellのインサート内に作製したヒト3次元インビトロモデル(口腔がん、正常粘膜あわせて3種類、合計36個。照射ビームの種類:C290 SOBP60 Φ20; コリメーターサイズ 85x130mm, サンプル間隔 150 mm、5 Gy 照射)

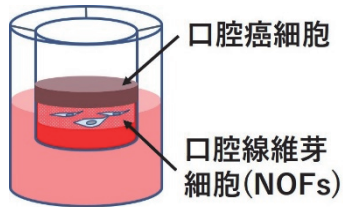
ヒト口腔がん3次元インビトロモデルの作製については、最終的には3Dプリンターで中央に直径25mmの癌組織をプリントした後、周囲に正常組織パーツをプリントした口腔癌と正常口腔粘膜で構成される複合3D in vitroモデルを作製し、照射実験に用いることを目指しているが、今年度は従来から我々が作製、使用している個々の口腔がんと口腔粘膜モデルを用いて照射した。

正常口腔粘膜組織モデル(右図)は、患者様から採取させていただいた口腔粘膜から単離した正常口腔粘膜角化細胞と正常口腔粘膜線維芽細胞(NOF)



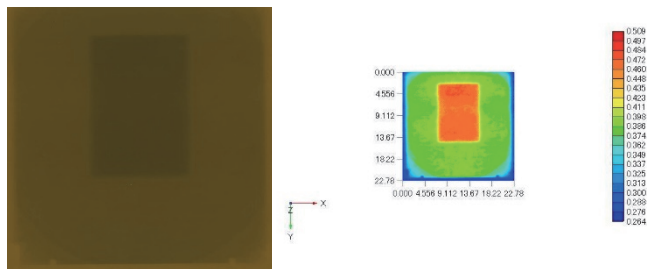
で構成されている。一方、口腔がんモデルは、癌細胞としてヒト舌癌細胞由来の高分化型 HSC-4、または低分化型 HSC-3 細胞を、I 型コラーゲンに NOF を組み込んで作製した間質の上に播種し、液相培養と気相液相培養の期間を組み合わせ、21 日間で完成させる。

本モデル（右図）は、癌関連線維芽細胞 (CAF) を間質に組み込んだ浸潤



性の癌モデルではないが、初年度であり HIMAC の口腔がん細胞に対する生物学的効果を確認することを優先する意味や、次年度以降の本格的な照射計画/実験を実施する上で、テクニカルな障害を探索するためにこのモデルを選択した。

(d) 今年度の研究成果と解析結果

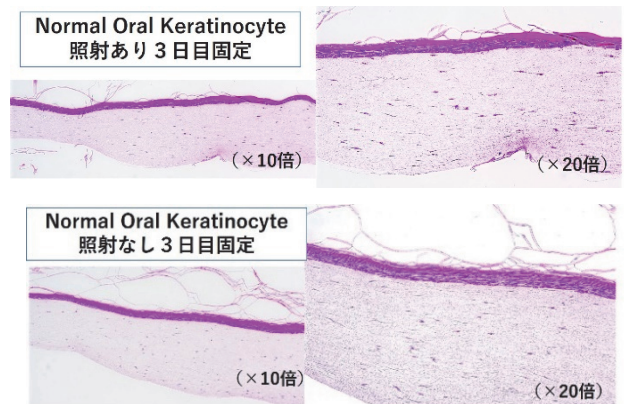


まず、7月に初回の HIMAC 照射を実施した。この回では、照射する3次元インビトロモデル

を作製する培養容器に対しての予備照射を行った。そのデータを解析し、後期に予定されていたマシンタイムで利用するビームの使用条件を決定した。

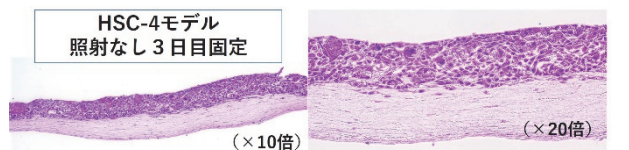
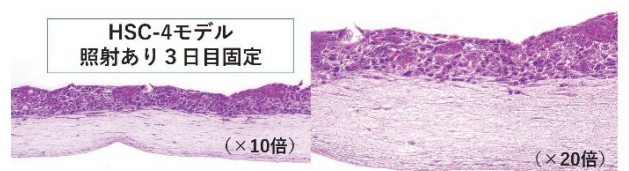
令和4年1~2月にかけて3回のマシンタイムを頂いたので、実際のモデルへの照射を実施した。基本的なプロトコールは、口腔がん、正常粘膜あわせて3種類のモデルを作製し、半数を非照射として対照群として、残りの半数に対して照射を行った。これらのモデルを照射後1日目、3日目、7日目に4%パラホルムアルデヒド溶液で固定。パラフィン切片を作製後、ヘマトキシリンエオジン (HE) 染色により、病理組織学的に観察した。以下に代表的な HE 染色像を示す。

正常口腔粘膜モデルでは、炭素線照射により基底細胞層の配列に若干の乱れが認められるものの、照



射の有無で大きな変化は見られない。

一方、HSC4で構成された口腔がんモデル（非浸潤モデル）への炭素線照射により、がん細胞層にはアポトーシスを示唆する細胞の大型化や核の濃縮が見られた。また、間質層が非照射群に比べて厚いままであることから、がん細胞層自体の活性が低下していることが示唆された。



現在は、Ki-67, Caspase3 などの免疫染色を利用して炭素線照射による癌細胞と正常口腔粘膜上皮細胞の生物学的効果を把握しているところである。照射方法に関しては3回頂いたマシンタイムで確立できたと考えており、次年度には CAF を組み込んだ浸潤癌モデルを利用して、さらに炭素線の癌組織に対する効果検証を行う予定である。

(<sup>a</sup> 新潟大学, <sup>b</sup> 岡山大学) (<sup>a</sup>Niigata University, <sup>b</sup>Okayama University)

R3 年度の成果はありません。



## Analysis of effect of epigenetic factors heavy-ion irradiation response (21J145)

中島 菜花子<sup>a</sup>、小林 春花<sup>b</sup>、吉田 昭音<sup>b</sup>、岩崎 滉<sup>b</sup>、細井 優花<sup>b</sup>、安康 真由香<sup>c</sup>、村井 純子<sup>c</sup>、浦 聖恵<sup>b</sup>

NI. NAKAJIMA, H. Kobayashi, A. Yoshida, A. Iwasaki, M. Anko, J. Murai, KA Ura

### Abstract

NSD2 gene, which encodes H3K36 methyltransferase, is responsible for 4p-syndrome, and the NSD2 deficient mice exhibit developmental growth delay and immunodeficiency. We found that NSD2 deficiency causes abnormal expression of the SLFN11 gene. SLFN11 is a factor that enhances the effect of anticancer drugs, and abnormal expression of SLFN11 leads to treatment resistance of cancer. In this study, to assess the molecular function of NSD2 and SLFN11 in the DNA repair pathway, NSD2 and SLFN11-deficient cells were irradiated with carbon-ion beams. The NSD2 and SLFN11 deficiencies did not affect cell survival and cell proliferation rate after carbon-ion irradiation. This suggests the superiority of carbon ion beam therapy in treatment-resistant cancers due to abnormal expression of SLFN11.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

ヒストン H3 の 36 番目のリジン残基(ヒストン H3K36)のメチル化は転写活性領域に分布し(Reviewed in McDaniel SL. and Strahl BD. Cell. Mol. Life Sci. 2017)、転写活性領域のマーカーとして適している。これまで課題代表者らは、H3K36 メチル化酵素を欠損マウスでは、免疫不全が見られることを明らかにしている。そこで、DNA 修復経路における H3K36 メチル化酵素の分子機能を解析する。ヒストン H3K36 メチル化は、酵母では唯一 RNA ポリメラーゼ結合(SRI)ドメインを有した Set2 によって担われているが、マウスやヒトでは少なくとも 5 種類の Set2 のメチル化酵素活性 SET ドメインを高度に保存

したタンパク質が存在する。近年、特定の H3K36 メチル化酵素が DNA 二本鎖切断 (DSB)修復を促進するとの報告がなされているが諸説諸々でその分子機構は未だによくわかっていない。興味深いことに、いずれの H3K36 メチル化酵素もヒトの疾患、中でもガンと密接に関わっており、SETD2 遺伝子はしばしば腎細胞がんで変異しており、図に示すように NSD ファミリーはいずれも染色体転座による過剰発現が血液細胞のがん化を導く (Reviewed in Wagner and Carpenter, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2012)。従って放射線損傷応答における H3K36 メチル化酵素の機能の解明は、有効な治療法の選択のために極めて重要である。H3K36 メチル化酵素は 4p-症候群の責任遺伝子であり、上述のように疾患・発ガンと密接関わっている因子でありながら、分子機能はまだ明らかになっていない。本研究では DNA 修復を細胞周期別・転写活性の有無などを考慮した解析法を用いることで、これまで発見されていなかった重粒子線生物効果への影響を見出すことを期待している。

我々はこれまで、H3K36 メチル化酵素欠損細胞を作成し、DNA 損傷(一重鎖切断、塩基損傷、DNA 合成阻害、二重鎖切断)を誘導する処理に対する応答性を解析してきた。その結果、DNA 合成阻害剤に対する感受性に影響することを明らかにした。また、DNA 合

成阻害剤治療の抵抗性に関わる因子として同定された SLFN11 の発現に H3K36 メチル化酵素が関係していることを明らかにした。

SLFN11 は一本鎖 DNA 結合タンパク RPA2 に結合することで DNA 合成を阻害するが、DNA 修復における機能はまだ明らかにされていない。重粒子線は末端が複雑な DNA 損傷を形成するため、重粒子線による DNA 二重鎖切断の末端には RPA2 が高度に集積する (RPA フォーカス形成)(H. Yajima et al., 2013 DNA Repair)。低 LET 放射線・抗がん剤では RPA フォーカス形成は、DNA 合成期と G2 にのみ見られる現象であるが、重粒子線照射により G2 期の高度な RPA フォーカスに加えて G1 期における RPA フォーカス形成が見られる。本研究により、SLFN11・H3K36 メチル化酵素の G1 期・G2 期における DNA 修復経路への関連性が明らかにされると期待している。

## 2. 昨年度までに得られている結果

新規課題のため該当なし

## 3. 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

ヒト由来がん細胞および Crispr-Cas9 システムにより作成した NSD2 および SLFN11 欠損細胞株に対し炭素イオン線(290MeV/u, 70keV/μm)および X 線(20V, 20mA, 0.5mmCu+0.5mmAl)を照射し、コロニー形成法により生存率、細胞数計測により増殖率を算出した。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

NSD2・SLFN11 野生株およびノックアウト細胞株の炭素イオン線照射後の生存率・増殖率に差は認められなかった。炭素イオン線照射では DNA 修復の過程で RPA2 のリン酸化を引き起こすが、RPA2 に結合する SLFN11 は炭素イオン線による DNA 損傷の修復経路においては関与していないことが示唆された。

SLFN11 の欠損・発現低下は、がんの抗がん剤耐

性につながり、難治性癌の多くが SLFN11 発現異常を有することが知られている。しかし炭素線治療においては治療効果に影響がないことが示された。

- 
- a. QST 量子生命・医学部門量子医科学研究所
  - b. 千葉大学理学部
  - c. 慶應義塾大学



# Experimental evaluation of Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (NCEPT) (21J146)

Mitra Safavi-Naeini<sup>1,3</sup>, Nicholas Howell<sup>1</sup>, Ryan Middleton<sup>1</sup>, Benjamin Fraser<sup>1</sup>,  
Naomi Wyatt<sup>1</sup>, Andrew Chacon<sup>1,3</sup>, Frederic Sierro<sup>1</sup>, Louis Rendina<sup>2</sup>,  
Susanna Guatelli<sup>3</sup>, Anatoly Rosenfeld<sup>3</sup>, Daniel R. Franklin<sup>4</sup>,  
Akiko Uzawa<sup>5</sup>, Ryoichi Hirayama<sup>5</sup>, and Naruhiro Matsufuji<sup>5</sup>

## Abstract

This report summarises the progress to date of continuing project 21J146. We report the outcome of a recent baseline study of the response of our proposed in vivo tumour model to standard helium and carbon ion therapy, conducted at HIMAC, as well as several other key results including XFM biodistribution measurements performed at the Australian Synchrotron.

## 1. Purpose and background of the study

Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (NCEPT) is a radical new paradigm in radiotherapy being developed by an international team led by ANSTO. NCEPT combines the precision of particle therapy with the cancer-specific targeting capability of neutron capture therapy (NCT). Simulations and in vitro experiments indicate that it will improve treatment efficacy and reduce side-effects compared to standard particle therapy - and, unlike NCT, no nuclear reactor is required.

NCEPT magnifies the impact of particle therapy by capturing neutrons - produced internally at the target as a by-product of treatment - inside cancer cells, where they deliver extra dose to the tumour (Figure 1). NCEPT uses low-toxicity agents containing boron-10 and gadolinium-157 which concentrate in cancer cells, already approved or under development for other medical applications.

Simulations and experiments on cancer cells have yielded extremely compelling results, indicating that NCEPT achieves equivalent cancer cell control with between 1/3 and 1/5 of the radiation dose compared to particle therapy alone. NCEPT has generated considerable excitement within the radiation oncology communities in Japan, the USA and Australia.

The present study aims to extend the in vitro work to an in vivo tumour model, including biodistribution XMF neutron capture agent uptake studies, a baseline study of the response of the proposed tumour model to unenhanced ion therapy, and ultimately the first in vivo evaluation of NCEPT.

## 2. A brief summary of the results obtained in the previous year

No irradiation experiments were conducted in FY2020 due to the COVID19 pandemic.

## 3. Experimental Methods

Prior to planned NCEPT experiments (scheduled for July 2022 at HIMAC), the baseline response of the in vivo tumour model to standard helium and carbon ion

therapy must be established so that the effects of adding neutron capture agents prior to irradiation (as per NCEPT) can be evaluated. This work was conducted at HIMAC in January 2022.

The following protocol was used:

1. Human cancer cells (U87MG:  $2 \times 10^6$  cells/100  $\mu$ L PBS) were transplanted under the skin of the right hindlimb thigh of 6-week-old female BALB/c nude mice (n = 8 per condition group including unirradiated control).
2. When the tumour size reached a size of 6-8 mm in long diameter, irradiation experiments were performed.
3. Dose rate was up to  $\sim 3$  Gy/min. The irradiation doses were 5, 10, and 15 Gy.
4. Irradiation was performed at the center position of 6 cm SOBP of helium and carbon ion beams.
5. Tumour size was measured twice per week following irradiation.

## 4. Results

Tumour growth rates for each of the four dose regimes are shown for helium ions in Figure 1a and for carbon ions in Figure 1b. Preliminary results from XRF elemental mapping of cryosectioned tumour samples are shown in Figure 2. Strong correlation between iron and gadolinium distribution is observed, with concentrations of between 35 and 1400 ppm observed in specific ROIs in the samples.

ICP-MS results on tumour samples showed that 1 hour post-injection, the tumour accumulated an average of between 4-5% ID/g.

## 5. Summary

To date, the project has:

- Quantitatively measured the neutron fluence inside and outside of the primary target volume, establishing that it is sufficient for NCEPT to be viable (both He and C ions).
- Demonstrated via two different methods (Resazurin and clonogenic assays) that, in the presence of both 10B-BPA and 157Gd-TPP-DOTA, equivalent reduction in cell viability is achieved with a substantially lower dose than for ion-only irradiation in vitro (both for He and C).
- Quantified the relationship between this effect and the concentration of both neutron capture agents (NCA) (<sup>10</sup>B-BPA and <sup>157</sup>Gd-DOTA-TPP) at a dose of 3 Gy (both He and C ions).
- Demonstrated that NCA-treated cells outside of the planned target volume will also exhibit a much stronger

progressive dose response compared to control cells at the same location, which is an expected consequence of the measured neutron fluence (both NCAs with both He and C ions).

- Quantitatively evaluated uptake of Gd-TPP-DOTA in proposed tumour model.
- Developed a design for a neutron capture prompt gamma detection and discrimination method and evaluated it in simulation.
- Established baseline response of the planned tumour model to therapeutic helium and carbon irradiation (without the presence of a neutron capture agent).

<sup>1</sup>Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO), Australia

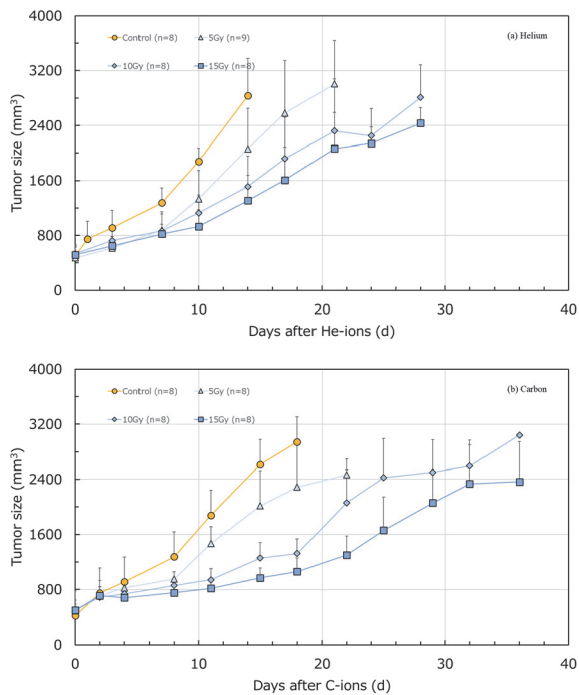
<sup>2</sup>School of Chemistry, University of Sydney, Australia

<sup>3</sup>Centre for Medical Radiation Physics (CMRP), University of Wollongong, Australia

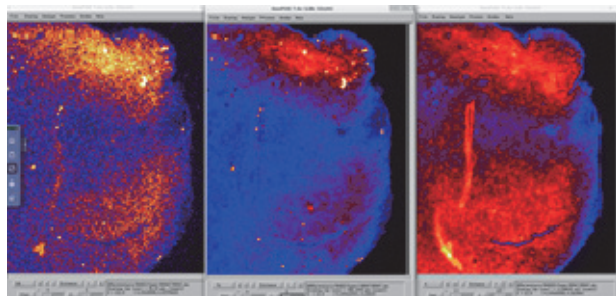
<sup>4</sup>School of Electrical and Data Engineering, University of Technology Sydney, Australia

<sup>5</sup>QST, Japan

The next phase of this project will include evaluation of the impact of NCEPT on the same animal model (helium and carbon ion beams with both boron and gadolinium-based NCAs) and preparations for the first small-scale clinical trials.



**Figure 1: Preliminary baseline study of in vivo tumour response to helium and carbon ion irradiation (U87MG cell line, nude mice).**



**Figure 2: Preliminary elemental mapping results from XRF conducted at the Australian Synchrotron (Nov 2021)**

# 次世代重粒子線治療実施に向けた生物学的基盤データの取得 Basic Biological Research for Quantum Scalpel (21J147)

下川卓志<sup>1,4</sup>、住吉晃<sup>2</sup>、森岡孝満<sup>3</sup>、飯山恵<sup>2</sup>、足助一真<sup>1</sup>、鶴澤玲子<sup>4</sup>、Raj Kumar Parajuli<sup>2</sup>、青木伊知男<sup>2</sup>

T. Shimokawa<sup>1</sup>, A. Sumiyoshi<sup>2</sup>, T. Morioka<sup>3</sup>, M. Iiyama<sup>2</sup>, K. Ashisuke<sup>1</sup>, A. Uzawa<sup>4</sup>, R. K. Parajuli<sup>2</sup>, A. Akiko<sup>2</sup>

## Abstract

Currently, irradiation methods are rapidly developing due to advances in the technology. To provide safe treatments, it is essential to acquire biological data corresponding to the new irradiation methods. Particularly, biological verification of the high-LET region near or above 100 keV/μm, which will be actively used in the future by LET painting irradiation, is an urgent task.

In this study of biological basic research for the Quantum scalpel including LET painting irradiation, we will 1) verify the molecular mechanisms of anti-tumor effects by high LET (>80keV/μm) irradiation and 2) investigate the treatment of refractory cancer by high LET (>80keV/μm) irradiation. This year, we report on the *in vitro* and *in vivo* irradiation using C, Ar, and Fe ion beams.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

放医研で開始された重粒子線治療はすでに約25年が経過し、これまでに1万例以上の治療を実施し、従来の放射線治療では治癒困難であったがん種に対してもその有効性を示してきた。さらに、当初、ブロードビームを用いた照射を用いた治療法であったが、工学的な進歩に伴い、スキャンニング法・超伝導ガントリーなど、治療の高度化が随時進められてきた。

QSTが目指す「がん死ゼロ」のためには、次世代に向けた「量子がん治療」技術の開発と実現が急務

となっており、機器の開発を含め多様なアプローチが現在進められている。その中で、治療成績の向上に向けた改良計画の一つとして、局所制御率のさらなる向上と正常組織障害の低減を目的とした、マルチイオン照射などによる linear energy transfer (LET) 分布の向上が研究されている。現状の治療においては照射標的内のLET分布については考慮されていないが、量研機構稲庭らを中心に IMPACT (Intensity Modulated composite PArticle Therapy, LET分布を考慮した照射方法)が検討されている。このIMPACTによる照射では、腫瘍内のLETは50keV/umから100keV/umに上昇すると計算されおり、今以上の治療効果が期待できる。しかしながら、マルチイオンを用いLET分布を向上させた場合における生物学的効果（抗腫瘍効果、正常組織への影響）や、LETの高低による生体内での抗腫瘍免疫応答の差異は明らかになっておらずIMPACTによるLET paintingやマルチイオン照射を臨床応用するために、これらを解明することは喫緊の課題である。

従来の治療および生物実験でのマウスモデルでの照射で用いられているSOBP中心のLETは50keV/μm程度であり、*in vitro*の実験でも70-80keV/μmが主流である。しかし、そのLETではRBEはまだ最高値ではなく、OERも下がっていない。一方で、IMPACTでのLET 100keV/um照射ではRBEはほぼピーク値となり、OERも2程度まで下がるため、これまでと同じ生物応答とはならない可能性が考えられる。また over kill effectが認められる200keV/um以上ではラジカルの発生様式も変わることが報告されており、そのような物理・化学的な反応の変化は生物応答へも影響すると予想される。しかし、これまで生物照

射室の技術的な制限や、実臨床では対象とされない高いLETであったことから、その知見は不十分である。今後、より効果的な治療が見込まれるこの領域のLETでの照射が増えることが予想されることから、より安全に治療を行うためには、作用機序の相違は明らかにする必要がある。

本研究では、LET paintingの実用化に関する生物基盤研究として、1)高LET(>80keV/μm)照射による抗腫瘍効果の分子機構の検証、2)高LET(>80keV/μm)照射による難治がん治療について検討を行う。

## **2. 昨年度までに得られている結果**

本課題としては初年度であり、該当しない。しかし、関連する課題であるJ201として、He, C, Ne, Si, Ar, Feイオン照射を用いて、全身照射による、LD<sub>50/10</sub>, LD<sub>50/30</sub>の測定、およびマウス移植腫瘍に対する増殖抑制効果(TGD)の測定実験を行った。

## **3. 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類**

後期からの申請のため、前期マシンタイムなし。後期 3 回 (C290MeV/u, Ar 500MeV/u, Fe 500MeV/u 各 1 回)の照射時間を配分された。培養細胞、下肢移植腫瘍および同所移植脳腫瘍に対して照射を行った。

## **4. 今年度の解析結果のまとめ**

### **結果 1 : in vitro 照射による LET-生物効果評価**

In vitro 照射における LET (13, 60, 90, 185keV/μm) と抗腫瘍効果の関係を WST-1 assay により評価した。これまでの実験で使用してきた培養細胞は、90keV/μm と 185keV/μm の抗腫瘍効果に大きな差は認められなかった。一方で今回の課題

に使用した Glioma 細胞株 9L, GS-9L は非常に放射線抵抗性であり、さらに 90keV/μm までに比べ、185 keV/μm の照射が高い効果を示した。

### **結果 2 :がん細胞下肢移植モデルによる評価**

メスの 7 週齢 C3H/He または C57BL/6J マウスにがん細胞株(SCCVII, B16F10)を移植し、線量を変えて局所照射を行った。照射 4 日後を比較した場合、Ar イオン線照射までは抑制が認められ、腫瘍サイズは 100%を維持していた。一方で Fe イオン線照射ではその段階での腫瘍縮小が認められた。また、メスの 5 週齢 BALB/c nu/nu マウスの右下肢にラット Glioma 由来の 9L, GS-9L がん細胞株を移植し、放射線感受性の確認を行った。予備実験の段階ではあるが、GS-9Lは比較的感受性である一方、9Lは20Gy照射でも腫瘍増殖抑制がほとんど認められず非常に抵抗性であることが示唆され、腫瘍微小環境と放射線抵抗性との関係性を比較し説明するための良好なモデルになることが期待できる。

### **結果 3 :がん細胞同所移植モデルによる評価**

BALB/c nu/nu マウスの脳内にラット Glioma 由来の 9L, GS-9L がん細胞株を移植し、MRI で照射前後に腫瘍サイズおよび腫瘍微小環境を反映する各種パラメーターでの撮像を行い、照射 1 週間後または 2 週間後に病理評価を行った。今期は C, Ar, Fe のプラトー領域で照射を行った。現在詳細を解析中である。

- 
1. 量研機構・量医研・物理工学部
  2. 量研機構・量医研・分子イメージング診断治療研究部
  3. 量研機構・放医研・放射線影響研究部
  4. 量研機構・量医研・重粒子線治療研究部



伴侶動物がん細胞の放射線感受性解析  
Radiosensitivity analysis of cultured cancer cells derived from companion animals  
(21J148)

舟山知夫<sup>a</sup>、鈴木芳代<sup>a</sup>、和田成一<sup>b</sup>、平山亮一<sup>c</sup>  
T. Funayama<sup>a</sup>, M. Suzuki<sup>a</sup>, S. Wada<sup>b</sup>, R. Hirayama<sup>c</sup>

Abstract

In order to apply heavy particle cancer therapy to the treatment of cancer in companion animals, we started a study to quantify the radiosensitivity of canine cancer cells at the cultured cell level. As a first step, we used canine fibrosarcoma (cFS) cells as material, one of the cell lines that we have previously investigated for radiosensitivity to ion beams at TIARA facility of QST-Takasaki. The cells in the exponential growth phase were plated in flasks and irradiated with carbon beams of HIMAC (mono beam LET = 14, 50 keV/μm, and 6cm-SOBP center). After irradiation, cells were cultured for 14 days and surviving colonies were counted to obtain a cell survival rate. Based on the survival rate obtained at each dose, the 10% survival dose value was determined and the RBE was calculated using <sup>60</sup>Co gamma-ray radiation as the standard radiation. This experiment provided quantitative data of the radiosensitivity of canine fibrosarcoma cells to the HIMAC carbon beam.

1. 研究の目的とバックグラウンド

犬や猫などの伴侶動物では、早期に発見し治療すれば完治させられるがんでも、手遅れになってから発見される例が多く、社会問題となっている。一方で、伴侶動物のがん放射線治療は、比較的規模の大きな動物病院を中心に、直線加速器(リニアック)のX線による高精度定位放射線治療(SRT、IMRTなど)や常用電圧X線(オルソボルテージ)装置による治療が行われているに過ぎず、がんの種類や進行度によっては十分な治療効果が得られていない。加えて、根治となる外科治療や化学療法での対処が既に不可能な症例に対して、疼痛緩和を主目的とする姑息的治療として放射線治療が適用されることもある。このような状況から、放射線治療では伴侶動物のがん根治を望めないものと誤解されることが少なから

ずあるのが現状である。

HIMACにおいて世界で初めて実現した重粒子線がん治療が、人のがん治療において有効な治療法として普及する一方で、伴侶動物の個体への重粒子線照射の臨床応用は世界的にも未だ例がない。さらには、伴侶動物の培養細胞を用いた放射線感受性解析研究も、現状では極めて限定的である。

私たちは、過去にイヌのがん細胞株を量研・高崎研・イオン照射研究施設(TIARA)の炭素線で照射し、がん腫ごとの放射線感受性を明らかにした[1]。しかし、TIARAでは提供可能な炭素線のエネルギー範囲が限られているため、放射線感受性の広い範囲での線質依存性を明らかにするには至らなかった。そこで、エネルギーとLETの異なるHIMACの炭素線を用いて放射線感受性を測定する実験を行い、培養細胞レベルにおけるイヌがん細胞の放射線感受性を定量的に明らかにすることで、人の医療で普及が進む最先端の重粒子線がん治療を伴侶動物のがん治療に適用する足がかりとすることを研究の目的とした。

2. 昨年度までに得られている結果

本年度Ⅱ期より開始した研究のため、昨年度までに得られている結果はない。

3. 今年度の研究内容

研究の最初の対象として、過去にTIARAの炭素線に対する放射線感受性を調査した細胞株の一つである、イヌ線維肉腫(canine fibrosarcoma、cFS)細胞[1]を材料とした。2021年度は、当該細胞のHIMACの重粒子線、とりわけ、炭素線に対する放射線感受性をコロニー形成法で測定し、HIMACの炭素線に対する感受性の定量を行った。

実験では、対数増殖期のcFS細胞をトリプシン処理後、単細胞懸濁液とし、これを



希釈したものを 25cm<sup>2</sup> フラスコに播種した。希釈細胞懸濁液の濃度は、25cm<sup>2</sup> フラスコで形成される生存コロニーの数が 10~100 の範囲に収まるように、予備実験を踏まえて決定した。

細胞を播種後、4~6 時間後に HIMAC 生物照射ビームラインで重粒子線を照射した。照射には、炭素線 290 MeV/u の MONO ビーム (LET = 14, 50 keV/μm)、6cm-SOBP (中央位置) の 3 線種を用いた。

照射後、細胞を 14 日間培養し、コロニーの形成を行った。形成したコロニーを固定し、クリスタルバイオレット染色液で染色した後、実体顕微鏡下で観察、細胞数が 50 を超えたコロニーを生存コロニーとして計数することで、各炭素線に対する cFS 細胞の生存率を得た。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

実験で得られた各線量における生存率をもとに、生存率の LQ 近似曲線を算出し、それを基にそれぞれの線種における 10% 生存線量 (D<sub>10</sub>) 値、および、D<sub>10</sub> における生物学的効果比 (RBE) を求めた (表 1)。RBE の算出に当たっては、量研・高崎研・<sup>60</sup>Co ガンマ線照射施設の <sup>60</sup>Co ガンマ線を基準放射線とし、当該施設を用いて取得した cFS 細胞の生存率 D<sub>10</sub> 値を用いた。

表 1. cFS 細胞の D<sub>10</sub> 値と RBE

線種	D <sub>10</sub>	RBE
C Mono 14 keV/μm	4.30 Gy	1.35
C SOBP (~50 keV/μm)	2.91 Gy	1.99
C Mono 50 keV/μm	2.44 Gy	2.38

2021 年度の実験で、イヌ線維肉腫細胞の HIMAC 炭素線に対する放射線感受性を定量することができた。次年度の実験では、イヌの他の腫瘍に由来する細胞株を用いて、伴侶動物への重粒子線がん治療適用に繋がる基盤的データの取得を目指す。

#### 参考文献

[1] S. Wada, T. V. Khoa, Y. Kobayashi, T. Funayama, K. Ogihara, S. Ueno and N. Ito, Prediction of cellular radiosensitivity from DNA damage induced by γ-rays and carbon ion irradiation in canine tumor cells, *Journal of Veterinary Medical Science*, **2005**, *67*, 1091-1097

- 
- a. 量研高崎研放射線生物応用研究部
  - b. 北里大獣医学部
  - c. 量研量医研重粒子線治療研究部

ヒトがん組織等移植 SCID マウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究  
 Effectiveness and Safety of Heavy Ions on Human Cancer Tissues  
 Maintained in SCID Mice  
 (21J185)

野村大成<sup>a</sup>、足立成基<sup>a</sup>、梁 治子<sup>a</sup>、吉井鈴美<sup>a</sup>、坂巻 靖<sup>a,b</sup>、鳥 正幸<sup>a,b</sup>、  
 吉留克英<sup>a,b</sup>、辻本正彦<sup>b</sup>、野々村祝夫<sup>c</sup>、古澤佳也<sup>d</sup>、鶴澤玲子<sup>d</sup>

T. Nomura<sup>a</sup>, S. Adachi<sup>a</sup>, H. Ryo<sup>a</sup>, R. Yoshi<sup>a</sup>, Y. Sakamaki<sup>a,b</sup>, M. Tori<sup>a,b</sup>, K. Yoshidome<sup>a,b</sup>,  
 M. Tsujimoto<sup>b</sup>, N. Nonomura<sup>c</sup>, Y. Furusawa<sup>d</sup>, A. Uzawa<sup>d</sup>

**Abstract**

Effectiveness and safety of heavy ions on human lung, prostate, pancreatic and breast cancer, and those on normal tissues were examined with the use of C3H/HeJ/NOs-*scid* mice. Dose- dependent suppressing effects of carbon ion, helium ion and X-rays were observed. In the first year of 21J185, difference of RBE in the different case and pathological pattern were examined in the lung cancer and pancreatic cancer.

**1. 研究の目的とバックグラウンド**

ヒト組織に対する拒絶反応を無くした SCID マウスにヒト臨床がん組織を移植維持し、重粒子線（炭素イオン、ヘリウムイオン）のヒトがん組織への直接治療効果（有効性）を、X 線と併せて調査研究するとともに、SCID マウスに移植維持したヒト正常組織への重粒子線による組織障害（安全性）を調査することにより、有効かつ安全な重粒子線医療の発展につなげ、国民の健康・医療・福祉の向上に貢献するのを目的とする。

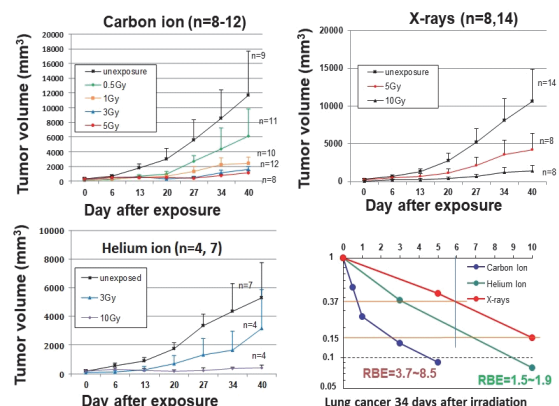
**2. 昨年度までに得られている結果**

ヒト肺がん組織（575、1124、1171）、前立腺がん組織（415、1567）、膵がん組織（175、1666）と乳がん（502、1265）、ヒト正常肺組織を医薬基盤・健康・栄養研究所（以下、医薬健栄研）にて、C3H/HeJ/NOs-*scid*;LPS<sup>-</sup>マウスの両下腿部に皮下移植した。移植約 1 か月後（～200mm<sup>3</sup>）、また、ヒト正常組織は移植 1 週間後に重粒子線センターにて炭素線、ヘリウム線の照射、医薬健栄研にて X 線照射を行い、医薬健栄研にて飼育観察を行った。炭素線照射条件は、C290MeV/μm、SOBP60mm、φ 10cm、3.596E-5 Gy/count、ヘリウム線照射条件は、150MeV/μm、SOBP60mm、φ 10cm、3.537E-5 Gy/count、X 線は、150KeV、20mA、0.5mm Al+0.2 mm Cu、線量率 0.97Gy/min である。X 線遮蔽には、鉛板を用い

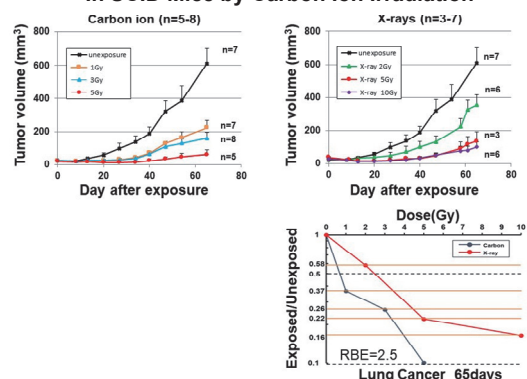
た。

平成 25～31 年度においては、炭素線、ヘリウム線および X 線照射により、ヒト肺がんの増殖抑制線量効果比より肺がん 575（肉種+腺がん）（Fig. 1）の RBE は、C；約 5、He；2 以下、肺扁平上皮がん（1171）（Fig. 2）は、C；2.5 であった。肺腺がん（1124）（Fig. 3）は、C；1.5 であった。

**Fig.1 Growth Delay or Suppression of Human Lung Cancer 575 In SCID Mice by Carbon & Helium Ion Irradiation**



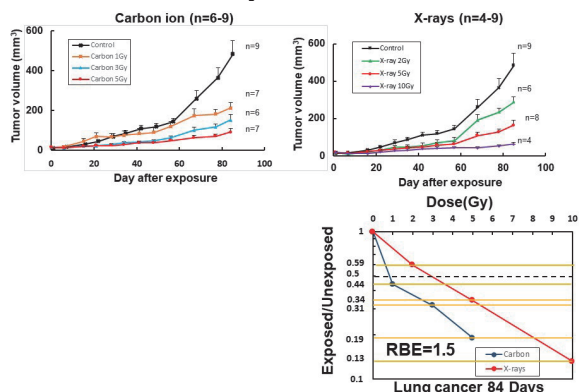
**Fig.2 Growth Delay or Suppression of Human Lung Cancer 1171 In SCID Mice by Carbon Ion Irradiation**



**3. 今年度の研究内容**

今年度は、ヒト肺腺がん（1750）を用いた炭素線感受性について検討した。また、Super-SCID マウスに移植したヒト正常肺における障害について遺伝子発現解析を行った。

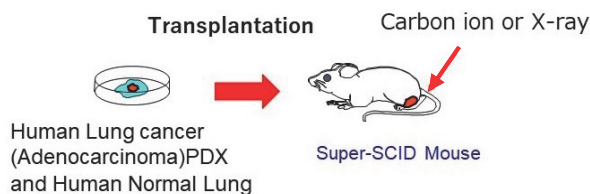
**Fig.3 Growth Delay or Suppression of Human Lung Cancer 1124 in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation**



**4. 今年度の研究成果と解析**

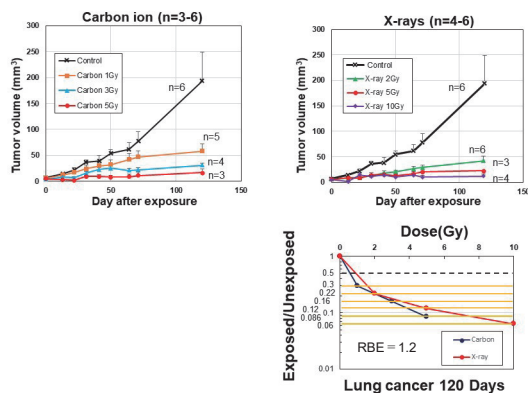
炭素線照射 13 日前に肺腺がん 1750 をマウス両下腿部皮下に移植した Super-SCID マウスに、令和 3 年 11 月 4 日炭素線 1Gy、3Gy、5Gy を照射した。レファレンス照射として、医薬健栄研にて X 線 2Gy、5Gy、10Gy 照射を行った (Fig. 4)。

**Fig.4 Flow of Transplantation of Human Lung Cancer and Human Normal Lung**



照射群においては、炭素線、X 線共に大きく増殖の抑制がされており、生物効果比 (RBE) は 1.2 であった (Fig. 5)。

**Fig.5 Growth Delay or Suppression of Human Lung Cancer 1750 In SCID Mice by Carbon Irradiation**



ヒト正常肺への炭素線照射の影響を調べるため、照射 1 週間前に Super-SCID マウス両下腿部皮下にヒト正常肺組織を移植した。炭素線 1Gy、2Gy を照射し、照射 2 週間後に摘出、液体窒素タンクにて凍結保存を行った。レファレンス照射として、医薬健栄研にて X 線 1Gy、3Gy の照射を行い上記と同様摘出し、凍結保存を行った。凍結保存を行った炭素線および X 線照射したヒト正常肺組織から RNA を抽出し、マイク

ロアレイによる遺伝子発現解析を行った (GeneChip, Affymetrix)。GeneChip による遺伝子発現解析は、22277 のヒト遺伝子のうち非照射対象組織と比較して照射による 4 倍以上の遺伝子発現の増加は、炭素線 1Gy が 31 個、炭素線 2Gy が 19 個、X 線 1Gy が 15 個、X 線 3Gy が 10 個、1/4 倍以上の減少は 50 個、47 個、10 個、10 個であった。発現に変化のあった遺伝子のうち共通していた遺伝子として、増加群では HLA-DQB1、PPBP、減少群では、COL11A1、EPYC、ESM1、CYTL1、ANGPT2 であった。照射により構造や、血管新生、サイトカイン等に関する遺伝子発現に変化がみられた (Table. 1)。また、肺がんの特異的な遺伝子変異で問題となる EGFR、K-Ras、ALK、RET、ROS、BRAF、myc、BCL2 について調査したが照射 2 週間においては、これら遺伝子の 4 倍、1/4 倍以上の遺伝子発現の増減はみられなかった。

**Table.1 Changes in gene expression of normal Lung maintained in Super-SCID mice by Carbon Ion**

	Carbon 1Gy	Carbon 2Gy	X-rays 1Gy	X-rays 3Gy
<b>Increase &gt;4</b>	<b>31</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>10</b>
	HLA-DQB1	PPBP	HLA-DQB1	PPBP
<b>Decrease &lt;1/4</b>	<b>50</b>	<b>47</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
	COL11A1 EPYC ESM1 CYTL1 ANGPT2		COL11A1 EPYC ESM1 CYTL1 ANGPT2	COL11A1 EPYC

**参考文献**

1. ヒトがん組織等移植 SCID マウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究。平成 26 年度放射線医学総合研究所 重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書
2. ヒトがん組織等移植 SCID マウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究。平成 31 年度放射線医学総合研究所 重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書

a. 医薬基盤・健康・栄養研究所 野村プロジェクト b. 大阪警察病院、c. 大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科学、d. 量子科学技術研究開発機構

「重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発」  
—心臓交感神経除神経についての評価—  
Assessment of cardiac sympathetic denervation (20J204)

網野真理<sup>1,2</sup>, 吉岡公一郎<sup>1</sup>, 斎藤俊輝<sup>1</sup>,  
下川卓志<sup>3</sup>, 辻厚至<sup>4</sup>, 脇坂秀克<sup>5</sup>, 永井裕司<sup>6</sup>, 張明栄<sup>7</sup>  
Mari Amino<sup>1,2</sup>, Kiocihiro Yoshioka<sup>1</sup>, Toshiki Saito<sup>1</sup>, Takashi Shimokawa<sup>3</sup>, Atsushi Tsuji<sup>4</sup>,  
Hidekatsu Wakizaka<sup>5</sup>, Yuji Nagai<sup>6</sup>, Zhang Ming-Rong<sup>7</sup>

## Abstract

### Background and purpose)

It has been proved that connexin (Cx)43 is expressed in the left ventricle and conduction properties are improved as one of the mechanisms involved in the antiarrhythmic effect of carbon beam radiation. However, myocardial damage and denervation effects associated with irradiation are not clear. In this study, we will perform functional analysis of myocardial blood flow (inflammation) and sympathetic nerve activity after irradiation using Positron Emission Tomography (PET) "18F-FEDAC" and "18F-FMeNER-d2".

### Subjects)

Sixteen rabbits were divided into a healthy group on a normal diet (Cont group) and a diseased group on a fatty diet (HC group), and further divided into two groups: one receiving 15 Gy of carbon beam irradiation (THIR) and the other not receiving irradiation.

### Results)

The number of experiments completed this year is as follows: Cont. n=2, Cont+THIR, n=4, HC, n=4, HC+THIR, n=2. In the evaluation of myocardial blood flow, there was no effect of irradiation between the irradiated and non-irradiated groups in the control and HC models. In the HC model, a decrease in washout rate was observed, although there were individual differences. In the evaluation of cardiac sympathetic nerve function, sympathetic hyperactivity was suppressed by irradiation in HC model, and the decreased washout rate was improved by irradiation.

### Conclusion)

18F-FEDAC and 18F-FMeNER-d2 provided a high-resolution image of the radiological biology-effects.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

近年導入された定位放射線治療 (SBRT) は、難治性心室頻拍 (VT) の臨床治療に有効であることが示されたが、心房細動 (AF) への臨床応用はまだ限定的である。

その基本的なメカニズムのひとつは、ウサギ

やマウスの心室に炭素線や X 線を照射すると、左心室でコネキシン (Cx) 43 や Nav1.5 が発現して伝導特性が改善し、それによって VT に対する抗不整脈作用が発揮されるというものであった。しかし放射線照射に伴う心臓障害および除神経作用は明らかではない。本研究では Positron emission tomography (PET) を用いて、重粒子線照射後の心筋血流 (炎症) と交感神経活性についての機能解析を実施する。

## 2. 昨年度までに得られている結果

In-vivo 試験における AT/AF の誘発頻度は、若年モデル (Young) で 0%、病態モデル (HC) で 10%、病態+炭素線照射モデル (HC+THIR) で 1% であった ( $p < 0.01$ )。VT/VF は、Young 群 0%、HC 群 8%、HC+THIR 群 1% であった ( $p < 0.01$ )。オブティカルマッピングでは、心房および心室の伝導速度 (CV) は Young 群より HC 群でそれぞれ 25% および 13-28% 有意に低下し、HC+THIR 群では CV の低下が逆転した。免疫標識心房 Cx40 は、HC 群では Young 群から 66-79% 低下し、この低下は HC+THIR 群では 23-44% と一部逆転した ( $p < 0.01$ )。同様の結果は心室 Cx43 でも得られた。心房および心室の免疫標識交感神経密度は、HC 群では Young 群に比べ 42-65% 増加し、HC+THIR 群では 34-65% と逆転した ( $p < 0.01$ )。

## 3. 今年度の研究内容

体重 3.0-3.5kg の 3 歳高齢雄性ニュージーランド白ウサギ 26 羽に、これまでの報告に従って高脂肪・コレステロール飼料 (コレステロール 0.5%、ココナッツオイル 10%) (オリエンタル酵母工業、東京、日本) を 14 週間与えた。この高コレステロールウサギは Cx40 発現低下や交感神経過剰神経支配により頻脈性心房・心室不整脈が容易に誘発されモデルとして立証されている。我々は、構造リモデリングを考慮し不整脈発生をより強化するために 3 歳齢の高齢ウサギを用いて脂肪食モデルを作成し、照射後から PET 試験当日まで脂質の給与を継続した。



16羽のウサギを普通食の健常群(Cont群)と脂肪食の病態群(HC群)の2群に大別し、さらに15Gyの炭素線照射を受ける群(Cont+THIR, n=4, HC+THIR, n=4)と、照射を受けない群(Cont, n=4, HC, n=4)に分けた。

放射線は、独立行政法人放射線医学総合研究所の重粒子線がん治療装置「HIMAC」から提供された(炭素線, 290MeV/u, 15Gy)。これまでの研究から、心臓超音波検査によりアシスト下にて、左前胸部から心臓の前外側面をターゲットにして照射した。除神経および神経過増生を評価するために、照射後3週間の時点で以下の2核種のPET実験を実施した。

- i.  $^{18}\text{F}$ -FEDAC (Translocator protein: TSPO) : 細胞ミトコンドリア障害を反映する分子プローブにて重粒子線が炎症や虚血を惹起しないことを証明する。
- ii.  $^{18}\text{F}$ -FMeNER-d2 (ノルエピネフリントランスポーター: NET レセプター) にて重粒子線による交感神経過増生の抑制効果を証明する。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

実験終了数: Cont. n=2, Cont+THIR, n=4, HC, n=4, HC+THIR, n=2

##### 【心筋血流と炎症評価】

- 健常モデル: 照射・非照射2群間で照射による影響はなし
- 病態モデル: 照射・非照射2群間で照射による影響はなし
- 健常モデルに比して病態モデルでは血流低下
- WR: 病態モデルで洗い出し率が低下, 個体差あり

##### 【心臓交感神経機能】

- 健常モデル: 照射・非照射2群間で照射による影響はなし
- 病態モデルで交感神経亢進⇒照射により抑制(組織解析結果と一致)
- WR: 病態モデルで洗い出し率が低下⇒照射により改善

##### 【考察】

心疾患の画像診断に用いられるSPECT検査は、形態と機能の両面から解析可能であるため1970年代から今日に至るまで広く日常臨床に使用されている。心筋血流( $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF), 心筋梗塞( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYP), 脂肪酸代謝( $^{123}\text{I}$ -BMIPP), 交感神経( $^{123}\text{I}$ -MIBG), 炎症( $^{67}\text{Ga}$ )

など各種トレーサーの動態を可視化することで、虚血の改善・心不全の重症度・突然死のリスク・炎症性疾患(サルコイドーシス)などの有益な情報を得られる。

しかしSPECT検査には空間分解能や定量性の限界があることから、 $^{18}\text{F}$ FDG-PETが心筋viabilityと心サルコイドーシスにおける心筋炎症の評価に対してのgold standardとなっている。病態心においては $^{18}\text{F}$ FDGが糖代謝の盛んな組織への集積をきたす性質を利用して、血管炎やサルコイドーシス等の炎症を反映する。いっぽうで正常組織への生理的集積を低下させるために16時間以上の絶食が好ましいとされ、検査精度の上昇のためには $^{18}\text{F}$ FDG-PET検査前の厳格な血糖コントロールを必要とする。集積パターンが“focal”である場合は特徴的な集積となるが、diffuseの場合は相対的差分が観察しにくい問題点もある。

まとめ) 今回の検討では、 $^{18}\text{F}$ -FEDAC,  $^{18}\text{F}$ -FMeNER-d2は、放射線の生物学的効果に関する画像を提供した。

【結語】交感神経加増性可視化出来ることから、不整脈発生前の心不全の病態を反映出来る可能秘めている。

参考文献なし  
成果報告なし

---

東海大学循環器内科<sup>1</sup>, 重粒子線治療研究部<sup>2</sup>, 物理工学部・粒子線照射効果研究グループ<sup>3</sup>, 分子イメージング診断治療研究部核医学基礎研究グループ<sup>4</sup>, 先進核医学基盤研究部イメージング物理研究グループ<sup>5</sup>, 脳機能イメージング研究部システム神経回路研究グループ<sup>6</sup>, 先進核医学基盤研究部<sup>7</sup>

Department of Cardiovascular Medicine Tokai University<sup>1</sup>, Kanagawa, Japan, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan



小児期イオンビーム照射による放射線発がんに関する研究  
(21J205)

今岡達彦<sup>a</sup>、臺野和広<sup>a</sup>、森岡孝満<sup>a</sup>、飯塚大輔<sup>a</sup>、鶴岡千鶴<sup>a</sup>、尚奕<sup>a</sup>、砂押正章<sup>a</sup>、甘崎佳子<sup>a</sup>、  
石川敦子<sup>a</sup>、西村まゆみ<sup>a</sup>、柿沼志津子<sup>a</sup>

T. Imaoka<sup>a</sup>, K. Daino<sup>a</sup>, T. Morioka<sup>a</sup>, D. Iizuka<sup>a</sup>, C. Tsuruoka<sup>a</sup>, Y. Shang<sup>a</sup>, M. Sunaoshi<sup>a</sup>, Y.  
Amasaki<sup>a</sup>, A. Ishikawa<sup>a</sup>, M. Nishimura<sup>a</sup> and S. Kakinuma<sup>a</sup>

### Abstract

Risk of secondary cancers from multi-heavy ion therapy is not well understood. We previously demonstrated that 290 MeV/u carbon ion irradiation potently induced mouse thymic lymphoma and rat mammary tumors depending on age of exposure. Because childhood exposure to ionizing radiation is known to cause high risk of cancer, application of multi-heavy ion therapy with higher LET to childhood cancers should be based on the information on age dependence of secondary cancer induction. In the present study, we irradiated B6C3F1 mice with 400 MeV/u neon ions at 1 and 7 weeks postnatal. A total of 520 mice are now under observation. Currently, we have observed that there was no sudden death found after neon ion irradiation at 4 Gy. Early-occurring thymic lymphoma was detected from 5 months post-irradiation.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

量子ビーム治療の高度化のため、量研では、ハードウェア小型化研究開発に加え、ビームの生物効果を制御できるマルチイオン照射の研究開発を進めている。治療効果の最大化に加え、「二次がんリスクの最小化」も量子ビーム治療の優位性となり得る。これまでに、治療によく使われている炭素線の二次がんリスクが高くないことが確認された一方、マルチイオン照射のような新しい照射技術についても、小児に適用する際の二次がんリスクを予測するための知見が必要である。これらのイオンを腫瘍に入射すると、前方の正常組織には最大で 30 keV/ $\mu\text{m}$  程度の LET が分布する。これは 290 MeV/u 炭素線治療時の正常組織における LET よりも高いため、その二次がんリスク、特にその年齢依存性に関心が持たれる。この LET 領域で正常組織が照射された後の発がんの年齢依存性の知見はまったく欠落し

ていることから、本研究課題では、Ne イオンビームに着目して若年及び成体の動物における発がん作用 (RBE) を評価することを目的とする。

### 2. 今年度の研究内容

妊娠後期 B6C3F1 マウスを低線量影響実験棟 (SPF レベル) に納入し、出生後 1 週齢 (若年) もしくは 7 週齢 (成体) 時に、SPF 動物用の照射容器 (アクリル製、ポンプにて濾過滅菌した空気を送気) を用いて、生物照射室にて、400 MeV/u Ne イオン mono ビーム (LET 32.7 keV/ $\mu\text{m}$ ) を 0、0.2、1.0、2.0、4.0 Gy 単回全身照射した。照射後は低線量影響実験棟に持ち帰り、観察を行いながら終生飼育した。比較のために、光子 ( $\gamma$ ) 線を 0、1.0、2.0 Gy の単回全身照射も実施した。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

今年度は前期と後期に 1 回ずつのマシントイムを利用して、表 1 の条件と動物数で、400 MeV/u Ne イオン mono ビーム (LET 32.7 keV/ $\mu\text{m}$ ) をマウスに全身照射した。

前期マシントイムでは 1 週齢と 7 週齢にネオン線 0.2、1.0、2.0 Gy の 3 線量、合計 120 匹を照射した。また、0 Gy、ガンマ線 1.0、2.0 Gy 照射群合計 120 匹も同時に設定した。また、1 回線量が高い治療プロトコルにも対応するために、より線量反応の情報を広い範囲で得るように、過去の炭素線実験に合わせて、当初の計画に 1 週齢 4.0 Gy を追加し、後期マシントイムではネオン線 0.2、1.0、2.0、4.0 Gy の 4 線量、合計 160 匹の照射を行った。前期と同様に 0 Gy、ガンマ線 1.0、2.0 Gy を合計 120 匹照射し、全実験群の設定を完了させた。

照射後のマウスは SPF 条件下で終生飼育を行い、定期的に体重測定、健康観察を実施している。1 週齢、7 週齢照射群ともに、高線量照射後も急性障害は観察されなかったが、1 週齢 2.0、4.0 Gy 照射群ではマウスの体重低下傾向が確認された。照射後 5 ヶ月目に、前期に照射した 1 週齢ネオン 2.0 Gy 群においてリンパ腫の発症が認められた。今後も終生飼育を継続し、病変の病理解析を行い、全要因による死亡リスク（寿命短縮）の RBE 及び、B6C3F1 マウスに多く発生する肝がん、肺がん、リンパ腫の発生に関する RBE を求める。統計学的手法としては、疫学に準じた Cox 回帰による生存時間解析を行い、非照射群を基準としたハザード比（相対リスクの一種）を求める。また、RBE 及びその信頼区間を統計モデルのパラメータとして Cox 回帰によって導出する。Ne イオンビームの雌雄別・年齢別 RBE を求め、既知の治療効果（腫瘍細胞殺傷効果）の RBE と比較する。

表 1 照射条件と動物数

		線量 (Gy)	動物数 (B6C3F1)	
			♂	♀
対照群		0	40	40
1 週 齢	Ne400	0.2	20	20
		1.0	20	20
		2.0	20	20
		4.0	20	20
	γ 線	1.0	20	20
		2.0	20	20
7 週 齢	Ne400	0.2	20	20
		1.0	20	20
		2.0	20	20
		4.0	20	20
	γ 線	1.0	20	20
		2.0	20	20

a. 放医研放射線影響研究部



## Example of Report on the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC (21J206)

石川 仁<sup>a</sup>、平山亮一<sup>a</sup>、米内俊祐<sup>c</sup>、佐原 成彦<sup>d</sup>、南本敬史<sup>d</sup>、南久松丈晴<sup>d</sup>、坂田洞察<sup>c</sup>、田島英朗<sup>e</sup>、錦戸文彦<sup>e</sup>、Akram Mohammadi<sup>e</sup>、Han Gyu Kang<sup>e</sup>、赤松剛<sup>e</sup>、坂間誠<sup>c</sup>、下川卓志<sup>c</sup>、村田和俊<sup>a</sup>、兼松伸幸<sup>c</sup>、林基弘<sup>f</sup>、山谷泰賀<sup>e</sup>、樋口真人<sup>d</sup>、白井敏之<sup>c</sup>、若月 優<sup>a</sup>

### Abstract

We carried out irradiating the brain of rats using narrow carbon ion beams to develop microsurgery for benign and malignant diseases. Irradiation doses of the carbon-ion beams using 1-8 mm collimators, and we determined to use a 2 mm collimator with which the irradiation doses were able to be accurately calculated. After 25, 50, and 100 Gy (RBE) irradiation, the tracks of the carbon-ions were also visualized as autoactivation of irradiated brain using total body small-animal PET, and the clinical and pathological changes of the irradiated rat brains are under evaluation.

In silico study for carbon-ion microsurgery (CIMS) to the pituitary glands using CT and MRI images of patients who received stereotactic radiosurgery (SRS) using a gamma-knife system, and CIMS seems to be better methods compared with SRS because it can give high doses to the target with allowing the doses to the organs at risk such as the brain stem and optic chiasm doses were much lower than SRS. CIMS is thought as an alternative to SRS for several brain diseases such as tremor, thalamic pain, and Alzheimer disease.

### 研究の目的とバックグラウンド

がん放射線治療の高精度化、とくに患者固定法、画像誘導照合、および呼吸同期法などの照射技術開発によって、光子線を用いた外部照射では定位照射や強度変調照射が普及し、正常組織障害を高めることなく標的である腫瘍に対する線量増加を図ることで多くの疾患の臨床成績を改善させた。重イオン線は、線質の違いによる生物学的、物理学的なアドバンテージを有するため、これらの技術を応用し、さらに発展させることでその特徴をさらに生かした安全で効果的ながん放射線治療が実現できる。

本機構で1994年に開始した炭素イオン線を用いた固形癌に対する重粒子線治療は、2003年から長らく先進医療として提供されてきたが、2016年には切除不能骨軟部腫瘍、2018年には前立腺癌、頭頸部悪性腫瘍に対する有効性が確認され保険収載化された。一方で、その他の疾患については、

その臨床的効果をこれまで以上に明確にするために、適応疾患を定め、各疾患に対する線量分割法と併用療法を明記した全国統一プロトコールを用いた治療を行い、治療を行った全症例を前向きに登録する事業が2016年5月から開始され現在に至っている。この結果に対する先進医療会議の評価では、大型の肝臓癌、膵癌、直腸癌術後骨盤内再発、子宮頸部腺癌、が2022年4月の改正で保険適応が見込まれている。結果を出し、保険収載の可否、および先進医療の継続について再評価が予定されている。このように、保険収載化された疾患では患者数が大幅に増加する可能性はあるが、反面、現行の先進医療制度では、統一治療方針に定められた適応以外の固形癌に対する適応拡大や先進医療として継続する疾患についても患者数の増加は限られている。

近年、難治性の不整脈や脳機能性疾患など非腫瘍性疾患に対するX線やγ線を用いた定位放射線治療が注目され、臨床応用が始まっている。これらの疾患では、長期生存が見込まれること、再燃を繰り返すことが多いこと、がん治療よりも高い線量の照射が必要なことから、X線やγ線と比較して安全性、有効性の両面で重イオン線の有用性は高いと考えられる。また、微小病変に対する重イオン線の定位照射技術が確立することで、動物モデルを用いた今後の研究、脊髄や脳幹近傍の腫瘍に対する臨床展開等も期待できる。

本研究は、量子線によるマイクロサージェリー技術を開発し、脳機能性疾患など現在は治療対象としていない非腫瘍性疾患に対する適応拡大を目指すことが主な目的である。量子生命・医学部門における複数の研究グループの知と技術を終結した横断的研究として以下の5つの研究を主なテーマとして進める。①線量シミュレーションによるインシリコ研究(放射線治療学、腫瘍学)、②高精度照合、線量測定技術開発と動物を用いた検証実験(物理工学、生物、分子イメージング)、③てんかん発生モデルを用いた基礎実験と最新の核医学画像による効果判定(脳機能イメージング、先進核医学)。これらの研究で得られた成果と技術をもとに、④アルツハイマー、視床痛、てんかん、難治性高度糖尿病などの脳機能性疾患や良性腫瘍、脊髄や脳の微小転移等に対する高精度



ピンポイント量子メスの臨床研究, に展開する。同時に、本治療の比較対象となる⑤ $\gamma$ ナイフによる観察研究, を行うことで本研究の有効性を明確化させる。

### 1. 昨年度までに得られている結果

新規の研究課題であるため、昨年度の本共同利用研究での研究実績はないが、今年度の照射ビーム試験に使用するために、1-8 mmの4種類のコリメータを作成した。

### 2. 今年度の研究内容

#### 3-1. 細胞照射実験

ヒト膵癌細胞に対する極細ビーム照射時の細胞生残率を測定した。

#### 3-2. 線量測定実験

極細ビーム照射後の線量評価についてガフクロミックフィルムを用いて行った。

#### 3-3. 線量シミュレーション

下垂体照射に対するX線定位照射と炭素線照射後の線量シミュレーションをX線定位照射で実際に照射を行った症例の画像を用いて、重粒子線治療計画を行い比較した。

#### 3-4. ラット脳照射実験

ラット脳照射を行うための固定法を検討し、2ミリのビームで照射後の脳のAutoactivationをPE

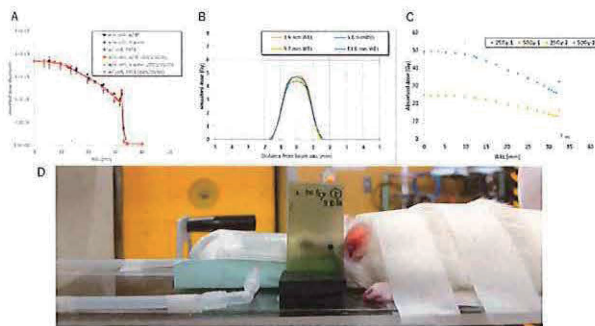


図1. 極小ビームを用いた線量分布、線量測定

で画像化し、照射後の評価をMRI、および病理学的に評価する。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

極小照射野を形成するコリメータを用いた炭素イオン線による細胞照射では、2ミリ径までは正確な細胞生残率が得られることが検証できた。また、深部線量分布を空気中の電離箱測定及び水中の電離箱、ガフクロミックフィルム測定を組み合わせることで取得可能であることを確認し、これについても2ミリ径については測定可能であった(図1A)。次に、コリメータ通過後の水中横方向からの線量分布をガフクロミックフィルム測定で取得可能であることも確認できた(図1B)。

さらに、ラットに実照射後のフィルム測定で線量推定値と形状を検証できた(図1C, 1D)。

インシリコ研究については、東京女子医科大学における $\gamma$ ナイフ既治療例のデータをもとに炭素イオン線治療計画を行い、線量分布の比較検討を行った結果、下垂体全体を照射した際の腫瘍に対する95%線量、および中心線量はいずれも炭素イオン線が高かったが、正常組織となる脳幹や視交叉の線量は有意に軽減できることが確認できた。

ラットを使用した照射実験では、腹臥位水平位で約30分の麻酔下保持が可能であることを予備実験で確認し、2ミリのコリメータを使用しラット脳に25 Gy, 50 Gy, 100 Gyの照射を行った。治療部位に一致した皮膚の変化として短期間の脱毛と皮膚炎を認めたものの潰瘍に至らずに全ラットで回復した。また、ビームの飛程に一致したAutoactivationが得られ、マイクロビーム照射の画像化に成功した(図3)。現在は照射後の組織変化について病理学的検討を行っている。

以上から、本研究による量子マイクロサージェリー技術開発のための動物モデル研究は可能であると考えられた。

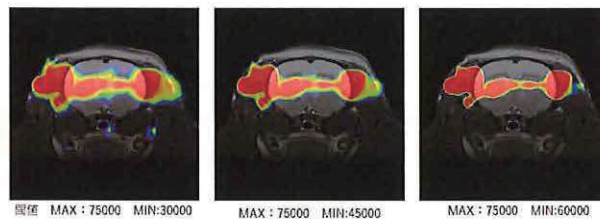


図3. マイクロビーム照射後のPET画像

### 4. 今年度の研究のまとめ

脳機能性疾患に対する放射線治療で即効性、および治療効果を確実にするためには、現状の照射線量よりも高い線量をピンポイントに照射する必要があり、重粒子線が有効である可能性が示唆された。今後は、下垂体以外の照射におけるインシリコ研究を進めるとともに、微小ターゲットの高精度照射技術を確認するための生物学・物理学的な手法を用いた研究に展開し、てんかん発生モデルを用いた重粒子線治療効果を検証する予定である。

- QST QST 病院
- QST 重粒子線治療研究部
- QST 物理工学部
- QST 脳機能イメージング研究部
- QST 先端核医学基盤研究部
- QST 東京女子医科大学脳神経外科

## “Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept” (21J207)

H. Ryoichi<sup>1</sup>, T. Shimokawa<sup>1</sup>, N. Matsufuji<sup>1</sup>, T. Inaniwa<sup>1</sup>, J. Bergs<sup>2</sup>, O. Seksek<sup>3</sup>, D. Labiod<sup>4</sup>, I. Youseef<sup>5</sup>, I. Martinez-Rovira<sup>5</sup> and Y. Prezado<sup>4</sup>

1. *QST, iQMS, Chiba, Japan*

2. *Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany*

3. *IMNC, Centre National de la Recherche Scientifique, France*

4. *Institut Curie, France*

5. *ALBA synchrotron, Cells, Spain*

Heavy ions, like Neon, offer a reduced oxygen effect, which is an advantage for the treatment of hypoxic tumors. The combination of heavy ions with minibeam radiation therapy might avoid the adverse tissue response in normal tissues observed in pioneer clinical trials in the 70s. This might allow a renewed and optimized use of these ions for therapy.

### I. Background

Radiotherapy (RT) is one of the most frequently used methods for cancer treatment (above 50% of patients will receive RT). Despite remarkable advancements, the dose of tolerances of normal tissues continues being the main limitation in RT. **Finding novel approaches that allow increasing normal tissue resistance is of utmost importance.** This would make it possible to escalate tumour dose, resulting in an improvement in cure rate. With this aim, we propose **a new approach, called hadron minibeam radiation therapy (HADRONMBRT)**, which combines the prominent advantages of heavy ions for RT and the remarkable tissue preservation provided by the use of the spatial fractionation of the dose as in as in minibeam radiation therapy (MBRT) [1,2]. The dose delivery methods employed in MBRT constitute a rupture with standard RT. In fact, MBRT uses a combination of spatial fractionation of the dose and submillimetric (500-700  $\mu\text{m}$ ) field sizes, since the irradiation is performed by using an array (“comb”) of parallel thin beams (“teeth”). The dose profiles in MBRT consist of peaks and valleys. The ratio between these two magnitudes is called peak-to-valley dose ratio (PVDR) and it is an important indicator of tissue response.

High PVDR values with low valley doses (below the tolerance dose for a seamless irradiation) are required to favor tissue sparing [3].

Due to their increased linear energy transfer, heavy ions, like oxygen or neon, provide a reduced oxygen enhancement effect. This could benefit the treatment of hypoxic tumors, which remains one of the major challenges in radiotherapy (RT). However, clinical results with a few patients performed with argon in 1979 and with silicon in 1982 leading to adverse late tissue results, make the use of those beams to be discontinued. Nevertheless, the gain in tissue sparing that might be provided by the use MBRT might allow profiting from the remarkable effectiveness of very heavy ions. This could offer a new hope for aggressive hypoxic tumors, whose treatment with conventional methods is very limited. The advantageous dose distributions obtained our recent Monte Carlo (MC) studies [4,5] support the further exploration of this avenue.

A first experiment was performed at HIMAC from the 20<sup>th</sup> to the 21<sup>st</sup> of October 2018 (36 h). This first experiment was devoted to evaluate dosimetrically and in vitro Ne ions minibeam radiation therapy. See report 2019. A second experiment took place in January 2020 (21<sup>st</sup> to 23<sup>rd</sup>) and was devoted to both in vitro and in vivo experiments in NeMBRT.

### II. Experiment performed in 2020

The experiment was divided in two main parts:

1. In vivo experiments
2. In vitro studies

A beam of Ne ions, 230 MeV/u was used.

#### II.1 In vivo: mice’ legs irradiation



We irradiated three groups of animals (legs) to compare the skin response: i) one group received broad beam (BB) conventional irradiation (20 Gy, N=8); ii) a second group received Ne MBRT with the same mean dose (20 Gy, N=8); iii) a third group received NeMBRT with peak dose equal 20 Gy (N=8). The animals were to be followed for 4 weeks. 6 out of 8 animals in the BB group had to be sacrificed as they reached damage scores 4-5 2 weeks after irradiation while in the MBRT groups only dermatitis is observed (score 1-1.5). See Figure 1. The histology studies confirmed these results. See figure 2. This suggests a clear gain of NeMBRT in terms of normal tissue sparing.

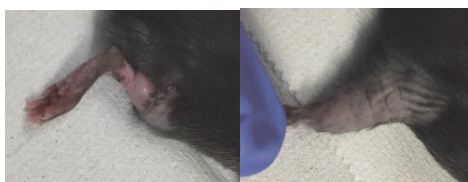


Figure 1. Mice's legs exposed to 20 Gy mean dose in BB irradiations and in MBRT.

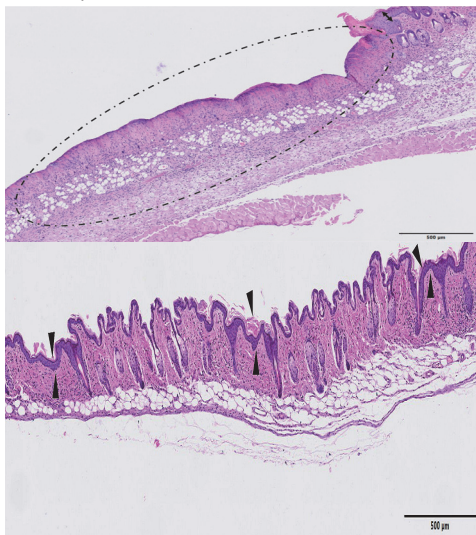


Figure 2. Up: BB irradiations. a large area of the skin presented extensive epidermal necrosis (encircled), with abundant inflammatory infiltration and loss of annexa. Down: MBRT. Minimal damage, with only multifocal areas of epidermal hyperplasia (minimal), arrows.

**This is the first worldwide experimental demonstration of the advantage of NeMBRT and might open the door to a renewed use of heavy ions for therapy. A paper has been published.**

## II.2. In vitro experiments

BJ human foreskin fibroblasts (ATCC® CRL-2522™) were irradiated with 2, 4, 6 or 8 Gy of Neon ions (230 MeV/u) in a broad beam (conventional) or in minibeam configuration. Clonogenic tests (ongoing), apoptosis/necrosis evaluations (ongoing), infrared analysis (ongoing) and cytokines expression.

After BB irradiation there is no effect on IL-6 expression. After MB irradiation there is a dose dependent increase in IL-6 expression with a 4.5-fold increase at 8 Gy compared to the control after 24 hours. After 48 hours, this effect is much less pronounced, but the same trend is seen. See figure 3. This may be due to a downregulation of IL-6 at 48 hrs after irradiation. IL-6 is reported to be involved in wound healing and can induce radiation resistance and reduced lethality in mice [6]. The different pattern in terms of cytokine (IL6) expression observed might be related to different cell signalling (linked to bystander effects). Further investigations are needed. The results of the infrared (IF) analysis from 2018 indicate a higher DNA damage in the BB irradiations, which is coherent with the results observed in vivo. The ongoing IF will allow to distinguish biochemical changes in the peak valley regions.

## References

- [1] Dilmanian, F.A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103, 9709–9714 (2006).
- [2] Prezado, Y. et al. Rad Research 184, 314–21 (2015).
- [3] Dilmanian, F.A. et al. Neuro. Oncol. 4, 26–38 (2002).
- [4] Peucelle, C. et al. Med. Phys. 42, 5928-5940 (2015).
- [5] González, W et al. Med. Phys. 2018
- [6] Lin Zq et al. J. Leukoc Biol. 73, 713-21, 2003

# 深宇宙放射線の生殖細胞への影響を調べるバイオドシメーターの開発 Development of a 'Bio-dosimeter' to investigate the effects of deep space radiation on germ cells. (21J209)

若山清香<sup>a</sup>、藤田真由美<sup>b</sup>、荒木良子<sup>b</sup>  
S Wakayama<sup>a</sup> M Fujita<sup>b</sup> R Araki<sup>b</sup>

## Abstract

This study aims at developing a method of space radiation protection by irradiating freeze-dried sperm with heavy particle beams that simulate cosmic radiation, as well as studying DNA damage and its effects on the next generation. If this study proves that freeze-dried sperm can be used as a "Bio-dosimeter" to evaluate the effects of deep space radiation, the effects of deep space radiation on future generations can be determined on the new International Space Station "Gateway", which is to be built in lunar orbit.

本研究は、凍結乾燥精子に宇宙放射線を模した重粒子線を照射して DNA 損傷および次世代への影響を調べると同時に、宇宙放射線防護方法を開発する。本研究により凍結乾燥精子が深宇宙放射線の影響を調べる生物線量計として利用可能なことを証明できれば、月周回軌道上に建設される新国際宇宙ステーション「ゲートウェイ」において、深宇宙放射線の次世代への影響を明らかにすることが出来るだろう。

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

近い将来、人類は月や火星への有人探査を実施するだろう。だが他の星へ行く場合、宇宙飛行士は地上の数百倍と言われている深宇宙放射線に長期間曝されることになるが、その影響は全く分かっていない。我々は、国際宇宙ステーション (ISS) でマウスの凍結乾燥精子を長期間保存する実験を行い、宇宙放射線の精子および次世代への影響を明らかにする実験を行った。この実験で我々は、ISS で6年間保存した精子 (合計 869.8mGy の被曝) から、地上保存と同じ成績で子供を作ること成功した。同時に地上で行った X 線照射実験 (放医研との共同研究により 30Gy まで耐えられることが判明) との比較から、凍結乾燥精子は ISS で最長 200 年間保存可能であることが示された。また FD 精子は宇宙放射線の次世代への影響を調べることが可能な唯一の生物線量計として利用可能なことが示された (2021

年6月11日に Science Advances 誌上で発表。世界各国で報道された)。だが我々の目標は、深宇宙放射線に曝された生殖細胞から果たして正常な次世代を作ることが出来るのかを明らかにすることであり、地球の磁場に保護された低軌道を回っている ISS では実施できない。

NASA をはじめとする国際チームは、2024年から月周回軌道を回るゲートウェイの建設を始める予定である。ゲートウェイでは、深宇宙放射線の研究が初めて可能となるが、宇宙飛行士の長期滞在は限られており、宇宙飛行士が不在でも確実に実施できる研究しか採択されない。我々が作成した凍結乾燥 (FD) 精子であれば、ただ保存するだけなので宇宙飛行士が不在でも影響はなく、軽くて小さいため打ち上げコストはかからないためゲートウェイでの研究に最適ではあるが、世界中の研究者が応募するため採択は難しい。日本も巨額な資金を提供して作られるゲートウェイであるため、日本からの提案が採択されなければ、無駄な投資になってしまう。

そこで我々は、HIMAC の重粒子線照射施設を利用して深宇宙放射線を模した実験を行うことで、本研究テーマであれば確実にゲートウェイで人類の未来に貢献する成果を出せることを証明する。哺乳類の次世代への影響を調べることが出来るのは本実験系だけであり、この技術を有するのは我々だけである。本研究により確実性、信頼性を示すことが出来れば、採択される可能性は非常に高くなるはずである。本研究では、FD 精子に深宇宙放射線を模した重粒子線を照射し、DNA 損傷および次世代への影響を調べると同時に、宇宙放射線の放射線防護方法を開発する。

## 2. 昨年度までに得られている結果

昨年度までに我々の研究室ではフリーズドライ精子の X 線における耐性の実験を行ってきた。フリーズドライ精子に X 線を照射したところ、新鮮

精子では5 Gyで次世代を作る能力がなくなったのに対し、フリーズドライ精子では30 GyのX線を照射しても産子を得ることができた。(2021年論文発表)

本実験では、X線照射の強度が上がるにつれ精子のDNA損傷および受精卵のDNA損傷の割合は上昇し、同じように産仔率自体も低下した。一方、生まれてくる産子は正常であることから、未受精卵自体が持つ強力なDNA損傷修復能力が働ける限り産子は生まれることができるものと思われる。

しかし、深宇宙放射線を模した放射線実験を行うにはX線照射実験だけでは答えを得ることはできない。そこで申請者はHIMACの重粒子線照射装置にてより宇宙放射線に近い重粒子をフリーズドライ精子に照射し、どのような影響がみられるかを計画した。

### 3. 今年度の研究内容

2021年度の研究内容は、HIMAC利用2021年度後期募集であるため、2021年10月から照射を開始した。

まず初めにマウス精子をBDF1,B6,ICRの3系統から採取し、それぞれ一回の照射につき5匹以上用いた。採取した精子は、フリーズドライ作成用培地を用い、東葛乾燥機を用いて、ガラスアンプルでフリーズドライ化を行った。フリーズドライ精子は、表1のようにHIMACにて重粒子線照射照射を行った。

持ち帰ったサンプルは、マウス未受精卵に顕微授精を行い、①受精率及び発生の観察。②産仔率、③精子重粒子線照射によるDSB-DNA損傷をコメットアッセイにより解析、④受精における精子のDNA損傷を免疫染色(γH2AX)で観察、⑤受精後の1st cell divisionにおける染色体分離異常の測定を行った。(図1)

次に、最終的に宇宙放射線の防護につなげるために、2021年度後半の重粒子線照射の際には、重粒子線防護を行なった(表1)

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

サンプルの数が膨大なため現在途中までしか解析がすすんでいないが、現在出産率の傾向が見えてきた。鉄重粒子線の0~10 Gyまでの顕微授精による受精率は重粒子線の量に関わらずほぼ同じであったがその後の発生率、主に胚盤胞期胚までの発生は重粒子量依存的に発生が低下した傾向が見られている。また、DNA損傷においては、重粒子依存的に増加の傾向が見られた。

しかし驚くべきことに鉄重粒子を9 Gy当てたサンプルからも産子が生まれた。これは通常の新鮮細胞は死滅する重粒子量をはるかに超えており、今後より詳しい解析が必要だと思われる。

2022年度も継続して本実験をおこなう予定である。

a 山梨大学 発生工学研究センター

b QST 量子生命科学研究所 幹細胞研究グループ

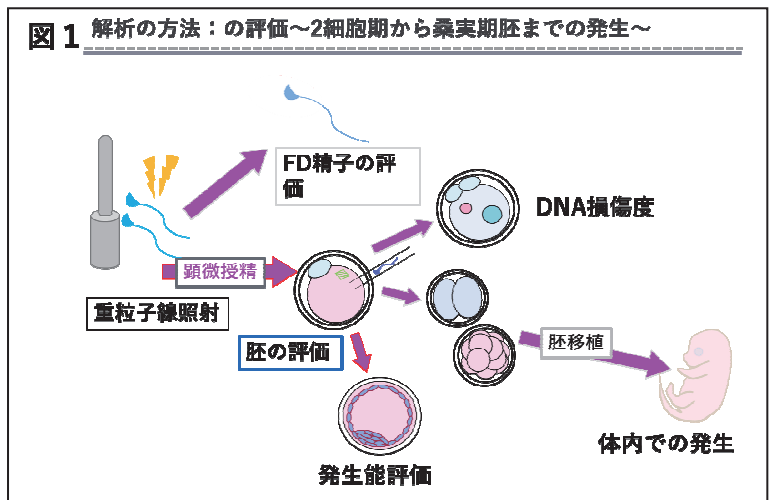


表1：HIMACにて重粒子線を照射照射<2021年度後期>

線種	HIMACの照射日(2021)	重粒子量(Gy)	防護あり	防護方法 核重粒子線ブラッグピークより換算
鉄	10月20日	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10	-	
炭素	12月3日	0,1,5,10,15,20,25,30,35,40,45	-	
炭素	12月14日	0,5,10,15,20,25	0,5,10,15,20,25	10cmポリ板+10cmアクリル板
鉄	12月23日	0,10,20,30,40,50	0,10,20,30,40,50	10cmポリエチレン板

# 宇宙放射線によるマウス個体への影響の解析

## Effect of space radiation to mouse

(21 J 265)

吉田佳世<sup>a</sup>、小久保年章<sup>b</sup>、森田隆<sup>a</sup>、稲富裕光<sup>c</sup>

K. Yoshida<sup>a</sup>, T. Kokubo<sup>b</sup>, T. Morita, Y. Inatomi

### Abstract

It becomes more important to evaluate the influence of space radiation on human body or mammals for the longer stay in space. In order to assess the effects of space radiation, we are planning to use radiation sensitized histone H2AX-deleted mice living on ISS. To realize the space experiment, we irradiated the histone H2AX heterozygous deficient mice by accelerator HIMAC in Chiba. The irradiation by 1 Gy of Silicon ion yielded 15 chromosome aberrations in 1,010 cells, and that by Carbon ion beam resulted in 3 in 1,027 cells indicating more than 50,000 cells must be examined for detection of chromosome aberrations in ISS for 1 month.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は、これまで国際宇宙ステーション内の「きぼう」実験棟内で凍結したマウス ES 細胞を長期間保存し、地上に回収後、染色体異常の解析などを行ってきた。しかし、この方法では細胞が凍結しているため、放射線による二次的効果が少ないこと、また、細胞自身が常に DNA 損傷を修復していることや少ない線量を長期間に受けるという線量率効果も考慮しなければならない。そこで、将来、放射線に感受性の高いヒストン H2AX 遺伝子欠損マウス個体を用いて、宇宙放射線影響を 1 か月の被爆で解析することを目指し、地上で実験条件の設定を行うことが本研究の目的である。

### 2. 昨年度までに得られている結果

#### ①マウス臓器の選択

マウス成体で細胞が増殖している臓器とし

て、血液、脾臓、胸腺、骨髄、精巣、肝臓、子宮、小腸から細胞を採取したが、骨髄から得られたリンパ球は培養後も生存率が高く、多くの染色体像がみられ、解析に適していることが分かった。

#### ②ヒストン H2AX ヘテロ欠損マウス個体への X 線照射による染色体異常の解析

成体のヒストン H2AX ヘテロ欠損マウス全身に、X 線 2Gy を照射 1 週間後に、骨髄細胞を回収し、46 時間培養後、染色体を FISH で解析した。385 個の核の中で 9 個の染色体に転座などが観察された。一方、X 線照射しなかったサンプルからは、転座などは検出できなかった。また、野生型マウスでは 2Gy の X 線を照射しても染色体異常は見られなかった。以上のことから、ヒストン H2AX 遺伝子ヘテロ欠損マウスは、野生型マウスに比べて X 線に対する感受性が高く宇宙放射線を検出する個体として適していることが明らかとなった。

### 3. 今年度の研究内容

DNA 損傷修復に関与することが知られているヒストン H2AX 遺伝子を欠損（ヘテロ）させ放射線に感受性を高めたマウス個体（雌）各条件 1 匹に国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構（量研機構）の重粒子線照射装置（HIMAC）でシリコン（Silicon; Si, 490MeV/u）線および炭素（Carbon; C, 290MeV/u）線の重粒子線を 0, 0.02, 0.1, 1.0 Gy でそれぞれ照射した後、1 週間飼育し、骨髄細胞を回収固定後、染色体異常を検出した。



#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

マウス H2AX 遺伝子ヘテロ欠損個体への重粒子線照射と染色体異常の頻度の解析  
 HIMAC でシリコン線、炭素線を照射したヒストン H2AX ヘテロ欠損マウス個体を 1 週間飼育後に、骨髄細胞を採取し 46 時間培養後作成した染色体標本について FISH を用いて染色体異常を解析した。それぞれのサンプルは 1000 個以上解析し、異常染色体の頻度を計算した(表 1)。シリコン線、炭素線ともに、0, 0.02, 0.1Gy のいずれの線量でも染色体異常は検出できなかった。しかし、1 Gy の照射では、シリコン線では、1072 個のうち 15 個、炭素では、1010 個のうち 3 個の染色体異常を認めた。

表 1. ヒストン H2AX ヘテロ欠損マウスへの重粒子線照射後の染色体異常頻度

個体遺伝子型 重粒子線 線種	照射 線量	計測 核数	転座の合計 Total translocation	単一の転座 Apparently simple translocation (AST)	複雑な転座 Complex translocation (CT)	不完全な 転移 Incomplete translocation (IT)	二動原体 Dicentric (+incomplete) (DIC+ID)
H2AX+/- control	0	1266	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
H2AX+/- Si	0.02	1009	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
H2AX+/- Si	0.1	1083	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
H2AX+/- Si	1	1072	0.014	0.002	0.001	0.011	0.000
H2AX+/- C	0.02	1009	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
H2AX+/- C	0.1	1042	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
H2AX+/- C	1	1010	0.003	0.0000	0.0000	0.003	0.000

また、染色体異常のデータをグラフで示した(図 2)。 近似直線を描くと、その傾きがシリコン線では、0.014、炭素線では 0.0031 の数値が得られた。この測定が生物学的影響の評価に有効であることが確かめられた。また、1 か月間に ISS で受ける物理学的宇宙放射線の線量(吸収線量)は、1 日約 0.39Gy/day とすると、0.012Gy/month となる。この図からも明らかのように、1000 個の細胞の核では、ISS における宇宙

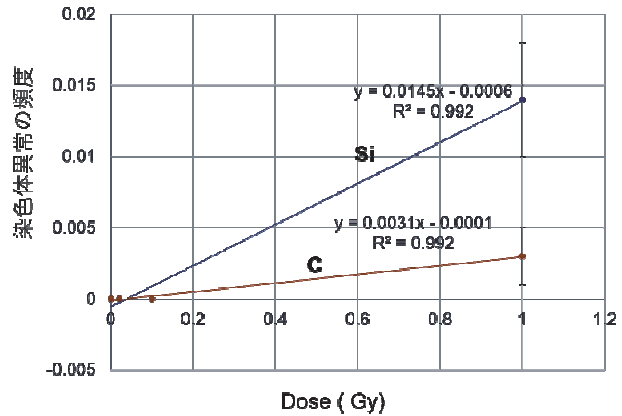


図 2. ヒストン H2AX ヘテロ欠損マウスの染色体異常の頻度

放射線の染色体への影響を 1 か月間で検出することはむずかしい。宇宙放射線の線質係数は、1.94 と計算されていることから、本実験の炭素線(Q=1.96)に近いと考えられる。今回の炭素線での結果をもとに、宇宙実験での染色体異常の検出確率を予想すると、ISS 内でマウス個体を 1 か月間、飼育した場合 50,000 個の核を解析すれば、約 1.8 個の異常が検出されると期待される。さらに、ISS 内では、宇宙放射線を低線量率で連続的に受けるため、低線量率による効果の低減が予想される。この線量線量率効果の係数を ICRP60 勧告に基づいて 2.0 とすれば、生物学的効果は急性効果の 1/2 となり、本研究の場合、10 万個の核の染色体の中に 1.8 個の染色体異常が観察されると予想される。このため、FISH プローブを増やし染色体異常を検出する染色体の種類を増やすことが有効であると考えられる。

<sup>a</sup> 大阪市立大学大学院医学研究科実験動物学

<sup>b</sup> QST 量子医科学研究所

<sup>c</sup> JAXA 宇宙科学研究所

謝辞

本研究は、QST 量子医科学研究所 HIMAC 共同研究費および、2021 年度 宇宙環境利用専門委員会フロントローディング研究として支援を受け実施した。

## 重粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析

Analysis of peripheral NMDA receptor affecting carbon-beam irradiation  
(19J298)

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

### Abstract

The intestinal crypt stem cells in gut have a high growth potential and radiosensitivity, it is dose-dependently reduced by heavy-ion irradiation and intestinal death occurs by arrest of epithelial cells supply in high dose area. The radiation to abdominal cancer, for example uterus and bladder, could give impairments not only on tumor but also on gut nearby target. Therefore, the development of radioprotective agents for gut may contribute to more effective and less harmful heavy-ion therapy. N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) is one of glutamate receptors and NMDAR antagonist has been reported to prevent the radiation-induced injuries in the central nervous system. Thus, we examined whether the peripheral NMDAR activation is a possible cause of gut injuries in mice irradiated with carbon-ion beam. We compared the dose-dependent change in the number of crypts after irradiation between treated MK-801 (0.1 mg/kg), a noncompetitive NMDAR antagonist, and untreated mice in order to confirm a MK-801 radioprotective effect on crypts. Compared with sham group, the number of crypts in MK-801 group was significantly increased at 12.0 Gy or over.

MK-801 administration experiment after carbon beam abdominal irradiation: MK-801 was administered 30 minutes after irradiation, and image analysis of intestinal villus length as well as the number of intestinal crypts was performed. By administering MK-801 30 minutes after irradiation, a difference in radiosensitivity was observed in Duodenum, Jejunum, and Ileum in the carbon beam 12 Gy irradiation group compared with the control group. In addition, Duodenum, which was the most sensitive, had a significant radioprotective effect in the group administered 30 minutes before irradiation and the group administered 30 minutes after irradiation, and a significant radioprotective

effect was also observed in Jejunum. Furthermore, when the area of the muscular layer (MsL) including the submucosal plexus and the intestinal plexus supporting the intestinal epithelial stem cells with NMDA receptors was measured, it was revealed that MK-801 protects the muscular layer loss.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

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

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

- (b) 2019 年度申請課題  
 (c) マシントime 1 回 (2020 年度 未実施)  
 3 年間で計 2 回の照射実験を実施

## 2. 昨年度までに得られた研究成果

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

炭素線腹部照射後における MK-801 投与実験: NMDA 受容体阻害剤を、照射 30 分前または照射 30 分後に腹腔内投与した。MK-801 の腸管防護効果は、照射 84 時間後に摘出した腸管の HE 染色切片を作成したのち、クリプト生存細胞数、腸の絨毛長および筋層(MsL)の面積を計測することにより評価した。MK-801 を照射 30 分後投与し、腸管クリプト数だけでなく腸管絨毛長の画像解析を実施した。MK-801 を照射 30 分後投与に投与したことにより、コントロール群に比べ炭素線 12Gy 照射群では、Duodenum(十二指腸)、Jejunum (空腸)、Ileum(回腸)において放射線感受性の違いが見られた。また最も感受性の高かった Duodenum は、照射 30 分前投与群、30 分後投与群においても有意な放射線防護作用が認められ、Jejunum においても有意な放射線防護作用が認められた。さらに NMDA 受容体のある腸管上皮幹細胞を支える粘膜下神経叢および腸筋神経叢を含む筋層(MsL)の面積を測定したところ、筋層の脱落を MK-801 が防護していることが明らかとなり(fig.1)、NMDA 受容体による放射線防護効果の作用機序が明らかとなった。

## 3. 今年度の研究内容

照射対象物: C3H/HeMsNrsfICR mice ♀20 匹  
 炭素線 (290 MeV/u, 20 keV/μm, 1 Gy/min)  
 マシントime 0 回 (新型コロナウイルス対応のため、マシントimeをキャンセルした)

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

前年度までの受容体実験結果から、炭素線照射 24-48h 後にかけて腸管壊死に関与する NMDA 受容体の活性化が生じていること、また NMDA 受容体阻害剤を照射 30 分前および照射 30 分後に投与することによっても、腸管クリプト数の低下を有意に防護することが明らかとなった。さらに NMDA 受容体のある腸管上皮幹細胞を支える粘膜下神経叢および腸筋神経叢を含む筋層(MsL)の脱落を MK-801 が防護していることが明らかとなり(fig.1)、NMDA 受容体による放射線防護効果の作用機序が明らかとなった。今年度、新型コロナウイルスの対応のため照射実験は 1 回のみ実施した。凍結保存していた腸管および脳照射サンプルを用いて、NMDA 受容体の活性化に不可欠な神経伝達物質(興奮性アミノ酸)の含量の経時的变化を HPLC(高速液体クロマトグラフィー)により測定を実施した。その結果、数種の興奮性アミノ酸の増大が、照射 30 分後から 84 時間後にかけて経時的に有意に増大していることが判明した

(Fig.2)。この結果は、照射領域の正常組織(腸管・脳)において細胞壊死に関わるグルタミン酸の増大が関与しており、それに引き続く反応として NMDA 受容体の活性化が生じていることが、粘膜下神経叢および腸筋神経叢を含む筋層や神経の脱落に関与していることが明らかになった。今後、これらの結果をふまえ、MK-801 と等效作用を示す Memantine の投与量を推定し、臨床適用拡大に向けた研究を行う予定であり、予備実験の結果では Memantine による防護効果も見られた。

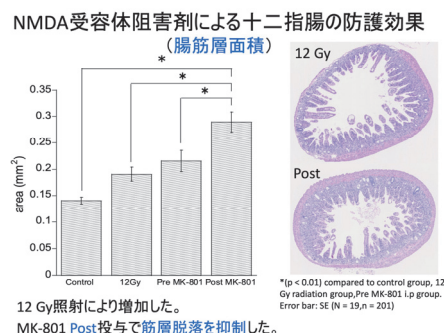


Fig. 1 炭素線腹部照射後の MK801 による腸筋層の防護効果

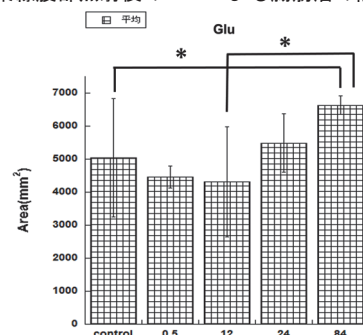


Fig. 2 炭素線腹部照射後の小腸 Glutamate 含量の経時的变化

### a. 長崎国際大学薬学部

### b. 量医研 (放射線がん生物学研究チーム)



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

Eun Ho KIM<sup>1</sup>, Akiko Uzawa<sup>2</sup>, Yoshiya Furusawa<sup>2</sup>, Ryoichi Hirayama<sup>2</sup>, Sei Sai<sup>2</sup>

### Abstract

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

### Background and Objectives

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

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

In this study, we found that among the miRNAs frequently dysregulated in human cancer, miR-29b, which is upregulated following ZOL or carbon-ion treatment, is of great interest due to its potential for therapeutic applications. Several additional miR-29b targets, including the anti-apoptotic protein induced myeloid leukemia cell-differentiation protein, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), DNA methyltransferase

3A and 3B, extracellular matrix proteins, collagen, and cell cycle regulators, might contribute to malignant phenotypes and metastatic progression. Furthermore, target prediction suggested that miR-29b influences cancer chemosensitivity or radiosensitivity by targeting Akt, activation of which represents a frequent event in cancer that correlates with outcome. Immunohistochemical identification of phosphorylated Akt (p-Akt) is associated with worse prognostic variables and outcomes, and previous studies demonstrated that inhibition of the PI3K–Akt pathway sensitizes cancer cells to the apoptotic effect of chemotherapy *in vitro* and *in vivo*. Based on these findings, we investigated the synergistic effects of synthetic miR-29b on OS-cell proliferation, apoptosis, and metastatic potential and explored the sensitizing molecular pathways that underlie or counteract miR-29b function in combination with carbon-ion therapy and ZOL administration.

### Results

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

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

#### *ZOL enhances C-ion-induced apoptosis*

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

#### *The effect of ZOL and carbon ion treatment on OS-cell invasion and migration.*

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

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

To determine whether miR-29b is involved in regulating ZOL-mediated OS-cell radiosensitivity, we treated OS cells with ZOL and the result indicated that ZOL treatment upregulated miR-29b expression (Fig. 4a). Overexpression of miR-29 and ZOL treatment resulted in a significant decrease in proliferation in 2 OS cells (Fig. 4b). We found that combined



miR-29b overexpression and ZOL+C-ion treatment inhibited the cell viability (Fig. 4c).

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

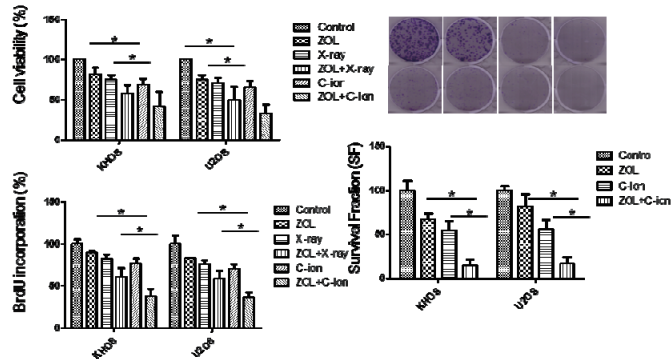


Fig2. Effects of ZOL and IR on OS-cell apoptosis

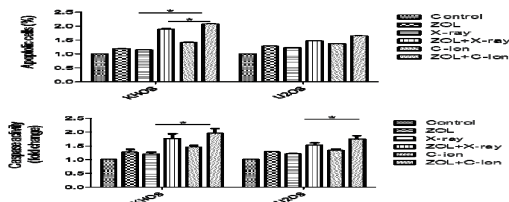


Fig3. ZOL+carbon ion treatment significantly inhibits OS-cell motility, invasion, and angiogenesis

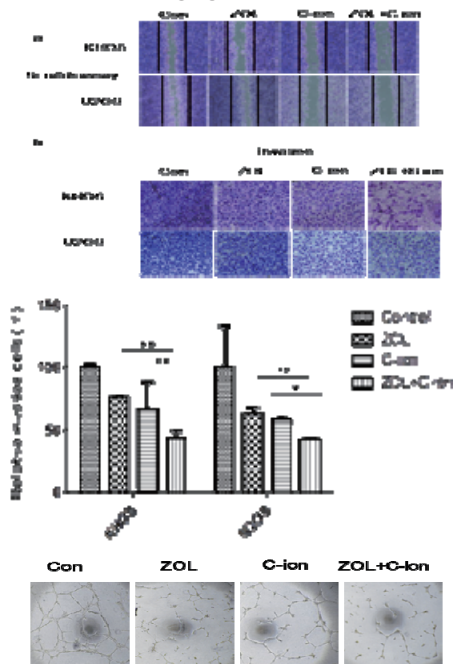
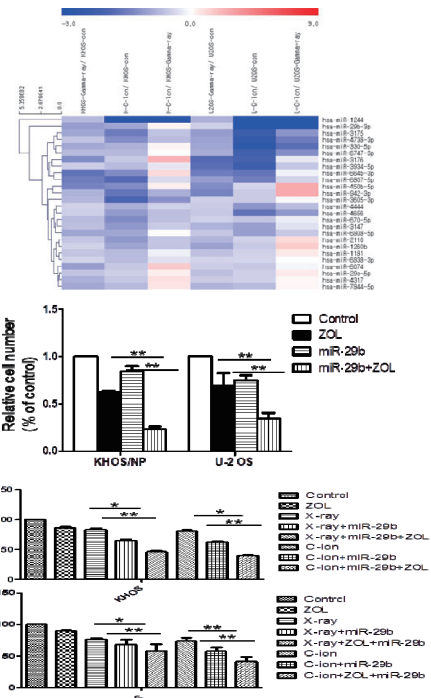


Fig4. Overexpression of miR-29b by ZOL treatment inhibits OS-cell proliferation and modulation of miRNA expression affects ZOL+IR treatment sensitivity



## Discussion

Our data contribute to the growing body of evidence suggesting that miRNAs have potential utility as personalized-medicine biomarkers of cancer-cell response to therapy and, moreover, might also represent viable therapeutic targets to increase cancer-cell chemosensitivity.

## References

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

<sup>1</sup>School of Medicine, Catholic University of Daegu,

<sup>2</sup>International Open Laboratory, National Institute of Radiological Science

重粒子線による腫瘍再酸素化の機序解明  
Elucidation of the Mechanism of Tumor Reoxygenation by heavy ions  
(21J315)

鵜澤玲子<sup>a</sup>、今泉晶子<sup>a</sup>、柴田さやか<sup>a</sup>、新田展大<sup>a</sup>、  
長谷川純崇<sup>a</sup>、小島隆行<sup>a</sup>、平山亮一<sup>a</sup>  
Akiko Uzawa<sup>a</sup>, Akiko Imaizumi<sup>a</sup>, Sayama Shibata<sup>a</sup>, Nobuhiro Nitta<sup>a</sup>,  
Sumitaka Hasegawa<sup>a</sup>, Takayuki Obata<sup>a</sup>, Ryoichi Hirayama<sup>a</sup>

Abstract

We investigated the change of hypoxic fraction in tumor after neon ions. SCCVII cells were transplanted into the right hind legs of syngeneic C3H/He female mice. Neon ions were accelerated by the HIMAC up to 400 MeV/n. Irradiation position was the center of a 6 cm SOBP beams. The dose-averaged LET of the 400 MeV/n neon ions with the center of SOBP was approximately 93 keV/μm. Neon ions were delivered to the tumors about 5 mm diameter. After 30 hours of both X-ray and Ne-ion irradiations, tumor reoxygenation was observed, with a greater degree of reoxygenation in the Ne-ion irradiated group than in the X-irradiated group.

This year, tumor reoxygenation was re-evaluated using MRI (magnetic resonance imaging) techniques. As a result, MRI results showed that reoxygenation occurred 30 hours after X-ray and Ne-ion irradiations.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療にとって腫瘍内に存在する低酸素細胞は、治療抵抗性の一因になっており、解決しなければならぬ課題である。重粒子線は低酸素細胞に対し、有効な放射線の一つであることは我々の研究でも明らかになっている (Hirayama et al., *Mutat. Res.* 2013)。また、重粒子線の一つである炭素線は腫瘍再酸素化を加速し、X線やガンマ線などの光子放射線よりも早く再酸素化が誘導されることが報告されている (Ando K et al., *Int. J. Radiat. Biol.* 1999; Oya N et al., *J. Radiat. Res.* 2001)。

このように光子放射線と比べ、重粒子線では低酸素細胞に対する放射線感受性や腫瘍再酸素化現象が明らかに異なり、重粒子線特異的な生物効果が存在する。低酸素細胞に対する炭素線の有効性はDNA損傷生成ならびにその修復機構によって説明されているが (Hirayama R, et al., *J. Radiat. Res.* 2005)、再酸素化に対する重粒子線の作用機序は炭素線の物理・化学的作用だけでは十分説明できず、むしろ重粒子線照射後の腫瘍内における細胞応答などの微小環境変化が腫瘍再酸素化に深く関わっていると推測できる。そこで、腫瘍内低酸素分画の割合 (HF) と低酸素、血管新生ならびに腫瘍内代謝を反映するバイオマーカー発現の経時的变化を観察することで、X線とは異なる重粒子線による再酸素化の機構を放射線生物学ならびに放射線腫瘍学の観点から解明することが重要と思われる。

本課題は重粒子線によるマウスがん細胞 (ならびにヒトがん細胞) の腫瘍内微小環境変化を明らかに

し、腫瘍再酸素化の機構解明を行う。前課題で遂行した細胞生存率から求めた腫瘍内低酸素分画の算出を継続し、腫瘍血管と低酸素マーカーによる腫瘍内低酸素領域の可視化、MRI技術による腫瘍内低酸素分画の経時的变化と腫瘍内微小環境変化の関連性を明らかにすることを目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度までに、6cmに拡大したNe-SOBPビームの中心位置で腫瘍細胞生存率が1%になる線量 (8.2 Gy) 群と同細胞生存率になるX線照射群 (15.4 Gy) を比較すると、照射30時間後に腫瘍再酸素化が観察された。特にNe線照射ではX線照射よりも再酸素化の程度が大きいことがわかった。しかし、腫瘍の病理解析を行った結果、照射後の腫瘍内血管数の変化に加え、腫瘍面積あたりのアポトーシス陽性細胞とKi67陽性細胞の割合は経時的に変化しておらず、腫瘍血管の増減、細胞死や細胞周期などの腫瘍内細胞動態変化だけでは十分な説明ができないことがわかった。

3. 今年度の研究内容

実験: X線 15.4 Gy 照射群 (6匹) と Ne線 8.2 Gy 照射群 (4匹) と非照射群 (6匹) を用いて、照射30時間後にMRIを行い血流動態や細胞間隙の割合から低酸素分画を求めることを行った。MRI実験から得られた各パラメーターはHomplandらの解析を基に実施し[1]、細胞間隙が小さく、血流が少ない領域を低酸素領域として腫瘍全体に対する低酸素分画を求めた。MR装置は7T MRI system (JASTEC-Bruker) を用いた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

MRIで腫瘍およびその周辺組織の画像を図1に示した。さらに腫瘍内の細胞間隙 (図2a) と造影剤による血流量 (図2b) を評価した。さらにピクセルあたりにマッピングされた細胞間隙と血流の相関関係を図3に示した。腫瘍全体を平均化した値から、非照射群、X線照射群、Ne線照射群の低酸素分画を調べると、それぞれ32.5、6.0、4.5%となった。まだ統計上十分な匹数ではないが、明らかに照射によって腫瘍内の再酸素化が起こっている事がわかった。今後は繰り返し実験によりn数を増やすと共に、X線



照射群と Ne 線照射群での有意な差があるかどうかを確認する予定である。

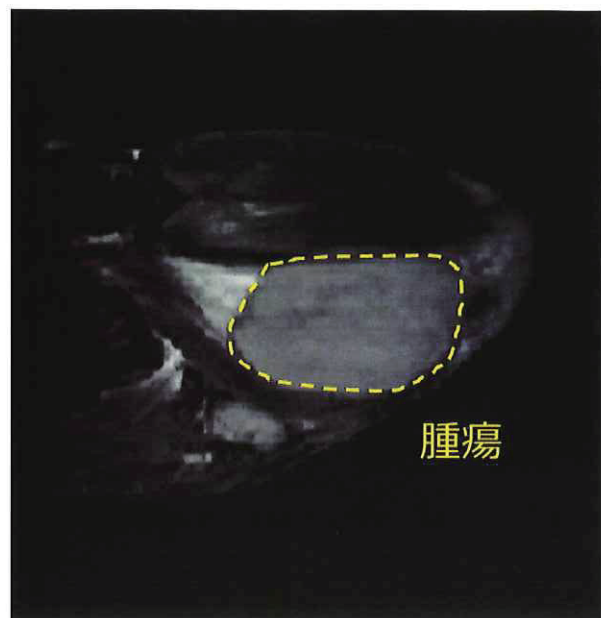


図 1 SCCVII 腫瘍の MR 撮像。

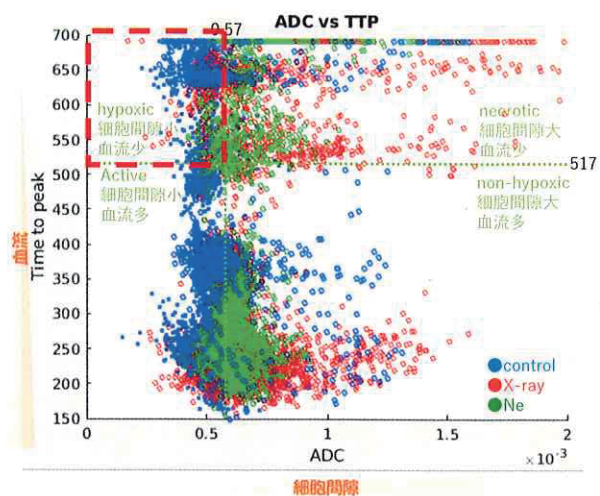


図 3 細胞間隙と血流の相関。図の左上のエリアが細胞間隙が小さく、血流が少ない領域なので、低酸素分画と評価した。腫瘍内のピクセルあたりの領域を評価した点をプロットしている。非照射(青: ●)、X線照射(赤: ●)、Ne線照射(緑: ●)。

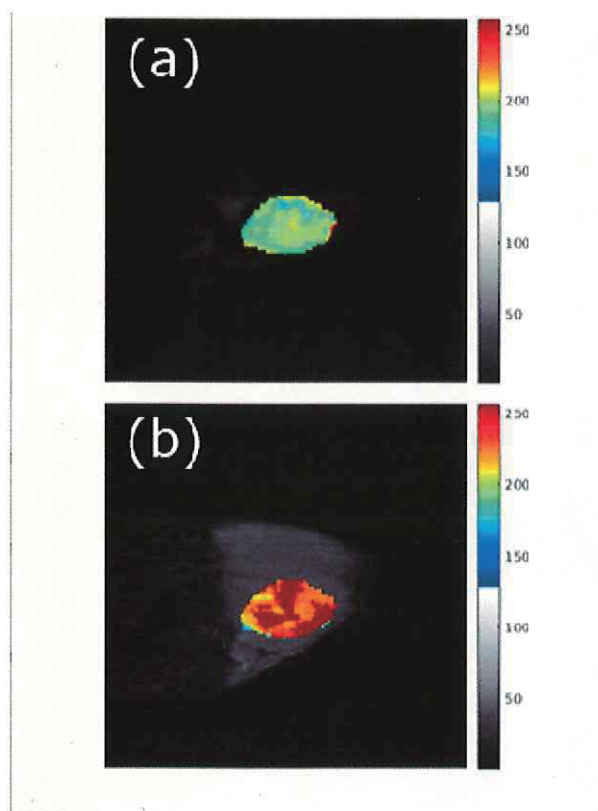


図 2 腫瘍の細胞間隙 (a) と血流 (b) のマッピング画像。

参考文献

[1] Hompland T, Hole KH, Ragnum HB, Aarnes EK, Vlatkovic L, Lie AK, Patzke S, Brennhovd B, Seierstad T, Lyng H. Cancer Res. 2018 Aug 15;78(16):4774-4785.

a. 量研・量子医科学 (iQMS, QST)

細胞死制御剤による粒子線防護効果のマウス個体レベルでの検討  
Evaluation of cell death regulatory agents for protecting particle beam-irradiated mice  
(20J327)

森田明典<sup>a</sup>、王冰<sup>b</sup>、田中薫<sup>b</sup>、勝部孝則<sup>b</sup>、村上正弘<sup>b</sup>、下川卓志<sup>b</sup>、西山祐一<sup>a</sup>  
Akinori Morita<sup>1a</sup>, Bing Wang<sup>b</sup>, Kaoru Tanaka<sup>b</sup>, Takanori Katsube<sup>b</sup>, Masahiro Murakami<sup>b</sup>,  
Takashi Shimokawa<sup>b</sup>, Yuichi Nishiyama<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Tokushima University, <sup>b</sup>National Institutes for Quantum Science and Technology

**Abstract**

Recent studies have shown that p53 functions as a resistance factor that prevents cell death in radiation enteritis. We have identified 5-chloro-8-quinolinol (5CHQ) as an effective "p53 modulator" in intestinal death. In this study, we evaluated the activity of 5CHQ glycosides as prodrugs that enhance uptake by radiosensitive proliferative cells in order to develop p53 modulators with higher radioprotective activity than 5CHQ. A 5CHQ glycoside showed greater radioprotective activity than 5CHQ. Furthermore, the radioprotective effect of the 5CHQ glycoside was not observed in *Trp53*-knockout mice, indicating that the radioprotective effect of this compound is p53-dependent. In this year's study, the efficacy of the 5CHQ glycoside was evaluated using carbon beam (14 keV/ $\mu$ m) as an index of 80-day survival of individual mice. The 5CHQ glycoside-treated group showed a higher survival rate than the vehicle-treated group, but the protective effect was not statistically significant.

**1. 研究の目的とバックグラウンド**

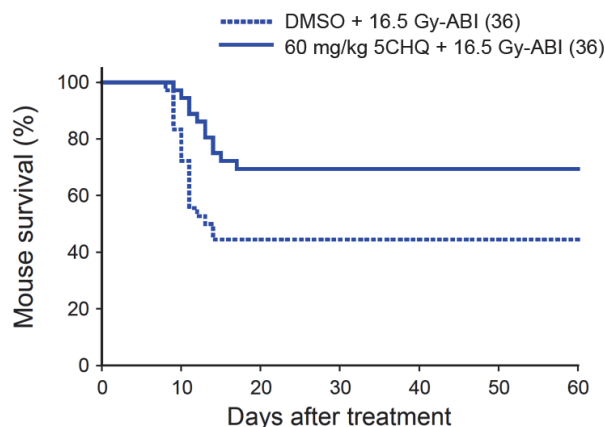
粒子線治療を始めとする高精度放射線療法の進展は目覚ましく、線量集中性の向上によって高い治療効果が得られるようになった。しかしながら、高精度放射線治療が普及しつつある現在も依然として正常組織障害が処方線量の限界、すなわち耐容線量を決めている。

研究代表者らは、p53 標的創薬研究を推進し、p53 活性を制御することで正常組織の耐容線量を高めるいくつかの放射線防護剤を発見した。粒子線細胞死については、85 keV/ $\mu$ m 以上の高 LET 放射線では p53 依存性を示さないことが固形腫瘍由来培養細胞を用いて明らかにされているが、急性応答において感受性組織となる骨髄や腸管の放射線高感受性を再現できる適切な培養細胞系はなく、マウス個体の生存率および組織解析が最も適切な防護活性評価方法となる。

そこで本研究では、腸死に有効な「p53 調節剤」として放射線抵抗性に関わる p53 標的遺伝子を上方制御する 5-クロロ-8-キノリノール (5CHQ、参考文献 1, 2) を主として用い、重粒子放射線に対するこれら化合物の有効性を検討する。

**2. これまでに得られている結果**

炭素線照射試験 (290 MeV/u, mono-beam, LET 14 keV/ $\mu$ m) では、p53 調節剤である 5CHQ の防護効果について検討した。炭素線 16.5 Gy 腹部照射試験を 8 週齢の雌性 ICR マウス (各照射群 36 匹) に対して実施し、60 日生存率について観察した (図 1)。



**図 1 5CHQ による炭素線腹部照射マウス防護効果**

8 週齢の野生型 ICR マウスを用いた (括弧内は匹数)。5CHQ は、照射 1 時間前に 60 mg/kg 腹腔内投与した。腸死相当線量の炭素線として 16.5 Gy を腹部照射したマウスでは、溶媒投与群で 44%、5CHQ 投与群で 70% 生存し、5CHQ 投与マウスの方が溶媒投与群より有意に高い生存率を示した ( $p < 0.02$ )。

図 1 に示したように 5CHQ は炭素線腸障害に対して有効性を示したが、鉄線腸障害に対する防護効果は認められなかった (結果非掲載)。

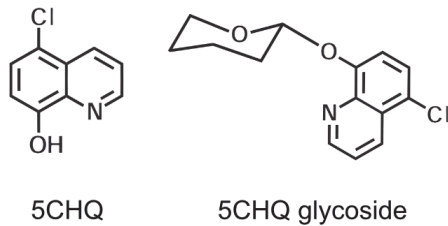
鉄線腸障害に対する 5CHQ の無効性は、p53 調節剤による腸死抑制の治療戦略の限界を示しているものと思われるが、5CHQ より強い活性を持った p53 調節剤の発見によって防護効果が改善される可能性もあるため、p53 調節剤 5CHQ よりも高い放射線防護活性を有する p53 制御剤の開発を目指した。



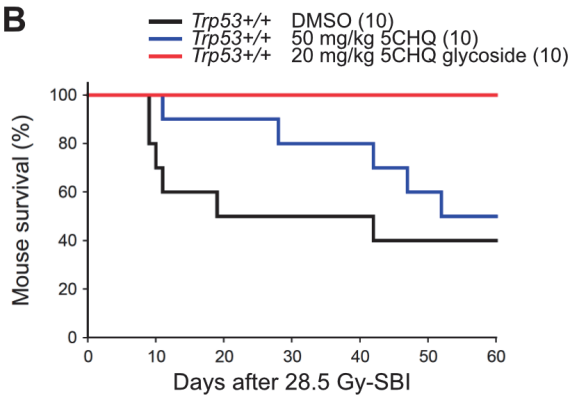
### 3. 今年度の研究結果と解析結果

研究代表者らは、放射線高感受性の増殖性細胞への取込みを高めるプロドラッグとして 5CHQ の配糖化に取り組み、5CHQ よりも優れた p53 依存的防護効果を示す単糖配糖体を見出した (図 2)。ICR マウスを用いた X 線後半照射試験を行った結果、5CHQ 配糖体は 5CHQ を上回る放射線防護活性を示した。さらに *Trp53* ノックアウトマウスでは 5CHQ 配糖体の放射線防護効果が認められなかったため、本化合物の放射線防護効果が p53 依存的であることも明らかとなった。

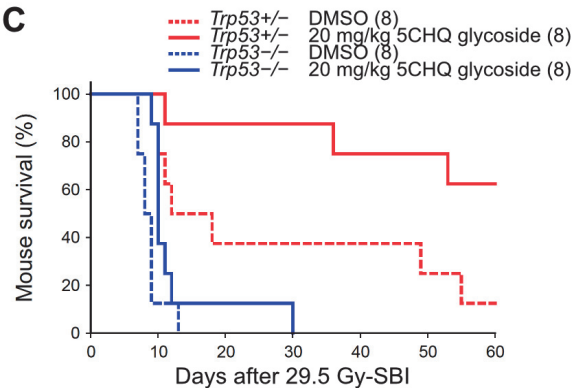
**A**



**B**



**C**

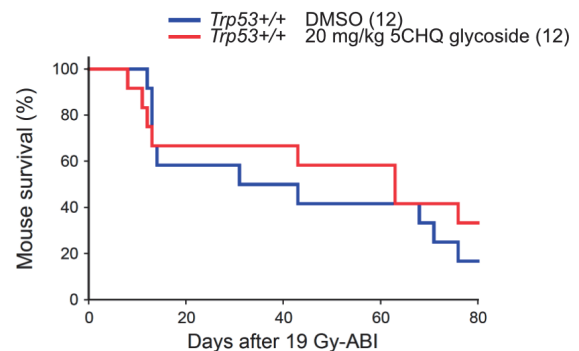


**図 2** 後半 X 線照射 ICR マウスに対し、5CHQ 配糖体は 5CHQ より優れた放射線防護効果を示す。

後半照射 (sub-total-body irradiation; SBI) によって骨髄死を回避し、腸死防護活性を評価し

た。(A) 5CHQ および 5CHQ 配糖体の構造 (特許出願検討中のため糖構造の詳細非掲載)。(B) 野生型 ICR マウスを用いた至適投与濃度における防護効果の比較 (5CHQ vs 5CHQ glycoside;  $p < 0.01$ )。(C) *Trp53*<sup>+/+</sup> および *Trp53*<sup>-/-</sup> マウスによる 5CHQ 配糖体防護活性の p53 特異性の検証 (*Trp53*<sup>-/-</sup>: DMSO vs 5CHQ glycoside;  $p < 0.05$ )。

次に、炭素線 (14 keV/μm) を用いて 5CHQ 配糖体の有効性をマウス個体の 80 日生存率を指標として評価した結果、5CHQ 配糖体投与群は溶媒投与群よりも高い生存率を示したが、統計学的に有意な防護効果ではなかった (図 3)。



**図 3** 5CHQ 配糖体による腹部炭素線照射マウス防護効果

8 週齢の野生型 ICR マウスを用いた。5CHQ 配糖体は、照射 1 時間前に 20 mg/kg 腹腔内投与した。炭素線を 19 Gy 腹部照射 (abdominal irradiation; ABI) したマウスでは、溶媒投与群で 16.7%、5CHQ 投与群で 33.3% 生存したが、統計学的に有意な防護効果ではなかった ( $p = 0.346$ )。

### 参考文献

1. A. Morita, *et al. Mol. Cancer Ther.* 17, 432-442, 2018.
2. A. Morita, *et al. Front. Public Health* 8, 601124, 2020.

a. 徳島大学

b. 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

放射線誘発バイスタンダー応答による放射線抵抗性獲得に対する LET 依存性の解析  
Analysis of LET dependence of radio-resistance caused by radiation-induced bystander response  
(21J328)

Alisa Kobayashi (小林亜利紗)<sup>a</sup>, Yota Hiroyama (廣山陽太)<sup>a,b</sup>  
Daisuke Ohsawa (大澤大輔)<sup>a</sup> and Teruaki Konishi (小西輝昭)<sup>a</sup>

### Abstract

In radiation cancer treatment, heavy ions penetrate through the surface of the body into the target cancer region, resulting in the exposure of the patient to various LET ions. The risks due to bystander effects from the radiation of these LETs are unclear. In this study, we irradiated cancer cells with 290 MeV/n carbon ion (LET: 13 keV/μm) or 500 MeV/n iron ion (LET:185 keV/μm). Then, X-ray irradiation was used to discover the effect of the heavy ion induced bystander effect on the radiosensitivity of the cancer cells. This was evaluated from the cell survival and micronucleus. For carbon ions, bystander effect was not change surviving fraction for X-ray irradiation. However, micronucleus induction of X-ray irradiation was significantly reduced in cells that received the bystander effect of carbon ions compared to cells that did not receive the bystander effect. On the other hand, for iron ions, surviving fraction of X-ray irradiation was reduced in cells that received the bystander effect of iron ions. However, micronucleus induction was not changed due to the bystander effect. In summary, the study found that the radiosensitivity of bystander cells depended on the radiation quality.

### Research purpose and background

The purpose of this study was to clarify the LET dependence of cancer cell radiosensitivity due to heavy ion beam-induced bystander effect. The impact of the radiation-induced bystander effect has been reported to depend on the radiation quality received by the irradiated cells [Autsavapromporn N et al, Int. J. Radiat. Biol., 2015]. In heavy ion cancer treatment, non-target regions are exposed to various qualities of radiation in the process of reaching the targeted cancer area. In previous studies, we have shown that the expression of the COX-2

protein, which is one of the mediators of the bystander effect, and is involved in the radio-resistance of cancer cells, has LET-dependence. Specifically, carbon ion irradiated cells and bystander cells showed a significant COX-2 expression, which was not shown in iron irradiated cells and bystander cells. It was suggested that the radio-resistance of bystander cells was changed by LET, and that treatment with high LET radiation may suppress the acquisition of radio-resistance in non-irradiated cancer cells as compared with low LET radiation. Therefore, in this study, we evaluated changes in radiosensitivity from the cell survival and micronucleus induction of cancer cells that had received different LET heavy ion bystander effects.

### A brief summary of our research up to 2021

This project, which started in the latter half of 2017, uses carbon ion (290 MeV/n) and iron ion (500 MeV/n) to irradiate human lung cancer A549 cells with different LETs for doses showing the same survival rate. The purpose was to clarify the dose and LET dependence of the bystander effect. Thus, the same cell survival doses in these LETs were calculated from the survival rate, and we analyzed the COX-2 expression levels in the irradiated cells and bystander cells. As a result, carbon ion irradiated cells and bystander cells showed a significant COX-2 protein expression. However, COX-2 expression was not detected in iron ion irradiated cells and bystander cells.

### 2021 research content

In 2021, the machine time for carbon ion (290 MeV/n) and iron ion (500 MeV/n) was allocated twice. The purpose of this study was to clarify the LET dependence of cancer cell radiosensitivity due to the

heavy ion beam-induced bystander effect. Therefore, A549 cells were irradiated with carbon ion or iron ion showing the same cell survival effect. Then, irradiated cells were co-cultured with non-irradiated cells for 24 hours. After that, unirradiated bystander cells were irradiated with X-ray, and the change in radiosensitivity due to the bystander effect was evaluated from the cell survival and micronucleus induction.

### 1: Cell survival of X-ray irradiation to carbon or iron ion bystander cells

The survival of bystander A549 cells irradiated with X-ray was determined by the colony formation assay. As a result, radiosensitivity to X-rays due to the bystander effect was not changed by carbon ions (Fig1-A). On the other hand, cell survival of X-ray irradiation was reduced in cells that received the bystander effect of iron ions (Fig1-B).

### 2: Micronucleus induction of X-ray irradiation to iron or carbon ion bystander cells

The micronucleus induction of X-ray irradiation was significantly reduced in cells that received the bystander effect of carbon ions compared to cells that did not receive the bystander effect (Fig2-A). On the other hand, for iron ions, the micronucleus induction was not changed due to the bystander effect (Fig2-B).

## Results

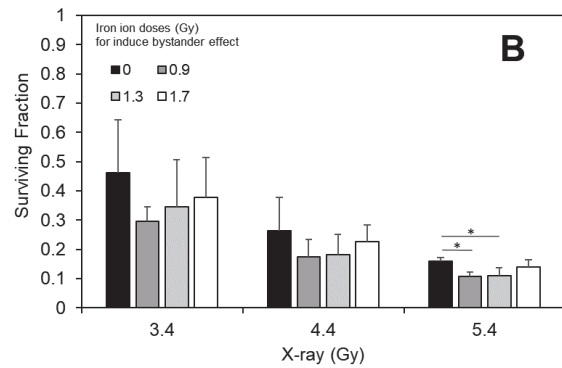
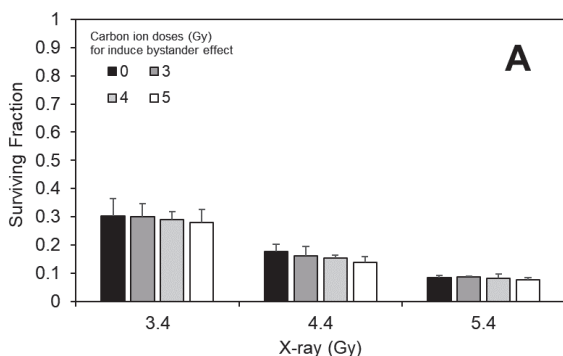


Figure 1. Colony survival rate of A549 bystander cells irradiated with X-rays. Bystander effect was induced by the following heavy ion irradiation: carbon ion (LET: 13 keV/μm) A; iron ion (LET: 185 keV/μm) B.

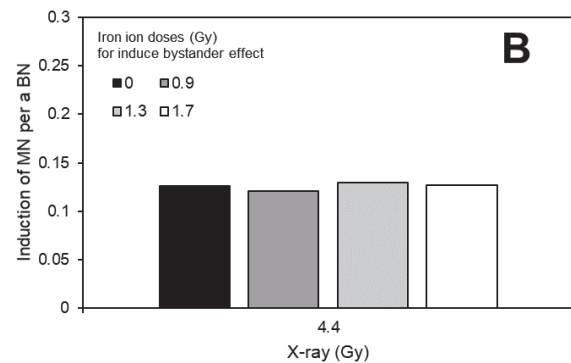
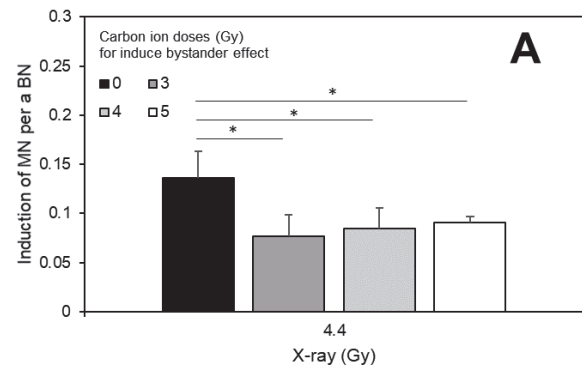


Figure 2. Micronucleus induction of A549 bystander cells irradiated with X-rays. Bystander effect was induced by the following heavy ion irradiation: carbon ion (LET: 13 keV/μm) A; iron ion (LET: 185 keV/μm) B.

a. 量研シングルセル応答解析グループ  
b. 弘前大学大学院保健学研究科

炭素イオン照射による遅発性活性酸素の生成機構に関する生物学的基礎研究  
Analysis of the Induction of Delayed Reactive Oxygen Species with Heavy Ions at  
NIRS-HIMAC  
(20J343)

菓子野元郎<sup>a</sup>、鈴木雅雄<sup>b</sup>

G. Kashino<sup>a</sup> and M. Suzuki<sup>b</sup>

Abstract

This study elucidates the mechanism by which delayed reactive oxygen species are involved in radiation injury in normal and cancer cells. We examined "delayed reactive oxygen species (delayed ROS)" that are produced over several days as the mitochondrial morphology becomes fragmented in irradiated cells (1). It has been clarified that delayed ROS are produced through the activation of Dynamin Related Protein 1 (DRP1) by radiation, but the mechanism has not been clarified. The purpose of this study is to clarify what targets by radiation lead to the activation of DRP1 and the induction of delayed ROS. In this year, we conducted an experiment comparing the generation of delayed ROS by X-rays and carbon beams and the mechanism of injury. As a result, it was found that the inductions of delayed ROS and cellular killing effect after high LET carbon beam irradiation were higher than those at the time of X-ray irradiation, and the contribution to damage at nucleus was also high. Since it was suggested that the activation of p53 and cellular senescence is involved as a mechanism, we would like to clarify the mechanism in the future.

1. 研究の目的とバックグラウンド

正常組織における放射線障害を低減することは HIMAC 治療にとって重要な課題である。放射線により生成する活性酸素種は組織障害に密接に関わることが知られているが、未だに不明な部分もある。我々は照射数日後にかけて細胞内でミトコンドリア由来活性酸素（遅発性活性酸素）が増加すること(1)、遅発性活性酸素はアスコルビン酸 2 グルコシド処理により消去できることを明らかにしてきた (2)。古くから知られる放射線の間接作用に関わる活性酸素の機

構とは異なる遅発性活性酸素による細胞障害機構を明らかにしたいと考えている。LET の異なる炭素イオン照射時の細胞における遅発性活性酸素の正常細胞に対する細胞障害誘発機構、特に p53 が関与する老化誘導機構を明らかにすることが本研究課題の目的である。

2. 昨年度までに得られている結果

ヒト正常細胞である HE49、BJ/hTERT、及び癌細胞 RKO において、遅発性活性酸素は、290 MeV/n の炭素線 (LET=13 keV/μm) 6 Gy 照射 3 日後では有意に増加すること、癌細胞である RKO ではその後 7 日後にかけて減少するが、BJ/hTERT 細胞と HE49 細胞では生成し続けることが分かった。炭素線照射で誘導される遅発性活性酸素は、p53 依存的な機構で BJ/hTERT 細胞に老化誘導をもたらすこと、癌細胞である RKO 細胞では老化誘導がみられないことも明らかにした。したがって、遅発性活性酸素による老化誘導は正常細胞特異的である可能性が高く、遅発性活性酸素を抑制することは HIMAC による治療の防護に有効である可能性が示唆された。

3. 今年度の研究内容

今年度は正常細胞である HE49 細胞を用いて、X 線と LET の異なる 2 種の炭素線 (13 keV/μm と 73 keV/μm) による遅発性活性酸素の誘導、老化誘導、各種タンパク質発現変化を比較した (照射対象は T25 フラスコに培養した HE49 細胞、N=3 で実施)。各放射線 6 Gy 照射 3 日後と 7 日後における活性酸素の量を Oxiorange による蛍光値で評価し、遅発性活性酸素の誘導能を調べた。照射 3 日後と 7 日後のタンパク質を抽出し、p53、p21、及びリン酸化 KAP1 のレベルを Western blot で調べた。さらに、照射細胞の



生存率をコロニー形成法で調べ、照射 10 日後の老化細胞頻度を SPIDER  $\beta$ -Gal 法で調べた。遅発性活性酸素の抑制には、照射終了後に 2.5 mM アスコルビン酸 2 グルコシド(AA2G)処理を用いた。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

X 線、13 keV/ $\mu$ m の炭素線、73 keV/ $\mu$ m の炭素線で、同じ 6 Gy になるように照射した場合、照射 3 日及び 7 日後の遅発性活性酸素量は、X 線が最も低く、13 keV/ $\mu$ m の炭素線、73 keV/ $\mu$ m の炭素線の順に高くなった。コロニー形成による生存率を調べたところ、先行研究と同様、LET の大きい炭素線照射の方が致死効果は高くなった。このとき、2.5 mM AA2G 処理による防護効果は 13 keV/ $\mu$ m の炭素線では顕著に見られたが、73 keV/ $\mu$ m の炭素線ではほとんど見られなかった。照射 10 日後の老化細胞の割合は、X 線照射に比べると炭素線照射は両 LET とも顕著に高かったが、両者に差は見られなかった。各照射による老化誘導は AA2G 処理、すなわち遅発性活性酸素の除去により顕著に抑制されたが、73 keV/ $\mu$ m の炭素線における老化細胞は AA2G による抑制の効果が小さかった。Western blot によるタンパク質発現解析では、照射 3 日及び 7 日後における p53 の発現が高くなり、AA2G 処理で抑制されることが分かった。また、p53 の発現は、各照射で比較すると、X 線と 13 keV/ $\mu$ m の炭素線では同程度であったが、73 keV/ $\mu$ m の炭素線照射で最も低いことが分かった。これに対して、ヘテロクロマチンに局在して DNA 二本鎖切断修復に関わるリン酸化 KAP-1(ser824 のリン酸化)のレベルと、ATM のリン酸化 (ser1981) のレベルは、73 keV/ $\mu$ m の炭素線で最も高く、AA2G 処理でも各リン酸化はあまり抑制されないことがわかった。コロニー形成で AA2G に防護効果が見られなかったことを合わせて考えると、高 LET 炭素線では、照射直後の重篤な DNA 損傷が遅発性活性酸素に依存せずに残存し、それが細胞致死や老化にている可能性が示唆された。

#### 参考文献

1. Kobashigawa et al. Biochem Biophys Res Commun. 2011, 414(4):795-800
2. Kobashigawa et al. Radiat Res. 2015, 183(4):455-64

- 
- a. 奈良医大・RI
  - b. 放医研・重粒子線治療

# Molecular Mechanisms underlying Overcoming Radiation Resistance of Cancer Stem Cells by Heavy Ions (20J344)

Yi Xie<sup>a</sup>, Jing Si<sup>a</sup>, Cuixia Di<sup>a</sup>, Chao Sun<sup>a</sup>, Hongyan Li<sup>a</sup>, Lu Gan<sup>a</sup>, Hong Zhang<sup>a</sup>, Takanori Katsube<sup>b</sup> and Bing Wang<sup>b</sup>

## Abstract

The purpose of this study is to elucidate the biological basis and molecular mechanisms of heavy ions in overcoming radiation resistance of cancer stem cells. Due to the outbreak of COVID-19, we did not do radiation experiments on HIMAC in 2021, so the content of the annual report is only related to X-ray radiation. This project has completed a series of studies on the radiation resistance of glioma stem cells in 2021. No relevant papers have been published.

## 1. Background and objectives of the experiment

Radio-resistance of malignant glioma is now being a very difficult scientific problem in the field of tumor radiotherapy. Glioblastoma is grade IV malignant glioma. Glioblastoma stem cells (GSCs) are one of the main reasons for the failure of radiotherapy for malignant glioma. Transmembrane glycoprotein CD133 is a marker of GSCs in malignant brain tumors. CD133<sup>+</sup>GSCs are closely related to glioblastoma radiotherapy resistance, but the molecular mechanism has not yet been well studied.

## 2. Summary in 2021

### 2.1 X-ray irradiation

The doses of X-ray irradiation of CD133<sup>+</sup> and CD133<sup>-</sup> U87(Glioblastoma) cells were 0, 0.5, 1, 2, 4, 8 and 16Gy with dose rate of 1Gy/min. Each experiment was repeated three times.

### 2.2 Cell proliferation

After ionizing radiation (IR), cell proliferation and activity were detected by BrdU. The surviving fractions (SF) of irradiated CD133<sup>+</sup> and CD133<sup>-</sup> U87 cells were shown in Fig. 1A. The results showed that CD133<sup>+</sup>U87 cells were more radio-resistant than CD133<sup>-</sup> cells.

### 2.3 Flow cytometry for assessing the induction of

### apoptosis

The apoptosis rate was detected by flow cytometry with propidium iodide. The results showed that increases in percentages of apoptotic cells appeared at 4 h and peaked at 24 or 72 h after IR in CD133<sup>-</sup> cell line, and proportion of apoptosis in CD133<sup>+</sup> cell line was significantly lower than that in CD133<sup>-</sup> cells (Fig. 1B). Moreover, according to the time of generation of the cell (CD133<sup>-</sup>, 48-72 h; CD133<sup>+</sup>, 48 h), 12 h was chosen as the time point in the DNA or gene analyses. These results indicated that CD133<sup>+</sup> glioma stem cell (GSC) have strong radiation resistance.

### 2.4 Protein-protein interaction network

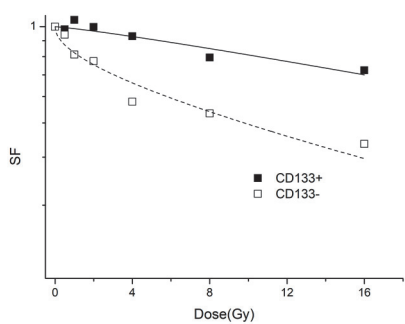
We designed the experiment of protein-protein interaction network analysis using String online database. CD133 has no direct relationship with DNA damage repair and cell death pathway from Fig. 1C. We will focus on the relationship between CD133 mRNA isoforms and protein expression, and DNA damages response and cellular death signal pathway.

### 2.5 Total RNA sequence

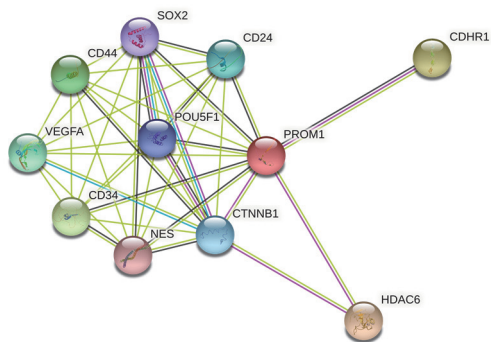
Our results showed that the expressions of mRNA of ATM, Mre11, Abraxas, BLM, and pol $\delta$  in CD133<sup>+</sup> control group changed compared with CD133<sup>-</sup> control group in homologous recombination pathway. The expression of Mre11, Dnl4 and Lig4 have changed in non-homologous end-joining pathway.

---

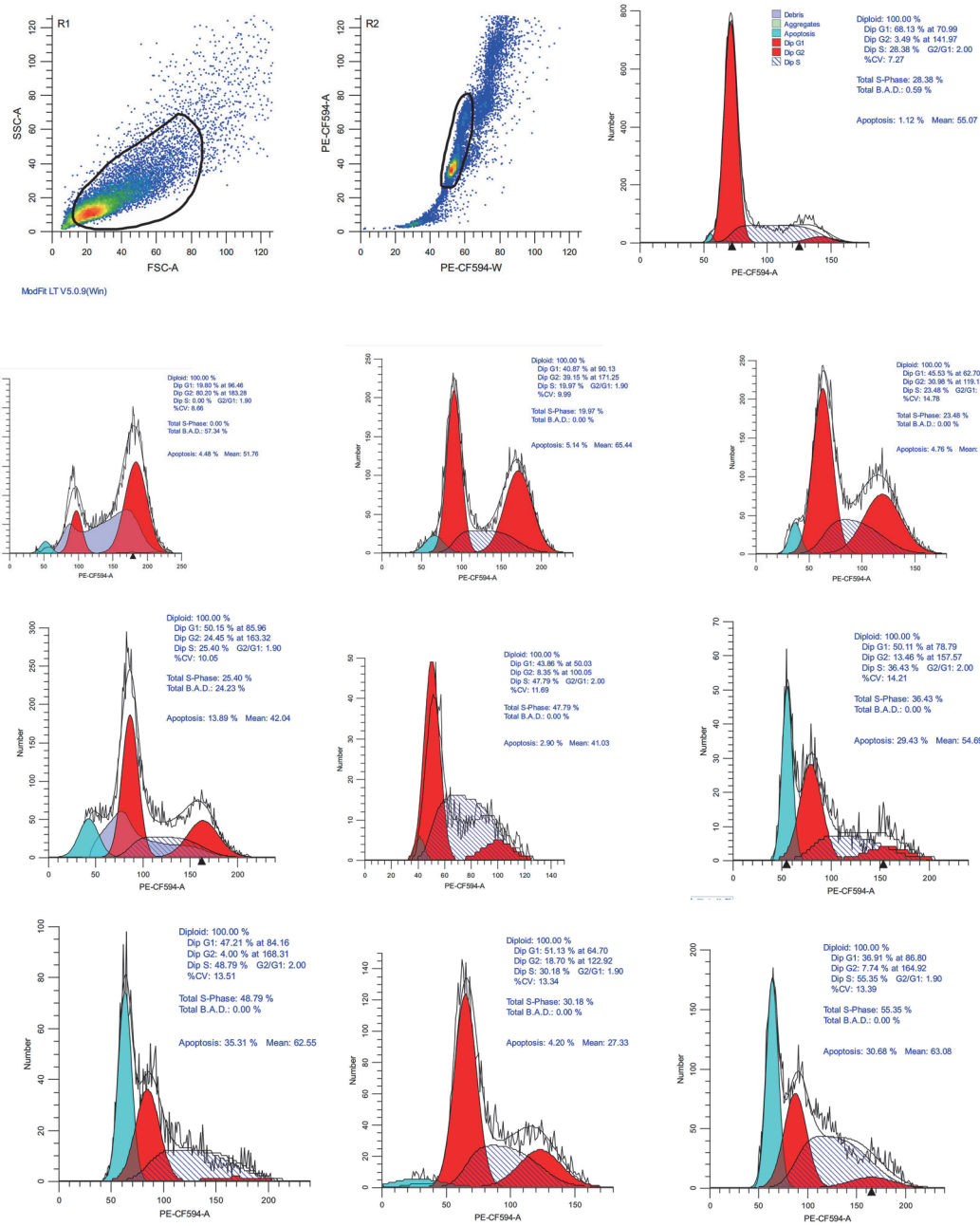
<sup>a</sup>IMP-CAS China, <sup>b</sup>NIRS-QST Japan.



(A)



(C)



(B)

Figure 1. Summary of the experiment

# 重イオントラック構造依存的な細胞致死効果の解明 Analysis of track structure-dependent cell lethal effect by heavy-ion irradiation (21J347)

大澤大輔<sup>a</sup>, 小西輝昭<sup>a</sup>, 小林亜利紗<sup>a</sup>, 廣山陽太<sup>a,b</sup>  
Daisuke Ohsawa<sup>a</sup>, Teruaki Konishi<sup>a</sup>, Alisa Kobayashi<sup>a</sup>, Yota Hiroyama<sup>a,b</sup>

## Abstract

It is a well-known fact that the primary target for cell lethality by ion irradiation is the cell nucleus, but the geometrical size of the target and the scientific basis for its determination are not yet clearly understood. In this study, we measured the target size for cell lethality, i.e., inactivation cross section and its LET dependence using the HIMAC broad beam. HT1080 fibrosarcoma cells were irradiated with C ions near the Bragg peak at two different LETs. The survival curves after irradiation were plotted as a function of beam fluence and the inactivation cross sections were determined from the slopes of these curves to be  $26.7 \pm 24.6 \mu\text{m}^2$  for  $303.5 \text{ keV}/\mu\text{m}$  and  $38.3 \pm 34.9 \mu\text{m}^2$  for  $423.7 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Although the data points in the survival curves were scattered due to poor statistics, almost all the experimental conditions were optimized in FY2021.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線がん治療はブラッグピークの線量集中性と高い細胞致死効果を活かし、有効ながん治療法としての地位を確立している。粒子線による細胞致死の第一ターゲットは細胞核であるの言うまでもないが、ターゲットの幾何学的サイズとその決定根拠については未だ明確には理解されていない。我々は、ターゲットの幾何学的サイズ、すなわち、不活化断面積はイオントラック構造に依存すると考え、これまでに、核破砕による異粒子混在のないブラッグピーク領域のブロードビーム照射場を HIMAC の MEXP 中エネルギービームコースに構築し[1]、続いて、6.0 MeV/u 鉄イオンビーム(水中 LET =  $4.7 \text{ MeV}/\mu\text{m}$ )を細胞集団に照射し、生存率曲線から不活化断面積を評価したところ、細胞核面積の約 1/2 との結果を得た[2]。これは、ブラッグピーク領域の高 LET 重粒子線が細胞核にヒットしても死なない確率が 1/2 もあることを意味しており、標的理論では説明つかない非常に興味深い結果である。さらに、不活化断面積の核種及び LET 依存性において、高 LET で不活化断面積が減少に転ずる理由に着目する(引用文献[3]において、V79 への炭素線照射では、不活化断面積は水中 LET  $\sim 200 \text{ keV}/\mu\text{m}$  から増加し、水中 LET  $350\sim 400 \text{ keV}/\mu\text{m}$  で最大 $\sim 40 \mu\text{m}^2$ となり、その後、減少を示す)。一般的に、不活化断面積が大きければ死にやすく、また、LET が高ければ損傷複雑性が大きいことを意味するが、非常に高い LET で不活化断面積が小さくなることは、損傷複雑性が十分に大きいにもかかわらず、死にくくなっている訳で、我々は、その理由として、付与線量サイズ(言い換えればイオントラックの動径方向の広がり)がターゲットサイズに比べて小さいために死なないとの仮説を立てた。

一方、陽子線マイクロビーム細胞照射装置 SPICE は、

ブラッグピーク領域の 3.4 MeV 陽子線を直径約  $2 \mu\text{m}$  に集束させ、1 個から任意個数を 400 細胞/分で細胞核や細胞質、または、その両方に狙い撃ち照射できる。SPICE の持つ優位性を活かし、細胞核への(複数)照射箇所と照射粒子数を空間制御することで、単一細胞レベルで異なる線質の損傷複雑性を模擬できる。具体的には、3.4 MeV 陽子線の水中 LET は  $11.0 \text{ keV}/\mu\text{m}$  であることから、細胞核内に 27~45 個照射すれば、炭素線の不活化断面積の増加→最大→減少領域を含む  $300\sim 500 \text{ keV}/\mu\text{m}$  を模擬できる。

以上より、本研究では、実ビームとして、HIMAC 炭素線ブロードビームを用いて、細胞致死のターゲットサイズ(不活化断面積)の LET 依存性を測定し、その一方で、模擬ビームとして、SPICE 陽子線マイクロビームを用いて、単一細胞レベルで異なる線質の損傷複雑性を模擬し、同様に不活化断面積を測定する。両者の相関から、細胞致死のターゲットサイズの決定根拠が損傷複雑性とイオントラック構造に起因することを明らかにする。得られる成果は、治療計画における新たな生物効果モデルの構築にも資すると期待できる。

## 2. 去年度までの結果

今年度第 II 期から開始につきなし。

## 3. 照射対象物の種類と数・照射ビームの種類

照射対象物は培養細胞と固体飛跡検出器(CR-39)である。細胞株はヒトがん HT1080 細胞、また、これを親株として、DNA 二本鎖切断修復タンパク質 53BP1-GFP と一本鎖切断修復タンパク質 XRCC1-RFP の融合タンパク質を安定的に発現する HT1080-53BP1-GFP/XRCC1-RFP 株を用いた。照射ビームは MEXP 照射コースにて得られる  $6.0 \text{ MeV}/u$  C である。

## 4. 今年度の研究内容

初年度につき測定条件を最適化した。6.0 MeV/u C ビームは MEXP 照射コースに既設の二次電子放出型ビーム線量モニタ(SEM)を通過後、ビーム取り出し窓(直径 20 mm,  $6 \mu\text{m}$ t ハーバフォイル)から真空外大気に取り出した(取り出し直後で  $5.39 \text{ MeV}/u$ )。ビーム取り出し窓の直下流に、照射室外から制御可能な XYZ 電動ステージを設置し、そこに複数個の専用細胞皿を垂直に固定し、ビームを播種細胞に細胞皿の底面フィルム( $2.5 \mu\text{m}$ t マイラ)越しに照射した。ビーム取り出し窓と細胞皿との間に吸収体として複数厚のカプトンフィルムを挿入することでエネルギー損失させ、播種細胞での水中 LET を  $\sim 300\sim 400 \text{ keV}/\mu\text{m}$  の 2 点とした。不活化断面積  $\sigma$  は細胞生存率 SF とビームフルエンス F を用いて、 $SF = \exp(-\sigma * F)$  の



関係にあり、ビームフルエンスに対する細胞生存率を線形-対数プロットすれば、得られた直線の傾きとして求まる。ビームフルエンスは、予め、最適なパルス幅、アッテネータ値を見いだした後、パルス数を変えて  $0.025 \sim 0.15 \mu\text{m}^2$  の 6 点とした。生存率はコロニー形成法で得た。ビームフルエンスは CR39 にパルス数を変えて照射、エッチングし、エッチピットを共焦点レーザー顕微鏡で撮像、計数して得た。最終的に、LET2 点に対してビームフルエンス 6 点で生存率曲線を測定し、それぞれの LET に対する不活化断面積を評価した。

### 5. 今年度の解析結果のまとめ

デマルケスト蛍光板のカメラ画像からブロードビーム照射野を形成した後、アッテネータとパルス幅を変えて SEM 電荷量との相関を測定した結果、細胞照射に最適な  $\sim 0.05 \text{ nC}$ /パルスになるよう、パルス幅、アッテネータ値を  $30 \mu\text{sec}$ 、 $1/100$  と決定し、パルス数に対する SEM 電荷量の直線性も確認した(図 1)。続いて、SEM 電荷量に対する単位面積当たりのエッチピット数の直線性も確認した(図 2)。最後に、LET2 点に対し、HT1080 のビームフルエンスに対する生存率曲線を示す(図 3)。測定データを  $SF = \exp(-\sigma * F)$  でフィットしたところ、LET の増加に伴い、不活化断面積は増大した。なお、点線枠で囲った測定データはコロニー数の明らかな統計不足によりフィットから除外した。今後、コロニー形成の細胞撒き数を最適化し、LET 点数を増やして不活化断面積の LET を取得する予定である。

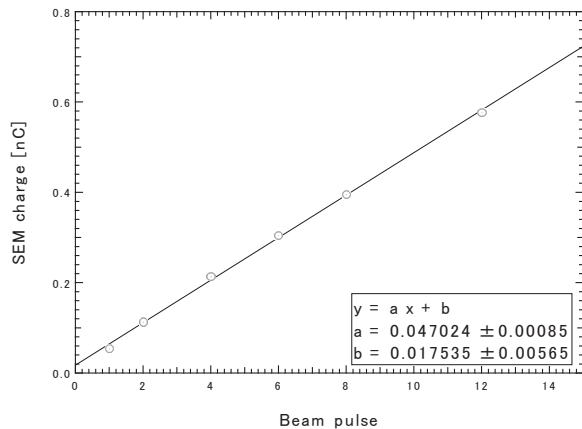


図 1.  $30 \mu\text{sec}$ 、 $1/100$  におけるビームパルス数と SEM 電荷量との関係

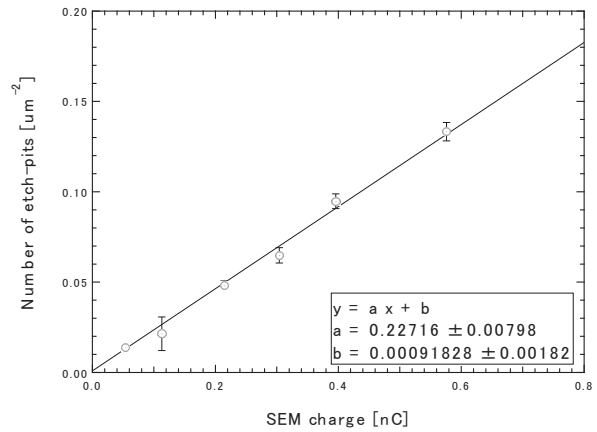


図 2.  $30 \mu\text{sec}$ 、 $1/100$  における SEM 電荷量に対する単位面積当たりのエッチピット数の関係

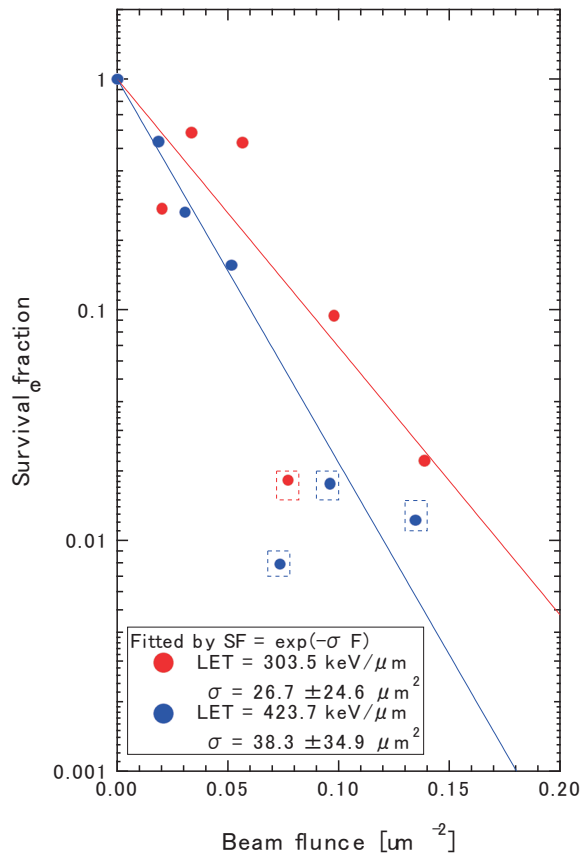


図 3. HT1080 のビームフルエンスに対する生存率曲線。点線枠で囲った測定データはコロニー数の明らかな統計不足によりフィットから除外した。

### 参考文献

- [1] Konishi T et al., Rev. of Sci. Instr. 76 (2005) 114302.
- [2] Konishi T et al., J. Radiat. Res. 46 (2005) 415.
- [3] Kraft G et al., Adv. Space Res. 4 (1984) 219.

- a. 量研機構シングルセル応答解析グループ
- b. 弘前大学大学院保健学研究科

## 骨髓幹細胞の重粒子線障害に対する細胞競合による組織再生能維持機構の解明

# Elucidation of Maintenance Mechanisms for Tissue Regenerative Potential by Cell Competition in Damaged Murine Bone Marrow Stem Cells Irradiated with Heavy Ion Particles (20J376)

松本英樹<sup>a</sup>、鵜澤玲子<sup>b</sup>、平山亮一<sup>b</sup>  
H. Matsumoto<sup>a</sup>, A. Uzawa<sup>b</sup>, R. Hirayama<sup>b</sup>

### Abstract

#### PURPOSE

To elucidate maintenance mechanisms for tissue regenerative potential by cell competition in damaged murine bone marrow stem cells irradiated with carbon ion beams.

#### MATERIALS AND METHODS

C57BL male mice (C57BL/6J Jcl, 6 ~ 7 weeks old) were used. The mice were irradiated with accelerated carbon ion beams (290 MeV/u) at 0.01 to 10 Gy, but mice were put out of Bragg's peak. The bone marrow cells were prepared 1, 7 and 14 days after the irradiation. These cells were cultured in the MethoCult medium for 7 days to allow bone marrow stem and progenitor cells to form colonies. Then the surviving fractions were obtained by counting the number of colonies to analyze recovery kinetics of bone marrow cells.

#### RESULTS

The low-dose hyper-radiosensitivity and the increased radioresistance between 0 and 0.3 Gy were confirmed in bone marrow stem cells. To verify whether DNA damage responses were evoked, the mice were exposed to 2 fractionated doses of accelerated carbon ion beams. As a result, the surviving fraction was almost the same to that in the single dose.

#### DISCUSSION

These findings suggest that any DNA damage response after irradiation with accelerated carbon ion beams was not evoked in the damaged bone marrow stem cells, and that the damaged stem cells may be excluded by cell competition, then the intact stem cells may be renewed.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、照射装置の進歩・照射方法の工夫により、強度変調放射線治療 (IMRT) および画像誘導放射線治療 (IGRT) のみならず、粒子線がん治療も普及が進み、放射線がん治療の症例数は増加してきているが、これらの方法による放射線がん治療では、腫瘍の周辺の

正常組織に低線量被ばく域が存在している。17J376「重粒子線がん治療における低線量被ばくによる組織幹細胞の動態解明」の課題において、重粒子線がん治療における正常組織の被ばくの安全性を担保することを目的として、炭素線がん治療時における正常骨髓幹細胞および前駆細胞の被ばく線量を生物学的に推定した結果、炭素線照射された正常マウスの骨髓幹細胞は DNA 損傷修復を行わず、細胞競合により損傷幹細胞を排除し、新たな幹細胞を再生していることが示唆された。この現象の詳細なメカニズムを解明するために新規課題 20J376「骨髓幹細胞の重粒子線障害に対する細胞競合による組織再生能維持機構の解明」を提案し、実施した。

#### 2. 昨年度までに得られた結果

C57BL マウスをブラッグピーク手前の平坦部で炭素線を 0.01 ~ 10.0 Gy 単回全身照射した後、1、7 および 14 日目に大腿骨から骨髓細胞分画を調製し、MethoCult 培地 (GF M3434 培地) で培養した後、形成されたコロニー数から骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率を求め、骨髓幹細胞/前駆細胞の回復動態を解析した。

##### (1) 照射 1 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率

照射 1 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率曲線は、0 ~ 0.3 Gy において低線量超高感受性を示し、その後指数関数的に生存率が低下し、5.0 Gy で約 10%、10.0 Gy で約 1%の生存率であった (図 1)。

##### (2) 照射 7 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率

照射 7 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率曲線は、照射 1 日後と同様に 0 ~ 0.3 Gy において低線量超高感受性を示し、その後指数関数的に生存率が低下し、5.0 Gy で約 10%、10.0 Gy で約 1%の生存率であった。照射 7 日後であるにも拘らず、損傷した骨髓幹細胞/前駆細胞がほとんど回復していないことが示された。

##### (3) 照射 14 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率

照射 14 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率曲線は、0 ~ 0.1 Gy において、わずかな低線量超高感受性を示し、0.1 ~ 3.0 Gy での生存率は 100%となり、5.0 Gy で約 60%、10.0 Gy で約 10%の生存率であった。

### 3. 今年度の研究内容

#### (1) マウスへの炭素線照射

C57BL マウスをブラッグピーク手前の平坦部に配置して炭素線 (290 MeV/u, mono) を 0.1 ~ 10.0 Gy 単回あるいは分割 (2 回) 全身照射した。照射に際しては、マウスを拘束バッグに収納して、アクリルボードにテープで固定した。

#### (2) 骨髄細胞の調製

照射後 1、7 および 14 日目にマウスから大腿骨を摘出し、Iscov's DMEM 培地を用いて骨髄細胞分画を調製した。

#### (3) MethoCult 培地を用いたコロニー形成法による生存率の解析

調製した骨髄細胞分画を MethoCult 培地 (GF M3434 培地) で培養し、7 ~ 10 日後に形成されたコロニー数を計数し、骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率を解析した。

### 4. 今年度に得られた研究成果

#### (1) 炭素線単回照射後の骨髄幹細胞/前駆細胞の回復動態

照射 1 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率曲線は、0 ~ 0.3 Gy において低線量超高感受性を示し、その後指数関数的に生存率が低下し、1.0 Gy で約 60%、3.0 Gy で約 20% の生存率であった (図 1)。

照射 7 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率曲線は、照射 1 日後と同様に 0 ~ 0.3 Gy において低線量超高感受性を示し、その後指数関数的に生存率が低下し、1.0 Gy で約 60%、3.0 Gy で約 20% の生存率であった。照射 7 日後であるにもかかわらず、損傷した骨髄幹細胞/前駆細胞がほとんど回復していないことが示された (図 1)。

照射 14 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率曲線は、照射 1 日後と同様に 0 ~ 0.3 Gy において低線量超高感受性を示し、0.3 ~ 3 Gy での生存率はほぼ 100% となり、骨髄幹細胞/前駆細胞の回復が認められた (図 1)。

#### (2) 炭素線 2 分割照射 1 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率

2 分割照射 1 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生残率は指数関数的に生存率が低下し、0.2 (0.1 x 2 回) Gy で約 80%、0.6 (0.3 x 2 回) Gy で約 70%、2.0 (1.0 x 2 回) Gy で約 50%、4.0 (2.0 x 2 回)

Gy で約 14%、6.0 (3.0 x 2 回) Gy で約 7%、8.0 (4.0 x 2 回) Gy で約 3%、10.0 (5.0 x 2 回) Gy で約 1% であった (表 1)。この結果は、それぞれの総線量を単回照射した際の生存率とほぼ等しく、2 回の照射間隔の 24 時間の間にほとんど DNA 損傷応答機構が誘導されていないことが示唆された (図 2)。

また X 線照射 (5 Gy) による実験において、照射直後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生残率は約 5% であり、照射 1 日後までに損傷した骨髄幹細胞/前駆細胞が排除されることにより生存率が約 10% まで回復するが、照射 7 日後での生存率は約 10% のままであり、照射 14 日後に約 60% まで回復することが示されており、やはり X 線照射においてもほとんど DNA 損傷応答機構が誘導されていないことが示唆されている。

以上のことから、少なくとも照射 7 日後まで損傷した骨髄幹細胞/前駆細胞において DNA 損傷応答機構は誘導されず、排除されていると考えられ、また照射 7 日後以降に新規の骨髄幹細胞/前駆細胞によって骨髄組織の回復が誘導されていることが示唆された。

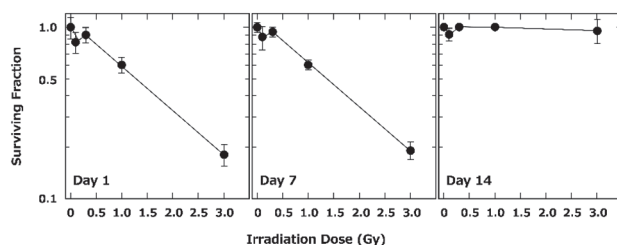


図 1. 炭素線照射後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率曲線からみた骨髄組織の回復

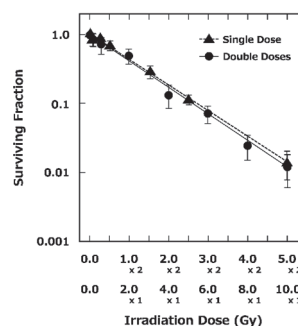


図 2. 炭素線 2 分割照射後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率

表 1. 炭素線の単回照射あるいは 2 分割照射後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率の比較

	Dose (Gy)												
	0.0	0.1	0.2	0.3	0.6	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0
Surviving Fraction (Single Dose)	1.000	0.811	0.994	0.658	0.341	0.125	0.014						
SD	± 0.056	± 0.080	± 0.094	± 0.102	± 0.054	± 0.011	± 0.007						
Surviving Fraction (Double Dose)	1.000	0.844	0.714	0.492	0.135	0.071	0.025	0.012					
SD	± 0.035	± 0.079	± 0.091	± 0.023	± 0.050	± 0.026	± 0.012	± 0.006					

a. 福井大学医学系部門放射線基礎医学分野  
b. QST 量子医学研究所



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

Study of DNA damage induced by heavy ion beam for searching radioprotector candidates  
(21J413)

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

Abstract

D-methionine (D-Met), a dextrorotatory isoform of the amino acid L-methionine (L-Met), can prevent oral mucositis and salivary hypofunction in mice exposed to radiation. With the aim of finding the effective radioprotector in addition to methionine, the authors have investigated the effects of selected amino acids and amino acid derivatives which might have radioprotective functions against therapeutic carbon ions. In the present study, we employed selenomethionine (SeMet), a selenium (Se) analogue of methionine in which sulfur is replaced with selenium. Radiation is known to cause injury to normal tissue by triggering DNA damage in cells. Thus, this study investigated whether SeMet affects radiation-induced events at the DNA level. We selected plasmid DNA assays to examine this effect in vitro, as these assays are highly sensitive and allow easy detection of DNA damage. Samples of supercoiled pBR322 plasmid DNA mixed with SeMet were prepared and irradiated with a Bragg peak beam of carbon ions (~290 MeV/u) with a 6 cm spread. DNA strand breaks were detected by the change in the form of the plasmid and were subsequently quantified by agarose gel electrophoresis. We found that SeMet yielded approximately equivalent protection from carbon-ion-induced DNA damage as L-Met. These findings imply that SeMet have good potentials as radioprotectors preventing DNA damages in normal tissues in carbon ion therapy.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療は、高齢化が進むわが国のがん治療で有効であり、照射技術の高精度化とともに高線量を投与できるようになった。しかし、腫瘍への投与線量は、いぜん正常組織への障害が限界となり、治療効果は必ずしも十分でなく、臨床使用に耐える正常組織の放射線防護剤の開発が待たれる。我々は副作用の少ない放射線防護剤としてアミノ酸が有用ではないかと考えた。

とくに D-メチオニンとは低 LET 放射線照射または白金含有抗癌剤による治療の過程で正常組織に生じる粘膜炎・聴器障害などの予防または軽減効果が報告されている。さらに、D-メチオニンが重粒

子線照射によって発症するマウスの口腔粘膜・唾液腺障害に対して有効な放射線防護効果を示すとの報告がある。しかし、放射線防護効果の作用機序は不明であり、先行研究(18J413 課題)では、重粒子線誘発の DNA 損傷に対する D-メチオニンの保護効果の検討を行った。本研究では、さらに研究を進展させ、重粒子線誘発の DNA 損傷に対する保護効果の一つの指標として、D-メチオニン以外にも有望なアミノ酸、およびアミノ酸誘導体がないかどうか探索することを目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度から、メチオニンの誘導体であるセレノメチオニン(SeMet)に着目し、予備実験を始めた。セレノメチオニンは、メチオニンの側鎖にある硫黄(S)の代わりにセレンウム(Se)を持つメチオニンである。天然由来のアミノ酸であり抗酸化作用を示す。

放射線保護効果を、重粒子線による DNA 分子の切断能力の違いとして定量化し、比較した。プラスミド DNA と SeMet を混合したバッファー溶液を 0.5ml エッペンチューブに封入して重粒子線照射を行った。効果判定は、放射線によるプラスミド DNA の form 変化を DNA 電気泳動により分離し定量化して行った。DNA 二本鎖切断(DSB)は直線状、一本鎖切断(SSB)は開いた環状、切断なしは超らせん状 DNA のバンドとなるため、照射前後のそれぞれの割合を算出した。

重粒子線を照射したプラスミド DNA の電気泳動パターンは、SeMet の添加あり/なしで変化した。線量増加とともに超らせん状 DNA の割合が減り、DNA 一本鎖損傷が増加したが、SeMet の添加で抑えられた。また、線量増加とともに直線状 DNA の割合が増え、DNA 二本鎖損傷が増加したが、SeMet の添加で同様に抑えられた。同様の結果は、PBS 溶液中でも再現した。

DSB および SSB に対する protection factor の結果から、SeMet は、Met と同程度の放射線防護効果を示した。重粒子線誘発の DNA 損傷に対して、セレノメチオニンの保護効果は、メチオニンと同程度であり、有望な放射線防護剤の候補と考えられる。

3. 今年度の研究内容



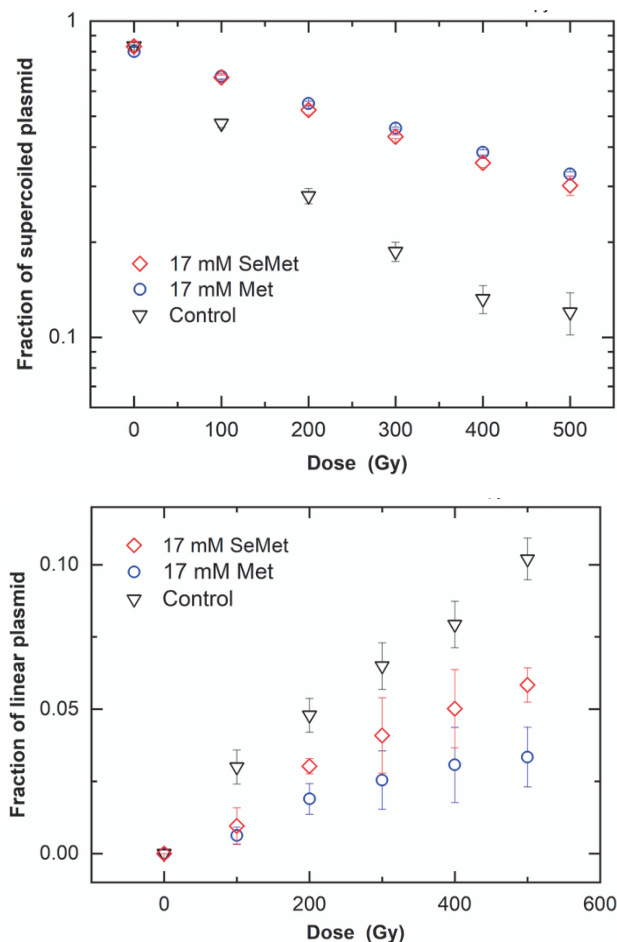
本年度は、SeMet の放射線保護効果のデータを固めるため、n(データ数)を増やす追加実験を行った。

照射条件は、HIMAC: 290MeV/u, 6cm-SOBP Middle, LET 50keV/ $\mu\text{m}$  で実施した。バッファー溶液は、10 mM Tris, pH 7.5, 1 mM EDTA (TE)、および、リン酸緩衝溶液(PBS, pH 7.5)を用いた。SeMet 濃度は、TE の場合;17 mM、PBS の場合;0.17 mM とした。

照射線量に対して、超らせん状 DNA の割合の変化、および直線状 DNA の割合の変化のグラフを作成した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

昨年度と同じ条件で実験を行ったところ、データの再現性を確認ができた。またデータ数の追加を行うことで、実験結果にエラーバーを追加した。線量増加とともに超らせん状 DNA の割合が減り、DNA 一本鎖損傷が増加したが、SeMet の添加で抑えられた(Fig.1 上)。また、線量増加とともに直線状 DNA の割合が増え、DNA 二本鎖損傷が増



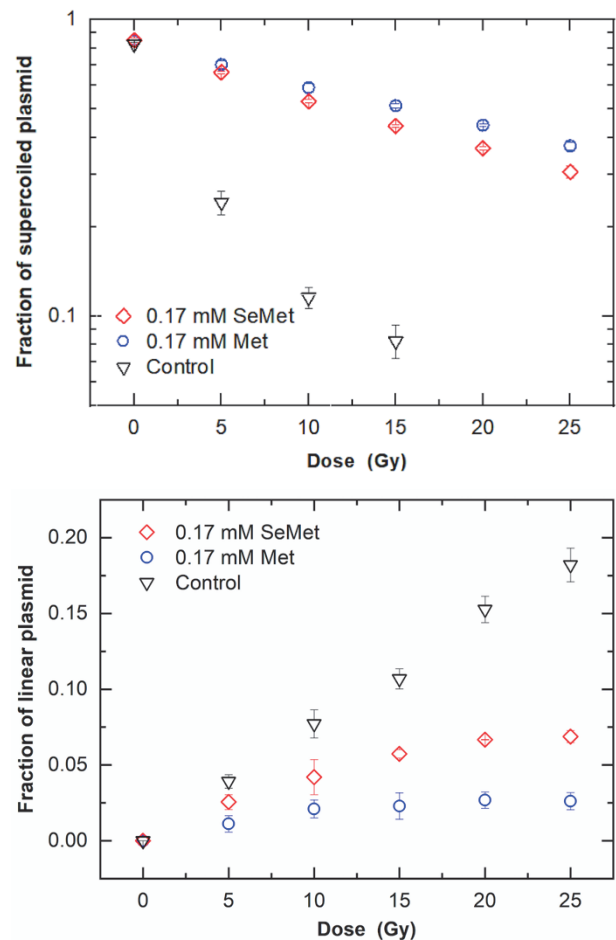
**Figure 1.** Damage yields for plasmid DNA irradiated in the presence of selenomethionine (SeMet) in TE buffer. Upper panel: Loss of supercoiled plasmid as a function of radiation dose. Lower panel: Increase in linear plasmid as a function of radiation dose.

加したが、SeMet の添加で同様に抑えられた(Fig. 1 下)。同様の結果は、PBS 溶液中でも得られた(Fig.2)。

重粒子線誘発の DNA 損傷に対して、セレンメチオニンの保護効果は、メチオニンよりも小さいものの、有望な放射線防護剤の候補と考えられる。これまでの研究成果を論文として投稿するため、準備中である。

#### 5. まとめ

今年度は、メチオニン誘導体であるセレンメチオニンの放射線保護効果のデータを固める実験を行った。重粒子線誘発の DNA 損傷に対して、セレンメチオニンの保護効果はメチオニンよりも小さいものの、有望な放射線防護剤の候補と考えられる。



**Figure 2.** Damage yields for plasmid DNA irradiated in the presence of selenomethionine (SeMet) in PBS buffer. Upper panel: Loss of supercoiled plasmid as a function of radiation dose. Lower panel: Increase in linear plasmid as a function of radiation dose.

- a. 名古屋大学大学院医学系研究科
- b. 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門

## 量子メスマルチイオンによるがん治療の可能性を探るための生物学的基礎研究

Fundamental studies for the quantum scalpel of cellular effects on normal/tumor cell lines irradiated with different ion species and LET values.

(21J421)

鈴木雅雄、崔星

M. Suzuki, S.Sai

We have been carrying out fundamental studies using normal/tumor cells irradiated with different ion species and LETs for the quantum scalpel of the QST project. Our final goal is to find radio-biological effects of multi-ion irradiations for realizing efficient irradiation conditions both maximum kill against tumor and minimum side effects against normal tissue to identify the best way for multi-ion radiotherapy.

This year we focused on ion-species and LET dependent cell-killing effects on normal human fibroblasts and human tumor cells using different ion species, such as helium, carbon, oxygen and neon. The RBE values calculated based on 200kV X rays were ranging from 1.09 to 2.25 for normal human fibroblasts and from 1.12 to 2.29 for human tumor cells.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線によるがん治療の最適な治療スケジュール構築のためには、イオンビームの生物効果の核種・エネルギー (LET) 依存性を明らかにした上で、重粒子線に特化した独自の照射法 (分割照射法) を確立することが必要不可欠である。しかしながら、高 LET 重粒子線に対する高い生物効果誘導のメカニズムは未だ不明な点が多く、また重粒子線照射可能な実験施設の制約や実験施設ごとに異なるビームの特性のわずかな違いが生物効果へ大きく反映されるため、高 LET 重粒子線に対する放射線基礎医学的効果の一般化された見解が得られているとは言い難いのが現状である。

また現在量研機構の中期計画の中で、QST 革新プロジェクト・量子メス研究プロジェクトにおいて炭素イオンをはじめとしてヘリウム・酸素・ネオンイオンを用いたマルチイオンビームによるがん治療の基礎・臨床研究を進めている。申請者らもその一環として前課題 (18J421) では、炭素イオン (290MeV/n) に加えてヘリウムイオン (150MeV/n)、酸素イオン (350MeV/n)、ネオンイオン (400MeV/n) を用いて、単一照射に対するヒト癌細胞の致死効果、24 時間間隔連続照射 (分割照射) に対するヒト癌細胞の致死効果、10 分から 165 分の範囲での比較的短時間間隔に対する致死効果からの回復 (Elkind recovery) を実施して、癌細胞の致死効果誘導に関する分割照射法明らかにするとともに、治療モデルである MKM (the microdosimetric kinetic model) に適用して、

炭素イオンビーム治療のためのモデルの適正化を考察するとともに、分割照射に対する生物学的基礎研究データの集積を図ってきた。

しかし、炭素以外の核種 (ヘリウム、酸素、ネオン) のイオンビームによるがん細胞に対する殺傷効果ならびに正常細胞への非致死効果 (晩発影響) に関しては、必ずしも十分な実験データの蓄積が無く、核種・エネルギーの異なるイオンビームの生物効果の実験データ収集が急務となっている。

本研究は、現在 QST で進められている量子メスマルチイオンによる新しいがん治療の基礎研究と位置付け、前課題 (18J421) で得た研究成果を基に、炭素イオンビームによるがん治療の更なる高度化及び炭素イオン以外の核種によるがん治療の可能性を明らかにすべくヒトがん細胞及び正常細胞に対する、

- (1) 致死効果とその回復 (修復) 現象
- (2) 正常細胞に対する晩発影響の典型としての遺伝子突然変異

に焦点を当て、よりよくがん細胞を効率的に殺し、かつ正常細胞に対する晩発影響 (遺伝子突然変異) を低く抑えるための量子メス照射法 (核種・エネルギー・分割照射法など) を確立するに必要不可欠な生物学的基礎実験データを集積することを目的として計画した。

### 2. 前年度までに得られている結果のまとめ

今年度が初年度に当たるため該当しない。

### 3. 今年度の研究内容及び結果

今年度は、新治療研究棟で実施されているマルチイオンによるがん治療で用いられている 4 種類の核種、ヘリウム (3 回)、炭素 (3 回)、酸素 (3 回)、ネオンイオン (3 回) のマシンタイム配分を受けた。また炭素イオン (290MeV/n) については 3 日間連続照射 (24 時間間隔) のマシンタイムを一回受けた。その中でマルチイオンによるがん治療のための生物実験として、すべての出発点となるヒト正常細胞 1 種類 (NB1RGB) とヒトがん細胞 1 種類 (HSGc-C5) の細胞致死効果をコロニー形成法で調べた。得られた結果を図 1 に示す。また、得られた生存率曲線を linear quadratic モデルにフィットして 200kV X 線に対して 10% 生存率を与える線量で計算

した RBE を表 1 に示す。一つの特徴としてがん細胞において、酸素と炭素イオンの同じ LET (21keV/μm) で RBE が大きく異なることが判る。これは酸素イオンの致死効果が炭素イオンに比べて高い可能性を示すもので、2022 年度は正常細胞の核種・LET 依存性のデータを更に追加して詳細を検討する予定である。

表 1. 各重粒子線の RBE

重粒子線 (LET)	NB1RGB	HSGc-C5
ヘリウム (2.2keV/μm)	1.09	1.12
炭素 (13keV/μm)	1.20	1.26
炭素 (21keV/μm)		1.28
炭素 (56keV/μm)	2.25	2.29
酸素 (21keV/μm)	1.41	1.52
ネオン (56keV/μm)		1.96

炭素イオンの 3 日間連続照射 (24 時間間隔) はマシンタイムが一回のため现阶段ではプレリミナリーな結果であるがヒト正常細胞の致死効果、HPRT 遺伝子座の突然変異誘発効果を図 2 に示す。連続 (分割) 照射に

よる細胞生存率は分割回数に従って上昇し、LET の小さいビームの方が生存率の上昇は大きくなった。すなわち、LET の大きなビームほど細胞損傷からの回復が少なくなることを示唆する結果となった。一方遺伝子突然変異は、LET の小さなビームでは分割回数に従って突然変異誘発が大きくなり、逆に LET の大きなビームでは分割回数に従って小さくなること判った。

まだ一回のマシンタイムの結果であるため明確な結論を導くこと出来ないが、2022 年度以降も核種・LET の違いによる突然変異誘発の分割回数依存性を明らかにして、がん細胞を効率的に殺し、かつ正常細胞に対する晩発影響 (遺伝子突然変異) を低く抑えるための重粒子線分割照射法 (例えば、分割回数を少なくした方が効果的なのか否か? など) を明らかにするための細胞実験データの集積を計る。

量子生命・医学部門量子医科学研究所 重粒子線治療研究部 粒子線基礎医学研究 G

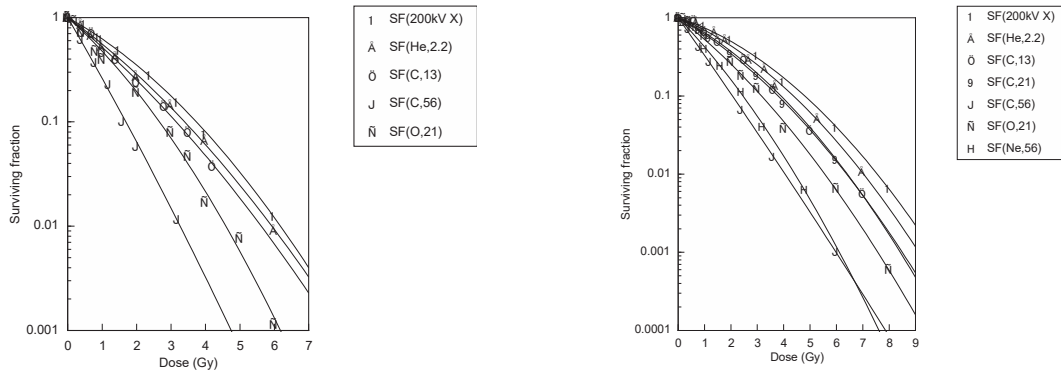


図 1. ヘリウム、炭素、酸素、ネオンイオンビームに対する単一照射の細胞生存率。致死効果はコロニー形成法による細胞増殖死として検出した。左はヒト正常細胞 (NB1RGB)、右はヒトがん細胞 (HSGc-C5) を示す。ビームの LET は、ヘリウムが 2.2keV/μm、炭素が 13、21、56keV/μm、酸素が 21keV/μm、ネオンが 56keV/μm を用いた。データは 2-3 回の独立したマシンタイムの平均値を示す。(エラーバーはグラフが見辛くなるため省略した。)

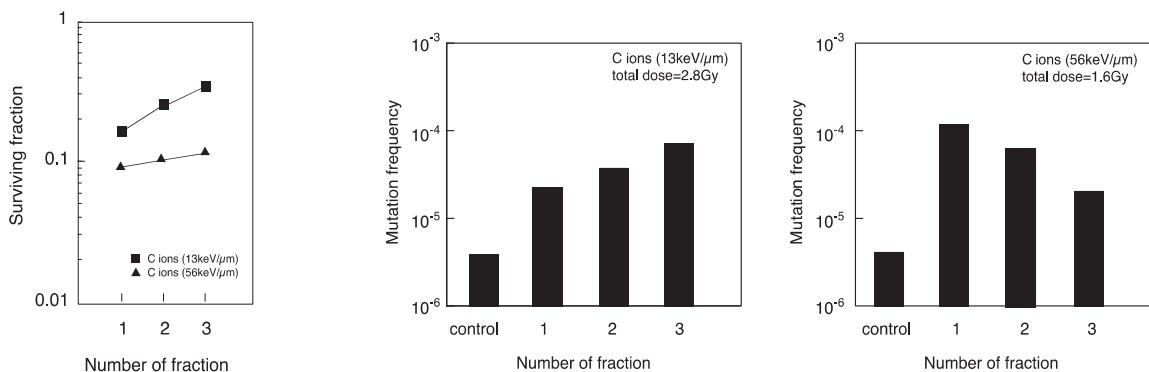


図 2. 炭素イオンビームを 3 日間連続照射 (24 時間間隔) したときのヒト正常細胞の致死効果と遺伝子突然変異。左は細胞致死効果、真ん中と右は遺伝子突然変異を示す。連続 (分割) 線量は、低 LET (13keV/μm) ビームがトータル線量を 2.8Gy としそれを 1、2、3 分割照射 (Number of fraction 1→2.8Gy x 1、2→1.4Gy x 2、3→0.93Gy x 3)、高 LET (56keV/μm) ビームがトータル線量を 1.6Gy とし、1、2、3 分割照射 (Number of fraction 1→1.6Gy x 1、2→0.8Gy x 2、3→0.53Gy x 3) とした。

# 重粒子線誘発 DNA 損傷構造の特徴と飛跡末端構造に関する研究

## Study on the structure of DNA damage induced by heavy ion beam and the structure of track ends

(19J433)

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

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

### Abstracts

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

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線は DNA の損傷を引き起こすだけでなく、様々な種類の酸化損傷を引き起こし、その量は放射線の種類によって大きく異なる。これらの染色体 DNA の損傷は、細胞死、突然変異、ひいては癌などの生物学的影響を引き起こす可能性がある。誘発される DNA 損傷の種類には、塩基損傷、脱塩基 (AP) 部位、一本鎖切断 (SSB)、二本鎖切断 (DSB)、DNA-蛋白質架橋 (DPC) などがある。特に、細胞内で過酸化水素を用いたフェントン反応によって生じる酸化 DNA 損傷や、内因的に生じる DNA 損傷は、電離放射線によって生じる個々の損傷と化学的に同一であることが知られている。しかし、放射線と過酸化水素による損傷の種類や総量に大きな差がない場合でも、その生物学的効果は両者で大きく異なる。これらのことから、電離放射線の特徴は DNA 損傷のクラスター化であり、内因性及び化学剤による DNA 損傷は主に孤立化したものであると考えられてきた。クラスター化した DNA 損傷の重要性は、クラスター化した DNA 損傷の修復が損なわれるため、電離放射線の有害な影響の主な原因であると考えられてきた。

これまでに化学的に合成した DNA 損傷を用いた *in vitro* の研究により、クラスター DNA 損傷は修復が困難であることが明らかにされている。修復は、損傷間の分離の程度、損傷の種類、クラスター内の損傷数に影響される。また損傷の種類によって、損傷除去の階層が存在すること

が考えられ、クラスター損傷の立体阻害によって、複製阻害や突然変異誘発が観察された。このことからクラスター損傷は修復されにくくまた細胞にとって重篤な影響を及ぼす細胞であると考えられている。しかしながら、これまでにクラスター損傷は観察する方法が確立されていなかった事で実際の影響を検討することができていなかった。そこで我々は、まずクラスター損傷を明らかにするため、DNA 損傷を直接可視化する方法を確立した。次に実際に過酸化水素、放射線照射によって生じる DNA 損傷を定量することで損傷の影響を明らかにした。

### 2. 昨年までに得られている結果

#### 重粒子線による DNA 損傷の解析方法の特徴解明

放射線が DNA に誘発する局所的な多重損傷 (クラスター DNA 損傷) は、放射線の生物影響と密接に関係していると考えられている。これまでに DNA 損傷部位をピオチン/アビジン標識し、原子間力顕微鏡 (AFM) で可視化分析する方法が確立され、プラスミド DNA の試験管内照射でクラスター DNA 損傷が生成することが示された。一方で、細胞における DNA 損傷分析では照射細胞からゲノム DNA を単離し、数 kbp に切断後、損傷部位をピオチン/アビジン標識し AFM で観察する必要がある。しかし、細胞の照射に用いる線量が低いいため損傷を含まない DNA 断片の割合が非常に多くなり損傷の AFM 観察が難しい。そこでまず損傷を含む DNA を選択的に濃縮する方法を確立することを目的とした。方法は損傷 DNA を biotin で標識後、DNA 損傷を濃縮する方法を検討した。損傷を含む DNA を streptavidin magnetic beads で精製することで、損傷のない free DNA を除去して、損傷を持つ DNA fragment のみを選択的に回収する方法を確立した (図 1)。この方法を用いて今年度は、細胞中に含まれる DNA 損傷を分類し LET により生じる DNA 損傷の違い、また DNA 損傷毎の修復速度を求めた。

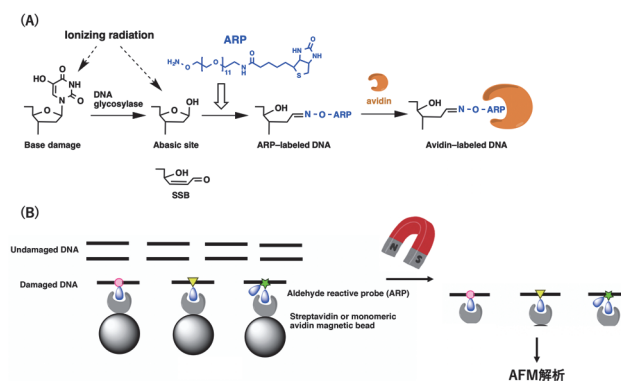


図 1. DNA 損傷濃縮方法



### 3. 今年度の研究内容

#### (1) 過酸化水素、X線、鉄イオンビームによる損傷

TK6 培養細胞(ヒトリンパ細胞)を、X線およびFeイオンビームで0, 20, 40, 60Gy照射し、DNAを精製した。DNA損傷をDNAグリコシラーゼであるEndoIII及びOGG1で処理後、ビオチン標識したクラスターDNA損傷をAFM観察し、その頻度(/Mbp)とサイト内の損傷数をAFMで観察する事で求め、LETとの関連を調べた。

#### (2) 放射線によって生じたDNA損傷の修復機構の解明

X線およびFeイオンビームで照射し(40 Gy)、照射後0, 1, 6, 18時間で細胞を回収した。各時間におけるクラスター損傷頻度(損傷/Mbp)とサイト内の損傷数、離散損傷頻度(損傷/Mbp)をAFM観察方法によって求めた。

### 4. 今年度の研究結果と解析結果

#### (1) 過酸化水素、X線、鉄イオンビームによる損傷

AFM解析の結果、磁気ビーズで精製したDNAには、孤立損傷やクラスター損傷、フランキングDSB(DSB+塩基損傷)が含まれていることが判明した。これらの損傷は、DNA損傷断片を精製する際に生じたものである。DNA損傷を濃縮するためのビーズ精製では、DNA損傷断片を完全に回収できないため、正確なDNA損傷量を把握することはできない。そこで、正確なDNA損傷数を得るために、スロットプロッティングによる定量法を行った。Fenton反応の場合、塩基損傷の割合が90%、フランキングDSB(DSB+塩基)損傷の割合が約8%であった。これらのDNA損傷率は、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の濃度が0.25から1mMまで生じたDNA損傷の割合については大きな変化は見られなかった。しかし塩基損傷の数は、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の濃度が高くなるにつれて増加した。一方、X線照射したTK6細胞では、孤立型、クラスター型、フランキング型DSB(DSB+塩基)損傷を含むDNA損傷の割合は、それぞれ83.5%、12.2%、5.3%となった。クラスター損傷のDNA損傷率は、X線照射量の増加に伴い、ほとんど増加しなかった。また、60Gy照射時のDNA損傷率は、孤立塩基損傷を含むDNA損傷率より低かった。鉄イオンビームによるDNA損傷の種類は、孤立塩基損傷(60.3%)、クラスター損傷(20.2%)、多重塩基損傷(4.8%)、DSBの両側に塩基損傷を持つDSB(5.3%)であった。鉄イオンビームは、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>やX線処理よりも複雑で様々なタイプのクラスターDNA損傷を生成することが分かった。この方法は、頻度を推定するだけでなく、クラスターDNA損傷の複雑さを解析することが可能である。X線や鉄イオンビームなどの電離放射線はクラスターDNA損傷を生じるが、フェントン試薬は生じないことから、電離放射線の生物効果を理解する上で、クラスターDNA損傷の重要性が明らかになった。これはX線によるDNA損傷は、放射線によって直接引き起こされるだけでなく、水分子がヒドロキシラジカルに変換されることによって間接的に引き起こされるためDNA損傷の配分が変化していることを示している。孤立損傷とクラスター損傷の比率は、鉄イオンビームでは11.0:1.0、X線では2.1:1.0であった。鉄イオンビームは、X線よりもクラスターDNA損傷が優先的に生成された。電離度の高い鉄イオンビームは電離度の低いX線よりもクラスターDNA損傷が多く発生した。

#### (2) X線と鉄イオンビームによるDNA損傷の修復

40 GyのX線を照射した後一定時間培養し、生じたDNA損傷の修復率を観察した。照射後1時間で塩基損傷が修復され、6時間後には20%以下まで減少した。一方、クラスター損傷は塩基損傷と同程度の割合で修復された。塩基損傷を含むDSBも、塩基損傷とほぼ同じ割合で修復された。DSB全体は、6時間までに急速に修復され、18時間までにゆっくりと修復された。X線照射18時間後では、わずかに塩基損傷が残るものの、損傷数はX線処理前とほぼ同じである。鉄イオンビームの場合、40Gy照射後、一定時間インキュベーションを行い、生じたDNA損傷の修復率を観察した。照射後1時間で塩基損傷が修復され、6時間で20%以下に減少した。一方、クラスター損傷は塩基損傷と同程度の割合で修復された。塩基損傷を含むDSBは、1時間後にわずかに上昇し、その後ゆっくりとした速度で修復された。DSB全体では、6時間後までに急速に修復され、その後ゆっくりと修復された。塩基損傷を含むDSBは1時間後にわずかに上昇したが、これはクラスター損傷が塩基除去修復機構によって修復されDNAが切断されたためと思われる。その後、ゆっくりとした速度で徐々に修復されていくことがわかった。鉄イオンビーム照射18時間後では、わずかな塩基損傷とクラスター損傷が残っているがDSB末端の塩基損傷は約50%が修復されず残った。

#### まとめと考察

AFMを用いて損傷した染色体DNAを濃縮し、生体内のDNA損傷を種類別にそれぞれ定量する方法を確立した。その結果、X線や鉄イオンビームなどの電離放射線は生体内ではクラスターDNA損傷を生じるが、フェントン試薬ではクラスター損傷をほとんど生じないことがわかった。また、高LETの鉄イオンビームは、X線よりも高頻繁にクラスターDNA損傷を引き起こすこと、高LETによって損傷の複雑さが増すことを見いだした。さらに、鎖切断を含まないタイプのクラスター損傷(クラスター、複合クラスター)は効率的に修復されることが示されたが、DSBを含んだフランキング型DSB(DSB+塩基)は特に高LETの鉄イオン照射後長期に渡り生体内に留まることが明らかになった。本結果から、電離放射線の生物学的影響を理解する上で、クラスターDNA損傷の重要性が関連付けられる。本研究によって、放射線治療や化学療法による腫瘍の治療や、正常細胞の発がんリスクと、これらのクラスター損傷の生物学的影響と関連付けるための重要な一歩となると考える。

#### 所属:

- 量研機構 量子生命
- 千葉工業大 惑星探査研究センター
- 量研機構 量医研

# DNA polymerase $\theta$ and repair of clustered DNA double-strand breaks induced by accelerated heavy ions (20J437)

Geunil Yi<sup>1&2</sup>, Yubin Sung<sup>1</sup>, Hirokazu Hirakawa<sup>3</sup>, Takamitsu Kato<sup>4</sup>, Akira Fujimori<sup>3</sup>, Kei-ichi Takata<sup>1&2</sup>

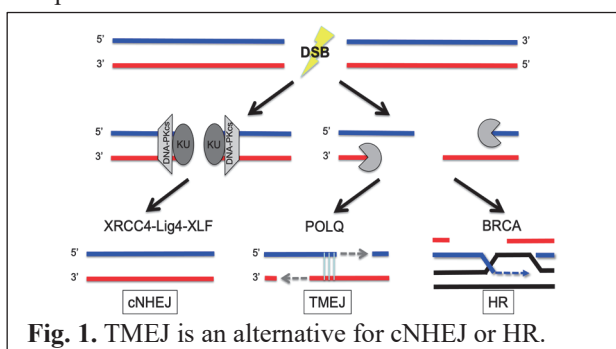
## Abstract

Radiotherapy with high linear energy transfer (LET) radiation (e.g. carbon ions) is more lethal than corresponding doses of low LET radiation types (e.g. x-rays). It is not understood how DSBs caused by high LET radiation are processed in mammalian cells. High LET induced DSBs are considered as complex, carrying additional DNA damage such as abasic (AP) site and oxidized bases in close proximity to DSBs. There are three major pathways for the repair of DSBs. Broken DNA ends are joined via NHEJ and TMEJ or HR if a homologous sister chromatid is available as a repair template. It has been reported that NHEJ and HR contribute to the repair of complex DSBs. However, whether and how TMEJ is involved in this process is currently unknown.

## Background

There are three major pathways for repairing DSBs: BRCA-mediated homologous recombination (HR), canonical nonhomologous end joining (cNHEJ) and DNA polymerase  $\theta$  (POLQ)-mediated end-joining (TMEJ) (Fig. 1). TMEJ is initiated by end resection that generates 3' single-stranded DNA (ssDNA) tails. We and others discovered that POLQ is a key factor in TMEJ. POLQ has a unique biochemical ability to extend a primer that is very weakly annealed to template DNA with many mismatches. This activity is critical for the joining of two incompatible resected DNA ends. TMEJ is retained as a genome protective mechanism in most of the eukaryotic lineage. Some cancers with defects in homologous recombination rely on POLQ for survival.

Radiotherapy using high linear energy transfer (LET) radiation efficiently kills tumor cells. It is well established that high LET radiation results in lower cell survival per absorbed dose than low LET radiation. DSBs induced by high LET radiation are clustered lesions (complex DSBs), which include additional DNA damage near DSB, such as abasic (AP) site and thymine glycol (Tg). It is reported that DNA end resection is important for the repair of complex DSBs. Since TMEJ is activated after DNA end



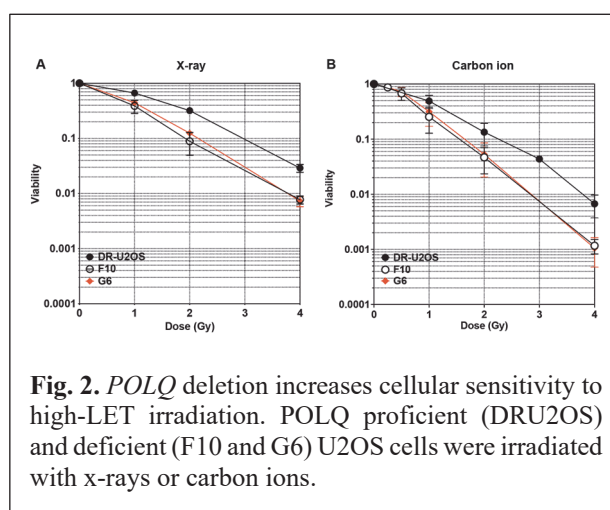
resection and POLQ can bypass an AP-site and a Tg, we hypothesize that TMEJ is important to repair complex DSBs induced by accelerated heavy ions.

## Summary of previous results

We demonstrated that genetic disruption of POLQ in human cells enhances cellular sensitivity and chromosome aberration by high LET carbon ion irradiation. Micronuclei and chromatid breaks resulting from unrepaired DSBs increased after carbon ion irradiation in POLQ deficient cells compared to POLQ proficient cells, suggesting POLQ promotes repair of complex DSBs.

## Inactivation of POLQ sensitizes mammalian cells to high LET radiation.

Human cells proficient and deficient for TMEJ were irradiated with equivalent doses of x-rays or carbon ions. POLQ deficient cells were more sensitive to carbon-ions and X-rays compared to wild type. This is the first evidence to show that POLQ influences cellular sensitivity to high LET radiation (Fig. 2).



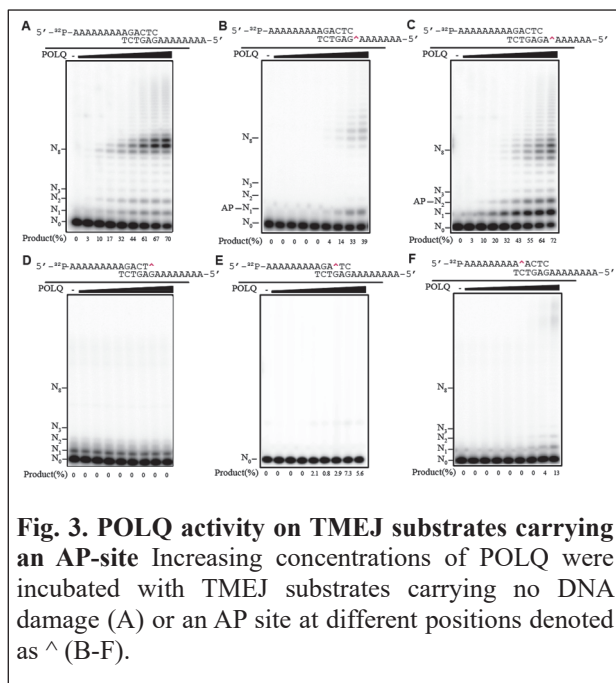
## Activities and results in FY 2021

*Due to the restriction of entering Japan to avoid COVID-19 spreading, we were not able to conduct proposed experiments at NIRS in FY 2021.*

We performed biochemical experiments at our institute to support the cell sensitivity data we obtained from FY 2020 experiments (Fig. 2).

## POLQ is able to perform translesion synthesis across an AP-site during end-joining

QM1, a truncated version of human POLQ enzyme consisting of residues 1792–2590 was characterized in this study. QM1 retains polymerase, microhomology mediated end-joining (MMEJ), and translesion synthesis (TLS) activities. Consistent with previously reported results, POLQ was able to extend the 3' primer end of a TMEJ substrate (Fig. 3A). This TMEJ substrate was used as a control and an AP-site was introduced at different locations. POLQ was able to bypass an AP-site when it is located outside microhomology on the template strand (Fig. 3B and C). However, an AP-site located within microhomology inhibited the activity. AP-sites located closer to 3' primer end inhibited POLQ activity more strongly (Fig. 3D, E and F).



**Fig. 3. POLQ activity on TMEJ substrates carrying an AP-site** Increasing concentrations of POLQ were incubated with TMEJ substrates carrying no DNA damage (A) or an AP site at different positions denoted as ^ (B-F).

## Summary, Discussion and Future plan

Our results demonstrated that the DNA polymerase POLQ is important to protect mammalian cells against high LET irradiation. We found that POLQ is able to perform translesion synthesis during end-joining.

Based on these results from FY 2022, we will perform following experiments in future.

(i) TMEJ is an important alternative for cNHEJ or HR

(Fig. 1). We expect that depletion of cNHEJ or HR factors in POLQ<sup>-/-</sup> cells further sensitize mammalian cells to high LET irradiation. In future experiments, knocking out or down of LIG4 and BRCA2 will test their genetic relationships with POLQ.

(ii) We expect to detect persisting resected DNA ends in POLQ<sup>-/-</sup> cells especially in G<sub>1</sub> cells. Recent evidence has indicated that DNA end resection is required in G<sub>1</sub> phase to repair complex DSBs. Since HR is inactivated in G<sub>1</sub> and resected DNA ends inhibit cNHEJ, TMEJ may be important to process resected DNA ends in G<sub>1</sub> phase. To address the question RPA retention assay will be performed after high LET irradiation. G<sub>1</sub> cells will be identified on the basis of their DNA content assessed by PI staining and the absence of EdU incorporation.

(iii) We expect to detect POLQ-associated mutation signatures (ID6 and SBS3), characterized by short insertions and deletions in a specific range of microhomologies, in the cells exposed to high LET radiation. By analyzing 82 COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) signatures, we recently found that BRCA-mutated cancers with a higher level of POLQ expression have a greatly enhanced representation of the small insertion and deletion signature 6 (ID6), as well as single base substitution signature 3 (SBS3) (1).

## REFERENCES

1. Hwang T, Reh S, Dunbayev Y, Zhong Y, Takata Y, Shen J, McBride KM, Murnane JP, Bhak J, Lee S, Wood RD, Takata KI. Defining the mutation signatures of DNA polymerase theta in cancer genomes. *NAR Cancer*. 2020;2(3):zcaa017. Epub 2020/09/05. doi: 10.1093/narcan/zcaa017. PubMed PMID: 32885167; PMCID: PMC7454005.

1 Center for Genomic Integrity, Institute for Basic Science, Ulsan 44919, Republic of Korea. 2 School of Life Sciences, Ulsan National Institute of Science and Technology, Ulsan 44919, Republic of Korea. 3 National Institute of Radiological Sciences, National Institutes of Quantum Science and Technology, Chiba 263-8555, Japan. 4 Department of Environmental & Radiological Health Sciences, Colorado State University, Colorado 80523 6 USA.



重粒子線特異的な放射線線質効果と低酸素影響に関する基礎研究  
Basic biological research for radiation quality effects and hypoxic effects  
(21J468)

平山亮一<sup>a</sup>、鶴澤玲子<sup>a</sup>、高野勇貴<sup>a</sup>、劉翠華<sup>a</sup>、伊藤敦<sup>b</sup>、松藤成弘<sup>a</sup>、長谷川純崇<sup>a</sup>  
R. Hirayama<sup>a</sup>, A. Uzawa<sup>a</sup>, Y. Takano<sup>a</sup>, C. Liu<sup>a</sup>, A. Ito<sup>b</sup>, N. Matsufuji<sup>a</sup>, S. Hasegawa<sup>a</sup>

Abstract

Chinese hamster ovary (CHO) cells were exposed to C-, Si-, Ar- and Fe-ions with linear energy transfer (LET) values ranging from 14-196 keV/μm under hypoxic condition (95% N<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>). CHO cells irradiated in hypoxia were incubated in aerobic and hypoxic conditions. After 5 hours of incubation at 37°C, DNA-DSB in the cells were analyzed by a static-field gel electrophoresis. Hypoxia reduced the efficiency of DNA damage repair. Moreover, it was independent of LET and showed the same trend for all radiation. Hypoxia, like the oxygen effect, was found to alter radiation effects not only during irradiation but also during DNA repair.

1. 研究の目的とバックグラウンド

研究代表者は今まで有・低酸素状態の哺乳動物培養細胞における重粒子線生物効果を放射線作用別（直接作用と間接作用）に解析し、DNA修復欠損細胞を用いて重粒子線がもたらす大きいRBE（生物学的効果比）や小さいOER（酸素増感比）のメカニズムを放射線化学ならびに生物学的に明らかにしてきた。生物効果は核種やLETに依存して変化するが、照射中の酸素濃度によっても生物効果は大きく異なり、そのメカニズムの解明も行ってきた。腫瘍の中の低酸素領域は、照射後もすぐに再酸素化が起こるとは限らず、低酸素下で照射された細胞が、照射後も低酸素環境にさらされる状況があると考え、本課題は照射のときだけでなく、照射後の低酸素影響について、DNA損傷修復を指標に調べることを目的とした。

2. 昨年度までに得られている結果

これまでのHIMAC課題では、放射線の核種やLETの違いによる細胞致死のRBEやOERを調べた[1]。また、細胞致死における粒子線のOHラジカル由来の間接作用の寄与率を調べ、高LET領域でもOHラジカルの細胞致死への寄与が大きいこと[2]、また低酸素環境下においても、そのラジカルの影響は無視できないことを明らかにした[3]。

3. 今年度の研究内容

今年度（1年目）は細胞照射中の低酸素影響だけでなく、照射後の低酸素環境が及ぼす生物影響について調べた。低酸素状態（～0%酸素）に置換したCHO細胞を低温で照射し、照射後低酸素のまま37°Cで培養し、5時間後に細胞を回収、DNA断片を定電圧電気泳動で測定した（図1）。培養以外は低温で処理することにより、DNA断片の修復を抑えて実験を行った。使用した粒子線のLETを表1にまとめた。

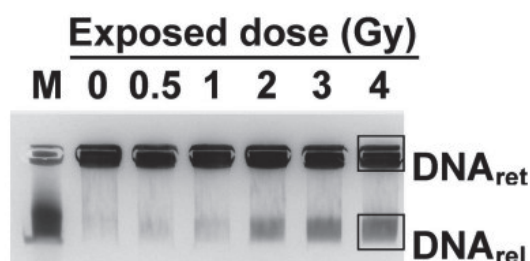


図1 X線照射後のCHO細胞から回収したDNAを定電圧電気泳動によってDNA断片化を評価[1]。Fraction of retained DNAはDNA<sub>ret</sub>/(DNA<sub>rel</sub> + DNA<sub>ret</sub>)で計算し、非照射を1と規格化した。

表1 サンプル表面でのLET値

Dose-averaged LET (keV/μm)	粒子種 (MeV/n)
14	C290
55	Si490
90	Ar500
196	Fe500

4. 今年度の研究成果と解析結果

低酸素下で照射されたCHO細胞を大気下で5時間DNA損傷修復を行った場合と、低酸素のまま5時間DNA損傷修復を行った場合では、初期損傷は低酸素下でできた同じ損傷タイプであるにもかかわらず、修復時の酸素濃度を変えるだけでDNA損傷修復効率が異なることがわかった。これはX線ですでに観察されていたが、炭素線、シリコン線、アルゴン線、鉄線照射全てで同じ傾向として観察された（図2）。本年度は配分されたマシンタムの関係で、統計的な処理までは行えていないが、次年度以降、統計的に有意差があるか否かを調べる予定である。また、他のエンドポイントでも照射後の低酸素影響があるか否かの調査を行う予定である。



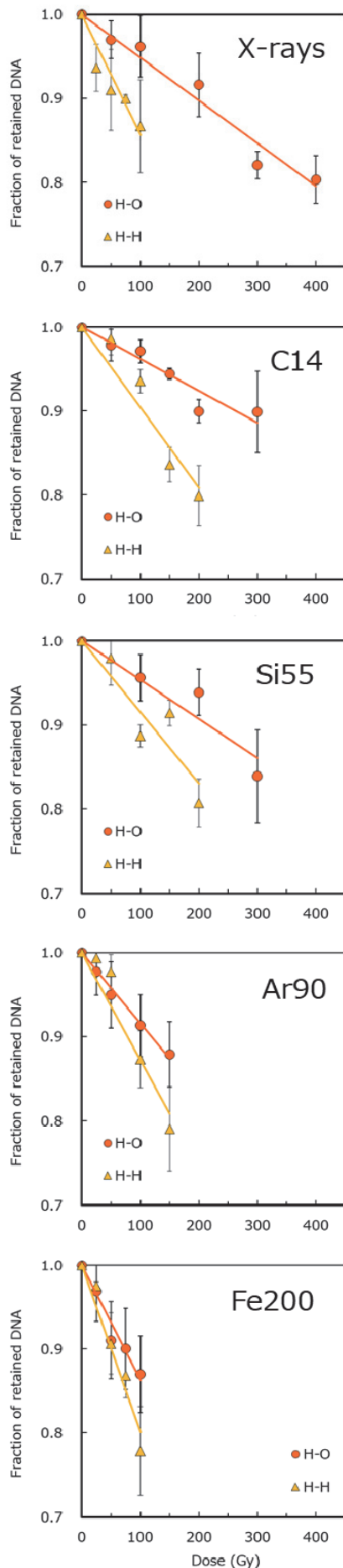


図 2. 低酸素下照射—大気下修復 (H-O) と低酸素下照射—低酸素下修復 (H-H) による DNA 損傷の線量効果関係。低酸素は 0%酸素、大気下では 21%酸素濃度。低温で照射後、37°C で 5 時間インキュベート。定電圧電気泳動法で DNA 断片を定量した。Mean  $\pm$  s.d.

参考文献

- [1] J Radiat Res. 2005;46(3):325-332.
- [2] Radiat Res. 2009;171(2):212-218.
- [3] Radiat Res. 2021;195(5):441-451.

- 
- a. 量研・量子医科学 (iQMS, QST)
  - b. 東海大・工 (Sch. Eng., Tokai Univ.)

# 重粒子線による DNA 損傷と突然変異誘発機構の分子レベルでの解析

Molecular analysis of heavy ion induced DNA damage and mutations.

(21J472)

松尾陽一郎<sup>a</sup>、下川卓志<sup>b</sup>、清水喜久雄<sup>c</sup>

Y.Matuo<sup>a</sup>、T.Shimokawa<sup>b</sup>、K.Shimizu<sup>c</sup>

## Abstract

Our research group has been studying ion-beam induced mutation of the budding yeast, S288c (*RAD*<sup>+</sup>) as model of eukaryote cell. Budding yeast has emerged as a versatile and robust model system of eukaryotic study. Yeast cells were grown in YPD medium and irradiated with carbon ion beams (290 MeV/n, LET: 13, 25 50 keV/μm) with dose of 50 - 200 Gy at HIMAC-QST, Japan. We estimated mutation frequency by the *URA3* mutant colony assay methods. Mutation frequency increased as the irradiation dose increased. At the same dose, the higher LET beams were more effective on mutagenesis. Moreover, we examined the survival rate and mutagenesis rate of the double-strand break repair gene inactive strain *ku70* by non-homologous end joining repair (NHEJ) by irradiation with carbon particle beam (290 MeV/n, LET: 13 keV / μm). The survival rate of yeast lacking NHEJ was similar to that of the wild strain. This result indicates that NHEJ is not important for cell survival for yeast. In contrast, our results suggest that NHEJ suppresses mutagenesis caused by particle beam irradiation.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

現在、がん治療をはじめとする医学応用や遺伝子資源の開発などの分野において、ガンマ線と比較して粒子線の有効性が明らかになっている。粒子線が物質中を通過するとき、ガンマ線と比較して、その飛跡に沿って密にイオン化を起し局所的にエネルギーを付与する。このため細胞の生死および突然変異誘発にとって極めて重要となる DNA の損傷が、粒子線照射の場合、構造的異質性や空間分布を持つことが推測される<sup>1)</sup>。21J472 課題では、出芽酵母(*S.cerevisiae*) S288c 株の細胞や DNA を対象として、粒子線

照射による生体効果の研究、特に細胞致死および突然変異生成に関する基礎的なメカニズムの解明のために、炭素およびヘリウム粒子線照射による酵母細胞の *URA3* 遺伝子座での突然変異の頻度および変異スペクトルの分析を中心に研究を行った。

## 2. 昨年度までに得られている結果

これまでに 18J472 課題として、炭素およびヘリウム粒子線が、低 LET 放射線であるガンマ線と比較して、細胞致死効果や突然変異率が大きく、また変異の内容が異なることを示してきた<sup>2)</sup>。昨年度は、出芽酵母細胞(S288c 株)に対して、重粒子線がん治療装置(HIMAC)においてネオン粒子線(Total energy: 400 MeV, LET: 31 keV/μm)を照射した出芽酵母細胞について、5-FOA を含む選択培地を用いて、*URA3* 遺伝子の変異体(*ura3*<sup>-</sup>)を選択し、突然変異誘発率を得た。これまでに得られている炭素粒子線(290 MeV, LET : 13, 50 keV/μm)を照射した場合の結果と比較した。炭素粒子線については LET の上昇に伴って *URA3* 突然変異誘発率が上昇し、かつ 100 Gy で突然変異率が最大となる傾向がみられた。一方、ネオン粒子線については、LET が 13 keV/μm の炭素粒子線と比較して突然変異誘発率は低いことが示された。

## 3. 今年度の研究内容

*Ku70* 不活性株(*Ku70*<sup>-</sup>: 非相同末端結合修復不活性株)および *RAD52* 不活性株(*rad52*<sup>-</sup>: 相同組換修復不活性株)に炭素粒子線(LET : 13.3keV/μm)を照射した場合の生存率を図 1 に、*URA3* 遺伝子座で生じた突然変異誘発率を図 2 に示す。過去に得られた野生株(*Wild*, *S288c*)の結果も比較として示す<sup>2,3)</sup>。*Ku70* 不活性株は、*RAD52* 不活性株と比較して、感受性

が野生株と比較的類似した。また、*Ku70* 不活性株(非相同末端結合修復不活性株)は、野生株と比較して170倍の自然突然変異誘発が誘発された。さらに吸収線量の増加に伴って、突然変異誘発率は上昇した。一方で、*RAD52* 不活性株の突然変異誘発率は吸収線量の上昇に伴って低下したが、これは照射に伴う細胞死の効果が高いためであると推測される。

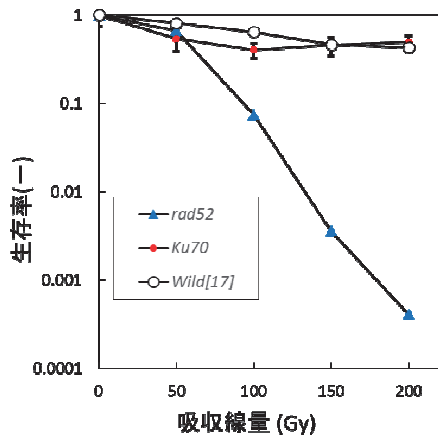


図1 炭素粒子線照射による野生株、*rad52*・株および *Ku70*・株の生存率

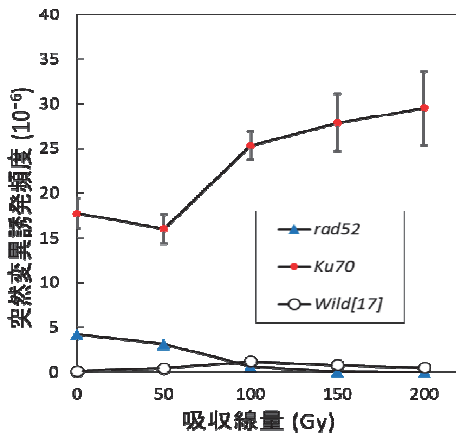


図2 炭素粒子線照射による野生株、*rad52*・株および *Ku70*・株の突然変異誘発頻度

- 福井大学 学術研究院工学系部門 原子力安全工学分野
- 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所
- 福井大学 附属国際原子力工学研究所

照射を経て生存した細胞の中での突然変異誘発率について評価するために、突然変異誘発率を生存率で割った値を図3に示す。野生株や *RAD52* 不活性株と比較して、*Ku70* 不活性株は、照射を経て生存した細胞の中での突然変異誘発率が上昇した。これは、非相同末端結合修復は、細胞の生死には寄与しないが、突然変異誘発の抑制に寄与していることを示唆している。

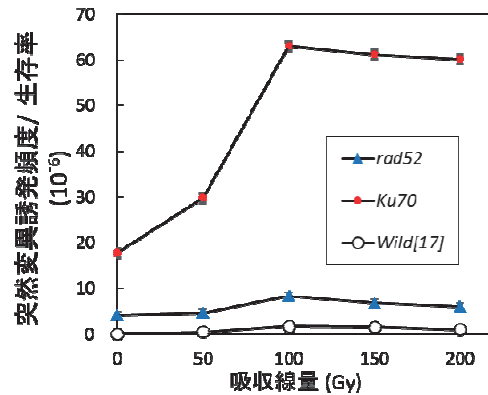


図3 炭素粒子線照射における生存した細胞中での突然変異誘発頻度

昨年度までに解析対象としてきた遺伝子座である *URA3* 遺伝子座と比較して、近傍に重要な遺伝子を持たないため大きな領域が欠失した場合でも検出が可能であると推測される *CAN1* 遺伝子(原形質膜でのアルギニン透過酵素活性に関与)に注目し、欠失突然を中心とした変異誘発について、PCR 反応を用いて調べる計画である。現在までに、炭素粒子線(LET:13keV/ $\mu$ m)を照射した場合の *CAN1* 変異体を16サンプル選抜し、PCRによりDNAを増幅し、アガロースゲル電気泳動により比較的大領域(100bp以上)の欠失変異を評価した。16サンプルの中にこれら大領域の欠失変異は確認できず、2022年度以降にさらなる解析を進める計画である。

#### 参考文献

- [1] J. A. Sikorsky, et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 355, 431-437 (2007).
- [2] Y. Matuo, et al., *Mutation Research*, 810, 45-51 (2018).
- [3] Y. Matuo, et al., *Quantum beam Science*, 3, 14 (2019).

# イオンビーム育種での HIMAC 利用の効率化・至適化を目指した基礎研究 Optimization for ion beam breeding

21J501

下川卓志<sup>a</sup>, 西原昌宏<sup>b</sup>, 富永晃好<sup>c</sup>, 小田切正人<sup>d</sup>, 宮原平<sup>e</sup>, 杉本貢一<sup>f</sup>, 肥塚崇男<sup>g</sup>, 齊藤太郎<sup>h</sup>, 後藤顕一<sup>i</sup>, 照井真<sup>j</sup>

T. Shimokawa<sup>a</sup>, M. Nishihara<sup>b</sup>, A. Tominaga<sup>c</sup>, M. Otagiri<sup>d</sup>, T. Miyahara<sup>e</sup>, K. Sugimoto<sup>f</sup>, T. Koeduka<sup>g</sup>, T. Saito<sup>h</sup>, K. Goto<sup>i</sup>, S. Terui<sup>j</sup>

## **Abstract**

Radiation is able to induce several types of mutations. Therefore, it is a useful method for breeding, which has resulted in the successful establishment of valuable breeds from different organisms and species. Ion beam is expected to become more effective tool for the breeding, because it has unique biological characters such as induction of mutations with high frequencies. However, the use of ion beam for breeding is still limited.

The principle aim of this project is developing ion-beam breeding to become a commonly-accepted method. We organized a collaborative system with breeding researchers to share the basic results of biological effects of heavy ion beams. This year, seven collaborative groups have joined this project and we have irradiated 60 samples including seeds, pollen, grafts and germ cells of fish.

## **1. 研究目的とバックグラウンド**

$\gamma$ 線や UV、化学物質などの変異原を用いた従来の突然変異育種技法に比べ、重イオンビームを用いた育種は、変異誘導頻度の高さと誘導される変異の種類が多様さが際立っており、現在では有用な手技として認識されている。この分野を牽引してきた理研や旧原研高崎研では、イオンビームを利用した新品種を樹立し、すでにいくつか市場に出すことに成功しているが、その数は限定的で

ある。さらに、光子線育種品種を含めて、身近にある多くの品種が放射線を用いて樹立されたことは一般社会だけでなく研究者の間でもあまり知られていない。そのため、このように大きな利点を持ちながらも、育種研究においてイオンビームを含む放射線利用は主流ではない。

現在、HIMAC 共同利用研究においても、他施設と同様にイオンビームが変異導入において効果的であることが示されているとともに、HIMAC 特有の深い照射野が育種研究においても高い利便性と照射サンプルの多様化という利点を有することが示されている<sup>1)</sup>。しかし、結果が得られるまでに長い年月かかる育種研究では、他の研究とは事情が大きく異なり、実施上の問題がいくつか存在する。様々な生物材料に応じた照射法を確立し、再現性のある実験系とすることがサイエンスとして重要である。加えて、育種系実験で得られる多種多様な生物への照射影響データの共有化も研究推進には必要である。

そこで、これらの問題について検討を進めつつ、育種目的でのHIMAC利用を効率的に推進する目的で、本課題を実施している。

## **2. 昨年度までに得られている結果**

J501 として第一期となった 15J501 では、3年間で合計 9 グループが参加し、56 サンプルに対して BF=0 で 1-400Gy で照射を行い、発芽率または



生存率に関するデータを収集した。初年度の実験結果に基づき、J501での実験体制を構築した。

第二期となる18J501では、3年間で合計13グループが参加し、190サンプルに対し照射を行った。非常に放射線抵抗性な微生物のサンプルが増えたこともあり、照射線量を最大600Gyまで増加させて対応した。

第二期までの成果として、英文原著論文2報の発表を行い、更に現在2品種について品種登録の最終評価を行っている。

### 3. 今年度の研究内容

前期7回(Fe 500MeV/u x1, Ar 500MeV/u x1, Si 490MeV/u x1, Ne 400MeV/u x1, C 290MeV/u x3)、後期9回(Fe 500MeV/u x3, Ar 500MeV/u x2, Si 400MeV/u x1, Ne 400MeV/u x1, C 290MeV/u x2)、計16回の利用時間の配分を受けた。

7名の課題分担者(共著者)より送られてきた60サンプル(種子類31、花粉6、培養個体6、穂木10、鉢5、魚類卵子/精子2)に対し、BF=0で1-400Gyを照射し、返送後、各分担先でその影響について発芽率などを指標に測定した。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

本年度もコロナ渦による影響が心配されたが、J501の実施形態ではヒトの移動を伴わないため、大きな影響を受けずに実施できた。一方で学会などでの広報活動が行えなかったこともあり、新規の参加グループは0であった。

種子を対象とした照射実験は、6グループにより行われた。昨年度より継続して参加している静岡大 富永らからは、ストック種子のM1世代生存率と獲得された変異株についてと、キンカン種子の核種別感受性について報告があった。なおこれらの結果は学位論文として発表された。筑波大杉本らおよび立教新座中学・高校の齋藤らからは

トマト種子、山口大 肥塚らからはペチュニア、千葉大 宮原らからはニンジンの放射線感受性評価の結果などの中間報告がされた。

花粉及び培養物への照射は2グループにより行われた。静岡大 富永らからはガーベラ花色変異株の解析結果が、岩手生工研 西原らからはリンドウ照射培養物による葉片再分化からの花形変異体の成果が報告された。

穂木を対象とした照射実験は、今年度2グループが実施した。昨年度以前に行った照射については岩手生工研の西原ら、秋田果樹試 照井らから生育状況の報告がされている。

昨年度に引き続き、照射対象を魚類生殖細胞まで広げ、理研 小田切らにより変異体取得にむけた大規模照射を実施した。複数の表現型を対象に評価を進めているとの報告があった。

さらに、岩手生工研と静岡大のグループからは品種登録手続きの進捗の報告があった。

一昨年より運用を始めたFileMakerによる実施記録の管理システムは、利便性向上を目指して引き続き改良をすすめている。

- 
- a. 量研機構・量医研・物理工学部
  - b. 岩手生物工学研究センター・園芸資源研究部
  - c. 静岡大学・農学部・地域フィールド科学教育研究センター
  - d. 理化学研究所・光量子工学研究センター
  - e. 千葉大学大学院・園芸学研究科
  - f. 筑波大学・つくば機能植物イノベーションセンター
  - g. 山口大学大学院・創成科学研究科
  - h. 立教新座中学・高校
  - i. 東洋大学・食環境科学部
  - j. 秋田県果樹試験場

重粒子線による植物品種識別と突然変異育種に関する研究  
Development of cultivar identification method and plant breeding using heavily  
ion-beams.

(20J503)

松山知樹<sup>a</sup>、小田切正人<sup>a</sup>、齋藤洋太郎<sup>a</sup>、古川浩二<sup>b</sup>、下川卓志<sup>c</sup>

T. Matsuyama<sup>a</sup>, M. Otagiri<sup>a</sup>, Y. Saito<sup>a</sup>, K. Furukawa<sup>b</sup> and T. Shimokawa<sup>c</sup>

### Abstract

Mutation induction by ion-beam irradiation is a general-purpose technique used for plant breeding because it has a high LET. On the other hand, some of irradiated plants are phenotypically indistinguishable but have the mutations in their genomic DNA. We will use them and demonstrate the development of 'DNA marks' for cultivar identification, especially in vegetative crops. The following steps allow for mutated cultivar identification and may apply to cultivar identification of various crops after ion-beam irradiation: 1) The investigation and selection of stable morphological characteristics. 2) Detection of DNA mutations by modified random arbitrary primed PCR in non-coding regions; for example, repeated sequences or retrotransposons. In the present study, we have applied to citrus for cultivar identification and mutation breeding.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

農林水産物の安全・安心に係る信頼確保のための品種識別については、環境要因に左右されない DNA マーカーによる取組が有効である。しかし、栄養繁殖作物では、枝変わりのような小さな変異でも品種となるため、原品種と区別できる DNA マーカー作出は非常に難しい。この状況を打開するために、イオンビーム照射後、ゲノム DNA の非遺伝子領域からの変異検出を行ってきた。これまでに、キクでは、我々が報告した変異検出法により、イオンビーム照射

で育成された品種群の識別を実現した<sup>1)</sup>。サトイモでもイオンビーム照射後の多芽体から育成された植物体群に、キメラ/モザイクのない変異体があり、同様の手法により変異検出を行った事例を報告した<sup>2)</sup>。これらの DNA 多型マーカーは、品種内識別レベルの変異検出を実現しており、最初から地域や国ごとに違う系統を配布することで産地判別マーカーにもなり得る。この一連の研究フローを「DNA マーキング」とした。本研究では、DNA マーキングの栄養繁殖性作物のうち木本作物での事例を示すため、カンキツへの展開を図ると同時に変異体の育種利用についても検討する。

### 2. 今年度の研究内容

カンキツ類には、1つの種子から複数の実生が生じる多胚性のものがあり、その多くが母系のクローンである。本研究では、多胚性である四季成り性のシキキツ、ウンシユウを供試した。まず、葉形形質が優性となるカラタチやバンペイユを人為交配し、雑種胚を除いたシキキツのクローンの実生を用意し、地上部への照射を行ってきた。当初、照射区は炭素イオンビーム (290 MeV/u, LET13- 20 keV/μm) 10、20、30、40、50、60、75、100、200 Gy としたがた。照射の際には、根のダメージを避けるため、シャーレの照射野に向けて芽を伸ばし、一方で、コリメータを調整し照射野を遮断した領域に根を張らした試料を調整した。これにより、シキキツについては 50Gy 照射区において、一度枯れた実生から新芽の再生があり、この試験区の照射体プールから

矮性傾向のある変異体群を得た。これまでにシキキツ変異体の DNA 多型解析や倍数性解析を進めてきたが、今年度は主に形態・形質調査を行った。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

矮性傾向を示すシキキツ照射変異体群から既報の手法<sup>1)</sup>に基づく改良 RAPD 法を用いた DNA 多型検出により 2 系統 (D1 と D2) を突然変異体候補とした。これらは、それぞれ、倍加と地上部のみ DNA 多型パターンを有する事が示されており、カラタチ・ヒリュウを台木とする接ぎ木により系統の増殖を行った。形態上の矮性傾向は接ぎ木された植物体群でも観察されており、静岡大学藤枝フィールドサイエンスセンターに移し、形態・形質調査を進めた。D1 では、矮性傾向の他に、葉の緑色が濃くなっている点、丸みを帯びている点で、倍数性植物特有の表現型が見られた。フローサイトメーターによる分析を行ったところ、DNA 量の増加が認められた。D2 では、地上部のみ DNA 多型パターンが示されており、接ぎ木増殖体でも保持されていた。これは、地上部でどの枝の葉でも同じ結果を得ており、D1 と共に一回の照射でキメラ/モザイクを回避していることを示唆するデータを得ている。葉形において、先端に丸みや凹型の形態変異が認められた。温室にお

いて、これらの栽培を行い、両系統の着花・開花を確認した (図 1)。

### 4. 今後の展開

花が咲いた事により、果実とその形質調査、各器官の詳細な DNA 多型解析データ取得を期待できる。今後はポット栽培から圃場での地植えに移行し、品種登録を見据えた栽培を行う。

#### 参考文献

- 1) Shirao T, Ueno K, Abe T and Matsuyama T: Development of DNA markers for identifying chrysanthemum cultivars generated by ion-beam irradiation. *Molecular Breeding*31: 729 - 735, 2013
  - 2) Matsuyama T, Watanabe M, Murota Y, Nakata N, Kitamura H, Shimokawa T, Ebisuzaki T, Wada S, Sato S, Tabata S: Efficient mutation induction using heavy-ion beam irradiation and simple genomic screening with random primers in taro (*Colocasia esculenta* L. Schott). *Scientia Horticulturae* 272: 109568, 2020
- a. 理化学研究所
  - b. 株式会社 向山蘭園
  - c. 放射線医学総合研究所



図 1 D1、D2 系統の花芽形成 (矢印)



# 重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出 Generation of Mutants Tolerant to Nutrient-stress with Heavy Ions (18J505)

羽石歩美<sup>a</sup>、尾澤陽<sup>a</sup>、下川卓志<sup>b</sup>、高橋美智子<sup>a</sup>  
H. Haneishi<sup>a</sup>, H. Ozawa<sup>a</sup>, T. Shimokawa<sup>b</sup> and M. Takahashi<sup>a</sup>

## Abstract

Many important mechanism of plant has been elucidated using transgenic plants and mutants in the research area of plant nutrition. We also have produced the transgenic plants tolerant to Fe-deficiency or Ni-excess. However, mutants are more useful because they are applicable to the cultivation in the field soon. In addition, more useful mutants are required to clarify the detailed mechanism of plant as for plant nutrition.

To produce the Fe-deficient-tolerant rice plant, rice seeds were irradiated. One Fe-deficient-tolerant line was screened from the Ne400 300Gy irradiated seeds of *Oryza sativa* L. cv. Koshihikari in this study. This mutant showed significant Fe-deficiency tolerance and produced seeds though wild type rice plant did not produce ears.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々はこれまでに、遺伝子導入技術により鉄欠乏耐性植物やニッケル過剰耐性植物を作出してきた (Takahashi et al. 2001, Kim et al. 2005)。また、種子照射や突然変異誘発化合物による変異体の解析により、植物栄養学分野において重要なメカニズムの多くが解明されてきた。近年、放医研の共同利用研究によりシュクロース濃度を高めた培地によりアントシアニン合成を誘導した状態で重イオンビームを照射することで、これまでにない花色の変異体を高い効率で得ることができるという新手法が報告された (Hase et al. 2010)。これはアントシアニン合成系の遺伝子発現系が働いている条件下で照射することで、アントシアニン合成に関連した遺伝子の発現系に効率よく変異導入が行われたことを示唆した。

本研究ではこの方法を植物栄養学分野に応用し、栄養過剰ストレスまたは栄養欠乏ストレス条件下で各栄養ストレスに応答する遺伝子群の発現系に高い効率で変異を導入する。これにより各栄養ストレス耐性に寄与する遺伝子の発現が強化された植物を作出する。

## 2. 昨年度までに得られている結果

### (1) シロイヌナズナ実生への Ne400 照射

以前の研究課題において得られたニッケル過剰耐性変異体は全て、ニッケル過剰培地で生育させた実生に Ne400 を 60Gy 照射した区のみから選抜された。そこで、2018 II 期の照射実験以降、ニッケル過剰条件に関しての照射条件を Ne400 60Gy に絞り、新たな変異系統群を作成と選抜を行ってきた。

2019 II 期の照射実験で得た変異体 3 4 7 系統を

2020 年度ニッケル過剰条件で選抜し、新たな耐性系統を 3 系統、感受性系統 2 系統得た。図 1 に播種後 5 日のナズナ実生を通常条件(control)とニッケル過剰条件で 1 4 日間生育させた結果を示す。60Gy-2 は control においても生育が 0Gy を上回ったが、Ni 過剰条件において有意に耐性を示した。また、地下部の Ni 濃度が有意に高かった (図 2)。



図 1. Control(左)および Ni 過剰条件で生育したナズナ(右)

0Gy : WT、60Gy-2 : Ne60Gy 照射変異体

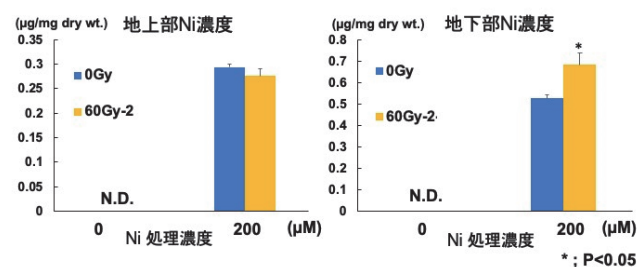


図 2. 地上部と地下部の Ni 濃度

### (2) イネ実生への Ne400 照射

2018 II 期の照射実験において鉄欠乏条件下におけるイネ実生 (日本晴) への Ne400 照射条件を検討した。その結果、草丈に基づく生育度からは鉄欠乏条件下のイネ実生への Ne400 の照射適線量は 25~40Gy であることが示唆された。しかしながら、収穫後の穂重からは鉄欠乏条件下のイネ実生への Ne400 の照射適線量は 15~30Gy であることが示唆された。

2018 II 期の照射実験で得た日本晴変異系統群について鉄欠乏耐性系統の選抜を行うために行った予備実験で、コシヒカリの方が日本晴より鉄欠乏に耐性であることが示唆された。このためコシヒカリを用いることにより、より美味しく、より鉄欠乏に強いイネの作出が期待される。そこで 2019 年度の照射実験において、コシヒカリを用いて照射適線量の再検



討を行った。その結果、鉄欠乏ストレス条件下(-Fe)で照射した実生と通常条件下(control)で照射した実生の生育(草丈)に差は見られず、20Gy~30Gyが適線量と考えられた(図3)。現在、作出した変異系統群を用いてアルカリ土壌による鉄欠乏耐性系統の選抜を行なっている。その結果、これまでに日本晴とコシヒカリの両品種で複数の耐性系統が選抜されている。図4に耐性系統の例を示す。

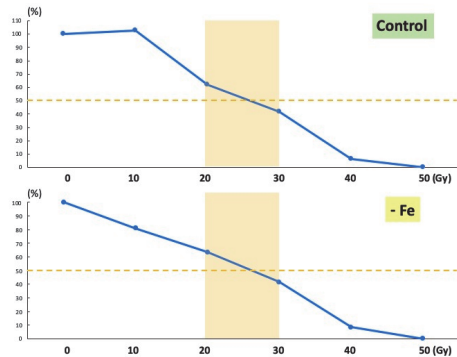


図3. Ne400 照射量と生育度(コシヒカリ)

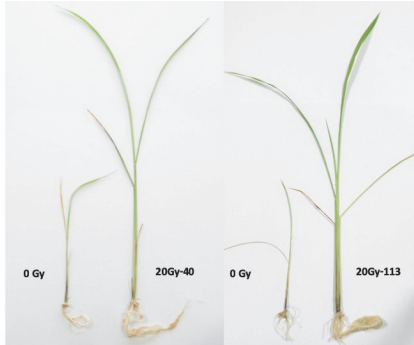


図4. アルカリ土壌を用いた鉄欠乏耐性系統選抜4週間後の植物(左:日本晴(0Gy)と変異体、右:コシヒカリ(0Gy)と変異体)

### (3) イネ種子への Ne400、Fe500 照射

以前の研究課題においてイネ種子(日本晴)への照射条件はすでに検討しており、Fe500では40-60Gy、Ne400では300Gy前後が適線量と推察された。しかしながら、2019年度の照射実験において、日本晴とコシヒカリの2品種を用いて再度種子照射の検討を行うと、図5に示す結果になった。

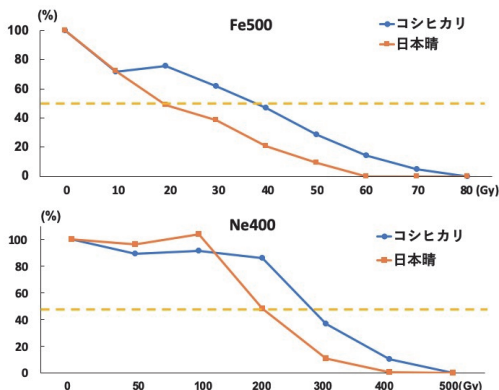


図5. Fe500(上)およびNe400(下)種子照射イネの生育度

Fe500では、20Gy以上でコシヒカリが日本晴より生育度が高く、コシヒカリでは30~50Gy、日本晴では

10~30Gyが適線量であることがわかった。Ne400では200Gy以上でコシヒカリが日本晴より生育度が高く、コシヒカリでは200~300Gy、日本晴では200Gy前後が適線量であることがわかった。

### 3. 今年度の研究内容

今年度は2021II期に2回照射実験を行った。HIMAC生物照射室で、コシヒカリ種子と実生を材料に、重イオンビーム(ネオン: Ne400 MONOΦ10)を照射し、変異体群を作成中である。また通常培地とニッケル過剰培地で発芽させたシロイヌナズナの実生へのNe60Gy照射を行い、変異体群作成と選抜を行っている。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

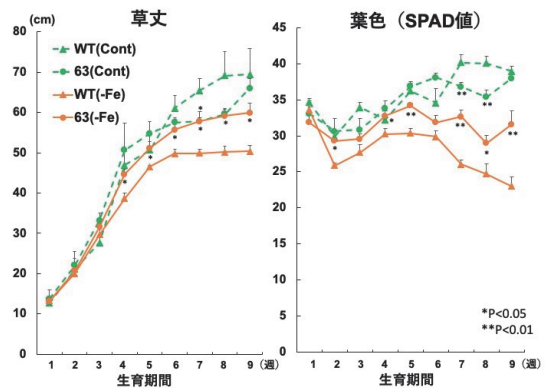


図6. 通常条件と鉄欠乏条件(-Fe)におけるコシヒカリ(WT)と変異体(300Gy-63)の生育(栄養成長期)

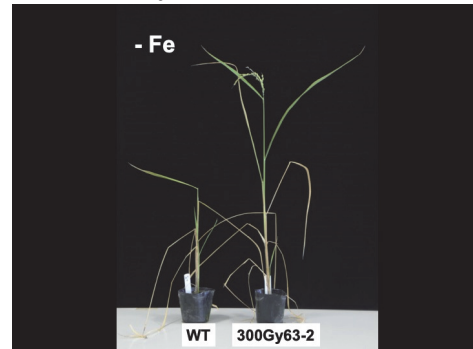


図7. 鉄欠乏条件におけるコシヒカリ(WT 左)と変異体(300Gy-63 右)の生育(登熟期)

2019年度までに照射したイネ種子を用いて作成した変異体群を2020年度選抜し、今年度鉄欠乏耐性を検定した結果を示す(図6、7)。変異体は鉄欠乏条件において草丈および葉色(SPAD値、葉のクロロフィル量を表す)が有意に高かった。コシヒカリ(WT)は出穂しなかったが、変異体は種子が実った。

### 参考文献

- Takahashi M. et al. Nature Biotech. 19, 466-469 (2001)  
 Kim S. et al. Plant Cell Physiol. 46, 1809-1818 (2005)  
 Hase, Y. et al.. Plant Biotechnol. 27, 99-103 (2010)

a. 宇都宮大学農学部; Utsunomiya University, Fac. of Agriculture

b. 量研機構 放射線医学総合研究所; NIRS, QST



物理 · 工学班  
Physics and Engineering





## 重粒子線治療照射法に関する総合的研究

### General Study on Heavy Charged Particle Irradiation System for HIMAC Clinical Trial (19H005)

米内俊祐、兼松伸幸、日下部和希<sup>i</sup>、相馬陽平<sup>ii</sup>、坂田洞察、田中創大  
中路拓、韓樹林<sup>i</sup>、福田茂一、松本真之介、水島康太、水野秀之<sup>ほか</sup>  
S. Yonai, N. Kanematsu, K. Kusakabe<sup>ii</sup>, Y. Souma<sup>iii</sup>, D. Sakata, S. Tanaka,  
T. Nakaji, S. Han<sup>ii</sup>, S. Fukuda, S. Matsumoto, K. Mizushima, H. Mizuno *et al.*

H005 is aimed at conducting experimental studies to further improve ongoing carbon-ion radiotherapy (CIRT) and develop multi-ion radiotherapy (MIRT) at QST-HIMAC. This year, we have studied the following research topics: estimation of the biological effect of multi-ion irradiation from lineal energy distributions measured using silicon-on-insulator detector and MK model, development of logfile based Monte Carlo calculation method for patient-specific QA in CIRT, development of 3D dosimetric on-line measurement method, investigation of dose-response of the Silicon mini-semiconductor detector for in-vivo dosimetry during MIRT, development of QA methods towards MIRT, and development of the mesh-type ripple filter for MIRT and so on.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

本課題は量子科学技術研究開発機構 QST-HIMAC で行っている重粒子線がん治療の高度化に資するため、加速器から供給されるビームの特性を明らかにするための研究開発、治療用ビームを評価するための線量・線質評価法の研究開発、治療関連システムのコミッショニングを行うことを目的とする。治療ビームを用いた実験によって治療の高精度化・最適化に必須となる情報を取得する。

#### 2. 前年度の主な結果

昨年度は主に以下の研究テーマについて実施を行い、学術論文、学位論文等で報告した。

- 1) 時間微分線量の測定に関する研究
- 2) 電離箱線量計の線質変換係数、イオン再結合補正係数に関する研究
- 3) 重粒子線治療ビームの LET 分布測定法の開発
- 4) GAFchromicEBT3 フィルムを用いた患者 QA 方法に関する研究
- 5) 新 QA フェントムに関する研究

#### 3. 今年度の研究内容と成果

今年度取り組んだ研究テーマは以下の通りである。

- 1) マルチイオン治療 (MIRT) に向けた SOI (silicon-on-insulator) 検出器を用いた線質測定 (前年度から継続)
- 2) 炭素線治療 (CIRT) における患者 QA のための照射ログファイルを使用したモンテカルロ計算法の開発 (前年度から継続)
- 3) 多層シンチレータを用いた 3次元線量分布オンライン測定法の開発 (前年度から継続)
- 4) Si インビボ線量計のマルチイオン照射に対する応答特性評価
- 5) MIRT に向けたビーム QA の短縮化・効率化のための QA 測定法の開発
- 6) メッシュ型リップルフィルタの研究開発
- 7) 粒子線 CT イメージングシステムの研究開発

本稿では、1)、2) について報告する。

### 【MIRT に向けた SOI 検出器を用いた線質測定】

MIRT は、複数のイオン種ビームを用いた線量と LET の同時最適化によって、より高い治療効果の実現を目指す治療法である。治療効果の検証において、培養細胞照射による方法が確立しているが、煩雑でかつ結果を得るまでに数週間を要することから、物理測定から治療効果を検証する手段が肝要である。昨年度までに SOI 検出器を用いて、He、C、O、Ne それぞれの単一イオン種ビームに対して、線質 (Lineal Energy :  $y$ ) 測定を行った。さらに、それらの測定結果を基に、MK モデルのモデルパラメータの最適化を行い、SOI 検出器によって測定した線質から MIA PaCa-2 細胞の細胞生存率予測を可能とする MK モデルの構築を行った[1]。今年度は、He+O、C+Ne の二種類のマルチイオン照射に対して、SOI 検出器を用いて線質測定を行い、単一イオン種に対して構築した MK モデルがマルチイオン照射に対しても適用可能かどうか確認した。図 1 に測定された  $y$  分布から予測される細胞生存率と TPS によって計算された細胞生存率[2]を示す。構築した MK モデルは、SOBP 中で TPS の計算結果と一致した。これらの結果は、SOI 検出器で測定される  $y$  と MK モデルを用いた治療効果予測が、単一イオン照射だけではなく、マルチイオン照射にも適用可能であることを明らかにした。

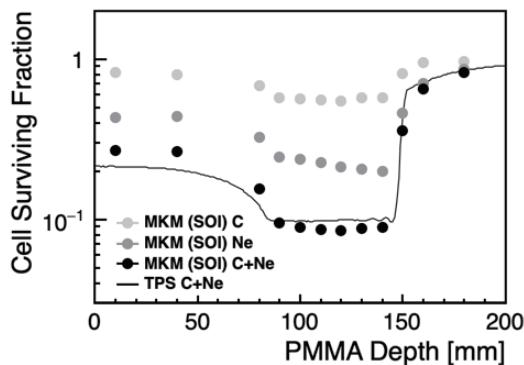


図 1 : C, Ne, C+Ne 照射における

### 【CIRT における患者 QA のための照射ログファイルを使用したモンテカルロ計算法の開発】

複雑な形状の照射を可能とする放射線治療では患者個々の線量分布検証 (患者 QA) が QA/QC の観点から重要である。しかし、従来の測定による患者 QA は時間と労力が必要であることから、治療の品質を担保したまま、効率的な患者 QA 方法の確立が求められている。陽子線・光子線治療においては、照射ログファイルを使用したモンテカルロ (MC) 計算を用いた患者 QA が提案されている[3, 4]。本研究の目的は、スキヤニング法を用いた CIRT において、照射ログファイルと汎用 MC コードを用いた患者 QA 実現に向けた線量評価法を開発することである。今年度は、MC 計算の線源データ及び出力の補正式を実験的に導出すると共に、照射野が小さい眼球脈絡膜悪性黒色腫に対する CIRT を例に側方線量分布の実験的検証を行った。線量均一直方体ターゲットに対する側方線量分布結果の一例を図 2 に示す。開発した線量評価法は 4 分程度の計算時間で±3%以内で実験値を再現した。これらの結果は、開発した線量評価法が炭素線治療の患者 QA に適用できる可能性を示している。

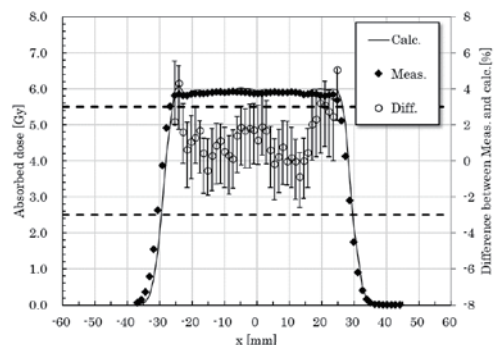


図 2 : 本研究で開発した線量計算法による側方線量分布の計算値との比較

### 参考文献

- [1] S. H. Lee et al, *Phys. Med. Biol.* **66**, 045017. (2021).
- [2] T. Inaniwa et al, *Phys. Med. Biol.* **65**, 045005. (2020).
- [3] T. Teke et al, *Med. Phys.*, 37(1), 116-123 (2010)
- [4] C. Winterhalter et al, *Phys. Med. Biol.*, 64, 035014 (2019).

QST、i 千葉大、ii 東邦大

がん治療用加速器の総合的研究  
Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy  
(19H028)

水島康太、岩田佳之、稲庭 拓、米内俊祐、村松正幸、片桐健、田中創大、松本真之介、坂田洞察、  
河野良介、松葉俊哉、楊叶、鈴木雅雄、水野秀之、坂間誠、中路拓、佐藤眞二、白井敏之

K. Mizushima, Y. Iwata, T. Inaniwa, S. Yonai, M. Muramatsu, K. Katagiri, S. Tanaka, S. Matsumoto, D. Sakata,  
R. Kohno, S. Matsuba, Y. Yang, M. Suzuki, H. Mizuno, M. Sakama, T. Nakaji, S. Sato and T. Shirai

## Abstract

A new therapeutic technique using several ion species in a single treatment session, *multi-ion irradiation*, has been studied for optimizing the physical dose as well as dose-averaged LET distributions in a patient. To fulfill requirements of multi-ion irradiation, the accelerators have to produce and accelerate various ion species, and those ions have to be quickly changed and subsequently provided to the treatment rooms. In this report, accelerator developments and experimental results for multi-ion irradiation are described.

## 1 研究の目的とバックグラウンド

本研究課題は、粒子線がん治療の高精度化、高効率化を図るため、HIMAC 加速器の総合的研究を行うことを目的としている。2019年度より、複数の異なるイオン種を用いた照射技術(マルチイオン照射)に関する基礎研究を続けている。マルチイオン照射では、低酸素状態など放射線抵抗性の腫瘍領域に対し、LETが高くOERが低い酸素イオンやネオンイオンのような比較的重い核種を照射し、逆に放射線感受性が高い正常組織と腫瘍の境界領域には、LETが低いヘリウムイオンのような軽い核種を照射する。これにより、線量分布制御のみならず、線質(LET)分布の制御も可能となることから、さらなる治療効果の向上が期待できる[1]。本稿では、マルチイオン照射に向けたHIMAC加速器の高度化に関する研究開発を中心に、本年度の進捗を述べる。

## 2 昨年度までに得られている結果

昨年度までは、マルチイオン照射実現に向けた加速制御システムの改造や、シンクロトロンやビーム輸送ラインの運転パターン調整を主として行った。シンクロトロンからのビーム出射にかかわる調整を各エネルギー条件で行い、ビームサイズ・軌道が既存の炭素線治療条件と互換性を保っていることをシンクロトロン出射直後のビームモニタで確認した。さらに、新治療研究棟回転ガントリー照射室まで出射ビームを輸送し、アイソセンターでスポットビーム形状を測定しながらビーム輸送ライン上にあるエミッタンス調整用散乱体の角度を調整し、各イオン種のスポットビームのX-Y方向サイズを目

標範囲(平均値±10%以内)に収めた。これらの結果をもってシンクロトロン、ビームライン機器のパラメータ調整を完了とし、治療計画コミッションングに向けた各イオンビームの線源データ測定に移行した。

マルチイオン照射に使用予定のNIRS-HECイオン源の課題として、 $\text{He}^{2+}$ を生成する条件では低エネルギービーム輸送ライン(LEBT)での輸送効率が極めて低く、十分なビーム強度が得られていないことがあった。輸送効率が低い原因として空間電荷効果による影響を考え、効率改善に向けた調整を行ったものの大きな改善は得られなかったため、 $\text{He}^{1+}$ での供給とする方針に切り替え、加速後 $\text{He}^{2+}$ ビームの純度検証を行った。結果として、 $\text{He}^{1+}$ 供給条件においても不純物イオンの有意な混入は確認できず、十分なビーム強度を確保できることを示せた。

## 3 今年度の研究成果

マルチイオン照射で使用する各イオンビームの線源データ測定や三次元照射試験と並行し、ビーム制御や安全上の監視システムに関する課題抽出を行った。さらに、そこで見つかった課題を解決するための方針について検討を進めた。

### 3.1 マルチイオン照射におけるビーム強度制御システムの課題抽出

マルチイオン照射で使用される4つのイオン種( ${}^4\text{He}^{2+}$ ,  ${}^{12}\text{C}^{6+}$ ,  ${}^{16}\text{O}^{8+}$ ,  ${}^{20}\text{Ne}^{10+}$ )は質量電荷比 $A/z$ が等しいため、線形加速器より下流の電磁石機器の運転パラメータはイオン種によらず共通化でき、全イオン種に対して同一の励磁パターン(ユニバーサルパターン)で運転する計画である[2]。シンクロトロンへ入射するビームの運動量重心や運動量幅は線形加速器下流のデバンチャにてイオン種ごとに変わらないよう揃えられる。マルチターン入射によるビーム蓄積後の空間電荷効果の影響もイオン種ごとに合わせるため、イオン源の出力量を調整して荷電変換後の入射ビーム電流値も揃えている。結果として、 $\text{He}^{2+}$ 、 $\text{C}^{6+}$ 、 $\text{O}^{8+}$ 、 $\text{Ne}^{10+}$ ビームの430 MeV/u加速後粒子数は電荷数 $z$ に比例し、それぞれ $1.8 \times 10^{10}$ 、 $6.0 \times 10^9$ 、 $4.5 \times 10^9$ 、 $3.6 \times 10^9$ となった。

シンクロトロンから出射するビーム強度は照射システムが求める線量率に合わせて設定され、阻止能は $z^2$ に比例することから、イオン種ごとに使われるビーム強度(particles/s)も $z^2$ に比例した値となった。一方で、蓄積粒子数は前述の

ようにzに比例した量に調整しているため、相対な出射レートはイオン種ごとに異なった(図1)。ビーム強度は横方向高周波電場の振幅電圧をフィードバック制御することで要求値に保たれるが、高周波電場の周波数や振幅の制御範囲はC<sup>6+</sup>ビームを基準に決められていたため、He<sup>2+</sup>利用時には振幅電圧不足が、Ne<sup>10+</sup>利用時には振幅電圧過大によるビーム強度制御の不安定化がたびたび観測される結果となった。

現在は加速器制御システムを改造し、ビーム出射用横方向高周波電場の運転パラメータをイオン種に合わせて切り替えられるように準備している。来年度には実際の症例を模擬したマルチイオンによる三次元照射試験が始まるため、様々な条件において、どのイオン種でも安定にビーム強度が制御できるようなパラメータ調整を行う予定である。

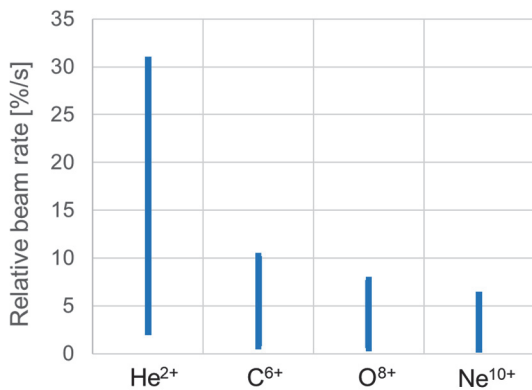


図1 マルチイオン照射で使用されるビーム強度レンジ。縦軸はシンクロトロン内の蓄積粒子数に対する相対的なビームレート。

### 3.2 イオン源ガスリークに対するビーム純度の影響検証

マルチイオン照射では、NIRS-HEC イオン源1台で4つのイオン種を供給する運用となる。イオン源に供給するガスはHe、CO<sub>2</sub>、Neの3種類で、バルブ制御によりガスを切り替えて出力イオン(<sup>4</sup>He<sup>1+</sup>、<sup>12</sup>C<sup>2+</sup>、<sup>16</sup>O<sup>3+</sup>、<sup>20</sup>Ne<sup>4+</sup>)を変更する。質量分析されたイオンビームは線形加速器で6 MeV/uに加速された後、炭素薄膜によりフルストリップのイオン(He<sup>2+</sup>、C<sup>6+</sup>、O<sup>8+</sup>、Ne<sup>10+</sup>)に荷電変換される。

イオン源から出力されるイオン種の中からの価数を使用するかは、不純物イオンの混入を避けられる条件を選ぶのが通常であるが、<sup>4</sup>Heの場合はどの価数でも不純物イオン混入のリスクが生じる。加えて、昨年度までの試験にてHe<sup>2+</sup>ビームの強度を上げることは困難と判断したことで、より不純物イオンが混入しやすいと思われるHe<sup>1+</sup>での供給を選ぶこととなった。He<sup>1+</sup>ビームにC<sup>3+</sup>、O<sup>4+</sup>が混ざっても質量分析で除去することができないため、大気やCO<sub>2</sub>ガスがリークした場合などにビーム純度が低下するリスクがあると予想された。ガスリークが生じた条件を簡易的に模擬するため、He<sup>1+</sup>供給時にCO<sub>2</sub>ガ

スラインのバルブも開き、シンクロトロンにて加速された後のビームの深部線量分布を測定した。結果として、C<sup>6+</sup>混入の影響が近部(図2a)にも確認でき、ブラッグピークでの線量(図2b)が1%程度減少している様子も見られた。

本検証からもガスリークによるビーム純度低下の危険性は確認されたため、来年度中に残留ガスの質量分析装置をイオン源に追加し、安全な治療のための監視機構を設ける計画を進めている。また、この知見は現在開発中の量子メス用マルチイオン源[4]にも生かされるだろう。

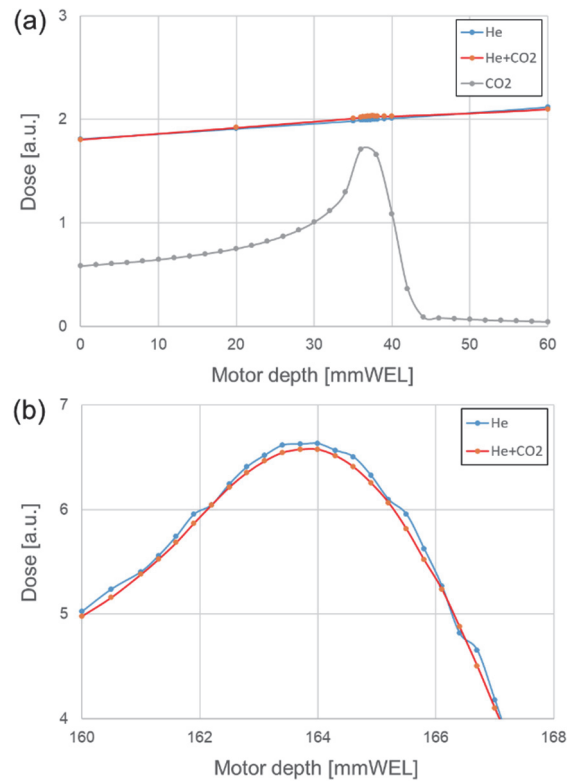


図2 CO<sub>2</sub>ガス導入によるHe<sup>2+</sup>ビーム深部線量分布の変化。Heガスのみの条件(青線)に比べて、CO<sub>2</sub>ガスも加えた条件(赤線)ではC<sup>6+</sup>のブラッグピーク位置(黒線)に不純物の影響が見える。各バルブの開放時間はHeガス: 3 ms、CO<sub>2</sub>ガス: 0.2 msと設定した。

## 4 まとめ

本年度はマルチイオン照射に向けた主に加速器システムに関する課題抽出と対策検討を行った。次年度以降も引き続き、マルチイオン照射の臨床利用に向けた応用研究を続けて行く計画にある。

### 参考文献

- [1] T. Inaniwa et al., Phys. Med. Biol. 62 (2017) 5180-5197.
- [2] K. Mizushima et al., Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 459 (2019) 115-119.
- [3] 松葉俊哉他、第18回日本加速器学会年会プロシーディング、THP054, pp. 969-972, 2021.
- [4] M. Muramatsu et al., Rev. Sci. Instrum. (in press).



重粒子線による核反応断面積の研究  
Nuclear Reaction Cross Sections Studied with Heavy-Ion Beams  
(21H093)

福田光順<sup>a</sup>, 西村太樹<sup>d</sup>, 田中聖臣<sup>a</sup>, 福留美樹<sup>a</sup>, 高山元<sup>a</sup>, 田口諒<sup>a</sup>, 木村容子<sup>a</sup>, 大谷優里花<sup>a</sup>, 杉崎堯人<sup>a</sup>, 林双葉<sup>a</sup>, 本多祐也<sup>a</sup>, 三原基嗣<sup>a</sup>, 松多健策<sup>a</sup>, 高津和哉<sup>b</sup>, 野口法秀<sup>b</sup>, 太田夕紀子<sup>b</sup>, 武智麻耶<sup>b</sup>, 大坪隆<sup>b</sup>, 泉川卓司<sup>e</sup>, 高橋弘幸<sup>d</sup>, 菅原奏来<sup>d</sup>, 宇根千晶<sup>d</sup>, 矢野朝陽<sup>f</sup>, 森口哲朗<sup>f</sup>, 小沢顕<sup>f</sup>, 要直登<sup>f</sup>, 神田真矩<sup>c</sup>, 関響咲<sup>c</sup>, 篠崎稔<sup>c</sup>, 鈴木健<sup>c</sup>, 山口貴之<sup>c</sup>, 福田茂一<sup>g</sup>, 佐藤眞二<sup>g</sup>, 北川敦志<sup>g</sup>  
M. Fukuda, D. Nishimura, M. Tanaka, M. Fukutome, G. Takayama, R. Taguchi, Y. Kimura, Y. Ohtani, T. Sugisaki, F. Hayashi, Y. Honda, M. Mihara, K. Matsuta, K. Takatsu, N. Noguchi, Y. Ohta, M. Takechi, T. Ohtsubo, T. Izumikawa, H. Takahashi, S. Sugawara, C. Une, A. Yano, T. Moriguchi, A. Ozawa, N. Kaname, M. Kanda, H. Seki, M. Shinosaki, T. Suzuki, T. Yamaguchi, S. Fukuda, S. Sato, and A. Kitagawa

Abstract

One-neutron removal cross sections for  $^{16}\text{N}$  isomeric state and those for ground state were deduced using two  $^{16}\text{N}$  beams with different isomer ratios. Target dependence of those cross sections were discussed using Glauber calculations assuming s- or d-orbitals for valence neutron. Solid hydrogen target (SHT) has been developed. A new method to obtain the thickness of SHT was proposed and tested. The isomeric state in  $^{12}\text{Be}$  was also investigated for the production with a 250 MeV/u  $^{18}\text{O}$  primary beam. Gamma rays from the isomeric state were clearly observed and the life time of the isomeric state was determined with higher accuracy than that of existing data.

研究目的

核子当たり数10～数100 MeV のエネルギー領域での核反応断面積( $\sigma_R$ )測定は不安定核の核子密度分布を研究するための良い手段であることが解ってきた<sup>1)</sup>。我々は、反応断面積と核子密度分布を結びつける手段として用いるGlauber計算を確かなものとするために、安定核  $^{12}\text{C}$  やさらに、密度分布が比較的良好にわかっている不安定核  $^{11}\text{Be}$  などについて反応断面積をHIMACにおいて系統的かつ精密に測定してきた。その結果、改良した Glauber 計算により補正なしでこのエネルギー領域の反応断面積を非常によく再現できることが明らかになった<sup>2)</sup>。

本研究ではその結果を利用し、不安定核の核子密度分布を精度よく決定することにより不安定核の核構造を明らかにすること、またさらに、不安定核中の陽子・中性子分布を実験的に独立に導出する方法の開発、反応断面積に関連した物理量の新研究方法の開発、など核表面密度に関する発展的課題の追求を目的としている。

前年度までの結果

前年度までは以下のようなテーマについて研究を行った。

- ①  $^{16}\text{N}$ アイソマー状態を含むビームの1中性子剥離チャネルの測定結果解析
- ② 軽核領域における中性子剥離断面積と中性子スキン
- ③  $^{7-12}\text{Be}$ の荷電変化断面積( $\sigma_{cc}$ )と荷電半径

今年度の研究内容

今年度はまず、前年度までに測定・解析した  $^{16}\text{N}$ アイソマー状態の1中性子剥離断面積についてさらに解析を進めた。図1に異なるアイソマー比の2種の $^{16}\text{N}$ ビームに対する同等の実験から導出された、 $^{16}\text{N}$  アイソマー状態・基底状態それぞれの1中性子剥離断面積の比を標的質量数に対してプロットしたものを示す。標的質量数が大きくなるにつれ、アイソマー状態の1中性子剥離断面積の方が基底状態のそれに比べて大きくなる傾向が見られ、 $^{27}\text{Al}$ 標的に対してはアイソマー状態の方が実に約40%も1中性子剥離断面積が大きいことがわかった。

さらにそれぞれの状態の1中性子剥離断面積 $\sigma_{-1n}$ と、 $\sigma_{-1n} \sim \sigma_R(^{16}\text{N}) - \sigma_R(^{15}\text{N})$ と近似してGlauber計算した結果の比較を図2に示す。バレンス中性子の軌道としてs軌道を仮定したものが実線、d軌道を仮定したものが一点鎖線である。s軌道の計算値はアイソマー状態の1

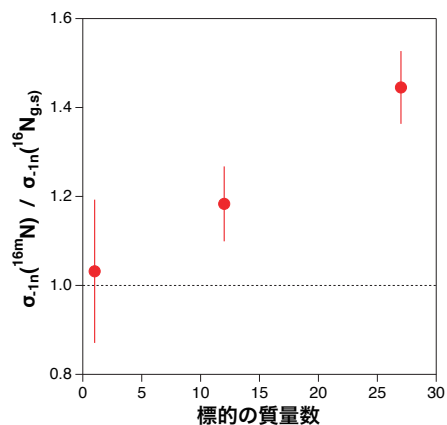


図1 導出された $^{16}\text{N}$ アイソマー状態と基底状態に対する1中性子剥離断面積の比を標的質量数に対してプロットしたもの。

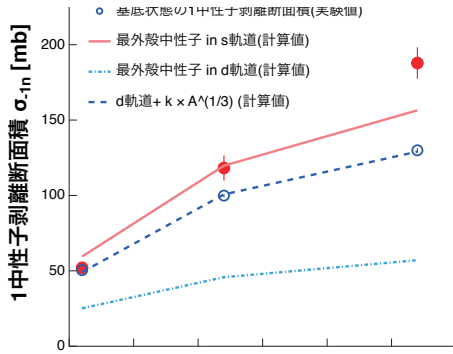
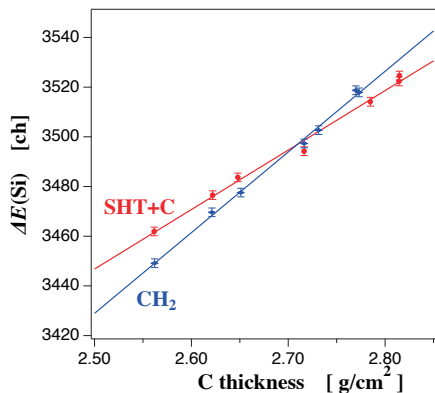


図2  $^{16}\text{N}$ アイソマー状態と基底状態に対する1中性子剥離面積と、それぞれs, d軌道のバレンス中性子を仮定しGlauber計算との比較。

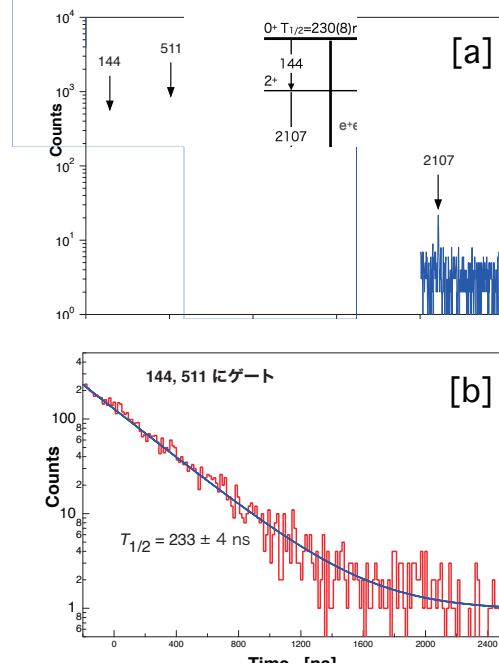
中性子剥離断面積を比較的良好に再現している。これに対し、d軌道の計算値は基底状態の実験値の約半分ほどしかない。この原因として、d軌道の場合のようにハローが発達していない場合は前述の近似が良くない可能性があげられる。そもそも前述の近似式はハロー構造を持つ核種について良く成り立つとされており、そうでない核種の場合は成り立つとは限らない。1中性子剥離反応に、バレンス中性子以外の中性子剥離過程が無視できないほど寄与する場合は成り立たないと考えられる。例えば、図2でd軌道の場合の計算値に、 $A^{1/3}$ ( $A$ : 標的質量数)に比例する項を加えると、見事に実験値を再現できる(図2破線)。 $A^{1/3}$ は標的核断面の周長を意味するため、1中性子剥離反応が起こる周辺衝突を考えた場合、これに比例する項の付加で実験値を説明できるのは合理的かもしれない。

理研RIBFで採択されているSn同位体核半径測定実験に使用する固体水素標的(SHT; 厚さ50mm)のテストを行っている。SHTは真空箱中の極低温セルに水素ガスを流すことで生成するが、真空中であるためその厚さ測定が難しい。ビームのエネルギー損失( $\Delta E$ )を利用するのが最も現実的と考えられるが、 $\Delta E$ の絶対値を計算値と比べる方法では十分な厚さの精度( $\ll 1\%$ )を得るのは困難である。そこで我々は、厚さが既知の炭素(C)とポリエチレ



シSHTの厚さを求める新手法を開発した。300 MeV/u  $^{27}\text{Al}$  1次ビームを用いてこの方法をテストした結果を図3に示す。横軸は(SHT+C)または $\text{CH}_2$ のC分の厚さであり、厚さ数点におけるこれら物質通過後のビームエネルギーを下流に設置したSi検出器でモニターした値を縦軸にプロットしてある。これら2本の直線の交点における $\text{CH}_2$ の水素分厚さが求めるSHTの厚さに相当する。この例ではSHTの厚さを精度0.5%以下で求めることに成功した。

$^{12}\text{Be}$ にはアイソマー状態( $E_x=2.25\text{MeV}$ ,  $I^\pi=0^+$ )があり、 $^{16}\text{N}$ の場合と同様な研究を展開できる可能性がある。そこで、250 MeV/u  $^{18}\text{O}$  1次ビームを用いて $^{12}\text{Be}$ アイソマー状態の生成テストを行った。アイソマー状態から内部対生成により放出された $e^+e^-$ のうち $e^+$ が対消滅する際に放出される511 keV  $\gamma$ 線を含む144, 2107 keV  $\gamma$ 線を検出し(図4[a])、アイソマー状態生成を確認した。アイソマー状態からの $\gamma$ 線にゲートをかけた $\gamma$ 線時間スペクトル(図4[b])から、アイソマー状態の半減期を導出した結果、既存値と一致し、より精度を上げることができた。



## References

- 1) M. Fukuda et al., Nucl. Phys. A, 656, 209, 1999 and references therein.
  - 2) M. Takechi et al., Phys. Rev. C 79, 060601(R)1-5, 2009.
- a. 大阪大学理学研究科
  - b. 新潟大学自然科学研究科
  - c. 埼玉大学理学研究科
  - d. 東京都市大学共通教育
  - e. 新潟大学アイソトープ総合センター
  - f. 高知工科大学
  - g. 量子医科学研究所

# 半導体素子の放射線の影響に関する研究

## Study of radiation effects on semiconductor devices

(21H095)

高橋 美沙<sup>a</sup>, 岩田 愛実<sup>a</sup>, 新藤 浩之<sup>a</sup>,

岡本弘樹<sup>b</sup>, 金子貴博<sup>b</sup>, 月野晃久<sup>b</sup>, 岩田 佳之<sup>c</sup>, 村上 健<sup>c</sup>

M. Takahashi<sup>a</sup>, M. Iwata<sup>a</sup>, H. Shindou<sup>a</sup>,

H. Okamoto<sup>b</sup>, T. Kaneko<sup>b</sup>, A. Tsukino<sup>b</sup>, Y. Iwata<sup>c</sup>, and T. Murakami<sup>c</sup>

### Abstract

Semiconductor devices such as Si, SiC, and GaN, should be considered the radiation effects called SEEs (Single Event Effects), if those devices will be used in space environment. JAXA is conducting research to clarify the radiation effects on wide bandgap semiconductors, since there is little knowledge on this subject in order to realize radiation-hardened devices for future space applications.

This paper describes experimental results on the irradiation angle dependence of radiation effects on SiC JBS (Junction-Barrier- Schottky) diodes.

### 1. 研究目的

宇宙環境において人工衛星やロケット等で使用されている電源用部品は、地上用と同じく小型化・低消費電力化、そして高周波下が可能なものが求められている。加えて、ミッション期間中の宇宙放射線に耐えられること（シングルイベント耐性があること）が重要とされる。

電源系部品の低消費電力化が進むと、太陽電池パドルや蓄電池等の電源コンポーネントが小型軽量化され、衛星全体の小型軽量化あるいは衛星重量を維持したまま観測装置の増加や高機能化が可能となる。特にロケットによる打ち上げ能力の制限で重量や体積に大きな制約がかかる人工衛星においては小型化・低消費電力化による波及効果が大きい。放射線耐性の面では、電源系部品を宇宙環境で使用している間部品の交換はできないため、放射線で破壊しないことは必須である。

宇宙航空研究開発機構（以下 JAXA）では、宇宙用の電源用部品として DC/DC 等に用いられるシリコン（Si）を用いたパワーMOSFET等の国内開発を進めてきた。最近では様々な最先端の半導体部品に対して放射線試験を実施し、放射線に起因する劣化・破壊のメカニズムを解明することを目的とし、地上

で実用化が進む炭化ケイ素（SiC）や窒化ガリウム（GaN）といった化合物半導体デバイスの研究を進めている。化合物半導体デバイスはワイドバンドギャップのため高耐圧・大電力化が魅力であり、Siデバイスより高性能デバイスが期待されるが、過去報告のように放射線起因の劣化・破壊の原因解明が難しい状況である。そこで、JAXAではSiCやGaN等の化合物半導体デバイスの国内開発を目指し、劣化モード及びメカニズムの調査を実施した。今までの研究より、重粒子1個の入射により破壊するSiデバイスとは異なり、SiCデバイスでは徐々に劣化していくモードであること、またデバイスへの垂直、水平照射により破壊モードが異なることが確認されてきた。

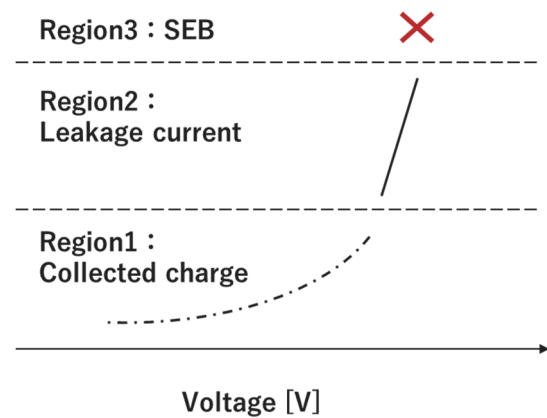


図1 SiCデバイスの放射線劣化モード

今回は一般的にリーク電流低減が期待されるSiC-JBSダイオードの重粒子線角度照射による劣化・破壊モードの差異を評価し、その原因を考察する。

### 2. 今年度の研究成果

#### 2-1. 評価サンプル

本研究ではSiCデバイスへの重粒子線角度照射による劣化モード調査のため、SiC-JBSダイオード

(SCS320AH) を用い照射試験、評価を行った。耐圧  $V_R = 650\text{ V}$ 、逆電流  $I_R = 100\text{ }\mu\text{A}$ 、順方向電圧  $V_F = 1.5\text{ V}(@20\text{A})$ 、パッケージは TO-220 である。

## 2-2. 放射線核種

宇宙用電源部品は非常に高い重粒子耐性が要求される。その理由は、電源部品の故障モードが Single Event Gate Rupture (SEGR) と Single Event Burn out (SEB) という恒久損傷が発生するものだからである。その高い放射線耐性の確認を行うため、試験では Xe を用いることが多い。今回は表 1 に示す Xe 粒子を用い、SEB による劣化モードを調べた。HIMAC では非常に長い飛程の重粒子線を出すことができるため、エピ層が厚いパワーデバイスや、水平照射を実施することに非常に適している。水平照射時は十分デバイス内部まで入射できるよう飛程が長い 11302 MeV の Xe を 2 サンプル、垂直照射では 4166 MeV の Xe を 2 サンプルに照射した。また、フラックスは前者が  $10000\text{ ions/cm}^2/\text{s}$ 、後者は  $4000\text{ ions/cm}^2/\text{s}$ 、フルエンスは前者が  $3 \times 10^5\text{ ions/cm}^2$ 、後者は  $1 \times 10^6\text{ ions/cm}^2$  にて試験を実施した。

表 1 使用核種

Ion Species	Energy [MeV]	LET@チップ表面 [MeVcm <sup>2</sup> /mg(SiC)]	Range [ $\mu\text{m}(\text{SiC})$ ]
Xe	11302	18.7	1180
Xe	4166	35.6	262

## 2-3. 照射試験結果

SiC-JBS ダイオードへの照射方向の違いによる照射中のリーク電流  $I_R$  の挙動を図 2 に示す。一般的に LET が高い重粒子線ほどデバイスの劣化は早く、今回 LET の異なる粒子を用いているため一概に比較は出来ないが、本デバイスの SEB 耐性は垂直照射の方が弱いことが確認できた。また、水平照射において JBS 構造の P 領域のラインと並行方向に放射線を入射した場合を水平照射（並行）、垂直方向に入射した場合を水平照射（垂直）とすると、SEB 耐性は垂直照射 < 水平照射（並行） < 水平照射（垂直）という結果が得られた。破壊モードに関しては、垂直照射では徐々にリーク電流が増加してゆるやかに規定値に到達するのにに対し、水平照射では事前電特と比較しリーク電流は増加しない状態からいきなり SEB が生じ破壊に至ることが分かった。

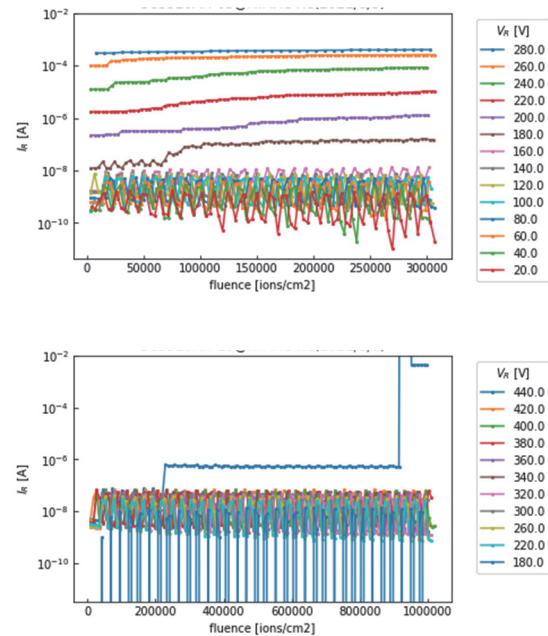


図 2 照射中のリーク電流  $I_R$  の電圧依存性  
(上) 垂直照射 (下) 水平照射 (垂直)

以上の結果と別実験より、本デバイスにおける水平照射と垂直照射の破壊電圧 (SEB 耐性) の差異は、

- ①放射線により発生した電荷がどう収集されるか、
- ②ビームのブラッグピークの位置がデバイスのどこに来るかによって生じていると考えられる。

## 3. まとめと今後の予定

今回は SiC-JBS ダイオードへの重粒子線角度照射による劣化モード調査のため、Xe 粒子照射試験を実施した。その結果、水平照射よりも垂直照射の方が SEB 耐性に弱いことが確認でき、その原因に関して考察を進めることができた。また JBS 構造は放射線耐性を向上させる構造とはいえないことが分かった。

今後は角度照射に関する上記推論が正しいか検証するため、シミュレーションによる検討及び水平照射での LET を変化させ、ブラッグピークの位置に破壊痕が確認できるか観察する予定である。さらに、水平照射の方向の違いによる破壊モードの差についてもシミュレーションと並行し評価する予定である。

最後に、HIMAC を用いた実験をさせて下さる QST 放射線医学総合研究所様に厚く御礼申し上げます。今年度は特にビーム調整に関し有難うございました。

- 
- a. 宇宙航空研究開発機構 研究開発部門  
Research and Development Directorate, JAXA
  - b. 菱栄テクニカ(株) Ryoei Technica Corporation
  - c. 量子科学研究開発機構 放射線医学総合研究所  
NIRS, QST



高分子系飛跡検出器の閾値に対する物理的・化学的クライテリオンの確立  
Physical and chemical criterion for the detection thresholds of polymeric track detectors  
(20H138)

山内知也<sup>a</sup>、田中俊裕<sup>a</sup>、橋本勇史<sup>a</sup>、林勇利<sup>a</sup>、伊藤大洋<sup>a</sup>、宗晃汰<sup>a</sup>、  
金崎真聡<sup>a</sup>、楠本多聞<sup>b</sup>、北村尚<sup>b</sup>、小平聡<sup>b</sup>、バリオンレミ<sup>c</sup>  
T. Yamauchi<sup>a</sup>, T. Tanaka<sup>a</sup>, Y. Hashimoto<sup>a</sup>, Y. Hayashi<sup>a</sup>, T. Ito<sup>a</sup>, K. Mune<sup>a</sup>,  
M. Kanasaki<sup>a</sup>, T. Kusumoto<sup>b</sup>, H. Kitamura<sup>a</sup>, S. Kodaira<sup>b</sup>, and R. Barillon<sup>c</sup>

Abstract

A series of FT-IR spectrometric studies has been made on modified structure along ion tracks in PET, PC, PI and PADC. Systematic response studies were also performed on them as etched track detectors, paying a special attention on each detection thresholds. It has been confirmed that the three way junctions in PADC polymeric network are radiation tolerance, which have each methine group.

1. 研究の目的とバックグラウンド

ポリアリルジグリコールカーボネート (PADC) は、40年以上前に十数 MeV のプロトンに対して感度を有する高分子系のエッチング型飛跡検出器として再発見された。それ以前にはポリエチレンテレフタレート (PET) やポリカーボネート (PC) が、宇宙放射線分野で利用されていた。PADC は、国際宇宙ステーションでの線量計測や大型加速器・原子炉周辺の中性子線量計測に現在も利用されている。また、高強度レーザー駆動イオン加速実験では、ほとんどの放射線検出器が窒息する電磁パルスや、強い電子線や X 線との混成場であっても (< 10 kGy)、特定のイオンのみを弁別し得る検出器として、活躍し続けている。そこでは PADC のみならず、PET や PC、さらに、ポリイミド (PI) 樹脂 (Kapton 等) が、それぞれ検出閾値の高さが長所として活かされている。すなわち、高分子系飛跡検出器は原子核乾板や蛍光核飛跡検出器 (FNTD) と比較すると検出感度は劣るものの、明確な閾値を有し特定のイオンだけを検出するところが逆にアドバンテージとなる、大面積への展開が容易であり、エッチピットの有無という形で明確な結果が得られ、安価に使用できるという利点がある。

我々は検出感度と分子配列との関係を明

らかにし、任意の応答特性 (検出閾値と感度) を有する検出器の開発を目標にして、それぞれの検出器中に形成されるイオントラック構造を系統的に評価してきた。ここ数年間は飛跡検出器の根本とも言えるトラックエッチング速度  $V_t$  が、バルクエッチング速度  $V_B$  より大きくなり、エッチピットが生れる閾値を決定づける損傷の具体的な構造に関心を払ってきた。この視点は化学的クライテリオンの確立につながるものである。一方で、閾値は歴史的にはイオントラックの化学構造ではなくて、初期電離や限定エネルギー損失、局所線量といった物理的パラメータを用いて議論されてきた。近年のシミュレーション技術の発展は、10 eV 以下の低いエネルギーの二次電子を考慮に入れた計算も可能にしている。例えば、Geant4-DNA を用いると、イオン種や阻止媒質の組成は限られるものの、電子飛跡構造を再構成することが可能であり、閾値となる条件での 2 次電子のヒット数が評価できる。これにより、シミュレーションに基づいた物理的クライテリオンの議論が可能になっている。また、PADC についてはイオントラックに新たな端点としてヒドロキシル基が生成していることを見出しており、その生成密度によって検出閾値を含む感度一般が記述できるとする仮説の検証に取り組んでいる (化学的クライテリオン)。

検出閾値を特徴付ける物理的あるいは化学的クライテリオンを明らかにする中で、より優れた検出器開発のための基礎的知見を得ることを研究目的としている。

2. 昨年度までに得られている結果

高分子系エッチング型飛跡検出器の検出閾値を、イオンの垂直入射方向からエッチングした際にエッチピットが発生する点で

あると改めて定義した。PET について閾値における検出感度はイオン種 (B, C, N, O, Ar, Kr) によって異なり、原子番号が大きいほど低くなり、これは Kaptan についても、同様な傾向がある (Al, Si, Kr, Xe, U)。PADC に対するプロトンと He、C イオンの閾値は、それぞれ、17 eV/nm、37 eV/nm、55 eV/nm であり、閾値における感度は原子番号が PADC の場合には閾値における検出感度は原子番号とともに高くなった。また、閾値は決して単純ではなく、エッチング可能なセグメント (トラックエッチング速度  $V_t$  がバルクエッチング速度  $V_B$  よりも大きくなっている:  $V_t > V_B$ ) が、断続的になっていることが新たに観察された。

PET については、各種官能基が損失する G 値に明確なステップ状の変化があり、これが検出閾値に関係する。PET は製造によって感度が異なることが知られており、薄膜が必要な分光分析と一定の膜厚が必要なエッチングテストとで同一の素材が使用できない問題があった。

新しい物理的指標として、イオンの軌跡を軸とする円柱の側面を通過する 2 次電子の面密度として定義する、イオントラック内径方向電子フルエンス (REFIT) を提案している。PADC については、イオントラックに沿ってヒドロキシル基が生成しており、その密度によって感度が記述する可能性を指摘している (化学的クライテリア)。

### 3. 今年度の研究内容

1) 中エネルギー照射室において、大気中で高分子材料 (PADC、PC、PET) に B、C、N、O、Xe イオンを照射した。C、N、O イオン照射は PET の閾値周辺に見られるステップ状の潜在飛跡構造変化の関係を見るため実施した。PET 中イオントラック構造評価のために ATR 法も利用した。PC の閾値を決定する分析を B と C を利用して行った。2) 物理照射室 PH1 において、大気中で 400 MeV/u Ne イオン、800 MeV/u Si イオン、500 MeV/u Fe イオン、400 MeV/u Xe イオンを PADC 薄膜と同シートに照射した。1 回のマシンタイムでフルエンスを十分に確保することが可能なペンシルビームを用いてイオントラックの構造分析が可能になるよう

に、赤外線分光分析に直径 1 mm のコーリメータ利用し、従来のブロードなビームを用いた実験と整合性のある結果が得られるかどうかの検討を行った。PADC 薄膜は透過法を用いた分析に用いたが、重ねて照射した PADC シートは ATR 法を用いて分光分析を行った。ヒドロキシル基の生成密度についても評価を行った。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

PADC の高分子鎖のなかで、モノマーの重合によって生まれるポリエチレン状の 3 次元ネットワークが全体の骨格である。この領域はメチレン基 (-CH<sub>2</sub>-) とメチン基 (=CH-) からなる。メチン基は分子鎖の三叉路に位置する。メチレン基は放射線感受性領域にも存在し、赤外線吸収スペクトル上でどちらの領域にあるのかを区別することはできない。そして、メチン基については帰属が明らかにされていなかった。そこで図 1 に示すような分析を行った。重合が十分に進んだ試料に合わせて、重合が生じていないモノマーと重合が不十分なままになっている試料の赤外線スペクトル評価し、伸縮振動のピークが現れる波数領域にメチン基に帰属される吸収ピークがあることを新たに発見した。メチン基損失の放射線化学収率をメチレン基のそれとは区別して分析する道が開かれた。

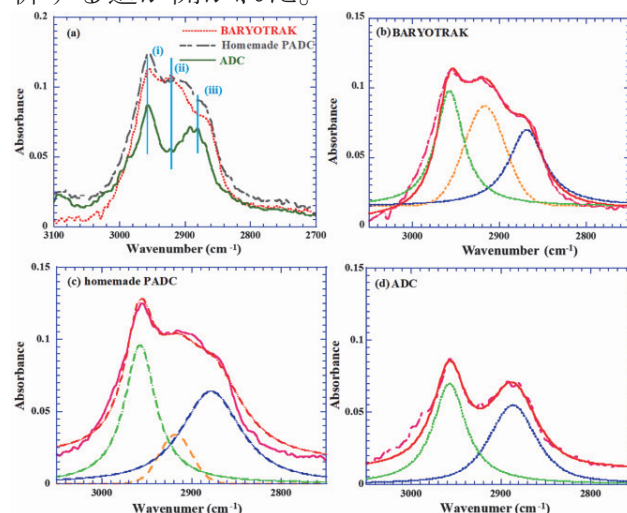


図 1 (b) 通常の PADC と (c) 重合が不完全な PADC、(d) モノマーの赤外線吸収スペクトル。中央にメチン基のピークがある。

a. 神戸大 b. 量研 c. ストラスブール大

# 位置有感比例計数管の重イオンに対する応答

Response of a position-sensitive tissue equivalent proportional counter to heavy ions  
(20H189)

寺沢和洋<sup>a,c</sup>、岸本祐二<sup>b</sup>、佐々木慎一<sup>b</sup>、高橋一智<sup>b</sup>、俵裕子<sup>b</sup>、齋藤究<sup>b</sup>、  
身内賢太郎<sup>d</sup>、永松愛子<sup>c</sup>、勝田真登<sup>c</sup>、松本晴久<sup>c</sup>、上野遥<sup>c</sup>、相田真理<sup>c</sup>、行松和輝<sup>c</sup>、  
中西大樹<sup>c</sup>、藤田康信<sup>c</sup>、谷森達<sup>e</sup>、窪秀利<sup>e</sup>、明石小百合<sup>g</sup>、福山誠二郎<sup>g</sup>、会田圭祐<sup>g</sup>、  
渡邊勇基<sup>g</sup>、河本泰成<sup>f</sup>、岩本慎也<sup>f</sup>、寺門康男<sup>f</sup>、北村尚<sup>h</sup>、小平聡<sup>h</sup>

K. Terasawa<sup>a,c</sup>, S. Akashi<sup>g</sup>, K. Aida<sup>g</sup>, M. Aida<sup>c</sup>, Y. Fujita<sup>c</sup>, S. Fukuyama<sup>g</sup>, S. Iwamoto<sup>f</sup>,  
M. Katsuta<sup>c</sup>, Y. Kishimoto<sup>b</sup>, H. Kitamura<sup>h</sup>, S. Kodaira<sup>h</sup>, Y. Komoto<sup>f</sup>, H. Kubo<sup>e</sup>,  
H. Matsumoto<sup>c</sup>, K. Miuchi<sup>d</sup>, A. Nagamatsu<sup>c</sup>, D. Nakanishi<sup>c</sup>, K. Saito<sup>b</sup>, S. Sasaki<sup>b</sup>, K. Takahashi<sup>b</sup>,  
T. Tanimori<sup>e</sup>, H. Tawara<sup>b</sup>, Y. Terakado<sup>f</sup>, H. Ueno<sup>c</sup>, Y. Watanabe<sup>g</sup>, K. Yukumatsu<sup>c</sup>

## Abstract

Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber (PS-TEPC) has been performed inside the Japan Experimental Module of the International Space Station for one year and four months as a space dosimeter. After returning on the ground, fresh gas was refilled and reproduction of pre-launch performance was found through the irradiation of the beam at HIMAC.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙で活動する宇宙飛行士・宇宙旅行者は、銀河宇宙線や（地球周回低軌道においては）放射線帯の陽子により、数百 $\mu\text{Sv/d}$ から1 mSv/d前後の定常的な被曝を受ける。加えて、突発的な太陽フレアに伴う粒子により被曝する。銀河宇宙線は、水素原子核（陽子）から鉄原子核（鉄より重い粒子はフラックスが大きく下がる）まで幅広く分布し、これらは、数百 MeV/n 付近にエネルギー分布のピークを持つことから、宇宙放射線線量計開発において、銀河宇宙線の模擬粒子として、HIMAC から供給される粒子が適している。

更に、それらの荷電粒子に主に2次粒子としての中性子が加わり、線量の内訳として、荷電粒子8割、中性子2割という結果もあるが<sup>1,2)</sup>、中性子の寄与は周辺の物質質量に大きく依存し、実測対象のエネルギー範囲が狭いことや、測定精度の悪さから（factor 2程度）、未だ確固たる実測例はなく、荷電粒子と共に中性子の実測も必要である。

既存の実測例としては、NASAが標準検出器として採用している、Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC)<sup>3)</sup>や国産のReal-time Radiation Monitoring Device-III (RRMD-III、Si位置検出器の組み合わせ)<sup>1)</sup>等が存在する。

線量は一般的に、吸収線量Dに、LETの関数として与えられる生物学的効果を表した線質係数Qを掛けた線量当量H（orその類型）で評価され、LETの実測がその本質である。

TEPCは生体組織等価ガス・物質で構成され、中性子に感度があるが、位置情報を持たず、入射粒子の一様等方性を仮定した平均の経路長から近似LETを求めている。従って、大きな系統誤差（円筒形で51%、球形で35%）<sup>4)</sup>を生み、実質的に宇宙滞在期間は半減し、National Council on Radiation Protection -142 (NCRP-142)等の勧告・推

奨（検出器依存で $\sigma = 30\%$ 以内）<sup>5)</sup>を達成できない。

一方、RRMD-IIIは荷電粒子に対する測定精度は十分であるものの、中性子に対する感度は相対的に低い。そこで、両線量計の特徴（生体組織等価性と位置有感性）を盛り込んだPS-TEPC (Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber)の開発を本研究で開始した<sup>6)</sup>。

原理的には、気体の3次元飛跡検出器 (Time Projection Chamber、TPC)で、入射粒子の検出器内での付与エネルギーと位置の測定から実現できる。電極として、ストリップ電極の一種である、Micro-Pixel Chamber ( $\mu\text{-PIC}$ )<sup>7)</sup>を用い（比例計数管として働く各ピクセルから付与エネルギーと位置情報を得る）、検出器内部（ドリフトケージや電極など）を生体組織等価物質で構成する。

本研究で、まだ行われていない $\mu\text{-PIC}$ を用いた検出器の（重）荷電粒子に対する応答を調べ、国際宇宙ステーション (ISS) 等での軌道上実証を行い、最終的には長期安定運用可能な線量計として、宇宙船内でのインフラ化を目指す。

## 2. 昨年度までの取り組みと結果

まず、面積が $100 \times 100 \text{ mm}^2$ の大きさの既存の $\mu\text{-PIC}$ を用いた検出器に対して、初の重粒子照射をした結果、阻止能の計算と比較して妥当な付与エネルギーの平均値を得た<sup>8)</sup>。続いて、搭載性を考慮した小型電極（有効面積が $25 \times 25 \text{ mm}^2$ の $\mu\text{-PIC}$ ）を新たに開発し、原子番号が小さく低LETで、より測定条件の厳しいHeビーム、Hビームについても検出に成功した。更に導電性の生体組織等価プラスチックで作られたドリフトケージを開発し、生体組織等価性を高めた。

線量計測のためには既存の高位置分解能は不要であるため、 $400 \mu\text{m}$ ピッチの電極で隣り合う4本を接続し、x-y面でそれぞれ64本あるストリップの読み出しを16ch（全体で32ch）とした。

研究開始当初、経験のあるArベースガス（Ar: 90%、 $\text{C}_2\text{H}_6$ : 10%）を使用していたが、メタンベースの生体組織等価ガス（ $\text{CH}_4$ : 64.4%、 $\text{CO}_2$ : 32.4%、

a. 慶應義塾大学・医学部 (Keio Univ.)

b. 高エネルギー加速器研究機構・放射線科学センター (KEK)

c. 宇宙航空研究開発機構 (JAXA)

d. 神戸大学大学院・理学研究科 (Kobe Univ.)

e. 京都大学大学院・理学研究科 (Kyoto Univ.)

f. 明星電気 (株) (Meisei Electric Co. LTD.)

g. (株) エイ・イー・エス (AES Co. LTD.)

h. 放射線医学総合研究所 (NIRS)



N<sub>2</sub>: 3.2%の混合ガス)の使用も開始し、いずれの場合も、前述の30%以内の精度を達成できる見込みとなった<sup>9,10)</sup>。

また、搭載化に向け実機を想定した Bread Board Model (BBM)、Flight Model (FM) を製作、同等の測定精度を達成し、ついに、2016年12月にHTV-6号機でISSへ打ち上げを果たし、約1年4ヶ月に渡り、Japan Experimental Module (JEM) 与圧部内での実測の継続に成功した<sup>11)</sup>。初期データからLET分布、放射線カウントのグローバルマップ等を取得し、過去の実測例との比較も行った。

地上へのFMの回収も果たし、ガス封入後、3年経過後の基礎データ、 $\mu$ -PICのゲインマップ取得も行った。火星への往復を想定すると、3年以上安定動作させることが検出器開発の一つの目安となるが、3年半以上、ガス交換を行っていない状態で、Proton 230 MeVに対する信号取得に成功、更に、マシントイム中のガス置換後の照射については、一部粒子について、打ち上げ前と同等のエネルギー分解能を得ることができた。

### 3. 今年度の研究内容

昨年度はマシントイム中の短時間の真空引きであったが、十分な真空引きとガス置換を行い、打ち上げ前と同等の性能が得られるかの実証と、生体組織等価ガスより移動電子の速度が速く、より長期の安定動作を目指した、Arベースガスを使用した信号取

得を別粒子について行った。また、並行して改良型 $\mu$ -PIC(より低電圧で高ゲイン)の試作も行った。

データ比較用として、ISSでもPS-TEPC筐体表面に貼り付けた、受動型線量計(Passive Dosimeter for Lifescience Experiments in Space: PADLES、熱蛍光線量計TLDと固体飛跡検出器CR-39の組み合わせ)や超小型能動型線量計のD-Space(Siベース)のデータ校正のための照射も行った。

### 4. 今年度の研究成果・解析結果と今後

Fig.1にC 400 MeV/nに対する3次元飛跡と付与エネルギー分布( $\sigma \sim 12\%$ )を示す(曲線はfitting curveを示す)。封入ガスとしてArベースガスを使用したC粒子のFMに対する照射は初で、プロトタイプ開発時のエネルギー分解能と同等の結果を得た。生体組織等価ガスについてもFe 500MeV/nに対して、ISSへの打ち上げ前と同等の結果を得た。

改良型 $\mu$ -PICについては、 $\alpha$ 線源を用いた基礎実験で、同じ印加電圧で従来型の2~3倍のゲインを得ることができた。

一度、焼き出しを伴う十分な真空引きを行った後は、少々の真空引きとガス置換のみの場合と、再び十分な真空引き後の応答で、短期的な検出器の応答は差がなくほぼ再現し、いずれも良好であることをFMで実証することができた。

次年度以降、改良型 $\mu$ -PICに対する照射と共に、Arベースガス等での長期(当面は、数か月から1年程度)経過後の応答データも取得し、同時に前述の比較対象の検出器(PADLESやD-Spaceなど)についても照射する予定である。

### 謝辞

本研究は、宇宙航空研究開発機構、(財)日本宇宙フォーラムが推進している「宇宙環境利用に関する地上研究公募」プロジェクト、並びに宇宙環境利用科学委員会研究班WG/RTより継続して研究を行っております。また、高エネルギー加速器研究機構の共同開発研究課題として研究を行っております。ここに感謝申し上げます。

### 参考文献

- 1) T. Doke et al., *Radiat. Meas.*, 33 (2001) 373.
- 2) H. Matsumoto et al., *Radiat. Meas.*, 33 (2001) 321.
- 3) G.D. Badhwar et al., *Radiat. Res.*, 139 (1994) 344.
- 4) T. Doke et al., *Jpn. J. Appl. Phys.*, 43 (2004) 3576.
- 5) NCRP Report No.142, Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements, (2002).
- 6) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2005-12 (2005) 63.
- 7) A. Ochi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A471 (2001) 264.
- 8) T. Nagayoshi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A581 (2007) 110.
- 9) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2011-8 (2011) 189.
- 10) Y. Kishimoto et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A732 (2013) 591.
- 11) Y. Kishimoto et al., *Jpn. J. Appl. Phys.*, 59 (2020) 016333.

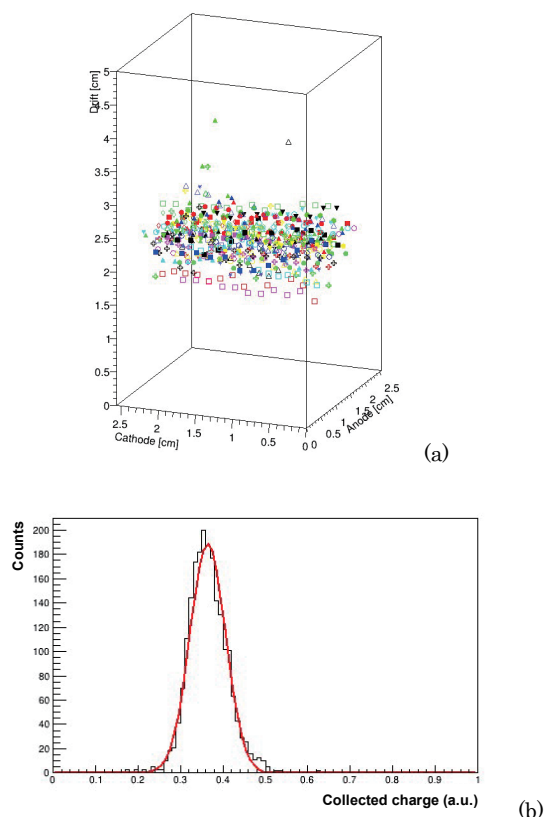


Fig.1 (a) Reconstructed 3-dimensional tracks and (b) the distribution of deposit energy obtained by the irradiation of carbons with the energy of 400 MeV after re-filling with fresh Ar-based gas.



銀塩感光材料を用いた飛跡像の蛍光標識化による微細飛跡検出システムの開発  
Development of minute-track-detecting system  
by fluorescent-labeling method on silver-salt photographic materials  
(21H212)

久下謙一<sup>1</sup>, 佐伯加奈<sup>2</sup>, 白石卓也<sup>3</sup>, 中 竜大<sup>3</sup>, 小平 聡<sup>4</sup>

Ken'ichi Kuge<sup>1</sup>, Kana Sacki<sup>2</sup>, Takuya Shiraishi<sup>3</sup>, Tatsuhiro Naka<sup>3</sup>, Satoshi Kodaira<sup>4</sup>

#### Abstract

Silver-salt photographic materials are used as nuclear emulsion plates. Sensitivity of them to charged particles with high or low energy was examined at low temperature in order to distinguish the contributions to the sensitivity by electron-stopping power (ESP) and nuclear-stopping power (NSP). The sensitivity is expected to have large temperature dependence due to the decrease in concentration of interstitial silver ions in silver halide crystal at low temperature. Because NSP has an effect to form crystal defects in the crystals to increase the interstitial silver ions, this effect will weaken the temperature dependence. High-energy carbon-ions (3.48 GeV) with high ESP had larger temperature dependence than that by low-energy ions (30 keV) with some NSP.

#### 1. 研究の目的と背景

高エネルギー荷電粒子が物質を通過してエネルギーを損失する過程には、電子阻止能(ESP)と核阻止能(NSP)の2とおりがある。このとき高エネルギーの粒子でのエネルギー損失は NSP より ESP の寄与のほうがはるかに大きい。低速の重い粒子では NSP の寄与が増大する。粒子が物質を通過するときのエネルギー損失を求めることは、粒子の特性解析に重要である。しかしこの値だけでは、軽くて高速の粒子か、重くて低速の粒子かの区別はできない。粒子の与える作用がほとんど ESP によるのか、NSP による寄与があるのかの判別ができれば、粒子弁別の大きな情報を与える。

銀塩写真感光材料は、光だけでなく放射線に対しても感光し、その高い空間分解能や三次元記録が可能な特性により、原子核乾板として放射線飛跡検出に用いられており、エネルギー損失の測定も可能である。この感光過程は光の場合と同じと考えられて

おり、次のようなものである。① センサーとなるハロゲン化銀微結晶にエネルギーが付与されると、自由電子-正孔対が生成する。② 伝導帯に励起された自由電子を、感光中心となる電子トラップが捕獲して、負に帯電する。③ 正電荷を持つ移動性の格子間銀イオンが引き寄せられて電荷を中和し、銀原子が生成して、電子トラップが再生される。

この①～③の過程を繰り返して、潜像核と呼ばれる銀原子の核が成長し、あるサイズ以上になると還元反応の触媒としての能力を持つ。潜像核を持つハロゲン化銀微結晶は現像処理により選択的に還元されるので、感光したところに現像銀粒子が形成され、像が出現する。

ハロゲン化銀はイオン結晶の中でも Frenkel 型の結晶欠陥を持ち、一定濃度の格子間銀イオンが存在して、これがハロゲン化銀の感光性に大きく寄与している。Frenkel 欠陥は熱平衡欠陥であり、その生成エネルギーは 1.06 eV と大きい。そのため、格子間銀イオン濃度は大きな温度依存性を持つ。そのためこの濃度が低下する低温では感度が大きく低下する。

NSP の寄与が大きい粒子では、その大きな運動量により固体中に結晶欠陥を生成しながら通過する。ハロゲン化銀では結晶欠陥生成に伴い格子間銀イオンを生じるため、温度に依存しないでこの濃度が上昇する。このため NSP の寄与が大きい粒子で感光する場合、低温でも感度の低下が起こりにくくなることが予想される。

#### 2. 本年度の研究内容

高速と低速の炭素イオンを低温で原子核乾板に打ち込み、その感度を求めて、ESP の寄与と

NSP の寄与の違いが感度の温度依存性に反映されるかを調べた。

### 3. 実験方法

直径 70nm と 40 nm のハロゲン化銀微細結晶からなる原子核乳剤を塗布した原子核乾板を用いた。これらの乾板をクライオスタット中でドライアイスや冷却機などで冷却して、HIMAC で 290 Mev/n の C ion を  $10^4 \sim 10^7$  ions/cm<sup>2</sup> のイオン密度で、4 回で合計 26 パックの試料に照射した。同じく神奈川大学のイオン注入装置で 30 keV の C ion を照射した。照射後の写真乾板を現像し、微小現像銀粒子の発するプラズモン共鳴発光を観察して、C ion の飛跡を得た。

原子核乾板の写真乳剤膜の密度と微結晶サイズから、膜中 1  $\mu\text{m}$  長さあたりの微結晶数を求め、これを平均貫通結晶数とした。現像で生じた銀粒子の飛跡 1  $\mu\text{m}$  あたりの個数を計測し、これを平均貫通結晶数で割って結晶感度とした。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

原子核乾板に室温と冷却で得た低温で C ion を照射したときの結晶感度を Fig. 1 に示す。すべて低温になると感度が低下した。低速粒子の方がエネルギー付与量が大きいので感度が高い。微結晶サイズが小さくなると感度が低下した。感

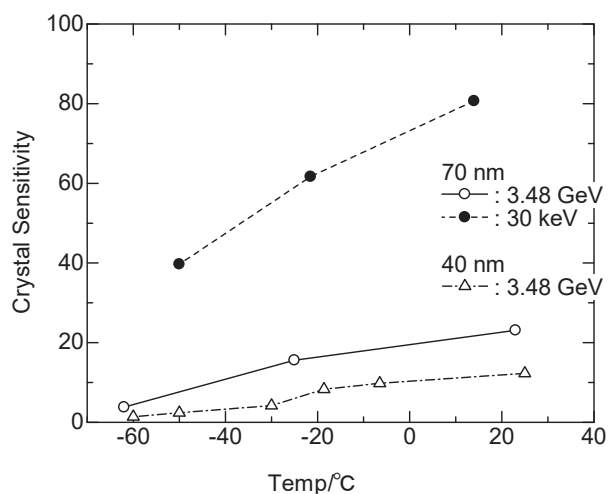


Fig. 1. Temperature dependence of crystal sensitivity for nuclear emulsion plates with ultra-fine crystals of 70 or 40 nm at the exposure with carbon ions of 3.48 GeV or 30 keV.

度の比がサイズの比と似かよっていることから、これはサイズが小さくなると粒子の飛程が短くなり、それに比例してエネルギー付与量が減少するためと考えられる。

感度低下の比較のため、室温での感度を 1 として低温での感度を規格化したものを、各温度について Fig. 2 に示す。低速の炭素イオンの方が、低下の程度がやや緩やかであり、低速のイオンによる NSP の作用を含む感光過程の方が、温度依存性が小さいことをうかがわせる。今後、測定点を増やすことで依存性の違いを明らかにする。

微結晶サイズが小さくなると、高速イオンで温度依存性がより大きくなる傾向がみられた。サイズが小さいと比表面積が大きくなり、表面近傍の空間電荷層から供給される格子間銀イオン数が多くなるが、低温になるとこの効果が失われることが考えられる。今後、低速イオンでの測定を行い、その結果と比較する。

### 参考文献

1) T.Tani, "Photographic Sensitivity", Oxford University Press, New York (1995), Ch.4.

1. 千葉大学アイソトープ実験施設
2. 東邦大学理学研究科
3. 東邦大学理学部
4. NIRS

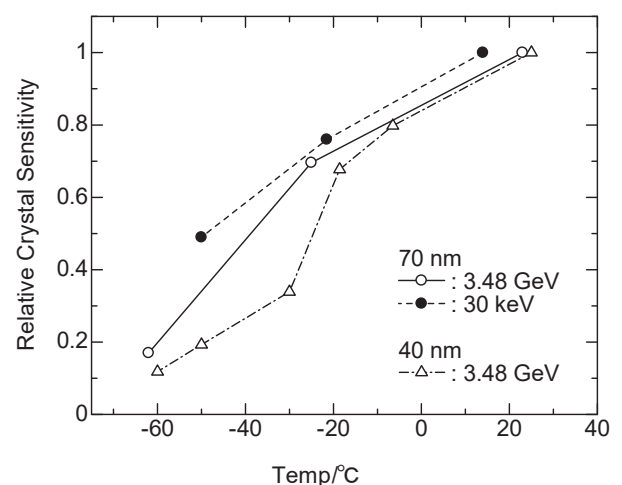


Fig. 2. Temperature dependence of relative crystal sensitivities for the same data in Fig. 1. Sensitivity is represented as relative values normalized to these at room temperature.

# 不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究 Mössbauer Spectroscopic Study of Materials with Unstable Nuclear Beam (20H238)

久保謙哉<sup>a</sup>, 小林義男<sup>b,c</sup>, 三原基嗣<sup>e</sup>, 佐藤渉<sup>f</sup>, 宮崎淳<sup>g</sup>, 長友傑<sup>c</sup>,  
佐藤祐貴子<sup>d</sup>, 吉田実生<sup>b</sup>, 伊藤史菜<sup>b</sup>, 佐藤眞二<sup>h</sup>, 北川敦志<sup>h</sup>

ICU<sup>a</sup>, 電通大<sup>b</sup>, 理研仁科セ<sup>c</sup>, 東理大<sup>d</sup>, 大阪大<sup>e</sup>, 金沢大<sup>f</sup>, 東京電機大<sup>g</sup>, 放医研<sup>h</sup>  
M. K. Kubo<sup>a</sup>, Y. Kobayashi<sup>b,c</sup>, Y. Yamada<sup>c</sup>, M. Mihara<sup>d</sup>, W. Sato<sup>e</sup>, J. Miyazaki<sup>f</sup>, T. Nagatomo<sup>g</sup>,  
Y. Sato<sup>d</sup>, M. Yoshida<sup>b</sup>, M. Ito<sup>b</sup>, S. Sato<sup>h</sup> and A. Kitagawa<sup>h</sup>  
ICU<sup>a</sup>, Univ. Electro-Comm.<sup>b</sup>, RIKEN Nishina Center<sup>c</sup>, Tokyo Univ. Sci.<sup>d</sup>, Osaka Univ.<sup>e</sup>,  
Kanazawa Univ.<sup>f</sup>, Tokyo Denki Univ.<sup>g</sup>, QST HIMAC<sup>h</sup>

## Abstract

Mössbauer spectra of <sup>57</sup>Fe produced via the  $\beta$ -decay of <sup>57</sup>Mn were measured to investigate the chemical and physical states of <sup>57</sup>Fe produced after the decay of <sup>57</sup>Mn in simple systems. This fiscal year 2021 due to the failure of the heating component for high temperature measurement just before the beamtime, we gave up the planned measurement of calcium fluoride at high temperature. Instead, we chose oxalic acid as a sample. Oxalic acid is known to change its iron valence depending on temperature. We aimed to obtain data at low temperatures for oxalic acid to develop a systematic study at high temperatures.

## 1. Introduction

In-beam Mössbauer spectroscopy using highly energetic <sup>57</sup>Mn ion which decays into <sup>57</sup>Fe with a half-life of 87 s, is a useful probe for studying chemical, physical and magnetic behaviors of extremely dilute Mn and Fe atoms in solid materials that have no solubility and do not chemically react with these elements by the usual chemical synthetic procedures. We have continuously been studying the emission Mössbauer spectrometry at HIMAC employing a  $\beta$ - $\gamma$  anti-coincidence measurement and applied it to various solids, e.g., MgO, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, and LiH, CaF<sub>2</sub> [1-5]. <sup>57</sup>Mn ions with an energy of 240A MeV are implanted into a sample. The 14.4 keV Mössbauer  $\gamma$ -ray from the daughter <sup>57</sup>Fe is detected. We have been investigating simple binary compounds consisting of small atomic number elements since the low penetrability of the 14.4 keV Mössbauer  $\gamma$ -ray from <sup>57</sup>Fe limits the sample with

low  $\gamma$ -ray absorption.

Alkali and alkaline metal fluorides show fluoride ion (F<sup>-</sup>) electric conductivity [6]. Some derivatives of fluoride compounds are candidates for high-capacity battery material. Iron is one of the impurities unintentionally introduced in device preparation processes. It is essential to understand the chemical and physical states of the impurity iron in metal halides. Mössbauer spectra of <sup>57</sup>Fe in halides sensitive to local jump of ions and ion movement will provide insights on the fluoride ionic conductivity of metal halides. We chose calcium fluoride (CaF<sub>2</sub>) as the typical sample material for fluoride ion battery material. For comparison, we also studied alkali halides, sodium fluoride (NaF), sodium chloride (NaCl), and potassium chloride (KCl) to investigation of chemical forms and local environments of the probe <sup>57</sup>Fe atoms in halides. Last few years, we obtained low temperature Mössbauer spectra of metal halides and found a few iron species.

## 2. Fiscal Year 2021

Originally, we planned to investigate CaF<sub>2</sub> at temperatures higher than 400K to complete the data set for CaF<sub>2</sub> from 7K to 800K. But unfortunately, it was found during the experiment preparation work at the HIMAC the boron nitride heater plate equipped on the sample holder in the high temperature measurement chamber did not work properly due to the small cracks in the heater. We inevitably changed the experiment to low temperature measurement. We chose to measure oxalic acid composed of low atomic number

elements and the chemical state of Fe atom is known to change depending on temperature.

An oxalic acid pellet of 32 mm diameter and 5 mm thickness was placed in the cryostat. Mössbauer spectra at 10K, 77K and 165K were measured. A specially designed parallel plate avalanche counter (PPAC) measuring conversion electrons emitted from the first excited state of  $^{57}\text{Fe}$  produced by an incoming Mössbauer  $\gamma$ -ray from the sample enabled a high efficiency and selectivity to the 14.4 keV Mössbauer  $\gamma$ -ray. Four plastic scintillation counters were placed around the sample for the detection of  $\beta$ -rays emitted from  $^{57}\text{Mn}$ . One placed just in front of the PPAC also functioned as the  $\beta - \gamma$  anti-coincidence counter to reduce the background caused by energetic electrons from  $^{57}\text{Mn}$   $\beta$ -decay [1]. The elapsed time between the  $\beta$ -ray and the Mössbauer  $\gamma$ -ray was also registered to investigate possible time-course changes of chemical and physical states of  $^{57}\text{Fe}$  from the time of the production from  $^{57}\text{Mn}$ . Data accumulation was required for about 6 - 8 hours for one measurement.

### 3. Results

The Mössbauer spectra of  $^{57}\text{Fe}$  in oxalic acid were measured at the three temperatures composed of two doublets (Fig. 1). Density functional calculation results suggest the molecular structure of the two components is that the iron (the large black sphere) is coordinated by two oxalate molecules ( $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ ). The electronic configuration of the D1 component is a quintet state and the D2 is a triplet. Further detailed analysis is in progress.

### References

- [1] T. Nagatomo et. al, Nucl. Instr. and Meth. B 269, 455-459 (2011).
- [2] Y. Kobayashi et al., Hyperfine Int., 198, 173-178 (2011).
- [3] T. Nagatomo et al., Hyperfine Int., 204, 125-128 (2012).
- [4] J. Miyazaki et al., J. Radioanal. Nucl. Chem., 303, 1155-1158 (2015).
- [5] Y. Sato et al., Hyperfine Int., 237, 74-81 (2016)
- [6] S. P. Choudhuri and G. K. Bichile, Solid State Comm., 64, 993 (1987).

- a. 国際基督教大 (International Christian Univ.)
- b. 電通大先進理工 (Univ. Electro-Comm.)
- c. 理研仁科センター (Nishina Center, RIKEN)
- d. 東京理科大学 (Tokyo Univ. of Sci.)
- e. 阪大院理 (Osaka Univ.)
- f. 金沢大理 (Kanazawa Univ.)
- g. 東京電機大 (Tokyo Denki Univ.)
- h. 放医研 (NIRS)

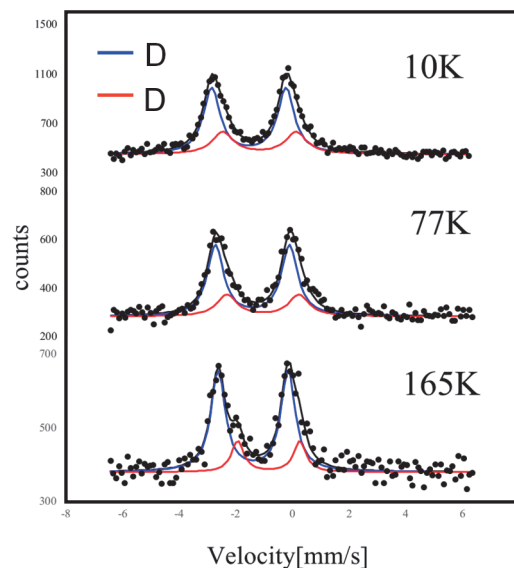


Figure 1. In-beam emission Mössbauer spectra of  $^{57}\text{Fe}$  obtained on  $^{57}\text{Mn}$  implantation in oxalic acid. The isomer shift is given relative to  $\alpha$ -Fe at room temperature. The sign of velocity is opposite to the conventional absorption experiment.

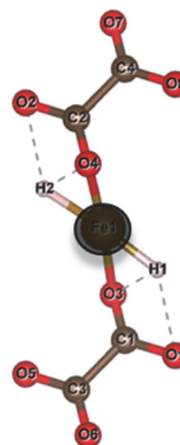


Figure 2. Molecular structure of the iron-oxalate complex suggested by density functional calculations. Red spheres are oxygen; browns are carbon; the large black is iron.



新規超伝導体における粒子線照射による臨界電流増強と超伝導ギャップの同定  
 Enhancement of Critical Current and Identification of Gap Function  
 in New Superconductors by means of Particle Irradiation  
 (21H262)

為ヶ井強<sup>a</sup>、王 佳晨<sup>a</sup>、伊藤 望<sup>a</sup>、卞 舜生<sup>a</sup>、西崎照和<sup>b</sup>、一瀬 中<sup>c</sup>  
 T. Tamegai<sup>a</sup>, J. Wang<sup>a</sup>, N. Ito<sup>a</sup>, S. Pyon<sup>a</sup>, T. Nishizaki<sup>a</sup>, A. Ichinose<sup>a</sup>

**Abstract**

Temperature dependence of the critical current density ( $J_c$ ) was studied in  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with different superconducting transition temperatures introduced with columnar defects (CDs) created by 800 MeV Xe irradiation. Scanning transmission electron microscope (STEM) observations confirmed the presence of CDs with diameters of  $\sim 8$  nm. A sharp drop of  $J_c$  at  $\sim 40$  K has been confirmed in optimally-doped  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with  $T_c \sim 92$  K. Similar drops of  $J_c$  at slightly lower temperatures were also confirmed in  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with  $T_c \sim 67$  K and  $T_c \sim 46$  K. A scenario based on the double-kink excitation of vortices for this  $J_c$  drop is discussed by comparing the depinning temperature of vortices from CDs in  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with different  $T_c$ .

**1. Introduction**

Dissipations in superconductors under magnetic fields are caused by the motion of vortices. To suppress the motion of vortices, introduction of pinning centers is very effective. Particle irradiation, in particular, heavy-ion irradiation, can create CDs along the projectile, which have been proven to be the most effective pinning centers for vortices.  $J_c$  enhancements due to the introduction of CDs have been demonstrated in cuprate superconductors [1], iron-based superconductors (IBSs) [2], and conventional superconductors [3,4]. Excitation of vortices trapped by CDs is believed to occur via double-kink excitations as shown in Fig. 1. However, such double-kink excitations require certain energy and occurs

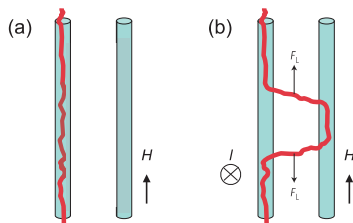


FIG. 1: (a) Vortex (red line) trapped in columnar defects (green cylinder). (b) Double-kink excitation of vortex out of columnar defects driven by current  $I$ .

only above a characteristic depinning temperature ( $T_{dp}$ ). Signature of  $T_{dp}$  has been identified in an optimally-doped  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with  $T_c \sim 90$  K by the presence of a sudden drop of  $J_c$  at  $\sim 40$  K accompanied by the rapid increase in the magnetic relaxation rate up to more than 0.1, when the external field is smaller than the dose equivalent matching field ( $B_\Phi$ ) [5]. However, in the case of IBSs, no sign of  $T_{dp}$  has been confirmed despite the fact that well-defined CDs can be introduced by heavy-ion irradiation [2,6]. The same is true also for a conventional superconductor  $\text{NbSe}_2$  with CDs [3]. In order to get some insight into the mechanism of the sharp drop of  $J_c$  in superconductors with CDs, we studied temperature dependence of  $J_c$  in  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with CDs and with different  $T_c$ . It is well known that  $T_c$  as well as other superconducting parameters of  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  can be controlled by changing the oxygen content.

**2. Experiments**

$\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  single crystals were grown by the self-flux method using  $\text{Y}_2\text{O}_3$  [7] or Au [8] crucibles. Optimally-doped samples were prepared by annealing the crystal at  $450^\circ\text{C}$  in 1 atm oxygen atmosphere for 7 days. Underdoped  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  crystals with  $T_c \sim 67$  K and  $\sim 46$  K have also been prepared by 1 bar oxygen annealing for 7 days at  $650^\circ\text{C}$  and  $850^\circ\text{C}$ , respectively [9]. 800 MeV Xe irradiations were performed at NIRS-HIMAC in Chiba, where Xe ions are irradiated parallel to the  $c$ -axis or with some angle ( $\theta_{CD}$ ) from the  $c$ -axis.  $J_c$  of the sample for  $H//c$ -axis was evaluated from the magnetization using the extended Bean critical state model. Magnetization of the sample was measured by using commercial SQUID magnetometers (MPMS-XL5 and MPMS-3, Quantum Design). Defect structures were imaged by using a scanning transmission electron microscope (JEM-2100F, JEOL).

### 3. Results and discussion

Temperature dependences of  $J_c$  of  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with  $T_c \sim 92$  K irradiated by 800 MeV Xe at  $B_\Phi = 4$  T with  $\theta_{\text{CD}} = 0^\circ$  and  $\pm 5^\circ$  are shown in Fig. 2(a). In both cases, a sudden drop of  $J_c$  can be observed at around 35 K, which reproduces the results obtained in the previous study [5]. It also demonstrates that a slight splay of the direction of CDs does not change  $T_{\text{dp}}$  significantly, although  $J_c$  is enhanced significantly at  $\theta_{\text{CD}} = 5^\circ$  compared with  $\theta_{\text{CD}} = 0^\circ$ . The temperature dependence of  $J_c$  for  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with  $T_c = 67$  K and 46 K with different  $\theta_{\text{CD}}$  are also shown in Figs. 2(b) and 2(c), respectively. Similar to the case of  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with  $T_c \sim 92$  K, sudden drops in  $J_c$  are observed at  $\sim 19$  K and  $\sim 17$  K for

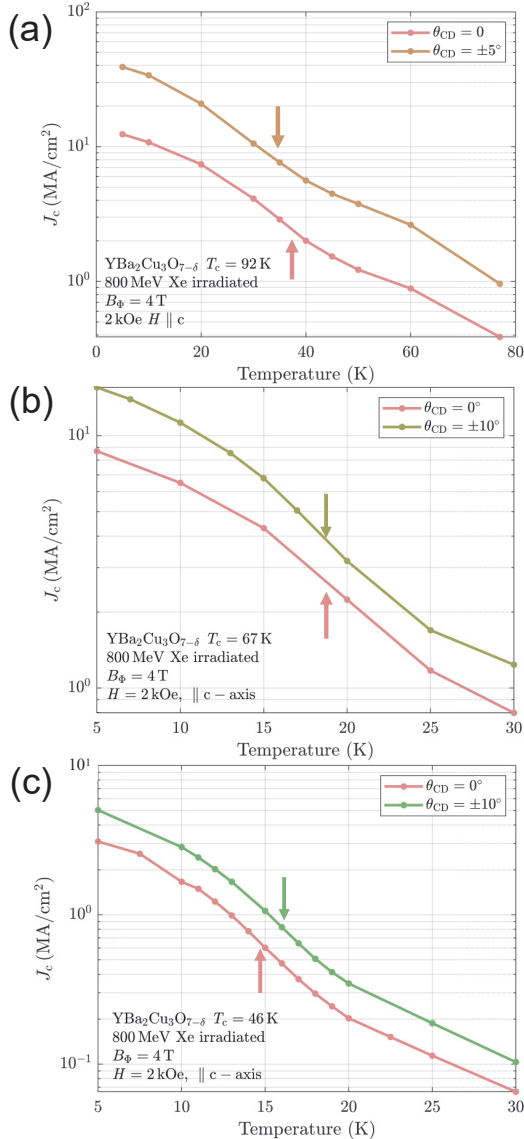


FIG. 3: Temperature dependences of  $J_c$  for 800 MeV Xe-irradiated  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with different  $\theta_{\text{CD}}$  and with (a)  $T_c = 92$  K, (b)  $T_c = 67$  K, and (c)  $T_c = 46$  K. Arrows indicate the positions of  $T_{\text{dp}}$ .

$\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with  $T_c = 67$  K and 46 K, respectively. According to the model proposed in the previous study, the sudden drop of  $J_c$  can be explained by excitations of double-kinks at  $T_{\text{dp}}$ , which can be estimated by the following equation;

$$T_{\text{dp}} \approx T_c \left( \frac{\nu}{1+\nu} \right), \quad \nu = \frac{r_0}{4\xi_{ab}(0)\sqrt{G_i}},$$

where  $r_0$  is the radius of columnar defects,  $\xi_{ab}(0)$  is the in-plane coherence length at  $T=0$  K, and  $G_i$  is the GL parameter. Based on physical parameters for  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with different  $T_c$ ,  $T_{\text{dp}}$  is estimated as  $\sim 0.9T_c$ ,  $\sim 0.8T_c$ , and  $\sim 0.37T_c$  for samples with  $T_c = 92$  K, 67 K, and 46 K, respectively. It should be compared with experimentally obtained values of  $\sim 0.4 T_c$ ,  $\sim 0.3 T_c$ , and  $\sim 0.37 T_c$  for samples with  $T_c = 92$  K, 67 K, and 46 K, respectively. The discrepancies between theoretical estimates and experimental values of  $T_{\text{dp}}$  can be explained by the entropic reduction of  $T_{\text{dp}}$  due to nonideal structure of CDs. However, in the case of  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with  $T_c \sim 46$  K, this reduction factor is close to unity, which may need special considerations.

In summary, we confirmed that  $J_c$  shows a sudden drop at a certain temperature in  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  single crystals with CDs with  $T_c$  ranging from 92 K to 46 K. Small dispersions of the direction of CDs do not affect the behavior of  $J_c$ . The drop of  $J_c$  occurs at  $\sim 40\%$  of  $T_c$  except for the strongly underdoped crystal.

### References

- [1] L. Civale *et al.*, Phys. Rev. Lett. **67**, 648 (1991).
- [2] Y. Nakajima *et al.*, Phys. Rev. B **25**, 084008 (2009).
- [3] S. Eley *et al.*, Sci. Rep. **8**, 13162 (2018).
- [4] W. J. Li *et al.*, J. Phys.: Conf. Ser. **1975**, 012003 (2021).
- [5] L. Krusin-Elbaum *et al.*, Phys. Rev. B **53**, 11744 (1996).
- [6] T. Tamegai *et al.*, Supercond. Sci. Technol **25**, 084008 (2012).
- [7] T. Naito *et al.*, Advances in Superconductivity IX (Springer Verlag, Tokyo) 601 (1997).
- [8] F. Holtzberg and C. Field, Eur. J. Solid State Inorg. Chem. **27**, 107 (1990).
- [9] T. B. Lindemer *et al.*, J. Am. Ceram. Soc. **72**, 1775 (1989).

a. 東京大学工学系研究科物理工学専攻

b. 九州産業大学工学部

c. 電力中央研究所

重粒子線照射野イメージングのための OpenPET 装置開発に関する研究  
Development of OpenPET for Irradiation Field Imaging in Carbon Ion Therapy  
(20H285)

山谷泰賀<sup>a</sup>, A. Mohammadi<sup>a</sup>, H. G. Kan<sup>a</sup>, 田久創大<sup>a</sup>, 寅松千枝<sup>a</sup>, 錦戸文彦<sup>a</sup>, 佐藤眞二<sup>a</sup>,  
田島英朗<sup>a</sup>, 辻厚至<sup>a</sup>, 脇坂秀克<sup>a</sup>, 吉田英治<sup>a</sup>, 稲庭拓<sup>a</sup>,  
T. Yamaya<sup>a</sup>, A. Mohammadi<sup>a</sup>, H. G. Kan<sup>a</sup>, S. Takyu<sup>a</sup>, C. Toramatsu<sup>a</sup>, F. Nishikido<sup>a</sup>, S. Satoh<sup>a</sup>,  
H. Tashima<sup>a</sup>, A. Tsuji<sup>a</sup>, H. Wakizaka<sup>a</sup>, E. Yoshida<sup>a</sup>, T. Inaniwa<sup>a</sup>,

Abstract

The OpenPET geometry is our original idea to visualize a physically opened space. One of our targets is in-beam PET, which is a method for in situ monitoring of particle therapy. In this year, we researched a ridge filter (RF) design for dose estimation of spread-out Bragg peak (SOBP) beams using the PET system and washout analysis of tumor mouse. In the RF development, the dose of the <sup>12</sup>C beam was measured without and with a designed RF in the PH2 room. Since an overshoot was observed at the end of SOBP in the previous experiments, we added another ridge filter just after the nozzle to remove the overshoot. As a result, the 3 cm SOBP was successfully built by the designed RF at 60 cm distance without any overshoot. In the washout measurement, washout in tumors of eight rats with tumors in two different states irradiated by <sup>15</sup>O were measured. Irradiation dose and measurement time were 8 Gy and 12 min, respectively. As a result, different washout rates were for with tumors different state tumors.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は、世界初の開放型 PET 装置「OpenPET」のアイデアを 2008 年に提案し<sup>[1]</sup>、その応用の一つに粒子線治療における照射野イメージングの実現を目指している。2013 年までは小型の OpenPET 試作機 (Fig. 1(a)-(e))を用いてイメージングの実証実験を行い良好な結果を得ることに成功した。2014 年からはヒトサイズの試作機の開発を開始し、2014 年度には 2 リングタイプのヒトサイズ DROP (dual-ring OpenPET)の実証実験 (Fig. 1 (f))、2015 年度には 1 リングタイプのヒトサイズ SROP (single-ring OpenPET)の実証実験 (Figs. 1 (g),(h)) を行い良好な

結果を得ることに成功した。その後も照射野イメージングに必要な要素技術開発を進めている。近年では、Fig. 1(i)に示すような Whole gamma imager (WGI) と名付けた、OpenPET の内側に新たな検出器リングを追加することで、コンプトンカメラの原理による付加的な情報を得るイメージング手法の照射野イメージングへの応用研究も進めている。今年度は、  
(1) OpenPET を用いた線量分布推定の研究  
(2) 動物を用いた washout 効果の研究  
に関する研究を行った。

2. 前年度のまとめ

昨年度は大きく分けて 3 つの実験テーマを行った。OpenPET を用いた線量分布推定の研究では、PH2 コースで spread-out Bragg peak (SOBP)を持つ炭素線のインビーム PET イメージングに関する研究を行うためのリッジフィルタ(RF)の開発を進めている。試作した RF を用いて線量分布の測定を行った結果 3 cm の SOBP が作成できたものの、SOBP 終端にオーバーシュートが表れており、RF のデザインに課題が残された。動物を用いた washout 効果の研究ではスードラットに対して <sup>11</sup>C ビームを照射し、インビーム PET 撮像を行った。3 匹のラットに対する照射実験を行った結果、正常組織と比較し腫瘍組織において早い洗い出し速度が得られた。Optical/PET のための要素技術研究では、SB1 コースにおいて momentum acceptance (M.A)の異なる <sup>11</sup>C をファントムに照射し Cerenkov/luminescence の画像の比較を行った。その結果、luminescence/Cerenkov 画像のピーク位置の差は、M.A 1%, 2%, 4%でそれぞれ 0.0 mm, 0.5 mm, 0.9 mm であった。

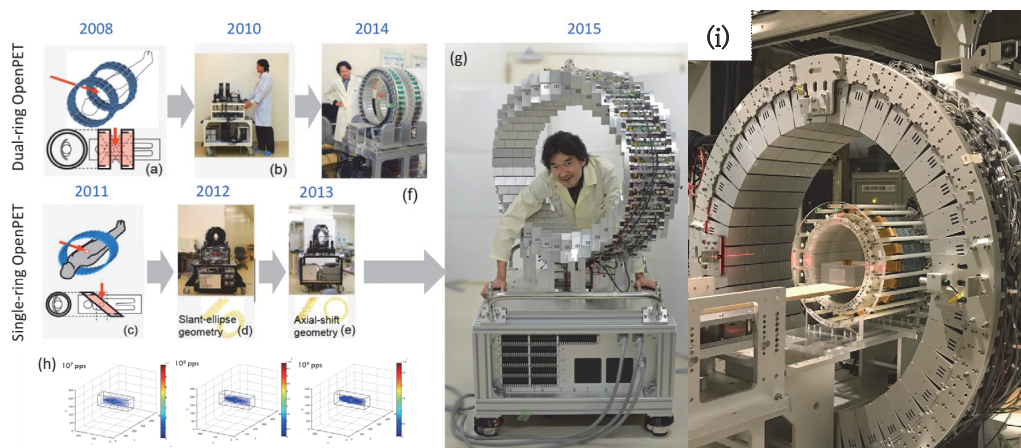


Fig. 1. Conceptual sketches and prototypes of the OpenPET geometries: the dual-ring OpenPET (DROP) (a)-(b) and the single-ring OpenPET (c)-(e). A whole-body DROP was developed (f). A whole-body SROP developed and evaluated in 2015(g), in-beam imaging obtained by whole-body SROP (h) and in-beam 3-gamma imaging with a prototype WGI system.



### 3. 今年度の研究内容

#### 3.1 OpenPET を用いた線量分布推定の研究

本研究では PH2 コースで SOBP を持つ  $^{12}\text{C}$  ビームを使用した OpenPET の線量分布推定の検証実験を行うための RF の開発を行った。昨年観測されたオーバーシュートを除去するために新しく RF 設計し、その有無での線量分布の違いを比較した。RF は SOBP が約 3 cm なるようにデザインをされている。実験は PH2 コースで行い、水ファントムの 60cm 前に RF を設置し水中線量計を用いて線量分布の測定を行った。測定ではエネルギーが 350 MeV/u、強度が約  $10^7$  pps の  $^{12}\text{C}$  ビームを用いた。

#### 3.2 動物を用いた washout 効果の研究

粒粒子線治療の照射ビームと粒子線と患者体内での原子核破砕反応により発生する陽電子放出核の生物学的洗い出し効果が、周囲の組織の血行状態などの生理学的現象の影響を受けると考えられているが、腫瘍組織の病理状態（即ち血行状態）との関連性は未だ明らかに示されていない。そこで本研究では、腫瘍の血行状態に反映して変化すると考えられる生物学的洗い出し速度の測定を目的とし、血行状態の異なる 2 種類の担癌ラットモデル（血管形成の盛んな腫瘍と、低酸素状態にある腫瘍）に対して、SB1 コースで  $^{15}\text{O}$  ビームの照射実験を行った。ラット脳由来の C6 グリオーマ細胞を 8 匹のヌードラットの右肩（皮下組織）に移植した。ヌードラットは 2 つのグループに分け、Group1: Rat 1, 2, 3, 4 には  $6 \times 10^6$  個、Group2: Rat 5, 6, 7, 8 にはその倍数  $12 \times 10^6$  個のがん細胞を移植した。測定には、高い検出感度を有する depth-of-interact (DOI)-PET 開発機を用いた。 $^{15}\text{O}$  ビームを腫瘍組織（左肩）に照射し、照射と同時に PET 測定を開始した。照射線量はおよそ 8 Gy、PET 測定時間は 12 分間である

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

#### 4.1 OpenPET を用いた線量分布推定の研究

RF の有無による水ファントム内の線量分布の違いを Fig. 2 に示す。黒のデータが RF 無しの場合、赤のデータが RF を置いた場合である。(a) は 2021 年 4 月、(b) は 2021 年 11 月に測定したものである。(a) では昨年度作成した RF を用いており、RF を置いた場合に 3 cm の SOBP が出来ている一方で SOBP 終端にオーバーシュートが表れている。(b) では新しく設計した RF を用いて実験を行った結果であり、約 3 cm の SOBP が観測でき、加えてオーバーシュートも除去できていることがわかる。

#### 4.2 動物を用いた washout 効果の研究

Fig. 3 に Group1 と Group2 の Rat 照射実験における OpenPET 画像の照射野の減衰曲線を示す。生物学的洗い出し速度は Group1 において平均  $0.58 \pm 0.019 \text{ min}^{-1}$ 、Group2 において平均  $0.29 \pm 0.036 \text{ min}^{-1}$  であった。Group1 の照射実験では、腫瘍組織内で血管新生が盛んに起こり新生がん血管壁の血管透過性が亢進

している作用が生物学的洗い出し速度に反映した。一方、Group2 の腫瘍組織切片画像から壊死を起こした領域が観察されており、腫瘍内の血流が滞り低酸素状態になったために生物学的洗い出し速度が遅くなったと示唆される。結論として、今回の実験で、腫瘍の血行状態が生物学的洗い出し速度に影響する様子が示された。放射線治療にともなう腫瘍組織の反応は組織内の血行状態に表れるため、生物学的洗い出し効果に関するパラメータは様々な値を取り得ると考えられる。言い換えると、生物学的洗い出し速度の変化を観察することで腫瘍の病理状態の変化や放射線治療の効果を評価することができる。次の課題として、腫瘍の病理状態と生物学的洗い出し速度の関連性を定量的に評価する手法を確立することが必要である。

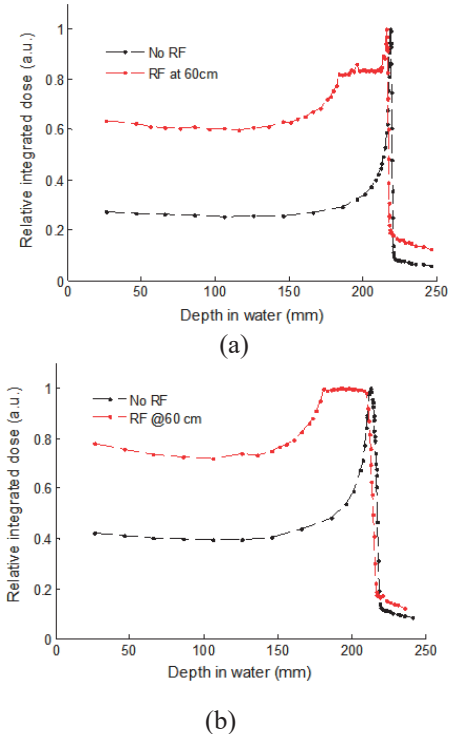


Fig. 2 Comparison of relative integrated dose in water with and without a designed RF at 60 cm distance from the water phantom wall in the beam line. a) Measured in April 2021, and b) measured in September 2021.

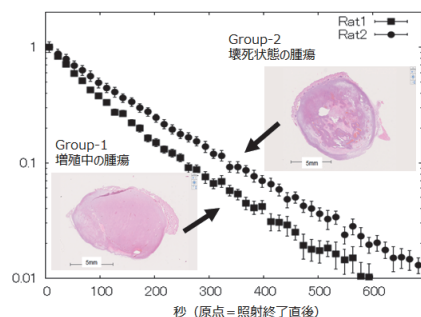


Fig. 3 Decay curve of PET images in irradiation field.

#### 参考文献

[1] Yamaya T, et al.: Phys. Med. Biol. 53, 757–73, 2008.

#### a. 量研機構



# 物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発 Development of Highly Polarized Unstable Nuclear Beams for Materials Science Use (20H290)

三原基嗣<sup>a</sup>、大谷優里花<sup>a</sup>、木村容子<sup>a</sup>、杉崎堯人<sup>a</sup>、松多健策<sup>a</sup>、福田光順<sup>a</sup>、高山元<sup>a</sup>、福留美樹<sup>a</sup>、  
泉川卓司<sup>b</sup>、野口法秀<sup>c</sup>、高津和哉<sup>c</sup>、大坪隆<sup>c</sup>、高橋弘幸<sup>d</sup>、西村太樹<sup>d</sup>、百田佐多生<sup>e</sup>、長友傑<sup>f</sup>、  
矢野朝陽<sup>g</sup>、小沢顕<sup>g</sup>、南園忠則<sup>a</sup>、北川敦志<sup>h</sup>、佐藤眞二<sup>h</sup>

M. Mihara<sup>a</sup>, Y. Otani<sup>a</sup>, Y. Kimura<sup>a</sup>, T. Sugisaki<sup>a</sup>, K. Matsuta<sup>a</sup>, M. Fukuda<sup>a</sup>, G. Takayama<sup>a</sup>, M. Fukutome<sup>a</sup>,  
T. Izumikawa<sup>b</sup>, N. Noguchi<sup>c</sup>, K. Takatsu<sup>c</sup>, T. Ohtsubo<sup>c</sup>, H. Takahashi<sup>d</sup>, D. Nishimura<sup>d</sup>, S. Momota<sup>e</sup>, T. Nagatomo<sup>f</sup>,  
A. Yano<sup>g</sup>, A. Ozawa<sup>g</sup>, T. Minamisono<sup>a</sup>, A. Kitagawa<sup>h</sup>, and S. Sato<sup>h</sup>

## Abstract

Spin polarized short-lived nuclear beams developed in this research project were applied to the materials science research by means of the beta-ray detected nuclear magnetic resonance ( $\beta$ -NMR) technique. A high resolution  $\beta$ -NMR spectrum of  $^{17}\text{N}$  ( $I^\pi = 1/2^-$ ,  $T_{1/2} = 4.173$  s) in water was measured with the resolution of 9ppm FWHM. The spin-lattice relaxation times  $T_1$  and the electric field gradient of  $^{19}\text{O}$  ( $I^\pi = 5/2^+$ ,  $T_{1/2} = 26.9$  s) in  $\text{Y}_2\text{O}_3$  stabilized  $\text{ZrO}_2$  (YSZ) were measured.  $T_1$  of  $^{12}\text{B}$  ( $I^\pi = 1^+$ ,  $T_{1/2} = 20$  ms) in polycrystalline diamond was measured. A new  $\beta$ -ray tracking detector was developed in order to realize a  $\beta$ -NMR imaging system, and its performance was tested using a polarized  $^{12}\text{B}$  beam.

## 1. 研究目的

従来の核磁気共鳴 (NMR) 法に比べ、 $\beta$ 線検出を利用することにより  $10^{10}$  倍以上もの高い検出感度を示す $\beta$ -NMR法は、物質内部における不純物原子・イオンの局所構造、電子状態あるいは動的性質などの探索において、他の実験手法では得られない貴重な情報の提供を可能にする。重イオン核反応を利用して、様々な元素のスピンの不安定核ビームの生成法を開発し、 $\beta$ -NMR法による物質科学研究を行うことが本研究の目的である。

## 2. 昨年度までに得られている結果

- 短寿命核  $^8,9\text{Li}$ ,  $^{12}\text{B}$ ,  $^{9,15}\text{C}$ ,  $^{12,17,18}\text{N}$ ,  $^{19}\text{O}$  などのスピン偏極ビームを生成した。
- 水の中の  $^{12,17}\text{N}$  の  $\beta$ -NMR スペクトル測定より、少なくとも2種類の異なる化学種が形成されていることを示し [1]、スペクトルの高分解能化を行った。
- 酸化物形燃料電池材料である  $\text{Y}_2\text{O}_3$  安定化  $\text{ZrO}_2$  (YSZ) 中  $^{19}\text{O}$  のスピン-格子緩和時間  $T_1$  の温度依存性を測定した。
- 人工ダイヤモンド単結晶中  $^{12}\text{B}$  の NMR スペクトルおよび  $T_1$  の温度依存性を測定した。
- 超小型  $\beta$ -NMR 装置を開発し、偏極  $^{19}\text{O}$  ビームを用いて性能を確認した [2]。

## 3. 今年度の研究内容

2021年度は、以前から行っている研究の進展を図るとともに、新たにイメージング装置の開発を

開始した。実験は HIMAC の SB2 コースで行った。行った研究は以下に示す通りである。

- 水の中の  $^{17}\text{N}$  の高分解能 NMR スペクトル測定。
- YSZ 中  $^{19}\text{O}$  の  $T_1$  および電場勾配測定。
- 多結晶人工ダイヤモンド中  $^{12}\text{B}$  の  $T_1$  測定。
- $\beta$ -NMR によるイメージング装置の開発。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

### 4-1. 水の中の $^{17}\text{N}$ の高分解能 NMR スペクトル

水の中に打ち込まれた窒素イオンがどのような化学種を形成するのかを調べるために、スピン偏極  $^{17}\text{N}$  ( $I = 1/2$ ,  $T_{1/2} = 4.2$  s) ビームを水試料中に入射し、 $\beta$ -NMR スペクトルを室温で測定した。2019年以前に発見した2本の共鳴線 [1] のうち、低周波数側の成分について分解能をを以前の 200ppm (FWHM) から 9ppm に高分解能化して測定した [3]。図1に示すように、スペクトルは複数の共鳴線からなっていることがわかる。曲線はスピン-スピン結合により triplet に分裂していると仮定して fitting した結果である。まだ全容は明らかになっていないが、スピン-スピン結合を引き起こす原因は  $^{17}\text{N}$ - $^1\text{H}$  間の化学結合しか考えられないため、実験結果は水に打ち込まれた窒素イオン

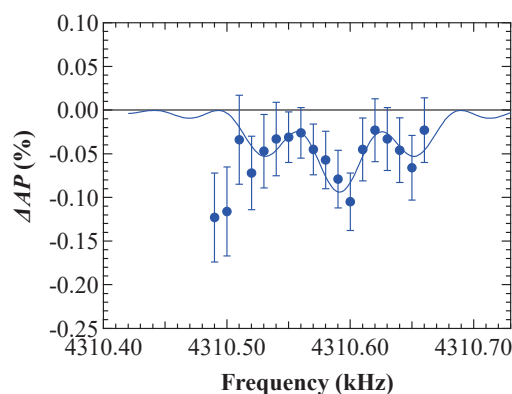


図1.  $\text{H}_2\text{O}$  中  $^{17}\text{N}$  の高分解能  $\beta$ -NMR スペクトル。水素との化合物を形成することを強く示唆している。

### 4-2. YSZ 中 $^{19}\text{O}$ の $T_1$ および電場勾配測定

固体酸化物形燃料電池 (SOFC) の電解質材料として利用されている酸化物イオン ( $\text{O}^{2-}$ ) 伝導体 YSZ について、昨年度に引き続き偏極  $^{19}\text{O}$  ( $I = 5/2$ ,

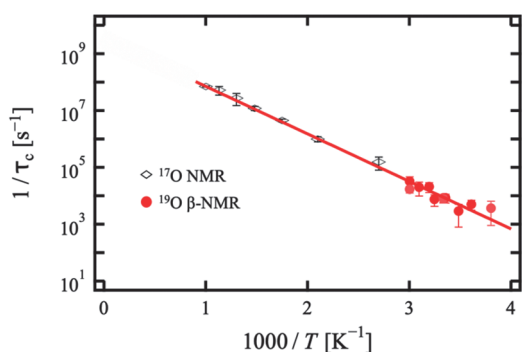


図2. YSZ中<sup>19</sup>Oの $T_1$ から導出した平均ジャンプ頻度 $1/\tau_c$  ( $T_{1/2} = 26.9$  s) ビームを用いて $T_1$ の温度および静磁場依存性を測定した。測定値から平均ジャンプ頻度 $1/\tau_c$ を導出し、温度の逆数の関数でプロットした結果 (Arrhenius plot) を先行研究の<sup>17</sup>O NMRによる結果 [4] とともに図2に示す。我々の<sup>19</sup>O β-NMRの結果は、<sup>17</sup>O NMRと同一直線上に乗っており、両者は同一の Arrhenius パラメータで説明出来そうである。さらに、四重極分裂スペクトルの測定も行い、四重極結合定数を決定した。この値から求めた<sup>19</sup>O位置における電場勾配 $q = (8.9 \pm 1.8) \times 10^{17}$  V/m<sup>2</sup>は、<sup>17</sup>O NMRによる結果 [4] と一致した。これらのことから、外部から注入した<sup>19</sup>Oの $T_1$ も母体である YSZ 結晶格子中の酸素の挙動を反映しており、したがって<sup>19</sup>O β-NMRが SOFC 材料中の O<sup>2-</sup>伝導特性の評価法としても有望であることが示された。Arrhenius plot 上で、直線の傾きから求めた活性化エネルギー $E_a = 0.3$  eVは、トレーサー法などのマクロスコピックな手法で得られた $E_a \sim 1$  eVとは大きく異なっている。このことは、NMR が空間的な移動に寄与しない動的挙動の存在を捉えた可能性を示している [5]。

### 4-3. 多結晶ダイヤモンド中<sup>12</sup>Bの $T_1$ 測定

昨年度までは、単結晶ダイヤモンド試料を用いて<sup>12</sup>B ( $I = 1$ ,  $T_{1/2} = 20$  ms) の $T_1$ 測定などを行ってきたが、2021年度は多結晶ダイヤモンド試料を使用した。理由は、単結晶試料のサイズが $9 \times 9 \times 0.5$  (mm) と小さく、以前から統計とS/N比の両面で問題があったことに加え、近年安価な多結晶試料が入手可能となったためである。グローバ

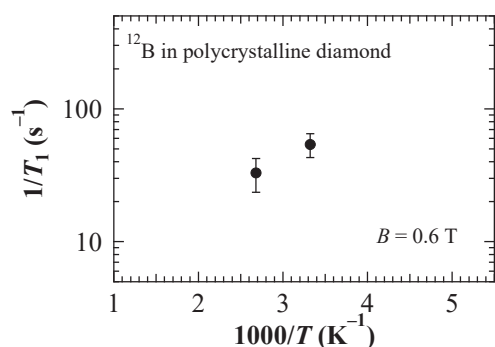


図3. 多結晶ダイヤモンド中<sup>12</sup>Bの $T_1$ .

ルダイヤモンド社製の多結晶試料 (GDF80, 粒径約 $500 \mu\text{m}$ ) を用い、試料サイズを $20 \times 25 \times 1$  (mm) と大幅に増大することにより<sup>12</sup>B ビームを確実に試料内に停止させて測定を行うことができた。室温と $100^\circ\text{C}$ で測定した $T_1$ の結果を図3に示す。今後 $T_1$ の温度、磁場依存性データを取得していく予定である。

### 4-4. β-NMRによるイメージング装置の開発

β-NMR法を、医療診断法として普及している磁気共鳴画像法 (MRI) に応用することにより、これまでほぼ<sup>1</sup>H核に限定されていた核種の適用範囲が大幅に広がることが期待できる。2021年度から、β線トラッキングによるβ-NMR信号の画像化を目指した研究を開始した。図4-a)に示す、プラスチックファイバーシンチレータからなる位置検出型のβ線検出器 (β線トラッカー) を新たに製作し、偏極<sup>12</sup>Bビームを用いて性能試験を行った。図4-b)にトラッキングにより得られたβ線放出源位置の1次元ヒストグラムを示す。詳細は解析中である。

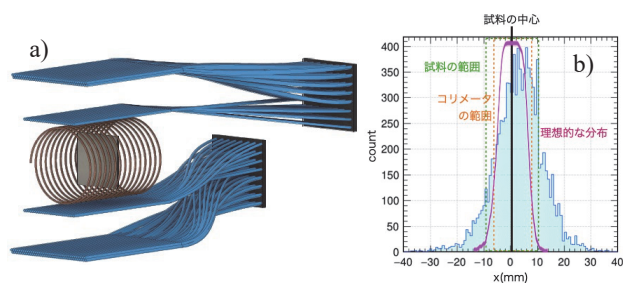


図4. a) β線トラッカーを用いたβ-NMRによるイメージング装置の試作品. b) β線放出源位置の1次元ヒストグラムの例。

### 参考文献

[1] M. Mihara et al., *Hyperfine Int.* **240**, 113 (2019).  
 [2] Y. Kimura et al., *Hyperfine Int.* **243**, 1 (2022).  
 [3] M. Mihara et al., *Hyperfine Int.* **242**, 49 (2021).  
 [4] T. Viehhaus et al., *Solid State Ionics* **177**, 3063 (2006).  
 [5] Y. Otani et al., *Hyperfine Int.* **242**, 47 (2021).

- a. 大阪大学大学院理学研究科 (Osaka Univ.)
- b. 新潟大学研究推進機構 (IRP, Niigata Univ.)
- c. 新潟大学大学院理学研究科 (Niigata Univ.)
- d. 東京都市大学 (Tokyo City Univ.)
- e. 高知工科大学 (Kochi Univ. Tech.)
- f. 理化学研究所 (RIKEN)
- g. 筑波大学数理物質研究科 (Univ. Tsukuba)
- h. 量子科学技術研究開発機構 (QST)

RI ビーム飛行時間検出器の開発 - 理研稀少 RI リングのための検出器 -  
Development of time of flight detectors for RI beams  
(21H296)

森口哲朗<sup>a</sup>、山口貴之<sup>b</sup>、Sarah Naimi<sup>c</sup>、小沢顕<sup>a</sup>、要直登<sup>a</sup>、矢野朝陽<sup>a</sup>、  
大津美沙紀<sup>b</sup>、関響咲<sup>b</sup>、神田真矩<sup>b</sup>、篠崎稔<sup>b</sup>、鈴木健<sup>b</sup>、山口由高<sup>c</sup>、向井もも<sup>c</sup>、  
長江大輔<sup>d</sup>、鈴木伸司<sup>e</sup>、西村太樹<sup>f</sup>、高橋弘幸<sup>f</sup>、阿部康志<sup>c</sup>、北川敦志<sup>g</sup>、佐藤眞二<sup>g</sup>

T. Moriguchi<sup>a</sup>, T. Yamaguchi<sup>b</sup>, S. Naimi<sup>c</sup>, A. Ozawa<sup>a</sup>, N. Kaname<sup>a</sup>, A. Yano<sup>a</sup>,  
M. Otsu<sup>b</sup>, H. Seki<sup>b</sup>, M. Kanda<sup>b</sup>, N. Shinosaki<sup>b</sup>, T. Suzuki<sup>b</sup>, Y. Yamaguchi<sup>c</sup>, M. Mukai<sup>c</sup>,  
D. Nagae<sup>d</sup>, S. Suzuki<sup>e</sup>, D. Nishimura<sup>f</sup>, H. Takahashi<sup>f</sup>, Y. Abe<sup>c</sup>, A. Kitagawa<sup>g</sup>, S. Sato<sup>g</sup>

Abstract

We have been developing novel detectors for the RIKEN Rare-RI Ring. We have tested two position-sensitive detectors using thin foils, a position-sensitive plastic scintillation detectors with wavelength shifting fibers and a GAGG scintillator in this fiscal year. Properties of these detectors were measured using <sup>84</sup>Kr beam at  $E = 200$  and  $400$  A MeV and fragments produced by irradiating <sup>84</sup>Kr beam at  $E = 400$  A MeV on a Be target.

1. 研究の目的とバックグラウンド

理化学研究所において稀少な不安定核 (Radio Isotope: RI) の質量測定を行う「稀少 RI リング」プロジェクト[1]が進行中である。稀少 RI リングでは、RI のリング内飛行時間とリング上流部での速度により質量を決定する。10<sup>-6</sup>以下の誤差での質量の決定を目的としている。今年度は、リング上流ビームラインで使用する薄膜を利用した位置検出器、ビームのリング内への入射軌道調整のための位置検出器の開発および新しい結晶シンチレータの重イオン応答特性試験を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

下記の検出器について性能評価を行った。得られた結果は下記の通りである。

①BE-MCP90 :

開発を終えた飛行時間検出器 BE-MCP [2]の位置敏感化を行っている。これはビームが薄膜通過時に前方と後方に放出される 2 次電子の飛行時間の差がビーム通過位置と相関することを利用する。昨年度まで、MCP の有効サイズによる制限から薄膜上の一部分でしか評価ができなかったが、 $\sigma \sim 1.7$  mm の位置分解能を得た。

②DL-E-MCP :

上記①とは異なるタイプの薄膜と MCP を組み合わせた位置検出器の開発を行っている。この DL-E-MCP は薄膜から発生する 2 次電子を電場によって MCP へ誘導し、遅延線を用いて位置の情報を得る検出器である。昨年度は、電場を印加するワイヤグリッド電極をより強く貼り、また、スペーサーを工夫することで、より強い電場を印加できるようになった。これによって、X 軸と Y 軸共に位置分

解能が $\sigma = 2$  mm 以下に改善した。

③ $\delta$ 線を利用した周回モニター :

ビームの周回モニターとしてリング内に設置する検出器である。ビーム通過により薄膜 (Al, 3  $\mu$ m) から放出される二次電子 ( $\delta$ 線) を、ビームを遮らないように配置したプラスチックシンチレータで捉える。すでに実機を製作し理研のビームタイムで周回測定に成功している。ビームライン検出器としての応用も視野に入れ改良を続け、6  $\mu$ m の Al 箔に対して光電子増倍管(PMT)の読み出しにより検出効率 99%, 時間分解能約 240ps を得た。

④リング内ビーム診断系検出器 :

蓄積リング周長内壁に設置する位置検出器として、プラスチックシンチレータ(厚さ 5 mm)と波長変換ファイバー(長さ 2 m)を組み合わせた検出器を製作し試験した。ファイバー両端に設置した MPPC (Multi-Pixel Photon Counter) の信号読み出し時間差より検出位置を導出した。位置分解能約 0.4cm, 時間分解能約 76 ps, 検出効率約 99%を得た。また、蓄積リング内の水平方向一次元位置検出器として、楔形プラスチックシンチレータ(厚さ 2-10mm, 120×50 mm<sup>2</sup>)と PMT (R7600)を組み合わせた読み出し方式で約 0.9mm の分解能を得た。

3. 今年度の研究内容

①BE-MCP90 :

検出器で使用する MCP をこれまでの有効径 $\phi 14.5$  mm から有効径 $\phi 42$  mm に変更した。これにより、薄膜全域での性能評価が可能となった。<sup>84</sup>Kr 200 A MeV を照射し、検出器の磁場を何点か変え、位置分解能と検出効率を測定した。

②DL-E-MCP :

本検出器の位置分解能を決める要因として、薄膜から放出される 2 次電子が MCP に到達するまでの飛行距離が長いことが挙げられる。これを克服するため、今年度、検出器の筐体をよりコンパクトな物に改良し、位置分解能の改善を試みた。これまでの実験と同様に <sup>84</sup>Kr 200 A MeV を照射し位置分解能の測定を行った。



### ③波長変換ファイバーを用いたプラスチックシンチレータ位置検出器：

長い入射ビームラインに設置する簡易ビーム診断系として、プラスチックシンチレータ(100×100 mm<sup>2</sup>)の両端に波長変換ファイバー(Kuraray Y-11)を埋め込み MPPC で読み出す検出器を複数製作し、ビーム試験を行った。プラスチック板の左右上下4つ角から発光パルスを取り出し、それらの時間差もしくは波高差から位置を算出する。シンチレータ内を伝搬する光を直接取り出すより、波長を一旦変換する方が位置に対する線型性が向上することが期待される。

### ④GAGG 結晶シンチレータ：

GAGG 結晶は NaI(Tl)より発光量が多く、時間特性も良いため新しいガンマ線検出器として期待されているが、重イオンビームの応答は測定されていない。今年度は薄い板状結晶(1t, 100×100 mm<sup>2</sup>)の $\Delta E$ 分解能及び厚い板(10t, 70×40 mm<sup>2</sup>)の全エネルギー分解能を測定した。読み出しには PMT (Hamamatsu R11265U-300)を用いた。稀少 RI リングでは全エネルギー検出器に NaI(Tl)が使われているが、GAGG が使えると、ビームラインの真空中に設置できるだけでなく、全エネルギーと時間情報が同時に得られるため測定効率を改善することができる。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

### ①BE-MCP90：

図 1 は検出効率の薄膜におけるビーム通過位置依存性を示す。有効径の大きな MCP 用いることで薄膜全域の検出効率を測定できた。磁場を上げると、図 1 のように薄膜のほぼ全域で高い検出効率を得ることができた。位置分解能は薄膜全域で $\sigma \sim 1.5$  mm で、大きな磁場依存性はなかった。現在、高電圧を印加することで発生するノイズが課題となっている。これは、今年度 MCP のサイズを大きくした一方で、検出器の筐体は従来のものをそのまま使用したため、MCP と筐体の間が狭いことが原因と考えている。筐体の改良を含め長期安定動作の確認も必要となる。

### ②DL-E-MCP：

検出器をコンパクトにすることで、現状の解析における位置分解能は、X 軸方向で $\sigma \sim 1.5$  mm、Y 軸方向で $\sigma \sim 1.3$  mm を得た。これは、従来の筐体を用いた検出器に比べて位置分解能が約 25%改善したことになる。今年度はさらに、本検出器を稀少 RI リング内に設置し、ビーム試験を行った。しかし、アウトガスによる真空悪化に起因する放電により十分な試験を行うことができなかった。これは今後の課題となっている。

### ③波長変換ファイバーを用いたプラスチックシンチレータ位置検出器：

プラスチックシンチレータ(100×100 mm<sup>2</sup>)の両端

に波長変換ファイバー(1mm $\phi$ )を 1 本つけたもの及び 2 本つけたもの、また比較のためライトガイドで光を取り出すものを試験した。Kr ビームに対して波長変換ファイバー 1 本では 2mm の分解能( $\sigma$ )、2 本では 1.6mm の分解能を得た。ライトガイド式は波長変換ファイバーより太いため光量が多く分解能は 1.3mm と良かった。しかし線型性が悪く中心部分しか使えない。波長変換ファイバー式はプラスチック板全体で使えることが分かった。今後改良を続けたい。

### ④GAGG 結晶シンチレータ：

Kr ビームに対して、全エネルギー検出器にはライトガイドを使って PMT を 2 本つけて平均をとることで、50ps 台の時間分解能、 $\sim 0.5\%$ のエネルギー分解能( $\sigma$ )という良好な結果を得た。稀少 RI リングで実機として十分に使える性能である。一方、薄い結晶板の $\Delta E$ 検出器の分解能は 1.1%であった。Z 分解能にすると 1.6%程度となる。シリコン検出器並の結果であるが、ビームが結晶板を貫通する位置によって出力が変化するため、さらなる工夫が必要である。

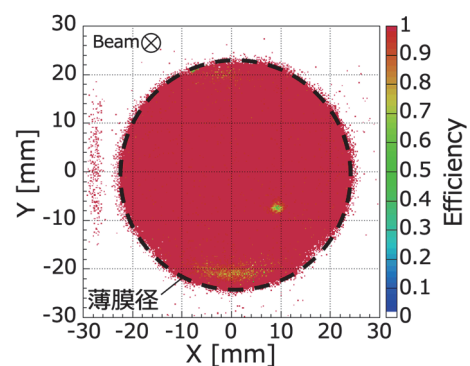


図 1 BE-MCP90 (磁場 72 Gauss) の検出効率のビーム通過位置依存性。破線は薄膜径を示す。

### 参考文献

- [1] A. Ozawa et al., Prog. Theor. Exp. Phys. 2012, 03C009 (2012).
- [2] S. Suzuki et al., Nucl. Instr. Meth. A 965, 163807 (2020)

- 筑波大学 数理工学物質科学研究科  
Univ. of Tsukuba
- 埼玉大学 理工学研究科  
Saitama Univ.
- 理化学研究所 仁科加速器科学研究センター  
RIKEN
- 九州大学 理学研究院  
Kyushu Univ.
- 中国科学院  
IMP
- 東京都市大学 理工学部 自然科学科  
Tokyo City Univ.
- 量子医科学研究所  
QST



# インビーム・メスバウアー分光による孤立プローブ核の化学反応の研究 Study on chemical reactions of localized Mössbauer probes in solid gas matrices by means of in-beam Mössbauer spectroscopy (21H301)

小林義男<sup>a,b</sup>, 久保謙哉<sup>c</sup>, 三原基嗣<sup>d</sup>, 佐藤 渉<sup>e</sup>, 長友 傑<sup>b</sup>, 宮崎 淳<sup>f</sup>,  
吉田実生<sup>a</sup>, 伊藤史菜<sup>a</sup>, 渡辺裕夫<sup>a</sup>, 岡澤 厚<sup>g</sup>, 佐藤真二<sup>h</sup>, 北川敦志<sup>h</sup>  
Y. Kobayashi<sup>a,b</sup>, M. K. Kubo<sup>c</sup>, M. Mihara<sup>d</sup>, W. Sato<sup>e</sup>, T. Nagatomo<sup>f</sup>, J. Miyazaki<sup>g</sup>,  
M. Yoshida<sup>a</sup>, M. Ito<sup>a</sup>, Y. Watanabe<sup>a</sup>, A. Okazawa<sup>h</sup>, S. Sato<sup>g</sup>, and A. Kitagawa<sup>g</sup>

<sup>a</sup>電通大院, <sup>b</sup>理研仁科センター, <sup>c</sup>ICU, <sup>d</sup>大阪大院理, <sup>e</sup>金沢大院理, <sup>f</sup>東京電機大,  
<sup>g</sup>日大医, <sup>h</sup>QST HIMAC

<sup>a</sup>Univ. Electro-Commun., <sup>b</sup>RIKEN Nishina Center, <sup>c</sup>ICU, <sup>d</sup>Osaka Univ., <sup>e</sup>Kanazawa Univ., <sup>f</sup>Tokyo Denki Univ.,  
<sup>h</sup>Nihon Univ., <sup>h</sup>QST HIMAC

## Abstract

The in-beam Mössbauer spectroscopy using a short-lived  $^{57}\text{Mn}$  ( $T_{1/2} = 89$  s) implantation is one of useful methods to *in-situ* characterize the oxidation states and final lattice positions of “localized”  $^{57}\text{Fe}$  probes produced after the nuclear decay in solid. In this period, we started to investigate the chemical species of  $^{57}\text{Fe}$  after  $^{57}\text{Mn}$  implantation in ammonia borane ( $\text{BH}_3\text{NH}_3$ ) by the in-beam Mössbauer spectroscopy and the *ab initio* density function theory (DFT) calculations.

## 1. The purpose and background

In-beam Mössbauer spectroscopy is a unique experimental technique in which a short-lived Mössbauer probes is introduced directly into a gas matrix, and the on-line Mössbauer spectra are measured to directly obtain local information on the electronic state and coordination environment of the reaction products of the probe atom. At HIMAC, we have successfully measured  $^{57}\text{Fe}$  Mössbauer spectra by ion implantation of  $^{57}\text{Mn}$  ( $T_{1/2} = 89$  s) into a gas matrix maintained at low temperature.

After  $^{57}\text{Mn}$  nuclei produced by the nuclear projectile fragmentation reaction between a primary  $^{58}\text{Fe}$  beam ( $E = 500$  MeV) and  $^9\text{Be}$  target were electromagnetically separated and optimized by a two-bend achromatic RI separator, they are implanted directly into a gas matrix

sample. The in-beam Mössbauer spectra were measured using a parallel-plate avalanche counter (PPAC), that is a gas-filled resonance detector. The PPAC detects internal conversion electrons emitted after Mössbauer resonance of the  $^{57}\text{Fe}$ -enriched stainless-steel absorber. A plastic scintillator was placed in front of the PPAC, in order to reduce the large background caused by the  $\beta$ -ray signals emitted from  $^{57}\text{Mn}$  by the  $\beta$ - $\gamma$  anticoincidence measurement. The density functional theory calculations were performed in order to interpret the experimental results. The ORCA program was used for the DFT calculations.

## 2. Previous results obtained since last year

We performed the in-beam Mössbauer spectroscopy using some compounds containing hydrogen such as  $\text{LiH}$ ,  $\text{CH}_4$ ,  $\text{C}_2\text{H}_4$ , and  $\text{C}_2\text{H}_2$ , and  $\text{H}_2\text{O}$  (ice) as implantation targets. The Mössbauer spectra obtained in the  $\text{CH}_4$  matrix were determined on the basis of DFT calculations for two structural isomers of  $[\text{Fe}(\text{CH}_4)_2]^+$ , one with monovalent  $\text{Fe}^+$  ions bound to the edges of two tetrahedra of  $\text{CH}_4$  and the other with  $\text{Fe}^+$  bound to the faces of two tetrahedra of  $\text{CH}_4$ . Three reaction products were observed in the in-beam Mössbauer spectra with  $\text{C}_2\text{H}_4$  as a matrix. They were determined to be  $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ ,  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_3]^+$ , and  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]^+$  with the excited state of  $\text{Fe}^+$  ( $S=3/2$ ). In the Mössbauer

spectrum of  $^{57}\text{Mn}$  implanted into  $\text{C}_2\text{H}_2$ ,  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_2)_2]^+$ ,  $[(\text{C}_2\text{H}_2)\text{FeCCH}_2]^+$ , and  $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_2)_4$ , were produced, respectively. In the experiment obtained by the implantation of  $^{57}\text{Mn}$  into ice, four chemical Fe species,  $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$ ,  $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ ,  $\text{FeOH}(\text{H}_2\text{O})_3^+$ , and  $\text{Fe}(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ , could be determined [1].

The in-beam Mössbauer spectra of solid  $\text{SF}_6$  were analyzed with three components of a singlet A, a doublet B, and another small doublet C. Singlet A was assigned to high-spin divalent  $\text{Fe}^{2+}$ , and doublet B was assigned to  $\text{FeF}_3$ , from the results of DFT calculations. The component C was formed by the annealing effect, in which thermally stable species are stabilized at higher temperatures. Doublet C was assigned as  $\text{FeF}_4$  since the value of isomer shift was in the region as tetravalent  $\text{Fe}^{4+}$  [2].

In response to the growing hydrogen society, the reaction of transition metal elements with hydrogen has attracted much attention as a promising material for hydrogenation catalysts and hydrogen storage alloys. In the experiment using solid  $\text{H}_2$  as a sample, the formations of  $[\text{Fe}(\text{H}_2)_6]^{3+}$ ,  $[\text{Fe}(\text{H}_2)_2]^+$  and  $[\text{HFeH}]^+$  were confirmed [3].

### 3. Experiments in FY2021

In this period, we started to investigate the chemical species of  $^{57}\text{Fe}$  after  $^{57}\text{Mn}$  implantation into ammonia borane ( $\text{BH}_3\text{NH}_3$ ) by the in-beam Mössbauer spectroscopy and the *ab initio* density function theory (DFT) calculations.  $\text{BH}_3\text{NH}_3$  adopts the molecular structure of ethane ( $\text{C}_2\text{H}_6$ ) with  $\text{sp}^3$  hybrid orbitals (Fig. 1). While  $\text{C}_2\text{H}_6$  is a gas at room temperature, ammonia borane is a solid, so there is little similarity in chemical properties. However, the high melting point of  $\text{BH}_3\text{NH}_3$  is consistent with its high polarity. Since  $\text{BH}_3\text{NH}_3$  contains a higher concentration of hydrogen than liquefied hydrogen and is stable at room temperature and normal pressure, it has been proposed as a storage medium for hydrogen used in fuel cell vehicles. When heated, hydrogen is readily formed to

$(\text{NH}_2\text{BH}_2)_n$  or  $(\text{NHBH})_n$ .

Hydrogen bonded to boron is basic, while hydrogen bonded to nitrogen is slightly acidic. It is interesting to study which hydrogen forms chemical species with  $^{57}\text{Fe}$  produced after  $^{57}\text{Mn}$  implantation. The formation of Fe chemical species with  $-\text{NH}_3$  are also expected.

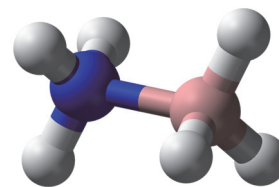


Fig. 1. Structure of  $\text{BH}_3\text{NH}_3$ . Blue and pink balls are B and N atoms, respectively.

### 4. Results and discussion in FY2021

The in-beam Mössbauer spectrum measured at 10 K is shown in Fig. 2. The obtained spectrum showed a slightly asymmetric doublet. Furthermore, we will measure the temperature dependence of the spectra. The chemical species will be determined from the oxidation and spin states of Fe by DFT calculation.

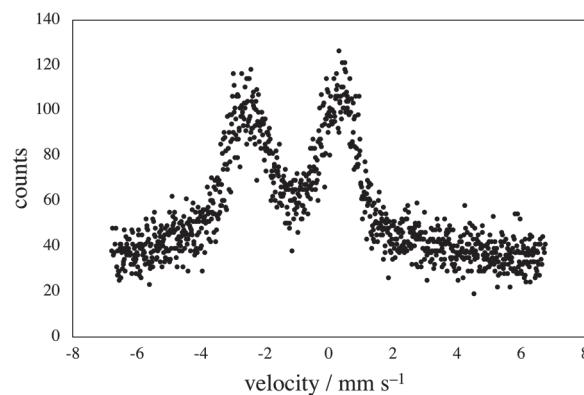


Fig. 2.  $^{57}\text{Fe}$  emission Mössbauer spectrum after  $^{57}\text{Mn}$  implantation into  $\text{BH}_3\text{NH}_3$  at 10 K.

### References

- [1] Y. Yamada et al., *Hyp. Int.*, **239** (2018) 25.
- [2] Y. Yamada et al., *Hyp. Int.*, **241** (2020) 15.
- [3] Y. Kobayashi et al., *Hyp. Int.*, **243** (2022) 13.

治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発  
Development of Small Size Dosimeter for On-line Dose Monitoring in Radiotherapy  
(19H315)

渡辺賢一<sup>a</sup>、金子和樹<sup>b</sup>、平田悠歩<sup>c</sup>、山崎淳<sup>b</sup>、瓜谷章<sup>b</sup>  
K. Watanabe<sup>a</sup>, K. Kaneko<sup>b</sup>, Y. Hirata<sup>c</sup>, A. Yamazaki<sup>b</sup> and A. Uritani<sup>b</sup>

## Abstract

We are developing a small-size dosimeter combining a scintillator element and an optical fiber. In this study, we evaluated various properties of the small-size dosimeter for use in the carbon-ion radiotherapy. Since a scintillator has fast response, there is a possibility to obtain fine time profile of dose in scanning irradiation therapy. For feasibility study of the small-size dosimeter to the scanning irradiation, the measurement of the distribution of carbon beam in water was evaluated.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々の研究グループでは、放射線治療中のオンライン線量モニタリングを実現すべく、小型線量計の開発を進めている。従来の放射線治療においては、事前の線量見積りで事実上十分な精度で線量を評価できていたが、粒子線によるスポットスキニング法等の非常に細かな線量分布を実現可能な照射法の開発が進んでおり、線量評価が十分な精度で実施できているかを確認することが望まれている。特に、前立腺治療では、患部の中を通る尿道を避けて照射することで、その線量を抑えることが提案されているが、実際に線量が抑えられているかを実測して確認する技術の確立が求められている。そこで我々は、放射線治療中の線量を体内でオンラインモニタリング可能な小型線量計の開発を進めている。

本課題では、開発を進めている小型線量計の荷電粒子の高 LET 領域における消光現象の各種応答特性評価試験や炭素線治療中の線量モニターに適用すべく改良を加えていく。

## 2. 前年度までの成果

これまでに、放射線誘起蛍光体を用いた線量計ヘッド部の製作工程を確立し、直径 1 mm 以下のヘッド部を製作することが可能となっている。光刺激蛍光体を用いた線量計の炭素線に対する応答評価試験を実施し、ブラッグピーク付近の高 LET 領域において本線量計の蛍光効率が低下する消光現象を確認した。また、照射するイオン種や蛍光体の組成などを変えて実験を行い、消光現象がどのようなパラメーター

に依存するか調査を行ってきた。加えて、蛍光効率の低下を補正すべく、種類の異なる放射線誘起蛍光体間の蛍光効率低下の度合いの違いを用いる手法を提案した。また、新たな消光現象の評価手法としてマイクロドジメトリ計算を用いた蛍光効率変化のモデル化を行った。

昨年度は ZnS シンチレータを用いた線量計について炭素線に対する応答評価を行った。さらに、多点でのデータ取得を目的として、線量計を 4 本束ねた 1 次元線量計を作製し、その応答評価を行った。

## 3. 今年度の研究内容

今年度はシンチレータである ZnS を用いた線量計について、炭素線に対する性能評価を行った。また、小型線量計のスキニング治療への適応に向け、リップルフィルタを用いたビームの水中深さ分布について評価を行った。

## 4. 今年度の研究成果

線量計の応答評価実験は生物照射室で行った。用いたビームは 350 MeV/u 炭素線である。

炭素線場で用いる線量計は線量率に対して直線性を有することが望ましい。炭素線場での線量計の基礎応答調査として、線量計出力の線量率に対する直線性を確認した。線量率はアッテネータを用いて変化させた。線量率に対する出力直線性確認試験はアクリル製イオン減速材厚さ 100, 200, 205 mm において行った。減速材厚さ 205 mm は 350 MeV/u 炭素線のブラッグピークの位置となる。線量率直線性の実験結果を Fig. 1 に示す。Fig. 1 の結果から、取得した範囲内で線量率に対して出力の直線性が保たれていることが確認できた。

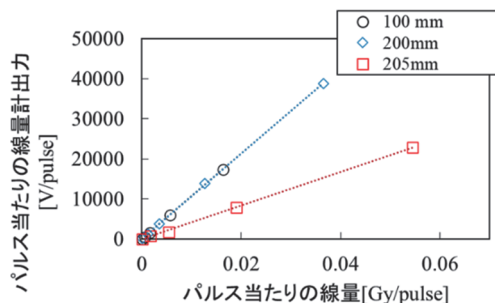


Fig. 1 Dosimeter output linearity to the irradiated dose rate.

従来の静的な炭素線照射場では腫瘍の形に合わせて照射を行うため、幅広いエネルギースペクトルを有する炭素線を照射する。このような広いエネルギースペクトルにより形成される線量分布は Spread Out Bragg Peak (SOBP) と呼ばれる。SOBP は腫瘍に対する RBE を均等にするため、LET が高くなる線量分布の終端付近では物理線量を下げている。そのため、線量計で測定する SOBP の線量分布は後半にかけて徐々に低下していく形をとる。

開発を進めている線量計で SOBP を測定した結果を Fig. 2 に示す。実験では、バイナリフィルタ (BF) を用いて水中深さ分布測定を模擬して行った。測定に用いた PMT への印加電圧は 800 V、電離箱への印加電圧は 400 V であった。測定には ZnS, CaF<sub>2</sub> シンチレータ線量計を用いた。電離箱線量計で測定した結果も併せて示す。Fig. 2 から高 LET 部では、シンチレータ線量計は電離箱線量計と比べ際に、明らかな出力低下がみられる。実際の治療場において、正確に線量を評価するには SOBP のうち高 LET 部での補正を検討する必要がある。

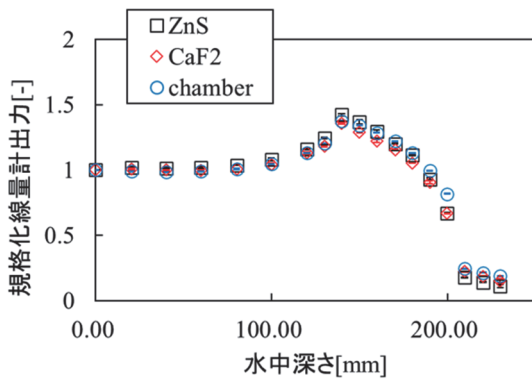


Fig. 2 Water depth profile of dosimeter output under SOBP irradiation. The outputs are normalized at 0 mm depth.

一方、動的な照射法の一つであるスキヤニング照射では、ほぼ単色エネルギーの炭素線が用いられ、エネルギーを変調させることで照射深さを変更して、三次元的に腫瘍を照射する。ただし、炭素イオンエネルギーの単色度が高すぎるとブラッグピークが先鋭になり過ぎ、深さ方向でオーバーラップしなくなるため、実際の照射では、ブラッグピークを数 mm 程度広げたビームが用いられる。ビームを数 mm 程度広げることで、深さ方向の照射ムラであるホットスポット、コールドスポットをなくすることができる。ピークを広げる手段の 1 つにリップルフィルタを用いる方法がある。リップルフィルタの表面はギザギザした山谷を繰り返す構造となって

いる。このリップルフィルタを通して炭素線を照射することにより、単色エネルギーの炭素線のブラッグピークよりも若干広いピークを持った水中分布を形成することができる。小型線量計を用いてリップルフィルタを用いた炭素線の水中分布測定を行った。

ZnS, CaF<sub>2</sub> シンチレータ線量計および電離箱線量計でリップルフィルタを用いた炭素線の水中分布を測定した結果を Fig. 3 に示す。実験では、バイナリフィルタ (BF) を用いて水中深さ分布測定を行った。測定に用いた PMT への印加電圧は 800 V、電離箱への印加電圧は 400 V であった。Fig. 3 には、ZnS シンチレータ線量計で取得した単色エネルギーのブラッグピークを併せて示すが、単色エネルギーのブラッグピークよりもピークが広がりピークが小さくなっていることを製作した線量計により測定できていることがわかる。また、水中深さ 0 mm の点で規格化を行い電離箱線量計と比較すると、ピーク部でシンチレータ線量計の応答が過小評価され、消光効果が確認されたが、光刺激蛍光体線量と比較すると、その程度は小さいことが確認された。

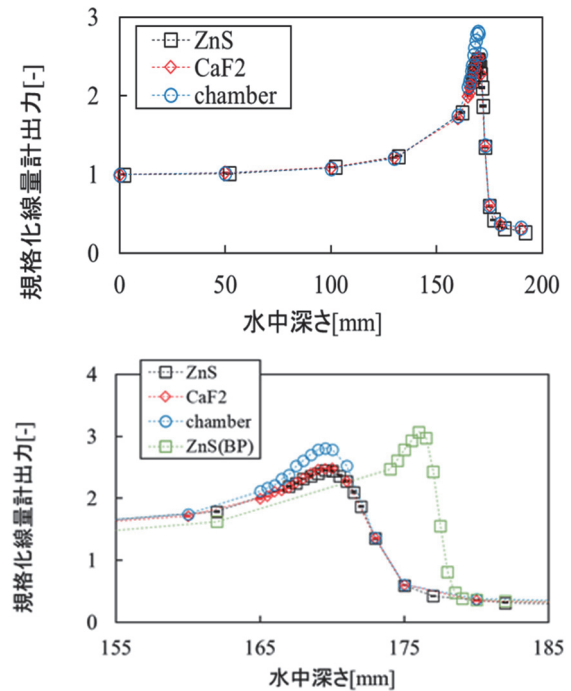


Fig. 3 (top) Depth profiles obtained with small scintillator dosimeters and an ionization chamber. (bottom) An enlarged view of the depth profile. The results of monoenergy Bragg peak measurements are also shown.

<sup>a</sup>九州大学大学院工学研究院

<sup>b</sup>名古屋大学大学院工学研究科

<sup>c</sup>原子力機構



組織等価型酸化ベリリウムセラミックスの熱蛍光特性を利用した  
粒子線の線量分布測定

Research of dose distribution measurement for heavy ion beam using BeO  
thermoluminescence slab dosimeter.

(19H320)

眞正浄光<sup>a</sup>, 古場裕介<sup>b</sup>, 張維珊<sup>b</sup>, 菅原理<sup>a</sup>, 田中誠也<sup>a</sup>, 杉岡奈津美<sup>a</sup>, 近江和希<sup>a</sup>, 佐々木瑛  
麻<sup>a</sup>, 藤井陸<sup>a</sup>, 川根充貴<sup>a</sup>, 東上床結<sup>a</sup>, 平井悠太<sup>a</sup>, 藤原日菜多<sup>a</sup>, 山崎綾香<sup>a</sup>, 楊凱泓<sup>a</sup>, 若林  
源一郎<sup>c</sup>, 川路康之<sup>d</sup>, 福田茂一<sup>b</sup>

K.Shinsho<sup>a</sup>, Y.Koba<sup>b</sup>, W.Chang<sup>b</sup>, S.Sugawara<sup>a</sup>, M.Tanaka<sup>a</sup>, N.Sugioka<sup>a</sup>, K.Ohmi<sup>a</sup>, E.Sasaki<sup>a</sup>,  
R.Fujii<sup>a</sup>, M.Kawane<sup>a</sup>, Y.Higashiawatoko<sup>a</sup>, Y.Hirai<sup>a</sup>, H.Fujiwara<sup>a</sup>, A.Yamazaki<sup>a</sup>,  
Y.Gaiou<sup>a</sup>, G.Wakabayashi<sup>c</sup>, Y.Kawaji<sup>d</sup>, S.Fukuda<sup>b</sup>

### Abstract

We developed a measurement system of 2D dose distribution using thermoluminescence detector (TLD) based on Cr-doped alumina ceramic TLD ( $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ ). The TLD is reusable and has high spatial resolution. In addition, we are also investigating a simple LET distribution measurement method using TLD. The method uses two TLDs. One uses  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ . The other uses a TLD showing different LET dependency from  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ . However, the other TLD has not been determined.

In this study, we investigated BeO ceramic TLD (BeO) different from  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$ .

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

粒子線治療の治療効果をより高めるために LET painting の検討が始まっている。この照射法は照射野内の RBE や OER の分布を把握することが必要であるが実測することはできないため、間接的に導かなければならない。この方法は各ビームの LET の情報を取得し、モンテカルロシミュレーション

などの計算結果および細胞学的実験結果から導く必要があり、LET 情報の取得には膨大な時間が必要である。新たな LET 検証法として、LET 依存性の異なる 2 つの TLD セラミックスを用いて発光の違いを利用した方法が考えられている。これまで調査を行ってきた  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$  セラミックス板は再現性が良く、高空間分解能をもち高感度である利点がある。また、LET 依存性を明らかにしている。この  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}$  セラミックス板と異なる LET 依存性をもつ TLD として  $\text{Mg}_2\text{SiO}_4:\text{Tb}$  の調査を行う予定であったが、セッターとの親和性が強く板状の蛍光体として取り出すことが困難であることが判明したため、実施できなかった。代わるものとして組織等価性が高い BeO セラミックス板を検討し、本研究にて線量応答性や LET 依存性などの基礎特性の調査を行った。

#### 2. 昨年度までに得られている結果

BeO セラミックス板の粒子線に対する基礎特性を明らかにするため、陽子線、He イオン線、C イオン線に対する線量応答特性の調査を行った。その結果、グローピークが

低温側(160 °C付近、Low)と高温側(270 °C 付近、High) に2つ観測された。また、いずれのグローピークも粒子線に対する線量応答性が優れており、吸収線量と熱蛍光量がほぼ比例関係にあることが明らかとなった。一方で、粒子線の種類によって直線の傾きが異なることから、粒子依存性やLET依存性の影響が考えられた。そこで、陽子線に対するLET依存性を調査した。その結果、LETや線量が増加するとLowのグローピーク強度がHighより相対的に高くなることや、4 keV/μm以下の低LET領域でLET依存性が非常に小さく、陽子線の線量分布検証測定ツールとしての有用性が高いことが明らかになった。

### 3. 今年度の研究内容

昨年度までの結果として、BeOセラミックス板の粒子線に対する良好な線量応答性と、陽子線に対して4 keV/μm以下のLET依存性が小さいことを明らかとした。そこで、陽子線に対する特性調査に加え、Cイオン線とHeイオン線に対するPDD(深部量百分率)測定を行い、BeOセラミックス板の詳細なLET依存性を調査した。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

図1にBeOセラミックス板の陽子線に対する同一線量下でのグロー曲線を示す。陽子線を同一線量照射したグロー曲線では、LETが異なってもグローピーク強度比は変化しなかった。これまでに、グローピーク強度比が、線量やLETに大きく依存することが報告されていたが、今回、陽子線においては、線量のみ依存していることが明らかになった。線量の増加がLowの捕獲準位への電子捕獲効率を上昇させていることが示唆された。図2にHeイオン線に対するTL

効率を示す。TL効率は成分(Low、High、Total)ごとに分けて算出した。その結果、LETの上昇に伴いTL効率は低下し、ブラッグピーク深(LET=23.3 keV/μm)では、TL効率がTotalで約40%まで低下した。Cイオン線では、その影響はさらに大きくなり、ブラッグピーク付近で約7%まで低下した。

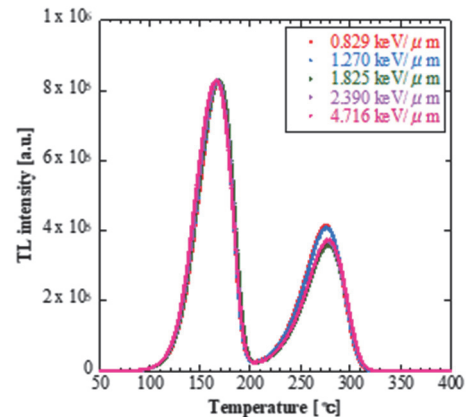


図1. 陽子線に対する同一線量下でのBeOセラミックス板のグロー曲線(Lowで規格化)

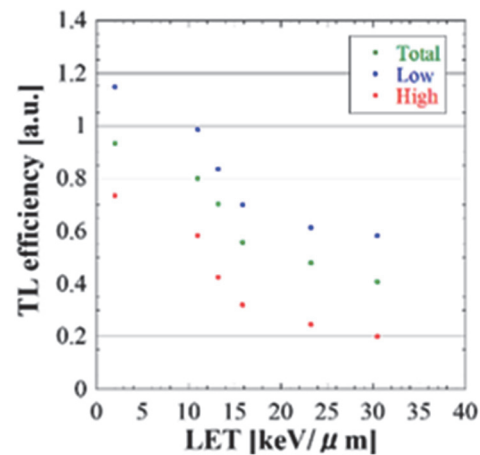


図2. Heイオン線に対するTL効率

- a. 東京都立大学
- b. 量研機構放医研
- c. 近畿大学
- d. 純真学園大学

粒子線に対する物質の熱欠損評価による水吸収線量標準の高精度化  
Accuracy Improvement of a Standard of Absorbed Dose to Water by Evaluating a Heat  
Defect of Materials in Particle Beams  
(20H335)

清水森人<sup>a</sup>、後藤颯汰<sup>a</sup>、武田正勝<sup>a</sup>、山口英俊<sup>a</sup>、森下雄一郎<sup>a</sup>、石井隼也<sup>a</sup>、田中隆宏<sup>a</sup>、加藤  
昌弘<sup>a</sup>、黒澤忠広<sup>a</sup>、坂間誠<sup>b</sup>

M. Shimizu<sup>a</sup>, S. Goto<sup>a</sup>, M. Takeda<sup>a</sup>, H. Yamaguchi<sup>a</sup>, Y. Morishita<sup>a</sup>, J. Ishii<sup>a</sup>, T. Tanaka<sup>a</sup>, M.  
Kato<sup>a</sup>, T. Kurosawa<sup>a</sup> and M. Sakama<sup>b</sup>

#### Abstract

We measured the PDI distribution of He beam in water phantom using an ionization chamber and a gafchromic film (EBT3). The PDI measurement results using an ionization chamber agreed with the results using the gafchromic film.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療における腫瘍患部への投与線量の不確かさの増大によって、腫瘍制御率の減少および正常組織への有害事象の増加が起きることが分かっている[1]。投与線量の不確かさ要因の一つである、治療前後に行われる水吸収線量計測の不確かさは、全ての治療に共通して含まれる不確かさ要因であり、合理的に可能な限り低く抑える必要がある。医療用リニアックを用いた放射線治療においては、高エネルギー光子線および電子線を用いて放射線治療用線量計を直接校正することにより、相対標準不確かさ 1%以下で水吸収線量計測を実施することが可能になっている。

炭素線治療における水吸収線量計測の不確かさは相対標準不確かさで 3%となっており、一次線量標準機関である産業技術総合研究所は水またはグラフィトカロリメータによって決定した炭素線の水吸収線量を基準として、放射線治療用線量計をこうせいする技術の開発に取り組んでいる。カロリメータを用いた線量計測では、放射線による水またはグラフィトの温度上昇から吸収線量を決定するため、放射線から吸収したエネルギーのうち放射化学反応などに使用され、温度上昇にならなかったエネルギー、すなわち熱欠損を正確に評価する必要がある。

そこで、本研究では熱欠損の影響が無視できると考えられる金属カロリメータを

基準として、グラフィトカロリメータおよび水カロリメータとの比較測定を行うことにより、熱欠損の評価を行い、炭素線の水吸収線量計測の高精度化に取り組むこととした。

#### 2. 昨年度までに得られている結果

本研究は 2020 年度からの継続課題である。これまでに、均一な物理線量分布の SOBP を持つ 290 MeV/u 炭素線の SOBP(uSOBP)および 400 MeV/u 単一エネルギー炭素線のプラトー領域(mono)において、金属カロリメータとグラフィトカロリメータの比較測定を行い、熱欠損の評価を行った。

#### 3. 今年度の研究内容

コロナウイルスの感染拡大の影響を受け、今年度は 150 MeV/u He ビーム場の特性評価として、深部電離量分布測定 (PDI) の測定、および、簡易的な場の評価方法として試験的に導入したガフクロミックフィルムを用いた深部線量分布 (PDD) と OAR の測定を行った。

PDI の測定は Advanced Markus 電離箱 (PTW Freiburg, TN34045)電離箱を用いて、単一エネルギーの 150 MeV/u 行った。電離箱を深さ方向に稼働する電動ステージを備えた水ファントムに取り付け、水ファントム中の各深さにおいて電離箱から出力される電荷を測定した。水ファントムの上流側には透過型ビームモニタ電離箱 (PTW Freiburg, TN34014) を取り付け、各測定におけるビームモニタ電離箱の出力電荷と Advanced Markus 電離箱の出力電荷の比をとることで、PDI を取得した。電離箱による PDI の測定

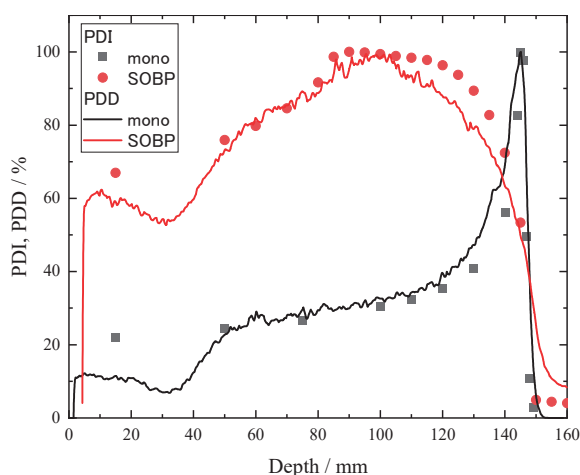


図 1 150 MeV/u He ビームの深部電離量分布 (PDI)および深部線量分布(PDD)の測定結果。実線が EBT3 フィルムによる PDD の測定結果をそれぞれ示している。黒色が単一エネルギー (mono)の He ビームの測定結果であり、赤色が拡大ブラッグピーク(SOBP)の He ビームの測定結果である。

と合わせ、ガフクロミックフィルムによる PDD の取得を試みた。固体ファントム (Gamex, Solid Water HE) にガフクロミックフィルム (EBT3) をはさみ、ビーム軸に沿うようにフィルムを設置した状態で He ビームを 2 Gy 照射した。

図 1 に電離箱による測定で得られた PDI および EBT3 で得られた PDD を示す。実線が EBT3 フィルムによる PDD の測定結果をそれぞれ示している。黒色が単一エネルギー (mono)の He ビームの測定結果であり、赤色が拡大ブラッグピーク(SOBP)の He ビームの測定結果である。PDD の測定結果の横軸は線量が最大となる深さの位置を、PDI の線量が最大となる深さの位置と合わせることで揃えている。図から分かるように、PDI と PDD の概形は概ね一致していることが分かったが、SOBP の 120 mm から 140 mm にかけて PDD と PDI に解離が見られた。この原因としては、EBT3 フィルムの応答曲線を高エネルギー光子線の測定データから取得しているため、LET が相対的に大きくなる SOBP の深い位置で EBT3 フィルムの応答が変化していることや、電離箱の感度に変化していることが考えられる。

次に He ビームの OAR をガフクロミックフィルムで測定した結果を示す。測定は単一エネルギーの He ビームは深さ 5 cm、

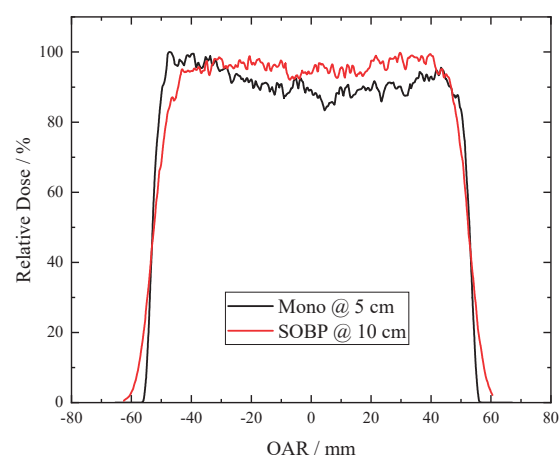


図 2 150 MeV/u He ビームの軸外線量比(OAR)の測定結果。黒色が単一エネルギー(mono)の He ビームの測定結果であり、赤色が拡大ブラッグピーク(SOBP)の He ビームの測定結果である。

SOBP の He ビームについては、深さ 10 cm の位置に固体ファントムを用いてガフクロミックフィルムを設置して行った。黒色が深さ 5 cm の位置における単一エネルギー (mono)の He ビームの OAR の測定結果、赤色が深さ 10 cm の位置における拡大ブラッグピーク(SOBP)の He ビームの OAR の測定結果である。図から分かる様に、mono ビームの OAR は中心の線量がやや凹んだ分布をしており、それに対して SOBP ビームの OAR は平坦な分布を示していることが分かった。

当グループで粒子線の線量分布評価に EBT3 フィルムを用いたのは今回が初めてであったが、電離箱による PDI の測定結果と概ね一致が見られたことから、簡易的な場の評価方法として有用であることが確認できた。

#### 参考文献

- [1] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy, Human Health Series No. 31, IAEA, Vienna, 2016.
- [2] H. Paul and A. Schinner, "Empirical stopping power tables for ions from 3Li to 18Ar and from 0.001 to 1000 MeV/nucleon in solids and gases", Atomic Data Nucl. Data Tables 85 (2003) 377.

a. 産業技術総合研究所 分析計測標準研究部門  
b. QST 病院



# シンチレーティング Glass GEM を用いた炭素線線量分布測定に関する研究 Scintillating Glass GEM for high resolution dose imaging detector for hadron beam therapy (21H341)

藤原健<sup>a</sup>、古場祐介<sup>b</sup>、三津谷有貴<sup>c</sup>、中山康人<sup>d</sup>、渡辺賢一<sup>d</sup>、前畑京介<sup>e</sup>

T. Fujiwara<sup>a</sup>, Y. Koba<sup>b</sup>, Y. Mitsuya<sup>c</sup>, Y. Nakayama<sup>d</sup>, S. Watanabe<sup>d</sup>, K. Maehata<sup>e</sup>

**Abstract:** Hadron therapy is known as one of the most efficient radiation therapies for cancers. For daily quality assurance (QA) measurements in hadron (mostly proton and carbon) radiotherapy, a dosimetry system that has a two-dimensional effective area, high spatial resolution, and linear response-to-dose is required. We demonstrate the dose imaging performance of a novel digital dose imager using carbon ion beams for hadron therapy. The dose imager is based on a gaseous detector, a well-type glass gas electron multiplier. The imager is successfully operated in a hadron therapy facility with clinical intensity beams for radiotherapy. It features a high spatial resolution of less than 1 mm and an almost linear dose-response relationship with no saturation and very low linear-energy-transfer (LET) dependence.

However, experimental results show small disagreement in fragment region, and spread out Bragg peak (SOBP) beam measurement. We assumed that this is due to the effect of secondary particles produced by the cathode material. Therefore, we have experimentally investigated the effect of the cathode material on various cathode materials. In this talk, we will discuss the evaluation results of using aluminum, copper, film, and graphite materials as cathode materials respectively.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線治療の Quality Assurance (QA)には主に電離箱（走査型、アレイ型）を用いた線量分布測定が一般的に使用されている。これは重粒子線のブラッグピーク付近の高 LET 領域では、その高いエネルギー密度ゆえに、気体検出器以外の放射線検出器ではクエンチ現象と呼ばれる効果により、応答の線形性が失われるためである。一方、電離箱には測定時間、空間分解能に課題があり、線形性を維持したまま測定の効率化と高空間分解能化という2つの点で改善が求められている。特に近年、治療実績が向上しているスポットスキニング治療では、空間的に急峻な線量変化を与えられる反面、アレイ型の電離箱の空間分解能ではその急峻な変化に追従できず、治療計画と QA の測定結果に差異が生まれることがあり、問題となっていた。本研究では、スポットスキニングの急峻な変化に追従するのに十分な空間分解能と応答速度を有しつつ、線量測定において LET 依存性がなく線形性のある線量分布測定システムの開発を目的としている。

## 2. 本年度の取り組み

我々は GEM と呼ばれる増幅型ガス検出器と蛍光ガスに着目して、二次元の線量計開発に取り組んでいる。これまでの我々の研究でガラス製 GEM(Glass GEM)を用い、ガスの電離と二次的な発光を組み合わせることで、電離箱同様、LET 依存性が極めて低く、かつ高い空間分解能を有する検出器を開発しており、従来の GEM とア

ノード電極を用いる構造から、アノードを密着させた Micro-well 型 Glass GEM という新しい方式を考案、新しい検出器構造を採用することでノイズとなるチェレンコフ光の混入がなくなり滑らかなブラッグピーク測定が可能になった。また、増幅型のガス検出器は放電によるノイズ混入や損傷が問題となるが、昨年度から Glass GEM 基板の性能向上に取り組み、電極の形成プロセスを見直すことで従来の Glass GEM と比べて電極が平滑になり増幅度と安定性が大幅に向上した。

### 2.2 ガスチャンバー

ガスチャンバーは電離ガスを封入し、放射線とガスの相互作用を利用するガス検出器の重要なコンポーネントである。正確なブラッグピークを測定するためにはガスの電離層をいかに平坦で、かつ狭い電離層を安定して保つかが重要になる。ドリフト領域が凸凹のあるカソードで覆われている場合、カソードと GEM 間の電場に不均一性が生じたり、カソードに対して垂直に入射する粒子のドリフト長さの分布に一様性がなくなったりする。その結果、付与線量に対する各 GEM 細孔の応答性にばらつきが発生し、チャンバーの応答性を悪化させることが考えられていた。そのため、これまで我々が開発を進めてきた Glass GEM 検出器は、反応一様性を保つ目的で、平坦度の高い分厚めの放射線窓兼カソードを使用していた。しかし重粒子線

治療では高エネルギー粒子を扱うため、ビームがカソード部分と衝突することで二次粒子が生成していることが考えられる。測定対象のビームの線量を正確に測定するためには、人体に由来しない二次粒子は出来るだけ少なくする必要がある。そこで本研究では先行研究で使用されていた 2 mm 厚さの放射線窓 (50  $\mu$ m 厚さ Cu 被膜の 2 mm 厚 Epoxy 板) を使ったチャンバーを改良し、1 mm 未満の Al カソード (20  $\mu$ m 厚さのアルミ蒸着フィルム) を用いたチャンバーを試作した。どちらのチャンバーにも線量の計測中は Ar/CF<sub>4</sub> が標準気圧で常時供給されており、そのガスの構成は Ar : CF<sub>4</sub> = 90 : 10 を選択している。カソードはグラウンド (0 V) に接続し、Glass GEM の両面には高電圧を印加して高い電位差を生じさせる。ドリフトギャップで発生する電離電子を GEM の細孔へと導くため、GEM の下面 (カメラ側) の電位は GEM の上面 (放射線窓側) の電位よりも高い。

### 3. 得られた結果

本研究で開発した Scintillating Glass GEM で得られた代表的な測定結果を図 1 に示す。グラフは検出器の入射面の前に水等価のポリエチレンブロックを配置することで、それぞれの体内深さの線量を再現している。Scintillating Glass GEM では CCD カメラの画像のピクセル値をプロットすることで、各深さの応答を検証している。QA に用いられているイオンチェンバーとの比較では、入射窓材の違いからピーク位置 (深さ) に差異はあるが、値はほぼ遜色のない (誤差 < 2%) 結果が得られた。フラグメントテールの線量も標準電離箱と同等の測定結果が得られるようになった。

290 MeV/u 炭素線のモノピークの測定結果 (CMOS カメラの輝度値 (Plateau との相対値) をプロット)。電離箱同等の値を示した。

また、モンテカルロ計算コードを用いて、カソード材の違いによって生じる二次粒子が与える影響の違いを検証した。図 2 に示すように改良した Glass GEM 基板によって信号に対する二次粒子の寄与が減少し、より正確な線量分布が測定可能になることが示唆される結果となった。

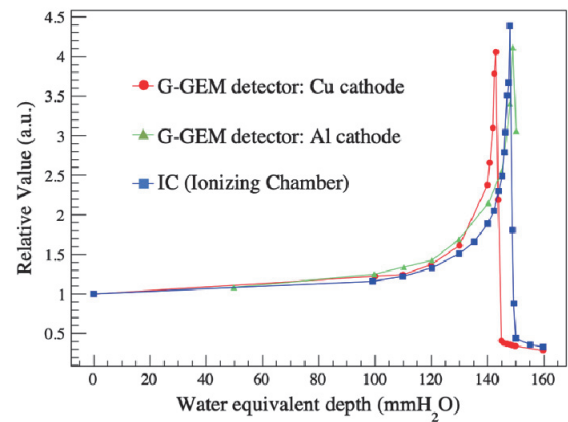


図 1. 2つのカソード材を用いた Glass GEM 検出器でのモノピーク測定結果と

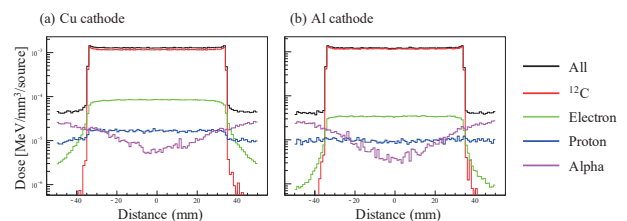


図 2. 本研究で開発した 2 種類のカソード材を用いた Glass GEM 検出器の二次粒子の影響をモンテカルロシミュレーションコード PHITS を用いて検証した結果。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

Glass GEM によって、重粒子線治療の線量測定に要求される簡便な測定法、少ない LET 依存性といった性能を満たすことが本研究によって示された。また、粒子線治療の現場で行われているスキニング法においては、SOBP ではなくモノエネルギーのピークを高速でスキャンしているため、ブラッグピークの測定が必要である。こうした目的のためにもブラッグピークを正確に再現できるような二次元線量計の開発が必要であるため、今後はガスの組成を見直して He 等のガスを用いて測定することを考えている。またカソード材が与える影響はシミュレーションでも実測定も有意な差が観察されたため、今後カソード材の材質や厚みなどの最適化に取り組む。

[1] T. Fujiwara, et al., Physica Medica, 2021  
 [2] R. Nakamura, et al., JNST, 2021

a. 産総研、 b. 放医研、 c. 東大、 d. 九大、 e. 帝京大

## 重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定

### Measurements of charged-particle-production cross sections from heavy-ion reactions (21H350)

魚住裕介<sup>a</sup>、山田瑞貴<sup>a</sup>、近藤瞭<sup>a</sup>、古田稔将<sup>a</sup>、生駒怜太<sup>a</sup>、平岡良章<sup>a</sup>、山口雄司<sup>b</sup>、  
佐波俊哉<sup>c</sup>、Zviadi Tsamalaidze<sup>d</sup>、Petr Evtoukhovitch<sup>d</sup>、古場裕介<sup>e</sup>

Y. Uozumi<sup>a</sup>, M. Yamada<sup>a</sup>, R. Kondo<sup>a</sup>, T. Furuta<sup>a</sup>, R. Ikoma<sup>a</sup>, Y. Hiraoka<sup>a</sup>, Y. Yamaguchi<sup>b</sup>,  
T. Sanami<sup>c</sup>, Z. Tsamalaidze<sup>d</sup>, P. Evtoukhovitch<sup>d</sup>, Y. Koba<sup>e</sup>

#### Abstract

Evaluations of doses to healthy tissues due to secondary charged particles in carbon-ion therapy are essential for the risk evaluation of second malignancy induction. The first purpose of this work is to obtain energy-angle double-differential cross sections (DDXs) of charged particle productions. The second is to improve accuracy of a nuclear reaction model by using the obtained DDX data. We have developed a measurement system including a vacuum chamber and counter telescopes. Experiments were carried out with a carbon-ion beam of 100 and 180 MeV/u from HIMAC, and DDXs have been determined for charged particle productions from protons to carbon on three target nuclei of <sup>12</sup>C, <sup>27</sup>Al and <sup>59</sup>Co. Measured laboratory angles were from 15 to 60 degrees.

#### 1. Purpose and background

In the carbon-ion therapy, one of the most important aspects is the associated dose imparted to healthy tissues. This unwanted dose deposition originates from secondary particles due to nuclear reactions. The secondary particles can travel large distances and deposit doses to organs located far from the primary treatment target, which could lead the late occurrence of secondary cancers. Evaluations of unwanted doses to healthy tissues are essential for the risk evaluation of second malignancy induction.

Since it is essential to provide accurate out-of-field dose calculations, high accuracy is required to a model of heavy-ion reactions. Development of an accurate model

needs energy-angle double-differential cross sections (DDXs) of charged particle productions. Although several data have been obtained by some groups, their measured angle ranges were focused within very forward angles.

Along the above context, we conduct experiments for energy-angle double-differential cross sections (DDXs) of charged particles induced by <sup>12</sup>C ion beams at NIRS-HIMAC. With the obtained data, a nuclear reaction model will be developed.

#### 2. Summary of last year

In the last year, we conducted DDX measurements for charged particles with a carbon-ion beam of 180 MeV/u from HIMAC. New detectors of Si-Si-CsI(Tl) counter telescopes were used to detect particles from Li to C ions. Light particles were detected with Si-Si-GSO(Ce)-PWO detectors. Experiments were carried out at the PH2 beam line, and we determined DDXs for productions of charged particles at two laboratory angles 20 and 40 degrees.

#### 3. Research of this year

We have started DDX measurements with the C-ion beam of the higher energies 100 and 180 MeV/u. We continued data accumulation with different targets and different measurement angles.

For the experiments, we prepared a vacuum chamber and detectors, and installed them at the PH2 beam line. Measurements of DDXs were carried out with a 180-MeV/u C- ion beam and three target nuclei of <sup>12</sup>C,

$^{27}\text{Al}$  and  $^{59}\text{Co}$ . We used two different detectors: one is the Si-Si-GSO(Ce)-PWO detectors for light ion measurements. The other is the Si-Si-CsI(Tl) counter telescopes for particles heavier than Li ions.

The photo of the experimental setup with two Si-Si-CsI(Tl) detectors is shown in Fig. 1. The chamber is of 300-mm diameter. The targets were placed at its center. Two Si-Si-CsI(Tl) detectors were located in the vacuum chamber at four laboratory angles of 15, 20, 40 and 60 degrees. Energies of emitted particles were measured by these detectors. The particle identification was made by the dE-E technique. A thin plastic scintillator detector was used to determine the number of incident C-ions at downstream of the chamber.

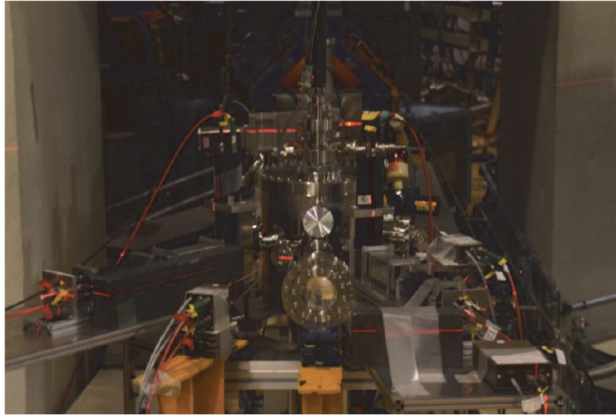


Fig. 1 Experimental setup at PH2.

We obtained DDX spectra for 100 and 180-MeV/u C induced reactions on three targets of  $^{12}\text{C}$ ,  $^{27}\text{Al}$  and  $^{59}\text{Co}$  in terms of emitted particles of 11–15 particles from protons to carbon. As an example, preliminary DDX spectra of the  $(^{12}\text{C}, ^6\text{Li} x)$  reaction at 180 MeV/u are shown in Fig. 2. In Fig. 3, isotope production cross sections are shown as a function of mass number, which are compared between three targets. These results imply weak target dependences of particle productions.

### 3. Summary

We conducted heavy ion measurements with 100- and 180-MeV/u C-ion beams. By using scintillator detectors and a vacuum chamber, we performed measurements for

charged particle production DDXs with a 100-MeV/u C beam on three targets of  $^{12}\text{C}$ ,  $^{27}\text{Al}$  and  $^{59}\text{Co}$ . DDXs were obtained for produced particles of 11 ions from protons to carbon.

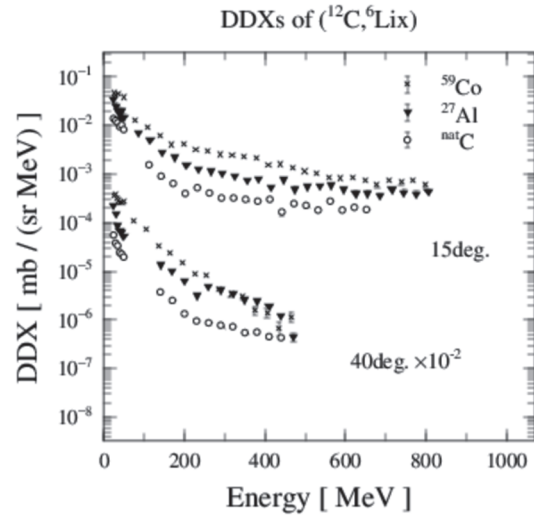


Fig. 2 Preliminary DDXs for  $(^{12}\text{C}, ^6\text{Li} x)$  reactions on  $^{12}\text{C}$ ,  $^{27}\text{Al}$  and  $^{59}\text{Co}$  targets at 180 MeV/u.

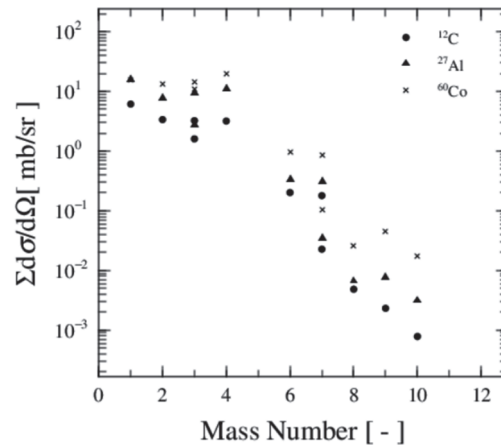


Fig. 3 Preliminary results of sum of differential cross sections of isotope productions by 180-MeV/u C.

- 
- a 九大院工
  - b 原子力機構
  - c 高エネルギー加速器研究機構
  - d ドゥブナ原子核研究所
  - e 放医研



# 蓄積型蛍光体における LET 効果の制御技術の開拓 Development of Control Technique of LET Effects in Storage Phosphors (19H356)

越水正典<sup>a</sup>、小宮基<sup>a</sup>、岡田豪<sup>b</sup>、古場裕介<sup>c</sup>、藤本裕<sup>a</sup>、浅井圭介<sup>a</sup>

M. Koshimizu<sup>a</sup>, H. Komiya<sup>a</sup>, G. Okada<sup>b</sup>, Y. Koba<sup>c</sup>, Y. Fujimoto<sup>a</sup>, K. Asai<sup>a</sup>

## Abstract

We analyzed the LET effects on the thermoluminescence (TL) properties of Eu-doped CaF<sub>2</sub> ceramics with different Eu concentrations. TL was measured after irradiations of 150 MeV/n He at 10 Gy of water equivalent quantity with different LETs using binary filters. The TL intensity decreased rapidly at 10-15 eV/nm for all samples. The LET dependence of the TL intensity was analyzed using Birks equation, which is often used for the LET dependence of scintillation light yield. The obtained Birks parameters for different Eu concentrations indicate that the LET dependence was weaker for the sample with higher Eu concentration.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線入射により、即時に、あるいは後の外部刺激により、蛍光を生じる材料（放射線誘起蛍光体）は、放射線計測に幅広く利用されている。前者はシンチレータと呼ばれ、リアルタイムでの放射線検出に用いられる。検出信号に基づいて、入射した放射線のエネルギーやタイミングの情報が得られる。一方、後者では、蛍光を誘起するための外部刺激として熱や光が用いられ、対応する材料はそれぞれ熱蛍光体および輝尽蛍光体と呼ばれる。これらは線量の計測やそのイメージングに用いられている。本研究では、これらのうち後者のものを対象とする。

これらの放射線誘起蛍光体を用いた重粒子線計測では、一般に、 $\gamma$ 線やX線の場合よりも発光量が低い。これは、重粒子線の線エネルギー付与 (LET) が高いためである。これは、単位飛跡長さあたりの付与エネルギーとして定義される。高い LET でのエネルギー付与では、電子励起状態が密に生成され、電子励起状態間の相互作用が、消光につながると考えられている。しかしながら、その相互作用の様相や消光の基礎過程については、ほぼ解明されていないと言っても過言ではない。

本研究では、LET に依存した蓄積型蛍光体の応答特性を、この相互作用が生じる機構やそのタイミング、あるいは電子励起状態の挙動を、多様な材料を対象として調査し、最終的には材料物性と関連づけて解明することを目的とする。

## 2. 昨年度までに得られている結果

Tb, Dy, あるいは Ce 添加 CaO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ガラスについては、LET にあまり依存しない熱蛍光グローカーブが得られた。ガラスのようなランダムネットワークにおける電子や正孔の捕獲においては、その構造のランダムさ故に、異なる LET における捕獲サイトの違いについてはそれほど生じないことが明らかとなったと考えている。また、応用の側面からは、この特性を利用し、<sup>10</sup>B(n,  $\alpha$ )<sup>7</sup>Li 核反応を用いた中性子計測も可能であると着想し、中性子計測用熱蛍光体開発に実際に成功した。

また、カルシウムホウ酸塩系については、Dy 添加試料においては、160 MeV のプロトン、核子当たり 150 MeV のヘリウム、および核子当たり 135 MeV の炭素を、バイナリーフィルターを用いて LET を変化させて照射後、熱蛍光グローカーブを観測したところ、グローカーブ形状には変化はなく、高 LET で熱蛍光強度がやや低下した。これを、後述する Birks 式を用いて解析したところ、LET 依存性は、Dy 濃度が高いほど緩やかであった。

## 3. 今年度の研究内容

照射対象物

- 異なる濃度で Eu 添加を添加した CaF<sub>2</sub> セラミックス

- 異なる濃度で Dy, Tb, あるいは Ce を添加した Ca<sub>2</sub>B<sub>2</sub>O<sub>5</sub> セラミックス

照射ビームの種類 : 160 MeV H, 150 MeV/n He, 135 MeV/n C

測定 : 熱蛍光グローカーブ

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

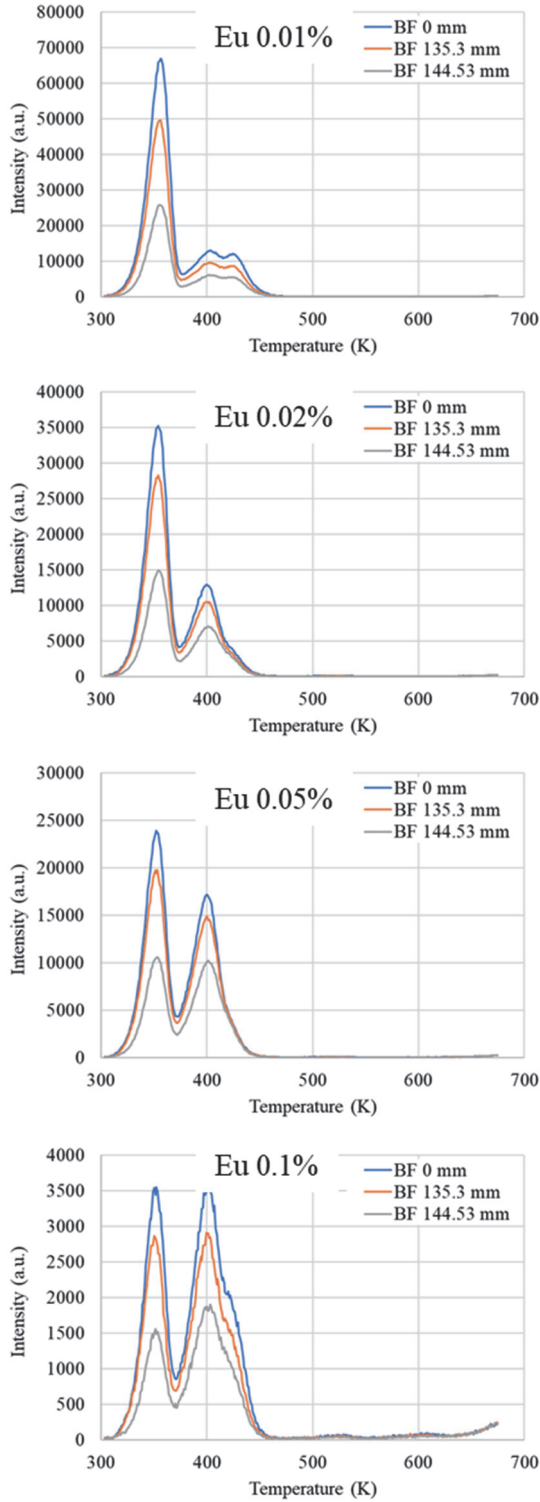


図1 Heを照射した際の異なる濃度でEuを添加したCaF<sub>2</sub>の熱蛍光グローカーブ

複数のグローピークを呈するCaF<sub>2</sub>では非常に複雑なLET依存性が観測された。図1に、Heを照射した際の、異なる濃度でEuを添加したCaF<sub>2</sub>の熱蛍

光グローカーブを示す。350℃付近と400℃付近に二つのグローカーブが観測された。同一のLETの場合、Eu濃度が高いほど高温側のピークの相対強度が高くなった。ピークごとの強度のLET依存性は少し異なり、高温側のピークでややLET依存性が緩やかであった。

より定量的に解析するため、熱蛍光強度のLET依存性について、シンチレータの場合によく用いられる Birks の式

$$\frac{dL}{dx} = L_0 \frac{\frac{dE}{dx}}{1 + kB \frac{dE}{dx}}$$

を用いて解析した。ここで  $dE/dx$  が LET であり、 $kB$  が LET 依存性を表す物性定数である。

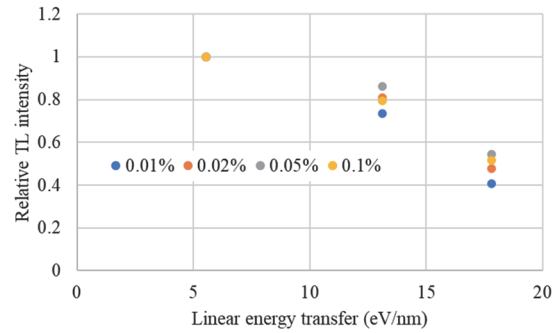


図2 異なる濃度でEuを添加したCaF<sub>2</sub>の熱蛍光強度のLET依存性

異なる濃度でEuを添加したCaF<sub>2</sub>の熱蛍光強度のLET依存性を図2に示す。このLET依存性を Birks の式でフィッティングして得られた  $kB$  の値は、Eu 添加濃度として 0.01、0.02、0.05、および 0.1% の試料についてそれぞれ 0.15、0.095、0.067、および 0.086 nm/eV となった。これらの値から、高いEu濃度でより消光の寄与が小さくなるという、Dy 添加 Ca<sub>2</sub>B<sub>2</sub>O<sub>5</sub> と同様の傾向が観測された。

a: 東北大院工、b: 金沢工大、c: 放医研

a: Tohoku Univ., b: KIT, c: NIRS

## Molecular studies of damages on biomolecules under irradiation by accelerated ions (19H358)

Q. Raffy<sup>a</sup>, S. Kodaira<sup>b</sup>, T. Kusumoto<sup>b</sup>, R. Barillon<sup>a</sup>, T. Yamauchi<sup>c</sup>

a) Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC), 23 rue du Loess, BP 28, 67037 Strasbourg Cedex 2, France

b) National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Inage, Chiba 263-8555, Japan

c) Faculty of Maritime Sciences, Kobe University, 5-1-1 Fukaeminami-machi, Kobe 658-0022, Japan

**Abstract:** This report summarizes the results obtained during the last year of 19H358 research project, 2021-22. Results obtained with new probes for the quantification of HO<sup>•</sup> and e<sup>-</sup><sub>aq</sub> are presented. Radiolysis of aspartame with ions and Low-LET particles has shown similar mechanisms for phenylalanine radiolysis in a peptide as for the single amino-acid.

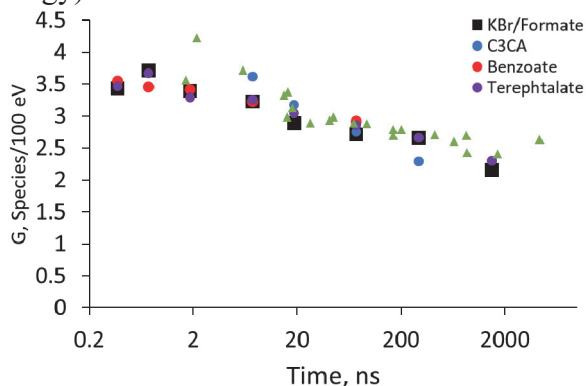
### Introduction

We summarize here the results obtained in the last period of the proposal 19H358. During that period, the pandemic did not allow French team to come to HIMAC, and some beam time had to be cancelled. Some of these results were also presented in the closing Himac report for proposal 19H358, submitted in November 2021.

The background of this proposal is the study of biomolecule radiolysis by ions, at the molecular scale. Yields of water radiolysis species, especially hydroxyl radical HO<sup>•</sup> are measured, as they are the cause of damages to biomolecules under irradiation, by indirect effect. Radiolysis of amino-acids and a small peptide was also studied.

### Results and discussion

**Water radiolysis:** Hydroxyl radical HO<sup>•</sup> is the most potent species for biomolecule damage in aerated conditions. Therefore, we have devoted much effort to determine its yield under various ion irradiation conditions (ion kind and energy).



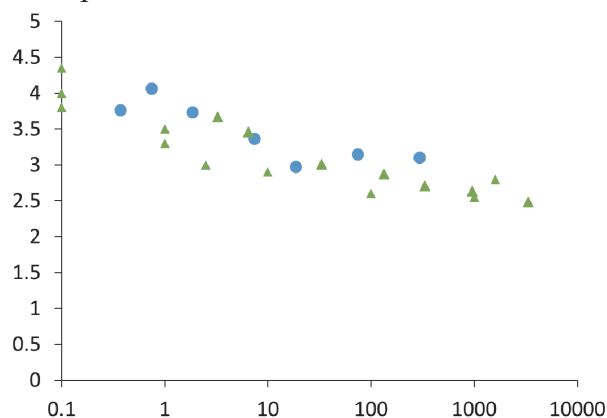
**Figure 1** Reconstruction of the kinetics of G(HO<sup>•</sup>) under gamma rays or X-Rays with various probes. Green triangles: results from several sources in the literature obtained with probes

We have used several chemical probes for its quantification: 3-Carboxylic acid coumarin, KBr and formate solutions, benzoate and more recently sodium terephthalate, that all gave identical results for gamma rays or 6 MeV X-Rays, with very good agreement with literature (Figure 1).

Dose-rate effects on HO<sup>•</sup> radical were also studied with accelerated electrons, and very consistent results were obtained between the two probes 3CAC and KBr/formate, showing a clear dose-rate effect between 1 and 100 Gy/s. These results will be of great interest for comparison to similar experiments with various ions.

One of our goal is also to provide experimental data on water radiolysis that will be useful for simulations. Simulation codes, such as Geant4-DNA, need precise experimental data to improve accuracy of their simulations. To propose data that will give strong constraints to simulation codes, and to better understand the mechanisms of radiolysis of biomolecules, we want to measure in the very same conditions as HO<sup>•</sup> the yields of other water radiolysis species, aqueous electron e<sup>-</sup><sub>aq</sub> and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

All the methods used to measure e<sup>-</sup><sub>aq</sub> with chemical probes proceed under inert atmosphere, which make measurements



**Figure 2** Reconstruction of the kinetics of G(e<sup>-</sup><sub>aq</sub>) 6 MeV X-Rays with specific probes. Green triangles: results from several sources in the literature obtained with other probes under argon.

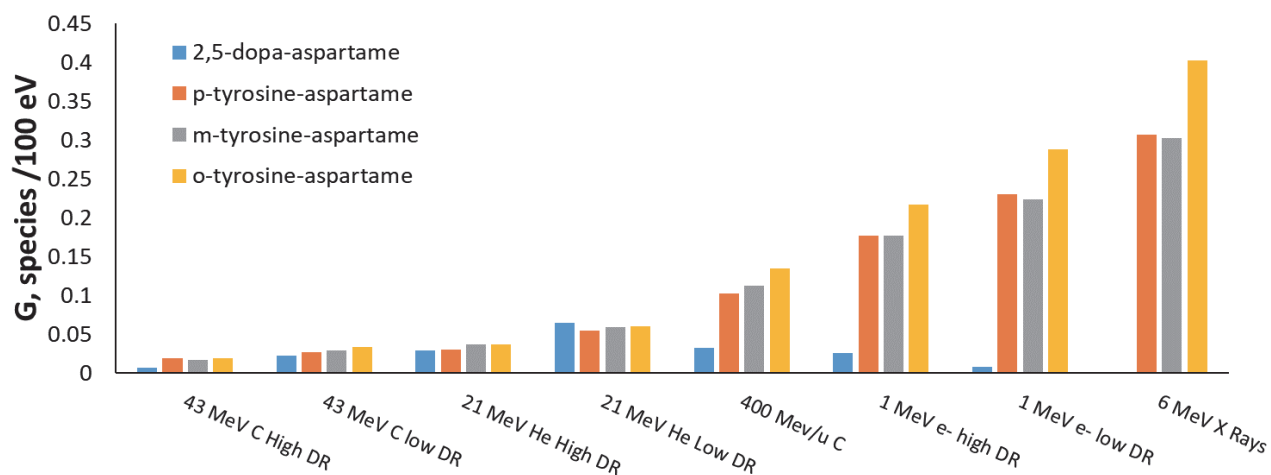
delicate, and first results with low energy ions at Himac did not give satisfactory results. We have recently developed an original method of measurement under aerated conditions. This allowed reconstruction of the kinetics of  $e^-_{aq}$  from sub nanosecond to hundreds of nanoseconds under irradiation with 6 MeV X-Rays (Figure 2). In the next period, this method will be tested with Himac ions.

### **Radiolysis of amino acids and peptides:**

In previous studies, we had shown that radiolysis of single amino acid phenylalanine with accelerated ions led to formation of two products in especially high quantities with ions compared to low LET radiation (gamma, electrons): 2,5-DOPA and dimers.

agreement with the increase of  $HO^\bullet$  with lower LET, due to lower radical-radical recombination. As for the single amino-acid phenylalanine, 2,5-dihydroxyphenylalanine (DOPA) was observed with ion irradiation, and not with low-LET particles, except for electrons at high dose-rate. This shows that the radiolysis mechanisms remain very similar when phenylalanine is included in a peptide.

We can also observe a decrease of most radiolysis products with dose-rate, which is in agreement with a decrease of  $HO^\bullet$  yields at higher dose-rate, due to increased radical-radical recombination. Further determination of  $HO^\bullet$  yields with dose-rate will be conducted to test this hypothesis.



**Figure 3.** Yields measured under irradiation for the main radiolysis products of aspartame, a small dipeptide containing phenylalanine. p-, m-, o- tyrosine aspartame isomers are products of mono-hydroxylation, and 2,5-Dihydroxy phenylalanine (2,5-DOPA) aspartame is a product of di-hydroxylation.

In proteins, amino acids are linked through peptide bond, and therefore their properties will differ. In order to get closer to the structure of a protein, we studied the radiolysis of aspartame, a small dipeptide containing one phenylalanine and an aspartic acid. The radiolysis of aspartame by ions was studied with medium energy carbon and helium ions at various dose rates (DR), and 400 MeV/u carbon ions. It was also studied under 1 MeV electrons and 6 MeV X-rays for comparison. Figure 3 shows the yields of the main radiolysis products measured with these particles. As can be observed, the yields of the mono-hydroxylation products (p-, m-, o-tyrosine aspartame isomers) increase with decreasing LET of the particles. This is in

### **Conclusion and prospective:**

During this last year, despite the pandemic that prevented the French team to come to Japan, the ongoing project on water and biomolecule radiolysis under ions could progress. We now have tested probes to measure  $e^-_{aq}$  kinetics, and the radiolysis of aspartame allowed demonstrating that mechanisms observed with single amino-acid phenylalanine remain similar in a small peptide.

Promising first results were obtained on dose-rate effects, which we want now to study much further in the next proposal.



# Annual Report for FY2021 (April 2021 - March 2022)

## Czech Payload for the BION M2 satellite (20H377)

O. Ploc<sup>a</sup>, M. Kákona<sup>a,b</sup>, I. Ambrožová<sup>a</sup>, M. Sommer<sup>a,b</sup>, J. Šlegl<sup>a,b</sup>, M. Lužová<sup>a,b</sup>,  
S. Kodaira<sup>c</sup>

### Abstract

The upgraded project called “Czech Payload for the BION M2 satellite” was agreed to continue from FY2020 to FY2022. However, due to the recent war in Ukraine, it became clear that the device will not fly on the Russian satellite BION M2 for political reasons. We anyway continue in the development and testing of the dosimetry payload because it will be offered to other space missions, e.g. similar device was introduced in two new Czech space missions funded by ESA in which we participate: 1. LVICE2 dedicated for research of deep space radiation field on the lunar orbit and 2. SOVA at LEO for detection of gravitational waves.

The exposures of our instrumentation to heavy-ion beams at HIMAC are essential for development of the new dosimetry methods and for significant improvement of the existing dosimetry methods for better radiation protection in space.

### 1. Introduction

Our main goal was to measure the time-resolved LET spectra, absorbed dose, dose equivalent rates received during the BION M-2 recoverable satellite mission to support the on-board biological experiments. Since the new planned missions by ESA are not recoverable, the passive detectors like CR39 in our experiments at HIMAC play role of well-established dosimetry method to evaluate dose equivalent and LET spectra used for intercomparison. Advantage of the newly developed dosimetry instrument is that the dosimetry quantities are evaluated with higher accuracy and have lower power consumption so they are promising also for their use in other space missions at low Earth orbit and deep space.

In FY2021, we had only one experiment at HIMAC due to COVID-19 pandemic. The experiment took place in June 2021.

### 2. HIMAC Beams used in FY2021

C 400 MeV/u BIO room 2021-06-11

H 160 MeV BIO room 2021-06-12

### 3. Materials and methods

We intend to develop a novel space dosimetry system which improves dosimetry characterization including heavy ions and neutrons for outer space applications. The system measures particle discrimination, time-resolved LET spectra, absorbed dose, and dose equivalent rates received. In our previous HIMAC projects, we successfully tested individual active detector types like pixel detectors (Timepixes, Spacepix, silicon strips), semiconductor PIN diode detectors, inorganic crystal as gamma spectrometer, and plastic scintillator combined with

the silicon strip detectors (CTED). Some of these detectors were also successfully flown in space at LEO (ISS and SOCRAT-R mission). The idea was to take an advantage from acquired knowledge and experiences in our previous experiments at HIMAC and in space, and to design an extended dosimetry system capable of detecting dosimetry quantities mentioned above.

The dosimetry system is composed of several different detector technologies. Most of them were individually tested at HIMAC in previous experiments.

CTED is an original idea for measurement LET spectra in tissue equivalent material and it will be developed consisting of a tissue equivalent detector (plastic scintillator), CR-39 plastic nuclear track detector (PNTD), and silicon strip detectors arranged in a sandwich configuration.

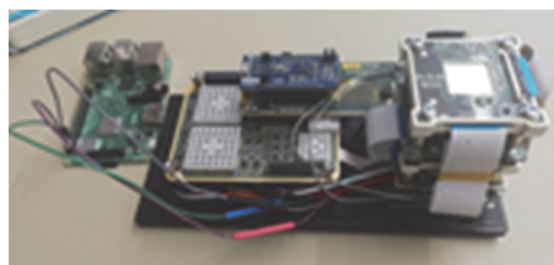


Fig. 1 CTED developed with significant contribution of HIMAC project H377

A second detector called SpacePix2 Telescope is composed of four SpacePix2 chip layers in telescopic configuration. It is focused on measurement of LET spectra in silicon from heavy ions.

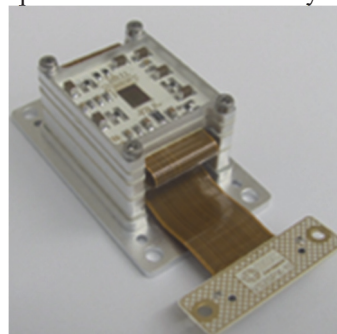


Fig. 2 Electron and proton monitor based on SpacePix2 technology tested at HIMAC

An independent Si-diode detector (SpaceDOS) is included to measure contribution to total absorbed dose in silicon from energetic electrons, photons ( $x/\gamma$ ), and high energy protons and heavier ions up to 30 keV/ $\mu\text{m}$ .

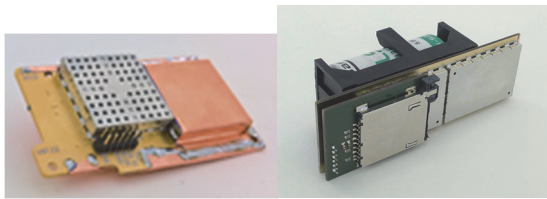


Fig. 3 Two versions of SpaceDOS system based on PIN diode developed at NPI and tested at HIMAC. It was launched at the ISS and the Socrat-R satellite.

#### 4. Preliminary results in FY2021

##### 4.1. PIN diode detectors

SpaceDos is an open source PIN diode detector developed at the Nuclear Physics Institute of the CAS, Czechia, and thanks also to HIMAC experiments, two versions of SpaceDos were successfully launched at two space missions: cubesat SOCRAT-R and ISS. It was tested and calibrated for energy and angular dependency.

Angles used were: 0°, 45°, 60°, 70°, 75°, 80° / 3 V; 0°, 60°, 70° / 10 V. We observed cosine dependence as was expected (Fig. 4 shows just preliminary data) and independence of the integral of pulse to the bias voltage. This observation supports our theory about the independence of thickness of the depleted region on bias voltage for the PIN diode.

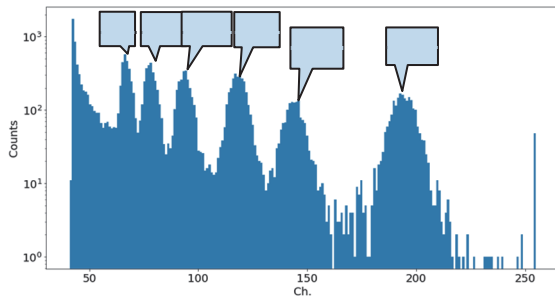


Fig. 4 Histogram of deposited energy (presented as a channel number) depending on irradiation angle.

##### 4.2. Pixel detectors

Two types of pixel detectors, Timepix and Spacepix, were used in our experiments. An example of results obtained thanks to HIMAC is demonstrated in Fig. 6. The work deals with the application of Timepix detectors for determination of dosimetric quantities in mixed radiation fields in space and related problems. This year, the progress was in the advanced calibration of Timepix detectors in the saturation area.

Linear response of the Timepix detector is expected up to deposited energy of about 750 keV per pixel. In the energy region above this value up to approximately 1700 keV, the advanced wide-range per-pixel calibration was developed and verified by HIMAC measurements. The results were presented at a scientific conference in 2019 and a related paper was published in NIMA (Sommer et al 2021).

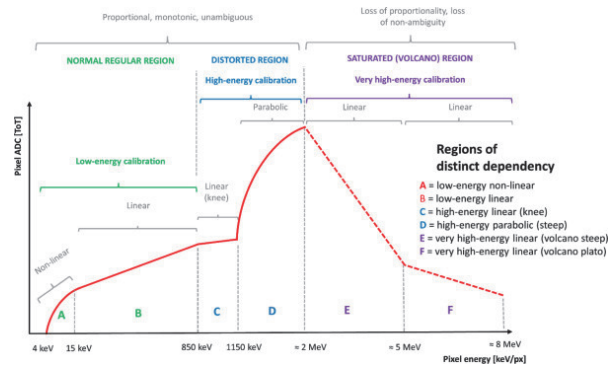


Fig. 5 Wide range per-pixel calibration.

##### 4.3 CTED Compact Tissue-Equivalent Detector

A new type of LET spectrometer was developed for dosimetry applications in space. One part of this hybrid instrument is a plastic scintillator. Specifically, the pulse shape discrimination technique (PSD) and energy quenching was studied using the HIMAC beams.

This year, we focused on the second part of CTED - the stripe detectors in the telescopic configuration. Their function is as the x-y coordinate discriminator of the incoming particles. The HIMAC beams were used for testing the angular sensitivity. Analysis was performed and a new angle calculation method was developed, see Fig. 7.

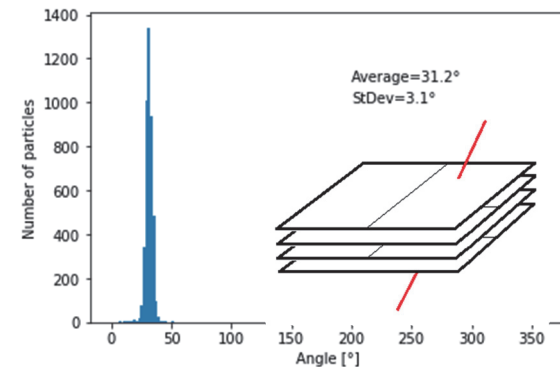


Fig. 8 Example of angle measurements with stripe detectors at HIMAC in June 2021 - nominal angle was 30°.

#### 4. Conclusions

The main expected result is that a new concept of a complex dosimetry system for extreme radiation environments in cislunar space will be developed. LET measurements will be performed directly in tissue-equivalent material newly proposed via the CTED detection system and will be experimentally confirmed in heavy ion beams which is the only way to test it. The detection system is designed for space where heavy ions play an important role in human exposure. We have to investigate interaction of well-defined ions with solid state sensors of the newly proposed detection system. Studying the interaction of heavy ions with particular sensors and with whole novel detector assembly is mandatory. Performing such experiments can help us understand the interaction of detectors in more complex fields such as the radiation field on board spacecraft. Our

previous measurements give a clue to understanding detectors consisting basically from semiconductor silicon sensors. Studying a complex hybrid detector composed of plastic and silicon parts is the next step.

Obtained results have direct implication to further design of space devices and have overlap to other branches of science, namely biological and medical research.

### Acknowledgment

The work was supported by HIMAC project H377 and by the EU Operational Program Research, Development, and Education CRREAT (CZ.02.1.01/0.0/0.0/15\_003/0000481).

---

<sup>a</sup>Nuclear Physics Institute of the CAS, Czechia,  
<sup>b</sup>Faculty of Nuclear Sciences CTU in Prague, Czechia, <sup>c</sup>National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

Study of the Reaction Mechanism of Fragmentation at Intermediate Energies

(21H380)

百田佐多生<sup>a</sup>, 奥村寛之<sup>a</sup>, 大坪隆<sup>b</sup>, 北川敦志<sup>c</sup>, 佐藤真二<sup>c</sup>

S. Momota<sup>a</sup>, H. Okumura<sup>a</sup>, T. Ohtsubo<sup>b</sup>, A. Kitagawa<sup>c</sup>, S. Sato<sup>c</sup>

Abstract

In order to study the reaction mechanism and the potential acting through a fragmentation process at intermediate energies, the transverse momentum ( $P_T$ ) distribution of reaction products was measured by using a secondary beam course, SB2, at HIMAC.

This year,  $P_T$  distribution of fragments, produced through one-proton removal reaction with  $^{40}\text{Ar}$  beam and targets (C, Nb, Tb, and Au) at  $E=200$  MeV/nucleon, has been observed as its angular distribution. A deflection angle was obtained by analyzing angular distributions observed at  $E = 100, 200,$  and  $290$  MeV/nucleon. The trajectory calculation has been carried out to evaluate the deflection angle by considering the Coulomb- and nuclear-potential acting between the projectile and target nuclei. Deflection angle obtained from measurements, which changes according to target and projectile energy, was reproduced by calculated results, successfully.

1. 研究の目的とバックグラウンド

入射核破砕過程は、100 MeV/核子以上のエネルギー領域で重イオン衝突によって起こる直接反応過程である。生成物である破砕片の運動量分布は、この反応過程や関与する相互作用の解明に有用な測定量の1つである。1 GeV/核子以上での運動量分布をよく説明する単純な核子剥ぎ取りモデル[1]は、500 MeV/核子以下の中間エネルギー領域では測定結果からのずれが生じた。このずれは、高エネルギーで寄与の小さい原子核間の相互作用や直接反応以外の反応過程の影響であろうと考えられてきた。しかし、その系統的な研究は限定的なものであった。特に横運動量( $P_T$ )分布に対応する角度分布については、系統的な実験研究が少ない状況であった。

我々は、理研や量研機構で中間エネルギー領域で生成される破砕片の運動量分布を系統的に測定してきた。95 MeV/核子の Ar ビームから生成した破砕片の  $P_T$  分布の分布幅が、破砕片速度に対応して変化することを見いだした。微視的反應模型に基づくモデル計算を用い、この速度依存性が反應の衝突係数によって説明できることを示した[2]。また、課題

P178 では、290 MeV/核子の Ar および Kr ビームから生成される破砕片の  $P_T$  分布を測定し、破砕片の偏向現象を観測した[3]。測定結果から得た偏向角度は標的依存性を有し、破砕反応に関与するクーロンおよび核ポテンシャルが偏向現象を決定する重要な要因であることを示した。エネルギー依存性を持つ核ポテンシャルは、特に中間エネルギー領域で引力的から斥力的へと興味深い変化を見せる。このような振る舞いは、古本氏らによる表式[4]で表現されたが、その実験的検証は不備な状態であった。

本課題では、中間エネルギーで生成される破砕片の角度分布を測定し、その系統的振る舞いから反応機構や重イオン間の核ポテンシャルのエネルギー依存性を解明することを目的とする。このために、測定結果を反応機構に基づくモデル計算と比較する。測定から得た知見に基づいて運動量分布予測の信頼性を高め、核データの分野への貢献も目指す。

2. 昨年度までに得られている結果

100 MeV/核子の C および Ar ビームから 1 核子除去反応で生成される破砕片の角度分布を、複数の標的に測定した。C ビームでは、重い標的でも破砕片の角度分布に大きな変化が観測されなかった。Ar ビームでは、標的によって  $^{39}\text{Cl}$  の角度分布に大きな変化が観測された(図 1)。この反応系による偏向現象の違いが、入射核-標的核間にはたらくポテンシャルの競合効果で理解できるのではないかと考えた。

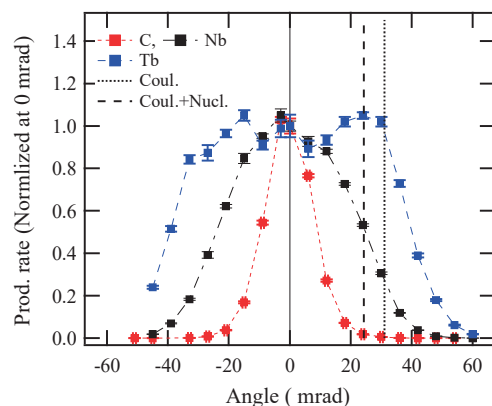


図 1 290 MeV/核子で測定した  $^{39}\text{Cl}$  の角度分布  
図中の点線・破線は、Ar ビームと Au 標的間のポテンシャルを用いて予想した  $^{39}\text{Cl}$  の偏向角度を表す。



またこの結果は、1核子除去反応で生成される破砕片の偏向角度は、文献[4]等で提案されている核ポテンシャルを検証する指標となりうることを示唆している

### 3. 今年度の研究内容

今年度は、前回(2019年)より高エネルギーである200 MeV/核子の Ar ビームから生成される  $^{39}\text{Cl}$  の角度分布を、4種類の標的(C, Nb, Tb, Au)を用いて-42~48 mrad の範囲で測定した。角度分布測定は、 $^{39}\text{Cl}$  の運動量分布中心に対して高運動量側と低運動量側で実施した。測定した角度分布を解析し、 $^{39}\text{Cl}$  の偏向角度を決定した。入射核-標的核間のポテンシャルを用いて単純な軌道計算を実施し、偏向角度を予想した。予想した偏向角度を測定で得られた結果と比較した。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

今年の測定結果から  $^{39}\text{Cl}$  の角度分布(図2)を求めた。100 MeV/核子の時と同様に、標的核の質量数( $A_T$ )とともに角度分布が広がり、特に Tb と Au 標的では軌道偏向に応じて正・負の角度に分離したピークを持つ分布を観測した。

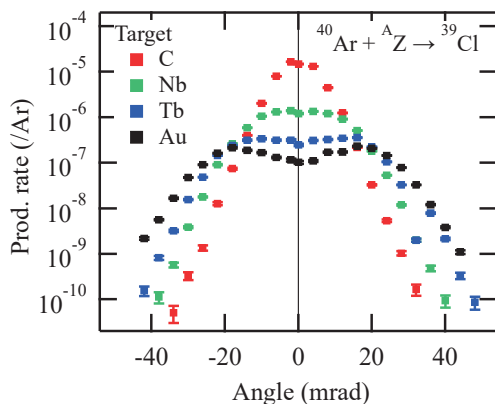


図2 200 MeV/核子で測定した  $^{39}\text{Cl}$  の角度分布  
いずれも低運動量側で測定した角度分布である。

100 および 200 MeV/核子で得た角度分布を、2つの正規分布を重ね合わせた分布関数で解析した(図3)。解析結果から、 $^{39}\text{Cl}$  の偏向角度( $\theta_x$ )を決定した。P178 では、290 MeV/核子で  $^{39}\text{Cl}$  の角度分布を測定しており、今回と同様の手法で  $\theta_x$  を決定した。

$^{39}\text{Cl}$  の偏向角度を反応モデルに基づいて予想するため、この破砕反応を特定の衝突係数を持つ表面反応と考え、古典的な軌道計算を実施した。偏向の原因となる相互作用として、クーロンポテンシャルとエネルギー依存性を持つ核ポテンシャル[4]を用いた。軌道計算から予想した偏向角度は、図4のよう

に測定結果から得た偏向角度を良く再現した。

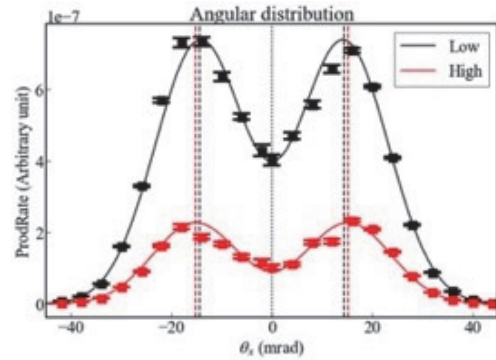


図3 200 MeV/核子で測定した  $^{39}\text{Cl}$  の角度分布の解析  
実線は Au 標的で観測した角度分布を解析した結果で、  
点線は解析結果から決定した偏向角度を示す。

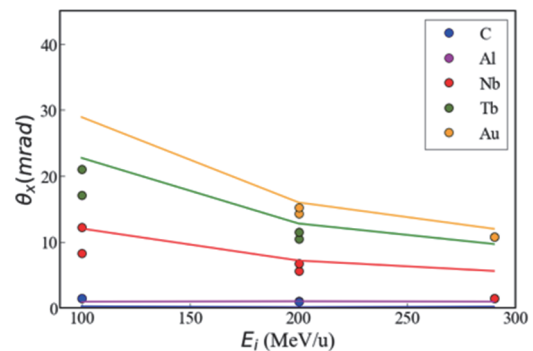


図4 測定及び軌道計算から求めた  $^{39}\text{Cl}$  の偏向角度  
図中の実線は、軌道計算から予想した偏向角度を示す。

### References

- [1] A.S. Goldhaber, Phys. Lett., 53B (1974) 306-308.
- [2] S. Momota *et al.*, Physical Review C, 92 (2015) 024608.
- [3] S. Momota, M. Kanazawa, A. Kitagawa, S. Sato, Nuclear Physics A, 958 (2017) 219-233.
- [4] T. Furumoto *et al.*, Phys. Rev. C 85 (2012) 044607

a 高知工科大学 環境理工学群

b 新潟大学 自然科学研究科

c 量研機構

レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギー spektrometa の開発  
Development of the energy spectrometer for characterization of laser-accelerated ions  
(20H387)

福田祐仁<sup>a</sup>, 金崎真聡<sup>b</sup>, 浅井孝文<sup>b</sup>, 北川暢子<sup>c</sup>, 森島邦博<sup>c</sup>, 小平聡<sup>d</sup>, 南卓海<sup>e</sup>, 岩崎滉<sup>e</sup>,  
田口智也<sup>e</sup>, 小田和昌<sup>e</sup>, 鈴木蒼一郎<sup>e</sup>, 安部勇輝<sup>e</sup>, 時安敦史<sup>f</sup>, 郡英輝<sup>g</sup>, 蔵満康浩<sup>e</sup>  
Y. Fukuda<sup>a</sup>, M. Kanasaki<sup>b</sup>, T. Asai<sup>b</sup>, N. Kitagawa<sup>c</sup>, K. Morishima<sup>c</sup>, S. Kodaira<sup>d</sup>, T. Minami<sup>e</sup>,  
H. Iwasaki<sup>e</sup>, T. Taguchi<sup>e</sup>, K. Oda<sup>e</sup>, S. Suzuki<sup>e</sup>, Y. Abe<sup>e</sup>, A. Tokiyasu<sup>f</sup>, H. Kohri<sup>g</sup>, Y. Kuramitsu<sup>e</sup>

### Abstract

Two different new concepts in GeV-scale ion spectroscopy have been investigated using sub-GeV class proton, carbon ion, oxygen ion, and boron ion beams from HIMAC. A multi-stage scintillator-based particle counters showed a perspective on real-time measurements of GeV-scale ions, as well as the capability of separating ions by energy and mass based on time-of-flight and dosimetry methods. In addition, multilayered range filters based on emulsion cloud chambers (ECC) have demonstrated the ability to record full traces of protons and visualize their deflections due to multiple Coulomb scattering, that allowed to estimate sub-GeV scale proton energy with less than 11 % uncertainty. These diagnostic concepts would be essential for better understanding of GeV-scale ion acceleration mechanisms with high-power lasers such as J-KAREN-P, that could contribute for the development of all-optical next-generation particle accelerators.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々の研究チームで独自に開発したマイクロメートルオーダー水素クラスターターゲット, 及び, ナノメートルオーダーグラフェンターゲットを用いたレーザーイオン加速では, 高純度なサブ GeV 級のプロトン, 及び, 炭素線が発生することが理論・シミュレーション研究によって示唆されている. 実験では, 発生するイオンのエネルギースペクトルや空間分布を評価することが最重要課題であるが, X 線や電子線が同時発生するレーザーイオン加速実験では, イオン計測に適用可能な検出器に限られる.

本研究では, レーザー加速イオンのエネルギースペクトルや空間分布等の特性を明らかにすることを目的とし, ①リアルタイム性を特徴とするプラスチックシンチレータ, 及び, ②コンパクトさを特徴とする原子核乾板, を用いたサブ GeV 級のイオン計測体系の開発を行う. なお, 本研究では, 100 MeV 以上の陽子線及び重イオンに対して ±10 % 程度のエネルギー分解能を持つ測定系の構築を目指している.

### 2. 昨年度までに得られている結果

これまでに我々は, レーザー加速陽子線検出器開発の第一フェーズとして, エッチング型の固体飛跡検出器である CR-39 と適切な減速材 (polytetrafluoroethylene) を交互に重ねたスタック型エネルギー spektrometa の開発を行った [1]. CR-39 は, レーザー駆動イオン加速実験においてイオンと同時に発生する電子線や X 線に感度を示さないという特性を有する. HIMAC にて, 100, 160, 230 MeV の陽子線を照射した結果, レーザー加速イオン検出器として十分な分解能を有していることが明らかとなり, 開発に成功した [2]. さらに, 炭素イオンの検出に関連し, ターゲット表面に不純物として付着している水に由来する酸素イオンの検出割合を確認するため, 感度の異なる固体飛跡検出器であるポリカーボネート (PC) とポリエチレンテレフタレート (PET) を用いた炭素・酸素イオンの弁別計測手法の開発にも成功した [3].

第二フェーズとして, コンパクトさを追求した新たな計測手法として, 同じくエッチング型の原子核乾板と散乱体を交互に重ねた Emulsion Cloud Chamber (ECC) 内での多重クーロン散乱 (MCS = Multiple Coulomb Scattering) 量から, サブ GeV 領域のイオンのエネルギーを計測するコンパクトな検出器体系の開発にも成功した [4, 5].

レーザー加速陽子線検出器開発の第三フェーズとして, 2020 年度から, リアルタイム性を追求した新たな計測手法として, 核物理実験で用いられているプラスチックシンチレータを用いたサブ GeV からマルチ GeV 領域の多種混合イオンの特性評価が可能な新たなエネルギー spektrometa の開発をおこなっている. この計測は単一粒子計数法を基本原理としており, 図 1(a) のように, ビーム軸上に配置された 3 台のシンチレーション検出器を用いて飛行時間計測と線量測定を同時に行う. これにより得られた粒子 1 つ 1 つの速度およびエネルギーから粒子の核種を特定し, 核種毎にエネルギー分析を行うことが出来る. 計測の秘訣は, 個々のシンチレータの素材と

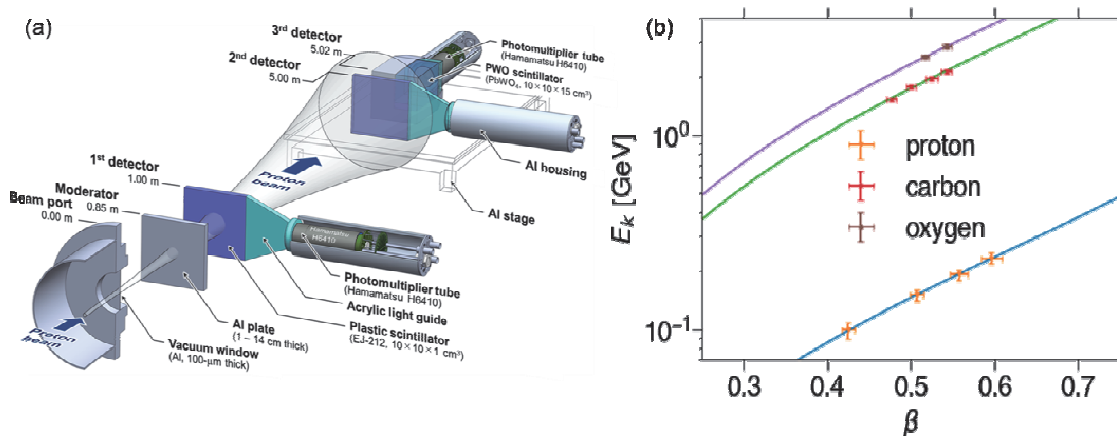


図 1 (a) シンチレータを用いた高エネルギー複合イオンのリアルタイム計測器の設計概念, (b) HIMAC で得られた陽子線の速度およびエネルギーの測定結果。ホウ素の結果についてはデータ解析中。

サイズにあり, それに本研究チームの独自性がある. 2020 年までに実施した HIMAC 実験により, 陽子線を用いることで, この計測系の原理検証実験を完了した[6]

### 3. 今年度の研究内容

#### ① シンチレータを用いたイオン計測器開発

今年度 (2021 年度) の実験では, 物理汎用照射室 PH1 において, これまでの陽子線に加え, 炭素, 酸素, ホウ素の 3 核種について, 180, 430 MeV ( $\sim 10^4$  protons/cm<sup>2</sup>)イオンビームを照射し, の測定系のエネルギー較正を完了した。

#### ② 原子核乾板を用いたイオン検出器開発

GeV を超える領域を扱う素粒子実験では, ECC 内での MCS を利用したエネルギー計測手法が報告されている。しかし, ECC 内での粒子のエネルギー減衰を無視しているため, 本研究で対象とするサブ GeV 級陽子線計測には適用することができず, 新たな陽子線エネルギー推定手法の開発が必要となる。今年度 (2021 年度) の実験では, この問題点を解決するための実験を行った。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

#### ① シンチレータを用いたイオン計測器開発

実験の結果, 粒子速度 ( $v$ ) 及びエネルギー ( $E$ ) の測定誤差はそれぞれ  $\Delta v = \pm 1 \%$  ( $\sigma$ ),  $\Delta E = \pm 6 \%$  ( $\sigma$ )程度であり, それらの相関関係 ( $v$ - $E$  曲線) から上記の核種の弁別が十分可能であることが示された (図 1 (b)). レーザーイオン加速の研究において, サブ GeV 級のイオンに焦点を当てたりリアルタイム計測の概念は世界でもまだ検討されておらず, 本研究の成果はその先駆けとなるものである。特に, レーザーは陽子

を含む様々な核種を複合的に加速するため, 核種弁別機能をもつ計測手法は極めて重要であり, 本研究チームの開発する計測手法がレーザーイオン加速の研究に有益であることが HIMAC での照射実験を通して実証された。

#### ② 原子核乾板を用いたイオン検出器開発

2021 年 6 月の実験では, 原理検証実験の結果 [5]を用いて設計した ECC の性能を評価するべく, 実際に上記の厚さ 500  $\mu$ m のタングステン を 25 枚使用した ECC 検出器システムを作成し, 160, 230 MeV の陽子線を照射した。飛跡解析については, 名古屋大学理学研究科基本粒子研究室の Hyper Track Selector を使用予定であったが, 2021 年夏から秋にかけて装置が故障し解析作業は進んでいなかったが, 最近復旧したため, 飛跡の読み取りを再開し, 解析を進めている。

### 参考文献

- [1] M. Kanasaki et al., Progress in Ultrafast Intense Laser Science XV, (2020) 133 - 147.
- [2] M. Kanasaki et al., High Energy Density Phys. **37** (2020) 100852.
- [3] T. Hihara et al., Sci. Rep. **11**, (2021) 16283.
- [4] T. Asai et al., High Energy Density Phys. **32** (2019) 44.
- [5] T. Asai et al., submitted to Sci. Rep. (2021).
- [6] Y. Abe et al., submitted to Rev. Sci. Instrum. (2021).

<sup>a</sup>QST 関西研・光量子科学研究部, <sup>b</sup>神戸大院・海事, <sup>c</sup>名古屋大院・理, <sup>d</sup>QST 放医研計測・線量評価部, <sup>e</sup>大阪大院・工, <sup>f</sup>東北大・電子光物理学研, <sup>g</sup>大阪大・核物研



宇宙 X 線観測用 X 線検出器の放射線耐性の評価  
Evaluation for the radiation resistance of X-ray detector in space use  
(21H397)

幸村孝由<sup>a</sup>、萩野浩一<sup>a</sup>、北島正隼<sup>a</sup>、角町駿<sup>a</sup>、土居俊輝<sup>a</sup>、  
青木大輝<sup>a</sup>、大平明日香<sup>a</sup>、清水康行<sup>a</sup>、藤澤海斗<sup>a</sup>、山崎静咲<sup>a</sup>、  
有元誠<sup>b</sup>、鶴剛<sup>c</sup>、田中孝明<sup>c</sup>、森浩二<sup>d</sup>、濱野毅<sup>e</sup>、北村尚<sup>e</sup>、  
T. Kohmura<sup>a</sup>、K. Hagino<sup>a</sup>、M. Kitajima<sup>a</sup>、S. Tsunomachi<sup>a</sup>、T. Doi<sup>a</sup>、D. Aoki<sup>a</sup>、  
A. Oohira<sup>a</sup>、Y. Shimizu<sup>a</sup>、K. Fujisawa<sup>a</sup>、S. Yamazaki<sup>a</sup>、  
M. Arimoto<sup>b</sup>、T. Tsuru<sup>c</sup>、T. Tanaka<sup>c</sup>、K. Mori<sup>d</sup>、T. Hamano<sup>e</sup> and H. Kitamura<sup>e</sup>

## Abstract

We have developed X-ray CMOS detector on board future Astronomical X-ray Observatory. The X-ray detector on board satellite is known to be damaged by the collision of cosmic-ray proton from Sun in space. Once, the detector is damaged in space, the performance of X-ray detector such as energy resolution, gain, dark current, is getting worse by time. Therefore, it is important to evaluate the radiation hardness of X-ray CMOS before launch.

In this year, we developed the new prototype SOI-CMOS sensor with smaller pixel size of 16μm square and evaluated its radiation hardness irradiated 6MeV proton at HIMAC up to 20 Gy. As a result of this experiment, the energy resolution in full-width half maximum for the 14.4 keV X-ray degrades by 25% and the readout noise increases by 34%, and we confirmed the radiation hardness was equal to the larger pixel size SOI-CMOS. And, we investigate the physical mechanism of the increase in the dark current and decrease in the output chip gain using TCAD simulation. It is found that the increase in the dark current can be explained by the increase in the interface state density at the Si/SiO<sub>2</sub> interface and the decrease in the output chip gain can be explained by the enlargement of BNW.

## 研究の目的とバックグラウンド

我々は天体が放射する X 線を観測することを目的とした固体(シリコン)放射線検出器 (XRPIX) の開発を行っている。

半導体からなる X 線検出器は、高エネルギーの放射線が入射すると、絶縁酸化層中や、絶縁酸化層とシリコン界面に電荷が蓄積する Total Ionized Dose (TID) 効果や、半導体結晶内にトラップが生じ、光電子がトラップによって失われる格子欠陥によって、性能が劣化することが知られている。例えば、X 線 CCD を宇宙環境下で使用すると、陽子や重粒子からなる宇宙線によって生じる格子欠陥によって、結果として電荷転送非効率(Charge Transfer Inefficiency ; CTI)が悪化する。また暗電流も増加し、X 線 CCD の分光性能は経年的に劣化することが知られている。2005 年

に打ち上げた「すざく」衛星では、搭載した X 線 CCD のエネルギー分解能が継時的に劣化し、打ち上げた直後から 3 年で 20%程度にまで悪化した。そこで、我々が開発した X 線 CCD では、検出した光電子を電荷転送する前に、予め人工的に電荷を CCD 素子に注入し、格子欠陥を埋める手法(電荷注入法)を用いて、CTI の悪化を抑制し、エネルギー分解能の劣化の程度をある程度抑制することに成功した。

一方、X 線 CCD に替わる次世代の宇宙 X 線用検出器と位置づけ、新たに X 線 CMOS (X-Ray PIXel ; 以降、XRPIX と呼ぶ)を開発しており、2031 年代初頭に観測を開始することを目標としている。XRPIX はシリコンウェハ上に薄い絶縁酸化膜を形成させ、その上にトランジスタなどの電気回路を形成する SOI (Silicon On Insulator) 技術を用いて、センサー部と読み出し部を絶縁酸化膜 BOX(Buried OXide)で区切ったモノリシック型ピクセル検出器である。SOI を用いた放射線検出器 (SOI 検出器) の放射線損傷は、単独の粒子入射によって引き起こされる Single Event Effect に対しては、バルク部の損傷から受ける影響を絶縁酸化層で遮断できるため、バルク CMOS に比べ XRPIX の方が小さい。ただし、絶縁酸化層中や、絶縁酸化層とシリコン界面に電荷が蓄積する TID 効果による長期的損傷の影響は CMOS に比べ大きいと考えている。一方、X 線 CCD と駆動方法が異なる XRPIX は、電荷転送をしないため格子欠陥の影響は小さいと考えている。ただし、XRPIX はエネルギー分解能などの性能を向上させるために回路層のデザインなどを修正しながら、まさに開発を進めているところであり、実用化のために放射線耐性の評価も考慮しながら、デザインの最適化を行いたい。そこで、本研究では、開発中の XRPIX に対し、宇宙線と同等のエネルギーをもつ陽子等の粒子線を照射し、放射線損傷の程度を定量的に評価する。

## 1. 昨年度までに得られている結果

本研究は、2019 年度 (平成 30 年度) 後期から



採択された実験課題である。2019年度は、空乏層内にある Buried P-Well と回路層内のコンパレータとの間で起きる電氣的な干渉を抑え、エネルギー分解能を改善させるために、回路層と空乏層の間にある絶縁層に、新たにシリコンの電極を埋め込んだ「Double-SOI 構造」を採用し XRPIX に対し、総照射量 9krad (軌道上 90 年相当) まで照射を行い、照射量に応じてエネルギー分解能などの性能評価を行った。結果は、9krad 照射後でも優位な劣化が見られず、Double SOI 構造を採用した XRPIX が高い放射線耐性を有することを実証した。

2020 年度は、素子の暗電流を抑えるために CMOS 回路部に新たに固定電位層を設けた新型の XRPIX に対して、40krad まで陽子線を照射し、2019 年度の XRPIX に比べ、リーク電流、読み出しノイズ、エネルギー分解能の劣化が抑制されていることが分かった。さらに、SEE の評価も行い LET 閾値が  $7.9^{+1.6}_{-3.9}$  MeV/(mg/cm<sup>2</sup>) とわかり、飽和断面積 ( $3.4 \times 10^{-10}$ )、XRPIX のシフトレジスタのビット数 ( $1 \times 10^4$ )、観測視野の立体角は  $2\pi$  [sr] と仮定し、SEU の頻度が、軌道上 10 年間で  $2 \times 10^{-6}$  events であることが分かった。以上の結果をもとに、これまでのところ、XRPIX の開発は、分光性能の向上と、放射線耐性の向上を両立しながら、着実に進めていることを確認することができた。

## 2. 今年度の研究内容

表 1 に示すように、今年度は中エネルギー実験室のマシントimeを配分頂いた。昨年度までは 1 ピクセルのサイズが 36 $\mu$ m 四角であったのに対し、より汎用性を高めるために、より小型の 16 $\mu$ m 四角のプロトタイプの INTPIX8 を用いて、放射線損傷試験を行った。

期間	核子	エネルギー	対象物	
2021 年度	12/10-12/18	H	6 MeV	INTPIX8

小さいピクセルサイズのものは、X 線の偏光測定や、2keV 以下の低エネルギーの X 線に対し高解像度撮像を可能にすることを目的とした素子である。

## 3. 今年度の研究成果と解析結果

ここでは以下の 2 点について報告する。

### ① 小さいピクセルサイズの放射線損傷の評価

図 1 は損傷前、500rad, 1krad, 2krad 照射後の X 線のエネルギースペクトルである。

2krad 照射後には、素子の output gain が大きく下がっていることがわかる。これは、後述するように、sense node

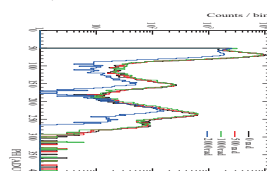


図 1. 損傷量別の <sup>241</sup>Am のエネルギースペクトル。

電極と BPW 電極の間の寄生容量の増加が寄与している。図 2 はエネルギー分解能やノイズの照射量依存性を表す。読み出しノイズの増加が寄与していることがわかる。これは、寄生容量の増加による 1/f ノイズと熱ノイズの増加で概ね説明できる。

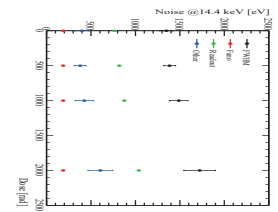


図 2. X 線の分光性能の損傷量依存性。赤色 Fano ノイズ、青色起源が不明なノイズ、緑色読み出しノイズ、黒色エネルギー分解能。

### ② XRPIX の SEE 耐性の評価

我々の先行研究によって、放射線損傷によってゲインが低下すること、読み出しノイズが増加することについては、センサー内の寄生容量が増加することで引き起こされることまでは分かっていた。ただし、寄生容量が増加するメカニズムについては分かかっておらず、今年度、3次元のデバイス構造を半導体のデバイスシミュレーターである TCAD simulator

HyENEXSS に実装し、照射量に応じ BOX 層に正電荷 ( $Q_{BOX}$ ) が蓄積させ、その正電荷が寄生容量に与える影響を計算した。

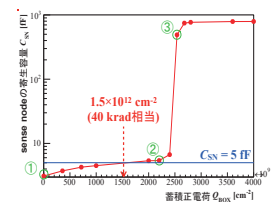


図 3. 蓄積正電荷 ( $Q_{BOX}$ ) と sense node の寄生容量の計算結果

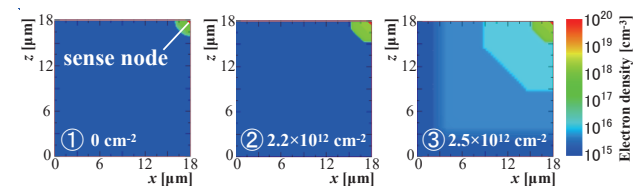


図 4. 図 3 のグラフ中に緑丸で示した 3 パターンの  $Q_{BOX}$  での電子密度のシミュレーション結果

その結果、図 3, 4 に示すように  $Q_{BOX}$  が蓄積することで、センサー層/BOX 層界面の付近に電子が誘起され、電子密度の高い領域が sense node (読み出し電極) を中心としてピクセルの面方向に広がることで、sense node の寄生容量が増加することを明らかにした。シミュレーションの結果、40 krad 相当の  $Q_{BOX}$  で sense node の寄生容量は  $\approx 5$  fF となり、40 krad 損傷前後でのゲイン低下を説明する容量変化が生じることを示した。

<sup>a</sup> 東京理科大学理工学部物理学科

<sup>b</sup> 金沢大学理工研究域数物系

<sup>c</sup> 京都大学大学院理学研究科物理学専攻

<sup>d</sup> 宮崎大学工学部電子物理工学科

<sup>e</sup> 放射線医学総合研究所

# 有機単結晶半導体を用いた重粒子線検出器の開発 Feasibility study of organic single crystal semiconductor detector for heavy ion beams (19H405)

錦戸文彦<sup>a</sup>、高田英治<sup>b</sup>、佐竹大樹<sup>b</sup>、田久創大<sup>a</sup>、Hangyu Kan<sup>a</sup>、山谷泰賀<sup>a</sup>

F. Nishikido<sup>a</sup>, E. Takada<sup>b</sup>, D. Satake<sup>b</sup>, S. Takyu<sup>a</sup>, H. G. Kan<sup>a</sup> and T. Yamaya<sup>a</sup>

## Abstract

Organic semiconductors were thin, flexible, printable and inexpensive devices. Therefore, radiation detectors using organic semiconductors are expected to be highly suitable for carbon therapy dosimeters. From this point of view, we are developing dosimeters for carbon beam therapy focusing on tissue equivalence which is one of the useful properties of the organic semiconductors. In this year, we developed and evaluated the detector consisted of 4HCB single crystal. The size of the 4HCB crystal used in experiments was 4 mm × 4 mm × 2 mm. The 4HCB crystal was mounted on an ABS board. Signal readout wires were connected to both sides of the 4HCB crystal with carbon paste. The experiment was performed in the PH2 course of HIMAC. The energy of the <sup>12</sup>C beam was 290 MeV/u. The beam intensity was tuned from 10<sup>8</sup> particles per second (pps) to maximum. Beam size of <sup>12</sup>C was ~1 cm at the detectors. Maximum applied voltage to the 4HCB detector was 800 while the during the measurements. As a result, we succeeded measurement of induced charge by carbon beam irradiation with the organic detector. In addition, Bragg curve was measured and LET dependence was observed like other organic semiconductors detectors.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

有機半導体は薄型、軽量、安価に作製が可能であり、形状の変異性が高く大型化も容易であるという特徴を持っている。また、最近ではインクジェットプリンタを用いて素子を作成することも可能となっており、微細かつ複雑な加工も容易に出来るようになってきている。基本的な振る舞いは通常の半導体と同じと考えられるため、放射線検出器への応用が期待できる。特に生体等価物質のみで構成されているという特徴は、粒子線治療における線量計として有用であると考えられる。

過去の研究課題(H370)では有機半導体の一種である有機フォトダイオード(P3HT:PCBM)を用いて炭素線の測定を行ってきた。しかし炭素線照射による誘起電流を観測することには成功したが、ブラッグピーク周辺で信号の低下が起こっており、高いLET依存性を持つことが示唆された。その一つの理由として、使用した素子は厚みが 200 nm 程度と非常に薄く壊れやすいためバイアスを掛けることが困難であり、無バイアスで測定を行っていたことが挙げられる。

そこで本課題では、有機半導体放射線検出器の性能向上を目的として、PCBM:P3HT などのバルクヘテロ型有機半導体と構造の異なる有機半導体である有機単結晶半導体を用いた炭素線用の検出器の開発

を行っている。有機単結晶半導体はバルクヘテロ型の素子よりも均一な素子が作成しやすいことや、フォトダイオードとして動作しないため雑音源となる可視光に感度が低い、バイアス電圧をかけた測定が容易であるなどの理由から、P3HT よりも良い特性が得られることが期待できる。

## 2. 前年度のまとめ

昨年度は主に有機半導体の1つであるルブレ単結晶を用いた試作検出器の開発を行い、その基礎特性の評価を行った。ルブレ素子の作成にはPVT (Physical vapor transport)法を用い、サイズが 200 μm × 50 μm 程度、厚さが 1 μm 以下になるように単結晶を作成した。ABS 樹脂の上にルブレ単結晶を取り付け、ルブレ単結晶の両側に金電極を蒸着し、金電極に銅線を銀ペーストで取り付け、バイアス電圧の付加・出力信号の取り出しを行った。測定中は10Vの電圧をルブレに印加した。0.1秒おきにルブレで得られた電荷を収集した結果、電離箱と同様なHIMACの3.3秒周期のスピル構造を観察することに成功した。また、100Vまでの電圧の印加が可能であり、電荷の収集効率も向上しているという結果が得られた。

## 3. 今年度の研究内容

本年度はルブレとは別の有機半導体放射線検出器の候補である4HCB(4-ヒドロキシアノベンゼン)の基礎特性の評価を行った。4HCBの特徴はP3HTやルブレよりも大型化(数mm角の結晶の作製が可能)が容易であり、高電圧にも耐性がある等がある。

作製した4HCB結晶のサイズは4mm × 4mm、厚さ2mmであり、黒色のABS基板上(10mm × 10mm × 1mm)に取り付けてある。Fig 1に作成した4HCBを示す。信号の読み出し用のワイヤーはカーボンペーストを用い素子の両端に取り付けた。実験では+30Vから最大+800Vまでの電圧を4HCB素子に印加し測定を行った。

実験はPH2コースを用い、炭素線を有機素子に照射しその出力を測定した。炭素線はエネルギー290MeV/n、サイズは直径約1cm、ビーム強度は10<sup>8</sup>ppsから最大強度の間で調整した。Fig 2に実験セットアップを示す。4HCB検出器の前には校正用の電離箱が置かれている。電離箱や有機半導体からの出力はIFコンバータでロジックパルスに変換した後、CAMACスケーラを用いてデータの記録を行った。Clock generatorから0.1秒毎のクリア信号を送ることにより、0.1秒当たりの収集電荷量が記録されることになる。

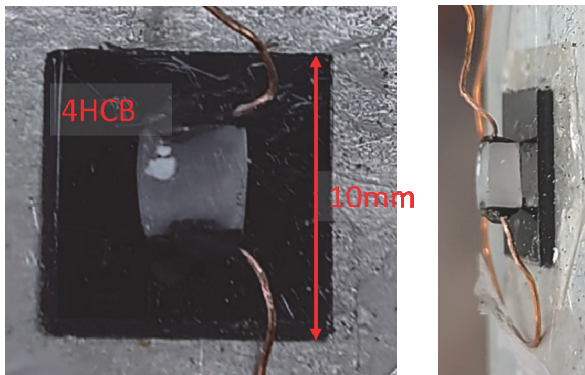


Fig. 1 Top view (left) and side view (right) of the 4HCB detector used in experiments.

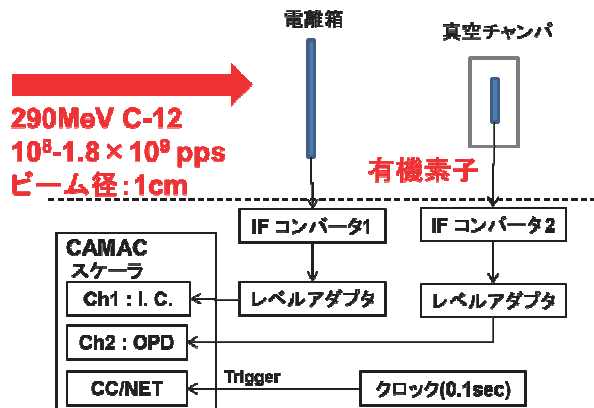


Fig. 2 Block diagram of data acquisition system.

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

Fig. 3 に 0.1 秒毎に校正用の電離箱(上図)と 4HCB(下図)で得られた出力電荷を示す。電離箱からの信号は炭素線のスパイル構造(ピンクの部分 beam on, 白の部分が beam off の状態)を示しており、4HCB 検出器でも同様の信号が観測できている。このことから 4HCB 検出器で HIMAC の 3.3 秒周期のスパイル構造を再現できていることが分かる。また、4HCB の場合にビームの入射が無い部分でも出力電荷が計測されているが、これは 4HCB の暗電流の成分である。

Fig. 4 に 4HCB の出力の電圧依存性を示す。+30 V から最大+800 V まで電圧を変えつつデータの収集を行った。スパイル毎に暗電流成分を差し引いた後加算した信号成分を各スパイルでの粒子数で校正したものの平均値がプロットされている。図からわかるように+30 V から電圧を上げていくことで出力信号が大きくなっていき+500 V 付近で飽和している。予想通り P3HT 等と比較して高い電圧をかけることが出来ており、信号出力も改善している。

Fig. 5 に 4HCB 検出器で得られた 290 MeV/n の炭素線のブラッグカーブを示す。参考までに以前評価を行った有機半導体の結果も示してある。他の検出器同様にブラッグピークの取得が可能であった一方で、電離箱(I.C.)と比較した場合にブラッグピーク付近で信号が低下していることから、4HCB の場合でも LET 依存性が有ると言える。

これらのことから 4HCB 検出器でも炭素線の測定

が可能であったが、他の素子と同様に LET 依存性を解決する必要があると結論できる。今後は素子の厚さ、電極構造の最適化などを行い性能の改善を目指していく予定である。

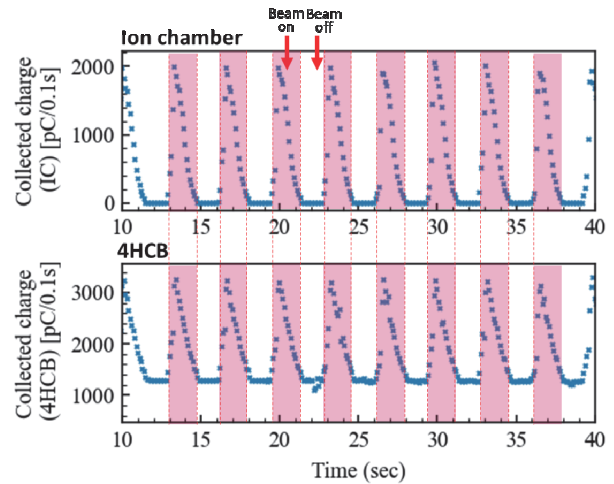


Fig. 3 Collected charges obtained with ion chamber and the 4HCB detector for  $^{12}\text{C}$  beam irradiation.

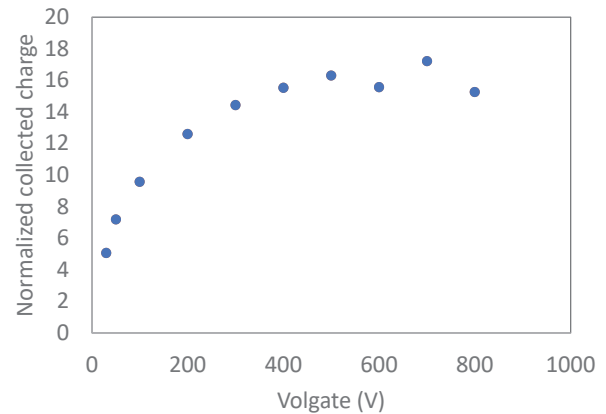


Fig. 4 Voltage dependence of corrected charges in the 4HCB detector for  $^{12}\text{C}$  beam irradiation.

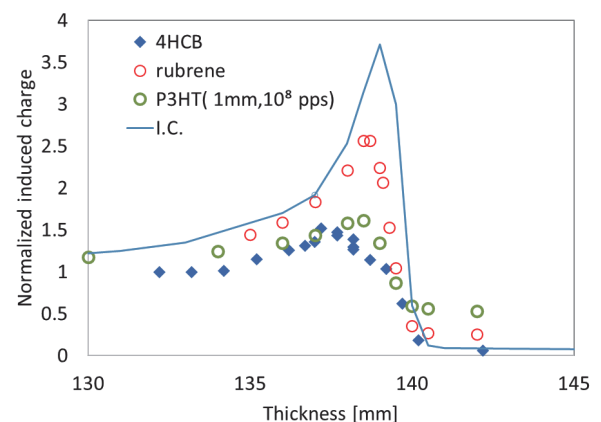


Fig. 5 Bragg curve for 290 MeV/n obtained for organic semiconductor detector and ion chamber.

- a. 量研機構
- b. 富山高専



ナノコンポジットフリッケル線量計の改良  
Improvement of nanocomposite Fricke gel dosimeter  
(19H407)

前山拓哉<sup>a,b</sup>、福西暢尚<sup>b</sup>、石川顕一<sup>c</sup>、福田茂一<sup>d</sup>  
T. Maeyama<sup>a,b</sup>, N. Fukunishi<sup>b</sup>, K. L. Ishikawa<sup>c</sup> and S. Fukuda<sup>d</sup>

Abstract

NC-FG (nanocomposite Fricke gel) dosimeter is a 3D dosimeter for carbon ion beam without LET dependence. Until the end of the FY 2021, we investigated (1) available LET range on NC-FG dosimeter, (2) improvement methods of sensitivity of NC-FG dosimeter.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療では、体内のがんの形状に合わせて3次元的な線量分布を計画する。この線量分布に高いコントラストが得られるほど、正常組織への被ばくを抑えた、より高い治療効果が期待できる。このため、より綿密な線量分布作成を可能とする照射手法の高精度化が進められており、対応する3次元的な線量分布測定手法の開発も重要となっている。一方で、重粒子線の線量測定においては、重粒子線のLETの増加に起因する線量計の感度の低下(線量応答の飽和)が生じ、大きな課題となっている。本研究では、このような線量計の線質効果(LET効果)に対して、抑制の可能性を検討し、LETに非依存な線量応答を有するゲル線量計の開発を進めている。HIMAC 共同利用研究[課題番号(12H297): 2012年4月~2016年3月]において、炭素線やアルゴンビーム照射時のLETに非依存な線量応答を示すナノコンポジットフリッケルゲル(NC-FG)線量計を開発した。NC-FGの反応機構を大まかに明らかにしつつも、NC-FGでのLET依存性が生じる閾値については未評価であった。また、NC-FG線量計を放射線治療への実用化を考えると線量測定に数百Gyもの線量が必要なため、高感度化が必要不可欠であった。本研究[課題番号(19H407): 2019年4月~2022年3月]では下記、2つを目的とした研究を進めた。

- (1) NC-FGを利用可能なLET範囲の検討
- (2) NC-FGの高感度化

2. 昨年度までに得られている結果

今年度も含め課題番号(19H407)において行った実験条件を表1にまとめる。これまでに、NC-FG線量計に対して7種類のイオン照射を行いその特性を評価した。また、並行してNC-FGの高感度化のための手法を検討した。結果、NC-FGは<sup>132</sup>Xe<sup>54+</sup>照射における非常に高いLETにおいても感度低下が見られないことが分かっている。また、NC-

FGに蛍光プローブを加えたFe<sup>2+</sup>-DHR123 蛍光ゲル線量計では、NC-FGの読み取り方法がMRI測定のみに限られていた現状に対して、より高感度な蛍光測定法を用いた測定が可能となり、従来のNC-FGの約10倍高感度化を達成し、数10Gyから測定できることがわかっている。

Table 1. Machine time schedule of 19H407

	日程	線質	MeV/u
2021 II 期	2022/1/12	<sup>56</sup> Fe <sup>26+</sup>	500
	2021/10/11	<sup>12</sup> C <sup>6+</sup>	290
	2021/9/17	<sup>4</sup> He <sup>2+</sup>	150
2021 I 期	2021/5/16	<sup>40</sup> Ar <sup>18+</sup>	500
	2021/4/24	<sup>28</sup> Si <sup>14+</sup>	490
2020 II 期	2021/2/27	<sup>12</sup> C <sup>6+</sup>	290
	2021/1/15	<sup>132</sup> Xe <sup>54+</sup>	290
2020 I 期	2020/7/5	<sup>12</sup> C <sup>6+</sup>	290
2019 II 期	2020/1/7	<sup>84</sup> Kr <sup>36+</sup>	290
	2019/10/3	<sup>12</sup> C <sup>6+</sup>	290
2019 I 期	2019/5/14	<sup>56</sup> Fe <sup>26+</sup>	500
	2019/4/23	<sup>12</sup> C <sup>6+</sup>	290

3. 今年度の研究内容

3.1 NC-FGを利用可能なLET範囲の検討

本年度は炭素線よりもLETが低い<sup>4</sup>He<sup>2+</sup>イオン照射と本研究初期(2019)に評価した<sup>56</sup>Fe<sup>26+</sup>イオン照射の再現性の確認を行った。どちらのイオン照射においてもこれまでと同じようにブラッグピークでの感度の低下がない結果を得ることができている。また、<sup>56</sup>Fe<sup>26+</sup>イオン照射では電離箱測定から得られるブラッグピークよりも高い応答を示すことも再度確認できた。現在、7種類のイオン照射に対するNC-FGの特性をまとめ論文化を進めている。

3.2 NC-FGの高感度化

NC-FGに蛍光プローブを加えることで、NC-FGの読み取り方法がMRI測定のみに限られていた現状に対して、より高感度な蛍光測定法を用いた線量評価手法の検討を試みている。用いた蛍光プローブはジヒドロローダミン123(DHR123)であり、放射線誘起の酸化反応後に強い蛍光物質であるローダミン123(RD123)となる。NC-FGにDHR123を添加したFe<sup>2+</sup>-DHR123 蛍光ゲル線量計はXe 290 MeV/u照射時の物理線量分布よりもピ



ークがシャープになっている様子が得られている(2020年19H407報告書参照されたい)。Fe<sup>2+</sup>-DHR123 蛍光ゲル線量計では、Fe<sup>2+</sup>が過酸化水素を分解し、OH ラジカルを生成するフェントン反応として働くため、

$$G(RD123) \propto G(OH) + G(H_2O_2) \cdots (1)$$

となり、この時、G(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)はLET増加に伴い増加するため、Fe<sup>2+</sup>-DHR123 蛍光ゲル線量計におけるG(RD123)のLET依存性が改善すると推測している。また、Fe<sup>2+</sup>-DHR123 蛍光ゲル線量計での組成条件の影響の検討を進めたところ、Fe<sup>2+</sup>はOHラジカルとも高い反応性を有するため、ピークエンスと同時に感度の低下を引き起こしていることが明らかになった。2021年度からは効率的なフェントン反応の探索として、促進酸化処理の分野で用いられているフェントンライク反応並びに、キレートモディファイフェントン反応の利用を検討した。網羅的に組成条件を変更した結果、炭素線の線量分布を良く再現し、Fe<sup>2+</sup>-DHR123 蛍光ゲル線量計よりも、最大で10倍の感度の向上に成功した。数Gyの線量域でも線量分布の評価が可能であると考えている。ここで用いた過酸化水素分解触媒は3価の鉄イオン(Fe<sup>3+</sup>)とキレート剤であるピリジン[1]である。本研究の詳細は論文投稿中である。結果の一例として、<sup>56</sup>Fe<sup>26+</sup>イオン照射後に得られる蛍光ゲル線量計の蛍光強度分布を図1に示す。蛍光強度分布(実線)は電離箱測定から得られる線量分布(丸シンボル)を大まかに再現する。また、図1中には照射後の入射表面近傍0.5cmとブラッグピーク位置での蛍光強度の経時変化を示している。ここでは、18Gy照射後から最短の5min後の撮像から2.5min刻みで撮像を繰り返している。5~22.5minの間で安定した蛍

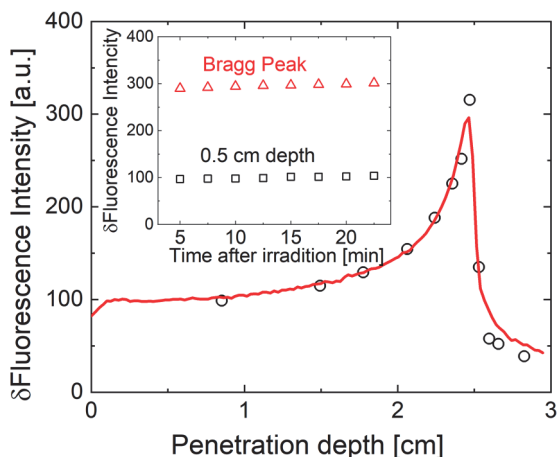


Figure 1. The fluorescence intensity distribution of modified NC-FG based DHR123 gel dosimeter under <sup>56</sup>Fe<sup>26+</sup> 500 MeV/u irradiation (solid line). Physical dose distribution obtained by ionization chamber plotted as open circle symbols. Inset figure show the time dependence of fluorescence intensity after irradiation. Open square and triangle mean the value at 0.5 cm depth and at Bragg peak.

光強度を示しており、生成物の量的変化は時間に依存しない。また、照射から5min後には反応が完了していることを示唆している。他のゲル線量計では比較的長い反応時間を要するのに対して、本ゲル線量計では高い安定性を示す理由の一つは本ゲル線量計では有機ゲル化剤を介した連鎖反応を利用していないためであると考えている。また、線量分布の形状は時間変化に対して、完全に一致しており、論文で報告したように線量に応じて生じる蛍光物質はゲル中に完全に固定化されている[2]。

### 3.3 NC-FG の MRI 撮像法の再考

MRI測定を用いるNC-FGは感度が低いものの、重粒子線の3次元線量分布をワンショットで評価可能な線量計である。一方で、これまでの評価は任意の1断面の評価に限られていた。これは、NC-FGへの放射線照射に従って増加するプロトンの縦緩和速度( $R_1 = 1/T_1$ )の分布測定に1断面あたり20min程度要するためである。ここでは、臨床研究分野において報告されている $T_1$ 高速撮像法(VFA-SPGR)をNC-FGに適用することで、撮像の高速化並びに3次元全体の分布測定を試みた。結果、図に示すように、従来のスピンエコー法による1断面の撮像と同程度の時間(20min)と精度で $1 \times 1 \text{ mm}^3$ の分布を得ることができた[3]。また、図2の動画がオンラインで公開されている。

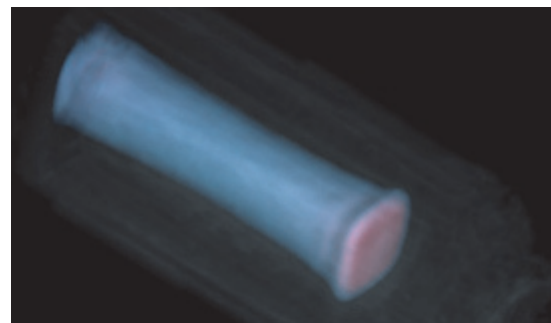


Figure 2. 3D image of NC-FG-irradiated 450 Gy entrance surface dose obtained from VFA-SPGR MRI imaging using volume rendering. Reprinted from Ref. [3]

## 4. まとめ・今後の予定

課題番号(19H407)は3年間の研究により、目標としていたNC-FGを利用可能なLET範囲の検討と高感度化を遂行することができた。今後、それぞれの研究成果の論文化を進める。

参考文献 [1] Maeyama T, et al. 2021 Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. 418 113423. [2] Maeyama T, et al. 2019 Sensors and Actuators A: Physical. 298 111435. [3] Mizukami S, et al. 2021 Gels. 7 233.

- a. 北里大・理、b. 理研・仁科セ、c. 東大院工  
d. 放医研・重粒子

# 磁気粒子線治療の実現に向けた基礎研究 Studies for Magneto-Particle Therapy (19H408)

稲庭 拓<sup>a</sup>、鈴木雅雄<sup>a</sup>、岩田佳之<sup>a</sup>、佐藤真二<sup>a</sup>、水島康太<sup>a</sup>、下川卓志<sup>a</sup>、坂田洞察<sup>a</sup>、長谷川純崇<sup>a</sup>、  
中島菜花子<sup>a</sup>、平山亮一<sup>a</sup>、松本謙一郎<sup>a</sup>、中西郁夫<sup>a</sup>、小平聡<sup>a</sup>、T. L. Tran<sup>b</sup>、A. Rozenfeld<sup>b</sup>

T. Inaniwa, M. Suzuki, Y. Iwata, S. Sato, K. Mizushima, T. Shimokawa, D. Sakata, S. Hasegawa, N. Nakajima,  
R. Hirayama, K. Matsumoto, I. Nakanishi, S. Kodaira, T. L. Tran, A. Rozenfeld

## Abstract

We have investigated the effect of a longitudinal and a perpendicular magnetic fields on biological effectiveness of carbon-ion beams. Exposure of human cancer and normal cells to the longitudinal magnetic fields of  $B_L = 0.3$  and  $0.6$  T significantly increased the biological effectiveness of carbon-ion beams, while exposure to the perpendicular magnetic fields of the same strengths did not alter significantly the biological effectiveness. These phenomenon can be used to increase the tumor control probability of radioresistant tumors in the future. However, the underlying mechanisms for the findings have been still unclear. In this study, we conducted physical, chemical, and biological experiments to explore the underlying mechanisms and to investigate the feasibility of the treatments using the observed phenomenon, namely a magneto-particle therapy.

## 1 研究の目的とバックグラウンド

申請者等は、粒子線照射時に、粒子線の進行方向と平行に  $0.6$  T 程度の外部磁場を掛けると粒子線の細胞殺傷効果が有意に増強され[1]、粒子線の進行方向と直交する方向に外部磁場を掛けても細胞殺傷効果に変化がないことを細胞照射実験で確認した。しかしながら、この現象のメカニズムについては解明されていないのが現状である。そこで本研究課題では、(A)外部磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象の確認、(B)外部磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象の機序解明、(C)外部磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象を用いた新たな治療法(磁気粒子線治療: Magneto Particle Therapy)の実現、を目指した総合的研究を推進する。本稿では、本年度の研究開発の進捗を述べる。

## 2 昨年度までに得られている結果

本研究は、2019年度から続く3年目の研究課題である。昨年度までに、平行磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象(平行磁場効果)に関連して、① $0.6$  T 程度の外部磁場では、粒子線の物理的な飛跡構造に有意な変化は現れないこと、②平行磁場の有無によって、炭素線照射により生じる  $\text{mmol/L}$  レベルの  $\text{OH}$  ラジカルの生成密度に有意な変化は生じないこと、③平行磁

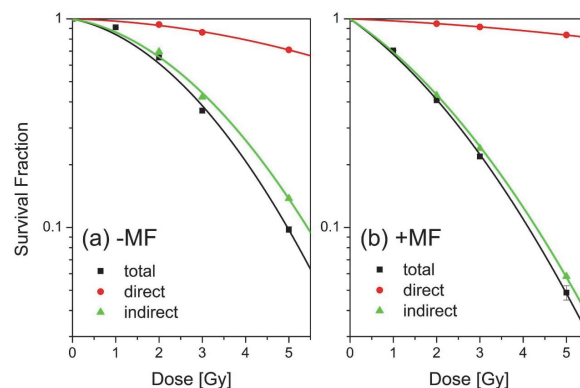


図1 磁場なし(左)、平行磁場  $0.6$  T (右) の条件下で、HSGc-C5 細胞に炭素線を照射したときの細胞生存率(黒)と、そこに占める直接効果(赤)と間接効果(緑)の寄与割合。

場効果は、炭素線照射中に平行磁場を印加した場合に発現し、照射前後に印加しても発現しないこと、④平行磁場効果は、過剰細胞殺傷効果が現れる高 LET 放射線でも発現すること、⑤平行磁場によって、重粒子線誘導性の複雑な DNA 損傷が増えること、⑥平行磁場による細胞殺傷効果の増強現象において、間接効果が支配的な役割を果たしていること(図1参照)、⑦足に腫瘍を移植したマウスへの炭素線照射では、平行磁場による有意な腫瘍増殖抑制効果は見られない、ことなどを報告した。

## 3 今年度の研究成果

平行磁場による粒子線の細胞殺傷効果の増強現象の機序解明に向け、物理的、化学的、生物学的な実験を行った。また、磁気粒子線治療の実現可能性を検討するための動物照射実験を行った。以下に、本年度の研究成果の一部について報告する。

### 3.1 磁場方向の影響評価

我々はこれまでに、粒子線の進行方向と平行( $0$ 度方向)に外部磁場を掛けると粒子線の細胞殺傷効果が増強され、粒子線の進行方向と直交する方向( $90$ 度方向)に外部磁場を掛けても細胞殺傷効果に変化がないことを細胞照射実験で確認している。今年度は、 $0-30$ 度の任意の方

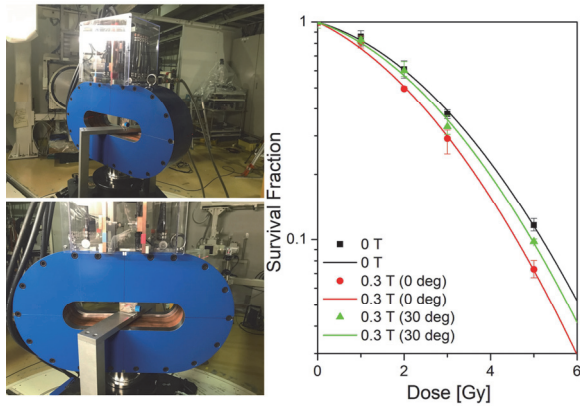


図 2 新規電磁石を用いた細胞照射実験の様子 (左)、3つの磁場条件下 (0 T、0.3 T: 0度、0.3 T: 30度)での炭素線照射によるHSGc-C5細胞の生残率。

向の外部磁場を付加可能なソレノイド電磁石 (図 2 左) を製作し、外部磁場の方向が磁気効果に与える影響を評価する細胞照射実験を行った。ここでは、0 T、0.3 T (0 度)、0.3 T (30 度) の磁場条件下で、HSGc-C5 細胞に対して 350 MeV/u の炭素線を照射し、コロニー形成法により細胞生残率を測定した。得られた細胞生残率を図 2 右に示した。0.3 T (0 度) では、0 T の場合に比べ有意に生残率が減少し、これまでの実験結果を再現した。一方、0.3 T (30 度) の生残率は両者の中間であった。直交磁場 (90 度) では増感効果がないことを含めると、本現象は外部磁場の方向に依存した現象であることが分かり、外部磁場による高分子の配向などが寄与している可能性が示唆された。

### 3.2 過酸化水素の生成量測定

我々はこれまでに、平行磁場の有無によって、炭素線照射により生じる mmol/L レベルの OH ラジカルの生成密度に有意な変化は生じないことを確認している。本年度は、粒子線照射により生じる過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) の生成量に平行磁場が影響するかを調べる実験を行った。大気下または低酸素条件下の水試料 (mili-Q) に平行磁場を付加した状態で、炭素線または鉄線を照射し、照射した水試料にスピントラッピング試薬

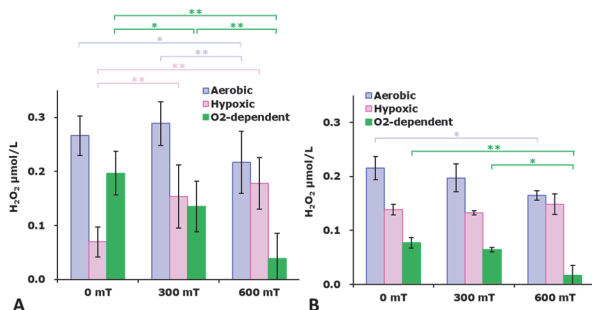


図 3 水試料中での  $H_2O_2$  生成量に対する磁場の影響。(A) 炭素線による  $H_2O_2$  生成。(B) 鉄線による  $H_2O_2$  生成。大気下および低酸素条件下 ( $O_2 < 0.1\%$ )での生成量およびその差 (酸素依存的な  $H_2O_2$  生成)。

である DMPO を添加し、UV を照射した。UV 照射により水試料中の  $H_2O_2$  が OH ラジカルに分解され、これを DMPO でトラップして生じた DMPO-OH を EPR で測定した。既知の濃度の過酸化水素水を使って予め検量線を得ておき、照射した水試料中の  $H_2O_2$  を定量した。図 2 に、炭素線および鉄線を照射した場合の  $H_2O_2$  の収量を示した。炭素線では平行磁場を付加することで酸素非依存的な  $H_2O_2$  生成が減少した (A)。鉄線では、酸素非依存的な  $H_2O_2$  生成には変化がなかったが、酸素依存的な  $H_2O_2$  生成は減少した [2]。これらの結果から、平行磁場により初期活性種の生成密度あるいは反応性に何らかの変化が生じたと考えられる。

### 3.3 動物照射実験

細胞実験で観測された平行磁場効果が、動物実験でも再現するか、また、どの程度の効果があるかは、磁気粒子線治療を開発する上で根幹となる情報である。そこで、下肢にマウス由来の扁平上皮癌 (SCCVII) を移植したマウスに対して 350 MeV/u の炭素線 (5, 10 Gy) および 350 MeV/u の鉄線 (2, 4 Gy) を局所照射し、平行磁場の有無による腫瘍増殖抑制効果 (tumor grows delay) の変化を観測した。各照射条件での腫瘍サイズの変化を照射日からの経過日数の関数として調べた (図 4)。その結果、炭素線および鉄線のどちらの線種についても、平行磁場 0.6 T による有意な腫瘍増殖抑制効果は認められなかった。

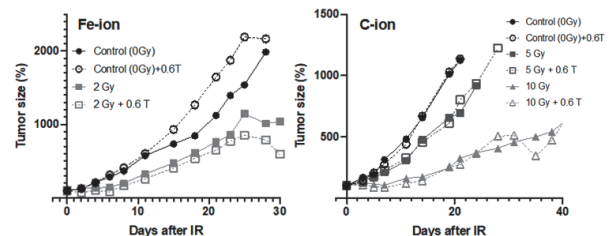


図 4 下肢に SCCVII を移植したマウスに対して鉄線 (左図) および炭素線 (右図) を局所照射し、照射日からの経過日数の関数として腫瘍サイズをプロットした図。

## 4 まとめ

本年度は外部磁場による粒子線の細胞殺傷効果の増強メカニズムを探るための基礎研究と磁気粒子線治療の可能性を検証する動物実験を行った。動物実験では、平行磁場により有意な増感効果は観測されなかった。

### 参考文献

- [1] T. Inaniwa, *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **95** 720-4 2019.
- [2] K. Matsumoto, *et al.*, *Free Radical Res.* **55** 547-55 2021

a. QST

b. University of Wollongong



炭化ケイ素パワー半導体のイオン誘起破壊研究  
A Study of Heavy Ion Induced Destructive Damages on SiC Power Devices  
(19H409)

牧野 高紘<sup>a</sup>、原田 信介<sup>b</sup>、大島 武<sup>a</sup>、米内 俊祐<sup>a</sup>  
T. Makino<sup>a</sup>, S. Harada<sup>b</sup>, T. Ohshima<sup>a</sup>, and S. Yonai<sup>a</sup>

#### Abstract

Bias voltage dependence of malfunction for Silicon Carbide (SiC) Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistors (MOSFETs) by heavy ions was measured to reveal a mechanism of single event destructive effects on three types of SiC MOSFETs. Trench gate MOSFETs fabricated in AIST operated with higher bias voltage than a commercial and a planer gate MOSFET fabricated by AIST SiC MOSFETs under the heavy ion irradiation.

#### 1. 研究背景と目的

炭化ケイ素 (SiC) をはじめとしたワイドバンドギャップ半導体は超低損失な次世代パワーデバイスや次世代の宇宙や原子力・加速器施設用の耐環境・極限エレクトロニクスへの応用が期待されている。我々は、SiC 半導体デバイスの放射線照射効果の解明と耐放射線強化技術に関する研究・開発を推進している。特に単一イオンの入射が半導体デバイスを破壊に導く現象 (シングルイベント現象) について研究を進めており、なかでも MOS (Metal Oxide Semiconductor: 金属-酸化膜-半導体) 構造を有するデバイスにおける単一イオン誘起破壊現象に注目している。

我々はこれまで、MOS キャパシタを用い、単一イオンが誘起する電荷が引金となり酸化膜が破壊に至る現象を詳細に観察し、酸化膜厚、酸化プロセスと入射イオンの線エネルギー付与 (LET) の関係を明らかにしてきた [1]。また、SiC ショットキーダイオードを用いた実験より、イオン誘起破壊は、デバイスの動作領域の厚さ (エピタキシャル膜厚) とイオンの飛程の関係に依存することも見出している [2]。しかしながら、近年開発著しい SiC パワーMOS トランジスタにおける単一イオン誘起破壊現象の完全な解明には至っていない。そこで、本研究では、同じ性能を持つが、構造の異なる複数の SiC パワーMOSFET を用い、それらのイオン誘起破壊耐圧を調べることで、単一イオン誘起破壊現象の解明を図ることを目的にイオン照射試験を行った。

#### 2. 今年度の研究内容

今年度は、共同研究を行っている産業技術総合研究所で開発した SiC 製プレーナー型ゲート IE-MOSFET (Implantation Epitaxial MOSFET)、トレンチ型ゲート IE-UMOSFET (Implantation Epitaxial UMOSFET)、市販の MOSFET を対象とし、シンクロトロンからの重イオンビーム入射に伴うイオン誘起破壊現象の電圧依存性観測を試みた。

ソース-ドレイン間の電圧状態がイオン誘起破壊現象にどのような影響を与えるかを検証するため、オフ状態の MOSFET に Xe 290 MeV/u を照射し、ドレイン-ソース間のリーク電流をモニタした。イオン照射中、ゲート・ソース電圧を 0V とし、ソースメジャーユニットを用いドレイン側を正にバイアスしつつ、ゲート・ソース-ドレイン間の電流をモニタした。一定量のイオン照射の後、バイアスを上昇させ再度同様の照射・測定を行った。リーク電流が 1mA に達した電圧を破壊電圧と定義した。また、破壊後のデバイス表面観察により破壊箇所の特定制と、その断面観察を行うことでイオン誘起破壊メカニズムの概況を取得し、メカニズムの考察を行った。

#### 3. 実験結果

図 1 に Xe 290MeV/u イオン照射における、リーク電流のオフ電圧依存性を示す。横軸はゲート・ソース-ドレイン間印加バイアスを表している。プレーナーゲート、市販品ともに 600V 印加状態での照射において 1mA 破壊を示した。一方、トレンチゲートでは 600V を超える照射においても破壊が見られなかった。図 2 に IE-MOSFET の破壊断面の 1 部を示す。破壊痕は、SiC のエピタキシャル層とサブストレート界面にまで到達していることがわかった。

#### 4. まとめ

SiC MOSFET のリーク電流をモニタしながら、重イオンビームを照射し、イオン誘起破壊のオフ電圧依存性を観察した。それぞれのデバイスの定格電流が 650V であるのに対して、Xe 290 MeV/u 照射下ではプレーナーゲート、市販



品ともに 600V で破壊した。一方、トレンチゲートでは 600V を超える照射においても破壊が見られなかったことから、イオン誘起破壊現象がゲート構造に依存する現象であることを示唆する結果を得たと言える。

破壊痕観察から、イオン誘起破壊は「局所的」電荷の増幅をそれによる破壊ではなく、増幅電流がエピタキシャル層に縦方向パスを形成しその中全体で破壊現象を起こすことがわかった。

これまでの測定、観測手法では、破壊後の情報しか得られず、物理メカニズムにまでは踏み込めていない。今後、過渡応答の直接測定とデバイス構造の操作といった、全く新しいアプローチによってイオン誘起破壊メカニズムのみならず、デバイスの耐性強化も同時に達成する。

#### 参考文献

- [1] M. Deki et al., Nucl. Instrum. Meth. B vol. 319, pp. 75-78, (2014).
- [2] T. Makino et al., Mater. Sci. Forum 821-823pp. 575-578, (2015).

#### 謝辞

本研究の一部は、共同研究体「つくばパワーエレクトロニクスコンステレーション(TPEC)」の事業として行われた。

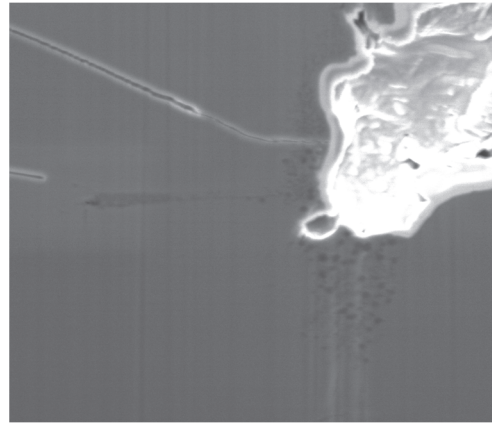


図2 IE-MOSFET の破壊断面の一部

- a. 量子科学技術研究開発機構
- b. 産業技術総合研究所

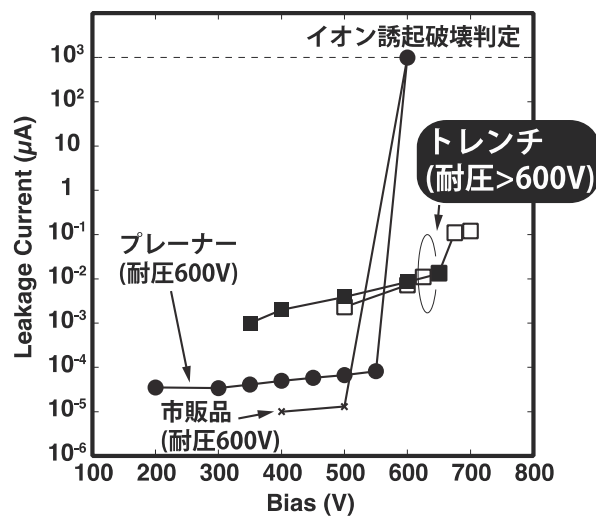


図1 イオン照射時 MOSFET リーク電流のオフ電圧依存

腫瘍部周辺組織が受ける線量分布の迅速な検証に用いる測定系の研究開発  
R&D of a monitoring system for rapid verification of dose distribution in normal  
tissues surrounding a tumor  
(19H416)

保田浩志<sup>a</sup>、Tano Jolan E.<sup>a</sup>、水野秀之<sup>b</sup>  
H. Yasuda<sup>a</sup>, J. E. Tano<sup>a</sup>, H. Mizuno<sup>b</sup>

Abstract

Since 2019, the authors have investigated an originally developed transparent complex for application to on-site verification of three-dimensional dose distribution in the body of a patient of ion beam cancer therapy. In the present study, originally made gel complex containing polyvinyl alcohol (PVA), glutaraldehyde (GTA) and potassium iodide (KI), called “PGI gel” herewith, were irradiated with 5, 10 and 20 Gy of the Spread-Out Bragg Peak (SOBP) 290 MeV/u carbon beams at Biology Room of HIMAC. As results, dose-dependent coloration, long-term stability and good reusability of the PGI gel was confirmed for the therapeutic carbon ions, as previously observed with mono carbon beams. While, quenching of radiation-induced coloration was enhanced with increasing LET of the beam. Practical methods for correcting the LET/energy dependence of coloration are to be investigated in ongoing studies.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究は、放射線治療を受ける患者の腫瘍部周辺の正常組織が受ける三次元線量分布を、実際の医療現場において迅速かつ簡便に可視化する技術の開発・実用化を目指すものである。

QOL の高いがん治療法として粒子線治療の一層の普及を図るには、腫瘍部への正確な照射に加えて、腫瘍部周辺の正常組織が受ける損傷を可能な限り減らすことが望ましい。これを確実に行うには、腫瘍の位置・大きさだけでなく、その周辺にある臓器・

組織の形状も考慮し、患者毎に体内の三次元線量分布を詳細に予測・検証することが求められる。

そこで、筆者らは、複雑な人体形状に柔軟に対応可能な素材としてゲルを用いた手法に着目し、照射前においては透明度（可視光の透過率）や化学的安定性に優れ、照射後は数～数十 Gy の範囲において線量に応じた明瞭な色の変化が現れ、かつ低毒性で再利用のできる新素材を開発し実用化するための研究を進めてきた。

本研究では、上記の要件を満たすものとして、polyvinyl alcohol (PVA)、glutaraldehyde (GTA)、potassium iodide (KI)、fructose、glucono- $\delta$ -lactone 及び純水から成る、独自に開発した軟組織等価のゲル素材（以下「PGI ゲル」という。）を対象に、粒子線治療で用いられるイオンビームに対する応答特性を定量化し、臨床応用への可能性を探ることに取り組んできた。

2. 前年度までに得られている結果

本研究は 2019 年度半ばから開始した課題で、同年度下半期に 290 MeV/u の炭素線ビーム（mono）、2020 年度に 150 MeV/u He ビーム及び 490 MeV/u Si ビームを用いて HIMAC 生物照射室で照射実験を行い、PGI ゲルの放射線応答特性に関するデータを取得した。その結果、照射する線量が増えるに従って着色が濃くなること、10Gy 以上では視認で容易に色の変化（透明→赤色）が識別でき、線量と吸光度との間には良好な線形関係が観られること、ただし、その傾きは粒子の LET/エネルギーに依存

して変化すること等が確認された。

並行して、研究代表者の所属機関（広島大学）において、LINAC の X 線や  $^{137}\text{Cs}$  線源の  $\gamma$  線を用いた照射実験も実施し、放射線治療の線量域（ $\sim 70$  Gy）において吸光度が線量に比例して増加すること、又、照射後一定の条件でアニール処理をすることにより再利用できるようになることを確認した。

### 3. 今年度の研究内容

今年度には、2020 年度の照射実験で用いたものと同じ素材で透明な PMMA 製の光学セルに入れたものを試料として、HIMAC 生物照射室において、炭素線治療で用いられる 290 MeV/u の Spread-Out Bragg Peak (SOBP) 炭素イオンビームによる照射を行った。まず 2021 年 5 月 27 日に 1 回目の照射をし、試料の読取りを行った後にアニール処理（50°C、24 時間）を施した同じ試料を同年 6 月 16 日に同じ条件で再照射して、応答の再現性を確認した。

炭素線の照射は、バイナリフィルタ（BF）厚を 50, 100, 120, 140 mm の 4 段階に設定し、5, 10, 20Gy の 3 段階の線量で行った（Fig.1）。照射した試料は広島大学に郵送し、照射から 3 日後以降に、フラットベッド型光学スキャナ（GT-X900、セイコーエプソン）で画像の取得を、紫外可視分光光度計（V-560、日本分光）で吸光度の測定を行った。スキャン画像の解析には、米国の NIH が提供している

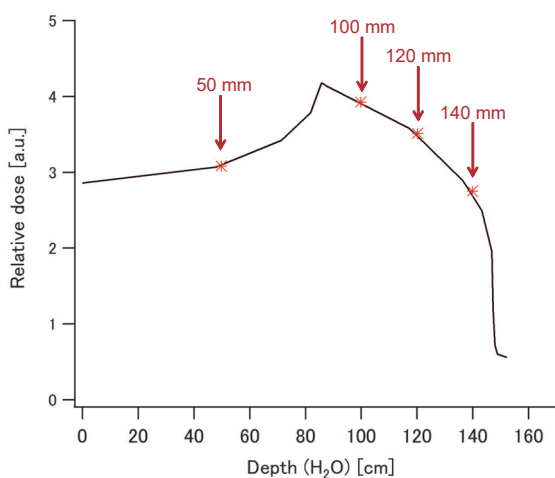


Fig.1 The depth dose profile of 290 MeV/u SOBP carbon beam with indications of the thicknesses of binary filter (BF) employed for irradiations of the PGI gels.

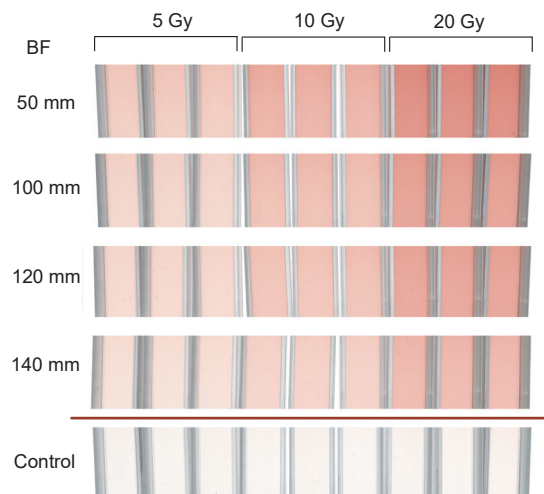


Fig.2 Scanned images of the PGI gels at 120 hours after irradiation with SOBP carbon beams under four different-thick binary filters (see Fig.1); the bottom image shows the status of unirradiated control samples.

フリーウェアの ImageJ を用いた。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

4 段階の BF 厚について得られた PGI ゲルのスキャン画像を、コントロール（非照射）の試料の画像と共に Fig.2 に示す。これまでに mono ビームで得られた結果と同様に、5 Gy の照射で明瞭な着色が認められた。また、どの BF 厚についても、吸収線量にはほぼ比例して色強度が強まることが確認され、PGI ゲルにより治療用炭素線ビームの軟組織中の線量分布を立体的に把握することができると考えられた。色強度の分布は、これまでに mono ビームでの実験で観られたのと同様に、10 日以上安定した状態を維持した。さらに、1 回目と 2 回目の照射実験で得られた結果（本報では記載を省略）の比較から、同一試料を繰返し使用可能であると判断された。

一方、これまでの結果から予想されたとおり、深度が増し平均の LET が大きくなるにつれて同一線量での着色が弱まる傾向が認められた（Fig.2）。今後は、これまで 2 年半をかけて取得したデータを総合的に解析することにより、実用的な LET/エネルギー依存性の補正方法の開発に取り組む。

a. 広島大学原爆放射線医科学研究所

b. 量子科学技術研究開発機構 QST 病院

# 超流動ヘリウム中原子のレーザー分光(OROCHI)による核モーメント測定法の開発

Development of nuclear moment measurement method using laser spectroscopy of atoms injected into superfluid helium (OROCHI)

(19H419)

松尾由賀利<sup>a,b</sup>、今村慧<sup>b</sup>、高峰愛子<sup>b</sup>、螺良健太<sup>a,b</sup>、秋元彩<sup>a,b</sup>、伊藤愛美<sup>a,b</sup>、菊地快<sup>a,b</sup>、光安陸大<sup>a,b</sup>、  
A. Gladkov<sup>b</sup>、田島美典<sup>b</sup>、郷慎太郎<sup>b</sup>、向井もも<sup>b</sup>、土居三瑠<sup>a,b</sup>、西村昌輝<sup>a,b</sup>、山本匠<sup>a,b</sup>、遠藤宏紀<sup>a,b</sup>、  
長谷正司<sup>c</sup>、川田敬太<sup>b,d</sup>、西畑洗希<sup>b,e</sup>、市川雄一<sup>b,e</sup>、上野秀樹<sup>b</sup>

Y. Matsuo<sup>a,b</sup>, K. Imamura<sup>b</sup>, A. Takamine<sup>b</sup>, K. Tsubura<sup>a,b</sup>, S. Akimoto<sup>a,b</sup>, M. Ito<sup>a,b</sup>, K. Kikuchi<sup>a,b</sup>,  
R. Mitsuyasu<sup>a,b</sup>, A. Gladkov<sup>b</sup>, M. Tajima<sup>b</sup>, S. Go<sup>b</sup>, M. Mukai<sup>b</sup>, M. Doi<sup>a,b</sup>, M. Nishimura<sup>a,b</sup>, T. Yamamoto<sup>a,b</sup>,  
H. Endo<sup>a,b</sup>, M. Hase<sup>c</sup>, K. Kawata<sup>b,d</sup>, H. Nishibata<sup>b,e</sup>, Y. Ichikawa<sup>b,e</sup>, H. Ueno<sup>b</sup>

## Abstract

We are developing a laser spectroscopy technique named OROCHI (Optical RI-atom Observation in Condensed Helium as Ion-catcher) for the study of nuclear spins and moments. In the OROCHI experiment, highly energetic ion beams are injected into superfluid helium (He II) in an optical cryostat and neutralized, then atoms are subjected to an in-situ laser spectroscopy. The method enables us to measure Zeeman and hyperfine structure splittings of atoms that reflect nuclear properties.

We plan to apply this method to radioactive Rb isotopes provided by the HIMAC SB2 beam line at NIRS. As a prerequisite online experiment, we first used liquid nitrogen as a stopping material and measured the beam yields and the beam profile using a <sup>84</sup>Rb beam produced in proton pickup reactions by <sup>84</sup>Kr on a Be target of 350 AMeV to investigate the profile of <sup>84</sup>Rb ions stopped in a laser-induced fluorescence (LIF) observation region. We controlled the beam stopping position successfully by changing the energy degrader thickness and investigated the distribution of stopping range. Then, we irradiated 780 nm laser to the cryostat filled with He II and successfully observed LIF emitted from stopped <sup>84</sup>Rb atoms. The result shows the feasibility of the hyperfine structure constant measurement.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

原子核の核構造を反映する核スピン、核モーメントを決定する手法の一つとして、原子核の持つ電磁氣的性質と電子との相互作用に起因する超微細構造間隔及びゼーマン準位間隔を、レーザー光を用いて調べる手法がある。われわれの研究グループは、低収量の原子核を高効率・高感度で測定を行えるレーザー分光法の手法として、超流動ヘリウム環境を利用した独自の手法である OROCHI (Optical Radio-isotope atom Observation in Condensed Helium as Ion-catcher) 法を開発している[1]。本手法では、加速器施設でイオンビームとして生成される短寿命・低収量な不安定核原子に対し、レーザー分光法を適用するために、超流動ヘリウムの高密度性を活かし、高速のイオンビームをごく狭い領域内へ停止させる。停止した不安定核原子に対して、“その場”

でレーザー・マイクロ波(MW)/ラジオ波(RF)二重共鳴分光法を適用することにより、原子の超微細構造間隔/ゼーマン準位間隔を精密に測定し、原子核の核モーメント/核スピンを導出できる。本研究の目的は、これまで測定が困難であった低収量の不安定原子核に対して、これら物理量を測定する手法を確立することである。

これまでに理化学研究所のRIPSビームラインでエネルギー66 AMeVの<sup>84-85,87</sup>Rbのイオンビーム10,000個/秒程度を超流動ヘリウム中に打ち込み、ビームの停止、原子からの蛍光観測、ゼーマン準位間隔の測定による核スピンの導出に成功 [1]、さらに散乱光バックグラウンドをより効率的に削減可能な新しい蛍光検出システムを開発し、ビームとして打ち込まれた200個/秒程度の少数個の原子からのレーザー誘起蛍光(LIF)を観測することに成功している[2]。

本手法を今後、より重い低収量の核種に適用するには、入射エネルギーの高いビームラインを使用する必要がある。高い入射エネルギーでは、低温環境と光学測定を同時に実現するオンライン用クライオスタット装置において、光学的観測領域および検出感度が増大することが想定される。本研究は350 AMeVの重イオンを入射することが可能なHIMACのSB2ビームラインにおいて、オンライン実験でのLIF検出と二重共鳴測定感度を見積ることを目的とする。

## 2. 昨年度までに得られている結果

2019年度11月のH419実験では、1次ビームとして350 AMeVの<sup>84</sup>Krを用い、<sup>9</sup>Be標的に照射することで核破砕反応により2次ビームとして<sup>84</sup>Rbを生成した。下流のビーム停止媒質としては液体ヘリウムの代わりに液体窒素を用い、光検出ではレーザーを使わず、重粒子が通過した際のプラスチックシンチレーターからの発光検出により行った。

生成された<sup>84</sup>Rbビームは、エネルギー損失と飛行時間により粒子識別された後、SB2ビームライン下流に輸送され、Alディグレーダ、コリメータ、およびトリガー用プラスチックシンチレーター (PLI) が内部に設置されたクライオスタット前段チェンバを通過した後、内部を液体窒素で満たしたクライオ



スタットに入射した。クライオスタットの中心には検出用プラスチックシンチレーター (PL2) が設置されており、粒子が停止もしくは通過した際の損失エネルギーに対応する量の発光が蛍光検出系、波長選別のための分光器を通して、光電子増倍管 (PMT) で検出された。PL1とPL2の発光からクライオスタットに入射した粒子数の比を評価することで停止位置を決定した。この結果からビームが液体窒素内のビーム軸進行方向の幅1mm以内で停止したと概算された。He IIの停止位置幅に変換すると、He IIの媒質密度を考慮してビームは6mm以内の幅で停止可能と推定された[3]。また、コリメータ径を変化させた実験結果から、横方向のビーム広がりをよく再現できることがわかった[4]。なお、2020年度は、コロナ禍のため、ビーム実験を行うことができなかった。このため2年目に予定していた実験を2021年度に行った。

### 3. 今年度の研究内容

2021年度は、2019年と同様の入射ビーム条件のもと、停止媒質として超流動状態の液体ヘリウムと、Rb原子励起用レーザーを用いた実験を行った。事前の見積りから、同じ光学検出系を用いた場合に二重共鳴スペクトルを得るためには1回に2時間以上の積算時間がかかると見積もられたため、レーザー誘起蛍光観測領域を従来の  $\phi 2 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$  から  $2 \text{ mm} \times 10 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$  に変更した光学系を構築して、レーザー誘起蛍光を観測することとした。

Fig. 1に2022年1月に行ったビーム実験の概要図を示す。 $^{84}\text{Rb}$  のビームがクライオスタット前段チャンバーを通過してクライオスタットの超流動ヘリウム中で停止する。クライオスタット前段チャンバーではTrigger PLと2つの光電子増倍管を用いてビーム数の測定を行う。クライオスタット中に停止した原子に対してテーパアンプ (TA) で増幅した780 nmのレーザーを照射する。この波長は超流動ヘリウム中Rb原子のD1線の励起波長に相当するものである。これにより、停止した原子からレーザー誘起蛍光 (LIF) が放出され、LIF検出系、光ファイバーを通過した後、モノクロメーターでRbの発光波長である794 nmのみ選別して光電子増倍管で検出される。

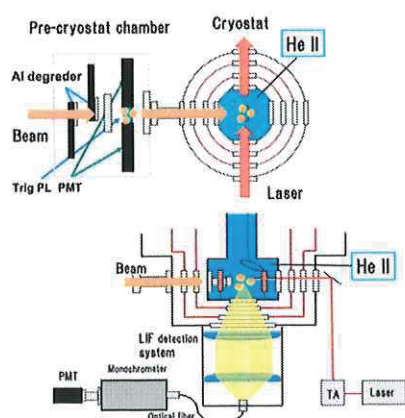


Fig.1. Schematic drawing of the pre-cryostat chamber (upper), the cryostat chamber and the LIF detection system (lower).

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

はじめに、Al ディグレーダの厚さを変えてプラスチックシンチレーターによるビーム停止位置の分布を測定した。シンチレーターからの検出光が減少するディグレーダの厚さから、本実験におけるディグレーダの設定値を決定した。次に、この条件でクライオスタットにレーザーを入射し、 $^{84}\text{Rb}$ のレーザー誘起蛍光 (LIF)の観測を行った。Fig. 2はレーザーをON/OFF した場合で検出した光強度である。レーザーON が上半分、レーザーOFF が下半分である。

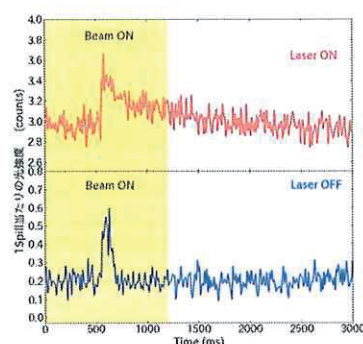


Fig2. The detected photon intensity for laser on (upper) and off (lower). Yellow-hatched parts are shown to emphasize the time region around when Rb beam is on.

上半分のプロットには、下のプロットと比較して光検出強度に明らかに長いテールが存在することが見られる。 $^{84}\text{Rb}$ のレーザー誘起蛍光(LIF)に由来するものであり、RIビームのみが入射されているときには見られないことから、LIFが検出されたことが分かった。HIMAC SB2ビームラインはパルスビームであるため、この上半分のプロットに見られるテールは観測領域中 $^{84}\text{Rb}$ 原子が徐々に減少していく様子を表していると考えられる。この結果より、入射エネルギーの高いHIMAC SB2ビームラインにおいてもOROCHIが適用可能であることが実証された。光検出された粒子数、光観測領域における滞在時間等の詳細については、さらに解析中である。今後は、レーザー・ラジオ波/マイクロ波二重共鳴法により、不安定核原子の超流動ヘリウム中におけるゼーマン副準位、超微細構造準位間隔の測定を目指す。

#### 参考文献

- [1] X. F. Yang, *et al.*, Phys. Rev. A **90**, 052516-1 - 052516-8 (2014).
- [2] K. Imamura, *et al.*, Appl. Phys. Express, **12**, 016502 (2019).
- [3] M. Nishimura, *et al.*, RIKEN Acc. Prog. Rep., **53**, 131 (2020).
- [4] K. Tsubura, *et al.*, RIKEN Acc. Prog. Rep., **53**, 132 (2020).

a. 法政大学理工学部, b. 理研仁科センター,  
c. 物質材料研究機構 (NIMS), d. 東京大学 CNS,  
e. 九州大学理学研究院

# 極低物質質量ビームライン位置検出器の開発 Development of low-mass beam line position detector (19H421)

小林俊雄<sup>a</sup>, 大津秀暁<sup>b</sup>, 西村美月<sup>b</sup>, 高田栄一<sup>c</sup>  
T. Kobayashi<sup>a</sup>, H. Otsu<sup>b</sup>, M. Nishimura<sup>b</sup>, E. Takada<sup>c</sup>

## Abstract

We have tested the response of low-pressure cathode-readout drift chambers for low-mass beam-line position detectors using C, Ar and Xe beams at 290MeV/u.

## 1. 目的

2019年度より、HからUにわたる広い質量領域のRIビーム用の低物質質量位置検出器として低圧力カソード読出型drift chamber (LPKDC)の開発とビーム試験を行っている。主な目的は、標的上流の位置検出器の物質質量を減らし包括反応測定などでのS/N比を改善することである。

## 2. FY2019-FY2020のまとめ

使用したLPKDCは、  
drift距離 (D)= 5 mm、  
half gap (d)= 5-6 mm、  
strip pitch (w)= 7-8 mm

のパラメータを持つWalenta型drift chamberである。後述のw/dは約1.4でstrip pitch wは誘起電荷分布のrms中の約2倍である。検出器ガスとしてイソブタンを圧力10-150 Torrで用いる。ビームは230-290 MeV/u H, C, Ar, Xeを強度1-1000 kHzで照射する。時定数16-80 nsのASDからの論理信号を0.5 ns/binのmultihit TDCで測定する。3本の隣り合ったストリップからの誘導電荷を測定する代わりに論理信号幅(TOT)を測定し、電荷比較(CRM)法を用いる解析により位置情報を得る。

H, Cビームに対しては、検出効率ほぼ100%、位置分解能が約160  $\mu\text{m}$ (rms)というほぼ満足できる結果を得た。

Arビームに対しては、位置分解能が300  $\mu\text{m}$ 以上と悪く、又検出効率が100%になる前から位置分解能が劣化する傾向が見られた。ただし圧力30 Torrでは約200  $\mu\text{m}$ の分解能が例外的に得られた。

Xeビームに対しては、Arビームと同様に50 Torr以上では検出効率が100%になる前から位置分解能が劣化する傾向が見られた。ただし15-25 TorrではHVの増加に伴って位置分解能が改善し、最良点では約100  $\mu\text{m}$ の位置分解能が得られた。理由はわからないが、ArやXeに対しては低圧力の方が位置分解能が良い傾向がある。

ビーム強度依存性は、約1MHzでは位置検出効率が約90%まで低下し改善の必要がある。

## 3. 今年度の改良点

これまでのデータを考慮し改良型LPKDCを2種

類製作した。

KDC1p: D= 5 mm, d= 6 mm, anode径= 20  $\mu\text{m}$ は以前と同じであるが、誘導電荷分布のrms中が約0.7dである事を考慮し、w= 4 mmとした：  
w/d= 0.67。

KDC2p: 高強度対応の為にD= 2.5 mm, anode径= 16  $\mu\text{m}$ , d= 3.2 mm, w= 2.5 mmとした：  
w/d= 0.78。

図1にd=6,w=7とd=6,w=4に対し、各stripに誘導される電荷分布をavalanche位置がstrip中央●とstrip端◆の場合について示す。w/dを1.17から0.67へ変化させると、avalancheがstrip端にある場合の最小誘導電荷は1.6倍に増加する。その結果、動作HVが低下し、信号のダイナミックレンジが1/2.6になる。

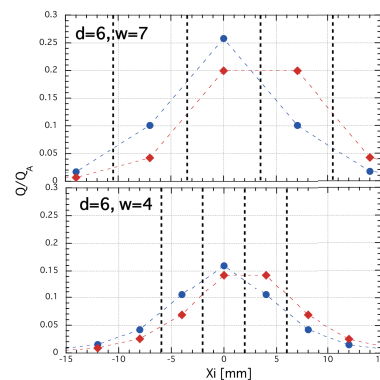


図1：誘導電荷分布：w/d=1.17(上)と0.67(下)

FR4基板は既存のFR4基板を改造して使用した。Cathode stripは蒸着法で薄い物を作りたいかったが、社会情勢の制約の為にWEB通販のフレキシブル基板(FPC)製作を利用した。その結果、FPCは25  $\mu\text{m}$ 厚Kapton + 18  $\mu\text{m}$ 厚Cu + 金メッキとかなり厚めである。

Cathode strip基板はFPCを引き延ばしてFR4に接着して製作したが、FPCの引き延ばしが縦方向と横方向の伸びが異なることなどにより結構難しく、FPCを完全に平面にすることはできなかった。

## 4. 今年度の結果

前節のように改良した2台のLPKDCを使い、過去2年間とほぼ同じsetupで測定を行った。ASDはごく一部を除き時定数80 nsの物を用いた。

ビームは290 MeV/u C, Ar, Xeを用い、強度1-1000 k/pulse (ほぼkHzに対応)で測定した。ビームサイズの調整が日により異なりビームサイズはかなりばらついた。

マシンタイム前のベンチ試験を充分に行う場所と機会がなかった為に、KDC1pの中央の重要な数



strip間のゲインのばらつきが大きく、位置分解能の解析にはまだ問題がある。その為以下では主にKDC2pのY面のデータについて報告する。

#### (4-1) 動作HVの変化

KDC1pは昨年度用いたKDC1とstrip pitchのみが異なるので、strip pitchの変化による動作HVの変化を確認できる。

3本のstrip情報を用いた位置検出効率が100%になる動作HVは、Xeビームと圧力50Torrの場合、約640Vから530Vへ約110V低下し、高強度での動作はかなり楽になる。又動作HVの低下により動作点でのTOTの中が約250nsから125nsに減少しdead timeも減少した。

#### (4-2) 位置検出効率と位置分解能

圧力50 TorrでのC, Ar, Xeビームに対するKDC2p\_Yの位置検出効率■と位置分解能●のHV依存性を図2に示す。ビーム強度は約10kHzである。

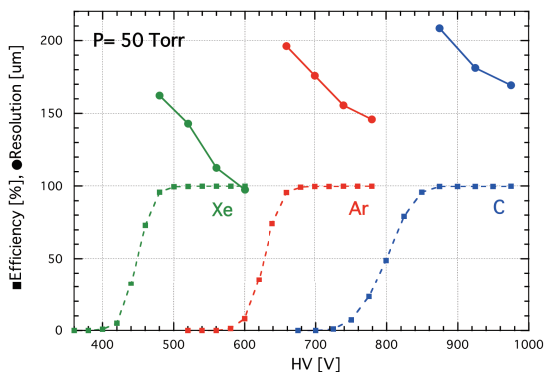


図2：位置分解能●と位置検出効率■のHV依存性

3本以上のstripからの電荷(TOT)情報により位置が求まる位置検出効率は、3種のビームに対して効率100%の長いプラトーを持つ。

LPKDCの位置分解能は2台のreference chamberを用いて求める。ASDのゲインは数%程度のばらつきがありゲイン補正後にCRM法で位置を求める。CRM法で求めた位置には一本のstrip内で系統的な歪みがあり、2-3次の多項式で補正する。しかしstripによるばらつきがまだ残っておりゲイン補正は改善する必要がある。全体で見た位置分解能と局所的な位置分解能を比較すると、Xeの場合にはゲインの補正改善により10-20μm程度の位置分解能の改善が見込める。

位置分解能はHV増加により良くなる傾向が見られ、去年見られたようなHV増加による位置分解能の劣化は少なくともKDC2pには見られない。理由はわからないが未解析のKDC1pのデータと比較することが必要であろう。

このようにKDC2pは位置検出効率と位置分解能の両方の点で、C, Ar, Xeに対してほぼ満足できる動作特性を示した。しかし色々な疑問点や矛盾点が残る。

#### (4-3) 圧力依存性

図3にXeビームに対する位置検出効率■と位置分解能●のHV依存性を、圧力10, 30, 50 Torrの場合に示す。前年度に観測された傾向と異なり、KDC2pの位置分解能の最良値は圧力にはあまり依存しない。

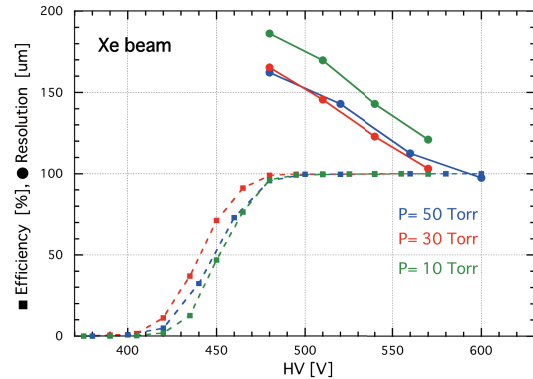


図3：位置分解能●と位置検出効率■のHV依存性

#### (4-4) ビーム強度依存性

Xeビーム、圧力50 Torr, HV=520Vでの位置検出効率と位置分解能のビーム強度依存性を図4に示す。位置分解能の強度依存性は弱いですが、位置検出効率は1MHzで97%まで減少し、かなり改善された。

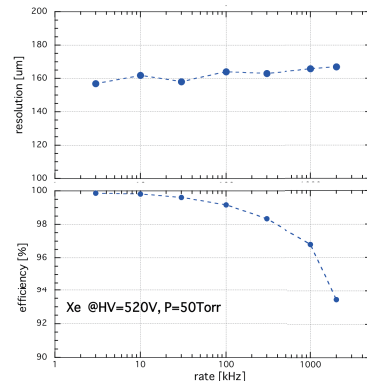


図4：位置分解能と位置検出効率の強度依存性

### 5. まとめ

\* 改良版のLPKDCを2台製作した。

KDC1p: D=5mm, d=6mm, w=4mm

KDC2p: D=2.5mm, d=3.2mm, w=2.5mm

両方ともw/d=0.7と誘導電荷分布のrms巾程度に選り、これまでのLPKDCの値の約半分である。

\* 290 MeV/u C, Ar, Xeビームを用いて動作特性を調べた。

\* KDC2pは、ガス圧力50 Torrにおいて、C, Ar, Xeビームに対し位置検出効率と位置分解能の両方についてほぼ満足できる結果が得られた。しかし疑問点や矛盾点が色々残っている。

\* KDC1pはstrip間のゲイン変動が大きく、解析中。

\* FPCを使ったcathode strip面製作は解決すべき問題がある。平行して蒸着法による薄いcathode strip面の製作も行いたい。

- 東北大学,
- 理化学研究所,
- 放射線医学総合研究所

ノックアウト反応(p,pX)を用いたクラスター種の質量・同位体依存性の解明  
 Elucidation of mass and isotope dependence of cluster species  
 using knockout reaction (p,pX) (19H424)

田中純貴<sup>a</sup>, 上坂友洋<sup>a</sup>, 銭廣十三<sup>b</sup>, 辻峻太郎<sup>b</sup>, 樋口浩志<sup>a</sup>, 大田晋輔<sup>c</sup>, 大津秀暁<sup>a</sup>,  
 川瀬頌一郎<sup>d</sup>, 黒澤俊介<sup>e</sup>, 高田栄一<sup>f</sup>, 高橋弘幸<sup>g</sup>, 武重祥子<sup>a</sup>, 西村太樹<sup>g</sup>,  
 西村美月<sup>a</sup>, 原田知也<sup>a</sup>, 土方佑斗<sup>ab</sup>, 八尋寛太<sup>b</sup>  
 J. Tanaka<sup>a</sup>, T. Uesaka<sup>a</sup>, J. Zenihiro<sup>b</sup>, R. Tsuji<sup>b</sup>, K. Higuchi<sup>a</sup>, S. Ota<sup>c</sup>, H. Otsu<sup>a</sup>,  
 S. Kawase<sup>d</sup>, S. Kurosawa<sup>e</sup>, E. Takada<sup>f</sup>, H. Takahashi<sup>g</sup>, S. Takeshige<sup>a</sup>, D.  
 Nishimura<sup>g</sup>, M. Nishimura<sup>a</sup>, T. Harada<sup>a</sup>, Y. Hijikata<sup>ab</sup>, K. Yahiro<sup>b</sup>

Abstract

We obtained the response of the silicon strip detector and the GAGG(Ce) inorganic scintillators to the light ion beams. These detectors configure the new telescope array for cluster knockout reaction measurement. The energy resolutions of both detectors were evaluated to meet the required performances.

1. 研究目的と概要

クラスターノックアウト反応を用いて、広い質量領域に対して、重陽子, トライトン,  $^3\text{He}$ , アルファなどのクラスター形成をプローブする、初めての包括的な研究プロジェクト「ONOKORO」の一面をなす実験をHIMACの多様な安定核ビームで行う。その逆運動学実験に必要な検出器アレイ「TOGAXSI(図1)」の建設に向けて、2021年度はGAGG(Ce)検出器の読み出し開発と、シリコン検出器の軽イオンビームに対する応答を調べた。

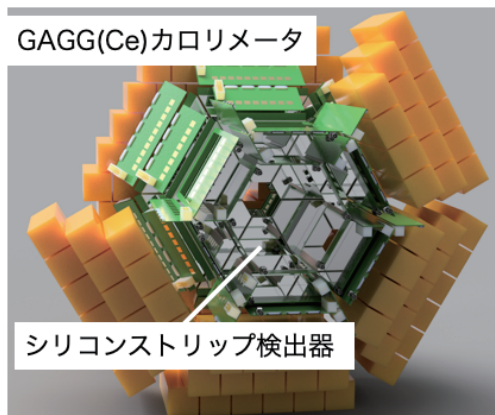


図1. TOGAXSI検出器アレイの完成予想図

2. 実験と結果

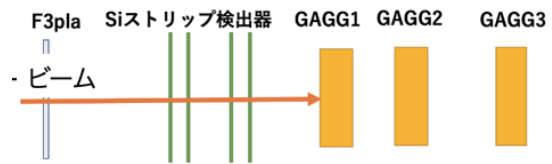


図2. SB2コースにおける実験セットアップ

2021年8月にSB2コースにおいて図2のセットアップで100 $\mu\text{m}$ 厚-100 $\mu\text{m}$ 幅-5 $\times$ 8cmのシリコン検出器を4層と35mm $\times$ 35mm $\times$ 120mmのGAGG検出器(図3)をビームライン上に設置し、100AMeVの陽子とアルファ粒子ビーム、230AMeVのアルファ粒子ビームに対するそれぞれの応答を調べた。シリコン検出器でビームをトラックすることでGAGG(Ce)検出器の発光量/集光率の位置依存性を図4のように補正することに成功し、アバランシェフォトダイオードによる読み出しを用い、230A MeVのアルファ粒子ビームに対して0.4%のエネルギー分解能を実現し、クラスターノックアウト反応に必要なエネルギー分解能を満たすことがわかった。またビーム強度に対する耐性を異なるビーム強度の測定により評価し、約50kcpsのビームに対してパイルアップ率は10%以下であることがわかった。

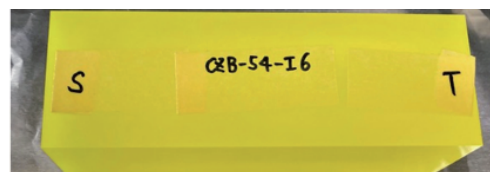


図3. 2021年度に製作したGAGG(Ce)結晶



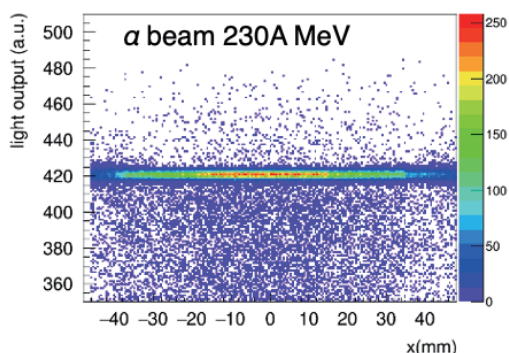


図4. GAGG(Ce)検出器の位置依存性補正した230A MeV  $\alpha$ ビームの発光量スペクトル。

ストリップシリコン検出器は検出器の静電容量由来の熱ノイズまでノイズレベルを下げることに成功し、エネルギー換算で4keV相当であった。

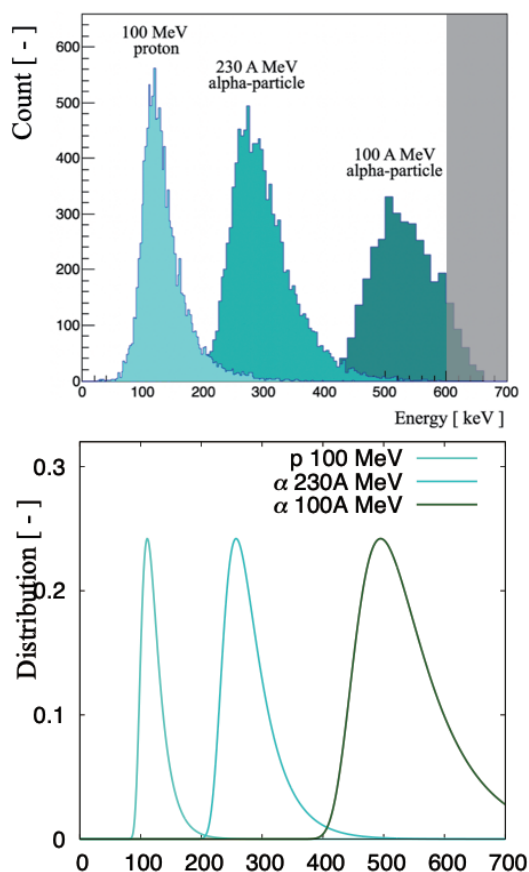


図5 (上)シリコンストリップ検出器の軽イオンビーム(100MeV陽子, 230A MeV アルファ粒子, 100A MeVアルファ粒子)に対する応答 (下)ランダム分布関数による予想

各種ビームに対するエネルギー損失スペクトルを図5に示しており、いずれの信号もノイズと十分分離して検出効率は100%であった。図5のピークの幅はエネルギー損失が非常に小さい時のゆらぎの効果であり、ランダウ関数によるゆらぎの予想とよく一致することがわかった。またこのエネルギー損失分解能はクラスターノックアウト反応で放出される各種軽イオンの粒子識別を可能にすることが判明した。

以上より、開発中のGAGG(Ce)とシリコンストリップ検出器はTOGAXSIを構成する検出器群として各種放出粒子のエネルギー・角度の測定に十分な性能を持つと判断した。

### 3. まとめと今後

2021年度は、シリコンストリップ検出器とGAGG(Ce)検出器のモノエネルギービームに対する応答を調べ、クラスターノックアウト反応に要求する性能を満たすことがわかった。2022年度前期も引き続きGAGG(Ce)検出器の性能評価とビームを用いたキャリブレーションを行う。これに並行して、TOGAXSIのシリコン検出器とGAGG(Ce)結晶のマスプロダクションを開始する。2022年度の後期には、これらの一部を用いたプロトタイプ実験セットアップで反応実験を実施し、検出器群の原理検証実験に移る。本研究成果は、日本物理学会代、秋季大会で辻氏(京都大)、年次大会で樋口氏(東邦大)がそれぞれ発表し、辻氏の修士論文、樋口氏の卒業論文を作成した。

- a. 理研 仁科加速器科学研究センター
- b. 京都大学理学研究科
- c. 東京大学原子核科学研究センター
- d. 九州大学理学研究院
- e. 東北大学未来科学技術共同研究センター
- f. 放射線医学総合研究所 物理工学部
- g. 東京都市大学理工学部

炭素線が水溶液試料、O/W エマルジョン試料、あるいはリポソーム懸濁液試料中に生成する活性酸素種の定量とそれによって生じる酸化反応量の評価

Quantification of Reactive Oxygen Species and Oxidative Reactions Induced by Carbon-Ion Beam in Water, O/W Emulsion, or Liposomal Suspension.

(19H426)

上野恵美、中西郁夫、松本 謙一郎

Megumi Ueno, Ikuo Nakanishi, Ken-ichiro Matsumoto

**Abstract**

EPR signal decay of nitroxyl radical in corn oil caused by X-ray or carbon-ion beam irradiation under hypoxic condition was investigated.

EPR signal of TEMPO derivatives was decayed when the sample solutions were just kept under hypoxic condition. PROXYL derivatives showed much slower EPR signal decay compared to that of TEMPO derivatives, and the only slight EPR signal decay was observed during 24 h. When corn oil solution of carboxy-PROXYL was irradiated with 32 Gy X-ray or several different LET of carbon-ion beam under hypoxic condition, LET dependent decay of carboxy-PROXYL was observed. 13 keV/ $\mu\text{m}$  carbon beam showed the largest decay, and the decay amount was decreased with LET increased. X-ray showed only small decay, which was similar as shown in 80 or 100 keV/ $\mu\text{m}$  carbon beam.

**1. 研究の目的とバックグラウンド**

放射線が水中に生成するヒドロキシルラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) の局所濃度を EPR スピントラッピング法により測定し、mmol/L レベルの比較的疎な生成と、mol/L レベルの極めて密な生成があることを報告した (23B483)。X 線では、mol/L レベルの極めて密な  $\cdot\text{OH}$  の分子間距離は 0.8 nm 程度と予想された。このような密な  $\cdot\text{OH}$  生成環境では、 $\cdot\text{OH}$  同士の反応が可能となり酸素非依存的な過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) の生成が見込まれる。X 線では高濃度の  $\text{H}_2\text{O}_2$  の集団が分散してクラスタ状に生じていると仮定して、そのクラスタ間の距離の測定を行い報告した。炭素線においても同様の高濃度の  $\text{H}_2\text{O}_2$  生成が見込まれるが、分布の様子と量が X 線とは異なるかと予想される。

$\text{H}_2\text{O}_2$  は脂溶性の高い分子であるため、その分布と脂質との反応を詳しく調べ、生体膜との反応とそれによる生体影響を評価する必要がある。それに加えて、脂質分子自体も水分子と同様に、放射線により電離あるいは励起され、脂質分子上に直接ラジカルが生じることによって脂質分子由来の活性分子種が生じていると考えられる。

本研究では、反応の場として水溶液、多重膜リポソーム懸濁液あるいは O/W エマルジョンを用いて、それぞれの中で、放射線の線質 (LET) と線量当たり生成する各 ROS の定量と ROS により引き起こされる酸化反応の定量評価とその酸素依存性の評価を行う。

**2. 昨年度までに得られている結果**

炭素線により水中に生じる高濃度  $\text{H}_2\text{O}_2$  クラスタは、大気条件下ではクラスタ間距離が約 20 nm、低酸素条件下では約 100 nm かそれ以上と予想される結果が得られた。X 線では大気下で 60 nm、低酸素条件下で約 80 nm と評価されており、これに比べて炭素線では大気下と低酸素下での差が大きかった。

2019 年度から、安定ニトロキシルラジカルを検出試薬として、脂質中でのラジカル反応の検出を試みていたが、安定ニトロキシルラジカルを含む脂質試料に放射線を照射しても予想していた変化が見られず、反応機構の再検討が必要とされていた。様々な反応条件を検討する中で、安定ニトロキシルラジカルを含む脂質を無酸素条件下に置くだけで、安定ニトロキシルラジカルの EPR 信号が減衰する現象が観察された。これは脂質中に既存の脂質ラジカルとニトロキシルラジカルの反応が酸素と拮抗するためと考えられ、

大気条件下ではほとんど反応が進まないのに対し、無酸素条件では脂質ラジカルがニトロキシラジカルと反応して消去するものと考えられた。

### 3. 今年度の研究内容

2021 年度に入り、プローブの再検討を行ったところ、TEMPO 系のニトロキシラジカル (Benzoate-TEMPO、TEMPOL、TEMPO) では低酸素条件下での減衰が生じたが、PROXYL 系のニトロキシラジカル ( carbamoyl-PROXYL 、 MC-PROXYL) では低酸素条件下での減衰が十分に遅い事が分かった。そこで PROXYL 系のニトロキシラジカルに低酸素下で X 線あるいは炭素線を照射し、線量および LET 依存的にその EPR 信号の減衰が生じることを確認した。

#### 脂質中ラジカル生成の評価

10 mM の濃度でニトロキシラジカル (TEMPO、TEMPOL、Benzoate-TEMPO、MC-PROXYL、carbamoyl-PROXYL、または carboxy-PROXYL) をペンタノールに溶かし、ストック溶液とした。これをコーン油で 100 倍希釈したものを反応溶液とした。各油溶液 100  $\mu\text{L}$  をガス透過性の PTFE チューブに取り、X-band EPR キャビティー内に設置した。EPR 試料管の底部には穴を開けてあり、チューブを接続し、試料管内に 1 L/min で窒素ガスを流した状態で繰り返し EPR 測定を行った。

0.1 mM のニトロキシラジカルのコーン油溶液 350  $\mu\text{L}$  を酸素透過性のポリエチレン袋に封入し、酸素吸収剤と酸素マーカーとともに酸素非透過性の特殊コーティングされたポリエチレン袋に封入し、4  $^{\circ}\text{C}$  で保管した。約 1、3、5、7 日後に X-band EPR で試料溶液を測定した。

0.1 mM の carboxy-PROXYL のコーン油溶液 350  $\mu\text{L}$  を酸素透過性のポリエチレン袋に封入し、酸素吸収剤と酸素マーカーとともに酸素非透過性の特殊コーティングされたポリエチレン袋に封入し、4  $^{\circ}\text{C}$  で保管した。約 18 時間後に LET = 13、20、40、60、80、>100 keV/ $\mu\text{m}$  の条件で炭素線を 32 Gy 照射した。照射後、試料

は水中に保管し、照射約 2 時間後に X-band EPR で測定した。

### 4. 今年度の結果と解析結果

TEMPO 系ニトロキシラジカルを油に溶かし低酸素条件で放置すると、EPR シグナルが徐々に減衰した。PROXYL 系ニトロキシラジカル油溶液では、低酸素条件下の EPR シグナル減衰は 24 時間以内ではほとんど見られなかった。しかし低酸素条件下に置いた PROXYL 系ニトロキシラジカル油溶液に X 線または炭素線を照射するとそのシグナルが減衰した。大気条件下では、TEMPO 系ニトロキシラジカルにも PROXYL 系ニトロキシラジカルにも X 線または炭素線照射による EPR シグナル減衰は見られなかった。carbamoyl-PROXYL 油溶液に低酸素下で様々な LET 条件で炭素線を照射したところ、一定線量を照射した場合には、13 keV/ $\mu\text{m}$  の炭素線で減衰量が一番多く、LET が大きいほど減衰量が低下する傾向が見られた (図 1)。X 線による carbamoyl-PROXYL の減衰は少なく、80 あるいは 100 keV/ $\mu\text{m}$  の炭素線と同程度であった。

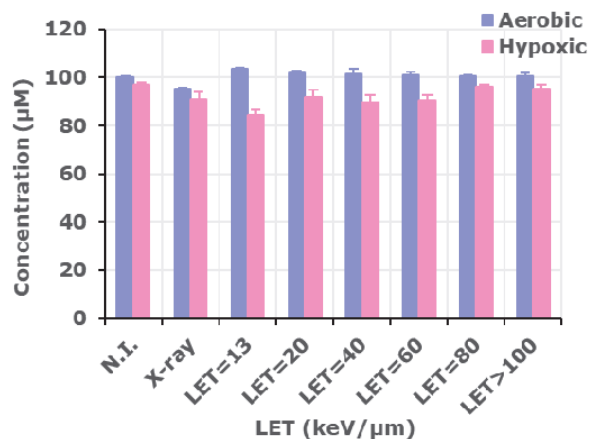


図 1. 炭素線照射によるコーン油中での carbamoyl-PROXYL のラジカル消失。

低酸素条件下で観察される油脂中のニトロキシラジカルの還元反応は、現段階では反応メカニズムが確かめられていないが、脂質中に生成するラジカルの検出に応用できると考えている。

# アラニン線量計を用いた粒子線の出力線量評価技術の開発

Development of independent peer review technique of absorbed dose to water in particle

beams using an alanine dosimeter

(20H428)

山口英俊<sup>a</sup>, 石井隼也<sup>a</sup>, 後藤聡汰<sup>a</sup>, 武田正勝<sup>a</sup>,

清水森人<sup>a</sup>, 森下雄一郎<sup>a</sup>, 加藤昌弘<sup>a</sup>, 黒澤忠弘<sup>a</sup>, 坂間誠<sup>b</sup>

H. Yamaguchi<sup>a</sup>, J. Ishii<sup>a</sup>, S. Goto<sup>a</sup>, M. Takeda<sup>a</sup>,

M. Shimizu<sup>a</sup>, Y. Morishita<sup>a</sup>, M. Kato<sup>a</sup>, T. Kurosawa<sup>a</sup> and M. Sakama<sup>b</sup>

## Abstract

The National Metrology Institute of Japan (NMIJ) is developing independent peer review technique for particle radiation therapy. Alanine dosimeter is a useful dosimeter for postal dosimetry because of its stable signal after irradiation. In this study, the alanine dosimeters were irradiated with 290 MeV/u uSOBP, sSOBP and mono-energy carbon ion beams in a solid phantom.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

国際原子力機関 (IAEA) が 2007 年に発行したレポート [1] では、放射線治療において第三者による出力線量評価を実施することが治療の品質管理のために必要不可欠であると述べられている。IAEA や諸外国の出力線量評価実施機関においては、熱蛍光線量計 (TLD) や光刺激ルミネッセンス (OSL) 線量計などを用いて、リニアックからの高エネルギー光子線等に対する出力線量評価が実施されている。日本では炭素線を含む粒子線治療が盛んであるが、炭素線に対する出力線量評価は実施されていない。

アラニン線量計は C,H,N,O といった原子から成り、TLD や OSL に比べて水に近い実効原子番号を持つ。また、照射後の信号が非常に安定であり、信号の読み取りによって信号が消失しないという特徴がある。

以上のように、アラニン線量計は出力線量評価のような郵送線量測定に有用であり、産総研では、炭素線治療の出力線量評価技術を確立するために、アラニン線量計を用いた線量測定法の開発を行っている。

## 2. 昨年度までに得られている結果

昨年度までの実験では、照射したアラニン線量計を電子スピン共鳴 (ESR) 装置で測定した値が、線量に対して線形的な変化をするかどうか研究を行っていた。深さ方向の物理線量が平坦でない拡大ブラッグピーク (sSOBP) の中心、深さ方向の物理線量が平坦な拡大ブラッグピーク (uSOBP) の中心、モノビームのプラトー領域の三種類のビームを使用して照射を行いアラニン線量計の校正曲線を得た。その結果、どの線質に対しても線量応答特性は線形性を示し、線質によって検量線の傾きが異なることが明らかとなった。

## 3. 今年度の研究内容

これまでの研究では 30 cm×30 cm 程度の大きさの固体ファントムを用いて実験を行っていた。しかし、実際の臨床現場で出力線量評価を行うことを考慮すると、より小さな大きさのファントムで簡易的に照射できることが望ましい。そのため、小型の直方体のアクリルでペレットの交換が用意なファント



ム作製し、実験を行った。照射を行う前に、アラニン線量計が挿入される位置に校正された電離箱線量計を挿入し照射を行い、その日の線量率を決定した。sSOBP の中心, uSOBP の中心, モノビームのプラトー領域で 1, 5, 10, 20, 25, 30, 40 Gy を照射し検量線を取得した。

また、これまでの研究結果として、数 Gy 程度の低い線量においては ESR 測定の信号値が小さくなり、バックグラウンドノイズの影響が大きくなり不確かさが大きくなるという問題があった。アラニン線量計の信号が長期に渡って安定することを利用し、予め大きな線量をアラニン線量計に照射しておき、その線量計に後日数 Gy 追照射を行い、数 Gy 程度の線量を精度良く測定できるか実験を行った。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度の実験結果の解析が間に合っていないため、解析が終わり次第報告する。

#### 参考文献

[1] International Atomic Energy Agency ,  
Comprehensive audits of radiotherapy practices : a  
tool for quality improvement : Quality Assurance  
Team for Radiation Oncology (QUATRO) 2007.

---

<sup>a</sup> 産業技術総合研究所計量標準総合センター

<sup>b</sup> 放射線医学総合研究所

# 重粒子線治療におけるスペーサーと歯科用合金の物理学的特性の解明 Clarification of the physical properties of spacers and dental alloys in heavy ion radiotherapy (20H432)

勝良剛詞<sup>a</sup>、水野秀之<sup>b</sup>、宇都宮悟<sup>c</sup>

<sup>a</sup>新潟大学医歯学総合病院 歯科放射線科

<sup>b</sup>国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 QST 病院

<sup>c</sup>新潟大学医学部保健学科 放射線技術科専攻

Kouji Katsura<sup>a</sup>, Hideyuki Mizuno<sup>b</sup>, Satoru Utsunomiya<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Division of Oral Radiology, Niigata University Medical and Dental Hospital

<sup>b</sup>QST Hospital, National Institutes for Quantum Science and Technology

<sup>c</sup>Department of Radiological Technology, Niigata University Graduate School of Health Sciences

## Abstract

The purpose of this study is to clarify the changes in dose distribution caused by dental alloys and oral spacers on heavy particle radiotherapy for head and neck cancer. We assumed general head and neck heavy particle radiotherapy as this experimental setup. We assumed common head and neck heavy particle radiotherapy as this experimental setup. We used a plane-parallel ionization chamber (Classic Markus—) for dose measurements.

As the results of our study, it was shown that the higher the effective atomic number of dental alloys, the shorter the range of heavy particle beams, and the stopping powers of Au alloy, Au-Ag-Pd alloy, Ag alloy and Ti alloy were 8.20, 6.74, 5.96 and 3.24, respectively. Additionally, the stopping power showed a positive linear correlation with the effective atomic number. The stopping powers of thermoplastic polyolefin elastomer, Ethylene vinyl acetate copolymer and polyethylene terephthalate (EVA) as the oral spacer were 0.930, 0.979 and 1.251, respectively. Additionally, the dose profile of EVA was much the same as that of water.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

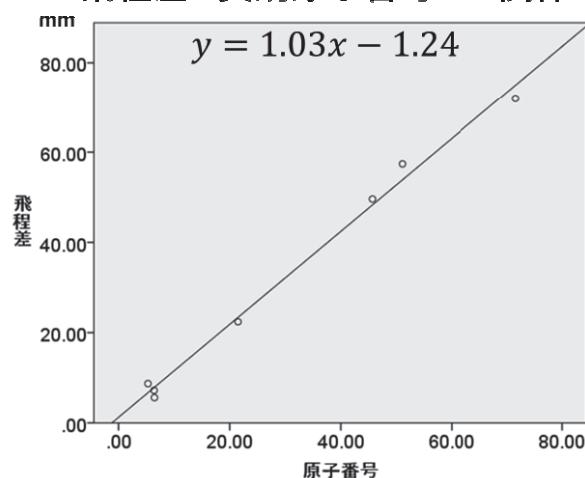
重粒子線治療は線量分布に優れていることから重要臓器の多い口腔・頭頸部領域の治療に適しており、正常組織の被ばくを避けるためスペーサーの作製は必須である。重粒子線を想定したマウスピース型スペーサーの線量分布への影響や阻止能比を CT 値から算出した研究はあるが、現在市販されているスペーサー素材を実際に用いた実測値から線量分布への影響や阻止能比を算出した研究はない。したがって、スペーサーの材質の違いによりどれ程の線量強度変化の違いが生じているのか解明されていない。本研究により、スペーサーの材質による重粒子線の線量分布変化の違いを示すことができれば、重粒子線治療の精度はさら向上し意義のあることである。

## 2. 昨年度までに得られている結果

前年度は、一般的な4種類の歯科用合金（金合金、銀合金、金銀パラジウム合金、チタン合金）の重粒子線の線量分布への影響を解析しそれぞれの阻止能比と水を基準とした飛程差（以下、飛程差）を算出した。金合金、銀合金、金銀パラジウム合金、チタン合金の阻止能比はそれぞれ、8.20、6.74、5.96、3.24であった。これらの阻止能比から得られ飛程差は実効原子番号（x）と強い正の相関を示すことが示された（ $y=1.03x-1.24$ ）。

	Au	Au-Ag-Pd	Ag	Ti
飛程 [mm] (ピークの80%位置)	47.1	61.7	69.5	96.8
飛程差 [mm]	82.0	67.4	59.6	32.4
ビーム通過長 [mm]	10.0	10.0	10.0	10.0
阻止能比	8.20	6.74	5.96	3.24

## 飛程差と実効原子番号との関係



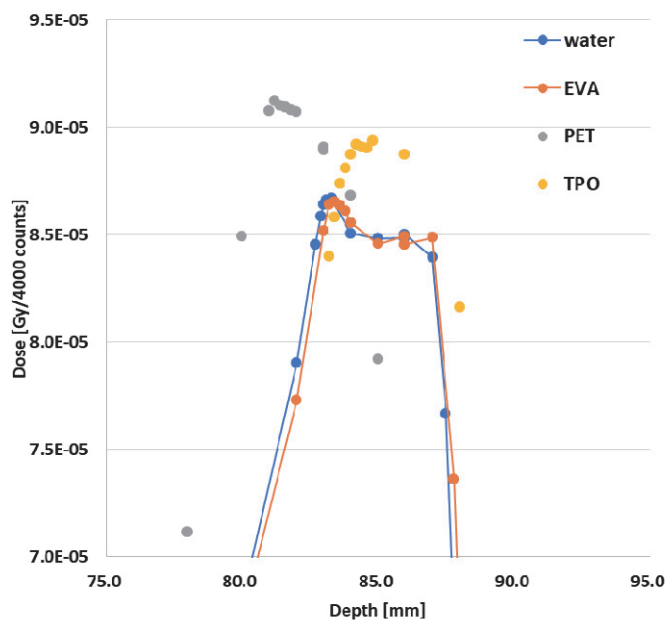
### 3. 今年度の研究内容

今年度は、マウスピース型スピーサーに利用される素材である高分子合成樹脂のポリオレフィン、エチレン酢酸ビニル共重合樹脂、ポリエチレンテレフタレート（12.5 cm 四方、厚みが 10 mm、各 1 個）を対象物とした。照射方法は前年度同様に、頭頸部がん治療で用いられる実臨床に近い形を想定し、HIMAC でエネルギーは 290 MeV/u、線量強度は最大  $1.8 \times 10^9$ 、コリメーター全開、RSF なし、Mono ビーム、バッシュ法、SOBP 5 を用い、線量測定は平行平板電離箱 (Classic Markus) で対象物から 0-200 mm までの線量を 1mm 間隔とした。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

ポリオレフィン、エチレン酢酸ビニル共重合樹脂、ポリエチレンテレフタレートの阻止能比はそれぞれ、0.93、0.98、1.25 であり、エチレン酢酸ビニル共重合樹脂は水の線量プロファイルとほぼ一致していた。

スピーサーによる線量強度変化(SOBP5)



宇宙 X 線観測に向けた超小型衛星搭載センサの放射線耐性  
Radiation tolerance of an X-ray sensor onboard a micro-satellite  
developed for cosmic X-ray observation (20H434)

中嶋 大<sup>a</sup>、中村 彰太郎<sup>a</sup>、松本 大輝<sup>a</sup>、平賀 純子<sup>b</sup>、藤井 健<sup>b</sup>、北村 尚<sup>c</sup>

H. Nakajima<sup>a</sup>, S. Nakamura<sup>a</sup>, D. Matsumoto<sup>a</sup>, J. S. Hiraga<sup>b</sup>, T. Fujii<sup>b</sup>, H. Kitamura<sup>c</sup>

**Abstract**

We have been developing an X-ray CMOS camera onboard the GEO-X (GEOspace X-ray imager) satellite that aims to image Earth's magnetosphere via charge exchange (CX) X-ray emission. The satellite will be put into a geostationary transfer orbit (GTO) and observe the CX emission from the vicinity of the cusp and magnetosheath of the magnetosphere for the first time. The mission requires that a detector has imaging resolution much finer than a point spread function of an X-ray telescope, and spectroscopic performance enough to resolve CX lines. A sensor in the detector must have the radiation tolerance up to 10krad considering the orbital parameters. Then we have evaluated our primary candidate of the focal plane sensor, scientific complementary MOS (sCMOS) sensors, especially in terms of total ionizing dose with 100MeV proton beam. Although some anomalous pixels appeared and induced continuum component in a spectrum, we could eliminate the pixels. Energy resolution after the elimination is 244eV (FWHM) even after the irradiation of 20krad, which ensures us spectroscopy in the orbit throughout the mission lifetime. We also irradiate the on-chip front-end circuits with the protons and confirmed that the gain of the sensor exhibits no degradation.

**(a) Objectives and background**

Recent discovery of solar wind charge exchange (SWCX) emission have stimulated research of Earth's magnetosphere. Simulations have demonstrated that SWCX emission is sufficiently bright to image the cusps and magnetosheath regions. GEO-X will observe the Earth's magnetosphere from the GTO near the Moon for the first time. Using ultra-light X-ray telescope and compact detector, GEO-X will see the magnetosphere from the distant place and capture variation of structures in response to solar activities

The pointing direction of the telescope will be near the day-side Earth. Therefore we will suffer strong visible light and/or infrared background. The resultant requirement to the sensor is fast readout of the frame

with short exposure time. Adopting CMOS sensors, we can increase the frame rate much higher than conventional CCD cameras. Typically, they have readout noise and dark current of a few electrons per second and per pixel even at room temperature, which makes up possible to operate the sensor in photon counting mode. In fact, several applications have been already realized in a rocket experiment, e.g., FOXSI3 that observes solar X-rays. Einstein Probe, X-ray wide-eld survey mission will also carry CMOS sensors. Recently polarimetric performance has also been verified and a future mission is being established.

**(b) Specifications of experiments in this fiscal year**

To estimate the radiation tolerance of the thin sensor including on-chip circuits especially in terms of total ionizing dose (TID), we irradiate the sensor with 100MeV proton. Our primary candidates for the flight sensor are backside illumination type CMOS sensors called GSENSE (400BSI TVISB, 400BSI UV, and 400BSI-PS) manufactured by Gpixel Inc. The three sensors have common specifications such as the pixel sizes of 11 $\mu$ m square and pixel format of 2048 $\times$ 2040. TVISB and PS have thicker wafers compared with UV sensor. Considering the possible orbit of GEO-X mission, we assume the TID of 10krad throughout the mission. Then we irradiate the sensors with 10<sup>10</sup>

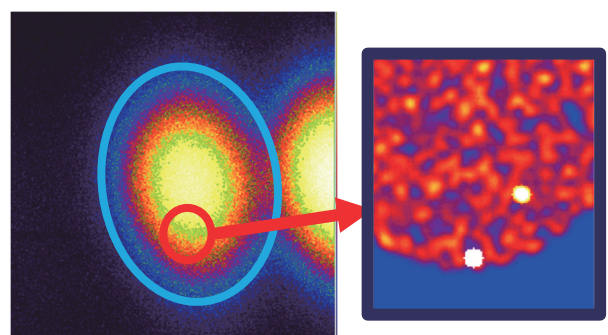


Fig. 1. (Left) Dark frame image of the CMOS sensor after the proton irradiation. The size of imaging area is 22.5 mm square. Hot spot seen in the center and the rightmost regions reflect the increase of the dark current due to the radiation damage. (Right) Example hot pixels that always exhibit high pulse heights.



protons  $\text{cm}^{-2}$ . To evaluate the radiation tolerance in the pixel array, the beam size and its position was set to be  $2\text{mm} \times 3\text{mm}$  at the center of the array. After the damage, dark current increased around the beam center as shown in the left panel of Fig.1. We also see the “hot” pixels that shows extraordinarily high pulse heights compared with vicinity pixels. Some anomalously hot pixels appear even with the light dose below 2krad.

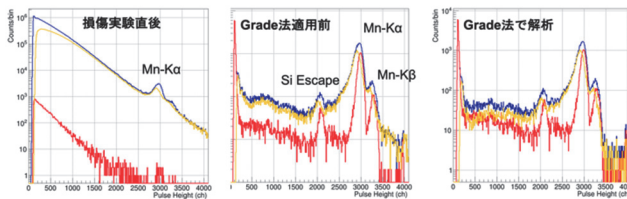


Fig. 2. (Left)  $^{55}\text{Fe}$  spectrum after the radiation damage. (Center) Same as the left panel but hot pixels are eliminated. (Right) Same as the center panel but event pulse heights are calculated with Grade method.

If we include all these hot pixels, the  $^{55}\text{Fe}$  spectrum show large amount of false events as shown in the left panel of Fig.2. Because the amounts of the dark current in the pixels fluctuate, the false events are detected in single pixel events and appears as the extraordinarily narrow lines. Therefore, we eliminate them from the event extraction process. The center panel of Fig. 2 show how the spectroscopic performance is recovered after the elimination. Furthermore, we discriminate events in terms of the extent of the signal charges as shown in the Fig.3. Grade02346 are regarded as the X-ray events and other grades are regarded as false events. The energy resolution of the sensor after this discrimination is 244 eV (FWHM) for the single pixel events. This is comparable performance as that of the conventional CCDs that are cooled down to  $\sim -100^\circ\text{C}$ . Another note is that the lower limit of the energy band for the thin sensors is 0.3 keV that satisfies the observation band of GEO-X.

We also investigated the change of the energy resolution. It was found that the performance does not change up to  $\sim 5\text{krad}$  and the slight degradation around 10krad. The dark current and the readout noise exhibit the same trend. This data helps us to design the thickness and composition of the camera body.

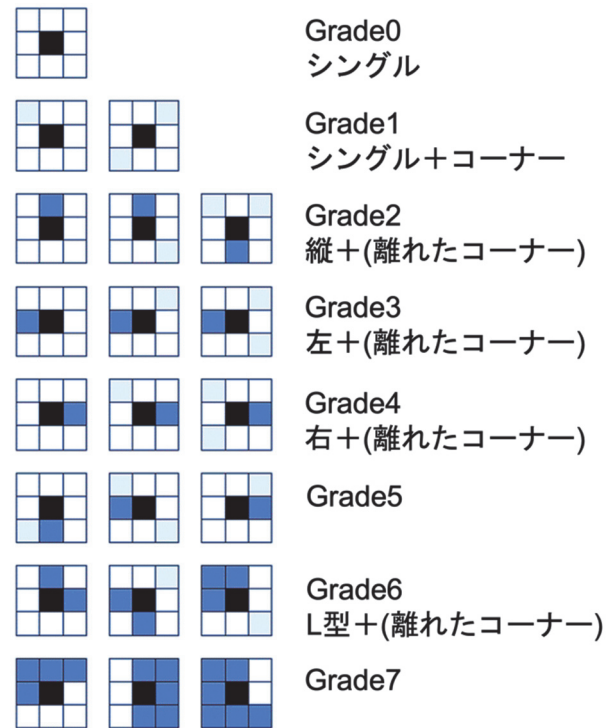


Fig. 3. Grading method. Black pixels mean the event center and blue pixels show ones above a threshold. Light blue also shows the pixels above the threshold but will not summed to the event pulse heights.

Although we need to carefully evaluate the lower discrimination after the elimination, the thin sensors are found to be prospective candidates for our mission. We also irradiate the on-chip front-end circuits with the protons and confirmed that the gain of the sensor exhibits no degradation.

### (c) Summary of the results

Imaging and spectroscopic performances of backside illumination CMOS sensors are reported. X-rays from  $^{55}\text{Fe}$  are successfully detected. The energy resolution of thin sensor is comparable with that of CCDs, which ensures the availability of this sensor. The radiation tolerance is evaluated for TID. After eliminating the anomalous pixels, the change of energy resolution is found not to change drastically. We also irradiate the on-chip front-end circuits with the protons and confirmed that the gain of the sensor exhibits no degradation.

<sup>a</sup> 関東学院大学理工学部

Faculty of Science and Engineering, Kanto Gakuinn University

<sup>b</sup> 関西学院大学理工学部

Department of Physics, Kwansai Gakuin University

<sup>c</sup> 放射線医学総合研究所

National Institute of Radiological Sciences

# In field and Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams at HIMAC facility (21H437)

L. T. Tran<sup>1</sup>, V. Pan<sup>1</sup>, D. Hill<sup>1</sup>, D. Bennett<sup>1</sup>, D. Bolst<sup>1</sup>, M. Povoli<sup>2</sup>, A. Kok<sup>2</sup>, S. Lee<sup>3</sup>, H. Mizuno<sup>3</sup>, T. Nakaji<sup>3</sup>, S. Matsuba<sup>3</sup>, A. Ishikawa<sup>3</sup>, S. Tanaka<sup>3</sup>, M. Muramatsu<sup>3</sup>, D. Sakata<sup>3</sup>, T. Inaniwa<sup>3</sup>, Timothy Squire<sup>4</sup>, Gregory Ryder<sup>5</sup>, David Officer<sup>5</sup>, Gordon Wallace<sup>5</sup>, and A. B. Rosenfeld<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre for Medical Radiation Physics, University of Wollongong, Wollongong, Australia

<sup>2</sup>SINTEF, Oslo, Norway

<sup>3</sup>Research Centre for Charged Particle Therapy, National Institutes for Quantum Science and Technology, Inage, Japan.

<sup>4</sup>Canberra Region Cancer Centre, Canberra hospital, Australia

<sup>5</sup>Australian Institute for Innovative Materials (AIIM), University of Wollongong, Wollongong, Australia

## Abstract

This work studied the microdosimetric response of the silicon on insulator (SOI) microdosimeter to Ar ions passing through spacecraft wall materials and the radiation shielding efficiencies of novel materials such as graphene, carbon fiber and polyethylene. The Mushroom microdosimeter with 3D cylindrical sensitive volumes was irradiated at the biological beamline in HIMAC, Japan, with Ar ions with energy of 500 MeV/u. The quality factor ( $\bar{Q}$ ) of the radiation field was obtained with different configurations of the realistic multi-layers sample of the International Space Station (ISS) Columbus module's wall. Furthermore, the individual dose equivalent H was calculated for astronauts' personal monitoring at a depth in the body of 10 mm, using a PMMA converter on top of the microdosimeter as an approximation of the human tissue.

## 1. Purpose and Background

In deep space environments where high energy heavy ions are observed, their linear energy transfer (LET) spectrum is important to be characterized and monitored due to their adverse effects on human health as well as electronic components. This becomes especially important within the interior of the spacecraft. After passing through shielding materials, the energy of the incident ions can be sufficiently reduced. Additionally, secondary particles with greatly reduced energy can be produced. These lower energy ions can have very high LET, which can cause biological damage when passing through the body of astronauts and cause radiation damage in electronic components like Single Event Effects (SEE).

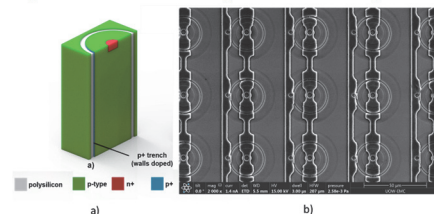
Findings by [1] showed that hydrogen is very good for shielding solar particle event (SPE) however not ideal for galactic cosmic ray (GCR) while Graphite has been found to reduce GCR reasonably. Graphene fiber has growing research interest into it due to its increased strength and favourable characteristics such as high electron mobility, high thermal conductivity and extraordinary elasticity and stiffness. The structure of Graphene is a two-dimensional (2D) monolayer of carbon atoms packed into a honeycomb lattice [2]. Graphene based fibers may be able to be incorporated into existing astronauts skin suits to combat the deleterious effects of microgravity on bone and muscle health thereby providing an added benefit of radiation shielding [3].

This work investigates the use of a silicon microdosimeter for the monitoring of radiation hazard to personnel and equipment in environments typical of the ISS. The microdosimeter investigated is a new generation Mushroom structure, developed by the Centre for Medical Radiation Physics (CMRP), University of Wollongong in collaboration with SINTEF MiNaLab, Oslo, Norway. Silicon microdosimeters are an attractive tool for space environments due to their compact design and simple

operation.

## 2. Materials and Methods

The Mushroom microdosimeter was used to study the heavy ion component of galactic radiation by irradiating it in the Biological beamline at HIMAC, Japan, with 500 MeV/u <sup>40</sup>Ar ions. Fig. 1a shows a simplified schematic of the sensitive volume of the second generation Mushroom microdosimeter used in this study, which uses a trenched planar design with SV thicknesses of 10  $\mu$ m. Figure 1b shows an scanning electron microscope (SEM) image of the device.



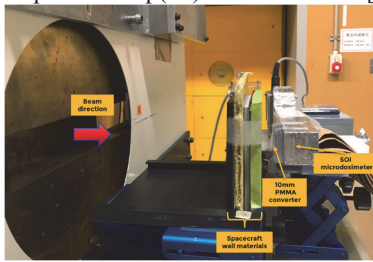
**Figure 1.** a) Simplified schematics illustrating sensitive volume geometry of a trenched planar structure and b) scanning electron microscope (SEM) image of the mushroom microdosimeter.

The Mushroom microdosimeter was used in previous experiments at HIMAC to evaluate the ISS wall materials in C, O, Ne, Si and Fe ion beams [4, 5].

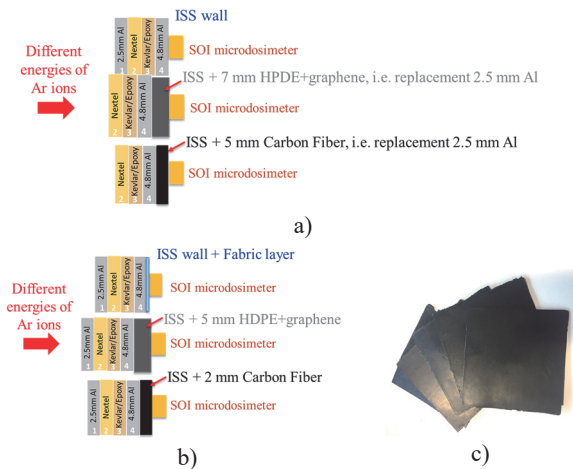
A free air geometry was implemented by placing the MicroPlus probe with the Mushroom microdosimeter along the central axis of the beam behind a realistic multi-layers sample of the spacecraft wall (Fig. 2). However, it is well known that aluminum causes a higher production of secondary particles, hence hazard to astronauts, inside the Columbus when the high-energy ions were attenuated and the LET of the secondary particles is high. Thus, in this work, we studied the shielding efficiency of graphene, carbon fiber (CF) and polyethylene materials to replace aluminium with the same areal density. Graphene sheets were manufactured at the Australian Institute for Innovative Materials (AIIM), University of Wollongong, the composition of the graphene sheets is 10% edge functionalised graphene, and 90% high density polyethylene (HDPE), the density of the sheets is close to 1 g/cm<sup>3</sup>. Carbon fiber sheets were purchased from the company and the density of the CF sheets is 1.6 g/cm<sup>3</sup>. To compare materials, we kept the areal density constant, hence the mass, to respect weight restriction stated by the space agencies.

Finally, a small 10 mm thick slab of PMMA was put in front of the microdosimeter to reproduce the scenario for the dose equivalent estimation at 10 mm depth in astronauts' body. Several configurations of the spacecraft's shield were studied including: i) the standard ISS wall [5], graphene replacing 2.5 mm Al layer and Carbon fiber replacing 2.5 mm Al layer, ii) astronaut wearing T-shirt, astronaut wearing protective suit made of graphene of 5 mm thick or carbon fiber of 2 mm thick or polyethylene of 5 mm thick (Fig. 3a,

b). For each of them, the microdosimetric spectrum was obtained, and based on that the quality factor  $\bar{Q}$  and the personal dose equivalent  $H_p(10)$  were evaluated [5].



**Figure 2.** Free-air geometry setup inside the irradiation room at HIMAC with SOI microdosimeter connected to the MicroPlus, behind the ISS wall materials.



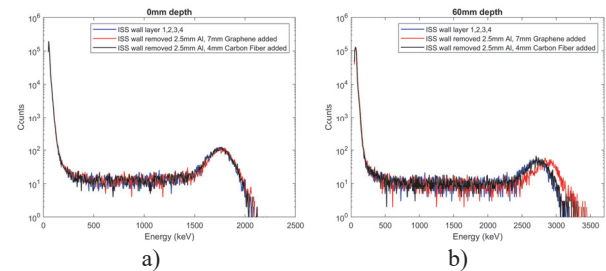
**Figure 3.** a) Configurations of the standard ISS wall materials and when 2.5 mm Al was replaced with graphene or carbon fiber and b) astronaut wearing T-shirt inside the ISS, wearing protective suit made of graphene or protective suit made of carbon fiber c) Graphene sheets used in the experiment (each sheet is 1mm thick).

### 3. Results and discussion

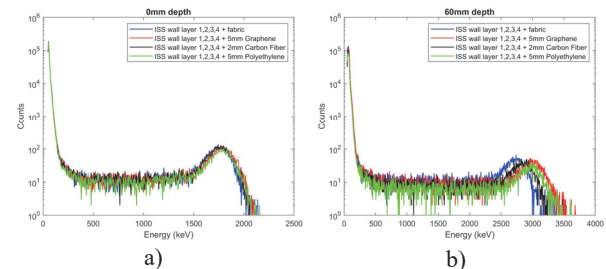
Figure 4a and 4b show the MCA spectra obtained with the SOI microdosimeter at 10 mm depth and 70 mm depth in water in a configuration shown in Fig. 3a. It can be seen that at 10 mm depth, no difference can be seen between 3 configurations: standard ISS wall, graphene replaced Al or CF replaced Al however at 70 mm depth, in graphene case, the spectrum shifted slightly to the right towards higher energy region. This can be explained by an increase of LET of Ar ions at 70 mm depth and a slight difference in areal density of 7 mm graphene sheets in comparison with 2.5 mm Al and 4 mm CF sheets due to a limitation of available thicknesses of the sheets. Ideally the graphene thickness should be 6.75 mm to obtain exactly the same areal density to 2.5mm Al. Interestingly, the  $\bar{Q}$  for graphene replacing Al layer is lowest in 3 configurations at 10 mm and 70 mm and the  $\bar{Q}$  values at 70 mm depth are 21.45, **20.73** and 21.51 for standard ISS wall, **graphene** and CF configuration, respectively. At 10 mm, the  $H_p(10)$  is lowest for CF case and equal to 623 mSv/Gy at the BP (comparing to 630.7 and 630.9 mSv/Gy for standard ISS wall and graphene case, respectively). At 70 mm, the  $H_p(10)$  is 696.6, 705.7 and 703.6 mSv/Gy for standard ISS wall, graphene and CF, respectively.  $H_p(10)$  is quoted per Gy in a Bragg peak in water without shielding.

It can be seen that at 10 mm depth in water there is no clear difference whether the astronaut is wearing T-shirt, graphene protective suit or CF protective suit or polyethylene suit. The  $\bar{Q}$  value is lowest in polyethylene and graphene cases and

equal to 24.38 and 24.43, respectively at 10 mm and 20.38 and 20.23, respectively at 70 mm depth in water. Table 1 shows  $\bar{Q}$  and  $H_p(10)$  values for different configurations.



**Figure 4.** Multichannel analyser (MCA) spectra obtained with the SOI microdosimeter placed behind the ISS wall (configuration shown in Fig. 3a) at a) 10 mm and b) 70 mm depth in water (including 10mm PMMA converter on top of the microdosimeter).



**Figure 5.** MCA spectra obtained with the SOI microdosimeter placed behind the ISS wall (configuration shown in Fig. 3b) at a) 10 mm and b) 70 mm depth in water (including 10mm PMMA converter on top of the microdosimeter).

Table 1.  $\bar{Q}$  and  $H_p(10)$  of different spacesuit configurations at 10 mm and 70 mm depth in water

Configurations	10 mm		70 mm	
	$\bar{Q}$	$H_p(10)$ (mSv/Gy)	$\bar{Q}$	$H_p(10)$ (mSv/Gy)
T-shirt	24.49	634.7	21.54	696.7
5mm Graphene	24.43	644.1	20.23	720.3
2mm CF	24.59	642.5	21.11	716.2
5mm PE	24.38	645.9	20.38	732.3

### 4. Conclusions

A new SOI 3D Mushroom microdosimeter was successfully used to evaluate the quality factor,  $\bar{Q}$ , of the field and the personal dose equivalent  $H_p(10)$  behind different shielding materials of the spacecraft. It was observed that by replacing Al with Graphene or CF leading to slight reduction of  $\bar{Q}$  value however no major reduction in  $H_p(10)$  was seen for graphene and CF cases for Ar ions of these energies.

Monitoring of the radiation hazard to both astronauts and electronics component is paramount for future manned missions in more harmful radiation environments. The results obtained demonstrated that the SOI microdosimeter is a useful device and can be used to replace bulky TEPC.

### References

- [1] Chancellor. J. et al. 2018 "Limitations in predicting the space radiation health risk for exploration astronauts", Nature Partner Journal, Review
- [2] Xu and Chao Gao, 2015 "Graphene fiber: a new trend in carbon fibers", Materials Today, Volume 18, Number 9, November 2015
- [3] Squire et al. 2018 Journal of the Australasian Society of Aerospace Medicine. Volume 11, Pages 1-9, DOI: <https://doi.org/10.21307/asam-2019-001>
- [4] S. Peracchi et al., IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 68, no. 5, pp. 897-905, May 2021, doi: 10.1109/TNS.2020.3032946.
- [5] S. Peracchi et al., IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 67, no. 1, pp. 169-174, Jan. 2020, doi: 10.1109/TNS.2019.2943597.



# 超小型衛星 NinjaSat 搭載の検出器に対する宇宙環境模擬試験

Space environmental test for the detectors of the small X-ray satellite NinjaSat (21H442)

加藤陽、沼澤正樹、大田尚享、北口貴雄、榎戸輝揚、玉川徹、小平聡

Y. Kato<sup>a</sup>, M. Numazawa<sup>b</sup>, N. Ota<sup>c</sup>, T. Kitaguchi<sup>a</sup>, T. Enoto<sup>a</sup>, T. Tamagawa<sup>a</sup>, S. Kodaira<sup>d</sup>

## Abstract

We performed radiation tolerance tests of the circuit boards of the detectors developed for a small X-ray satellite NinjaSat. 160 MeV proton beam were irradiated on the boards to examine the effect and the rate of single event effects (SEEs) that cause current increases and communication errors. The MCUs on the circuit boards was irradiated with protons equivalent to two years of operation in the low Earth orbit, and it was confirmed that no irreversible failure occurred, although a number of communication errors that was considered to be a single event upsets (SEUs) and current increases that was considered to be a single event latch-ups (SELs) were recorded during irradiation.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

現在我々が開発している超小型衛星 NinjaSat (図 1) は、国際宇宙ステーションから放出される 6U CubeSat サイズの超小型 X 線望遠鏡であり、2023 年に打ち上げを予定している。観測提案の審査に時間のかかる大型衛星と比べ、超小型衛星では少人数チームによる機動性のある野心的な観測を実施できることが大きなメリットである。NinjaSat の観測ターゲットとしては、高速自転する中性子星や明るいブラックホール連星などを想定している。

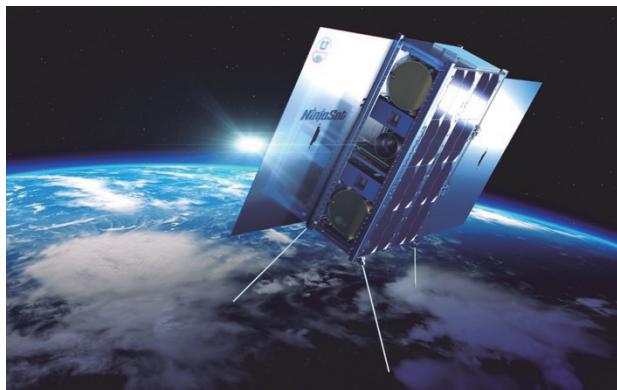


図 1: NinjaSat 完成予想図

NinjaSat には、2-50 keV 帯の X 線に高い感度を持つガス検出器 (ガスマルチプライヤーカウンター; GMC) が搭載されており、6 keV の X 線に対し最大 36 cm<sup>2</sup> の有効面積を持つ。視野 2.1° の X 線コリメータと組み合わせることで、10 mCrab を超えるような明るい X 線源の高速時間変動に対して多波長同時観測が可能になる。観測ターゲットの一例として、コヒーレント重力波源の候補である高速自転中性子星を持つ明るい X 線天体「さそり座 X-1」があり、さそり座 X-1 の準周期的な振動からこの中性子星の回転周波数の情報が得ることで、重力波探査に利用することができる。また、最近開発された高速光学測光との同時観測により、降着円盤の質量降着機構の解明につながる可能性もある。

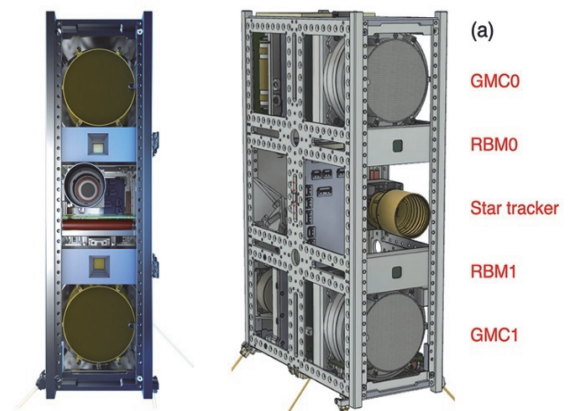


図 2: NinjaSat には GMC2 台と RBM2 台が搭載される。

NinjaSat GMC は、キセノンガス (Ar 24% + DME 1% 混合) を封入したガスセルを中心に、金メッキを施した SUS304 製コリメータと、高電圧印加部と信号処理部であるフロントエンドカードおよびデータ取得回路 (DAQ) ボードからなる。NinjaSat は、



このガス検出器 (GMC) 2 台と、GMC を太陽フレアなど突発的なイベントから保護するために Si-PIN フォトダイオードで放射線量をモニターする装置 (放射線ベルトモニター; RBM) 2 台から構成されている (図 2)。NinjaSat は地球低軌道上で 2 年間の運用を予定しており、GMC と RBM は地球の地磁気にトラップされた陽子や銀河宇宙線に含まれる重粒子の影響を受けることになる。そのため、地球低軌道における放射線を模擬した陽子および重粒子の照射試験を実施することで、検出器への影響を定量的に見積もる必要があり、これが本研究の主要な目的である。

## 2. 今年度の研究内容

NinjaSat に搭載するガス検出器の DAQ および RBM をビームライン上に設置し、2 年分 (予定している NinjaSat 運用年数) の被曝量に相当する 10 krad 超の 160 MeV 陽子を照射した。照射中、DAQ と RBM は電源 ON で宇宙での観測中と同じ状態にしておき、回路基板上において放射線によって発生するメモリ反転 (シングルイベントアップセット) や過電流 (シングルイベントラッチアップ) などの発生状況を確認しつつ、必要に応じて電源 OFF/ON で再起動しながら照射試験を行った。

## 3. 今年度の研究成果と解析結果

2021 年 5 月 11-12 日の 2 晩、160 MeV の陽子ビームを使用して回路基板の放射線耐性試験を実施した。その結果を以下に述べる。

- ・ GMC DAQ のシングルイベント発生レート

GMC のデータ取得回路 (DAQ) の FPGA および MCU に対し、10 krad (2 年間の被曝量相当) 以上の陽子ビーム照射で、アップセットと思われる通信エラーを 3 回、ラッチアップと思われる電流上昇を 8 回記録した。ラッチアップによる過電流は、最大 800 mA 超を記録した。この結果をもとに、ハードウェアおよびソフトウェアの電流制限値の検討をおこなった。CAN モジュールやアナログ回路部分への照射では、合計 10 krad (2 年間の被曝量相当) 超の照射

中にシングルイベントや故障などは発生しなかった。

- ・ NinjaSat RBM のシングルイベント発生レート

RBM の MCU に対し、合計 10 krad (2 年間の被曝量相当) 超の陽子ビーム照射で、アップセットと思われる通信エラーを 3 回、ラッチアップと思われる電流上昇を 45 回記録した。ラッチアップによる過電流は、最大 1.3 A に達したが、これ以上の電流値はレギュレータの保護機能で流れないことが確認された。この結果をもとに、ハードウェアおよびソフトウェアの電流制限値の検討をおこなった。

- ・ Zynq ボードの放射線耐性試験

上記 DAQ と並行して開発している Zynq ボード基板に対しての照射試験では、DRAM 照射時に ECC の検知に成功した。また、ボード全面へのスキャン照射を実施してエラー発生箇所の絞り込みをおこない、次世代衛星での Zynq ボードを使用した DAQ の開発に向けて貴重なデータを取得できた。

- 
- a. 理化学研究所
  - b. 東京都立大学
  - c. 東京理科大学
  - d. 量子科学技術研究開発機構

不安定原子核の荷電変化反応の研究  
Study on Charge Changing Interactions of Heavy Ions  
(21H443)

山口貴之<sup>a</sup>, 大津美沙紀<sup>a</sup>, 関響咲<sup>a</sup>, 神田真矩<sup>a</sup>, 篠崎稔<sup>a</sup>, 鈴木健<sup>a</sup>,  
西村太樹<sup>b</sup>, 高橋弘幸<sup>b</sup>, 田中聖臣<sup>c</sup>, 北川敦志<sup>d</sup>, 佐藤眞二<sup>d</sup>

T. Yamaguchi<sup>a</sup>, M. Otsu<sup>a</sup>, H. Seki<sup>a</sup>, M. Kanda<sup>a</sup>, N. Shinosaki<sup>a</sup>, T. Suzuki<sup>a</sup>,  
D. Nishimura<sup>b</sup>, H. Takahashi<sup>b</sup>, M. Tanaka<sup>c</sup>, A. Kitagawa<sup>d</sup>, S. Sato<sup>d</sup>

### Abstract

We study the charge changing interactions of stable and unstable nuclei at intermediate and relativistic energies. Charge changing cross sections of heavy ions are sensitive to the charge (point-proton) radii of beam species, thus being a novel tool to explore nuclear structure far from stability. Aiming at establishing a new approach (extension of H246), this fiscal year we have precisely measured the charge changing cross sections of <sup>80</sup>Kr on a carbon target with several energies (approximately 150-450 MeV/u). We have also succeeded in simultaneously measuring high-energy knockout protons and possible evaporation protons using a plastic scintillator bar array detector setup, newly developed in the present study.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

RI ビーム実験技術の発達に伴って、核図表中でより不安定な領域の殻構造進化に大きな興味を持たれている。例えば中性子ハローのように、価中性子が芯核から空間的に広範に分布している場合、陽子分布と中性子分布を分離することが重要になる。我々は反応断面積から核物質半径すなわち陽子半径と中性子半径の“和”を決定することができる。したがって独立な方法で陽子半径を決定することが望まれている。しかし、不安定核の陽子半径を決定する方法は限られており、現在アイソトープシフト測定が唯一有力な方法である。

本研究は、アイソトープシフト測定が困難な生成率の著しく低い不安定核の陽子半径を決定するために、荷電変化断面積に着目している。本研究の前身 H246 では、高エネルギービームの荷電変化断面積が陽子分布と相関するであろうという発想のもとに系統的な測定を行い、半経験的であるが荷電変化断面積から陽子半径を導出することに成功した[1]。この方法は、陽子分布のみ考慮した幾何学的手法による荷電変化断面積の計算値と実験値の比が一定であることを利用する。陽子半径未知の核種に対してもこの比が一定と仮定すれば陽子半径が導出できる。そして中性子過剰 C 同位体に適用し、中性子スキンを決定することに成功した[2]。

この方法は軽い核では成り立っているように見えた。しかし、中重核ではこの比が質量数依存性を持つことが観測されたため、陽子半径の決定には至っていなかった。最近、この現象を説明する理論

的な進展が見られた。ビームが衝突した時、直接陽子が剥がれる現象が荷電変化断面積を決める主な過程であるが、衝突直後、励起した核から陽子が蒸発する可能性がある。この効果を含めると実験値をほぼ再現できることが分かった[3]。

この状況を鑑みて H246 を改良し、中重核の陽子半径の決定を目指す。従来の荷電変化断面積測定に加えて、放出される陽子の同時測定を行い、蒸発効果を定量化することを目指している。

### 2. これまでに得られている結果

本研究の前身である H246 の成果[1, 2]と理研の最新成果[3]がある。H443 は R3 年度から再スタートした。今年度は 6 月と 2 月に 2 回のビームタイムを消化したが、本稿執筆時点で 2 月のデータ解析は終わっていない。

### 3. 今年度の研究内容

ビームタイムに先立ち、2 種類の検出器を製作した。ビームの電荷測定の精度を向上するために、大型の積層電極型イオンチェンバー(120 mmφ, 40 mm thick, 16 層)を新規製作した。また、プラスチックシンチレータバーアレイ(10×10×300 mm, 30 本)と光センサ MPPC (Hamamatsu S13360-6075CS)を組み合わせた陽子検出器を製作した。

**2021 年 6 月(1 晩):** 1 次ビーム <sup>80</sup>Kr (500 MeV/u)の炭素標的に対する荷電変化断面積を精密測定した。標的の下流に新規イオンチェンバー、両読みプラスチックシンチレータ、陽子検出器の順に設置した。陽子検出器はビーム軸に対して±5°を見込む。中重核では断面積の変化が相対的に小さくなるため精密化が必要である。この実験では統計量を稼ぎ系統誤差の影響の定量化を目指した。また標的から放出されるフラグメントと陽子(軽粒子)の同時測定を試みた。

**2022 年 2 月(2 晩):** 1 次ビーム <sup>80</sup>Kr の炭素標的に対する荷電変化断面積のエネルギー依存性を測定した。エネルギーは SB2 コースのエネルギー減衰板の厚さを変えることで 150~450 MeV/u に調整した。この範囲で 5 点測定した。エネルギー依存性は陽子の蒸発効果を定量化する上で重要である。陽子検出器は 3~33° に設置し、放出陽子の角度分布を測定した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

図 1 に 6 月のビームタイムで得られた結果を示す。炭素標的の下流に設置したイオンチェンバー(縦軸)と両読みプラスチックシンチレータ(横軸)のパルス波高相関である。ビームである Kr に対してフラグメント Br, Se, ...等の原子番号が十分な分解能で測定できた。荷電変化断面積として $\sigma_{CC} = 1801(3) \text{ mb}$ を得た(統計誤差のみ)。系統誤差は検討中であるが、解析による不確かさは $\sim 3 \text{ mb}$ に抑えられると思われる。断面積の相対精度として $10^{-3}$ レベルを達成した。

2 月に行った荷電変化断面積エネルギー依存性のデータは解析中であるが、オンラインでは断面積に大きな変化は見られずほぼ一定値( $\sim 1800 \text{ mb}$ )であった。これは H246 の結果と矛盾しない。荷電変化断面積は反応断面積と異なるエネルギー依存性を持つことが確認できた。

陽子測定については、陽子検出器にノックアウト陽子と矛盾しないピーク( $\sim 3 \text{ MeV}$ )を観測した。現在、角度分布や断面積を算出中である。また、陽子よりエネルギー損失の大きい 2 番目のピーク( $\sim 10 \text{ MeV}$ )を観測した。これはビームから放出された $\alpha$ 粒子と予想している。

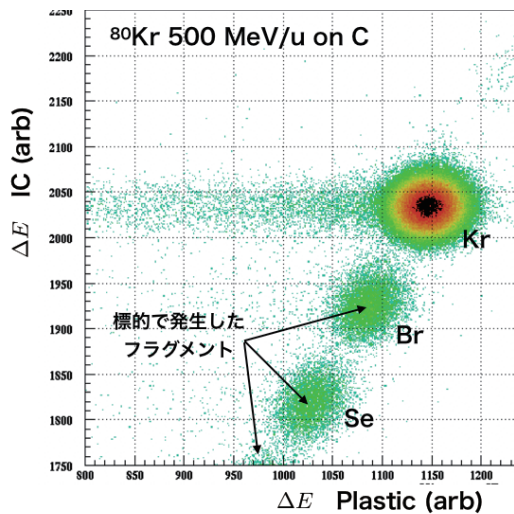


図 1:  $^{80}\text{Kr}$  照射における炭素標的の下流の粒子識別 (縦軸: イオンチェンバーのエネルギー損失, 横軸: プラスチックシンチレータのエネルギー損失)

#### 5. 今後の研究計画

R3年度は荷電変化断面積の精密化と放出陽子の測定に成功した。今後は系統的にデータ収集する。まずは異なる Kr 安定同位体に対して、荷電変化断面積のエネルギー依存性、および放出陽子のエネルギー分布と角度分布を測定し比較する。軽い核など蒸発効果の異なる同位体も視野に入れる。また反応で放出した軽粒子の識別を行う。

[1] I. Yamaguchi et al., Phys. Rev. C 82, 014609 (2010)  
 [2] T. Yamaguchi et al., Phys. Rev. Lett. 107, 032502 (2011)  
 [3] M. Tanaka et al., Phys. Rev. C, submitted

- 
- a. 埼玉大学 理工学研究科  
Saitama Univ.
  - b. 東京都市大学 理工学部 自然科学科  
Tokyo City Univ.
  - c. 理化学研究所 仁科加速器科学研究センター  
RIKEN
  - d. 量子医科学研究所  
QST

# 重イオン線に対するプラスチックシンチレータ応答のモデル化 Novel modeling method of plastic scintillator response to heavy-ion particles (21H444)

石川 正純<sup>a</sup>、馬場 健太郎<sup>b</sup>、楠本 多聞<sup>c</sup>、小川原 亮<sup>d</sup>  
M. Ishikawa<sup>a</sup>, K. Baba<sup>b</sup>, T. Kusumoto<sup>c</sup>, R. Ogawara<sup>d</sup>

<sup>a</sup> 北大保健科学研究所、<sup>b</sup> 北大医理工学院、<sup>c</sup> 量研機構放医研、<sup>d</sup> 京大化学研

<sup>a</sup> Faculty of Health Sciences, Hokkaido Univ., <sup>b</sup> Graduate School of Biomedical Science and Engineering, Hokkaido Univ.,  
<sup>c</sup> National Institute of Radiological Sciences, QST, <sup>d</sup> Institute for Chemical Research, Kyoto Univ.

## Abstract

The purpose of this study is to apply the SOF detector (Scintillator with Optical Fiber detector) that the principal investigator has developed to heavy-ion particle therapy. The number of photons emitted from the plastic scintillator is not proportional to the dose of the heavy particle beam due to the quenching effect, and the quenching effect is significantly observed especially near the Bragg peak. Generally, the quenching effect is expressed using the Birks formula, but it is well known that it is difficult to correct the quenching effect only by LET for Si-28 or heavier ions. In this study, we aim to develop a novel algorithm that enables more accurate dosimetry by modeling the amount of light emitted by extending the Birks equation using the  $(Z_{\text{eff}}/\beta)^2$  parameter.

## 1. 研究の背景と目的

近年、重粒子線によるブラッグピークを利用した局所線量投与や低酸素状態の腫瘍に対する治療効果の高さから、重粒子線を用いた放射線治療が世界的に注目を浴びている。重粒子線治療の品質管理の一貫として、線量分布測定が定期的に行われているが、測定器としては電離箱を用いるのが一般的である。近年、プラスチックシンチレータを用いた陽子線の線量分布測定も試みられているが、実用化されていないのが現状である。一方、当研究室では、光ファイバとプラスチックシンチレータを組み合わせたシンチレーション検出器として SOF 検出器 (Scintillator with Optical Fiber detector) を開発してきた。これまでに、中性子コンバータに  $^{10}\text{B}$  や  $^6\text{Li}$  を用いることにより熱中性子フラックスをリアルタイムで測定することに成功し、臨床への応用も実施している。本研究では、これまでの SOF 検出器技術を応用し、重粒子線治療における線量分布を正確に測定する技術開発を最終目標とする。SOF 検出器で用いているプラスチックシンチレータの発光は、クエンチング効果のため、重粒子線線量に対して線形応答を示さないことが知られていることから、本研究ではクエンチング効果を補正するためのアルゴリズム開発を目的として、従来の LET (Linear Energy Transfer) を用いた Birks 式を拡張した新たな補正式の提案する。

## 2. 研究の背景と目的

初年度は He-4 (150 MeV/u), C-12 (400 MeV/u), Fe-56 (500 MeV/u) のイオン種にて照射実験を行った。実験体系を図 1 に示す。シンチレータに入射する粒子のエネルギーを変化させるために、アクリル製バイナリフィルタを用い、厚さ 1mm のプラスチックシンチレータからの発光を光電子増倍管 (浜松ホトニクス社製 H6779) で電気信号に変換し、MCA (Multi-channel Analyzer) またはオシロスコープで電気信号を計測した。

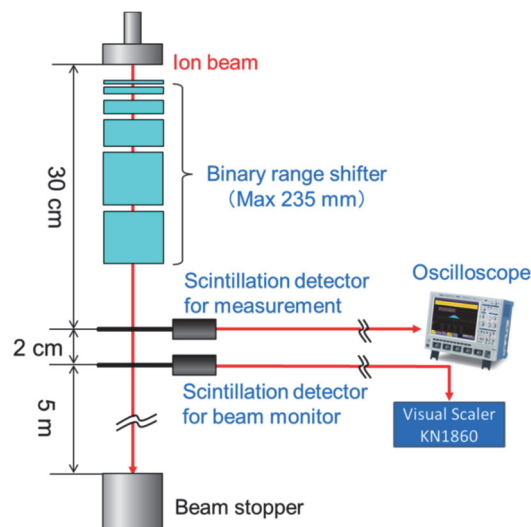


Fig. 1 シンチレーション発光量測定の実験体系概略図

まず、C-12 (400 MeV/u) に対する 5 種類のプラスチックシンチレータ (サンゴバン社製 BC400, BC408, BC416, BC428, BC430) の発光について、MCA (AmpTek 社製 DP-5G) を用いて波高値解析を行った。5 種類のシンチレータの内、BC430 は発光量が少なく、減衰時定数も長いことから、本研究には適さないことが分かった。

次に、アクリル製バイナリレンジシフタを用いて入射粒子の LET を変化させたときの発光量変化について調べたところ、レンジシフタの厚さに応じて信号ピークの位置が変化することが確認された (Fig. 2)。このことは LET の大きさに応じて発光量が増加していることを意味している。また、発光量とエネルギー分解能は BC408 が最も良く、BC416 が僅かに劣るという結果が得られた。BC416 は汎用で安価なシンチレータであること



から、今後の実験においては、BC408 と BC416 を使用することとした。

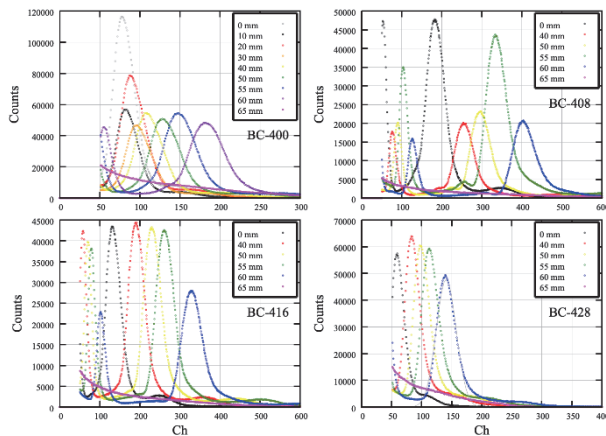
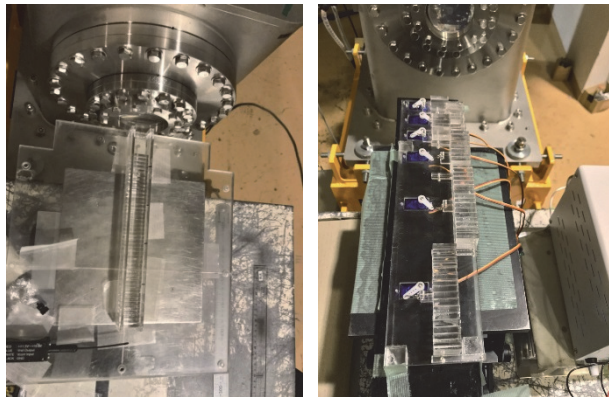


Fig 2. シンチレータの波高値分布 ( $^4\text{He}$  150 MeV/u)

また、初回の実験時はレンジシフトとして 5mm 厚の亚克力を手動で組み替えていたが、扉の開閉・亚克力の入替に 1 回あたり 5 分程度を要していた (Fig.3 (a))。そこで、遠隔で亚克力の厚さを変更できる亚克力製バイナリーレンジシフトを作成し、ビームを止めることなく連続で測定することが可能となりデータ取得に使用できる時間が飛躍的に増加した (Fig.3 (b))。



(a) 手動式 (b) 遠隔操作式

Fig 3. 作成したバイナリーレンジシフト

有機シンチレータの発光量は LET が大きくなるほど増加する傾向があるが、その応答は非線形であり、高 LET 領域ではクエンチングの影響が顕著となる。これは高 LET 領域では局所的に高密度に電離が起こるため、それに応じて発生した高密度なシングレット励起状態の分子同士がフェルスター機構によりクエンチングを起こすためである。LET に依存したシンチレータの発光特性は Birks の式 (Eq. 1) や Chou の式 (Eq. 2) でよく近似できることが知られている。

$$\frac{dL}{dE} = S \frac{1}{1+kB\left(\frac{dE}{dx}\right)} \quad (\text{Eq. 1})$$

$$\frac{dL}{dE} = S \frac{1}{1+kB\left(\frac{dE}{dx}\right)+c\left(\frac{dE}{dx}\right)^2} \quad (\text{Eq. 2})$$

Fig. 4 に照射粒子の LET と BC408 シンチレー

タの発光量の関係を示す。図中の点線と破線は Birks の式および Chou の式でフィッティングした結果である。BC408 シンチレータの発光量は LET の増加とともに増加するが、10 eV/nm 以上ではクエンチングによる発光量の低下が確認された。また、Birks の式で一意に表すことができなかったが、Chou の式では、比較的良好なフィッティングが可能であった。なお、ブラッグピーク付近では、他と著しく異なる結果となったが、飛程末端で吸収された粒子による発光量低下によるものと考えられる。

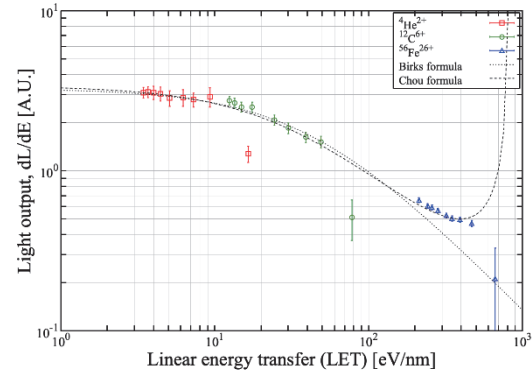


Fig. 4 照射粒子の LET と発光量の関係

一方、Si イオン以上の重イオン線では、シンチレータ内のトラック構造や光子ダイナミクスを LET だけで説明するのは難しいことが分かっている。これは、LET がマクロで一次元的なエネルギー付与密度を与えるのに対し、Si イオン以上の重イオン線ではトラック内のマイクロな三次元的エネルギー付与密度が大きく影響しているためであると考えられる。先行研究では、数 100 MeV/u の高エネルギーイオン線のトラック構造を表現する上で  $(Z_{\text{eff}}/\beta)^2$  ( $Z_{\text{eff}}$ : 照射イオンの有効電荷、 $\beta$ : 光速単位の速度) が LET より適しているという報告があることから、LET に代わるパラメータとして  $(Z_{\text{eff}}/\beta)^2$  が使用できる可能性がある。Fig. 5 はシンチレータの発光量を  $(Z_{\text{eff}}/\beta)^2$  をパラメータとしてプロットしたものである。LET を用いた場合に比べて、わずかではあるが核種による依存性が改善されていることが分かる。今後はさらに異なる核種での測定を行い、本手法の妥当性を検討したいと考えている。

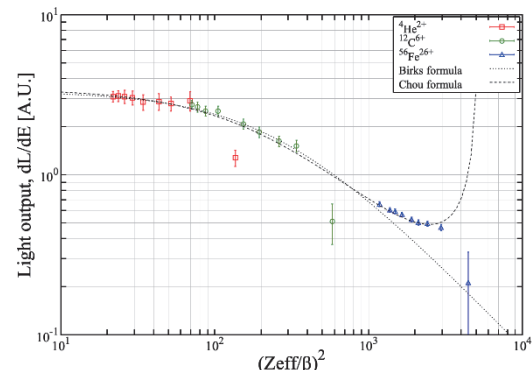


Fig.5 照射粒子の  $(Z_{\text{eff}}/\beta)^2$  と発光量の関係

# ガスアクティブ標的による核物質の物性研究

Study of matter property of the nucleonic system using gaseous active target  
(21H445)

大田晋輔<sup>a,b</sup>、堂園昌伯<sup>c</sup>、遠藤史隆<sup>d</sup>、花井周太郎<sup>b</sup>、早川勢也<sup>b</sup>、今井伸明<sup>b</sup>、  
川田敬太<sup>b</sup>、小嶋玲子<sup>b</sup>、Jiatai Li<sup>b</sup>、道正新一郎<sup>b</sup>、阪上朱音<sup>b</sup>、横山輪<sup>b</sup>、土方佑斗<sup>c,e</sup>、  
磯部忠昭<sup>e</sup>、鈴木大介<sup>e</sup>、上坂友洋<sup>e</sup>、Fracassetti Stefano<sup>f</sup>、Mouftahou Latif<sup>f</sup>、  
Riccardo Raabe<sup>f</sup>、Ningtao Zhang<sup>g</sup>、原田知也<sup>h</sup>、錢廣十三<sup>c</sup>、高田栄一<sup>i</sup>  
S. Ota<sup>a,b</sup>、M. Dozono<sup>c</sup>、F. Endo<sup>d</sup>、S. Hanai<sup>b</sup>、S. Hayakawa<sup>b</sup>、N. Imai<sup>b</sup>、K. Kawata<sup>b</sup>、R. Kojima<sup>b</sup>、  
J. Li<sup>b</sup>、S. Michimasa<sup>b</sup>、A. Sakaue<sup>b</sup>、R. Yokoyama<sup>b</sup>、Y. Hijikata<sup>e</sup>、T. Isobe<sup>e</sup>、D. Suzuki<sup>e</sup>、T. Uesaka<sup>e</sup>、  
F. Stefano<sup>f</sup>、M. Latif<sup>f</sup>、R. Raabe<sup>f</sup>、N. Zhang<sup>g</sup>、T. Harada<sup>h</sup>、J. Zenihiro<sup>c</sup>、E. Takada<sup>i</sup>

## Abstract

We are developing the gaseous active target CAT for the measurement of inelastic scattering to study the equation of state and the phases of nucleonic matter. Our recent active target called CAT-M has the active volume of 28 x 32 x 20 cm<sup>3</sup> without any magnetic field. There will be large amount of noise signals created by huge amount of delta electrons. In this year, a dipole magnetic field is introduced inside the field cage to reduce these noise signals. The number of hits becomes 450 times smaller. In order to measure the beam position at the entrance of the field case as close as possible, a small time-projection chamber has been installed. Three measurements of deuteron inelastic scattering off <sup>136</sup>Xe, <sup>80</sup>Kr and <sup>86</sup>Kr were successfully done with much better signal-to-noise ratio.

Incompressibility of macroscopic nucleonic system or so-called nuclear matter is an important parameter for elucidating the equation of state of nuclear matter. Its isospin dependent term  $K\tau$  is also discussed in the relationship with the neutron star matter. The  $K\tau$  is deduced from the systematic behavior of the measured incompressibility values of nuclei considering the effect of the surface term or mass dependent terms. The incompressibility value can be obtained from isoscalar giant monopole resonance (ISGMR) energy measured using alpha or deuteron inelastic scattering. The systematic measurements of the inelastic scattering are limited along tin and cadmium isotopes since

the number of stable isotopes is not so large in the other isotopic chain. The extension of the systematic measurement to the unstable nuclei far from the stability line is required. The recent technique of gaseous active target based on time-projection chamber is one of the solutions. We developed the active target called CAT-M aiming at the measurements with heavy high-intensity beams, for example, <sup>132</sup>Sn with an intensity of more than 300 kcps. The operation of the CAT-M with such a high-intensity beams succeeded but the signal-to-noise ratio of the trigger and the measured hits is bad because the huge amount of delta electrons (energetic electrons) escaped from the beam path into the region where recoil particles are measured, creates the many signals in the recoil region. In order to improve the signal-to-noise ratio or to remove these delta electrons from the recoil region, the delta electrons should be confined in a narrow region along the beam path by using dipole magnetic field. A typical treatment is to use large-gap dipole magnet for box-type TPC or to use solenoid magnet for cylindrical TPC. When whole the TPC active are in the magnetic field, the trajectory is bend and the analysis becomes complicated, and the cost of the dipole-magnet is high. If the narrow magnetic field can be formed just along the beam path, the trajectory outside of the magnetic field should straight and the existing (and easier) analysis method can be applied. Typical magnetic field strength to confine the delta electrons created by the heavy ion beams at 100-MeV/u, the typical energy for ISGMR

measurement, is about 0.3 T. Such a magnetic field strength can be obtained by using permanent Neodymium magnet. The typical surface strength is 0.6 T and then the enough strength of 0.3 T can be obtained for a gap of 30 mm with a proper return yoke. Another issue to install this permanent magnet system inside the field cage is of course the distortion of the drift electric field. In order to keep the uniform field, we designed additional strip electrodes on the printed circuit board which covers the whole permanent dipole magnet systems. The strip electrodes are biased with proper voltage to form the uniform field. An offline test with alpha source was performed. The bias voltage should be reduced from the typical operation voltage of the CAT-M to avoid the sparks inside the additional PCB but it is acceptable for the trajectory measurement. The trajectory of alpha particle from the source was successfully measured. The bending angle of the trajectory crossing the beam path seems to be reasonable.

The measurement of deuteron inelastic scattering off  $^{136}\text{Xe}$  was performed at PH2 course of HIMAC. Two strip-readout parallel plate avalanche counter (SR-PPAC) is installed most upstream of the setup to measure the beam profile. The CAT-M follow the SR-PPACs. In the vessel of the CAT-M, the field cage with the permanent magnet system, the THGEMs and two walls of six silicon detectors at the side of the field cage are located. In addition to them, a newly produced small TPC with  $3 \times 1 \times 3 \text{ cm}^3$  active volume is located upstream of the field cage for the measurement of the beam position as close to the reaction vertex as possible. Diamond detector and xenon gaseous scintillator are located downstream of the CAT-M to count the number of beams assuming that most of the beam particles is not lost by reaction. Four plastic scintillator are located upstream of the recoil region to eliminate the trigger signals induced by the lighter beam particles, which may be created upstream, directly going into the recoil region through the gas vessel of the CAT-M. The trigger signals are logical OR of TPC and Silicon trigger signals generated by GET

electronics and the anode signal of SR-PPAC. In order to estimate the reduction power of the permanent magnet, the number of hits in the recoil region were measured with and without permanent magnet. The typical number of hits without magnet was 630 out of 4048 readout pads, while the one with magnet was 1.4. Then the reduction rate is about 450. With this setup, we measured the deuteron inelastic scattering off  $^{136}\text{Xe}$ . Data analysis is ongoing.

In the second half of the fiscal year of 2021, we planned to measure the deuteron inelastic scattering off  $^{124}\text{Xe}$  and  $^{128}\text{Xe}$ . However, due to the COVID-19, the enriched gases have not been delivered in time. We asked the change of ion species from Xe to Kr. The  $^{86}\text{Kr}$  has a neutron magic number 50 and its ISGMR energy has importance not only in the determination of  $K\tau$  but also in the discussion on mutual enhanced magicity, which is suggested in the neutron magic number 82 for  $^{132}\text{Sn}$ . The  $^{80}\text{Kr}$  has a smaller proton-neutron asymmetry, which is essential for the determination of  $K\tau$  using the Kr isotopes. The measurement of the deuteron inelastic scattering are done with the same setup described above. Data analysis is ongoing.

<sup>a</sup>Research Center for Nuclear Physics, Osaka University, <sup>b</sup>Center for Nuclear Study, the University of Tokyo, <sup>c</sup>Kyoto University, <sup>d</sup>Tohoku University, <sup>e</sup>RIKEN Nishina Center, <sup>f</sup>KU Leuven, <sup>g</sup>Institute for Modern Physics, CAS, <sup>h</sup>Toho University, <sup>i</sup>National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

放射線化学実験で解き明かす生物効果の線量率依存性メカニズムの解明  
Investigation of the mechanism for dose rate dependence of biological effects  
by radiation chemistry experiments  
(21H446)

楠本多聞<sup>a</sup>、小平聡<sup>a</sup>、小西輝昭<sup>a</sup>、平山亮一<sup>a</sup>、北村尚<sup>a</sup>、宮崎晴吉<sup>b</sup>

T. Kusumoto, S. Kodaira, T. Konishi, R. Hirayama, H. Kitamura and H. Miyazaki

Abstract

We tackle to elucidate the mechanism of sparing effect of healthy tissues appeared in ultra-high dose rate ( $> 40$  Gy/s) region. To do so, we evaluate yields of fluorescence products of 7-hydroxy-coumarin-3-carboxylic acid (7OH-C3CA), which is generated by the reaction of OH radicals with coumarin-3-carboxylic acid (C3CA). The yield of 7OH-C3CA decreases monotonically with increasing dose rate. Then, it becomes constant above 10 Gy/s (UHDR region). The pathway for generating 7OH-C3CA by the reaction of OH radicals with C3CA is strongly related to the oxygen concentration. To investigate roles played by dissolved oxygen, we evaluate yields of 7OH-C3CA under de-oxygenated condition using Ar gas. Yields of 7OH-C3CA in the UHDR region are lower than those under de-oxygenated condition. This result indicates that not only oxygen concentration but also reactions between water radiolysis products generated by different tracks in close locations.

1. 研究の目的とバックグラウンド

従来の治療線量率 (CONV: 0.03 Gy/s) よりも 1000 倍以上高い線量率 (UHDR: 40 Gy/s) で行う放射線がん治療は、腫瘍への治療効果を維持しつつ、正常組織への影響を抑制できることが知られている。一瞬で放射線を照射する様子からフラッシュ (FLASH) 放射線がん治療と呼ばれている。電子線や X 線、陽子線を超高線量率で照射することによる正常組織の保護効果は細胞や動物を使った生物実験によって確認されている。一方で、そのメカニズム解明のための理論研究やシミュレーションも行われており、短時間で大線量を照射することによる水中の酸素濃度の急激な低下が原因として示唆されている。しかしながらこの仮説は実験的に確かめられていないのが現状

である。粒子線治療に焦点を当てた場合、正常組織への影響は水の放射線分解生成物がたんぱく質や DNA と反応し、損傷を及ぼす間接作用が支配していると考えられる。そのため、本研究では種々の水の放射線分解生成物の収率を評価することで、放射線化学的な視点から FLASH 放射線がん治療のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

2. 今年度の研究内容

今年度は水の放射線分解生成物の中でもたんぱく質や DNA との反応性に富み、間接作用を支配している OH ラジカルに焦点を当てた。OH ラジカルの捕捉剤として知られている C3CA 水溶液 (20 mM) を対象とし、HIMAC の生物照射室において炭素線 (290 MeV/u) 及び陽子線 (160 MeV) の照射を CONV 条件において実施した。炭素線はバイナリーフィルタを使用することで、エネルギーを 140 MeV/u まで落として照射した。また、超高線量率照射効果における試料内溶存酸素の役割を明らかにするために、Ar ガスを使用し、C3CA 水溶液内の酸素を置換することで、低酸素条件での照射実験も実施した。

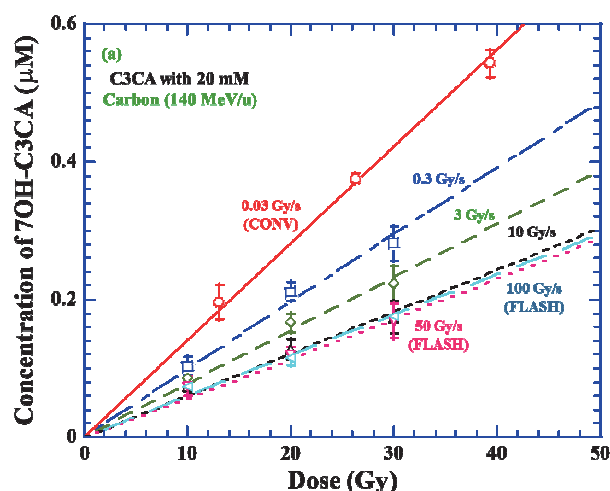


Fig. 1 7OH-C3CA 生成量と照射線量の関係。



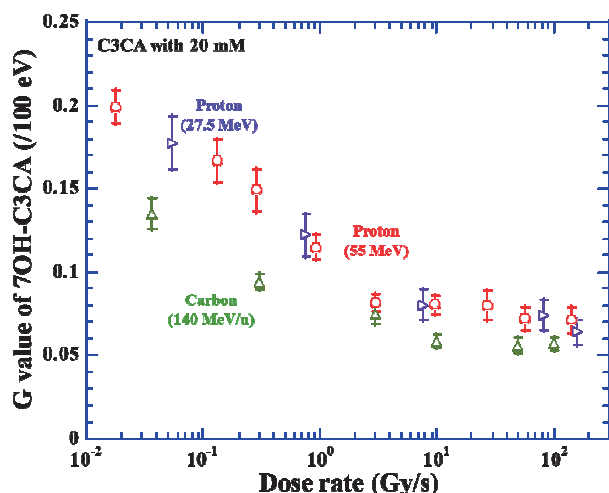


Fig. 2 7OH-C3CA の G 値と線量率の関係。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

Fig. 1 に炭素線照射後の 7OH-C3CA の生成量と吸収線量の関係を示す。7OH-C3CA の生成量は吸収線量の増加に伴って単調に減少している。また、7OH-C3CA の生成量は線量率の増加に伴って減少している。線形関数を用いてフィッティングした最適曲線の傾きは、放射線化学収率 (G 値: 放射線のエネルギーを 100 eV 吸収した際の反応数) に相当する。Fig. 2 に 7OH-C3CA の G 値と線量率の関係を示す。7OH-C3CA の G 値は線量率の増加に伴って単調に減少し、10 Gy/s 以上の線量率領域では一定となる。これは、炭素線だけでなく、陽子線でも同様の結果が確認されている[1]。この結果は、線質に関わらず、超高線量率の照射によって間接作用が抑制されていることを示唆しており、従来の X 線や電子線、陽子線だけでなく、炭素線を使用しても超高線量率治療のメリットを十分に得られることを意味している。炭素線の結果を陽子線の結果と定量的に比較するために、相対 G 値 (それぞれの線量率における G 値を CONV 条件での G 値で規格化した G 値) を評価する (Fig. 3 左)。相対 G 値は線量率の増加に伴って単調に減少し、10 Gy/s 以上の線量率領域で一定となる。また、10 Gy/s 以上での相対 G 値に線質の依存性は見られず、一定である。C3CA が OH ラジカルと反応し、7OH-C3CA を生成する経路は 2 つ存在する。1 つが OH ラジカルが付加した C3CA 同士が反応し 7OH-C3CA が生成する不均化反応による経

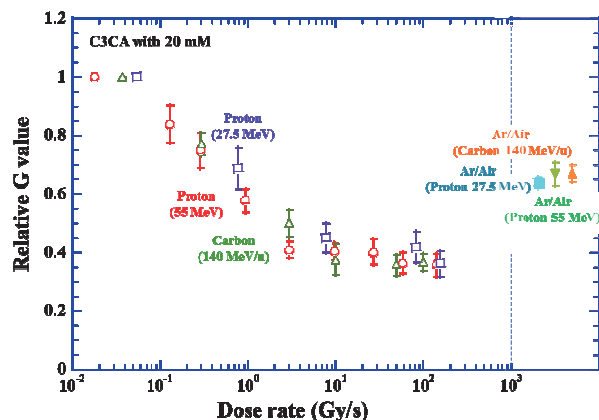


Fig. 3 7OH-C3CA の相対 G 値と線量率の関係 (左) 及び低酸素条件における相対 G 値 (右)。

路である。もう 1 つは OH ラジカルが付加した C3CA が酸素と反応し 7OH-C3CA が生成する経路である。これまでの先行研究によると、超高線量率での照射による細胞の保護効果は系内の急激な低酸素化が原因の 1 つであることが示唆されている。本研究の結果を見ると、高線量率における照射により、急激に酸素が消費され、後者の経路が遮断されたことによって 7OH-C3CA の収率が低下したと考えられる。そこで、高線量率照射効果における溶存酸素の役割を明らかにするために、Ar ガスを用いて低酸素状態での 7OH-C3CA の相対 G 値を評価した (Fig.3 右)。低酸素条件における相対 G 値は、10 Gy/s 以上の領域のそれらよりも有意に高い事が分かった。これは、試料内の酸素濃度の低下による 7OH-C3CA の収率の低下だけでなく、高線量率領域では異なるトラック間で生成した水の放射線分解生成物同士の反応も考慮しなければならないことを示している。つまり、近接するそれぞれのトラックから生成した水の放射線分解生成物同士が反応し、結果として OH ラジカルの収率 (即ち 7OH-C3CA の収率) が下がったということである。次年度以降、これらの検証として、OH ラジカル同士の反応で生成する過酸化水素や酸素と反応性に富む水和電子の収率の線量率依存性を評価していく。

参考文献

[1] Kusumoto et al., *RSC Adv.* **10** (2020) 38709.

a. 量研 b. 東邦大

## 非等方的集団運動から探る高密度物質の状態方程式の研究

Study of high dense matter equation of state through a measurement of anisotropic particle flow in heavy ion collisions  
(21H447)

磯部忠昭<sup>a</sup>、西村俊二<sup>a</sup>、山村周<sup>d</sup>、田辺飛鷹<sup>c</sup>、V.H. Phong<sup>a</sup>、中井陽一<sup>a</sup>、銭広十三<sup>b</sup>、土方佑斗<sup>b</sup>、江角晋一<sup>c</sup>、水野るり恵<sup>d</sup>、新倉潤<sup>d</sup>

T. Isobe<sup>a</sup>, S. Nishimura<sup>a</sup>, S. Yamamura<sup>d</sup>, T. Tanabe<sup>c</sup>, V.H. Phong<sup>a</sup>, Y. Nakai<sup>a</sup>, J. Zenihiro<sup>a</sup>, Y. Hijikata<sup>b</sup>, S. Esumi<sup>c</sup>, R. Mizuno<sup>d</sup>, M. Niikura<sup>d</sup>,

### Abstract

The nuclear Equation of State (EoS) is a fundamental property of nuclear matter that describes the relationships between the parameters of the system, such as energy, density, and temperature. To make a constraint on density dependent symmetry energy which is one of the important terms in nuclear EoS, we performed a heavy ion collision experiment by bombarding 400 MeV/u <sup>132</sup>Xe beam on CsI target (500 mg/cm<sup>2</sup>) at beam intensities of 10<sup>5</sup> ~ 10<sup>6</sup> particles/spill at HIMAC.

According to one of the theoretical predictions, asymmetric angular correlation of proton and neutrons at target rapidity with respect to the heavy ion collision reaction plane can be used as the probe of symmetry energy. Then, we placed newly developed Forward Counter (FC) which can be used for the determination of reaction plane by charged particles in forward rapidity, in addition to NiGIRI array which can be used for neutron/proton measurement at target rapidity.

We succeed to see clear correlation between neutron/proton and reaction plane in Xe+CsI collisions.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は、原子核多体系の熱力学的性質を表す、状態方程式 (Equation of State, EOS) を明らかにする事を目標としている。この状態方程式は内部エネルギー、圧力、温度、密度、そしてアイソスピンの非対称パラメータ  $\delta(=N-Z/A)$  の間の関係を表す方程式であり、原子核状態方程式のうち  $\delta$  に依存する項を対称エネルギーと呼んでいる。

飽和密度より高い密度領域での対称エネルギーについては原子核-原子核衝突を使って調べる必要がある。Bao-An Li と共同研究者等は輸送方程式 BUU を使った計算結

果から、重イオン衝突における家電パイオン比、原子核衝突で生成される Fragment の isotope 分布、Transverse flow、中性子-陽子の differential flow 等が、対称エネルギーの密度依存性に敏感な観測量であると予想している。ここで flow とは重イオン衝突における「粒子の集団運動」であり、準正面衝突においては非対称的衝突領域に現れる圧力の指向性が生まれ、この指向性により陽子・中性子の集団運動に違いが生まれる<sup>a)</sup>。

我々のグループは、これまで特に家電パイオン比の測定に焦点を合わせて、理研 RIBF にて重 RI 衝突を利用した研究を進めてきた<sup>b)</sup>。

### 2. 昨年度までに得られている結果

平成 16 年度、16H355 実験課題として同様の重イオン衝突実験を行った。

その際はチャンネル数の少ない簡易的なプラスチックアレイ検出器を作成して、前方ラピディティ領域における荷電粒子分布から衝突平面を測定した。プラスチックアレイの読み出しは MPPC を使用したが、実験後データを解析してみるとチャンネル間のクロストークが信号の大きい場合に観測され、このクロストークが衝突平面の解析にバイアスを作ることが分かった。

この実験は HIMAC にて行う初めての重イオン衝突における集団運動測定実験であったため、粒子識別用 NiGIRI 検出器の性能評価も同時に行った。

### 3. 今年度の研究内容

本研究では重イオン衝突(Xe+CsI)における2種類の非等方的集団運動 (Elliptic Flow, Directed Flow) の観測を行った。Elliptic Flow と Directed Flow はそれぞれ  $v_2$ 、 $v_1$  と呼ばれる重イオン衝突における粒子の方位角分布

をフーリエ級数展開した時の、 $\cos(\phi)$ と $\cos(2\phi)$ 項の係数である。 $\phi$ は粒子と衝突平面の間の角度差である。

ビームのエネルギーは 400 AMeV を用いた。これは過去 GSI にて行われた他の測定と比較するため、また荷電粒子の Elliptic Flow (V2) が最小になるからである。

荷電粒子検出におけるクロストークは重イオン衝突における衝突平面の解析にバイアスを作る。この問題に対処するため、CERN-NA44 実験のビームカウンターにて使用された浜松 R3788 PMT を利用し、新しく 90 チャンネルの前方カウンターを構築、設置した。図 1 は NiGIRI 陽子・中性子検出器に加えて、フォワードカウンター (Forward Counter, FC) と呼んでいる粒子検出器の写真である。FC は全 90 チャンネルの  $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ cm}^3$  シンチレータ群になっており、各シンチレータは標的方向を向いている。

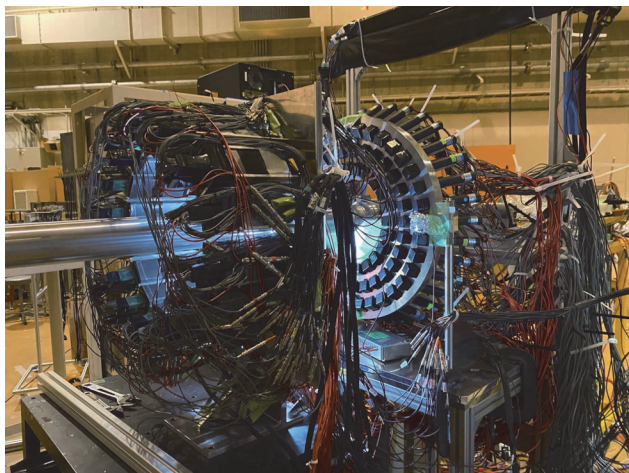


図 1 : HIMAC PH2 ビームラインに設置した NiGIRI 検出器(左)と Forward Counter(右)。NiGIRI に囲まれたあたりに CsI 標的を設置し、ビームパイプ左側から Xe ビームが照射される。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

NiGIRI 検出器と FC 検出器のコインシデンスにより準正面衝突トリガーを作り、重イオン衝突における中性子、陽子、ガンマ、重陽子、トライトン、ヘリウムの方位角分布を測定した。図 2 は FC 検出器で測定したプラスチックシンチレータ中でのエネルギー損失を示す、信号の高さと衝突時間を

ゼロとした時の Time Of Flight である。各粒子が綺麗に同定できていることがわかった。

FC における粒子同定に成功し、現在は検出器間のいクロストークの確認、衝突平面の同定と重イオン衝突における陽子、中性子の非等方的集団運動 (Elliptic Flow, Directed Flow) 解析を進めている。

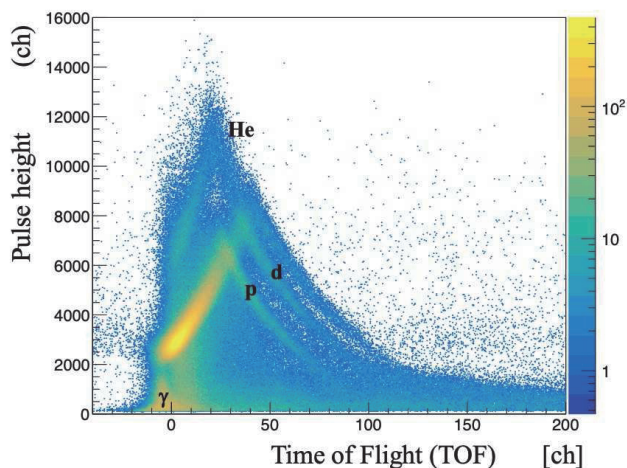


図 2 : FC 検出器で測定された信号高さ-信号 TOF 相関図。各粒子の同定に成功していることがわかる。

#### 参考文献

- a) Z.Q. Feng et al., Phys. Rev. C 85 (2012) 014604
- b) J. Estee, Phys. Rev. Lett. 126 (2021) 162701

- a. 理化学研究所仁科加速器科学研究センター
- b. 京都大学理学研究科
- c. 筑波大学数理工学 10<sup>3</sup> pps 10<sup>3</sup> pps  
10<sup>6</sup> pps 10<sup>3</sup> pps Setup1
- d. 東京大学大学院理学系研究科



国際宇宙探査にむけたエネルギースペクトルおよび線量計測用センサの荷電粒子  
に対する特性評価 (課題番号 21H449)

Performance test of the Interplanetary Radiation Environment Monitor (IREM) on the  
Martian Moons eXploration (MMX) with Heavy Ions at NIRS-HIMAC (Project No.449)

永松愛子<sup>a</sup>、寺沢和洋<sup>ab</sup>、相田真理<sup>a</sup>、上野遥<sup>a</sup>、行松和輝<sup>a</sup>、松本晴久<sup>a</sup>、岩本慎也<sup>c</sup>、  
河本康成<sup>c</sup>、藤井 雅之<sup>d</sup>、小平 聡<sup>e</sup>

A. Nagamatsu<sup>a</sup>, K. Terasawa<sup>ab</sup>, M. Aida<sup>a</sup>, U. Haruka<sup>a</sup>, K. Yukumatsu<sup>a</sup>, H. Matsumoto<sup>a</sup>,  
S. Iwamoto<sup>c</sup>, Y. Koumoto<sup>c</sup>, M. Fujii<sup>d</sup>, S. Kodaira<sup>e</sup>

### Abstract

The IREM measures energy spectra of high-energy solar proton and Galactic Cosmic Rays events up to 300 MeV/n, by combining silicon sensors and copper absorbers. IREM features limited space and weight (less than 6.6 kg) to fit the MMX spacecraft aboard. The energy spectra of high-energy space radiation are observed at all times, during the MMX mission's round trip to the two Martian moons, during approximately 4 years. These data will be helpful for evaluation of the radiation environment during the MMX mission's round trip to the two Martian moons (Phobos and Deimos) at the early peak of the solar cycle pattern of sunspot activity 25.

The IREM is under Engineering Model (EM) development phase based on the preliminary design review (PDR). We carried out performance tests for IREM EM with HIMAC heavy ions, H (230 MeV) and O (290 MeV/n) to evaluate basic operations (Operational mode transition by commanding, telemetry data outputs and parameter settings), position detection of incident particles using PSD, A/D conversion values with a gain curve and so on. The obtained data is used to assess critical design and the Critical Design Review (CDR)..

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

地磁気圏外の惑星空間および惑星近傍環境では、太陽活動の変化に伴い、劇的に宇宙放射線環境が変化し、そのスペクトルは、イベントごとに形状が異なる。

2024 年打上げ予定の火星衛星探査計画に搭載予定の、惑星空間放射線環境モニタ(Interplanetary Radiation Environment Monitor: IREM)は、太陽フレアから生じる高エネルギー陽子 (Solar Proton Events、以下 SPEs) の 15~300 MeV までのエネルギースペクトルの取得、および 300 MeV 以上の陽子線についてはカウント値の取得を目標とするエネルギースペクトルメータである。センサ部は、位置有感型シリコンセンサ (PSD) \*1 2 枚、損失エネルギーを計測する SiPD センサ 17 枚、減速材 (Cu) 6 枚から構成され、入射した宇宙放射線の電荷を検出して損失エネルギーを計測する。

IREM は、2 つの観測モード (定常成分観測モード、太陽フレア観測モード) を持ち、太陽フレ

アモードでは、宇宙放射線粒子の各イベント (入力パルス) の入射エネルギーを合計 11 のエネルギーチャンネル (ビン) に弁別して出力させる。あらかじめ PHITS 放射線輸送モンテカルロシミュレーションによって 300MeV/n までの 14 核種 (H~Si) までの入射エネルギーと各センサの損失エネルギーの対応を評価し、エネルギー弁別をさせるための参照データ表 (LUT : Look-Up Table) \*2 を FPGA 部に組み込んでいる。

2018~2019 年度にかけて、IREM の概念検討及び予備設計を実施し、2020 年度に基本設計審査 (PDR) を経て、エンジニアリングモデル (EM) 製作を行った。HAIMC 重粒子加速器 物理・汎用照射室 PH1 を用いて、IREM EM に対する、地磁気圏外の宇宙放射線環境を考慮した荷電粒子の照射を行い、エネルギー弁別の原理実証と高計数率である太陽粒子イベント (Solar のエネルギースペクトル測定技術の獲得、高計数率環境下でのパイルアップ処理検知技術の確認、ノイズイベント除去技術の確立、SPEs に起因する被ばく量の最適な評価技術の実証につなげる。

### 2. 昨年度までに得られている結果

2021 年度からの新規課題のため該当しない。

### 3. 今年度の研究内容

本課題番号 449 の実験では、2 回の陽子 230MeV および酸素 290MeV/n の照射実験の機会を頂き、表 1 に示す応答特性評価を行った。現在 HIMAC 照射試験を実施したことで得られた EM 全体の応答特性評価結果にて課題を抽出し、FPGA に組み込むパラメータ変更やロジックの修正およびノイズ低減のための改修や各アナログ基盤の GND 強化のための設計反映を行っている。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

顕著な成果として、PSD による位置検出およびテレメトリデータ (LIST データ) 評価結果について報告する。実験に先立ち、SRIM2013 年およびセンサ部のジオメトリを組み込んだ PHITS / GEANT4 を用いて、各センサ部の損失エネルギー、積層部 SiPD1 枚目の LET in Si、核種・エネルギーによる停止位置検出を算定し、照射試験による実測結果と比較している。HK・LIST・Count データ



出力、ディスクリ・コマンド変更機能、入射角度を変えたトリガ判定、高計数率変更時のモード変更等の基本的な動作確認については、H230MeV/n および O290MeV/n の照射試験ともに問題がないことが確認できた。

表 1 IREM の性能評価・試験項目

検証項目	内容 (確認状況)
基本動作確認	テレメトリデータ取得・出力確認 (HK、LIST データの出力)
	ディスクリ設定の健全性評価
	遮蔽材設置による到達エネルギーを変化させた停止位置の確認
	カウントデータによる Look-up Table (陽子の $\Delta E/E$ 用のみ) を参照したエネルギー弁別・LET-Table を参照した LET 分布の出力確認
	各 Ch のエネルギー分解能の確認
角度照射	視野開口部角度より斜入射、裏からの入射によるトリガ動作確認
	横抜けイベント判定
位置検出 (PSD)	入射位置による検出位置の算定、位置分解能の確認
高計数率	計数率変化による観測モードの遷移
	パイルアップ検出機能の検証
$\Delta E-E$ 計測	核破砕による $\Delta E-E$ 2次元スキッタプロットの確認 (酸素のみ)

### (1) PSD による位置検出

エネルギースペクトル計測の対象とならないノイズイベントの除去をするために、表面抵抗を利用した PSD からの 4Ch (4 角) からのアナログデジタル変換回路 (Analog-to-Digital Converter: ADC) を用いた入射粒子の位置検出を行っている。

PSD の位置検出は、照射 Run ごとの ADC 値をヒストグラムで描かせ、ガウスフィッティングによりピーク位置を算定し、算定式をもとに出力位置を換算する。センサ角から縦・横 1mm 内側に 1mm  $\phi$  の 1 穴をもつコリメーターを作成し、陽子 230MeV の照射を行ったところ、照射位置と比較して、60%程度出力位置が中心にずれる (縮小化) が見られ、PSD のアナログ回路の特性と課題が確認できた。SPICE 回路シミュレーションの結果でも HAIMC 照射実験と同様に、PSD の High Gain および Peak Hold 出力でも 60%程度出力位置が中心にずれることが再現できたため、IREM EM 等価回路を持つ PSD 単体評価基板と校正線源 Am-241 を用いた追試験を実施し、抵抗・コンデンサの交換によるシェーピングタイムの適正化により位置ずれ・縮小化を 20%程度まで改善した (図 1)。この PSD の特性を考慮した上で、PSD を用いたデジタル回路での位置検出に関するイベント判定処理を決定している。

### (2) テレメトリデータ (LIST データ) 評価

陽子 230MeV および O 酸素 290MeV/n 照射時の LIST データの妥当性評価のために実測値とシミュレーションの比較を行った。SiPD センサ 17 枚の上流である 8 枚の積層部では、損失エネルギー

のヒストグラムは、シミュレーション結果とともによく一致した (図 2)。積層部 SiPD 以降のセンサの評価については、一次電源からの GND ループへのノイズ電流が発生し、誤信号出力が検知され、有効なデータ取得が行えなかった。また LET 分布換算に使用したゲインカーブにもノイズ信号が混在した変換となっており、ノイズの低減とゲインカーブの見直しが必要とわかった。HIMAC 照射試験結果に基づく、センサ部回路の改修とともにノイズ対策を行い、EM の再評価とフライトモデルの設計に移行する。

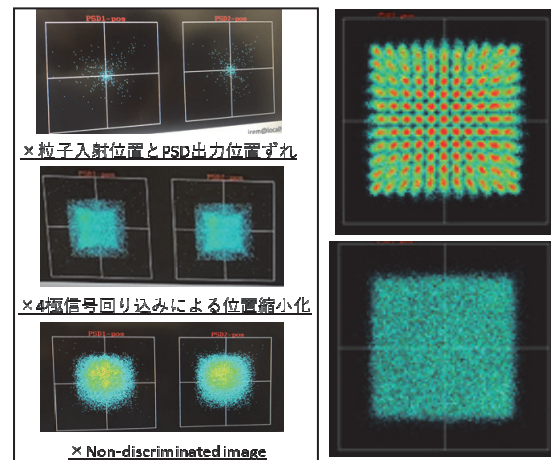


図 1 陽子 230MeV 照射に対する IREM EM に組み込まれた PSD の応答特性 (上、左) と HIMAC 試験結果に基づいた改良後の応答特性 (上、右)、改修後の位置検出の縮小化やゆがみの改善 (11×11 個  $\phi$  0.5mm のウェルの分離) が見られ、位置分解能が向上した。

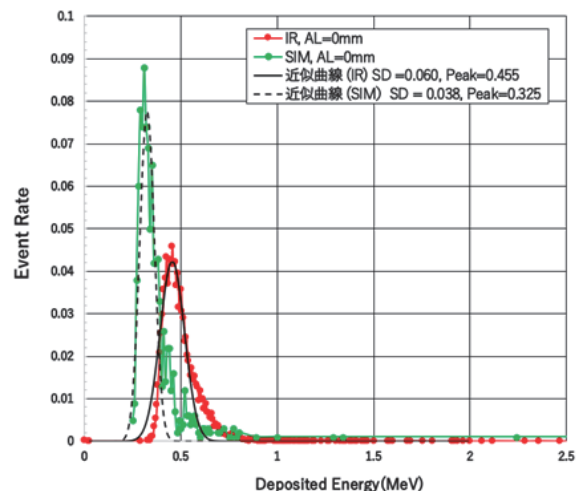


図 2 陽子 230MeV を照射した積層部 SiPD1 の ADC 出力値とゲインカーブから評価した損失エネルギーのヒストグラム。

## 5. 参考文献

- 1)Takeshi Takashima, Toshisuke Kashiwagi, Shoji Okuno, Kunishiro Mori, and Hideaki Onabe, The Development of the High Energy Particle Detector onboard the SELENE spacecraft, 0-7803-8701-5/04/\$20.00 (C) 2004 IEEE
- 2)松本晴久、五家建夫、越石英樹、木本雄吾、高エネルギー軽粒子モニタの開発, 宇宙放射線, 1,1 (1999) 49-58

<sup>a</sup> 宇宙航空研究開発機構、<sup>b</sup> 慶應義塾大学、<sup>c</sup> 明星電気株式会社、<sup>d</sup> 株式会社ファムサイエンス、<sup>e</sup> 量子科学技術研究開発機構

宇宙マイクロ波背景放射観測衛星に使用する光学・熱・構造部材の放射線耐性  
 Radiation tolerance of optical, thermal, and structural materials to be used for the cosmic  
 microwave observation satellite (21H450)

辻本 匡弘<sup>a</sup>、富永 愛侑<sup>ab</sup>、フレデリック マツダ<sup>a</sup>、小栗 秀悟<sup>a</sup>、

小森 健太郎<sup>a</sup>、和泉 究<sup>a</sup>、下迫 直樹<sup>a</sup>、北村 尚<sup>c</sup>

M. Tsujimoto<sup>a</sup>, M. Tominaga<sup>ab</sup>, F. Matsuda<sup>a</sup>, S. Oguri<sup>a</sup>,

K. Kentaro<sup>a</sup>, K. Izumi<sup>a</sup>, N. Shimosako<sup>a</sup>, H. Kitamura<sup>c</sup>

### 3. 今年度の研究内容

We procured 10 sample CFRPs. The samples are made using the prepreg model HyE J28M80QD HX1 by the Mitsubishi Chemical, which is a pitch-type carbon fiber with epoxy. The prepreg was formed into cross-ply samples by Super-Resin Inc. with two different stack patterns:

1. (90/−45/0/+45)S 3 with a total 24 plies
2. (0/+45/90/−45)S 3 with a total 24 plies

For each sample, we radiated 100 MeV protons at an intensity of  $3.2 \times 10^{10}$  ppp for 66 or 132 min to reach the targeted fluence of 1.0 or  $2.0 \times 10^{12}$  cm<sup>−2</sup>, respectively, as shown in the table below.

Unit	Fluence (10 <sup>12</sup> cm <sup>−2</sup> )	Exp (min)	Date	Start	End
0	0	−	−	−	−
1	0	−	−	−	−
2	2.0	132	7/7	22:34	01:02
3	2.0	132	7/7	01:17	03:27
6	1.0	66	7/7	03:41	04:47
7	1.0	66	7/7	04:59	06:04
4	2.0	132	7/9	22:07	00:22
5	2.0	132	7/9	00:31	02:42
8	1.0	66	7/8	04:05	05:11
9	1.0	66	7/9	20:51	21:57

### Abstract

We measured the total dose effects in the electrical conductivity, if any, of the carbon-fiber reinforced plastic (CFRP) samples by radiating a 100 MeV proton beam of a varying fluence of 1 and  $2 \times 10^{12}$  cm<sup>−2</sup> at the radiation beam facility HIMAC in July 2021. The DC resistance  $R$  was measured for 10 samples before and after the radiation. We found that there is no significant change by the radiation within a large systematic uncertainty by several uncontrolled conditions. A three sigma upper limit of the fractional change ( $dR/R$ ) as a function of fluence ( $F[1 \times 10^{12}$  cm<sup>−2</sup>]) was derived as  $|(dR/R)/dF| < 0.09$ .

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

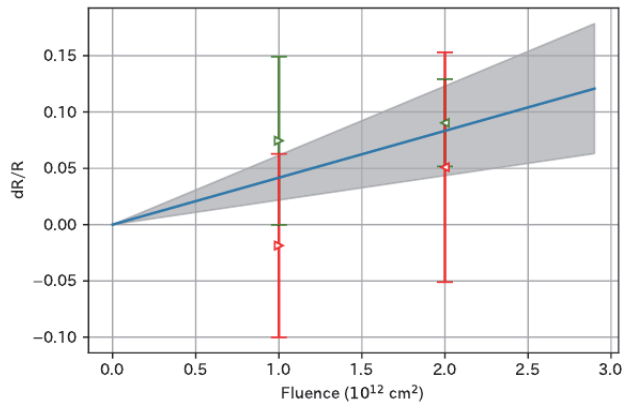
Materials change their properties depending of the total dose of the radiation. The effect is called the total dose effect (TDE). The degradation of mechanical and thermal properties of the CFRP were intensively studied for spacecraft applications, and that of the electrical properties were studied for aircraft applications against thunders. We here conducted a new test to study the degradation of the electrical properties of a representative CFRP material used for spacecraft applications.

### 2. 昨年度までに得られている結果

N/A as this experiment started in this fiscal year.

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

Before and after the radiation test, we measured a representative value of the DC resistance ( $R$ ) of the samples using a milli-Ohm meter with the four point measurements. Figure below shows the relative change  $dR/R$  against the radiation fluence  $F$ . A hint of positive correlation is seen, but the systematic uncertainty is too large to claim for a detection. We derived the upper limit of the change as a function of  $F$



We suffered two major sources of uncertainty. One is the long-term change of R presumably because of the water vapour absorption in the air. The other is the reproducibility of the R measurements using a Kelvin clip in the four point measurements We plan to improve this in the next run. In addition, we plan to radiate different speieces or at different energies to examine any dependence on them.

---

a. JAXA   b. U. of Tokyo   c. QST

重粒子(炭素)線で誘発される過酸化水素の初期状態と反応の解析  
Analysis of Initial States and Reactions of Hydrogen Peroxide Induced by Heavy-Ion (Carbon)  
Beam  
(21H451)

上野恵美、荘司好美、中西郁夫、松本 謙一郎  
Megumi Ueno, Yoshimi Shoji, Ikuo Nakanishi, Ken-ichiro Matsumoto

## Abstract

Initial states and reactions of hydrogen peroxide induced by heavy-ion (carbon) in water were investigated based by EPR redox probing method. Generation of high concentration H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> clusters in water irradiated by X-ray was reported. Similar high concentration H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> clusters induced by carbon-ion beam is also expected.

A series of several different concentrations (0.76~1661 μM) of TEMPOL water solutions was prepared. The TEMPOL water solutions were irradiated by carbon-ion beam under aerobic or hypoxic condition at HIMAC. The irradiated TEMPOL solutions were measured by X-band EPR, and amount of TEMPOL reduced were quantified. The experiments were done under several different LET conditions. The reduced amount of TEMPOL per dose were plotted versus the linear-density of TEMPOL. The plot shows 2-phase profile consisted of linear increase phase and plateau phase. The inter-distance of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> clusters were estimated by inflection point on the plot.

The inter-distance of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> cluster induced by carbon-ion beam under aerobic condition was estimated around 20 nm; however, it was 70-100 nm under hypoxic condition.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線は低酸素環境の水中においても酸素非依存的に過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) を生成し、その量は LET が増大するほど増加することを報告した (文献 1)。放射線による酸素非依存的に生じる H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> は、極めて密なヒドロキシルラジカル (•OH) 生成に伴って、主に式 1 により生じると思われる。



式 1 の反応が起こるには 2 つの •OH が極めて近い距離で生成しなければならないので、低酸素条件での酸素非依存的な H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成は •OH が極めて密に生成したことを

示している。そのため、これに続く H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成も局在して比較的高濃度で生じていると予想できる。19H426 (研究代表者: 上野) においても、放射線が水中に高濃度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> をクラスター状に生じる可能性を示した。

高濃度の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> は酸化反応性が高く、何らかの酸化障害に関与すると思われるが、その反応性および反応メカニズムについて、今のところ不明な点が多い。そこで本研究では、炭素線が生じている高濃度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> クラスターの存在を確かめ、その初期状態と反応性について調べる。

## 2. 昨年度までに得られている結果

18J429 の中で、炭素線の LET および試料水中の酸素濃度と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成量との関係を調べ、LET が増大するほど酸素非依存的な H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成が増加し酸素依存的な H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成が減少することを明らかにした (文献 1)。19H426 (研究代表者: 上野) では、極めて密に生成する •OH に引き続いて、•OH 同士の反応により比較的高濃度の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> クラスターが生成する可能性を示した。X 線では H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> クラスターが点在すると仮定して、クラスター間距離の評価を試みた。その結果、クラスター間距離は 40~50 nm と報告した (文献 2)。

## 3. 今年度の研究内容

X 線での実験と同様にして、炭素線でも、高濃度過酸化水素クラスター間距離の評価を行った。

濃度の異なる (0.76~1661 μM) TEMPOL の水溶液を調製し、酸素透過性のポリエチレン製の袋に約 300 μL を封入したものを試料とした。低酸素条件の照射では、TEMPOL 水溶液を封入したポリエチレン袋を更に酸素非透過性 (シリカ蒸着ナイロン/ポリエチレン製) の袋に酸素吸収剤



および酸素指示薬とともに密封したものを試料とした。炭素線 (290 MeV/nucleon) を照射した時の TEMPOL の還元量を試料溶液中の TEMPOL 一次元密度に対してプロットし、プロットの変曲点から高濃度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> クラスタ間距離を予測した。TEMPOL 一次元密度 ( $\mu\text{m}^{-1}$ ) とは、ある濃度における TEMPOL の分子間距離 (nm) の逆数で、単位距離当たり存在する TEMPOL 分子の数を意味する。炭素線の照射線量は TEMPOL の還元量が 30% を超えないように、各データ点の測定に使用する TEMPO 溶液の濃度に合わせて調整した。LET は 13、20、40、60、80、>100 keV/ $\mu\text{m}$  について実験を行った。

#### 4. 今年度の結果と解析結果

X 線の場合には、大気条件下での TEMPOL の還元量を TEMPOL の一次元密度に対してプロットすると変曲点が分かり難いため、還元量を更に一次元密度で割った値をプロットした (文献 2)。この値は TEMPOL の分子間距離の厚みを持つスライス的一定面積当たりの TEMPOL 還元量に相当する。一方、低酸素条件下では、TEMPOL の還元量をそのまま TEMPOL の一次元密度に対してプロットした場合でも、分かり易い変曲点が確認できた。

炭素線では、大気条件下での TEMPOL の還元量を TEMPOL の一次元密度に対してプロットしても変曲点が確認できたが、X 線の実験に合わせて還元量を更に一次元密度で割った値をプロットした (図 1 左側)。炭素線では、線量当たりの TEMPOL 還元量が X 線に比べて減っており、更に LET が大きくなるほど TEMPOL 還元量が減った。しかしながら、課題 18J429 の結果 (文献 1) では LET が大きくなると酸素非依存的な H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成量は増加しており、炭素線の LET が大きくなるに伴ってクラスタの量 (個数) が減る可能性が考えられた。

大気条件下と低酸素条件下では変曲点の位置が大きく異なっており、大気下ではクラスタ間距離が狭く評価された。

酸素がある事によってぶつ切りになったコア領域のクラスタ間の距離を反映している可能性がある。低酸素条件下で得られるクラスタ間距離は、コア領域のクラスタとペナンプラ領域のクラスタとの距離、あるいはペナンプラ領域の複数のクラスタ間の距離を反映しているものと思われ、その距離は X 線の結果と同等か若干広い結果が得られた。

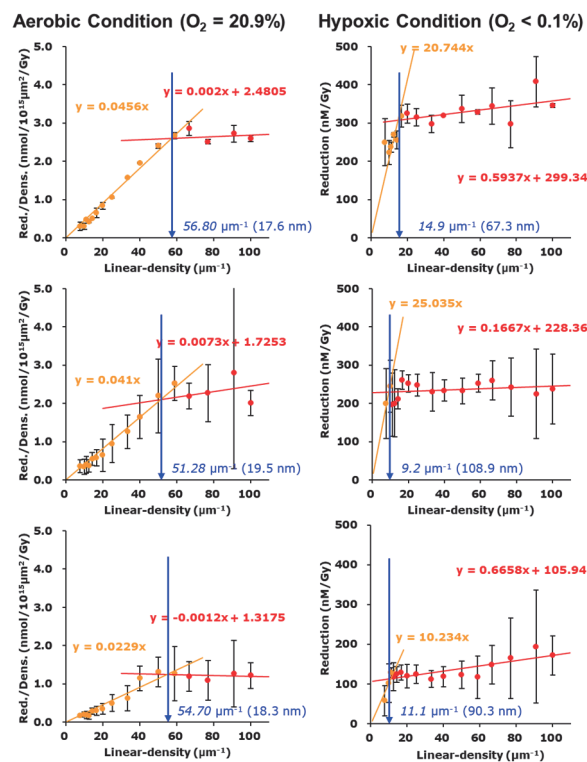


図 1. 炭素線が水中に生成する高濃度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> クラスタ間距離の評価。(上段) 13 keV/ $\mu\text{m}$ 。(中斷) 20 keV/ $\mu\text{m}$ 。(中斷) 80 keV/ $\mu\text{m}$ 。左側は大気条件下、右側は低酸素条件下での結果。

炭素線の場合には、コアに細長い円柱状の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> クラスタが生じ、その周囲に点在する小クラスタが生成すると予想している。しかしながら実際にこれが本実験結果にどのように反映されたのか、また本実験で得られた値をどう解釈するかを、慎重に吟味する必要がある。

#### 参考文献

1. Matsumoto K, Ueno M, Nyui M, Shoji Y, Nakanishi I. Free Radic. Res. 55, 589–594, 2021.
2. Ueno M, Nakanishi I, Matsumoto K. Free Radic. Res. 54, 360–372, 2020.

# 高放射線耐性を持つ新素材半導体検出器の研究

## Research of a novel semiconductor detector with high radiation tolerance (21H455)

外川学<sup>a</sup>, 井村将隆<sup>b</sup>, 磯部忠昭<sup>c</sup>, 宮原正也<sup>a</sup>, 西永慈郎<sup>d</sup>, 奥村宏典<sup>e</sup>

M. Togawa, M. Imura, T. Isobe, M. Miyahara, J. Nishinaga and H. Okumura

### Abstract

For the particle detector in high radiation environment, we have developed new semiconductor detectors by the Cu(In,Ga)Se<sub>2</sub> (CIGS) and Gallium Nitride (GaN). The small samples of CIGS and GaN detectors were tested with 400 MeV/n Xe beam at the HIMAC and both successfully detected Xe particle as a single event. For the CIGS detector, the outputs reduced by irradiation of the Xe beam, while it was recovered with the heat annealing at 130 °C.

### 1 Motivation

Silicon is commonly used as a sensor material in very wider variety of imaging application. In recent high energy and intensity beam experiments, high radiation tolerance is required and new semiconductor detector consists of radiation hard material have been investigated. A wide-gap semiconductor, such as Gallium Nitride (GaN), is one of good candidates with high binding energy among nucleons and low leakage current. The Cu(In,Ga)Se<sub>2</sub> (CIGS) semiconductor is also expected to have high radiation tolerance with the recovery of radiation damage with the compensation of the defects by ions. The CIGS has originally developed for a solar cell and its radiation tolerance was investigated for the usage in space [1]. The CIGS with the recovery feature would shed new light to the particle detector under the high radiation environment.

Since these new detectors have thin depletion layer, so far only 2-10 μm, the detection of single charged particle is difficult with very small charge outputs. The heavy ion beam is better choice to test such condition

since charge outputs are expected to be large. Of course, the new detector would be a good candidate as a heavy ion tracker which also require radiation tolerance.

### 2 Setup

#### 2.1 CIGS and GaN detector

The CIGS and GaN detectors and their configuration of layers are shown in Figure 1 and 2, respectively. The geometries are roughly 5×4 mm<sup>2</sup>, and the thickness of active later (to be depletion layer) is 2 μm for the CIGS and 10 μm for the GaN detectors. The expected charge inducing by the penetration of 400 MeV/n Xe beam are estimated by the GEANT4 simulation and they are 280 and 680 fC for the CIGS and GaN detectors, respectively. During irradiation to the CIGS detector, a 300-μm thick silicon detector was also placed in front of the CIGS detector to monitor the radiation damage as a known device. The HV condition were, -3.1 V for the CIGS, -50 V for the GaN and -200 V for the silicon detectors. For the GaN and silicon detectors, they are not a full depletion voltages due to the limitation of the circuit or the power supply.

#### 2.2 Setup at HIMAC

The experimental setup is shown in Figure 3. Only detectors were placed on the Xe beam. Amplification and readout circuits were placed next to the detector. The beam size was adjusted about φ 3-5 mm by a fluorescent plate at the begging. During irradiation, the beam power was set to 5×10<sup>6</sup> particles per pulse within 3.3 second pulse cycles. The number of Xe beam was monitored by scintillator counter which was placed off-beam position.

<sup>a</sup>. 高エネルギー加速器研究機構

<sup>b</sup>. 物質・材料研究機構

<sup>c</sup>. 理化学研究所

<sup>d</sup>. 産業技術総合研究所

<sup>e</sup>. 筑波大学

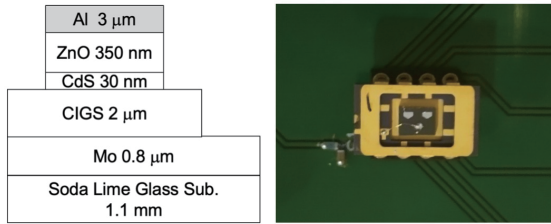


Fig. 1: CIGS detector

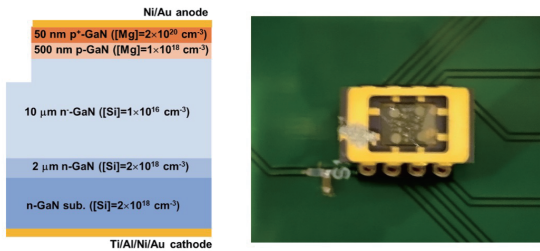


Fig. 2: GaN detector

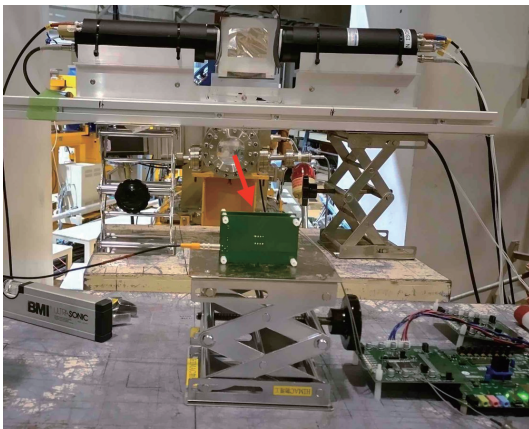


Fig. 3: A setup photo at the PH2 beam line. Only detectors were placed on the beam.

### 3 Results

The outputs from the CIGS detector are shown in Figure 4. We can observe a single event with fast response and single ADC peak which is evaluated to be 180 fC. It is 64% of the expectation.

In total,  $1.2 \times 10^{10}$  Xe particles were irradiated to the CIGS and silicon detectors and outputs reduced due to the radiation damage as shown in Figure 5. In case of the CIGS detector, it was to be 66% after irradiation. While it was recovered 86% with the treatment of heat annealing under 130 °C with 5 hours.

The output from the GaN detector is shown in Figure 6. We can also observe single event and clear sharp ADC peak which is evaluated to be 240 fC. It is only 35% of the expectation. It is guessing due to the non-full depletion and the saturation in the circuit.

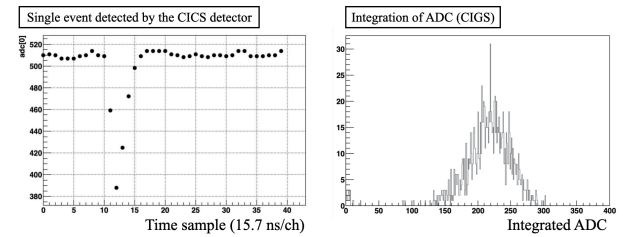


Fig. 4: Outputs from the CIGS detector.

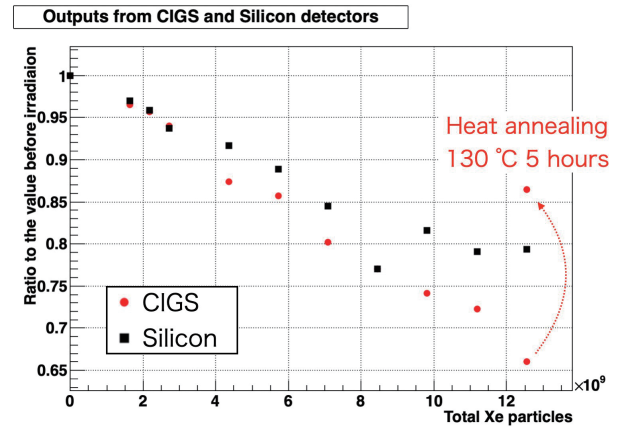


Fig. 5: Relative outputs to the initial value as function of the amount of Xe particles.

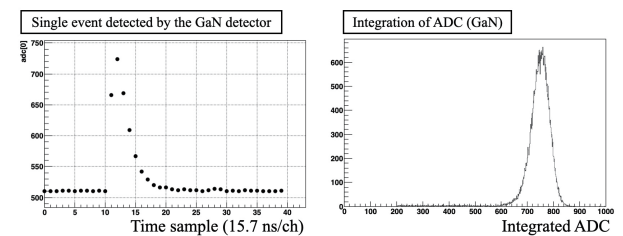


Fig. 6: Outputs from the GaN detector.

### 4 Conclusion

For the particle detector in high radiation environment, we have developed new semiconductor detectors by the CIGS and GaN. Both detectors were tested with the 400 MeV/n Xe beam and can detect single Xe particle. The outputs from the CIGS and silicon detector reduced by radiation damage with Xe beam, while it was recovered by heat annealing in case of the CIGS. It is a great step to confirm the CIGS semiconductor can be made as a particle detector with the recovery feature for the radiation damage.

### References

- [1] M. Imaizumi, et al., Prog. Photovolt: Res. Appl. 13, 529-543 (2005).



## ベータ遅延中性子測定のための中性子検出器の開発

### Development of detector for $\beta$ -delayed neutron

(21H456)

西畑 洸希<sup>a</sup>, 岸本 侃己<sup>a</sup>, 小田原 厚子<sup>b</sup>, 篠原 悠介<sup>a</sup>, 横田 望海<sup>a</sup>, 大上能弘<sup>b</sup>,  
Nurhafiza Binti Mohamand Nor<sup>b</sup>, 下田 正<sup>b</sup>, 市川 雄一<sup>a</sup>, 北川敦志<sup>c</sup>, 佐藤真二<sup>c</sup>  
H. Nishibata<sup>a</sup>, K. Kishimoto, A. Odahara<sup>b</sup>, Y. Shinohara<sup>a</sup>, N. Yokota<sup>a</sup>, Y. Okami<sup>b</sup>,  
Nurhafiza Binti Mohamand Nor<sup>b</sup>, T. Shimoda<sup>b</sup>, Y. Ichikawa<sup>a</sup>, A. Kitagawa<sup>c</sup>, S. Sato<sup>c</sup>

#### Abstract

We are developing a new neutron detector array to investigate the exotic structure of very neutron-rich nuclei. The detector was designed to measure the  $\beta$ -delayed neutrons in a wide energy range of 0.1-5 MeV with high energy resolution and high detection efficiency. In the present experiment, the performance of the single detector element was evaluated by using the well-known neutrons emitted after the  $\beta$ -decay of  $^{17}\text{N}$ ,  $^{16}\text{C}$ ,  $^{18}\text{N}$  produced with 180 MeV/u  $^{18}\text{O}$  beam. It was confirmed that the low energy neutrons were successfully detected with higher efficiency.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

中性子が極端に多い原子核において、安定核で得られた知見(有効核力や近似の手法)がどこまで適用できるのか、またその構造が安定核と比べてどのように変化するかということは、物理学における重要課題のうちの一つである[1]。この問題にアプローチするために、我々のグループでは  $^{32}\text{Mg}$  を中心とした中性子数が 20 付近の中性子過剰原子核の構造研究を行っている[2-4]。この周辺の原子核は中性子数が魔法数 20 付近で球形が予測されるにもかかわらず、基底状態が大きくプロート変形(レモン型の軸対称変形)していることが実験的に確かめられ、魔法数 20 が破れているのではないかなど注目を集めている。また、励起状態においても狭いエネルギー領域に球形の状態と変形した状態が共存するなどの特異な構造が理論的に予測され、実験によって確かめられつつある。このような特異な構造を系統的に研究することは、有効核力のアイソスピン依存性を調べる良い手段であると期待できる。

これまでの研究では様々な手法を用いた実験が行われ、基底状態やその付近の低励起状態の実験データが蓄積されてきている。一方で、励起状態につい

ては、未だ実験データが十分でなく特にスピン・パリティなどの構造の議論に必要な物理量がほとんどの励起状態で決定できておらず、中性子数 20 付近の中性子過剰核の励起状態の構造の議論は十分でない。そこで我々のグループでは、中性子過剰核の励起状態のスピンを決定するために、スピン偏極した原子核のベータ崩壊を用いて、ベータ線の放出角度分布やガンマ線を同時測定し、その娘核の励起状態のスピンを実験的に決定するという方法で研究を行ってきた[2-4]。その手法を拡張し、ベータ遅延中性子を測定することによって、今まで観測できていなかった中性子分離エネルギーより上の中性子非束縛状態も含めて、娘核の励起状態を広い範囲で測定することを計画している。

上記の測定のために、本研究では中性子検出器アレイを新たに設計している。その一つの検出器のプロトタイプを図 1 に示す。本検出器はプラスチックシンチレータ(BC408)を用いており、中性子エネルギーは飛行時間を測定して導出する。また、光電子増倍管(HAMAMATSU H11934-200、以下 PMT)を 2 つ取り付けそのコインシデンスを取ることで、PMT 由来の熱電子による暗電流パルスを除くことができるようにしている。ガンマ線源を用いたテストでは、閾値を  $\sim 2\text{keV}_{\text{ee}}$  まで下げられることを確認した。本実験では、放出強度やエネルギー幅が既知のベータ遅延中性子を測定し、新たに作成した中性子検出器の性能評価を行った。

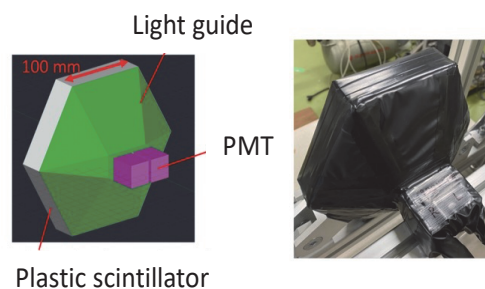


図 1 新たに製作した中性子検出器。



## 2. 今年度の研究内容

本年度の実験では作成した中性子検出器のプロトタイプを用いて、不安定原子核  $^{17}\text{N}$ ,  $^{16}\text{C}$ ,  $^{18}\text{N}$  から放出されるベータ遅延中性子[5-7]を測定した。

不安定原子核の生成・分離は2次ビームラインSB2にて行った。180 MeV/uまで加速した  $^{18}\text{O}$  ビームをSB2コース入り口に配置した6 mm厚のBe標的に照射し、 $^{17}\text{N}$ ,  $^{16}\text{C}$ ,  $^{18}\text{N}$ をそれぞれ生成した。2つの双極磁石およびその間のF1に配置された楔形減衰板を用いて分離し、ビームライン最下流に配置したAl stopper (3 mm)で停止させた。粒子識別には、F1とF2に配置されたプラスチックシンチレータ間の飛行時間およびF2に配置されたシリコン検出器でのエネルギー損失を用いる。上記の方法を用いて粒子識別を行いながらそれぞれ  $^{17}\text{N}$ ,  $^{16}\text{C}$ ,  $^{18}\text{N}$ についてそれぞれ3種類のビームラインパラメータを決定し、最下流まで輸送した。

図2に検出器セットアップの写真を示す。 $^{17}\text{N}$ などの不安定原子核は写真の左側から右側に検出器セットアップの中心に配置したAl stopperで停止される。そこから放出されるベータ線をAl stopperの左右に配置したベータ線検出器で測定する。また、ストッパーから1.5 m離れた位置に中性子検出器を配置した。加えて本実験では、比較のために他2種類の中性子検出器(図2の"B", "C"とラベルした検出器)を配置した。また、ビームライン上のAl stopperの上流と下流それぞれにプラスチックシンチレータ(厚さ1.5mm)を配置し、入射したビームの個数およびAl stopperでのビームの停止効率を測定した。

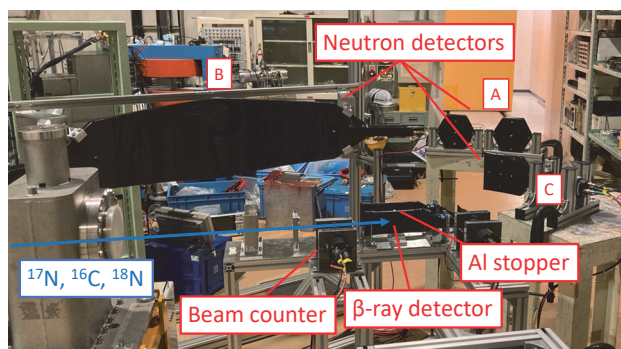


図2 検出器セットアップ。"A": 新たに製作した中性子検出器、"B, C": 従来の中性子検出器。

## 3. 今年度の研究結果と解析結果

本実験で得られた  $^{17}\text{N}$  から放出された中性子の飛行時間スペクトルを図3に示す。横軸はベータ線検出器と中性子検出器の時間差から求めた飛行時間(ns)である。"0.380 MeV"、"1.17 MeV"、"1.7 MeV"とラベルをつけたピークは  $^{17}\text{N}$  がベータ崩壊する際に放出されるベータ遅延中性子に対応する。" $\gamma$ "のラベルをつけたピークは  $\gamma$ 線由来のピークである。中性子ピークのカウント数は検出効率のエネルギー依存性を反映するが、従来の中性子検出器(図2中の"B")の結果と比べると、低エネルギーの0.380 MeVの相対検出効率が2倍程度向上していることがわかった。

また、 $^{16}\text{C}$ ,  $^{18}\text{N}$ についても解析中で、過去に報告されていた中性子のエネルギーピークも本実験で観測できている。それらのデータも合わせて検出効率の校正やエネルギー分解能に関する定量的評価を行う予定である。

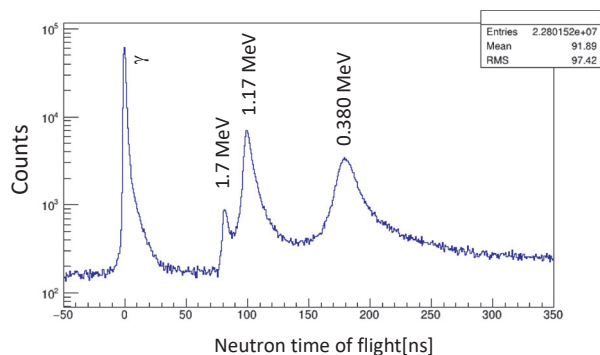


図3 検出器"A"の中性子飛行時間スペクトル。

- [1] O. Sorlin and M.-G. Porquet, Prog. Part. Nucl. Phys. **61**, 602 (2008).
- [2] H. Nishibata et al., Phys. Lett. B **767**, 81 (2017).
- [3] H. Nishibata et al., Phys. Rev. C **99**, 024322 (2019).
- [4] H. Nishibata et al., Phys. Rev. C **102**, 054327 (2020).
- [5] D.R. Tilley et al., Nucl. Phys. A **565**, 1 (1993).
- [6] Z.H. Li et al, Phys. Rev. C **72**, 064327 (2005).
- [7] J.L. Lou et al., Phys. Rev. C **75**, 057302 (2007).

<sup>a</sup> 九州大学理学研究院

<sup>b</sup> 大阪大学理学研究科

<sup>c</sup> 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

「量子 PET」による生体内フリーラジカル定量に関する研究  
Research for quantification of free radicals in vivo by quantum PET  
(21H457)

田久創大<sup>a</sup>、松本謙一郎<sup>a</sup>、澁谷憲悟<sup>b</sup>、錦戸文彦<sup>a</sup>、モハマディ アクラム<sup>a</sup>、カン ハンギョ<sup>a</sup>、

田島英朗<sup>a</sup>、高橋美和子<sup>a</sup>、中西郁夫<sup>a</sup>、下川卓志<sup>a</sup>、山谷泰賀<sup>a</sup>

S. Takyu<sup>a</sup>, K. Matsumoto<sup>a</sup>, K. Shibuya<sup>b</sup>, F. Nishikido<sup>a</sup>, A. Mohammadi<sup>a</sup>, H.G. Kang<sup>a</sup>,  
H. Tashima<sup>a</sup>, M. Takahashi<sup>a</sup>, I. Nakanishi<sup>a</sup>, T. Simokawa<sup>a</sup> and T. Yamaya<sup>b</sup>

## Abstract

“Quantum PET (Q-PET)” is a new PET imaging concept that uses the lifetime of positronium (Ps), which is an exotic atom that exists only a few nanoseconds before a positron-electron annihilation, as a biomarker. In this study, we challenge to apply the Q-PET concept to the immediate sensing of therapeutic effects. The aim of this study is to experimentally verify the correlation between the Ps lifetime and free radicals (atoms or molecules with unpaired electrons) produced when radiation reacts with water.

In this fiscal year, we investigated the relationship between the TEMPOL (stable and long lifetime radical) concentration in aqueous solution and the Ps lifetime by using two time-of-flight PET detectors. The result showed that higher TEMPOL concentrations resulted in shorter Ps lifetimes. Additionally, aqueous solutions containing spin-trap materials were irradiated with carbon beams and analyzed by electron spin resonance (ESR) method. The ESR analysis results suggested that the procedure of irradiating the aqueous solution with carbon beams for a few minutes and measuring the Ps lifetime for 15-20 minutes should be repeated many times to store statistics. We will further optimize the irradiation conditions and perform the Ps lifetime measurement using carbon beam irradiation in the next fiscal year.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線療法は、主に外照射と RI 内用療法に分かれており、様々な治療法が研究されている。一方、その治療効果は数か月後の画像診断まで確定しない。もし実際に線量分布をすぐに知る方法があれば、治療効果を早期予測できる可能性がある。

そこで本研究では、我々が提唱した量子 PET<sup>[1-2]</sup>の方法を、治療効果の即時センシングへ応用することに挑戦する。「量子 PET」は、ポジトロニウム Ps (陽電子が対消滅するまでの数ナノ秒の間に存在する原子)の寿命をバイオマーカーとする、新しい PET イメージングの構想である。

具体的には、放射線が生体と反応した際に生じるフリーラジカル (不対電子をもつ原子または分子) と Ps 寿命の相関性を実験的に検証することを目的とする。水溶液ファントムに線量局在性の高い重粒子線を照射し、生成されるフリーラジカルによる Ps 寿命の変化を、time-of-flight (TOF)-PET 検出器を用いて調べる。今年度は、水溶液中のラジカル濃度と

Ps 寿命の関係の調査と、HIMAC において Ps 寿命計測を行う際の重粒子照射条件の検討、実験遂行上の課題抽出などを実施した。

## 2. 今年度の研究内容

### 2.1 溶液中のラジカル濃度と Ps 寿命の関係

TEMPOL は安定な不対電子 (フリーラジカル) を分子上に 1 つ持つ有機化合物である。純水に TEMPOL を溶かし、14 mM、42 mM、145 mM の TEMPOL 水溶液を用意した。TOF-PET 検出器を 10 cm の距離で配置し、その間に置いたアルミニウムプレートの中央に薄膜<sup>22</sup>Na 線源を置いた (Fig. 1 (a))。7.5  $\mu$ m 厚さのカプトンフィルムで作った器を介して、<sup>22</sup>Na 線源の上に TEMPOL 水溶液を配置した。この時、<sup>22</sup>Na 線源から発生した陽電子は水溶液まで達した時のみ Ps を形成する (Fig. 1 (b))。4 時間の測定を行い、得られたデータから 1275 keV 即発光子検出をスタート信号、511 keV 対消滅光子検出をストップ信号とした検出時刻差スペクトル (Ps 寿命スペクトル) を取得した。またそのスペクトルから Ps 寿命も計算し、結果を純水と比較した。

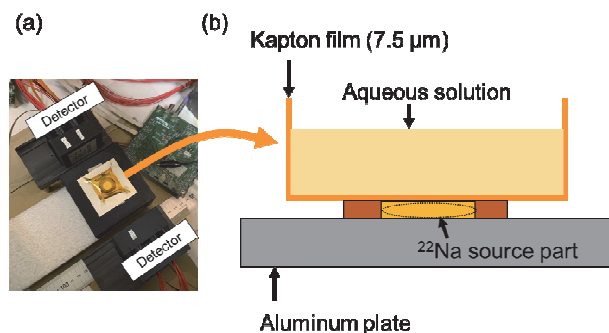


Fig. 1 Experimental setup (a) and side view of the measurement target (b).

### 2.2 Ps 寿命計測のための重粒子照射条件の検討

スピントラップ剤 DMPO (発生したフリーラジカルを捕捉して長寿命ラジカルに変わる物質) と純水を混合し、1500 mM の水溶液を複数用意した。それらの溶液に 290 MeV/u 炭素線を  $1.8 \times 10^9$  pps の強度で照射し (Fig. 2)、照射 10 分及び 30 分後の水溶液を従来のラジカル分析法である電子スピン共鳴装置 (Electron spin resonance, ESR) で分析した。照射時間を 2、5、15、30、60 分と変えることで、照射時間でラジカルの生成量がどの程度変わるかを調べた。

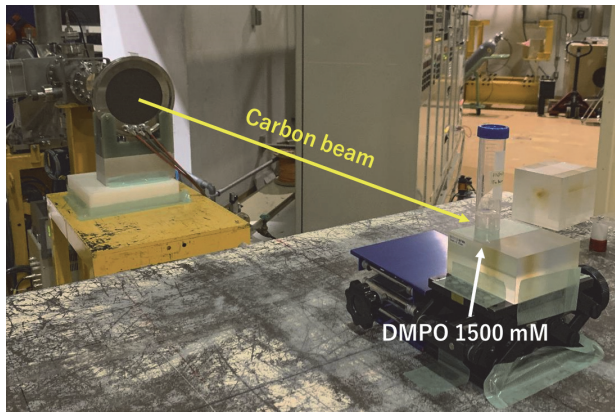


Fig. 2 Carbon beam irradiation setup. DMPO 1500 mM aqueous solution is located at the center.

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

#### 3.1 溶液中のラジカル濃度と Ps 寿命の関係

Ps 寿命スペクトルの比較を Fig.3 (a)に示す。TEMPOL のモル濃度が上がると、Ps 寿命成分（グラフ中央部のカウントの下がり具合）が短くなっていることがわかる。モル濃度が下がると、純水の Ps 寿命成分の形状に近づいた。これらの Ps 成分から求めた Ps 寿命と TEMPOL 濃度の相関を Fig.3 (b)に示す。本実験で測定した4点の範囲では、直線的な関係にあることが示唆された。Ps 寿命とラジカルの濃度は相関があり、それらを PET 検出器で測定可能であることがわかった。

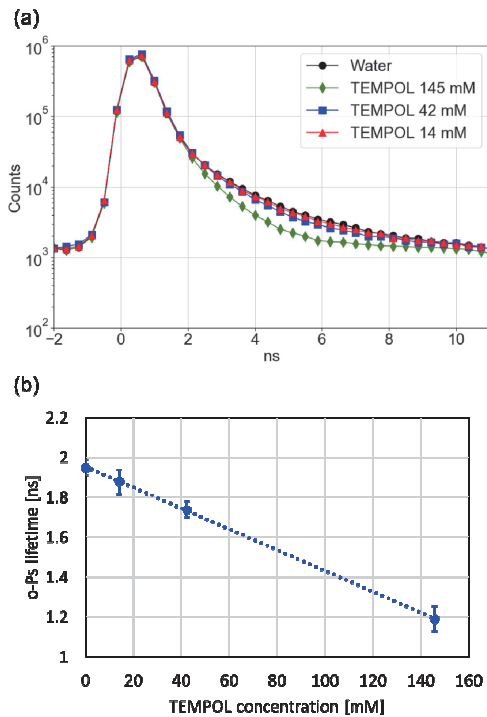


Fig. 3 Comparison of Ps lifetime spectra (a) and correlation of TEMPOL concentration and Ps lifetime (b).

#### 3.2 Ps 寿命計測のための重粒子照射条件の検討

照射 10、30 分後の ESR スペクトルをそれぞれ Fig. 4 (a)と(b)に示す。ESR スペクトルに現れる信号強度（波高値）が高いほど、ラジカル量が多いことを意味する。Fig. 4 (a)から、照射時間が増えるほど ESR 信号強度が下がっていることがわかる。DMPO はフ

リーラジカルを捕捉して長寿命ラジカルとなっても、時間経過と共に消失していってしまう。 $1.8 \times 10^9$  pps という高強度で長時間の照射を行った結果、DMPO が枯渇したためと考えられる。照射時間 2 分が最も ESR 信号強度が高かった。

Fig. 4 (a)と(b)を比較すると、照射 30 分後の ESR 信号強度は 10 分後の半分以下まで減少することがわかった。照射 30 分後においても、照射時間 2 分が最も強い ESR 信号強度を示した。

これらの実験から、DMPO 水溶液に数分程度炭素線を照射し、15~20 分程度の Ps 寿命測定を何度も繰り返して統計量を貯める実験方法が良いことが示唆された。本実験により照射と測定のある程度絞り込むことが出来た。

今後はこの ESR スペクトルの詳細解析および更なる照射条件の最適化を行い、重粒子線照射時の Ps 寿命測定実験を行う予定である。

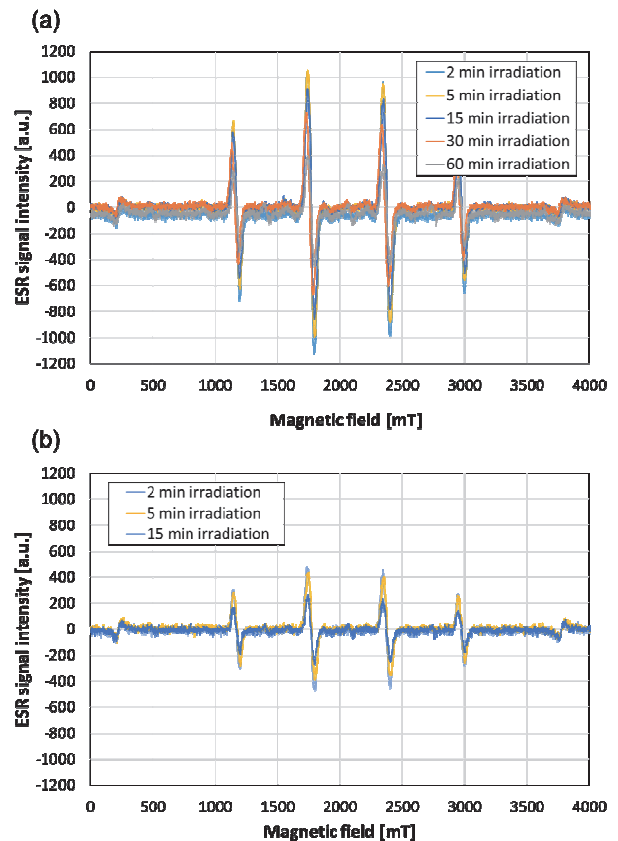


Fig. 4 ESR spectra, 10 min (a) and 30 min after irradiation.

#### 参考文献

- [1] S. Takyu, et al., "Initial Demonstration of Quantum PET: 2D Positronium Lifetime Imaging Using a Pair of TOF Detectors", 2021 IEEE NSS MIC, JS-02-04.
- [2] 田久創大, "量子 PET", 次世代 PET 研究報告書 2021, 35-40 頁, (2022).

- a. 量子科学技術研究開発機構
- b. 東京大学大学院総合文化研究科



# アラニン-d4 への重イオン照射によるエネルギー付与 Energy transfer to alanine-d4 by heavy ion irradiation (21H458)

中川清子<sup>a</sup>、濱野 毅<sup>b</sup>  
S. Nakagawa<sup>a</sup> and T. Hamano<sup>b</sup>

## Abstract

In order to estimate energy deposition by heavy ion irradiation, the concentration of radicals and products formed in alanine-d4 were investigated. Irradiations of Ne-ion (400 MeV/u) and Fe-ion (500 MeV/u) were conducted at the LET values of 31, 115, 150, 200, 260 and 320 eV/nm. The intensity of ESR signal decreased with increasing the LET value. On the contrary, the linewidth of ESR signal became broad and the spin-spin relaxation time became shorter by irradiation at higher LET.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

アラニンは、放射線照射により安定ラジカルを生成するため、線量計として利用されている。最近、重水素置換したアラニン-d4 (NH<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>COOH) に低エネルギー (1.5 keV) の光子を照射して ESR 観測したところ、線幅の増加およびラジカル生成効率の低下が見られた。さらに、照射後のアラニン-d4 を蒸留水に溶解し LC/MS 分析したところ、ラジカル同士が結合した化合物(CD<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub> が生成していることがわかった。

一方、重イオン照射によるエネルギー付与は、トラック構造の変化による LET の増加により高密度なエネルギー付与が起きることが知られている。水溶液への高 LET 照射では、活性種が高密度で生成するため、多くのラジカルはイオントラックの外部に拡散する前に再結合し、分子状生成物になる。すなわち、OH ラジカルや水和電子の生成量は LET の増加に伴って減少し、水素や過酸化水素の生成量は増加する<sup>1)</sup>。低エネルギー光子の照射で確認された、アラニンラジカル生成量の減少とラジカルが結合した化合物の生成は、重イオン照射を含めた高 LET 照射による高密度エネルギー付与による現象と考えることができる。また、ESR 信号の線幅が増加する事は、ラジカル周辺で高濃度にラジカルが存在する事を意味し、局所的に高濃度なエネルギー付与が行われた事を

示す。さらに、ラジカル密度が高くなると、線幅の増加だけでなく、スピン緩和時間(T<sub>2</sub>)が短くなることが知られている<sup>2)</sup>。

本研究では、二種の主ラジカルが区別しやすいアラニン-d4 に、重イオン照射した時に生成するラジカルの ESR スペクトル測定、パルス ESR によるスピン緩和時間測定と生成物分析を組み合わせ、イオントラック構造の変化によるエネルギー付与の影響を評価することを目指す。

## 2. 今年度の研究内容

ESR 試料管に約 50 mg のアラニン-d4 粉末を脱気封印し、HIMAC の生物照射室で、ネオンイオン(400 MeV/u)および鉄イオン(500 MeV/u)を照射した。LET は試料の中心部において、31, 115, 150 (Ne), 200, 260, 320 (Fe) eV/nm、照射線量は試料の手前で 60 ~180 Gy であった。

照射試料は、MB2 で ESR スペクトルを測定した。放射化による影響を最小限にするため、測定後すぐに、試料管の封印を開封・試料を回収し持ち帰った。持ち帰った試料は、FT/IR 分析、蒸留水に溶解し LC/MS 分析、パルス ESR 測定 (分子研での協力研究) 等を実施した。

## 3. 今年度の研究成果と解析結果

LET:31, 115, 150 eV/nm で 60 Gy 照射したアラニン-d4 の ESR スペクトルを図 1 に示す。337 mT 付近の信号は、試料管中の不純物によるものである。重イオン照射でも、LET の増加に伴って、ESR スペクトルの線幅がブロードになる事が確認され、LET の増加によりラジカルの局所分布が高密度であることを反映したものと考えられる。各 LET における ESR 信号強度 (図 1 矢印) の線量依存性は図 2 のとおりであった。ネオンイオン照射の方が、鉄イオン照射に比べて信号強度が大きい。また、同じイオン種では、LET の増加に伴って、信号強度が小さくなる傾向がみられた。

FT/IR スペクトルから、照射線量増加に伴って、3067 cm<sup>-1</sup> 付近の N-H 振動の吸光度が減少することがわかった。これは、照射によっ



て脱アミノラジカルが生成し、NH<sub>2</sub>が減少したことを示す。LET:115, 200, 260 eV/nmでのN-H振動の減少を図3に示す。LETの減少に伴って、N-Hの減少割合が小さくなっており、ラジカル生成量の減少と相関すると考えられる。

パルス ESR 測定は、60 Kで( $\pi/2$ - $\pi$ )パルスによるスピンエコーを観測した。LET:115, 260 eV/nmで180 Gy照射したアラニン-d4のエコー曲線を図4に示す。4000 nsec付近までの900 nsec間隔のビートは、重水素核との相

1

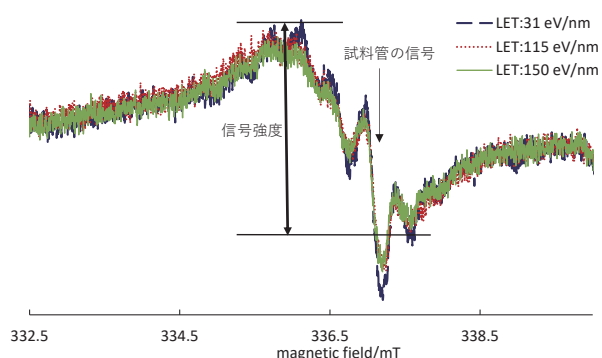


図1 ネオンイオンを60 Gy照射したアラニン-d4のESRスペクトル

相互作用によるものである。エコー曲線を一次指数関数でフィッティングすると、スピン緩和時間は、LET: 115 eV/nmで6600 nsec、LET: 260 eV/nmで4200 nsecと求められた。LETが大きいほど、緩和時間が短く、エコーが短時間で減衰することが確認できた。これは、LETが大きいほど、高密度でラジカルが生成していることを示唆する。今後は、幅広くLETとスピン緩和時間の相関を調べる予定である。

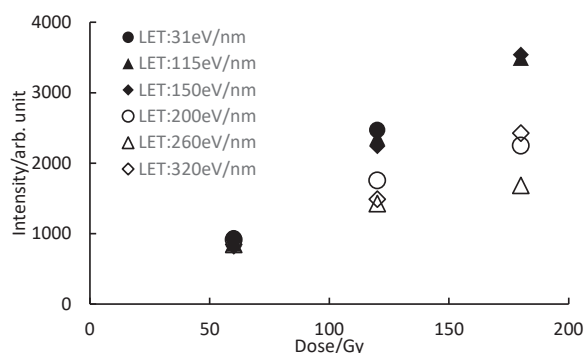


図2 ネオンイオンおよび鉄イオン照射によるESR信号強度の線量依存性

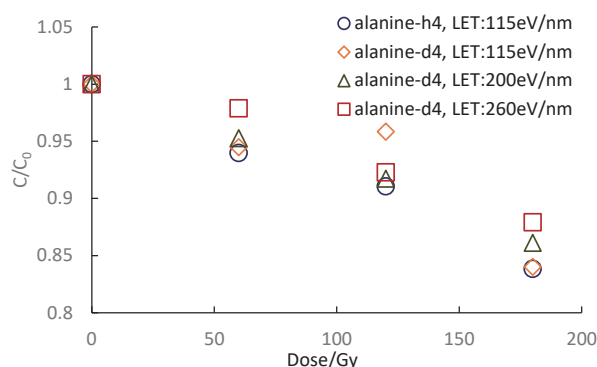


図3 N-H減少の線量依存性へのLET効果

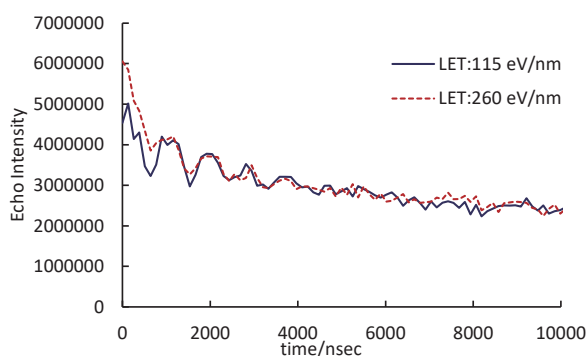


図4 LET:115, 260 eV/nmで180 Gy照射したアラニン-d4のエコー曲線

参考文献 1) 例えば、S. Yamashita, et al., Radiat. Phys. Chem., 77, 439-446 (2008).

2) 山内 淳著、新・物質科学ライブラリ 15 「磁気共鳴-ESR 電子スピンの分光学」、サイエンス社

- a 都産技研
- b 放医研加速器物理

# 二次電子放出量の金属での系統性と窒化炭素でのその増大の研究

## Studies on Secondary Electron Emission systematically from Metals and its increasing from CN<sub>x</sub> (21H459)

東明男<sup>a</sup>, 青野祐美<sup>b</sup>, 橋本義徳<sup>c</sup>, 白井敏之<sup>d</sup>, 佐藤眞二<sup>d</sup>

A. Higashi<sup>a</sup>, M. Aono<sup>b</sup>, Y. Hashimoto<sup>c</sup>, T. Shirai<sup>d</sup>, S. Sato<sup>d</sup>

### Abstract

The difference of secondary-electron-emission yield from plates of Cu and Cr has been explained by the conduction-electron density of states around the Fermi level calculated for the metals. Electrons just below the Fermi level and excited over it to an empty level by the beam irradiation has to be considered for kinetic emission. It is reported for measurements from Ti and Zn.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

ビームモニター等への二次電子放出現象の応用を目的として金属や半導体等化合物等の標的に6MeV/nのC<sup>6+</sup>やNe<sup>10+</sup>ビームを照射し二次電子放出量を測定してきたが、Crからの二次電子がCuのそれに比べ約3割放出量が多い結果が得られた<sup>1)</sup>。このビームエネルギー領域ではキネティック放出と呼ばれ、主流であるSternglassの理論<sup>2)</sup>では標的の阻止能が主要な寄与となるが、標的物質の種類においてはその最外殻電子の幾何学的領域が違いとなりそれ以外の表面透過係数や仕事関数等内部状態は無視され、3割の相違は説明できない。

ここで、阻止能ではなくイオン化断面積を使用するというGhoshとKhareの提案<sup>3)</sup>を採用し、その断面積を標的内部の束縛エネルギーを考慮しRuddにより改良されたラザフォード散乱式で計算すれば二次電子放出量は、

$$S = \int_{-\infty}^{E_{I\max}} D(E_I) F(E_I) \left( \frac{1}{4T} + \frac{1}{E_V - E_I} \right) dE_I \quad (1)$$

に比例することを見いだした。ここで $D(E_I)$ は密度汎関数理論による金属中の電子の状態密度の分布関数<sup>4)</sup>、 $F(E_I)$ はフェルミ分布関数、 $E_I$ はフェルミ準位を0とした電子のポテンシャルエネルギー、 $E_V$ はその時の真空準位で金属では仕事関数、 $E_{I\max}$ は $D(E_I)F(E_I)$ における電子の最大 $E_I$ 、 $4T$ はバイナリ電子のエネルギーである。 $F(E_I)$ が1の場合は文献<sup>1)</sup>に発表した。3d遷移金属においては、ScからZnにかけてフェルミ準位直下に詰まっている電子が相対的に減少してゆくと計算されている。またビーム

によりフェルミ準位を超えて励起される電子を、統計的にフェルミ分布における温度によると考えた場合、(1)式では表面準位に近い電子が増え二次電子放出量が大きくなる。Crからの二次電子がCuからのそれより約3割増しになるのは、ビーム照射による電子の励起が温度にして約10000K相当と分かった。図1に他の金属と合わせて計算結果を示す。

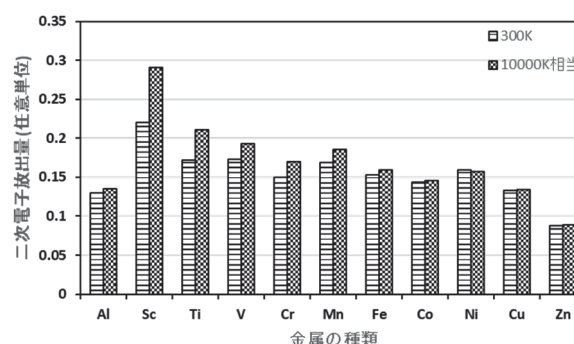


図1 (1)式と密度汎関数理論で計算された状態密度<sup>4)</sup>を用いて計算された二次電子放出量の計算。常温の300Kと10000K相当の場合を示した。

アモルファス窒化炭素(a-CN<sub>x</sub>)での状態密度分布のモデル計算<sup>5)</sup>もなされており、電子親和力 $E_V - E_{I\max}$ が負の $\sigma$ 準位は真空準位をまたぐので(1)の積分が発散するが、定性的には二次電子放出量が大きくなると期待できる。今回の目的はSternglassの理論で省かれた物質内電子の特性を、状態密度を通じて取り入れたこの放出機構について図1の金属やa-CN<sub>x</sub>からの二次電子を測定して検討する事である。

### 2. 今年度の研究内容

今年度は数種類の遷移金属からの二次電子放出量の測定を試みた。またa-CN<sub>x</sub>成膜装置として圧力勾配式スパッタ法を採用し、同方式の開発会社であるケニックス(株)の装置を鹿児島大学に設置し成膜条件追求を開始した。

かつて中エネ実験室で開発された図2の実験装置<sup>1)</sup>を用いた。モニター内部は3枚の電極がビーム軸

に垂直に並べられている。両側の電極は□5cm 厚さ 1mm の銅板に□3cm の穴が開いており、厚さ 1 $\mu$ m の Al 薄膜が張られている。中央に数百  $\mu$ m 厚の板を目的とする材質で設置し電極とする。モニターの上流側は $\phi$ 3cm のコリメータとなっている。最上流 Al 薄膜に正電位を印加すれば、目的とする中央の板でビームを停止させ後方に放出される二次電子の収集電荷とファラディカップとしての測定を二枚で兼ねる事ができる。また下流に放出された電荷があったとしても最下流電極で収集測定や反転無効化可能であるが 0.1%未満で無視できた。よって最上流には負電荷  $Q_2$ 、中央の板には正電荷  $Q_1$  が収集測定されるが、符号を含め  $Q_1+Q_2$  がビーム電荷となり、 $Q_1$  が二次電子量となる。二次電子放出比は  $\delta = -Q_2 / (Q_1+Q_2)$  である。今回有効電荷は同一ビームのため 1 とした。

コリメータ内である約 $\phi$ 2cm に  $Ne^{10+}$ , 6MeV/u ビームを広げ、強度を約 100 $\mu$ A で調整した。ビームライン上のアッテネータで 1/3, 1/10, 1/30, 1/100 の計 5 段階で測定出来る。

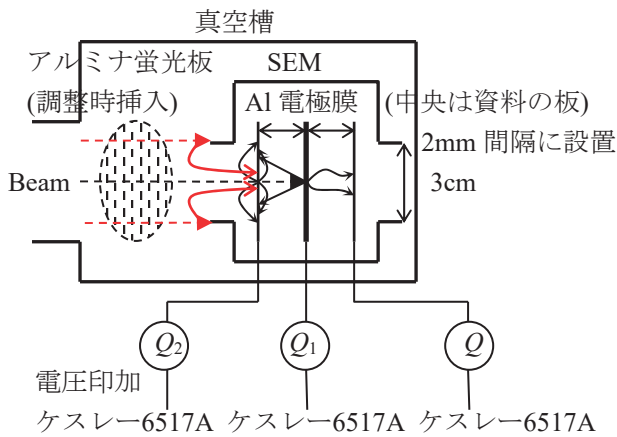


図 2 実験装置。ビームは破線、二次電子は実線でありビームがコリメータに当たる場合も赤色で示す。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

中央電極として Ti, Cr, Zn を用い二次電子を測定した結果を図 3 に示したが、全体にプラトーが観測できずまた最後に測定した Cr からのそれが以前の結果を再現せず大きな値となった。これは図 2 に示した様にビームの裾野が以前の実験時と異なり広がっていたためコリメータに当たっていたと考えられる。印可電圧が上がるとコリメータから上流に向かった電子が下流に曲がり最上流電極に捕獲される量が増えるため、プラトーに達しなくなる。

ここで、 $Q_1+Q_2$  は二つの電極からの電荷を加算したとはいえ、逆符号であるため数値的には差となる。この場合例えば  $Q_1 = 1.2$ ,  $Q_2 = -1$  で  $\delta = 5$  の時にコ

リメータからの二次電子が 10%混入すると  $Q_1 = 1.2$ ,  $Q_2 = -1.1$  で  $\delta = -(-1.1)/(1.2-1.1) = 11$  となり 2 倍以上となる。また経時変化でビームの幅が最初より実験中頃一旦狭まり、最後の Cr 測定時に再び広がり当該電子が 20%近く混入したと考えられる。

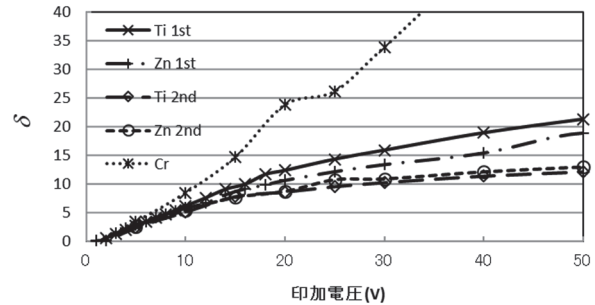


図 3 暫定的な測定結果。電極に Ti, Zn を二回ずつと Cr を設置し二次電子放出  $\delta$  を測定した。

図 4 に調整時のビームの広がりアルミナ蛍光板で測定した像を示す。今回と、正常だった 4 年前とは一見同じ広がりに見えるが、実際は今回の方が広がっていることが、外側の蛍光板を示す枠との相対的な大きさで分かる。また発光の濃さの変化から裾野は今回さらに広がっていると推測できるので、コリメータに当たっていたと判断した。

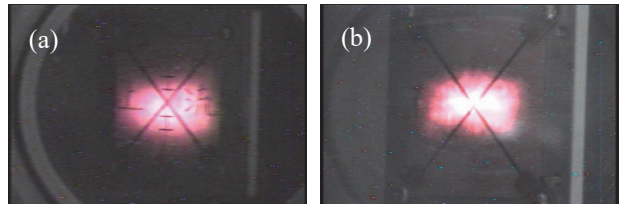


図 4 (a) 今回令和 3 年 10 月の測定と、(b) 正常データを得た平成 29 年 7 月のビーム調整プロファイル。

本研究は昨年度から来年度まで兵庫県最先端研究事業 (兵庫県 COE) の補助を受けている。

### 参考文献

- 1) A. Higashi, Y. Hashimoto, D. Ohsawa, T. Shirai, and K. Noda, Prog. Theor. Exp. Phys. **2020**, 033101, (2020).
- 2) E. J. Sternglass, Phys. Rev. **108**, (1957), 1.
- 3) R. Kalish, V. Richter, E. Cheifetz, A. Zalman, and P. Yona, Appl. Phys. Lett., **73**, 46, (1998).
- 4) J. M. Coey, *Magnetism and Magnetic Materials*, Cambridge University Press, Cambridge, 2010, Chap. 5, p. 147.
- 5) 仁田昌二, 青野祐美, 応用物理第 71 巻, (2002), 892.

<sup>a</sup> 兵庫県立粒子線 <sup>b</sup> 鹿児島大, <sup>c</sup> KEK, <sup>d</sup> 量研機構。





研究成果一覽  
List of Publications



## 研究成果一覧 (List of Publications)

(複数の課題で参照されている論文の末尾には\*を付加)

### 原著論文等 (Original Papers)

(20L119/21J208)

Miyasaka Y, Okonogi N, Fukahori M, Furuichi W, Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, Nakano T, Tsuji H: Pelvic insufficiency fractures following carbon-ion radiotherapy for uterine carcinomas. *Radiother Oncol*, 156, 56-61 (2021).

(19J134)

Ma L, Sakamoto Y, Ando K, Fujita H, Takahashi A, Takeshima T, Otsuka H, Ebner DK, Kakimi K, Imai T, Shimokawa T: Th balance-related host genetic background affects the therapeutic effects of combining carbon-ion radiotherapy with dendritic cell immunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 112(3), 780-789 (2022).

(21J143)

Sech CL, Hirayama R: Dual aspect of radioenhancers and free radicals scavengers. *Free Radic Biol Med* 150, 103-106 (2020).

(19J307)

Kim EH, Kim MS, TAKAHASHI A, Vares G, Uzawa A, Oh JY, Ohno T, Sai S: Molecular mechanisms underlying the enhancement of carbon ion beam radiosensitivity of osteosarcoma cells by miR-29b. *Am J Cancer Res* 2020, 10(12), 4357-4371 (2020).

(21J346)

Buglewicz DJ, Walsh KD, Hirakawa H, Kitamura H, Fujimori A, Kato TA, Biological Effects of Monoenergetic Carbon ions and their associated secondary particles. *Frontiers in Oncology*, 12, 788293 (2022).

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. *Front Oncol*, 11, 690042 (2021).

(21J413)

Yogo K, Murayama C, Hirayama R, Matsumoto K, Nakanishi I, Ishiyama H, Yasuda H: Protective Effect of Amino Acids on Plasmid DNA Damage Induced by Therapeutic Carbon Ions *Radiat Res*, 196, 197-203 (2021).

(21J421)

Sai S, Kim EH, Koom WS, Vares G, Suzuki M, Yamada S, Hayashi M: Carbon-ion beam irradiation and the miR-200c mimic effectively eradicate pancreatic cancer stem cells under in vitro and in vivo conditions. *OncoTargets and Therapy*, 14, 4749-4760 (2021).

(21J501)

Hosoguchi T, Uchiyama Y, Komazawa H, Yahata M, Shimokawa T, Tominaga A: Effect of Three Types of Ion Beam Irradiation on Gerbera (*Gerbera hybrida*) In Vitro Shoots with Mutagenesis Efficiency. *Plants*, 10(7), 1480 (2021).

富永晃好, 駒澤ひなた, 細口知椰, 八幡昌紀, 下川卓志: イオンビーム照射で得られたガーベラ変異体における GRAS-Di@技術を用いた DNA マーカーの作出. *DNA 多型*, (2022).

(19H005)

Chang W, Koba Y, Furuta T, Yonai S, Hashimoto S, Matsumoto S, Sato T: Validation of a material assignment method for a retrospective study of carbon-ion radiotherapy using Monte Carlo simulation. *J Radiat Res*, 62(5), 846-855 (2021).

Han S, Furukawa T, Hara Y, Fukuda S: Time-resolved dosimetry with pencil-beam scanning for quality assurance/quality control in particle therapy. *J Appl Clin Med Phy*, 22(11), 12-20 (2021).

(19H028)

Muramatsu I M, Ouchi F, Suzuki T, Takahashi K, Sasano T, Shiraishi T, Nomura S, Takahashi N, Kato Y, Katagiri K, Mizushima K, Iwata Y, Inaniwa T, Kitagawa A: Concept design of new compact electron cyclotron resonance ion source with permanent magnets for multi-ion radiotherapy. *J Phy conf series*, 2244, 012094 (2021).

(21H093)

Fukutome M, Fukuda M, Tanaka M, Nishimura D, Takechi M, Ohtsubo T, Mihara M, Matsuta K, Suzuki T, Yamaguchi T, Izumikawa T, Sato S, Fukuda S, Kitagawa A, Takahashi H, Kimura Y, Sugawara S, Takatsu K, Takayama G: One-Neutron Removal Cross Sections for <sup>16</sup>N Isomeric State. *Few-Body Systems*, 63, 37 (2022).

(20H138)

Yamauchi T, Kanasaki M, Barillon R: Methodological and Conceptual Progresses in Studies on the Latent Tracks in PADC. *Polymers*, 13, 2665 (2021).

Kusumoto T, Kanasaki M, Ishikawa I, Barillon R, Honda Y, Tojo S, Kodaira S, Yamauchi T: Examining features of radiation-induced damage to PADC observed using FT-IR analysis: Radiation tolerance of methine groups at three-way junctions. *Radiat Meas*, 147, 106645 (2021).

Hihara T, Kanasaki M, Asai T, Kusumoto T, Kodaira S, Kiriya H, Oda K, Yamauchi T, Woon WY, Kuramitsu Y, Fukuda Y: Discriminative detection of laser-accelerated

- multi-MeV carbon ions utilizing solid state nuclear track detectors. *Scientific Rep*, 11, 16283 (2021).\*
- (21H212)  
久下 謙一、水口 剛太朗、伊瀬谷 夏輝、田代 弘生、小平 聡:銀塩写真感光材料に記録された放射線飛跡の蛍光標識化法による検出 (3) : 色素混合系での増強蛍光発光の基板依存性. *日本写真学会誌*, 84(3)、211-216 (2021).
- (21H262)  
Ren T, Pyon S, Tamegai T: Growth and Characterization of Iron-based Superconductor ( $Ba_{1-x}Rbx$ )Fe<sub>2</sub>As<sub>2</sub> Single Crystals. *J Phys Conf Series*, 1975, 012013 (2021).  
Pyon S, Taya S, Kobayashi Y, Takahashi A, Li WJ, Taen T, Wang T, Mu G, Kitamura H, Ichinose A, Tamegai T: Critical Current Density and Vortex Dynamics in Pristine and Irradiated KCa<sub>2</sub>Fe<sub>4</sub>As<sub>4</sub>F<sub>2</sub>. *Materials*, 14, 5283 (2021).
- (20H290)  
Otani Y, Mihara M, Matsuta K, Fukuda M, Wakabayashi R, Okimoto N, Fukutome M, Kimura Y, Takayama G, Izumikawa T, Noguchi N, Ogose M, Sato M, Takatsu K, Ohtsubo T, Nishimura D, Takahashi H, Sugawara S, Gladkov A, Ishiyama H, Kitagawa A, Sato S, Momota S, Okumura H, Moriguchi T, Ozawa A, Kaname N, Yano A: Application of spin polarized <sup>19</sup>O beam to the study of oxygen motion in solid oxide fuel cell materials. *Hyperfine Interactions*, 242, 47 (2021).  
Mihara M, Otani Y, Kimura Y, Wakabayashi R, Noguchi N, Ogose M, Izumikawa T, Takahashi H, Sato M, Takatsu K, Takayama G, Momota S, Okumura H, Fukuda M, Fukutome M, Nishimura D, Matsuta K, Minamisono T, Ohtsubo T, Ozawa A, Nagatomo T, Kitagawa A, Sato S: High-resolution  $\beta$ -NMR of short-lived spin-1/2 nucleus <sup>17</sup>N implanted into water. *Hyperfine Interactions*, 242, 49 (2021).  
Kimura Y, Mihara M, Matsuta K, Fukuda M, Otani Y, Takayama G, Izumikawa T, Noguchi N, Ogose M, Sato M, Takatsu K, Ohtsubo T, Takahashi H, Momota S, Okumura H, Moriguchi T, Ozawa A, Kitagawa A, Sato S: Development of a small beta-NMR system using Halbach array permanent magnet. *Hyperfine Interactions*, 243, 1 (2022).
- (21H301)  
Kobayashi Y, Sato M, Yamada Y, Kubo MK, Mihara M, Sato W, Nagatomo T, Miyazaki J, Okazawa A, Sato S, Kitagawa A: Chemical species of localized Fe atoms in solid hydrogen using in-beam Mössbauer spectroscopy. *Hyperfine Interactions*, 243, 13 (2022).
- (19H356)  
Komiya H, Kawamura I, Kawamoto H, Fujimoto Y, Koshimizu M, Kimura H, Okada G, Koba Y, Yanagida T, Wakabayashi G, Asai K: Neutron-induced thermoluminescence properties of Tb<sup>3+</sup>-doped Ca<sub>2</sub>B<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ceramics. *Jpn J Appl Phys*, 60(9), 092008 (2021).  
Komiya H, Kawamura I, Kawamoto H, Fujimoto Y, Koshimizu M, Okada G, Koba Y, Wakabayashi G, Asai K: Thermoluminescence properties of Ca<sub>2</sub>B<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:Dy ceramics for neutron measurement. *Jpn J Appl Phys*, 62(SB), SB1007 (2022).
- (20H377)  
Sommer M, Granja C, Kodaira S, Ploc O: High-energy per-pixel calibration of timepix pixel detector with laboratory alpha source. *Nucl Instr Meth A*, 1022, 165957 (2022).
- (20H387)  
Hihara T, Kanasaki M, Asai T, Kusumoto T, Kodaira S, Kiriyama H, Oda K, Yamauchi T, Woon WY, Kuramitsu Y, Fukuda Y: Discriminative detection of laser-accelerated multi-MeV carbon ions utilizing solid state nuclear track detectors. *Scientific Rep* 11, 16283 (2021).\*
- (21H397)  
Hayashida M, Hagino K, Kohmura T, Kitajima M, Yaritha K, Oono K, Negishi K, Tsuru TG, Tanaka T, Uchida H, Kayama K, Kodama R, Mori K, Takeda A, Nishioka Y, Hida T, Yukumoto M, Arai Y, Kurachi I, Kitamura H, Kawahito S, Yasutomi K: Proton radiation hardness of x-ray SOI pixel detectors with pinned depleted diode structure. *J Astron Telesc Instrum Syst*, 7(3), 036001 (2021).
- (19H407)  
Maeyama T, Fukunishi N, Ishikawa KL, Fukasaku K, Fukuda S: Effects of radical scavengers on nanocomposite Fricke gel for heavy ion beam irradiation. *J Phys Conf Series*, 2167, 012019 (2022).  
Mizukami S, Watanabe Y, Mizoguchi T, Gomi T, Hara H, Takei H, Fukunishi N, Ishikawa KL, Fukuda S, Maeyama T: Whole Three-Dimensional Dosimetry of Carbon Ion Beams with an MRI-Based Nanocomposite Fricke Gel Dosimeter Using Rapid T1 Mapping Method. *Gels*, 7(4), 233 (2021).
- (19H408)  
Matsumoto K, Nakanishi I, Abe Y, Sato S, Muramatsu M, Kohno R, Sakata D, Mizushima K, Lee SH, Sakama M, Inaniwa T: Effect of loading a longitudinal magnetic field to the linear particle-beam track on yields of reactive oxygen species in water. *Free Radic Res*, 55(5), 547-555



- (2021).  
Inaniwa T, Kanematsu N, Shinoto M, Koto M, Yamada S: Adaptation of stochastic microdosimetric kinetic model to hypoxia for hypo-fractionated multi-ion therapy treatment planning. *Phys Med Biol*, 66, 205007 (2021).
- Inaniwa T, Abe Y, Suzuki M, Lee SH, Mizushima K, Nakaji T, Sakata D, Sato S, Iwata Y, Kanematsu N, Shirai T: Application of lung substitute material as ripple filter for multi-ion therapy with helium-, carbon-, oxygen-, and neon-ion beams. *Phys Med Biol*, 66, 055002 (2021).
- (20H432)  
Matsumoto K, Ueno M, Nyui M, Shoji Y, Nakanishi I: Effects of LET on oxygen-dependent and-independent generation of hydrogen peroxide in water irradiated by carbon-ion beams. *Free Radic Res*, 55(6), 589–594 (2021).\*
- (20H437)  
Pan VA, Pagani F, James B, Bolst D, Peracchi S, Vohradsky J, Pogossov A, Guatelli S, Petasecca M, Lerch MLF, Prokopovich DA, Boardman D, Perevertaylo VL, Chambers SD, Williams AG, Werczynski S, Inaniwa T, Matsufuji N, Jackson M, Tran LT, Rosenfeld AB: Characterization of a novel large area microdosimeter system for low dose rate radiation environments. *Nucl Instr Meth A*, 1002, 165238 (2021).
- Tran LT, Bolst D, James B, Pan V, Vohradsky J, Peracchi S, Chartier L, Debrot E, Guatelli S, Petasecca M, Lerch M, Prokopovich D, Pastuović Ž, Povoli M, Kok A, Inaniwa T, Lee SH, Matsufuji N, Rosenfeld AB: Silicon 3D Microdosimeters for Advanced Quality Assurance in Particle Therapy. *Appl Sci*, 12(1), 328 (2022).
- Pan VA, Vohradsky J, James B, Pagani F, Chartier L, Debrot E, Pastuovic Z, Cutajar D, Poder J, Nancarrow M, Pereloma E, Bolst D, Lee SH, Inaniwa T, Safavi-Naeini M, Prokopovich D, Guatelli S, Petasecca M, Lerch M, Povoli M, Kok A, Tran LT, Rosenfeld AB: Application of an SOI Microdosimeter for Monitoring of Neutrons in Various Mixed Radiation Field Environments. *IEEE Trans Nucl Sci*, 69(3), 491-500 (2022).
- Vohradsky J, Chartier L, Pogossov A, Alnaghy S, Paino J, Peracchi S, Pan V, Povoli M, Kok A, Tran LT, Rosenfeld AB: Introduction and implementation of the CMRP radiodosimeter—a novel wireless microdosimetry system. *JINST*, 17, P03006 (2022).
- (21H451)  
Matsumoto K, Nakanishi I, Abe Y, Sato S, Muramatsu M, Kohno R, Sakata D, Mizushima K, Lee S-H, Sakama M, Inaniwa T: Effect of loading a longitudinal magnetic field to the linear particle-beam track on yields of reactive oxygen species in water. *Free Radic Res*, 55(5), 547–555, (2021).\*
- Matsumoto K, Ueno M, Nyui M, Shoji Y, Nakanishi I: Effects of LET on oxygen-dependent and-independent generation of hydrogen peroxide in water irradiated by carbon-ion beams. *Free Radic Res*, 55(6), 589–594 (2021).\*
- (21H459)  
Higashi A, Hashimoto Y, Ohsawa D, Shirai T, Noda K: Secondary electron emission measurement from Cr and Cu bombarded by an Ne<sup>10+</sup> beam at 6 MeV/n. *Prog Theor Exp Phys*, 033I01 (2020).
- 会議のプロシーディング等 (Proceedings)
- (19J433)  
Nakano T, Akamatsu K, Tsuda M, Tujimoto A, Hirayama R, Hiromoto T, Tamada T, Ide H, Shikazono N: Formation of clustered DNA damage in vivo upon irradiation with ionizing radiation: visualization and analysis with atomic force microscopy. *PNAS*, 119(13), e2119132119 (2022).
- (19H028)  
松葉俊哉, 楊叶, 水島康太, 稲庭拓, 岩田佳之, 片桐健, 北川敦志, 佐藤慎二, 高田栄一, 野田悦夫, 村松正幸, 白井敏之, 佐野悦信, 篠崎直樹, 川島祐洋, 甲斐聡, 中島猛雄, 若勇充司, 藤本哲也: 放医研 HIMAC の現状報告. 第 18 回日本加速器学会年会プロシーディング, 969-972 (2021).
- (20H189)  
Terasawa K, Kishimoto Y, Kodaira S, Miuchi K, Nagamatsu A, Sasaki S, Takahashi K :Development status and future prospects of active radiation dosimeters for space use in Japan. *Space Utilization Research* 36 (2021).
- Terasawa K, Kishimoto Y, Miuchi K, Nagamatsu A, Sasaki S, Takahashi K: Efforts for long-term operation of a space dosimeter named PS-TEPC. *Space Utilization Research* 35 (2021).
- (20H290)  
Kimura Y, Mihara M, Matsuta K, Fukuda M, Otani Y, Takayama G, Izumikawa T, Noguchi N, Ogose M, Sato M, Takatsu K, Ohtsubo T, Takahashi H, Momota S, Okumura H, Moriguchi T, Ozawa A, Kitagawa A, Sato S: Development of a small beta-NMR system using Halbach array permanent magnet. *KURNS-EKR-13*, 37-40 (2021).
- Mihara M, Matsuta K, Fukuda M, Wakabayashi R, Otani Y, Kimura Y, Fukutome M, Takayama G, Minamisono T, Nishimura D, Takahashi H, Izumikawa T, Ohtsubo T, Noguchi N, Ogose M, Sato M, Takatsu K, Momota S, Ozawa A,

Nagatomo T, Kitagawa A, Sato S: Improvement of spectral resolution for  $\beta$ -NMR spectroscopy in liquids, KURNS-EKR-13, 41-44 (2021).  
Otani Y, Mihara M, Matsuta K, Fukuda M, Wakabayashi R, Okimoto N, Fukutome M, Kimura Y, Takayama G, Izumikawa T, Noguchi N, Ogose M, Sato M, Takatsu K, Ohtsubo T, Nishimura D, Takahashi H, Sugawara S, Gladkov A, Ishiyama H, Kitagawa A, Sato S, Momota S, Okumura H, Moriguchi T, Ozawa A: Temperature dependence of spin-lattice relaxation time of  $^{19}\text{O}$  in oxide fuel cell material YSZ. KURNS-EKR-13, 45-48 (2021).

(21H296)

Suzuki S, Ozawa A, Moriguchi T, Amano M, Kamioka D, Ichikawa Y, Tajiri Y, Hiraishi K, Matsumoto T, Nagae D, Abe Y, Naimi S, Li H, Yamaguchi T, Omika S, Ge Z, Wakayama K, Tadano N, Arakawa H, Inomata K, Kobayashi T, Kitagawa A, Sato S: Performance of a Time-Of-Flight detector and demonstration of a novel position-sensitive detector for mass measurements with Rare-RI Ring. JPS Conf Proc, 35, 011017 (2021).  
Inomata K, Yamaguchi T, Abe Y, Amano M, Arakawa H, Fujii T, Kamioka D, Kitagawa A, Li H, Moriguchi T, Nagae D, Omika S, Ozawa A, Sato S, Suzuki S, Suzuki T, Wakayama K: Basic study on delta ray detection for the determination of in-ring revolution time. JPS Conf Proc, 35, 011020 (2021).  
Inomata K, Yamaguchi T, Arakawa H, Kitagawa A, Nagae D, Nishimuro K, Omika S, Sato S, Suzuki T, Tadano N, Wakayama K: Beam test on a long scintillating fiber as a position sensor in a storage ring facility. JPS Conf Proc, 35, 011021 (2021).  
Arakawa H, Yamaguchi Y, Abe Y, Amano M, Inomata K, Kamioka D, Kitagawa A, Li H, Moriguchi T, Nagae D, Omika S, Ozawa A, Sato S, Suzuki S, Suzuki T, Wakayama K: Properties of a thin YAP(Ce) scintillation counter for heavy ions. JPS Conf Proc, 35, 011022 (2021).  
Ge Z, Naimi S, Nagae D, Abe Y, Omika S, Uesaka T, Suzaki F, Li H, Yamaguchi Y, Wakasugi M, Wakayama K, Yamaguchi T, Ozawa A, Arakawa H, Inomata K, Kobayashi T, Nishimuro K, Suzuki S, Moriguchi T, Kamioka D, Mukai M, Amano M, Kitagawa A, Sato S, Lorusso G, Yano Y: Development of mirror-type MCP detectors for mass measurements at the Rare-RI Ring. JPS Conf Proc, 35, 011023 (2021).  
Wakayama K, Yamaguchi T, Abe Y, Amano M, Arakawa H, Ge Z, Inomata K, Kamioka D, Kitagawa A, Kobayashi T, Li H, Moriguchi T, Nagae D, Omika S, Ozawa A, Sato S, Suzuki S, Suzuki T, Tadano N: A simple readout method for a position-sensitive detector using plastic scintillator bars. JPS Conf Proc, 35, 011024 (2021).

(21H449)

永松愛子, 松本晴久, 上野遥, 相田真里, 行松和輝, 高島 健, 寺沢 和洋, 河本 康成, 坂田 祐子, 真添 雅人, 寺門 康男, 藤井 雅之: 火星衛星探査計画 MMX 搭載用惑星空間放射線環境モニタ (IREM) の EM 開発状況について. 第 65 回宇宙科学技術連合講演会(OS23)火星衛星探査計画 MMX 予稿集, 3B04, (2021).

#### 学会及び研究会等での発表 (Presented at meetings)

(19L118)

小藤昌志, 他: 頭頸部がんに対する重粒子線治療における線量平均 LET 最適化シミュレーション研究. 日本放射線腫瘍学会第 34 回学術大会, Web, 2021.11.  
小藤昌志: LET painting: 線量だけでなく線質もコントロールする新たな重粒子線治療. 日本放射線腫瘍学会第 34 回学術大会, Web, 2021.11.

(21L122)

岩井祐磨, 森慎一郎, 森康晶, 小此木範之, 村田和俊, 若月優, 石川仁: 前立腺癌重粒子線治療における金マーカー画像誘導照射の有用性. 日本放射線腫瘍学会第 34 回学術大会, Web, 2021.11.

(21L124)

瀧山博年: ガスが線量分布に与える影響のシミュレーション, 異常変形パターン of 経過報告. 第 3 回スパーサー治療研究会, Web, 2021.12.  
瀧山博年: 大腸がん術後骨盤内再発症例に対するスパーサー挿入の適応と外科連携時のポイント. 日本放射線腫瘍学会第 34 回学術大会, Web, 2021.11.

(21L128)

廣嶋悠一, 若月優, 金子崇, 牧島弘和, 石川仁, 辻比呂志: 重粒子線治療を行った Child-Pugh 分類 B 肝不全を伴う肝細胞癌の治療成績と毒性の検討. 第 35 回高精度放射線外部照射部会学術大会, Web, 2022.3.  
廣嶋悠一, 若月優, 金子崇, 石川仁, 辻比呂志: Child-Pugh 分類 B を背景肝とする, 肝細胞癌に対する重粒子線治療の臨床成績. 日本放射線腫瘍学会第 34 回学術大会, Web, 2021.11.  
廣嶋悠一, 若月優, 金子崇, 石川仁, 辻比呂志: Child-Pugh 分類 B を背景肝とする, 肝細胞癌に対する重粒子線治療の臨床成績, 第 59 回日本癌治療学会学術集会, 横浜 Hyb, 2021.10.  
廣嶋悠一, 若月優, 金子崇, 牧島弘和, 石川仁, 辻比呂志: Child-Pugh 分類 B 肝不全を伴う肝細胞癌に対して重粒子線治療を行った症例の治療成績と毒性の検討. 日本量子医科学会第 1 回学術大会, Web, 2021.12.

- (19J114)  
高橋豊: 放射線と免疫. 日本放射線腫瘍学会生物セミナー, Web, 2022.2.
- 山本純也, 高橋豊, 皆巳和賢, 玉利慶介, 勝木翔平, 武中渉, 松谷英樹, 立川章太郎, 小川和彦, 小泉雅彦: Combined effects of immunotherapy with anti-CTLA-4 antibody and radiation therapy on pancreatic ductal adenocarcinoma. 第80回日本癌学会学術総会, 横浜, 2021.10.
- 山本純也, 高橋豊, 皆巳和賢, 玉利慶介, 勝木翔平, 武中渉, 立川章太郎, 小川和彦, 小泉雅彦: Local photon and carbon ion irradiations with anti-CTLA-4 antibody enhance anti-tumor immune response both in irradiated and outside radiation field tumors in murine pancreatic ductal carcinoma. 第17回日本粒子線治療臨床研究会, 豊橋 Hyb, 2021.10.
- Yamamoto J, Takahashi Y, Minami K, Tamari K, Katsuki S, Takenaka W, Tatekawa S, Hayashi K, Seo Y, Isohashi F, Ogawa K, Koizumi M: Local photon and carbon ion irradiations with anti-CTLA-4 antibody enhance anti-tumor immune response both in irradiated and outside radiation field tumors in murine pancreatic ductal carcinoma, The 5th international cancer research symposium, Osaka Hyb, 2022.1.
- (19J134)  
下川卓志, 黒澤ふき, 小池幸子, 小久保年章, 鶴澤玲子, 武島嗣英, 稲庭拓, 長谷川純崇, 白井敏之, 山田滋: 次世代の重粒子線治療開発とその臨床利用に向けた放射線生物学研究. 第49回放射線による制癌シンポジウム, 札幌 Hyb, 2021.6.
- 足助一真, 黒澤ふき, 藤崎真吾, 白井敏之, 下川卓志: 重粒子線照射による免疫チェックポイント関連遺伝子の発現変動解析. 日本量子医科学会 第一回学術大会, Web, 2021.12.
- 中島菜花子, 小此木範之, 山田滋, 長谷川純崇: 子宮頸がんのHLA発現における重粒子線治療の影響. 日本量子医科学会 第一回学術大会, Web, 2021.12.
- (21J205)  
稲葉遙, 臺野和広, 甘崎佳子, 石川敦子, 砂押正章, 立花章, 柿沼志津子: Analysis of DNA Breakpoint Junction Sequences in Radiation-Induced Mouse Thymic Lymphomas. 日本放射線影響学会第64回大会, 水戸 Hyb, 2021.9.\*
- Suzuki K, Morioka T, Daino K, Yamada Y, Imaoka T, Shimada Y, Kakinuma S : Lung cancer risk in mice irradiated at different LET and its mechanism: Egfr pathway activation and nuclear aberration. 第80回日本癌学会学術総会, 横浜 Hyb, 2021.10.\*
- 天野健太, 橘拓孝, 森岡孝満, 臺野和広, 鶴岡千鶴, 松浦彰, 柿沼志津子: B細胞リンパ腫発生に対する高LET放射線のRBE. 日本宇宙生物科学会第35回大会, 金沢 Hyb, 2021.9.
- (21J265)  
稲葉遙, 臺野和広, 甘崎佳子, 石川敦子, 砂押正章, 立花章, 柿沼志津子: Analysis of DNA Breakpoint Junction Sequences in Radiation-Induced Mouse Thymic Lymphomas. 日本放射線影響学会第64回大会, 水戸 Hyb, 2021.9.\*
- Suzuki K, Morioka T, Daino K, Yamada Y, Imaoka T, Shimada Y, Kakinuma S : Lung cancer risk in mice irradiated at different LET and its mechanism: Egfr pathway activation and nuclear aberration. 第80回日本癌学会学術総会, 横浜 Hyb, 2021.10.\*
- (19J298)  
平山亮一: FLASH : 1回大線量による生物効果軽減のメカニズム. 第20回九州放射線治療システム研究会, Web, 2022.2.
- (20J327)  
森田明典, 王冰, 田中薫, 勝部孝則, 村上正弘, 下川卓志, 西山祐一, 越智進太郎, 佐藤秀哉, 根井充, 青木伸: p53を標的とした放射線防護剤の粒子線治療における役割, 第58回生物部会学術大会・第49回放射線による制癌シンポジウム, 札幌 Hyb, 2021.6.
- (20J328)  
小林亜利紗, 廣山陽太, 小西輝昭: COX-2を指標とした放射線誘発バスターンダー応答に対する線質依存性の解析. 第58回アイソトープ・放射線研究発表会, Web, 2021.7.
- (20J343)  
小橋川新子, 菓子野元郎: 放射線によるミトコンドリアのROSはATM活性化を介して細胞老化を誘導する. 日本放射線影響学会第64回大会, 水戸 Hyb, 2021.9.
- (20J376)  
Matsumoto H, Shimada Y, Nakamura A, Usami N, Ojima M, Kakinuma S, Shimada M, Sunaoshi M, Hirayama R, Tauchi H: Activities of Commission for Corresponding to Radiation Disaster of the Japanese Radiation Research Society in reconstitution assistance from Fukushima Daiichi Nuclear Plant accident: Issuance of “Health Effects Triggered by Tritium”. 日本放射線影響学会第64回大会, 水戸 Hyb, 2021.9.
- Maeda M, Maeda M, Kume K, Tamamura H, Sasaki M, Nasti A, Sakai Y, Matsumoto H, Kaneko S, Yamamoto K: Radiobiological Studies for the Advancement of Multidisciplinary Treatment with Proton Therapy at the Wakasa Wan Energy Research Center. 日本放射線影響学会第64回大会, 水戸 Hyb, 2021.9.



- (21J413)  
余語克紀: 放射線誘発の DNA 損傷を指標とした放射線防護剤・増感剤の探索. 第3回放射線災害・医科学研究拠点 ワークショップ, Web, 2022.2.
- (20J421)  
鈴木雅雄, 宇佐美徳子, 崔星, 藤森亮, 小藤昌志: Relationship between magnetic-field mediated cell killing and radioadaptive response by targeted cytoplasmic irradiations with X rays. 第80回日本癌学会学術総会, 横浜 Hyb, 2021.10.  
鈴木雅雄, 宇佐美徳子, 崔星, 藤森亮, 小藤昌志: Radio-adaptive response induced by the targeted cytoplasmic irradiation in normal human fibroblasts with X-ray microbeams via intracellular or intercellular responses. 日本放射線影響学会第64回大会, 水戸 Hyb, 2021.9.
- (19J433)  
中野敏彰, 赤松憲, 津田雅貴, 井出博, 平山亮一, 廣本武史, 玉田太郎, 鹿園直哉: Direct visualization of DNA damages to TK6 cells using an atomic force microscope(AFM). 日本放射線影響学会第64回大会, 水戸 Hyb, 2021.9.  
中野敏彰, 赤松憲, 鹿園直哉: AFM を用いた DNA 損傷の可視化. 量子生命科学会 第3回大会, Web, 2021.9.
- (21J468)  
Yi G, Sung Y, Kim C, Ra J, Hirakawa H, Yaqun F, Kato T, Fujimori A, Kim H, K Takata: DNA polymerase q mediated repair of high LET radiation-induced DNA double strand breaks. 11th quinquennial conference on DNA repair: Responses to DNA Damage, The Netherlands , 2022.3.
- (21J468)  
平山亮一, 鶴澤玲子, 高野勇貴, 平野祥之, 長谷川純崇: 培養細胞における高 LET 放射線誘発致死損傷: 生物学的効果比 (RBE) と酸素増感比 (OER) における放射線の直接作用と間接作用の関連性. 日本放射線影響学会第64回大会, 水戸 Hyb, 2021.09.  
平山亮一: 低酸素環境下における光子ならびに重粒子放射線が与える生物効果の機構解明. 第58回アイソトープ・放射線研究発表会, Web, 2021.7.
- (21J472)  
馬場園伶生, 松尾陽一郎, 清水喜久雄, 下川卓志, 泉佳伸: 炭素粒子線照射による NHEJ 不活性株酵母の突然変異誘発の解析. 日本放射線影響学会第64回大会, 水戸 Hyb, 2021.9.
- (21J501)  
下川卓志: 重粒子線がん治療用加速器 HIMAC における共同利用研究. 先端技術セミナー 兼 福井イオンビーム育種研究会「高エネルギーイオンビーム利活用に向けた展望 ~イオンビームを用いた育種と社会実装に向けた研究~」, Web, 2021.9.  
島田理暉, 杉浦颯希, 細口知椰, 富永晃好, 下川卓志, 松山知樹, 八幡昌紀: イオンビームの元素種と吸収線量の違いがキンカンの種子発芽と実生生育に及ぼす影響. 園芸学会令和3年度秋季大会, Web, 2021.9.  
駒澤ひなた, 細口知椰, 八幡昌紀, 下川卓志, 富永晃好: 異なるガーベラ品種へのイオンビーム照射が突然変異誘発効率に及ぼす影響. 園芸学会令和3年度秋季大会, Web, 2021.9.  
高橋理緒, 八幡昌紀, 下川卓志, 成瀬和子, 中塚貴司, 富永晃好: イオンビーム照射によるストックの突然変異誘発技術の検討. 園芸学会令和3年度秋季大会, Web, 2021.9.  
細口知椰, 内山優奈, 駒澤ひなた, 八幡昌紀, 下川卓志, 富永晃好: ガーベラ培養苗への3種のイオンビーム照射による突然変異誘発技術の検討. 園芸学会令和3年度春季大会, 2021.3  
富永晃好, 駒澤ひなた, 細口知椰, 八幡昌紀, 下川卓志: イオンビーム照射で得られたガーベラ変異体における GRAS-Di®技術を用いた DNA マーカーの作出. 日本 DNA 多型学会第30回学術集会, Web, 2021.12.
- (19H005)  
相馬陽平, 米内俊祐, 松本真之介: 炭素線治療における患者 QA のための照射ログファイルを使用したモンテカルロ計算法の開発. 第121回日本医学物理学学会学術大会, 横浜 Hyb, 2021.4.
- (19H028)  
Muramatsu M, Ouchi F, Suzuki T, Takahashi K, Sasano T, Shirahashi T, Nomura S, Takahashi N, Kato Y, Katagiri K, Mizushima K, Iwata, Y, Inaniwa T, Kitagawa A: Concept design of new compact electron cyclotron resonance ion source with permanent magnets for multi-ion radiotherapy. ICIS2021, Web, 2021.9.
- (21H093)  
高山元, 福田光順, 三原基嗣, 福留美樹, 大谷優里花, 木村容子, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, 田中聖臣, 鈴木健, 山口貴之, 原山朔弥, 泉川卓司, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 森口哲朗, 百田佐多生, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志: Be 同位体の荷電半径と中性子分布半径. 日本物理学会第76回年次大会, Web, 2021.3.  
福留美樹, 福田光順, 三原基嗣, 大谷優里花, 木村容子, 阪井俊樹, 高山元, 徳田恵, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, 田中聖臣, 鈴木健, 山口貴之, 原山朔弥, 泉川卓司, 森口哲朗, 百田佐多生, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志: Sn 同位体の荷電変化断面積と荷電半径. 日本物理学会第76回年次大会, Web, 2021.3.  
生越瑞揮, 本間彰, 武智麻耶, 大坪隆, 田中聖臣, 福田光順, 鈴木健, 西村太樹, 森口哲朗,



- 安得順, Aimaganbetov AS, 天野将道, 荒川裕樹, Bagchi S, Behr KH, Burtebayev N, 親跡和弥, 杜航, 藤井朋也, 福田直樹, Geissel H, 堀太地, 星野寿春, 伊五澤涼, 池田彩夏, 稲辺尚人, 猪股玖美, 板橋健太, 泉川卓司, 上岡大起, 神田直人, 加藤郁磨, Kenzhina I, Korkulu Z, Kuk Y, 日下健祐, 三原基嗣, 宮田恵理, 長江大輔, 中村翔健, Nassurlla M, 西室国光, 西塚賢治, 大甕舜一朗, 大西康介, 大竹政雄, 王恵仁, 小沢顕, Prochazka A, 櫻井博儀, Scheidenberger C, 清水陽平, 杉原貴信, 炭竈聡之, 鈴木伸司, 鈴木宏, 竹田浩之, 田中悠太郎, 田中良樹, 和田太郎, 若山清志, 八木翔一, 山口貴之, 柳原陸斗, 柳澤善行, 吉田光一, Zholdybayev TK: Ni 同位体の陽子標的荷電変化断面. 日本物理学会第 76 回年次大会, Web, 2021.3.
- 福田光順, 田中聖臣, 福留美樹, 高山元, 西村太樹, 池田彩夏, 武智麻耶, 泉川卓司, 大坪隆, 生越瑞揮, 加藤郁磨, 北川敦志, 坂上護, 佐藤眞二, 菅原奏来, 鈴木健, 高橋弘幸, 田中悠太郎, 杜航, 富田瑞樹, 野口法秀, 福田茂一, 本間彰, 松多健策, 三原基嗣, 茂住圭一, 山口滉太, 山口貴之, 横田健次郎, 若林諒: B,C,N 同位体の荷電変化断面積と荷電粒子蒸発効果. 日本物理学会 2021 年秋季大会, Web, 2021.9.
- 田中聖臣, 福留美樹, 福田光順, 高山元, 西村太樹, 高橋弘幸, 原山朔弥, 北川敦志, 福田茂一, 泉川卓司, 木村容子, 三原基嗣, 森口哲朗, 生越瑞揮, 大坪隆, 大谷優里花, 阪井俊樹, 佐藤眞二, 菅原奏来, 鈴木健, 高津和哉, 徳田恵, 山口貴之: Te 同位体の荷電変化反応における荷電粒子蒸発効果. 日本物理学会 2021 年秋季大会, Web, 2021.9.
- 高橋弘幸, 西村太樹, 福田光順, 北川敦志, 福田茂一, 福留美樹, 原山朔弥, 泉川卓司, 木村容子, 三原基嗣, 森口哲朗, 野口法秀, 生越瑞揮, 大津美沙紀, 大坪隆, 大谷優里花, 佐藤眞二, 菅原奏来, 鈴木健, 高津和哉, 高山元, 田中聖臣, 宇根千晶, 山口貴之: 重イオンビームの粒子識別に用いるイオンチェンバーの性能評価(III). 日本物理学会 2021 年秋季大会, Web, 2021.9.
- 福留美樹, 田中聖臣, 福田光順, 西村太樹, 高橋弘幸, 高山元, 菅原奏来, 生越瑞揮, 高津和哉, 原山朔弥, 鈴木健, 山口貴之, 泉川卓司, 森口哲朗, 大坪隆, 木村容子, 三原基嗣, 松多健策, 大谷優里花, 阪井俊樹, 徳田恵, 佐藤眞二, 北川敦志, 福田茂一: 108-124Sn の荷電変化断面積測定と陽子分布半径, 日本物理学会 2021 年秋季大会, Web, 2021.9.
- 野口法秀, 武智麻耶, 大坪隆, 福田光順, 三原基嗣, 鈴木健, 山口貴之, 千葉順成, 西村太樹, 泉川卓司, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志, 池田彩夏, 石井瞭, 伊藤眞子, 笈川浩之, 大西康介, 大西淳平, 加藤郁磨, 神田直人, 杉原貴信, 清水昇吾, 多田真嵩, 只野奈津生, 田中聖臣, 田中悠太郎, 田原智祐, 杜航, 中村翔健, 細川裕之, 堀太地, 本間彰, 町田聖寛, 宮田恵理, 柳原陸斗, 若山清志: 重い標的核に対する 12C の反応断面積測定. 日本物理学会 2021 年秋季大会, Web, 2021.9.
- 高山元, 福田光順, 松多健策, 三原基嗣, 福留美樹, 大谷優里花, 木村容子, 田中聖臣, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, 森口哲朗, 大坪隆, 武智麻耶, 生越瑞揮, 野口法秀, 高津和哉, 鈴木健, 山口貴之, 原山朔弥, 大津美沙紀, 泉川卓司, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志: 重イオン二次ビームを用いた原子核の陽子及び中性子分布半径の測定. 日本物理学会 2021 年秋季大会, Web, 2021.9.
- Fukutome M, Fukuda M, Tanaka M, Nishimura D, Takechi M, Ohtsubo T, Izumikawa T, Suzuki T, Yamaguchi T, Mihara M, Matsuta K: CHARGE CHANGING CROSS SECTIONS AND CHARGE RADII OF Sn ISOTOPES. The 3rd Int. Conf. on Hyperfine Interactions and their Applications, Romania, 2021.9.
- Fukutome M, Fukuda A M, Tanaka M, Nishimura D, Takechi M, Ohtsubo T, Mihara M, Matsuta K, Suzuki T, Yamaguchi T, Izumikawa T, Sato S, Fukuda S, Kitagawa A, Takahashi H, Kimura Y, Sugawara S, Takatsu K, Takayama G: One neutron removal cross sections for the 16N isomeric state. African Nuclear Physics Conference 2021, Web, 2021.9.
- Takayama G, Fukuda M, Fukutome M, Ohtani Y, Kimura Y, Matsuta K, Mihara M, Tanaka M, Nishimura D, Takahashi H, Sugawara S, Ohtsubo T, Noguchi N, Takatsu K, Takechi M, Ogose M, Suzuki T, Yamaguchi T, Izumikawa T, Sato S, Fukuda S, Kitagawa A: Charge changing cross sections and proton distribution radii of Be isotopes. African Nuclear Physics Conference 2021, Web, 2021.9.
- 福田光順, 福留美樹, 高山元, 木村容子, 大谷優里花, 阪井俊樹, 徳田恵, 三原基嗣, 松多健策, 田中聖臣, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, 高津和哉, 生越瑞揮, 野口法秀, 武智麻耶, 大坪隆, 泉川卓司, 原山朔弥, 鈴木健, 山口貴之, 森口哲朗, 福田茂一, 佐藤眞二, 北川敦志: 軽核領域における陽子・中性子剥離断面積と中性子スキン. 日本量子医科学会第 1 回学術大会, Web, 2021.12.
- 福留美樹, 福田光順, 高山元, 木村容子, 大谷優里花, 阪井俊樹, 徳田恵, 三原基嗣, 松多健策, 田中聖臣, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, 高津和哉, 生越瑞揮, 野口法秀, 武智麻耶, 大坪隆, 泉川卓司, 原山朔弥, 鈴木健, 山口貴之, 森口哲朗, 福田茂一, 佐藤眞二, 北川敦志: 16N アイソマーの中性子剥離断面積と核構造. 日本量子医科学会第 1 回学術大会, Web, 2021.12.
- 高山元, 福田光順, 福留美樹, 木村容子, 大谷優里花, 阪井俊樹, 徳田恵, 三原基嗣, 松多健策, 田中聖臣, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, 高津和哉, 生越瑞揮, 野口法秀, 武智麻耶, 大坪隆, 泉川卓司, 原山朔弥, 鈴木健, 山口貴之, 森口哲朗, 福田茂一, 佐藤眞二, 北川敦志: 中高エネルギー重イオンビームを用い

た固体水素標的の厚さ測定方法の開発” 日本量子医科学会第1回学術大会, Web 2021.12.

(20H138)

宗晃汰, 橋本勇史, 田中俊裕, 林勇利, 伊藤大洋, 楠本多聞, 金崎真聡, 小平聡, 山内知也: 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. 第82回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2021.9.

林勇利, 伊藤大洋, 宗晃汰, 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 3. 第82回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2021.9.

橋本勇史, 田中俊裕, 林勇利, 伊藤大洋, 宗晃汰, 楠本多聞, 金崎真聡, 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が持つ検出感度の深さ依存性. 第82回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2021.9.

伊藤大洋, 橋本勇史, 林勇利, 田中俊裕, 宗晃汰, 楠本多聞, 金崎真聡, 小平聡, 石川一平, 山内知也: 重合度を調整した PADC 検出器の重イオンに対する感度評価. 第82回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2021.9.

田中俊裕, 楠本多聞, 林勇利, 橋本勇史, 宗晃汰, 伊藤大洋, 金崎真聡, 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 3. 第82回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2021.9.

伊藤大洋, 橋本勇史, 林勇利, 田中俊裕, 宗晃汰, 楠本多聞, 金崎真聡, 小平聡, 石川一平, 山内知也: 重合度を調整した PADC 検出器の重イオンに対する感度評価 2. 第69回応用物理学会春季学術講演会, 相模原 Hyb, 2022.3.

宗晃汰, 橋本勇史, 田中俊裕, 林勇利, 伊藤大洋, 楠本多聞, 金崎真聡, 小平聡, 山内知也: 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 2. 第69回応用物理学会春季学術講演会, 相模原 Hyb, 2022.3.

(20H189)

永松愛子: 国際宇宙探査に向けた宇宙放射線環境計測と放射線防護について. 第67回宇宙航空環境医学会, 東京 Hyb, 2021.11.

寺沢和洋: 宇宙放射線とメディアリテラシー, ~コロナ禍は擬似宇宙?~. 文理連接プロジェクト・慶應大学 第4回研究会, Web, 2021.7.

中西大樹, 永松愛子, 寺沢和洋, 鈴木良一, 小平聡: 超小型宇宙放射線計測用ポータブルアラームメータ D-Space の開発. 第58回アイソトープ・放射線研究発表会, Web, 2021.7.

(21H212)

Saeki K, Naka T, Shiraishi T, Kuge K, Hoshino Y, Kobayashi R, Asada T, Umemoto A, Sato O, Kodaira S: Temperature and Ion-velocity Dependence of Crystal Sensitivity of Ultra-fine-crystal Nuclear-emulsion Plate. ICAI (International Conference on Advanced Imaging)

2021, Web, 2021.10.

(20H238)

佐藤祐貴子, 山田康洋, 小林義男, 久保謙哉, 三原基嗣, 佐藤渉, 宮崎淳, 長友傑, 高濱矩子, 安藤貴俊, 染佳梨子, 佐藤方実, 佐藤眞二, 北川敦志: 水素化アルミニウムリチウム固体に注入された  $^{57}\text{Fe}$  ( $\leftarrow^{57}\text{Mn}$ ) 核のインベーム・メスバウアースペクトル. 日本放射化学会第65回討論会(2021), Web, 2021.9.

(20H262)

Ren T, Tamegai T, Pyon S: Meissner Hole and Vortex Dynamics in Pristine and Irradiated  $(\text{Ba,Rb})\text{Fe}_2\text{As}_2$ . 日本物理学会秋季大会, Web, 2021.9.

為ヶ井強: 磁気緩和に対する粒子照射効果--鉄系超伝導体,  $\text{NbSe}_2$  を中心に--, 第3回材料研究会/九州・西日本支部合同研究会, Web, 2021.11.

Wang J, Ito N, Pyon S, Nishizaki T, Tamegai T: Vortex Dynamics and Critical Current Densities in 90 K-phase and 60 K-phase  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$  with Splayed Columnar Defects. The 34th International Symposium on Superconductivity, Web, 2021.12.

Li WJ, Pyon S, Okayasu S, Tamegai T: Peak Effects in  $^2\text{H-NbSe}_2$  Single Crystals Introduced with Artificial Defects by Particle Irradiation. The 34th International Symposium on Superconductivity, Web, 2021.12.

Ren T, Pyon S, Tamegai T: Tracking the Meissner Hole and Relaxation of Magnetization in  $(\text{Ba,Rb})\text{Fe}_2\text{As}_2$ . The 34th International Symposium on Superconductivity, Web, 2021.12.

Ren T: Novel Behavior of Relaxation of Magnetization in a Remagnetized  $(\text{Ba,Rb})\text{Fe}_2\text{As}_2$ . 東京大学低温科学研究センター研究交流会, Web, 2021.3.

Wang J, Ito N, Pyon S, Nishizaki T, Tamegai T: Vortex Dynamics and Critical Current Densities in Cuprate Superconductors with Splayed Columnar Defects. 日本物理学会第77回年次大会, web, 2022.3.

Ren T, Pyon S, Tamegai T: Novel Behavior of Relaxation of Magnetization in a Remagnetized  $(\text{Ba,Rb})\text{Fe}_2\text{As}_2$ . 日本物理学会第77回年次大会, web, 2022.3.

Li WJ, Pyon S, Ichinose A, Okayasu S, Tamegai T: Tc variation in  $\text{NbSe}_2$  single crystals after particle irradiations. 日本物理学会第77回年次大会, web, 2022.3.

(20H285)

Toramatsu C, Akram M, Wakizaka H, Nishikido F, Seki C, Kanno I, Sato S, Karasawa K, Hirano Y, Yamaya T: Can Biological Washout Rate Be a Biomarker of Tumor Viability in Charged Particle Therapy? A Rat In-beam PET Study. 第121回日本医学物理学会学術大会, 横浜 Hyb, 2021.4.

- Toramatsu C, Mohammadi A, Wakizaka H, Nishikido F, Yamaya T: Washout rate measurement of tumor bearing rats in a  $^{11}\text{C}$  in-beam PET study. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Web, 2021.10.
- Kang HG, Yamamoto S, Takyu S, Mohammadi A, Nishikido F, Yamaya T: Energy Spread Estimation of Radioactive Carbon Ion Beams Using Optical Imaging. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Web, 2021.10.
- (20H290)
- Mihara M, Otani Y, Kimura Y, Wakabayashi R, Noguchi N, Ogose M, Izumikawa T, Takahashi H, Sato M, Takatsu K, Takayama G, Momota S, Okumura H, Fukuda M, Fukutome M, Nishimura D, Matsuta K, Minamisono T, Ohtsubo T, Ozawa A, Nagatomo T, Kitagawa A, Sato S: Chemical states of nitrogen in water studied by beta-NMR spectroscopy. 3rd International Conference on HYPERFINE Interactions and their Applications (HYPERFINE2021), Romania, 2021.9.
- Otani Y, Mihara M, Matsuta K, Fukuda M, Wakabayashi R, Okimoto N, Fukutome M, Kimura Y, Takayama G, Izumikawa T, Noguchi N, Ogose M, Sato Y, Takatsu K, Ohtsubo T, Nishimura D, Takahashi H, Sugawara S, Gladkov A, Kitagawa A, Sato S, Momota S, Okumura H, Moriguchi T, Ozawa A: Production of spin polarized  $^{19}\text{O}$  beam and application to the study of solid oxide fuel cell materials, 3rd International Conference on HYPERFINE Interactions and their Applications (HYPERFINE2021), Romania, 2021.9.
- Kimura Y, Mihara M, Matsuta K, Fukuda M, Otani Y, Takayama G, Izumikawa T, Noguchi N, Ogose M, Sato Y, Takatsu K, Ohtsubo T, Takahashi H, Momota S, Okumura H, Moriguchi T, Ozawa A, Kitagawa A, Sato S: Development of a small beta-NMR system using Halbach array permanent magnet. 3rd International Conference on HYPERFINE Interactions and their Applications (HYPERFINE2021), Romania, 2021.9.
- 大谷優里花, 三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 若林諒, 沖本直哉, 福留美樹, 木村容子, 高山元, 泉川卓司, 野口法秀, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 大坪隆, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, Gladkov A, 石山博恒, 北川敦志, 佐藤眞二, 百田佐多生, 奥村寛之, 森口哲朗, 小沢頭, 富田啓介, 矢野朝陽: 酸素イオン伝導体 YSZ 中における短寿命核  $^{19}\text{O}$  のスピン格子緩和時間. 日本物理学会 2021 年秋季大会, Web, 2021.9.
- 木村容子, 三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 若林諒, 大谷優里花, 福留美樹, 高山元, 南園忠則, 西村太樹, 高橋弘幸, 泉川卓司, 大坪隆, 野口法秀, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 百田佐多生, 小沢頭, 長友傑, 北川敦志, 佐藤眞二, 久保謙哉, 下村浩一郎, 幸田章宏, 竹下聡史:  $\mu$ -SR 法と  $\beta$ -NMR 法による  $\text{H}_2\text{O}$  中の窒素の化学状態の研究. 日本物理学会 2021 年秋季大会, Web, 2021.9.
- 木村容子:  $\beta$ -NMR 法を利用した 3 次元イメージング装置の開発, 計測システム研究会 2021 ~ 計測システム開発の現状と今後の展開~, 九州大学 Hyb, 2021.10.
- Otani Y, Mihara M, Matsuta K, Fukuda M, Fukutome M, Kimura Y, Takayama G, Izumikawa T, Noguchi N, Takatsu K, Ohtsubo T, Nishimura D, Takahashi H, Kitagawa A, Sato S, Moriguchi T, Ozawa A, Kaname N, Yano A, Ishiyama H: Production of spin polarized  $^{19}\text{O}$  beam and application to the study of solid oxide fuel cell materials, Materials Research Meeting 2021 (MRM2021), Yokohama Hyb, 2021.12.
- Kimura Y, Mihara M, Matsuta K, Fukuda M, Otani Y, Fukutome M, Takayama G, Nishimura T, Takahashi H, Izumikawa T, Ohtsubo T, Noguchi N, Ogose M, Takatsu K, Ozawa A, Kubo MK, Shimomura K, Sato S, Kitagawa A, Koda A: Research on the chemical state of nitrogen in  $\text{H}_2\text{O}$  by  $\mu$ -SR and  $\beta$ -NMR methods. Materials Research Meeting 2021 (MRM2021), Yokohama Hyb, 2021.12.
- 大谷優里花, 三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 若林諒, 沖本直哉, 福留美樹, 木村容子, 高山元, 泉川卓司, 野口法秀, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 大坪隆, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, Gladkov A, 石山博恒, 北川敦志, 佐藤眞二, 百田佐多生, 奥村寛之, 森口哲朗, 小沢頭, 富田啓介, 要直登, 矢野朝陽: 固体酸化物形燃料電池材料 YSZ 中における酸素イオン伝導特性の評価. 第 47 回固体イオニクス討論会, 徳島, 2021.12.
- 木村容子, 杉崎堯人, 高山元, 田中聖臣, 溝井浩, 三原基嗣, 福田光順, 大谷優里花, 福留美樹, 田口諒, 泉川卓司, 野口法秀, 高津和哉, 大坪隆, 松多健策, 北川敦志, 佐藤眞二:  $\beta$ -NMR 法を利用した 3 次元イメージング装置の開発. 日本量子医科学会第 1 回学術大会, Web, 2021.12.
- 大谷優里花, 木村容子, 若林諒, 野口法秀, 生越瑞揮, 泉川卓司, 高橋弘幸, 佐藤弥紗, 高津和也, 高山元, 百田佐多生, 奥村寛之, 福田光順, 福留美樹, 西村太樹, 松多健策, 南園忠則, 大坪隆, 小沢頭, 長友傑, 北川敦司, 佐藤眞二: ベータ NMR 分光法による水中に入射したイオンの化学状態探索. 日本量子医科学会第 1 回学術大会, Web, 2021.12.
- 溝井浩, 三原基嗣, 木村容子, 杉崎堯人, 高山元, 福田光順, 大谷優里花, 福留美樹, 田口諒, 松多健策, 田中聖臣, 泉川卓司, 野口法秀, 高津和哉, 大坪隆, 北川敦志, 佐藤眞二:  $\beta$ -NMR 分光とイメージングのための  $\beta$ 線トラッカーの開発. 研究会「放射線検出器とその応用」(第 36 回), Web, 2022.1.
- 三原基嗣, 大谷優里花, 木村容子, 杉崎堯人, 森口哲朗, 矢野朝陽, 富田啓介, 要直登, 小沢



- 頭, 石山博恒, 福留美樹, 高山元, 宇田隆佑, 湯田秀明, 福田光順, 松多健策: 逆運動学を用いた低エネルギー核反応によるスピン偏極ビーム生成. 令和3年度京大複合研専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 VIII」, Web, 2022.1.
- 杉崎堯人, 木村容子, 高山元, 田中聖臣, 溝井浩, 三原基嗣, 福田光順, 大谷優里花, 福留美樹, 田口諒, 泉川卓司, 野口法秀, 高津和哉, 大坪隆, 松多健策, 北川敦志, 佐藤眞二:  $\beta$ -NMR 法によるイメージング用プログラムの開発. 令和3年度京大複合研専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 VIII」, Web, 2022.1.
- 木村容子, 三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 若林諒, 大谷優里花, 福留美樹, 高山元, 南園忠則, 西村太樹, 高橋弘幸, 泉川卓司, 大坪隆, 野口法秀, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 百田佐多生, 小沢頭, 長友傑, 北川敦志, 佐藤眞二, 久保謙哉, 下村浩一郎, 幸田章宏, 竹下聡史:  $\mu$ -SR 法と  $\beta$ -NMR 法を用いた  $H_2O$  中の窒素の化学状態の研究. 令和3年度京大複合研専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 VIII」, Web, 2022.1.
- 大谷優里花, 三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 若林諒, 沖本直哉, 福留美樹, 木村容子, 高山元, 杉崎堯人, 田口諒, 泉川卓司, 野口法秀, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 大坪隆, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, Aleksey Gladkov, 石山博恒, 北川敦志, 佐藤眞二, 百田佐多生, 奥村寛之, 森口哲朗, 小沢頭, 富田啓介, 要直登, 矢野朝陽: 偏極  $^{19}O$  ビームを用いた固体酸化物形燃料電池材料 YSZ 中の酸素イオン伝導率の評価. 令和3年度京大複合研専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 VIII」, Web, 2022.1.
- 松多健策: ベータ NMR による物性研究. 令和3年度京大複合研専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 VIII」, Web, 2022.1.
- 木村容子, 三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 大谷優里花, 高山元, 泉川卓司, 野口法秀, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 大坪隆, 高橋弘幸, 百田佐多生, 奥村寛之, 森口哲朗, 小沢頭, 北川敦志, 佐藤眞二:  $\beta$ -NMR 法を利用した3次元イメージング装置の開発. 日本物理学会第77回年次大会, Web, 2022.3.
- 三原基嗣, 大谷優里花, 木村容子, 杉崎堯人, 森口哲朗, 矢野朝陽, 富田啓介, 要直登, 小沢頭, 石山博恒, 福留美樹, 高山元, 宇田隆佑, 湯田秀明, 福田光順, 松多健策: 逆運動学を用いた低エネルギー核反応によるスピン偏極  $^{19}O$  ビーム生成. 日本物理学会第77回年次大会, Web, 2022.3.
- 杉崎堯人, 木村容子, 高山元, 田中聖臣, 溝井浩, 三原基嗣, 福田光順, 大谷優里花, 福留美樹, 田口諒, 泉川卓司, 野口法秀, 高津和哉, 大坪隆, 松多健策, 北川敦志, 佐藤眞二:  $\beta$ -NMR 法によるイメージング用プログラムの開発. 日本物理学会第77回年次大会, Web, 2022.3.
- (21H296)  
Sarah N: Mass measurement with the Rare-RI Ring at RIBF/Riken elucidates r-process abundances of heavy elements at  $A=122, 123$ . 筑波大学宇宙史研究センター (TCHoU) クォーク・核物質ワークショップ, Web, 2022.3.
- 要直登: 薄膜からの二次電子放出を利用した RI ビーム位置敏感型検出器の開発. 第1回日本量子医科学会学術大会, Web, 2021.12.
- 長江大輔: 粒子線飛行時間検出器・位置検出器の開発. 第1回日本量子医科学会学術大会, Web, 2021.12.
- Yamaguchi T: Precision experiments of exotic nuclei at the storage rings. Tsukuba Global Science Week 2021, web, 2021.9.
- (19H315)  
金子和樹, 山崎 淳, 吉橋 幸子, 渡辺 賢一, 瓜谷 章: 光ファイバ型線量計の感度ばらつき低減に関する検討. 第82回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2021.9.
- (19H320)  
菅原理, 古場裕介, 張維珊, 田中誠也, 近江和希, 杉岡菜津美, 若林源一郎, 眞正 浄光: He イオン線に対する熱蛍光板 BeO セラミックスの LET 依存性. 第49回日本放射線技術学会秋季学術大会, 熊本 Hyb, 2021.10.
- 近江和希, 古場祐介, 張維珊, 菅原理, 田中誠也, 杉岡菜津美, 若林源一郎, 眞正浄光: C イオン線に対する熱蛍光板 BeO セラミックスの LET 依存性. 次世代放射線シンポジウム 2021, web, 2021.8.
- 近江和希, 菅原理, 杉岡菜津美, 張維珊, 古場裕介, 眞正浄光: 陽子線に対する BeO セラミックス板のグロー曲線と LET 依存性. 第69回応用物理学会春季学術講演会, 神奈川 Hyb, 2022.3.
- (21H341)  
中山康人, 執行信寛, 渡辺賢一, 藤原健, 古場裕介, 三津谷有貴, 前畑京介: Glass-GEM シンチレーション発光による炭素線深度線分布測定 of 応答改善に関する検討, 第82回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2021.9.
- Fujiwara T, Koba Y, Mitsuya Y, Nakayama Y, Maehata K: Cathode Material Study of Gas Scintillation Dose Imager for Hardon-therapy. IEEE Nuclear Science Symposium Medical Imaging Conference, web, 2021.10.
- (21H350)  
山田瑞貴, 山口雄司, 佐波俊哉, 松藤成弘, 魚住裕介: 180 MeV/u  $^{12}C$  ビーム入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定. 日本原子力学会 2021 年秋の大会, Web, 2021.09.
- (19H356)  
Komiya H, Kawamura I, Kawamoto H, Fujimoto Y, Koshimizu M, Okada G, Koba Y, Wakabayashi



- G, Asai K: Thermoluminescence properties of  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5\text{:Dy}$  ceramics for neutron measurement. The Eighth International Symposium on Organic and Inorganic Electronic Materials and Related Nanotechnologies (EM-NANO2021), Web, 2021.6.
- Komiya H, Kawamoto H, Fujimoto Y, Koshimizu M, Asai K, Okada G, Koba Y, Wakabayashi G: Thermoluminescence properties of rare-earth-doped  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  ceramics for neutron dosimetry. The 6th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE2021), Web, 2021.12.
- Kawamoto H, Koshimizu M, Koba Y, Fujimoto Y, Asai K: C ion beam dosimetry using photochromic compounds. The 6th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE2021), Web, 2021.12.
- Komiya H, Kawamoto H, Fujimoto Y, Koshimizu M, Okada G, Koba Y, Wakabayashi G, Nogami M, Hitomi K, Watanabe K, Yanagida T, Asai K: Thermoluminescence properties of  $\text{Sr}_2\text{B}_2\text{O}_5\text{:Eu}$  ceramics for neutron dosimetry. 46th International Conference and Expo on Advanced Ceramics and Composites (ICACC2022), Web, 2022.1.
- 小宮基, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 木村大海, 岡田豪, 古場裕介, 若林源一郎, 柳田健之, 浅井圭介: 中性子計測素子開発を企図した希土類添加  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  焼結体の熱蛍光特性評価. 極限的励起状態の形成と量子エネルギー変換研究グループ 第一回研究会, 仙台 Hyb?, 2021年4.
- 小宮基, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 若林源一郎, 浅井圭介: X線, 粒子線, および熱中性子照射による Eu ドープ  $\text{M}_2\text{B}_2\text{O}_5$  ( $\text{M} = \text{Ca}, \text{Sr}$ ) 焼結体の熱蛍光特性. 日本セラミックス協会 第34回秋季シンポジウム, Web, 2021.9.
- 小宮基, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 若林源一郎, 浅井圭介: 新規中性子計測素子開発を企図した希土類添加  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  焼結体の熱蛍光特性評価. 第64回放射線化学討論会, Web, 2021.9.
- 川本弘樹, 越水正典, 古場裕介, 藤本裕, 浅井圭介: フォトクロミック化合物への重粒子線照射による異性化反応誘起. 第64回放射線化学討論会, Web, 2021.9.
- 小宮基, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 若林源一郎, 野上光博, 人見啓太郎, 渡辺賢一, 柳田健之, 浅井圭介: X線, 粒子線, および熱中性子照射による  $\text{Sr}_2\text{B}_2\text{O}_5\text{:Eu}$  焼結体の熱蛍光特性. 第82回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2021.9.
- 小宮基, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 野上光博, 人見啓太郎, 渡辺賢一, 浅井圭介: Tm 添加  $\text{LiCaBO}_3$  の熱蛍光特性. 応用物理学会 極限的励起状態の形成と量子エネルギー変換研究グループ 第4回研究会 (兼第20回次世代先端光科学研究会), 大分, 2021.11.
- 小宮基, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 若林源一郎, 浅井圭介, 新規中性子計測素子開発を企図した  $\text{LiCaBO}_3\text{:Tm}$  の熱蛍光特性評価. 第60回セラミックス基礎科学討論会, 熊本, 2022.1.
- 小宮基, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 若林源一郎, 浅井圭介: 新規中性子計測素子開発を企図した  $\text{LiCaBO}_3\text{:Tm}$  焼結体の熱蛍光特性評価. 第36回研究会「放射線検出器とその応用」, Web, 2022.1.
- (21H380)  
奥村寛之, 百田佐多生, 大坪隆, 武智麻耶, 富田瑞樹, 茂住圭一, 山本一樹, 北川敦志, 佐藤真二:  $^{40}\text{Ar}$  から入射核破砕過程によって生成される破砕片  $^{39}\text{Cl}$  の偏向現象. 日本量子医科学会 学術大会, Web, 2021.12.
- 百田佐多生, 奥村寛之, 大坪隆, 武智摩耶, 富田瑞樹, 茂住圭一, 山本一樹, 北川敦志, 佐藤真二:  $^{40}\text{Ar}$  から生成される破砕片  $^{39}\text{Cl}$  の偏向現象. 日本物理学会第77回年次大会, Web, 2022.3.
- (20H387)  
Tokiyasu A, Kuramitsu Y, Minami T, Iwasaki K, Kohri H, Abe Y, Fukuda Y, Kodaira S, Asai T, Kanasaki M: A Scintillator-based detector system to measure GeV class ions. International Conference on High Energy Density Sciences (HEDS2021), Web, 2021.4.
- Kanasaki M: Applications of solid state nuclear track detectors for measurements of laser-accelerated ions, High Energy Density Sciences 2021, Web, 2021.4.
- Asai T, Kanasaki M, Jinno S, Kitagawa N, Shutoh N, Kodaira S, Yamauchi T, Oda K, Morishima K, Fukuda Y: A New Measurement Method for Laser-accelerated Sub-GeV Protons utilizing Multiple Coulomb Scattering in an Emulsion Cloud Chamber. High Energy Density Sciences 2021, Web, 2021.4.
- 浅井孝文, 金崎真聡, 神野智史, 北川暢子, 首藤信通, 小平 聡, 山内知也, 小田啓二, 森島邦博, 福田祐仁: 多重クーロン散乱過程を利用したサブ GeV 級レーザー加速陽子線計測手法の開発. 光・量子ビーム科学合同シンポジウム 2021, 大阪 Hyb, 2021.6.
- Kanasaki M, Asai T, Nakagawa T, Kaji T, Tanabe H, Jinno S, Morishima K, Kitagawa N, Kodaira S, Yamauchi T, Fukuda Y: Measurement of Laser accelerated ions using active and passive ion detector systems, International Conference on Materials and Systems for Sustainability 2021, Web, 2021.11.
- Asai T, Kanasaki M, Jinno S, Kitagawa N, Shutoh N, Kodaira S, Yamauchi T, Oda K, Morishima K, Fukuda Y: Development of the New Method to Measure Laser-accelerated Sub-GeV Protons Utilizing Multiple Coulomb Scattering in an Emulsion Cloud Chamber. International

- Conference on Materials and Systems for Sustainability 2021, web, 2021.11.
- Tanabe H, Asai T, Kanasaki M, Jinno S, Kitagawa N, Shutoh N, Kodaira S, Yamauchi T, Oda K, Morishima K, Fukuda Y: Analysis Method of Laser-accelerated Sub-GeV-class Proton Tracks in Emulsion Cloud Chamber using Deep Learning Technique. International Conference on Materials and Systems for Sustainability 2021, Web, 2021.11.
- Kanasaki M: Measurement of Laser-Accelerated Ions from Cluster Targets using Solid State Nuclear Track Detectors. The 30th International Toki Conference on Plasma and Fusion Research, Web, 2021.11.
- 金崎真聡: レーザー駆動イオン加速研究における固体飛跡検出器の利用. 日本原子力学会 2022 年春の年会, Web, 2022.3.
- 金崎真聡: 高強度レーザーによる高品質・高エネルギーイオン発生のための放射線検出手法の開発. 日本物理学会 第77回年次大会, Web, 2022.3.
- Kuramitsu Y: Data driven optimizations on laser ion acceleration. 1st Workshop on Artificial Intelligence in Plasma Science, France, 2021.9.
- 蔵満康浩, 南卓海, 檜原崇正, 境健太郎, 西本貴博, 諫山翔伍, Liao YT, Wu KT, Woon WY, Chen SH, Liu YL, He SM, Su CY, 太田雅人, 江頭俊輔, Morace A, 坂和洋一, 安部勇輝, 羽原英明, 兒玉了祐, Döhl LNK, Woolsey N, Koenig M, Kumar HS, 大西直文, 金崎真聡, 浅井孝文, 山内知也, 小田啓二, 近藤康太郎, 桐山博光, 福田祐仁, 有川安信, 田中周太, 時安敦史, 郡英輝, 高部英明: 超極薄膜ターゲットによるレーザーイオン加速. レーザー学会 学術講演会 第42回年次大会, Web, 2022.1.
- 田口智也, 檜原崇正, 浅井孝文, 南卓海, 境健太郎, 西本貴博, 余語覚文, 有川安信, Woon WY, 山内知也, 金崎真聡, 福田祐仁, 蔵満康浩: 機械学習を用いた固体飛跡検出器解析. プラズマ・核融合学会 第38回年会, Web, 2021.11.
- 南卓海, 廖育資, 境健太郎, 西本貴博, 桐山博光, 近藤康太郎, 有川安信, 余語覚文, 坂和洋一, Alessio M, 江頭俊輔, 太田雅人, 浅井孝文, 神野智史, 金崎真聡, 福田祐仁, 羽原英明, 温偉源, 蔵満康浩: 非相対論から相対論的強度のレーザーによるナノメートル厚ターゲット large-area suspended graphene を用いたイオン加速. プラズマ・核融合学会 第38回年会, Web, 2021.11.
- 姫野公輔, 田中周太, 福田祐仁, 浅井孝文, 郡英輝, 境健太郎, 岩崎滉, 田口智也, 近藤康太郎, 桐山博光, 神野智史, 金崎真聡, 時安敦史, 南卓海, 安部勇輝, 蔵満康浩: 超高強度レーザーによるトムソン散乱を用いたプラズマ診断. 日本物理学会 2021 年秋季大会, Web, 2021.9.
- (21H397)
- Kitajima M, Kohmura T, Hagio K, Hayashida M, Ooo K, Yarita K, egishi K, Doi T, Tsuomachi S, Tsuru TG, Uchida H, Kayama K, Kodama R, Taaka T, Mori K, Takeda A, ishioka Y, Yukumoto M, Mieda K, Yoemura S, Ishida T, Arai Y, Kurachiet I: X-ray Radiation Damage Effects on Double-SOI Pixel Detectors for the Future Astronomical Satellite. IEEE IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference 28th International Symposium on Room-Temperature Semiconductor Detectors, Web, 2021.10.
- Hagino K, Hayashida M, Kohmura T, Doi T, Tsunomachi S, Fujimori A, Maekawa K, Kitajima M, Tsuru TG, Uchida H, Kayama K, Kodama R, Mori K, Takeda A, Nishioka Y, Yukumoto M, Mieda K, Yonemura S, Ishida T, Tanaka T, Arai Y, Kurachi I, Kitamura H, Kawahito S, Yasutomi K, Ueno M, Ozaki M, Nakajima H: Single Event Tolerance of X-ray SOI Pixel Sensors. IEEE IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference 28th International Symposium on Room-Temperature Semiconductor Detectors, Web, 2021.10.
- 土居俊輝, 幸村孝由, 萩野浩一, 北島正隼, 角町駿, 鶴剛, 内田裕之, 佳山一帆, 児玉涼太, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 行元雅貴, 三枝紀嵐, 米村修斗, 石田辰徳, 田中孝明, 新井康夫, 倉知郁生: PDD 構造を持つ X 線 SOI ピクセル検出器の X 線応答特性評価. 日本物理学会 2021 年秋季年, Web, 2021.9.
- 北島正隼, 幸村孝由, 萩野浩一, 林田光揮, 大野顕司, 根岸康介, 鏑田敬吾, 土居俊輝, 角町駿, 鶴剛, 内田裕之, 天野雄輝, 佳山一帆, 松田真宗, 山田龍, 田中孝明, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 行元雅貴, 三枝紀嵐, 米村修斗, 石田辰徳, 新井康夫, 倉知郁生: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発
- 50:Double-SOI 構造を導入した X 線 SOI ピクセル検出器の放射線損傷による暗電流増加の原因究明. 日本天文学会 2021 年秋季年会, Web, 2021.9.
- 北島正隼, 幸村孝由, 萩野浩一, 林田光揮, 大野顕司, 根岸康介, 鏑田敬吾, 土居俊輝, 角町駿, 鶴剛, 内田裕之, 天野雄輝, 佳山一帆, 松田真宗, 山田龍, 田中孝明, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 行元雅貴, 三枝紀嵐, 米村修斗, 石田辰徳, 新井康夫, 倉知郁生: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発
- 48 : PDD 構造におけるリーク電流の原因特定とその解決手法. 日本天文学会 2021 年春季年会, Web, 2021.9.
- "米村修斗, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 行元雅貴, 三枝紀嵐, 石田辰徳, 泉大輔, 岩切卯月, 梅野飛羽, 鶴剛, 内田裕之, 天野雄輝, 佳山一帆, 松田真宗, 倉知郁生, 新井康夫, 幸村孝由, 萩野浩一, 北島正隼, 土居俊輝, 田中孝明, 川人祥二, 安富啓太, 亀濱博紀: SOI 技術を用いた

- 新型X線撮像分光器の開発 49: PDD 構造における分光性能のウェルの不純物濃度依存性の評価. 日本天文学会 2021 年春季年会, Web, 2021.9.
- 三枝紀嵐, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 行元雅貴, 米村修斗, 石田辰徳, 泉大輔, 岩切卯月, 梅野飛羽 b, 鶴剛, 内田裕之, 天野雄輝, 佳山一帆, 松田真宗, 倉知郁生, 新井康夫, 幸村孝由, 萩野浩一, 北島正隼, 土居俊輝, 島添健次, 神谷好郎, 上ノ町水紀, 田中孝明, 川人祥二, 安富啓太, 亀濱博紀: SOI 技術を用いた新型X線撮像分光器の開発 51: Double-SOI 構造の面積X線 SOI ピクセル 検出器の性能評価. 日本天文学会 2021 年春季年会, Web, 2021.9.
- 山田龍, 鶴剛, 内田裕之, 佳山一帆, 松田真宗, 天野雄輝, 田中孝明, 川人祥二, 安富啓太, 亀濱博紀, 新井康夫, 倉知郁生, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 行元雅貴, 三枝紀嵐, 米村修斗, 石田辰徳, 前野立樹, 泉大輔, 岩切卯月, 梅野飛羽, 幸村孝由, 萩野浩一, 北島正隼, 林田光揮, 大野頭司, 根岸康介, 鎌田敬吾, 土居俊輝, 角町駿: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発 52: X 線 SOI ピクセル検出器のトリガー性能評価. 日本天文学会 2021 年春季年会, Web, 2021.9.
- (19H405)  
 錦戸文彦, 高田英治, 山岸正和, 佐竹大樹, 田久創大, Kang HG, 山谷泰賀: 有機半導体 4HCB の炭素線照射に対する応答特性評価, 2021 年第 82 回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2021.09.
- Nishikido F, Takada E, Masakazu Y, Satake D, Takyu S, Kang H, Yamaya T: Characterization of a 4-hydroxycyanobenzene radiation detector for dose monitoring in carbon therapy. 2021 Virtual IEEE Nuclear science symposium and medical imaging conference, Web, 2021.10.
- (19H407)  
 渡邊祐介, 前山拓哉, 水上慎也, 林慎一郎, 井上幹太, 室橋昂希, 沼田春輝, 村石浩, 五味勉: 高線量率小線源治療におけるポリマーゲル線量計の最適なキャリブレーション法の検討. 第 10 回 3D ゲル線量計研究会, Web, 2021.12.
- 前山拓哉, 長谷川洋, 田中雅浩, 石川頭一, 福西暢尚, 福田茂一: 重粒子線用蛍光ゲル線量計; フェントンライク反応の適用による LET 依存性の改善. 第 10 回 3D ゲル線量計研究会, Web, 2021.12.
- 井上幹太, 渡邊祐介, 前山拓哉, 村石浩, 小林直貴, 水野友慎: 3 次元蛍光断層スキャナの基礎特性の評価と高線量率小線源治療への応用. 第 10 回 3D ゲル線量計研究会, Web, 2021.12.
- 前山拓哉: ナノクレイを利用した放射線治療用三次元ゲル線量計の開発. 第 58 回アイソトープ・放射線研究発表会, Web, 2021.7.
- Maeyama T, Fukunishi N, Ishikawa KL, Fukasaku K, Fukuda S: Effects of radical scavengers on nanocomposite Fricke gel for heavy ion beam irradiation. International Conference on 3D dosimetry (IC3DDose), Web, 2021.6.
- Inoue K, Watanabe Y, Maeyama T, Mochizuki A, Mizukami S, Hayashi S, Terazaki T, Muraishi H, Gomi T, Shimono T: Dosimetry in high-dose-rate brachytherapy with a radio-fluorogenic gel dosimeter. International Conference on 3D dosimetry (IC3DDose), Web, 2021.6.
- 井上幹太, 渡邊祐介, 前山拓哉, 吉田和輝, 村石浩, 水上慎也, 下野哲範. 3D 蛍光断層撮影スキャナの開発 ~シリアル通信による自動収集システムの構築~. 第 77 回日本放射線技術学会総会学術大会, 横浜 Hyb, 2021.4.
- (19H408)  
 Inaniwa T: Physical and biological models for carbon-ion radiotherapy treatment planning. Carbon Ion Therapy Symposium, Web, 2021.11.
- Inaniwa T: Current status and future perspective of heavy-ion therapy at NIRS, QST. GSI biophysics seminar, GSI, 2021.7.
- Inaniwa T: Treatment planning system for carbon-ion radiotherapy at QST. IMP seminar, Institute of Modern Physics, 2021.7.
- Sakata D, Suzuki M, Hirayama R, Abe Yi, Muramatsu M, Sato S, Oleg B, Ioanna K, Dimitris E, Susanna G, Sebastien I, Inaniwa T: Prediction of DNA rejoining kinetics and cell survival of HSGc-C5 carcinoma cell using Geant4-DNA. MMND-ITRO 2022, Australia Hyb, 2022.2.
- (19H424)  
 辻峻太郎, 銭廣十三, 上坂友洋, 川畑貴裕, 黒澤俊介, 坂口治隆, 高田栄一, 武重祥子, 田中純貴, 寺嶋知, 馬場秀忠, 原田知也, 樋口浩志, 土方佑斗, 藤川祐輝, 古野達也, 松田洋平, 八尋寛太: 高エネルギー荷電粒子測定のための GAGG シンチレーターの開発. 日本物理学会 第 76 秋季大会, Web, 2021.9.
- 辻峻太郎: GAGG:Ce 開発状況. おのころプロジェクトキックオフミーティング, 淡路, 2021.11.
- 樋口浩志: Si ストリップ検出器のビームを用いた性能評価. おのころプロジェクトキックオフミーティング, 淡路, 2021.11.
- 樋口浩志, 田中純貴, 辻峻太郎, 銭廣十三, 上坂友洋, 大田晋輔, 川瀬頌一郎, 黒澤俊介, 川畑貴裕, 高田栄一, 高橋弘幸, 武重祥子, 馬場秀忠, 原田知也, 土方佑斗, 八尋寛太, 西村太樹, 藤川祐輝, 古野達也, 倉田(西村)美月, 大津秀暁, 中塚徳継, H424/ONOKORO コラボレーター: クラスタノックアウト反応に向けた荷電粒子用シリコン・ストリップ検出器の開発. 日本物理学会第 77 年次大会, Web, 2022.3.
- (19H426)  
 Matsumoto K, Ueno M, Shoji Y, Nakanishi I: Initial



- molecular geometry of radiation-induced reactive species in water. The Society for Redox Biology and Medicine's 28th Annual Conference (SfRBM 2021), Web, 2021.11.
- 松本謙一郎, 上野恵美, 莊司好美, 中西郁夫: 水への X 線または炭素イオン線照射により局所的に極めて密に生成するヒドロキシルラジカルの初期局所濃度の測定. 第 74 回日本酸化ストレス学会・第 21 回日本 NO 学会 合同学術集会, Web, 2021 年 5 月 19-20 日.
- Ueno M, Shoji Y, Nakanishi I, Matsumoto K: A combination effect of carbon ion beam and UVB irradiations to mouse leg contracture. The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2021), Web, 2021.12.
- (20H432)
- 勝良剛詞: 頭頸部放射線治療における口腔有害事象の基礎と対応. NPO 法人日本歯科放射線学会第 61 回学術大会, Web, 2021.5.
- (20H434)
- Nakajima H, Nakamura S, Kouno H, Kiuchi A, Yamagami T, Hiraga JS, Yuhi D, Ezoe Y, Ishikawa K: Spectroscopic performance and radiation tolerance of X-ray CMOS detector for micro-satellite instrument. 28th International Symposium on Room-Temperature Semiconductor Detectors, Web, 2021.10.
- 中村彰太郎, 中嶋大, 平賀純子, 由比大斗, 江副祐一郎, 石川久美: 宇宙軟 X 線観測用 CMOS センサの分光性能と放射線耐性. 第 82 回応用物理学学会秋季学術講演会, Web, 2021.9.
- 平賀純子, 由比大斗, 藤井健, 吉田明弘, 中嶋大, 米徳大輔, 有元誠, 荻野直樹, 澤野達哉: 大面積 CMOS イメージセンサの X 線分光性能評価. 第 82 回応用物理学学会秋季学術講演会, Web, 2021.9.
- 藤井健, 平賀純子, 荻野直樹, 米徳大輔, 有元誠, 澤野達哉, 盛顯捷, 山本あゆ美, 坂本貴紀, 中嶋大: 宇宙機搭載用背面照射型 CMOS イメージセンサの X 線分光性能評価. 第 69 回応用物理学学会春季学術後援会, 相模原 Hyb, 2022.3.
- (21H437)
- Tran LT, James B, Pan V, Vohradsky J, Peracchi S, Bolst D, Chartier L, Prokopovich D, Pastuovic Z, Pogosso A, Guatelli S, Petasecca M, Lerch M, Povoli M, Kok A, Jackson M, Matsufuji N, Lee SH, Inaniwa T, Wagenaar D, Both S, Rosenfeld AB: Development of semiconductor detectors for particle therapy at the Centre for Medical Radiation Physics: Current status. Tsukuba conference 2021 Special session 7 - Evolution and Future Of Radiation Therapy, Web, 2021.9.
- Pan VA, Vohradsky J, James B, Pagani F, Chartier L, Debrot E, Pastuovic Z, Cutajar D, Poder J, Nancarrow M, Pereloma E, Bolst D, Lee SH, Inaniwa T, Safavi-Naeini M, Prokopovich D, Guatelli S, Petasecca M, Lerch M, Povoli M, Kok A, Tran LT, Rosenfeld AB: Application of an SOI Microdosimeter for Monitoring of Neutrons in Various Mixed Radiation Field Environments. Nuclear & Space Radiation Effect Conference (NSREC), Web, 2021.7.
- Linh TT, Stefania P, David B, Benjamin J, Serena P, Martin G, David M, Dale AP, Zeljko P, Susanna G, Marco P, Michael LFL, Marco P, Angela K, Michael J, Anatoly BR: Recent development of solid state microdosimetry and its applications in space and particle therapy. UGPN conference, Web, 2021.3.
- (21H442)
- 沼澤正樹, 玉川徹, 榎戸輝揚, 北口貴雄, 加藤陽, 三原建弘, 岩切渉, 武田朋志, 吉田勇登, 大田尚享, 林昇輝, 内山慶祐, 佐藤宏樹, Chin-Ping H, 高橋弘充, 小高裕和, 丹波翼, 谷口絢太郎, 羽鳥聡, 久米恭, 水嶋慧, 小平聡: NinjaSat に搭載する観測機器のコンポーネント環境試験. 日本天文学会 2021 年秋季年会, Web, 2021.9.
- (21H443)
- Otsu M, Seki H: A challenge to measure evaporation protons with sCC measurements of 80Kr. Beihang-Japan collaboration miniWorkshop for Charge changing cross sections and related topics, Web, 2021.8.
- 山口貴之, 鈴木健, 福田光順, 西村太樹, 田中聖臣, 長江大輔, 小沢顕, 森口哲朗, 大坪隆: 高エネルギー重イオンビームによる粒子検出器の開発と荷電変化反応の研究. 日本量子医科学会第 1 回学術大会, Web, 2021.12.
- (21H445)
- Ota S: 原子核反応三次元カメラと中性子ビーム実験への応用. 理研セミナー, Web, 2021.4.
- (21H446)
- Kusumoto T, Inaniwa T, Mizushima K, Sato S, Hojo, S, Kitamura H, Konishi T, Kodaira S: Dose rate dependence of yields of 7OH-C3CA under proton and C ion beams: Towards the elucidation of the mechanism of FLASH radiotherapy. The 11th International Society of Radiation Neurobiology Conference, Web, 2022.3.
- 楠本多聞, 北村尚, 北條悟, 稲庭拓, 水島康太, 小西輝昭, 小平聡: 超高線量率放射線がん治療 (FLASH) の作用機序解明への取り組み. 第 1 回日本量子医科学会学術大会, Web, 2021.12.
- (21H449)
- Nagamatsu A: Space Radiation Measurement and Protection toward International Space Exploration. The 33rd ISTS2022, Highlight 5 : Sustainable Habitation on Moon, Oita, 2022.3.
- 永松愛子: 国際宇宙探査に向けた宇宙放射線環境計測と放射線防護について. 第 67 回宇宙航



空環境医学会, 東京 Hyb, 2021.11.  
Nagamatsu A, Matsumoto H, Ueno H, Aida M, Yukumatsu K, Fujii M, Yasunari K, Sakara Y, Mazoe M, Terakado Y: Latest research developments on EM of the Interplanetary Radiation Environment Monitor (IREM). MMX International System Design Meeting #4. 2021.10.  
永松愛子, 松本晴久, 上野遥, 相田真里, 行松和輝, 高島 健, 寺沢 和洋, 河本 康成, 坂田祐子, 真添 雅人, 寺門 康男, 藤井 雅之: 火星衛星探査計画 MMX 搭載用惑星空間放射線環境モニタ (IREM) の EM 開発状況について. 第 65 回宇宙科学技術連合講演会, Web, 2021.10.

(21H450)  
Tominaga, M. Tsujimoto : Results of radiation test of CFRP using HIMAC, LiteBIRD global screen-to-screen meeting (2021) --- S2S\_poster\_MayuTominaga.pdf

(21H451)  
Matsumoto K, Ueno M, Shoji Y, Nakanishi I: Initial molecular geometry of radiation-induced reactive species in water. The Society for Redox Biology and Medicine's 28th Annual Conference (SfRBM 2021), Web, 2021.11.  
松本謙一郎, 上野恵美, 荘司好美, 中西郁夫: 水への X 線または炭素イオン線照射により局所的に極めて密に生成するヒドロキシルラジカルの初期局所濃度の測定. 第 74 回日本酸化ストレス学会・第 21 回日本 NO 学会 合同学術集会, Web, 2021.5.

Ueno M, Shoji Y, Nakanishi I, Matsumoto K: A combination effect of carbon ion beam and UVB irradiations to mouse leg contracture. The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2021), Web, 2021.12.

(21H456)  
大上能弘, 小田原厚子, 西畑洗希, 下田正, 大谷優里花, 飯村俊, Nurhafiza MNor, 前島大樹, 金谷晋之介, 浜野友哉, 関口直太, 浅川寛太, Levy CDP, Pearson MR, Lassen J, Li R: 33Mg の  $\beta$  崩壊による中性子過剰核  $^{33}\text{Al}$  の束縛状態と中性子非束縛状態の研究. 日本物理学会 第 77 回年次大会, Web, 2022.3.

(21H457)  
田久創大: Q-PET 研究 (部門長ファンド/理事長ファンド). 次世代 PET 研究会, 千葉 Hyb, 2022.1.  
田久創大, 松本謙一郎, 澁谷憲悟, 田島英朗, 高橋美和子, 錦戸文彦, 山谷泰賀: 量子 PET の応用: 安定ラジカル水溶液中のポジトロニウム寿命. 第 69 回応用物理学会春季学術講演会, 神奈川 HYb, 2022.3.

(21H459)  
東明男, 青野祐美, 橋本義徳, 白井敏之: 各種金属とアモルファス CNx の 2 次電子放出量測定のためのテスト実験: 日本物理学会第 76 回年次大会 (2021 年), Web, 2021.3.  
東明男, 青野祐美, 橋本義徳, 白井敏之: 各種金属とアモルファス CNx の 2 次電子放出量測定と固体の電離電子検出: 日本物理学会 2021 年秋季大会, Web, 2021.9.  
東明男, 青野祐美, 橋本義徳, 白井敏之, 佐藤眞二: 各種金属とアモルファス CNx の 2 次電子放出量と状態密度. 日本物理学会第 77 回年次大会 (2022 年), Web, 2022.3.

## 総説、出版、その他 (Books, etc.)

(20J343)  
小橋川新子, 菓子野元郎: 放射線による ATM 活性化機構について. 放射線生物研究, 57(1), 50-62 (2022).

(21J468)  
平山亮一, 高野勇貴, 前田宗利, 岩田宏満, 永根大幹, 松本孔貴, 富田雅典, 小西輝昭: FLASH 放射線治療の歴史と今後の展望. 放射線生物研究, 57(1), 31-49 (2022).  
平山亮一, 高野勇貴: 超高線量率放射線照射 (FLASH) の原理と将来展望. インナービジョン 36 巻 11 号, 89-91 (2021).

(21J501)  
岩手県農業研究センター: 鉢花向け濃桃色りんどう品種「Bzc-1\_mut1」の育成. 研究レポート, No1057 (2022).

(21J503)  
松山知樹, 小田切正人, 齋藤洋太郎, 齋藤徳人, 北村 尚, 下川卓志, 八幡昌紀, 戎崎俊一, 和田智之: カンキツ突然変異誘発と DNA 多型解析. DNA 多型 29, 40-42 (2021).  
松山知樹: 粒子線を利用した変異系統の作出と DNA マーキング技術. アグリバイオ 12 月臨時増刊号, 33-37 (2021).

(20H189)  
永松愛子: OMOTENASHI 搭載超小型線量計 D-Space. ISAS News No.488 (2021).

(21H296)  
Hudson-Chang G, Naimi S, Moriguchi T, Suzuki S, Hayashi M, Kaname N, Tomita K, Yano A, Ozawa A, Abe Y, Nagae D, the Rare-RI Ring collaboration: Improved position resolution of the beam diagnostics detector for the Rare-RI Ring. RIKEN Accelerator Progress Report 2020 54, 101 (2021).

- (21H445)  
Ota S: 原子核反応三次元カメラと中性子ビーム実験への応用. 理研セミナー, Web, (2022).
- (21H450)  
Tominaga M, Tsujimoto M: Results of radiation test of CFRP using HIMAC, LiteBIRD-Note-068 (2021).
- (21H457)  
田久創大: 量子PET. 次世代PET研究報告書2021, 35-40, (2021).

## 学位論文 (Theses)

(以前の未掲載分も収録)

- (19J114)  
山本純也: 膵管癌に対する炭素イオン線照射と抗CTLA-4抗体の併用療法による抗腫瘍免疫応答の評価 (Evaluation of anti-tumor immune response in combination therapy of carbon-ion irradiation and anti-CTLA-4 antibody for pancreatic ductal adenocarcinoma)、修士論文、大阪大学大学院医学系研究科 (2022).
- (20J142)  
河西美貴: Combining carbon-ion irradiation and PARP inhibitor, Olaparib efficiently kills BRCA1 mutated Triple-negative breast cancer cells、博士論文、東京女子医科大学大学院放射線腫瘍学講座 (2021).
- (19J298)  
三輪里美, 高井伸彦: ペランパネルにおける抗腫瘍効果と臨床的評価. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2022).  
厚地みちる, 高井伸彦: 悪性神経膠芽腫の放射線照射時におけるバルプロ酸の海馬神経細胞の防護効果に関する調査研究. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2022).  
横尾茉莉花, 高井伸彦: 若年性早期乳がんの化学療法に伴う認知機能障害の特徴に関する調査研究. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2022).
- (21J468)  
高野勇貴: 低酸素環境における染色体異常を指標とした放射線影響に関する研究. 修士論文, 千葉大学大学院医学薬学府 (2021).
- (21J201)  
島田理暉: 重粒子線照射花粉の受粉がブントンの果実品質と種子形成に及ぼす影響. 卒業研究, 静岡大学農学部 (2021).  
駒澤ひなた: 異なるガーベラ品種へのイオンビーム照射が突然変異誘発効率に及ぼす影響. 卒業研究, 静岡大学農学部, (2021).  
高橋理緒: イオンビーム照射によるストックの

- 突然変異誘発技術の検討. 卒業研究, 静岡大学農学部 (2021).  
何佳敏: イオンビーム照射が植物の発芽に及ぼす影響 —— 赤シソに与える影響について ——. 卒業研究, 東洋大学生命科学部 (2021).
- (21J505)  
羽石歩美: 重イオンビーム照射種子を用いた鉄欠乏耐性イネの作出. 卒業研究, 宇都宮大学農学部 (2022).  
尾澤陽: Ne イオンビーム照射種子を用いた鉄欠乏耐性イネの作出. 卒業研究, 宇都宮大学農学部 (2021).

## (19H005)

- 韓樹林: Time-Resolved Dosimetry for Quality Assurance/ Quality Control in Pencil Beam Scanning Radiotherapy. 博士論文, 千葉大学大学院融合理工学府 (2022).  
相馬陽平: 炭素線治療における照射ログファイルを用いた患者QA実現のに向けた線量評価法の開発. 修士論文, 東邦大学大学院理学研究科物理学専攻 (2022).  
川口太陽: ガフクロミックフィルムの線量応答特性における粒子種依存性に関する研究. 卒業研究, 東邦大学理学部物理学科 (2022).

## (18H093)

- 福留美樹: 16N アイソマーの中性子剥離・反応断面積とハロー構造. 修士論文, 大阪大学理学研究科物理学専攻 (2022).  
田口諒: 不安定核ビームを用いた  $^{12}\text{Be}$  の基底状態とアイソマー状態の核構造研究. 卒業研究, 大阪大学理学部物理学科 (2022).

## (20H138)

- 林勇利: ポリアリルジグリコールカーボネート中サブ GeV 級イオントラックの構造分析. 修士論文, 神戸大学大学院海事科学研究科 (2021).  
田中俊裕: ポリエチレンテレフタレート検出器中損傷構造の変化と閾値との関係. 修士論文, 神戸大学大学院海事科学研究科 (2021).  
橋本勇史: 固体飛跡検出器としてのポリカーボネートの検出閾値及び検出感度の深さ依存性. 修士論文, 神戸大学大学院海事科学研究科 (2021).

## (21H212)

- ダウディ由莉香: 低質量ダークマター検出に向けた keV 領域の陽子飛跡検出及び低バックグラウンド化に向けたデバイスの検討. 卒業研究, 東邦大学理学部 (2021)."

## (20H238)

- 佐藤祐貴子: インビーム・メスバウアー分光による固体中に孤立した Fe 原子の化学状態の研究. 博士論文, 東京理科大学 (2022).  
山田創太: シュウ酸にイオン注入した  $^{57}\text{Fe}$  のインビーム・メスバウアースペクトル. 卒業研究

- 究, 電気通信大学, (2022).
- (20H262)  
 王佳晨: Vortex Properties of Iron-based and Cuprate Superconductors with Splayed Columnar Defects. 修士論文, 東京大学大学院工学系研究科 (2021).  
 加藤幹太: (Ba,Na)Fe<sub>2</sub>As<sub>2</sub>における人工欠陥導入による臨界電流密度の向上. 卒業研究, 東京大学工学部 (2021).
- (20H290)  
 大谷優里花: 短寿命核 19O を用いた固体酸化物形燃料電池材料 Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 安定化 ZrO<sub>2</sub> 中における酸化物イオン伝導特性の評価. 修士論文, 大阪大学大学院理学研究科 (2022).  
 杉崎堯人:  $\beta$ -NMR 法によるイメージング用プログラムの開発. 卒業研究, 大阪大学理学部物理学科 (2022).
- (21H296)  
 要直登: 薄膜から放出される二次電子の飛行時間差を用いた RI ビーム位置検出器の開発. 修士論文, 筑波大学数理物質科学研究群物理学学位プログラム (2021).
- (19H320)  
 菅原理: 熱蛍光板 BeO セラミックスの陽子線に対する基礎特性の調査. 修士論文, 東京都立大学 (2022).  
 近江和希: C イオン線に対する熱蛍光板 BeO セラミックス板の LET 依存性. 卒業研究, 東京都立大学 (2021).
- (21H350)  
 山田瑞貴: 高エネルギー 12C フラグメンテーション反応の研究. 修士論文, 九州大学大学院工学府エネルギー量子工学専攻 (2021).  
 生駒怜太: 180 MeV/u 12C ビーム入射重イオン生成二重微分断面積の測定. 卒業研究, 九州大学工学部エネルギー科学科 (2021).
- (20H380)  
 森木稔博: 40Ar から入射核破砕反応により生成される破砕片 39Cl の運動量分布. 卒業研究. 高知工科大学環境理工学群 (2021).  
 奥村寛之: 40Ar から入射核破砕過程によって生成される 39Cl の偏向現象. 修士論文, 高知工科大学大学院環境数理コース (2021).
- (20H387)  
 井上千裕: Emulsion Cloud Chamber によるサブ GeV 級レーザー加速陽子線のエネルギースペクトル計測手法. 卒業研究, 神戸大学海事科学部 (2022).  
 岩崎滉: 多チャンネル型シンチレータを用いたレーザー生成 GeV イオン計測システムの開発. 修士論文, 大阪大学大学院工学研究科 (2022).  
 小田和昌: 多チャンネルシンチレーション検出器を用いた粒子計数法による GeV 級イオン計測法の開発. 卒業研究, 大阪大学工学部 (2022).
- (18H397)  
 北島正隼: TCAD シミュレーションを用いた X 線 SOI ピクセル検出器の放射線損傷メカニズムの解明. 修士論文, 東京理科大学大学院理工学研究科物理学専攻 (2021).
- (19H407)  
 長谷川洋: 蛍光ゲル線量計への Pyridine 添加による LET 依存性の改善及び反応メカニズムの検討. 卒業研究, (2021).  
 田中雅浩: 新たな遷移金属添加による蛍光ゲル線量計の高感度化. 卒業研究, (2021).
- (19H416)  
 Tano JE: Effect of the glucono-delta-lactone concentration on the sensitivity and stability of PVA-GTA-I radiochromic gel dosimeter. 博士論文, 広島大学大学院医系科学研究科 (2021).
- (19H424)  
 辻峻太郎: 逆運動学(p,pX)反応測定に向けた GAGG(Ce)カロリメーターの開発. 修士論文, 京都大学理学研究科 (2022).  
 樋口浩志: クラスタノックアウト反応に向けた荷電粒子用シリコンストリップ検出器の開発. 卒業研究, 東邦大学理学部 (2022).
- (20H434)  
 山上尊也: モンテカルロシミュレーションツール Geant4 を用いた超小型衛星筐体の設計. 卒業研究, 関東学院大学 (2021).  
 藤井健: HiZ-GUNDAM ミッション搭載 CMOS イメージセンサーの X 線基礎性能評価. 修士論文, 関西学院大学 (2021).
- (21H446)  
 宮崎晴吉:  $\gamma$ 線による OH ラジカルのプライマリ収率測定. 卒業研究, 東邦大学理学部 (2021).
- (21H447)  
 山村周: 非等方的集団運動から探る高密度物質の状態方程式の研究. 修士論文, 東京大学理学系研究科 (2021).  
 田辺飛鷹: 400MeV Xe+CsI 衝突における前方および中心ラピディティでの指向的方位角異方性の測定. 修士論文, 筑波大学数理物質科学研究群 (2021).

## 学会賞 (Awards, etc.)

(19H005)

相馬陽平, 米内俊祐, 松本真之介: 炭素線治療における患者 QA のための照射ログファイルを使用したモンテカルロ計算法の開発、日本医学物理学会 大会長 Silver Medal 受賞, 神奈川, (2021).

(21H093)

高山元, 福田光順, 三原基嗣, 福留美樹, 大谷優里花, 木村容子, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, 田中聖臣, 鈴木健, 山口貴之, 原山朔弥, 泉川卓司, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 森口哲朗, 百田佐多生, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志: Be 同位体の荷電半径と中性子分布半径. 日本物理学会第76回年次大会 日本物理学会学生優秀発表賞受賞, Web, (2021).

福留美樹, 福田光順, 高山元, 木村容子, 大谷優里花, 阪井俊樹, 徳田恵, 三原基嗣, 松多健策, 田中聖臣, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, 高津和哉, 生越瑞揮, 野口法秀, 武智麻耶, 大坪隆, 泉川卓司, 原山朔弥, 鈴木健, 山口貴之, 森口哲朗, 福田茂一, 佐藤眞二, 北川敦志:  $^{16}\text{N}$  アイソマーの中性子剥離断面積と核構造. 日本量子医科学会第1回学術大会 優秀発表賞受賞, Web, (2021).

## プレス発表 (Press Release)



2021 年度共同利用課題一覽  
List of Proposals in 2021



2021 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

治療・診断班

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
19L116	伊川裕明	伊川裕明	頭頸部がん重粒子線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究
19L117	粕谷吾朗	粕谷吾朗	前立腺癌患者に対する呼吸同期を用いた各照射間の Inter-fractional margin に関する研究
19L118	小藤昌志	小藤昌志	頭頸部がんの重粒子線治療における標的内の線量平均 LET 最適化に関する研究
20L119_小此木範之 J208		小此木範之	婦人科腫瘍に対する重粒子線治療における晩期有害事象と LET 値の関係性
21L121	村田和俊	村田和俊	LET Adaptive Therapy 対応画像誘導重粒子線治療システム開発のための基礎研究
21L122	岩井祐磨	岩井祐磨	前立腺癌重粒子線治療における金マーカーガイド下画像誘導の妥当性
21L123	今井礼子	今井礼子	重粒子線治療を施行した脊髄近接肉腫における脊髄 DVH と障害の解析
21L124	瀧山博年	瀧山博年	粒子線治療用スペーサー挿入のための 3D モデルイメージング
21L125	山田滋	山田滋	膀胱癌炭素イオン線治療における末梢血リンパ球と治療効果の解析
21L126	篠藤誠	篠藤誠	LET 最適化法を用いた膀胱癌炭素イオン線治療法の新規治療開発
21L127	若月優	若月優	心房細動に対する重粒子線治療と VMAT の線量比較
21L128	廣嶋悠一	廣嶋悠一	Child Pugh B, C を背景肝とする HCC に対する重粒子線治療の治療成績と毒性の評価
21L129	野元昭弘	野元昭弘	Dual Energy CT で測定した阻止能比を使用した重粒子線線量計算精度向上の研究

( 13 課題 )

## 2021 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

## 生物班

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
19J114	高橋豊	下川卓志	免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線照射の併用の最適化
20J120	Park, Woo, Yoon	下川卓志	Role of Fused toes homolog (FTS) on cell invasion, migration and epithelial to mesenchymal transition by carbon ions in cervical cancer cells
21J126	Kim, Jong-Ki	小久保年章	Carbon-based Coulomb nanoradiator treatment on brain tumor infiltration targeting tumor microenvironment
19J134	中島菜花子	中島菜花子	炭素線照射による腫瘍免疫応答の解析
19J136	Skvortsova, Ira-Ida	平山亮一	Radiation-induced ferroptosis as a tool to combat metastatic breast cancer
19J137	Kim, Jong-Ki	小久保年章	Investigation of heavy ion stimulated Colomb nanoradiator on amyloid protein-magnetite aggregation in neurodegenerative disease
20J141	Rodriguez-Lafrasse, Claire, Mrs	中島徹夫	Study of the stealth-bomber effect of carbon ions at the molecular, cellular and immune levels in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
20J142	河西美貴	藤田真由美	BRCA 遺伝子変異乳癌の PARP 阻害剤および放射線併用時の感受性に関する研究
21J143	LE, SECH, CLAUDE	平山亮一	HeLa cell line loaded with metabolic radiosensitizer irradiated by helium ion Dual aspect of radioenhancer and free radical scavenger
21J144	泉健次	濱野毅	重粒子線の深部線量分布と生物効果に関する研修
21J145	中島菜花子	下川卓志	エピジェネティクス因子による重粒子線応答の制御
21J146	Safavi-Naeini, Mitra	平山亮一	In Vivo Evaluation of Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (NCEPT)
21J147	下川卓志	下川卓志	次世代重粒子線治療実施に向けた生物学的基盤データの取得
21J148	舟山知夫	平山亮一	伴侶動物がん細胞の放射線感受性解析
21J185	野村大成	鶴澤玲子	ヒトがん組織等移植 SCID マウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究
20J204	吉岡公一郎	下川卓志	重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発
21J205	今岡達彦	今岡達彦	小児期イオンビーム照射による放射線発がんに関する研究
21J206	石川仁	石川仁	重粒子線による高精度量子メス治療（マイクロサージェリー）技術開発と適応拡大に関する研究
21J207	Prezado, Yolanda	平山亮一	Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept
21J209	若山清香	藤田真由美	深宇宙放射線の生殖細胞への影響を調べるバイオドシメーターの開発
21J265	森田隆	小久保年章	宇宙放射線によるマウス個体への影響の解析
19J298	高井伸彦	鶴澤玲子	重粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析
19J307	Eun, Ho, Kim	鶴澤玲子	The identification of miRNA-17 and miR-214 as Carbon-ion radiosensitizer on osteosarcoma
21J315	平山亮一	平山亮一	重粒子線による腫瘍再酸素化の病理組織学的評価による基礎研究
20J327	森田明典	王冰	細胞死制御剤による粒子線防護効果のマウス個体レベルでの検討
21J328	小林亜利紗	小林亜利紗	放射線誘発バースタンダー応答による放射線抵抗性獲得に対する LET 依存性の解析



2021 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
19J340	Yoshikawa, Hiroto	藤森亮	Radiobiological assessment of feline oral squamous cell carcinoma cell lines with different types of radiation
20J343	菓子野元郎	鈴木雅雄	炭素イオン照射による遅発性活性酸素の生成機構に関する生物学的基礎研究
20J344	Yi, Xie	王冰	Molecular Mechanisms underlying Overcoming Radiation Resistance of Cancer Stem Cells by Carbon Heavy Ions
21J345	Li, Qiang	平山亮一	Study on the mechanisms underlying carbon ion radiation-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells
21J346	KATO, Takamitsu	藤森亮	Biological responses to fragmented carbon ions after Bragg peak
21J347	大澤大輔	大澤大輔	重イオントラック構造依存的な細胞致死効果の解明
20J376	松本英樹	鶴沢玲子	骨髄幹細胞の重粒子線障害に対する細胞競合による組織再生能維持機構の解明
21J413	余語克紀	平山亮一	重粒子線誘発の DNA 損傷を指標としたアミノ酸およびアミノ酸誘導体の放射線防護剤の探索
21J421	鈴木雅雄	鈴木雅雄	量子メスマルチイオンによるがん治療の可能性を探るための生物学的基礎研究
21J428	LACOMBE, Sandrine	平山亮一	Effect of radiation quality and oxygen on the radio-enhancement by nanoparticles.
21J430	Su, Fengtao	小西輝昭	Homologous Recombination Repair Mechanism in Clustered DNA Damage
19J432	Ralf, Moeller	藤森亮	Response of probiotic microorganisms to heavy ion radiation (PRO-RAD)
19J433	中野敏彰	平山亮一	重粒子線誘発 DNA 損傷の特徴と飛跡末端構造に関する研究
20J435	Sawakuchi, Gabriel, O	大澤大輔	The role of base excision repair in the response to particle beams
20J436	Ralf, Moeller	藤森亮	Accumulated doses and microbial mutagenesis from ionizing radiation exposures (ADMMIRE)
20J437	Takata, Kei-ichi	藤森亮	DNA polymerase theta and repair of clustered DNA double-strand breaks induced by accelerated heavy ions
20J438	Marta, Cortesao	藤森亮	Fungal spore resistance to cosmic radiation (AstroMold-1)
21J440	BUGLEWICZ, Dylan, J	藤森亮	Differing Biological Responses of Proximal and Distal Ends of the Carbon-ion Spread-out Bragg Peak
21J468	平山亮一	平山亮一	重粒子線特異的な生物効果と放射線線質効果に関する基礎研究
21J472	松尾陽一郎	下川卓志	重粒子線による DNA 損傷と突然変異誘発機構の分子レベルでの解析
21J501	下川卓志	下川卓志	イオンビーム育種での HIMAC 利用の効率化・至適化を目指した基礎研究
20J503	松山知樹	下川卓志	重粒子線による植物品種識別と突然変異育種に関する研究
21J505	高橋美智子	下川卓志	重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出

(49 課題)

## 2021 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

## 物理工学班

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
19H005	米内俊祐	米内俊祐	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
19H028	岩田佳之	岩田佳之	がん治療用加速器の総合的研究
21H093	福田光順	北川敦志	重粒子線による核反応断面積の研究
21H095	新藤浩之	岩田佳之	半導体の放射線の影響に関する研究
20H138	山内知也	小平聡	高分子系飛跡検出器の閾値に対する物理的・化学的クライテリオンの確立 Physical and chemical criterions for the detection threshold of polymeric track detectors
20H189	寺沢和洋	小平聡	位置有感比例計数管の重イオンに対する応答
21H212	久下謙一	小平聡	銀塩写真感光材料に記録された微細飛跡の超解像顕微鏡法による検出システムの開発
20H238	久保謙哉	北川敦志	不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究
20H248	Pinsky, Lawrence, Steven	小平聡	Advancing the Medipix Technology For Use In Space Radiation Monitoring and Dosimetry Applications
21H262	為ヶ井強	北村尚	新規超伝導体における粒子線照射による臨界電流増強とギャップ関数の同定
20H285	山谷泰賀	山谷泰賀	重粒子線照射野イメージングのための OpenPET 装置開発に関する研究
20H290	三原基嗣	北川敦志	物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発
21H296	森口哲朗	北川敦志	RI ビーム飛行時間検出器の開発 — 理研稀少 RI リングのための検出器 —
21H301	小林義男	北川敦志	インビーム・メスバウアー分光法による孤立プローブ核の化学反応の研究
19H315	渡辺賢一	濱野毅	治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発
19H320	眞正浄光	古場裕介	組織等価型酸化ベリリウムセラミックスの熱蛍光特性を利用した粒子線の線量分布測定
20H335	清水森人	坂間誠	粒子線に対する物質の熱欠損評価による水吸収線量標準の高精度化
21H341	藤原健	古場裕介	シンチレーティング Glass GEM を用いた炭素線線量分布測定に関する研究
21H350	魚住裕介	古場裕介	重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定
19H356	越水正典	古場裕介	蓄積型蛍光体における LET 効果の制御技術の開拓
19H358	Quentin, Raffy	小平聡	Molecular studies of damages on biomolecules under irradiation by accelerated ions
20H374	Berger, Thomas, Burmeister, Sönke	小平聡	Space Radiation Dosimetry - Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions - Extended
21H376	Shurshakov, Vyacheslav, Alexandrovich	小平聡	Space radiation dosimetry approaches for the high latitude "BION-M2" biological recoverable satellite

## 2021年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
20H377	Ploc, Ondrej	小平聡	Czech Payload for the BION M2 satellite
21H380	百田佐多生	北川敦志	中間エネルギーにおける破砕反応メカニズムの研究
21H386	Luana, de, F, Nascimento	小平聡	QUARTEL - QUALITY ASSURANCE IN RADIOTHERAPY BY STIMULATED AND EXCITED LUMINESCENCE DOSIMETRY
20H387	福田祐仁	小平聡	レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギー spektrometers の開発
21H397	幸村孝由	北村尚	宇宙 X 線観測用 X 線検出器の放射線耐性の評価
19H405	錦戸文彦	錦戸文彦	有機単結晶半導体を用いた重粒子線検出器の開発
19H407	前山拓哉	福田茂一	ナノコンポジットフリッケル線量計の改良
19H408	稲庭拓	稲庭拓	磁気粒子線治療の実現に向けた基礎研究
19H409	牧野高紘	米内俊祐	炭化ケイ素パワー半導体のイオン誘起破壊現象の研究
19H414	Hajdas, Wojciech	北村尚	Test of the Heavy Ion Telescope of the Radiation Monitor for the ESA LGR space mission
19H416	保田浩志	水野秀之	腫瘍部周辺組織が受ける線量分布の迅速な検証に用いる測定系の研究開発 R&D of a monitoring system for rapid verification of dose distribution in normal tissues surrounding a tumor
19H419	松尾由賀利	北川敦志	超流動ヘリウム中原子のレーザー分光 (OROCHI) による核モーメント測定法の開発
19H421	小林俊雄	高田栄一	極低物質質量ビームライン位置検出器の開発
19H424	田中純貴	高田栄一	ノックアウト反応を用いたクラスター種の同位体依存性の解明
19H426	上野恵美	松本謙一郎	炭素線が水溶液試料、O/W エマルジョン試料、あるいはリポソーム懸濁液試料中に生成する活性酸素種の定量とそれによって生じる酸化反応量の評価
20H428	山口英俊	坂間誠	アラニン線量計を用いた粒子線の出力線量評価技術の開発
20H432	勝良剛詞	水野秀之	重粒子線治療における正常組織圧排用スパーサーと歯科用合金の物理学的特性の解明
20H434	中嶋大	北村尚	宇宙 X 線観測に向けた超小型衛星搭載センサの放射線耐性
21H436	Rachid, Machrafi	小平聡	Evaluation of Mixed Light-element Shielding Performance For Space Applications
21H437	Rosenfeld, Anatoly, B	稲庭拓	In-Field and Out-of-Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams
21H438	Alcindor, Valérian	高田栄一	Measurement of the energy dependence of the quasi-free scattering cross section of the $^{16}\text{O}(p,2p)^{15}\text{N}$ reaction from 130 MeV/u to 430 MeV/u with STRASSE
21H441	EL, MIMOUNI, Soufiane	濱野毅	Electronic components and boards sensitivities assessment under highly energetic Heavy Ions radiations
21H442	加藤陽	稲庭拓	超小型衛星 NinjaSat 搭載の検出器に対する宇宙環境模擬試験
21H443	山口貴之	北川敦志	不安定原子核の荷電変化反応の研究
21H444	石川正純	濱野毅	重イオン線に対するプラスチックシンチレータ応答のモデル化
21H445	大田晋輔	高田栄一	ガスアクティブ標的による核物質の物性研究

2021年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
21H446	楠本多聞	楠本多聞	放射線化学実験で解き明かす生物効果の線量率依存性メカニズムの解明 Clarification of the mechanism of the dose rate effect of biological effectiveness
21H447	磯部忠昭	高田栄一	非等方的集団運動から探る高密度物質の状態方程式の研究
21H448	亀田大輔	白井敏之	粒子線治療向け線量モニタの高線量率化
21H449	永松愛子	小平聡	火星衛星探査計画 仙 $\alpha$ 搭載用惑星空間放射線環境モニタ (IREM) 荷電粒子に対する特性評価
21H450	辻本匡弘	北村尚	宇宙マイクロ波背景放射観測衛星に使用する光学・熱・構造部材の放射線耐性
21H451	松本謙一郎	松本謙一郎	重粒子 (炭素) 線で誘発される過酸化水素の初期状態と反応の解析
21H452	H U H , JANGYONG	濱野毅	Measurement of $^{12}\text{C}(p,2p)^{11}\text{B}$ quasi-free reaction for the nucleon correlation in nuclei and test of the prototype LAMPS (Large Acceptance Multi-Purpose Spectrometer) detector elements
21H453	Efendi, M, Arif	坂田洞察	Microdosimetric Spectra Measurements of Secondary Fragments using Bridge SOI Microdosimeter Produced by Helium and Oxygen Ion Beams
21H454	横山隆志	北村尚	宇宙機搭載向け半導体デバイスに対する耐放射線耐性評価
21H455	外川学	高田栄一	高放射線耐性を持つ新素材半導体検出器の研究
21H456	西畑洗希	北川敦志	ベータ遅延中性子測定のための中性子検出器の開発
21H457	田久創大	田久創大	「量子 PET」による生体内フリーラジカル定量に関する研究
21H458	中川清子	濱野毅	アラニン-d4 への重イオン照射によるエネルギー付与
21H459	東明男	白井敏之	二次電子放出量の金属での系統性と窒化炭素でのその増大の研究

(63 課題)



2021 年度 HIMAC 共同利用研究  
成果発表会  
2021 Annual Meeting



「2021年度HIMAC共同利用研究成果発表会日程表（案）」

日時：2022年5月30日（月）～6月1日（水）

開催方式 Web開催

日付	5月30日(月曜日)	
時間	治療・診断	生物(1日目)
		挨拶、9:50 - 10:00
10:00		課題番号 134-142 10:00 - 10:40
		休憩
11:00		課題番号 144-185 10:50 - 12:00
12:00		事務連絡 12:00 - 12:10
		昼休み
13:00		12:10 - 13:10
	課題番号 L116-L121 13:00 - 14:00	課題番号 204-315
14:00	休憩	13:10 - 0:00
	課題番号 L122-L128 14:10 - 15:10	コーヒーブレイク
15:00		課題番号 327-413&114 14:50 - 15:50
		休憩
16:00		課題番号 433-472 16:00 - 16:50
17:00		休憩
		課題番号 501-505 17:00 - 17:40

日付	5月31日(火曜日)	6月1日(水曜日)
時間	物理・工学(1日目)	物理・工学(2日目)
	挨拶、9:50 - 10:00	
10:00	A 治療I 10:00 - 11:00	G 宇宙観測の為の測定器I 10:00 - 10:50
11:00	休憩	休憩
	B 治療II 11:10 - 12:20	H 宇宙観測の為の測定器II 11:00 - 11:40
12:00	昼休み 12:20 - 13:20	昼休み 11:40 - 12:40
13:00	C 放射線と化学反応 13:20 - 14:10	I 原子核の研究と検出器の開発I 12:40 - 14:00
14:00	コーヒーブレイク	コーヒーブレイク
	D 加速器ビーム利用の新展開I 14:20 - 15:00	J 原子核の研究と検出器の開発II 14:20 - 15:30
15:00	休憩	休憩
16:00	E 様々な検出器の開発I 15:10 - 16:00	K 加速器ビーム利用の新展開II 15:40 - 16:10
	休憩	
17:00	F 様々な検出器の開発II 16:10 - 17:00	

## 「2021年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム（案）、治療・診断班」

日時： 2022年5月30日（月）13時00分～15時10分

場所： Web開催

		口頭発表	報告書 ページ
<b>5月30日（月）</b>			
13:00 - 13:10		セッション準備	
13:10 - 13:20	19L116 伊川裕明	頭頸部がん重粒子線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究	3
13:20 - 13:30	19L118 小藤昌志	頭頸部がんの重粒子線治療における標的内の線量平均LET最適化に関する研究	5
13:30 - 13:40	20L119 小此木範之 _J208	婦人科腫瘍に対する重粒子線治療における晩期有害事象とLET値の関係性	8
13:40 - 13:50	21L121 村田和俊	LET Adaptive Therapy対応画像誘導重粒子線治療システム開発のための基礎研究	11
13:50 - 14:00		休憩	
14:00 - 14:10	21L122 岩井祐磨	前立腺癌重粒子線治療における金マーカーガイド下画像誘導の妥当性	14
14:10 - 14:20	21L123 今井礼子	重粒子線治療を施行した脊髄近接肉腫における脊髄DVHと障害の解析	17
14:20 - 14:30	21L124 瀧山博年	粒子線治療用スペーサー挿入のための 3D モデルイメージング	19
14:30 - 14:40	21L125 山田滋	膀胱癌炭素イオン線治療における末梢血リンパ球と治療効果の解析	22
14:40 - 14:50	21L126 篠藤誠	LET最適化法を用いた膀胱癌炭素イオン線治療法の新規治療開発	24
14:50 - 15:00	21L127 若月優	心房細動に対する重粒子線治療とVMATの線量比較	28
15:00 - 15:10	21L128 廣嶋悠一	Child Pugh B, Cを背景肝とするHCCに対する重粒子線治療の治療成績と毒性の評価	30

※一課題の発表時間は7分、討議3分を予定

## 発表会開催日に発表ができなかった課題

録画発表の課題（成果発表会後に評価委員向けにオンライン配信）

※	19L117 粕谷吾朗	前立腺癌患者に対する呼吸同期を用いた各照射間のInter-fractional marginに関する研究	34
---	-------------	--	----

※印は録画発表



「2020年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム（案）、生物班」

日時： 2021年6月8日（火）9時50分～15時10分  
場所： Web会議

6月8日（火）

9:50 - 10:00 開会の挨拶

口頭発表

報告書  
ページ

課題番号 114-201

10:00 - 10:10		セッション準備（座長：長谷川純崇）	
10:10 - 10:20	19J114	高橋 豊	免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線照射の併用の最適化 18
10:20 - 10:30	20J118	長谷川正俊	悪性神経膠腫を標的とした重粒子線と抗VEGF抗体併用の有効性 21
10:30 - 10:40	19J134	中島菜花子	炭素線照射による腫瘍免疫応答の解析 23
10:40 - 10:50	20J142	河西美貴	BRCA遺伝子変異乳癌のPARP阻害剤および放射線併用時の感受性に関する研究 26
10:50 - 11:00	18J201	下川卓志	量子メス基盤研究：LETと生物効果の相関解析 27

11:00 - 11:10 休憩

課題番号 203-468

11:10 - 11:20		セッション準備（座長：小久保年章）	
11:20 - 11:30	18J203	原田 浩	臓器間のDNA損傷耐用能の違いから迫る「宇宙放射線克服ストラテジーの基盤構築」 30
11:30 - 11:40	20J204	吉岡公一郎	重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発 33
11:40 - 11:50	20J265	森田 隆	DNA修復遺伝子の変異による哺乳動物細胞への重粒子線の影響の解析 35
11:50 - 12:00	18J315	平山亮一	重粒子線による腫瘍再酸素化の病理組織学的評価による基礎研究 38
12:00 - 12:10	18J468	平山亮一	重粒子線特異的な生物効果と放射線線質効果に関する基礎研究 41

12:10 - 12:20 下川、小久保 生物世話人より

12:20 - 13:10 昼休み

課題番号 413-472

13:10 - 13:20		セッション準備（座長：下川卓志）	
13:20 - 13:30	18J413	余語克紀	重粒子線誘発のDNA損傷を指標としたアミノ酸およびアミノ酸誘導体の放射線防護剤の探索 44
13:30 - 13:40	20J328	小林亜利紗	COX-2を指標とした炭素線誘発バイスタンダー応答に対する線量およびLET依存性の解析 47
13:40 - 13:50	20J343	菓子野元郎	炭素イオン照射による遅発性活性酸素の生成機構に関する生物学的基礎研究 50
13:50 - 14:00	18J429	松本謙一郎	重粒子（炭素）線で誘発される過酸化水素の影響評価 53
14:00 - 14:10	19J433	中野敏彰	重粒子線誘発DNA損傷の特徴と飛跡末端構造に関する研究 56
14:10 - 14:20	18J472	松尾陽一郎	重粒子線によるDNA損傷と突然変異誘発機構の解析 59

14:20 - 14:30 休憩

課題番号 487-505

14:30 - 14:30		セッション準備（王冰）	
14:30 - 14:40	18J487	津田雅貴	重粒子線が誘発するDNA-タンパク質クロスリンク損傷の同定と修復機構 62

14:40 – 14:50	18J501	下川卓志	育種目的でのHIMAC利用の効率化・至適化を目指した基礎研究	66
14:50 – 15:00	20J503	松山知樹	重粒子線による植物品種識別と突然変異育種に関する研究 (次ページ)	69
15:00 – 15:10	18J505	高橋美智子	重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出	72

・講演時間は発表7分、討議3分を予定しています。

### 発表会開催日に発表ができなかった課題

コロナ禍でマシントイムが実行出来なかった課題

開催後日に録画発表した課題

	18J129	小池 学	重粒子治療に資する難治性がんのDNA修復能の変化を指標とする基礎研究	76
	18J202	本田陽子	重粒子線が線虫の老化と寿命に及ぼす影響とその機構解明	79
	19J298	高井伸彦	重粒子線感受性に影響を与える末梢性NMDA受容体の解析	80
	20J327	森田明典	細胞死制御剤による粒子線防護効果のマウス個体レベルでの検討	83
※	19J339	Hada/Megumi	Biological effects of mixed beam exposure in human fibroblasts	86
※	19J340	Yoshikawa/Hiroto	Radiobiological assessment of feline oral squamous cell carcinoma cell lines with different types of radiation	89
	20J342	Zhou Guangming	Neoplastic Transformation of Human Bronchial Epithelial Cells by Low Dose/Low Dose Rate Heavy ions	92
	20J344	Yi Xie	Molecular Mechanisms underlying Overcoming Radiation Resistance of Cancer Stem Cells by Carbon Heavy Ions	95
※	20J376	松本英樹	骨髄幹細胞の重粒子線障害に対する細胞競合による組織再生能維持機構の解明	97
※	20J421	鈴木雅雄	量子メスマルチイオンによるがん治療の可能性を探るための生物学的基礎研究	100
	20J435	Sawakuchi Gabriel O	The role of base excision repair in the response to particle beams	103
※	20J437	Takata/Kei-ichi	DNA polymerase theta and repair of clustered DNA double-strand breaks induced by accelerated heavy ions	106

※ 録画発表: 日時は別途相談

要旨集は <https://www.qst.go.jp/site/qms/50110.html> からダウンロードできます。  
要旨集のプログラムから発表順番等が若干異なります。

## 「2021年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム（案）、物理・工学班」

日時： 2022年5月31日（火）9時50分～6月1日（火）16時10分

場所： Web開催

## 5月31日（火）

9:50 - 10:00		開会の挨拶	報告書 ページ
10:00 - 11:00	セッションA	口頭発表 治療 I (座長：古場裕介) セッション準備	
19H005	米内俊祐	重粒子線治療照射法に関する総合的研究	139
19H028	水島康太	がん治療用加速器の総合的研究	142
20H285	錦戸文彦	重粒子線照射野イメージングのためのOpenPET装置開発に関する研究	145
19H315	渡辺賢一	治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発	148
21H341	藤原健	シンチレーティングGlass GEMを用いた炭素線線量分布測定に関する研究	151
11:00 - 11:10		休憩	
11:10 - 12:20	セッションB	治療 II (座長：水島康太) セッション準備	
19H408	稲庭拓	磁気粒子線治療の実現に向けた基礎研究	154
19H416	保田浩志	腫瘍部周辺組織が受ける線量分布の迅速な検証に用いる測定系の研究開発	157
		R&D of a monitoring system for rapid verification of dose distribution in normal tissues surrounding a tumor	
20H428	山口英俊	アラニン線量計を用いた粒子線の出力線量評価技術の開発	160
20H432	勝良剛詞	重粒子線治療における正常組織圧排用スペーサーと歯科用合金の物理学的特性の解明	163
21H446	楠本多聞	放射線化学実験で解き明かす生物効果の線量率依存性メカニズムの解明	166
		Clarification of the mechanism of the dose rate effect of biological effectiveness	
21H457	田久創大	「量子PET」による生体内フリーラジカル定量に関する研究	169
12:20 - 13:20		昼休み	
13:20 - 14:10	セッションC	放射線と化学反応 (座長：錦戸文彦) セッション準備	
20H138	山内知也	高分子系飛跡検出器の閾値に対する物理的・化学的クライテリアの確立	172
		Physical and chemical criteria for the detection threshold of polymeric track detectors	

21H458	中川清子	アラニン-d4への重イオン照射によるエネルギー付与	175
19H426	上野恵美	炭素線が水溶液試料、O/Wエマルジョン試料、あるいはリポソーム懸濁液試料中に生成する活性酸素種の定量とそれによって生じる酸化反応量の評価	177
21H451	松本謙一郎	重粒子（炭素）線で誘発される過酸化水素の初期状態と反応の解析	180
14:10 - 14:20		コーヒーブレイク	
14:20 - 15:00		セッションD	
		加速器ビーム利用の新展開I (座長：福田茂一) セッション準備	
21H262	為ヶ井強	新規超伝導体における粒子線照射による臨界電流増強とギャップ関数の同定	183
19H356	越水正典	蓄積型蛍光体におけるLET効果の制御技術の開拓	186
19H409	牧野高紘	炭化ケイ素パワー半導体のイオン誘起破壊現象の研究	190
15:00 - 15:10		休憩	
15:10 - 16:00		セッションE	
		様々な検出器の開発I (座長：楠本多聞) セッション準備	
21H212	久下謙一	銀塩写真感光材料に記録された微細飛跡の超解像顕微鏡法による検出システムの開発	192
20H335	清水森人	粒子線に対する物質の熱欠損評価による水吸収線量標準の高精度化	195
20H387	福田祐仁	レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギースペクトロメータの開発	198
19H405	錦戸文彦	有機単結晶半導体を用いた重粒子線検出器の開発	203
16:00 - 16:10		休憩	
16:10 - 17:00		セッションF	
		様々な検出器の開発II (座長：北川敦) セッション準備	
19H407	前山拓哉	ナノコンポジットフリックゲル線量計の改良	206
21H444	石川正純	重イオン線に対するプラスチックシンチレータ応答のモデル化	209
21H449	永松愛子	火星衛星探査計画MMX搭載用惑星空間放射線環境モニタ (IREM) 荷電粒子に対する特性評価	211
21H455	外川学	高放射線耐性を持つ新素材半導体検出器の研究	214
6月1日 (水)			
10:00 - 10:50		セッションG	
		宇宙観測の為の測定器I (座長：小平聡) セッション準備	
21H095	新藤浩之	半導体の放射線の影響に関する研究	216
20H189	寺沢和洋	位置有感比例計数管の重イオンに対する応答	219
21H397	幸村孝由	宇宙X線観測用X線検出器の放射線耐性の評価	222
20H434	中嶋大	宇宙X線観測に向けた超小型衛星搭載センサの放射線耐性	225
10:50 - 11:00		休憩	



11:00 – 11:40	セッションH	宇宙観測の為の測定器II (座長：北村尚) セッション準備	
21H437	Rosenfeld / Anatoly / B	In-Field and Out-of-Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams	228
21H442	加藤陽	超小型衛星NinjaSat搭載の検出器に対する宇宙環境模擬試験	232
21H450	富永愛侑	宇宙マイクロ波背景放射観測衛星に使用する光学・熱・構造部材の放射線耐性	235
11:40 – 12:40		昼休み	
12:40 – 14:00	セッションI	原子核の研究と検出器の開発I (座長：涌井崇志) セッション準備	
21H093	福田光順	重粒子線による核反応断面積の研究	238
20H290	三原基嗣	物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発	243
21H296	森口哲朗	RIビーム飛行時間検出器の開発 – 理研稀少RIリングのための検出器 –	248
21H350	魚住裕介	重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定	252
21H380	百田佐多生	中間エネルギーにおける破砕反応メカニズムの研究	255
19H419	松尾由賀利	超流動ヘリウム中原子のレーザー分光(OROCHI)による核モーメント測定法の開発	258
19H421	小林俊雄	極低物質質量ビームライン位置検出器の開発	262
14:00 – 14:20		コーヒーブレイク	
14:20 – 15:30	セッションJ	原子核の研究と検出器の開発II (座長：片桐健) セッション準備	
19H424	田中純貴	ノックアウト反応を用いたクラスター種の同位体依存性の解明	265
21H443	山口貴之	不安定原子核の荷電変化反応の研究	268
21H445	大田晋輔	ガスアクティブ標的による核物質の物性研究	271
21H447	磯部忠昭	非等方的集団運動から探る高密度物質の状態方程式の	274
21H456	西畑洗希	ベータ遅延中性子測定のための中性子検出器の開発	277
21H459	東明男	二次電子放出量の金属での系統性と窒化炭素でのその増大の研究	280
15:30 – 15:40		休憩	
15:40 – 16:10	セッションK	加速器ビーム利用の新展開II (座長：高田栄一) セッション準備	
20H238	久保謙哉	不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究	283
21H301	小林義男	インビーム・メスバウアー分光法による孤立プローブ核の化学反応の研究	286

・講演時間は講演7分＋質疑応答3分

## 2021 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会出席者名簿

氏名	所属略称	氏名	所属略称
A k r a m	量研機構	王 冰	QST 放医研
Mohammadi		岡田 祥子	北海道大学
A n a t o l y	University of Wollongong	下川 卓志	QST 理工工学部
Rozenfeld		加藤 陽	理化学研究所
KIM JONG KI	Catholic University of Daegu	河西 美貴	東京女子医科大学病院
Thuy Linh Tran	Centre for Medical Radiation Physics	菓子野 元郎	奈良県立医科大学
伊川 裕明	QST 病院治療診断部	外園 雄二	医療科学技術 広告・出版関係者
大澤 大輔	QST 理工工学部	外川 学	KEK
笠井 清美	QST 理工工学部	丸橋 晃	京都大学名誉教授
片桐 健	量研機構理工工学部	岩井 祐磨	QST 病院
北川 敦志	QST 技術安全部	岩田 愛実	JAXA
北村 尚	QST 緊急事態対応部	吉岡 公一郎	東海大学
楠本 多聞	QST 放医研	吉田 実生	電気通信大学
熊谷 忠房	QST 理工工学部	久下 謙一	千葉大学
小西 輝昭	QST 量子生命科学研	久保 謙哉	国際基督教大学
高田 栄一	QST 理工工学部	魚住 裕介	九州大学
瀧山 博年	QST 病院治療診断部	錦戸 文彦	量研機構
中西 郁夫	QST 量子生命科学研	金澤 光隆	量研機構
中野 隆史	QST 部門長	原山 朔弥	埼玉大学
濱野 毅	QST 緊急事態対応部	原田 浩	京都大学
舟山 知夫	QST 高崎研	古場 裕介	QST 放医研
三浦 厚	QST 理工工学部	幸村 孝由	東京理科大学
村上 健	QST 理工工学部	高井 伸彦	長崎国際大学
村松 正幸	QST 緊急事態対応部	高橋 豊	大阪大学
安田 安奈	QST 理工工学部	高橋 昭久	群馬大学
山田 滋	QST 病院	高橋 美沙	JAXA
米内 俊介	QST 研究企画部	高田 慶一	Institute for Basic Science(IFS)
涌井 崇志	QST 理工工学部	高田 翔	新潟大学
伊藤 紘	QST 量子生命科学研	今井 礼子	QST 病院
伊藤 正俊	東北大学	今岡 達彦	QST 放医研
為ヶ井強	東京大学	佐々木 武仁	東京医科歯科大学名誉教授
井川 和代	岡山大学	佐藤 真二	QST 放医研
磯崎 哲朗	QST 病院	坂間 誠	QST 病院
磯部 忠昭	理化学研究所	三原 基嗣	大阪大学大学院理学研究科
稲庭 拓	量研機構	山口 英俊	産業技術総合研究所
鵜澤 玲子	QST 重粒子線治療研究部	山口 貴之	埼玉大学
浦郷 由佳	量研機構	山口 道晴	QST 理工工学部
永松 愛子	JAXA	山内 知也	神戸大学
越水 正典	東北大学	寺沢 和洋	産業技術総合研究所 / JAXA
遠藤 暁	QST 放医研	篠藤 誠	QST 重粒子線治療研究部
		柴田 裕実	大阪大学

若月 優	QST 病院	中川 清子	東京都立産業技術研究センター
若山 清香	山梨大学	中島 菜花子	量研機構
酒見 泰寛	東京大学	中嶋 大	関東学院大学
勝良 剛詞	新潟大学	長谷川 純崇	QST 重粒子線治療研究部
小久保 年章	量研機構	長谷川 正俊	奈良県立医科大学
小此木 範之	QST 病院	鶴岡 千鶴	QST 放医研
小川和彦	大阪大学	田久 創大	量研機構
小泉 雅彦	大阪大学保険学科	田中 純貴	理化学研究所
小泉雅彦	大阪大学	渡辺 賢一	九州大学
小田切 正人	理化学研究所	東 俊行	理化学研究所
小藤 昌志	QST 病院	東 明男	兵庫県立粒子線治療センター
小畠 隆行	QST 分子イメージング研究部	藤原 健	産業技術総合研究所
小平 聡	QST 放医研	藤森 亮	QST 重粒子線治療研究部
小俣 要	QST 病院	藤田 真由美	QST 量子生命科学研
小林 義男	電気通信大学	内藤 絵里子	新潟大学
小林 俊雄	東北大学	波戸 芳仁	KEK
小林 純也	国際医療福祉大学	飯塚 大輔	QST 放医研
松山 知樹	理化学研究所	百田 佐多生	高知工科大学
松尾 由賀利	法政大学理工学部	富永 愛侑	東京大学 /JAXA
松尾 陽一郎	福井大学	福田 光順	大阪大学
松本 謙一郎	QST 放医研	福田 茂一	QST 物理工学部
上野 恵美	QST 放医研	福田 祐仁	QST 関西研
上野 秀樹	理化学研究所	平山 亮一	量研機構
新藤 浩之	QST 物理工学部	保田 浩志	広島大学
森口 哲朗	筑波大学	網野 真理	QST 重粒子線治療研究部
森田 明典	徳島大学	野田 悦夫	QST 物理工学部
森田 隆	大阪市立大学	余語 克紀	名古屋大学
神田 真矩	埼玉大学	鈴木 芳代	量研機構
水島 康太	量研機構	廣嶋 悠一	QST 病院
清水 森人	産業技術総合研究所	榮 武二	筑波大学
西畑 洗希	九州大学	櫻井 英幸	筑波大学
石川 仁	QST 病院		
石川 正純	北海道大学		
泉 駆	北海道大学		
泉健次	新潟大学		
前山 拓哉	北里大学		
足助 一真	QST 物理工学部		
足立 成基	医薬基盤・健康・栄養研究所		
村田 和俊	QST 病院		
大谷 直己	JAXA		
大津 美沙紀	埼玉大学		
大田 晋輔	大阪大学		

