

Radiological Sciences

放射線科学

2010.8・9

Vol.53

第53巻 第8・9号

特集

NIRS International Symposium on Radiation Life Sciences



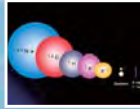
放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム

- 宇宙開発飛行での放射線量評価 MATROSHKA実験
- 月面の放射線環境
- 炭素線を腫瘍ターゲットに照射する
—拡大ビームと走査ビームでの照射—
- 放射線治療のために最適化された重粒子線使用の検討
- 非標的哺乳類細胞におけるゲノム不安定性
- 細胞内および組織モデル内での低線量粒子線の作用
- LETに依存する分子シグナル伝達経路
- イオン化放射線への応答におけるポリADP-リボシル化反応の役割
- DNA-タンパク質クロスリンク損傷の遺伝毒性と修復
- X線および重イオン照射後のDNA二本鎖切断とその修復：
異質染色質と損傷の複雑さについての検討
- 解説：放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム

ISSN 0441-2540

June 11 & 12,
2010

NIRS International Symposium on Radiation Life Sciences



I: Review Session (June 11, Fri.)

1. International Open Laboratory Session

8:30-10:30 Particle Therapy Model Research Unit
Anders Brahme (Karolinska Inst.)
Takeshi Murakami (NIRS) et al
10:45-12:45 Particle Radiation Molecular Biology Unit
Penelope A. Jeggo (Univ. Sussex)
Ryuichi Okayasu (NIRS) et al
13:45-15:45 Space Radiation Research Unit
Tom K. Hei (Columbia Univ.)
Yukio Uchihori (NIRS) et al

2. NIRS President Grant - Creative Scientific Research Session -

16:00-16:45 Development of component technologies and a prototype for the OpenPET
Taiga Yamaya (NIRS)
16:45-17:30 Research toward cancer diagnosis and therapy targeting "strategic hypoxia" in cancer stem cells
Takako Furukawa (NIRS)

Supplementary Session

17:30-18:00 15 years' experience on heavy-ion therapy and introduction of the new therapy facility
Koji Noda and **Tadashi Kamada** (NIRS)

Organizer: Hirohiko Tsujii
Venue: Auditorium, 2F Research Building for Charged Particle Therapy, NIRS
Admission: Free
Secretariat: Planning Office, International Open Laboratory, NIRS
E-mail: open_unei@nirs.go.jp
Tel: 043-206-3962
Fax: 043-206-3371



II: Scientific Session (June 12, Sat.)

Session 1: Space Radiation

13:05-13:25 Radiation dose assessments in space missions
Guenther Reitz (German Aerospace Center, Germany)
13:25-13:45 Radiation Environment on the moon
Nobuyuki Hasebe (Waseda University)

Session 2: Radiation Physics

13:55-14:15 How to irradiate target volume with carbon beams using passive and scanning irradiation systems
Tatsuaki Kanai (Gunma University)
14:15-14:35 Optimal use of light ions for radiation therapy
Anders Brahme (Karolinska Institute, Sweden)

Session 3: Cellular Responses

14:45-15:05 Genomic instability in non-targeted mammalian cells
Tom K. Hei (Columbia University Medical Center, USA)
15:05-15:25 Effects of low doses of energetic particles in cells and a tissue model
Kathryn D. Held (Harvard Medical School, USA)

Session 4: Molecular Responses

15:50-16:10 LET-dependent molecular pathways
Eleanor A. Blakely (Lawrence Berkeley Natl. Lab., USA)
16:10-16:30 Role of polyADP-ribosylation reaction in response to ionizing radiation
Mitsuko Masutani (National Cancer Research Center)
16:30-16:50 Genotoxic effects and repair of DNA-protein crosslink damage
Hiroshi Ide (Hiroshima University)

Session 5: DSB and its Repair

17:00-17:20 The complexity of radiation-induced double strand breaks - challenge for repair
Peter O'Neill (University of Oxford, UK)
17:20-17:40 Examination of DNA double strand break induction and repair following exposure to heavy ions
Penelope A. Jeggo (University of Sussex, UK)

放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウムポスター (デザイン: 上野 啓子、伴 貞幸)



平成22年6月11日(金)~12日(土)、放射線生命科学に関する「放医研国際シンポジウム」が所内の重粒子治療推進棟大会議室に於いて開催されました。写真はシンポジウム2日目の講演会場の様子ですが、最終講演までほぼ満席になるなど終始活発な討議があり、またテレビ取材も受け、盛会の内に終了しました。

Contents

特集/放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム

NIRS International Symposium on Radiation Life Sciences

06	Preface 巻頭言 Hirohiko Tsujii, Executive Director 理事 辻井博彦	68	LET-Dependent Molecular Pathways LETに依存する分子シグナル伝達経路 Eleanor A. Blakely ¹ and Polly Y. Chang ^{1,2} 1) Life Sciences Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, California 2) Biosciences Division, SRI International Menlo Park, California エレノア A. ブレイクリ ¹ 、ポリ Y. チャン ^{1,2} 1) ローレンス・バークレー国立研究所 生命科学部 2) SRIインターナショナル 生命科学部
08	Radiation dose assessment in space missions The MATROSHKA Experiment 宇宙開発飛行での放射線量評価 MATROSHKA実験 Guenther Reitz on behalf of the MATROSHKA Team German Aerospace Center, Aerospace Medicine, Radiation Biology, Koeln, Germany ギュンター ライツ MATROSHKAチーム代表 ドイツ航空宇宙センター 航空宇宙医学部門 放射線生物学部	69	Role of Poly(ADP-ribosylation) Reaction in Response to Ionizing Radiation イオン化放射線への応答におけるポリADP-リボシル化反応の役割 Hidenori Shirai ¹ , Takahisa Hirai ^{1,2} , Erika Sasamoto ¹ , Aki Inase ¹ , Hideki Ogino ¹ , Keisuke Sasaki ² , Takashi Sugimura ¹ , Mitsuko Masutani ¹ 1) Biochemistry Division, National Cancer Center Research Institute, 2) Department of Radiology School of Medicine, Juntendo University 白井 秀徳 ¹ 、平井 崇久 ^{1,2} 、笹本 絵里香 ¹ 、稲瀬 安希 ¹ 、萩野 秀樹 ¹ 、笹井 啓賢 ² 、杉村 隆 ¹ 、益谷 美都子 ¹ 1) 国立がん研究センター 研究所 生化学部 2) 順天堂大学 医学部 放射線医学講座
28	Radiation Environment on the Moon 月面の放射線環境 Nobuyuki Hasebe and Kanako Hayatsu Research Institute for Science and Engineering, Waseda University 長谷部 信行、早津 佳那子 早稲田大学 理工学研究所	72	Genotoxic Effects and Repair of DNA-Protein Crosslink Damage DNA-タンパク質クロスリンク損傷の遺伝毒性と修復 Hiroshi Ide Department of Mathematical and Life Sciences Graduate School of Science, Hiroshima University 井出 博 広島大学 大学院理学研究科 数理解析学専攻
34	How to irradiate target volume with carbon beams using passive and scanning irradiation systems. 炭素線を腫瘍ターゲットに照射する -拡大ビームと走査ビームでの照射- Tatsuaki Kanai Heavy Ion medical research Center, Gunma University 金井 達明 群馬大学 重粒子線医学研究センター	75	Examination of DNA double strand break induction and repair following exposure to X-rays and heavy ions; the influence of heterochromatin and damage complexity. X線および重イオン照射後のDNA二本鎖切断とその修復: 異質染色質と損傷の複雑さについての検討 Penelope A. Jeggo ¹ , Angela Noon ^{1,2} , Nakako Nakajima ² , Aaron A. Goodarzi ¹ , Atsushi Shibata ¹ , Markus Lobrich ³ and Ryuichi Okayasu ² . 1) Genome Damage and Stability Centre, University of Sussex, Brighton. 2) National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan 3) University of Technology, Radiation Biology and DNA Repair, 64287 Darmstadt, Germany Darmstadt ペネロープ A. ジェゴ ¹ 、アンジェラ ノーン ^{1,2} 、中島 菜花子 ² 、アロンA. グッダルジー ¹ 、柴田 淳史 ¹ 、マークス ロブリッチ ³ 、岡安 隆一 ² . 1) サセックス大学、ゲノム損傷・安定性研究センター 2) 放射線医学総合研究所 3) ドイツ、工業大学、放射線生物学・DNA修復部門
35	Optimal use of light ions for radiation therapy 放射線治療のために最適化された重粒子線使用の検討 Anders Brahme Department of Medical Radiation Physics Karolinska Institutet Box 260 SE-171 76 Stockholm Sweden. アンダース ブラーム スウェーデン カロリンスカ研究所 腫瘍・病理学部 医療放射線物理研究ユニット	79	Commentary: NIRS International Symposium on Radiation Life Sciences 解説: 放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム Sadayuki Ban, Planning Office of International Open Laboratory Hirohiko Tsujii Executive Director/Director of the International Open Laboratory 伴 貞幸 ¹ 、辻井博彦 ² 1) 国際オープンラボラトリー運営室 2) 理事・国際オープンラボラトリーディレクター
62	Genomic Instability In Non-Targeted Mammalian Cells 非標的哺乳類細胞におけるゲノム不安定性 Tom K. Hei Center for Radiological Research, Department of Radiation Oncology, Columbia University, New York, NY トム K. ハイ コロンビア大学 放射線研究センター 放射線腫瘍学部	91	編集後記 Radiological Sciences
63	Effects of Low Doses of Energetic Particles in Cells and a Tissue Model 細胞内および組織モデル内での低線量粒子線の作用 Kathryn D. Held ¹ , Sarah Lumpkins ^{1,2} , Nicole Magpayo ¹ and Hongying Yang ¹ 1) Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, USA 2) Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Cambridge, MA, USA キャスリン D. ヘルド ¹ 、サララムキンス ^{1,2} 、ニコル マグパーヨ ¹ 、ホンギンギャン ¹ 1) マサチューセッツ総合病院 放射線腫瘍学部/ボストン マサチューセッツ州 ハーバードメディカルスクール 2) ハーバード大学MIT、健康科学とテクノロジー、マサチューセッツ州 ケンブリッジ		



Radiological Sciences

放射線科学

Volume 53, Special Issue:
August · September 2010

第53巻 特集号、第8・9号 2010年

Editorial Board

Editor-in-Chief
編集長

Hirohiko Tsujii*, M.D., Ph.D.
辻井 博彦

Associate Editors
編集員

Sadayuki Ban*, Ph.D.
伴 貞幸

Masanori Okamoto*, Ph.D.
岡本 正則

*National Institute of Radiological Science, Chiba, Japan
放射線医学総合研究所

Preface

巻頭言

Hirohiko Tsujii, Executive Director
理事 辻井 博彦



辻井 博彦 (Hirohiko Tsujii)

International collaboration is important for the advance of natural science, and this should be the same for research activities of the National Institute of Radiological Sciences (NIRS). In order to promote the most advanced research in the field of Radiological Sciences, the International Open Laboratory was established at NIRS in November 2008. At the end of this fiscal year, the second 5-year plan of NIRS will end, and the first stage project of International Open Laboratory will also be completed.

In many big research institutes in the world, such as US-NIH, protocols, progress and outcomes of each research project are regularly reviewed by outside experts. Successfully incorporating the reviewers' recommendations into studies has produced top class and highly reliable outcomes worldwide.

Previously, NIRS hosted Advisory Committee comprised of experts several times, but has rarely received the reviews of well-known foreign experts by "Review Committee". As an attempt to receive serious reviews from prominent domestic and foreign experts (International Review Committee), NIRS held an International Symposium on June 11th and 12th to assess the outcomes obtained by 3 units of International Open Laboratory and 2 programs of President Grant's Creative Researches. The final review reports will be released soon. The "assessment" and "recommendation" should be very important and useful for the development of the above-mentioned 5 research programs. We are convinced that there would be a need to hold similar International

自然科学の発展は国際交流から生まれることが多く、放医研においても更なる国際交流が望まれています。こういった背景の下に、放射線科学分野において世界最先端の研究を行うことを目的にして、2008年11月に放医研に「国際オープンラボラトリー」が開設されました。本年度は放医研の第Ⅱ期中期計画が終了するのに合わせて、国際オープンラボラトリーの第Ⅰ期事業も終了します。

さて、米国のNIHを始め、世界の有力な研究機関では各研究の開始前の研究プロトコル、研究途中の進行状況および終了後の成果について定期的に外部有識者による審査を受けています。審査後に、外部有識者から出される勧告をうまく取り入れることによって世界トップクラスの研究成果をあげており、それらの研究成果は世界的に高い信頼性を得ています。

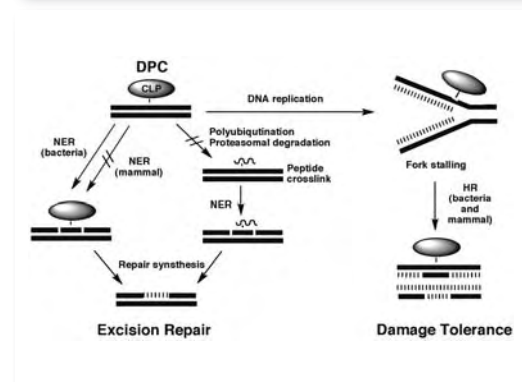
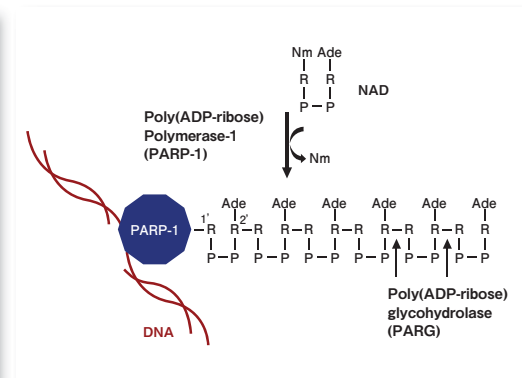
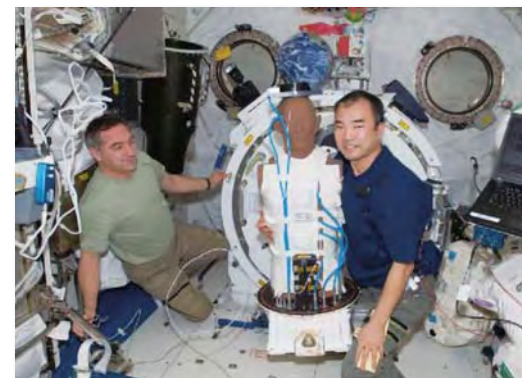
これまで放医研では「外部有識者による助言委員会」が何度か開催されてはいますが、複数の著名な外国人研究者による研究評価は比較的まれでした。このたび著名な外国人を含めた有識者（国際評価委員）から本格的に研究評価を受ける最初の試みとして、6月11-12日に国際オープンラボラトリーの3研究ユニットと理事長裁量経費2課題の研究成果について評価を受けるための国際シンポジウムを開催しました。今回の国際評価委員から得られた評価結果は関係者に通知されますが、「評価」と「勧告」は上記の5課題研究の今後の展開にとって極めて有用でした。今後も放医研の重要な研究課題については、国際評価委員による評価を受ける必要が出てくると思われます。国際的に高いレベルの評価を受けることによって、研究の合理性と質および方向性がさらに高められることが期待されます。

Review Committees in the future regarding key topics at NIRS. It is expected that the high-level reviews received will raise the rationality, quality, and sense of direction of research.

Also, this International Symposium has provided us the opportunity to hear lectures from the distinguished scientists invited. Lectures included a wide range of fields from "Space Radiation," "Radiation Physics," "Cellular Responses," and "Molecular Responses" to "DSB and its Repair." I encourage you to read this Special Issue as it contains lecture abstracts permitted by 10 of 11 members of the Committee. As one of the organizers of the symposium, it would be my pleasure if this issue provides an opportunity for you to see the profundity of "Radiation Life Sciences."

なお、今回の国際評価シンポジウムでは、著名な国際評価委員をお招きしたのを機会に各委員から講演をしていただきました。「宇宙放射線」、「放射線物理」、「細胞応答」、「分子応答」、「DNA二本鎖切断とその修復」までの広範囲な分野にわたる研究成果が披露されました。11人の国際評価委員のうち、10人の委員から講演抄録を本特集号に掲載することを許可していただきましたので是非お読み頂きたいと思います。放射線生命科学の奥深さに接して頂くことが出来れば、シンポジウムを組織した一人として幸甚の至りです。

NIRS International Symposium on Radiation Life Sciences



特集/放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム

Radiation dose assessment in space missions

The MATROSHKA Experiment

宇宙開発飛行での放射線量評価

MATROSHKA実験

Guenther Reitz on behalf of the MATROSHKA Team
German Aerospace Center, Aerospace Medicine, Radiation Biology, Koeln, Germany

ギュンター ライツ MATROSHKAチーム代表
ドイツ航空宇宙センター 航空宇宙医学部門 放射線生物学部 ケルン ドイツ
(guenther.reitz@dlr.de)



ギュンター ライツ (Guenther Reitz)

Since January 2004, the International Space Station (ISS) is hosting a permanent guest – a human phantom which is the key part of the ESA MATROSHKA Facility. The phantom is equipped with thousands of radiation sensors helping the scientists to understand more precisely the dose and particle distribution in a human body for an improved radiation risk assessment. Having already three successful measurement campaigns, MATROSHKA has moved to Japan – passing the borders from Russia via USA to Japan onboard ISS.

Introduction

Even after nearly five decades human spaceflight remains an endeavor with inherent and significant risks. The exploration of space exposes the human being to a hostile environment which would if not mitigated coercively lead to deleterious consequences.

The radiation environment in the space station orbit is determined by three primary sources: the galactic cosmic radiation (GCR), the solar particle radiation (SPR) and the charged particles trapped in the Earth's magnetic field (Van Allen Belts). The first source comprises protons and heavier particles and electrons of all energies which impinge from all directions on the solar system. Regarding SPR, only particles in energetic solar particle events (SPEs), such as coronal mass ejections (CMEs) have

2004年1月から国際宇宙ステーション (ISS) には、欧州宇宙機関が計画した MATROSHKA 実験の中心となる人体模型 (ファントム) が据え付けられています。ファントムには人体内の線量と粒子分布をより正確に把握するための数千個の放射線センサーが備え付けられており、そこから得られるデータは放射線リスクを評価する上での貴重なデータを提供することになります。ISS 船内での3回の測定活動の任務を果たした MATROSHKA は、ロシアから米国および日本に移されてそこでの地上実験にも用いられています。[訳者注: MATROSHKA とは人体組織を模擬した人体模型 (人体ファントム) を言います (図2参照)。人体模型の皮膚面から内部の深さの異なる場所において放射線の線源、線量と線量率を測定することから、ロシアの有名な「入れ子人形 (Matryoshka)」に由来する実験名が付けられました。]

はじめに

50年近い年月を経た現在でも、有人宇宙飛行は具体的に大きなリスクを伴う計画です。宇宙探査では人間は過酷な環境にさらされており、強力な防護策を講じない限り、人体に有害な影響を受けることとなります。

宇宙ステーション軌道の放射線環境は、銀河宇宙線 (GCR)、太陽粒子線 (SPR)、地球の磁場に捕らえられた荷電粒子 (バンアレン帯) という、主として3つの線源から構成されています。GCR は、陽子、重粒子、およびあらゆるエネルギーを持つ電子から成り、あらゆる方向から太陽系に降り注ぎます。SPR は、コロナ質量放出 (CME) のような高エネルギーの太陽粒子現象 (SPE) による粒子のみが、放射線曝露に直接寄与するほどのエネルギーを持っています。これらの粒子は、主として陽子、電子、および変動はあるが通

sufficient energies to contribute directly to radiation exposures. These particles are mainly protons and electrons and varying, but usually small amounts of heavier ions. The third source is composed of protons and electrons which are mainly produced by interactions of the first two sources with the Earth's atmosphere and are trapped by its magnetic field. In addition to its variation with location, the intensity and composition of the total radiation environment is subject to slow temporal variations due to oscillations of the solar activity in an approximately 11-year cycle and to impulsive disturbances caused by SPEs which may last for several days. While passing through this complex and variable external radiation field, the field inside the spacecraft and an astronaut's body becomes even more complex by the interactions of the primary particles with the atoms of the structural materials and finally with those of the body itself.

The radiation exposure in space by cosmic radiation can be reduced through careful mission planning and constructive measures as example the provision of a radiation shelter, but it cannot be completely avoided. The reason for that are the extreme high energies of particles in this field and the herewith connected high penetration depth in matter. MATROSHKA is designed to illustrate the radiation distribution in the human body under different shielding conditions inside and outside the ISS and serves thereby for a more accurate radiation assessment radiation of humans under space conditions

The exact determination of dose in space is a demanding and challenging task, and is fulfilled in a close cooperation of all the partners working on the International Space Station. The daily dose rates – up to a few hundreds of μSv in Low Earth Orbit (LEO) – are the highest reached for humans working in a natural radiation environment. Various research activities – including the current biggest radiation experiment MATROSHKA – aim for a better understanding of the interactions of the space radiation environment within the human body, and for a better future radiation risk estimation for explorative missions – as going to Moon or Mars.

常は少量の重イオンから成っています。第3の線源 (バンアレン帯荷電粒子) は、主として第1および第2の線源と地球の大気との相互作用によって発生し、地球の磁場に捕らえられた陽子と電子から成っています。全体的な放射線環境の強度と組成は、場所による変動に加えて、約11年周期で起こる太陽活動の増減、ゆっくりとした時間的変動、あるいは数日に及ぶSPEによる衝撃的な乱れによって変動します。このように複雑に変動する外的放射線場を飛行する宇宙船内と宇宙飛行士体内の放射線場は、一次粒子と機体や人体の原子との相互作用によって、いっそう複雑なものとなります。

宇宙線による宇宙空間での放射線被曝は、慎重な飛行計画と、放射線遮蔽体の設置といった構造上の対策によって軽減できますが、完全に防護することは不可能です。それは、宇宙空間の粒子のエネルギーがきわめて高く、物質を貫通する力が大きいことによります。MATROSHKA は、ISS内外での様々な遮閉条件において、人体内の放射線分布を明らかにするために設計されており、宇宙空間での人体の放射線被曝をより正確に評価するために役立っています。

宇宙空間での正確な線量決定は重要かつ困難な課題であることから、国際宇宙ステーションで働くすべてのパートナーの密接な協力によって推進されています。1日当たりの線量は低地球軌道 (LEO) においても最大で数百 μSv もあり、この線量は自然の放射線環境で働く人が被曝する最大値に相当します。人体内の宇宙放射線環境の相互作用をさらによく理解し、将来の月や火星などへの探査飛行のために放射線リスク推定を向上させることを目的に、宇宙放射線測定としては最大規模になる今回の MATROSHKA 実験を含めて、種々の研究が実施されています。



Fig. 1: European Astronauts Christer Fuglesang, Thomas Reiter (left) and Frank de Winne (right) with the EuCPDs (blue belts).
 図1: 欧州乗組員用個人線量計(青いベルト)を装着した欧州の宇宙飛行士Christer Fuglesang, Thomas Reiter(左)、およびFrank De Winne(右)。

Research Objectives

With extended mission duration and the shortage in launcher capabilities, the radiation safety of the astronauts has become one of the most important problems of the biomedical maintenance during manned space flights. At the same time there is a requirement to provide a high safety level for crews that ensures their capacity to work. Conservative approaches as used in the past cannot be continued, instead the effective dose (E) as recommended by the International Commission on Radiological Protection (ICRP) needs to be determined as accurate as possible. Effective dose is the appropriate quantity to assess radiation cancer risk.

Effective dose – as a risk related quantity – is based on the determination of the doses in various organs of the human body. The current system of radiation protection in space provides for each astronaut its personal radiation dosimeter. With this detector it is only possible to determine the dose at the skin surface, but not inside the body of the astronaut. Figure 1 shows European Astronauts Christer Fuglesang, Thomas Reiter and Frank De Winne wearing the European Crew Personal Dosimeter (EuCPD).

To solve the problem of dose determination inside organs the MATROSHKA project investigates the depth dose distribution inside an anthropomorphous phantom inside and outside the International Space Station and considers in its scientific program physical and biomedical

研究目標

有人ロケットは簡単に何度でも打ち上げることが出来るわけでは無いので、打ち上げられた飛行士の飛行期間が長期化することはどうしても避けられない状況です。したがって、有人宇宙飛行中の放射線安全性を確保することは、宇宙飛行士を生物医学的に守る上で最重要課題の一つとなっています。同時に、乗組員の作業能力を確保するためには高い安全性を保障することも必要となります。従来からの取り組みを続けることはもはや意味がありません。放射線による癌のリスクを評価するためには実効線量が適していることから、国際放射線防護委員会(ICRP)の勧告による実効線量(E)をできるだけ正確に決定することが必要となっています。

リスクに関係する量としての実効線量は、人体内の種々の臓器における線量測定を基礎として決定されます。現在での宇宙放射線防護システムでは、各々の宇宙飛行士に個人線量計が渡されるだけです。個人検出器で測定できるのは、宇宙飛行士の皮膚表面線量のみであり、体内の線量を測定することはできません。図1は、欧州乗組員用個人線量計(EuCPD)を装着した欧州宇宙飛行士Christer Fuglesang, Thomas Reiter、およびFrank De Winneを紹介しています。

臓器線量を測定する目的で、MATROSHKAプロジェクトでは宇宙ステーションの内外に人間型ファントムを置き、ファントム内の深部線量分布を測定し、科学的に裏付けられたプログラムを用いて物理的および生物医学的影響を検討しています。宇宙実験で広く採用されている人体モデルを応用し、ファ

aspects. It applies a human body model generally accepted for space experiments, which is designed to measure the dose distributions in critical organs taking into account mass distribution anisotropy of both the phantom itself and its shielding, and thereby allowing to determine the effective dose.

The main objective of the MATROSHKA experiment is to determine the empirical relations between measurable absorbed doses and the required tissue absorbed doses in a realistic human phantom exposed to the radiation environment in and outside the ISS. Once the ratios for the tissue absorbed doses and surface absorbed doses are known for a given radiation field around the human body, these values may be used in future exposures to determine the required tissue absorbed doses from measurements of surface absorbed doses, only. Using these results it will also be possible to derive the effective dose values for astronauts by using the readings of their personal dosimeter systems.

History of Phantom Experiments

An essential parameter for the assessment of radiation risk on humans in space is the determination of the organ dose. Measurements inside tissue-equivalent phantoms are therefore essential in order to solve this complex task and to obtain a better knowledge of the dose distribution inside the human body. Only three space experiments dealt with the determination of the depth dose profile inside tissue-equivalent phantoms. They contained measurements inside a phantom head, and an Alderson phantom upper torso, applying a combination of various active and passive radiation detectors systems. These experiments were performed on space shuttle flights, resulting in an exposure time limited by the timeframe of the space shuttle. In late 2001 during ISS expedition 2 an Alderson phantom torso (Nickname "FRED") was also flown inside the US Lab module Human Research Facility (HRF) onboard the International Space Station. In addition Russian scientists simplified the phantom to a spherical water filled phantom, which was first exposed still on Space Station MIR and its

ントム自体と遮蔽体の質量分布異方性を考慮しつつ、重要臓器内の線量分布を計測することによって実効線量を決定します。

MATROSHKA 実験の主な目標は、人体そっくりなファントムをISS内外の放射線環境に曝露し、吸収線量の測定値と組織吸収線量との経験的關係を決定することです。人体を取り巻く放射線環境の条件に応じて、組織吸収線量と体表面吸収線量の比を知ることができれば、それらの値を将来の曝露に適用することが出来ます。即ち、体表面吸収線量のみを測定すれば組織吸収線量を計算で求めることができます。これらの結果が有用であれば、個人線量計システムの計測値を用いるだけで宇宙飛行士に対する実効線量値を導き出すことが可能になります。

ファントム実験の歴史

人体への宇宙放射線リスクの評価に不可欠な条件の一つは、臓器線量を決定することです。この複雑な課題を解決し、人体内の線量分布をより正確に解明するには、組織等価ファントムを用いた測定が不可欠となります。組織等価ファントムで深部線量分布を測定した宇宙実験は3回しか行われていません。ファントム頭部内とAldersonファントム(訳者注: Mathew Aldersonが社長であるRSD社が開発した'呼吸する人体模型'のこと。)の上半身の内部で、吸収線量測定および照射線量測定のための様々な検出器を組み合わせたシステムで放射線測定が行われました。これらの実験はスペースシャトルの飛行中に実施されたので、当然のことながら測定時間はスペースシャトルの飛行時間内という制限がありました。2001年末のISS第2次長期滞在では、国際宇宙ステーションに設置された米国実験モジュールの人体研究施設(HRF)にAldersonファントム胴体(愛称"Fred")が搭載されました。さらにロシアの科学者らはファントムを単純化することを試み、水を満たしただけの球体ファントムを作り、宇宙ステーションMIRに初めて搭載しました。その後継である組織等価球体ファントムは、現在、ISS内のロシア区画域で放射線測定を続けています(表1を参照)。

Table 1: Phantom experiments in space

表1:宇宙空間でのファントム実験

Experiment	References	Date	Location
Phantom Head	Konradi 1992; Benton 1990	1989 - 1990	Space Shuttle
Spherical Phantom	Berger 2001	1997 - 1999	MIR
Anthropomorphic Phantom	Yasuda 2000, 2002; 2009; Badhwar 2002; Cucinotta 2008	1998	Space Shuttle
Anthropomorphic Phantom	Semones 2002; Yasuda 2009, Cucinotta 2008	2001	ISS
Spherical Phantom MATROSHKA-R	Shurshakov 2008; Machrafi 2009; Jadrnicková 2009; Sihver 2009; Semkova 2010; Hallil 2010	2004 -	ISS
Anthropomorphic Phantom MATROSHKA	Reitz 2006, 2009; Zhou 2010	2004 -	ISS

successor – a tissue equivalent spherical phantom – is currently measuring the radiation load in the Russian segment of the ISS (see Table 1).

MATROSHKA is used for the first time for measurements of the radiation distribution inside a human phantom under EVA conditions and thereafter – including the just started exposure in the Japanese Experiment Module (JEM) – for another three inside measurements.

The ESA-MATROSHKA Facility

MATROSHKA is an ESA-Multi-User facility developed for studies of the depth dose distribution occurring in astronauts exposed to cosmic radiation during an EVA (Extra Vehicular Activity). The MATROSHKA facility basically hosts a human upper phantom torso. At the site of the organs of interest, spaces are provided at the surface and in different depths inside the phantom in which active and passive dosimeter packages are accommodated. Thermoluminescence detectors (TLDs), plastic nuclear track detectors (PNTD) with and without converter foils, a silicon detector telescope, plastic scintillators and a tissue equivalent proportional counter build up the instrument suite. The phantom is mounted to an aluminum structure (Base Structure), which provides space for experiment and facility electronics and is enveloped by a carbon fiber structure (Container). Container and Base Structure form a closed, pressurized volume of 1.05 atm for the phantom and therefore also protect the phantom material against the space environment factors like ultraviolet radiation and vacuum. The

MATROSHKA は、船外活動条件における放射線分布の測定に初めて使用され、その後も前述の日本の実験モジュール (JEM) 内での測定を含めて、3回の疑似体内放射線測定に使用されています。

欧州宇宙機関 (ESA) が設計したMATROSHKA設備

MATROSHKA は、船外活動中に宇宙線に曝される宇宙飛行士の体内での深部線量分布を研究するための ESA- マルチユーザ設備です。MATROSHKA 設備の基本は、人の上半身を模したファントム胴体です。測定対象臓器の部位には、体表とファントム内部の様々な深さにスペースが設けられ、吸収線量および照射線量を測定する様々な線量計のパッケージが納められています。計測器一揃いの内容は、熱蛍光線量計 (TLD)、コンバータフォイル搭載・非搭載のプラスチック個体飛跡検出器 (PNTD)、シリコンテレスコープ検出器、プラスチックシンチレータ、および組織等価比例計数管となっています。ファントムを取り付けるアルミニウム製構造体 (基盤構造) は、実験用と設備用の電子回路を納めるスペースを持ち、全体が炭素繊維から成る容器に封入されています。容器と基盤構造は、ファントムのまわりに 1.05 気圧の加圧閉鎖空間を作り、紫外線放射や真空などの宇宙環境要因からファントムの素材を保護する設計になっています。炭素繊維製容器の遮蔽厚さは EVA 用宇宙服と同等の 0.5 g/cm² となっています。設備の重さは 68 kg あり、円柱の大きさは直径 600 mm、高さ 1100 mm となっています。MATROSHKA は、ロシアサービスモジュール (RSM) 内で実験を切り替えるための分解・組み立て作業ができるようにも設計されています。



Fig. 2: The MATROSHKA phantom from left to right: <A> anthropomorphic upper torso equipped with and active detector systems, torso with poncho and hood equipped with passive detector systems for skin dose measurements, <C> carbon fibre container to simulate the astronaut's space suit, <D> facility close to launch equipped with multi layer insulation (MLI) for thermal protection

図2: MATROSHKAファントム。左から右へ:<A>照射線量検出器システムを備えた上半身人体模型(ファントム)。<皮膚線量測定用に吸収線量検出器システムを備えたポンチョとフードを装着した上半身ファントム。<C>炭素繊維で出来たファントム用宇宙服。<D>高温から保護するための多層断熱剤(MLI)で覆われた、打ち上げ直前の人体模型。

carbon fiber container provides shielding thickness of ~0.5 g/cm² which is comparable to the EVA suit. The facility has a mass of 68 kg and occupies a cylindrical volume of 600 mm in diameter and a height of 1100 mm. MATROSHKA is designed to allow disassembly/assembly operations to exchange experiments inside the Russian Service Module (RSM).

Besides providing room for passive and active experiment packages (detectors), MATROSHKA has the capability for housekeeping (H/K) data acquisition (experiment / facility status, temperature and pressure) and experiment data acquisition. H/K and experiment data are temporarily stored and then transferred to the Russian onboard data management system. Temperature, pressure and the main status data are delivered as service telemetry continuously to the Payload Data Control Server (for facility status monitoring from the Mission Control Center- Moscow).

The phantom inside MATROSHKA is an anthropomorphic upper torso made of tissue equivalent polyurethane which comprises a human skeleton (RANDO®, The Phantom Laboratory, Salem, NY, USA)(see Figure 2 A-D). It is cut into 33 slices, each 25 mm in thickness.

carbon fiber container provides shielding thickness of ~0.5 g/cm² which is comparable to the EVA suit. The facility has a mass of 68 kg and occupies a cylindrical volume of 600 mm in diameter and a height of 1100 mm. MATROSHKA is designed to allow disassembly/assembly operations to exchange experiments inside the Russian Service Module (RSM).

MATROSHKA は、吸収線量および照射線量を測定するための検出器パッケージを収容するだけでなく、ハウスキーピング (H/K) (実験 / 施設状態、温度、圧力) データ収集と実験データ収集の機能も備えています。H/K および実験データは、一時的に蓄積された後、ロシアの船内データ管理システムに転送されます。(モスクワのミッション管制センターからの設備状態監視のため) 温度、圧力等の主な状態を知らせるデータは保守点検遠隔測定法として連続的にペイロードデータ制御サーバ (PDCS) へ送信されます。

MATROSHKA 内のファントムは人間の上半身に似せていて、組織と等価のポリウレタンで作られ、人の骨格を備えています (RANDO®, The Phantom Laboratory, 米国ニューヨーク州 Salem) (図 2A-D を参照)。

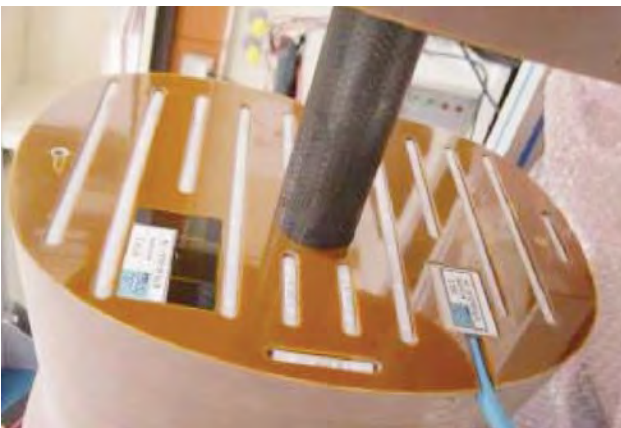


Fig. 3A: View of the head (left) and lower part of the torso (right) of MATROSHKA with the integrated passive and active radiation detectors. Passive detectors are integrated in polyethylene tubes and in the "organ dose" packages. The sensor for the active Silicon-Scintillator Device (SSD) is shown with the blue cable connecting to the base structure. The white cable connects to a temperature sensor in the head of the phantom. The pictures were taken during detector integration at DLR prior to the launch of the facility.

図3A:放射線の吸収線量検出器および照射線量検出器を組み込まれたMATROSHKAの頭部(左)と胴体下部(右)。吸収線量計はポリエチレンチューブ内に組み込まれ、「臓器線量」パッケージに納められている。照射線量測定のためのシリコンシンチレータデバイス(SSD)センサーは、青いケーブルで基盤構造部に結合されている。白いケーブルは、ファントム頭部の温度センサに接続されている。写真は、設備の打ち上げに先立ち、DLRでの検出器組み込みの間に撮影された。

The phantom torso (see Figures 3 A and 3 B) is equipped with 4,800 TLDs distributed in 354 polyethylene tubes in the 33 slices, enabling determination of the absorbed dose and depth-dose distribution at over 1600 measurement points in a 2.5 cm x/y/z grid.

Combinations of TLDs and plastic nuclear track detectors assembled in polyethylene boxes (60 × 40 × 25mm) are placed at selected organ locations (eye, lung, stomach, kidney and intestine) as well as in a NOMEX® travel jacket ("Poncho"). For the determination of the skin dose, detectors are sewn into polyethylene strips directly on the surface; measuring thereby average dose at a depth of 0.6 mm. Seven active radiation detectors monitored the instantaneous dose rate. Five scintillation detectors (SSD) were installed at the positions of the above mentioned organs to monitor the interior heavy ion and neutron component. A silicon telescope (DOSTEL) on top of the phantom head and a tissue equivalent proportional counter (TEPC) in front of the torso monitored its ambient exposure rate. For comparison with dose rates inside the ISS, additional detector packages were stored at several reference locations. The MATROSHKA facility was launched in January 2004 with a Russian Progress cargo supply spacecraft from the spaceport of Baikonur and mounted in a fixed orientation outside the Zvezda module on February 26th, 2004 (see Figure 4).



ファントム胴体(図3A、3Bを参照)には、354本のポリエチレン管に入った4,800個のTLDが33枚のスライスに配置されています。これにより、X軸Y軸Z軸で2.5 cm間隔の格子をなす1600以上の測定点で、吸収線量と深部線量分布を測定することができます。

ポリエチレン製の箱(60 × 40 × 25 mm)に組み込まれたTLDとPNTDの複合体が主要臓器(眼球、肺、胃、腎臓、腸)の位置、ならびにNOMEX®トラベルジャケット(「ポンチョ」)内に置かれています。皮膚線量の測定には、ポリエチレン製の帯に検出器を縫い込んだものを体表にじかに設置し、これにより深さ0.6 mmでの平均線量を測定します。7個の照射線量検出器を使って瞬間線量率をモニターしました。内部の重イオンおよび中性子成分をモニターするために、上記の臓器内に5個のシンチレーション検出器(SSD)を設置してあります。ファントム頭部上方のシリコンテレスコープ(DOSTEL)と胴体前方の組織等価比例計数管(TEPC)により、周辺被曝率をモニターしました。ISS内の線量率と比較するため、数カ所の対照部位に追加の検出器パッケージが取り付けられました。MATROSHKA設備は、2004年1月に、ロシアのプログレス補給船によってバイコヌール宇宙基地から打ち上げられ、2004年2月26日にZvezdaモジュール外部〔記者注：Wikipediaによると、Zvezda(ズヴェズダ)はロシア語で星を意味する。ISSを構成するモジュールの1つで、ロシア区域の構造的・機能的な中心となっている〕に向きを固定して装着されました(図4を参照)。

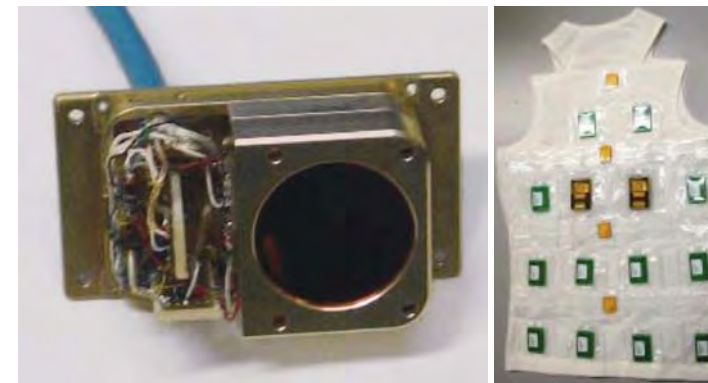


Fig. 3B: DOSTEL sensor head which is mounted on the head of the phantom (left). Phantom Poncho which is equipped with TLDs sewn in plastic stripes and neutron dosimeters (right). The pictures were taken during detector integration at DLR prior to the launch of the facility.

図3B:ファントムの頭部に搭載されるDOSTELセンサーヘッド(左)。樹脂製ストライプに縫い付けられたTLDと中性子線量計を備えたファントムポンチョ(右)。写真は、設備の打ち上げに先立ち、DLRでの検出器組み込みの間に撮影された。

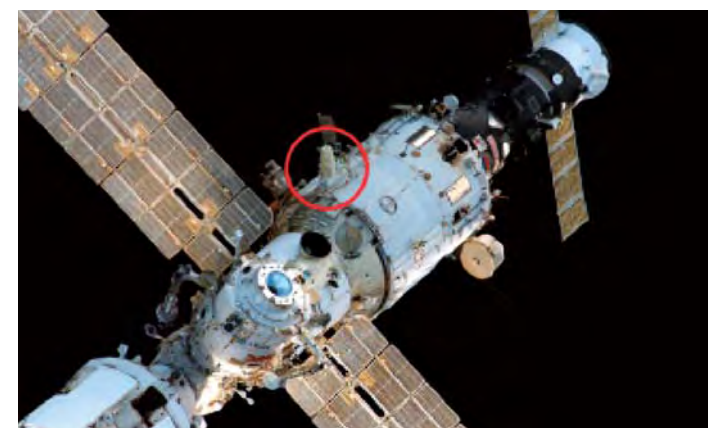


Fig. 4: The MATROSHKA facility mounted outside the Zvezda Module on the ISS. The facility (encircled) was mounted outside the Zvezda Module on February 26, 2004 by Expedition 8 crew Alexander Kaleri and Michael Foale. It stayed outside for 539 days till August 18, 2005 and was brought back by Expedition 11 crew Sergei Krikalev and John Phillips. (Picture courtesy of NASA)

図4:ISS Zvezdaモジュールの外側に取り付けられたMATROSHKA設備。MATROSHKA設備(赤円内)は、2004年2月26日に第8次長期滞在の乗組員Alexander KaleriとMichael Foaleにより、Zvezdaモジュールの外側に取り付けられた。2005年8月18日まで539日にわたって船外に留まり、第11次長期滞在の乗組員Sergei KrikalevとJohn Phillipsによって回収された。(NASA提供写真)

Selected Results of the MATROSHKA Outside Exposure (MTR 1)

For the determination of the radiation exposure - and thereby the assessment of the effective dose - of an astronaut the sum of all organ dose equivalents is needed. One way to determine organ doses is the use of a combination of TLDs and plastic nuclear track detector- in this case polyallyl diglycol carbonate with trade name CR-39. From the TLDs the absorbed dose of sparsely ionizing particles up to an energy deposit of 10 keV/μm is calculated, whereas the contribution of the densely ionizing component (above 10 keV/μm) is obtained from energy deposit (LET) spectra measured in the CR39 detectors.

Different groups contribute to the overall results, but due to the intense calibration activities the received results agree well among each other. The depth dose distribution measured with TLDs is shown in Figure 5 A. Compared to the first measurement point at 8 mm depth in the phantom the dose rate decreases by a factor of about 2 at the innermost organs. The significantly higher rates

MATROSHKA船外曝露(MTR1)の主な結果

宇宙飛行士の放射線被ばく量を測定し、それによって実効線量を評価するためには、すべての臓器線量当量の合計を求めることが必要です。臓器線量を測定する方法の一つは、TLDとPNTDの組み合わせを使用することです。今回は、商品名CR-39というポリアリルジグリコールカーボネートを使用しました。TLDで、エネルギー付与10 keV/μm以下の低密度電離粒子の吸収線量が計算されます。高密度成分(10 keV/μmより大)の寄与は、CR39検出器で測定されるエネルギー付与(LET)スペクトルから得られます。

複数の研究グループから結果が得られたので、それらの結果を徹底的に校正することにより、各グループから得られた結果は互いによく一致していることがわかりました。TLDで測定された深部線量分布を図5Aに示します。ファントム内の深さ8 mmに設けた第1測定点に比べて、最も深い臓器の線量率は約1/2に低下していました。頭部、頸部、肩の領域での線量率が有意に高かったのは、身体の自己遮蔽効果が小さ

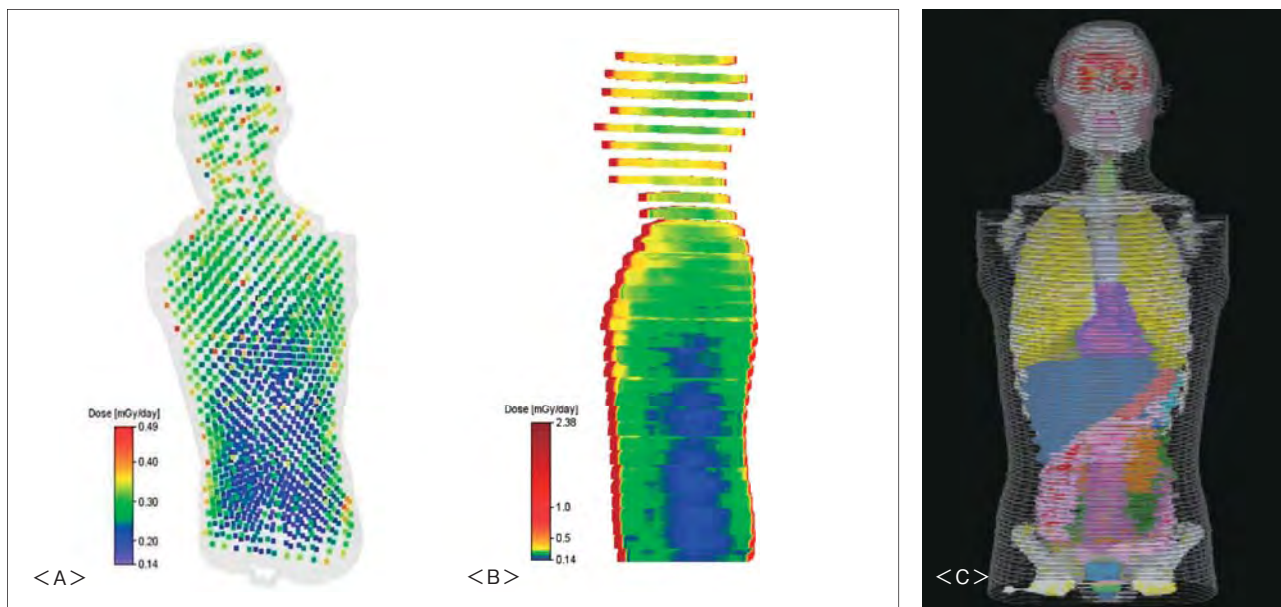


Fig. 5: <A> depth dose distribution of absorbed doses measured with TLDs inside the human phantom; Inclusion of the absorbed doses measured with the Poncho detectors; <C> Location of organs based on the Zupal phantom.

図5: <A>人体ファントム内部でTLDにより測定された吸収線量の深部線量分布。ポンチョに縫い付けられた検出器によって測定された吸収線量分布。<C>Zupalファントムでの臓器の位置。

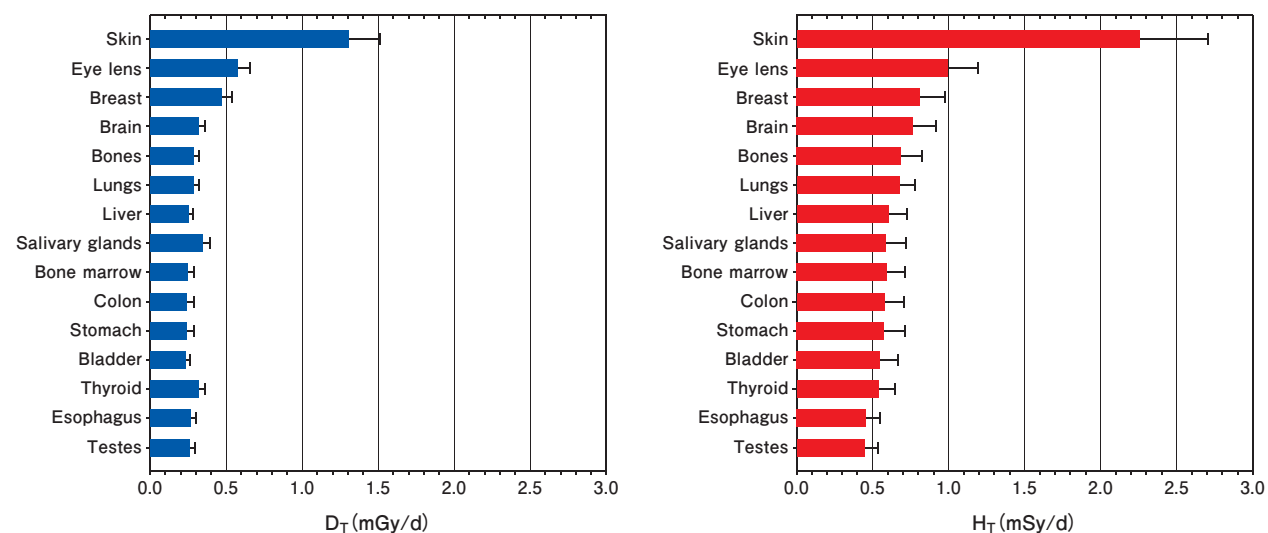


Fig. 6: Calculated Organ absorbed doses (left) and organ dose equivalents (right)
図6: 計算から求めた臓器吸収線量(左)と臓器線量当量。(右)

in the head, neck and shoulder region reflects the smaller self shielding of the body. The minimum at the bottom of the torso is also due to the shielding of the ISS.

The depth dose distribution of dose rates including the skin measurement highlight the very steep decline within the first 8 mm by a factor of about ten shown in Figure 5B. From this depth-dose distribution, an average organ dose rate was determined for each critical organ as the average of the dose rates in those volume elements which were assigned to it in a Voxel model. Figure 5C shows

いことを反映していると思われます。胴体底部が最小であったのは、ISSからの遮蔽効果によるものです。

皮膚での測定を含む深部線量率分布を観ると、図5Bに示すように、線量率は深度8mmで約1/10までに急激に低下します。この深部線量分布から、Voxelモデルで各主要臓器に割り当てた平均線量率を計算し、平均臓器線量率としました。図5Cに、コンピュータ断層画像(CT)スライスから得られたMATROSHKAのVoxel画像に、Zupalファントムの臓器をマッピングし、縮尺したものを示します。計



Fig. 7: MTR 1 exposure outside the Service Module (2004-2005); MTR2A exposure inside the PIRS Module (2006) and MTR2B exposure inside the Service Module (2007 - 2009)

図7: サービスモジュール外部でのMTR 1の宇宙線曝露(2004~2005年)、PIRSモジュール内部でのMTR2Aの宇宙線曝露(2006年)、およびサービスモジュール内部でのMTR2Bの宇宙線曝露(2007~2009年)。



Fig. 8: Removal of the Poncho in 2005 by Sergei Krikalev and John Philips (left) and removal of the detectors from inside the phantom by lifting up the MATROSHKA slices by Yuri Lonchakov in March 2009. (right)

図8: 2005年にSergei KrikalevとJohn Philipsがポンチョを取り外しているところ(左)と、2009年3月にYuri LonchakovがMATROSHKAスライスを持ち上げて、ファントム内部から検出器を取り外しているところ。(右)

the organs of the Zupal phantom mapped and scaled into the Voxel representation of MATROSHKA obtained from the computer tomography (CT) slides. The calculated skin dose rate represents an average of the outermost 3 mm. With about 1 mGy/d it is by far the highest, followed by the dose rate in the eye. With the exception of the breast and the salivary glands, the dose rates for the other organs are in the range from 0.2 to 0.3 mGy/d (see Figure 6).

The daily dose equivalent rate H_{Total} based on the combination of TLD measurements and CR 39 data is given in Figure 6. The values for the

算された皮膚線量率は、最外層3mmの平均を表しています。これまでの最高値は約1mGy/dであり、眼球での線量率がそれに次いでいます。胸部と唾液腺を例外として、他の臓器の線量率は、0.2~0.3mGy/dの範囲内でした(図6を参照)。

TLD測定値とCR39データの組み合わせに基づく1日線量当量率 H_{Total} を図6に示す。皮膚での値は、皮膚の厚さを3mmとして計算されたポンチョの測



Fig. 9: Integration of the MTR detector set for the fourth MTR exposure phase in the Japanese Experiment Module (left: Alexander Skvortsov and Mikhail Kornienko, right Alexander Skvortsov and Soichi Noguchi)

図9: 日本実験モジュールでの第4回MTR曝露計画に向けたMTR検出器セットの組み込み(左: Alexander SkvortsovとMikhail Kornienko、右: Alexander Skvortsovと野口聡一)。



Fig. 10: MATROSHKA mounted in the rack position inside JEM (04. May 2010)

図10: JEM内のラック位置に取り付けられたMATROSHKA (2010年5月4日)。

skin represent measurements for the Poncho which is calculated for a skin depth of 3 mm. Relative precisions for organ dose values range between 4 and 8 % and for $\langle Q_T \rangle$ between 9 and 12 %.

The effective dose as sum of all organ doses weighted with tissue weighting factors defined by ICRP approaches the value of 0.59 ± 0.04 mSv/d. Comparing the MATROSHKA “personal” dosimeters result with this value, a personal dosimeter of an astronaut would show a factor of 2.1 of this exposure, which is a quite strong overestimate. For more results see Reitz, 2006, 2009; Zhou, 2010.

定値を表しています。臓器線量値の相対的精度は、4 ~ 8%の範囲であり、 $\langle Q_T \rangle$ については9 ~ 12%の範囲でした。

ICRPの組織加重係数で重みを付け、すべての臓器線量を合計した実効線量は、 0.59 ± 0.04 mSv/dに近い値となります。MATROSHKAの「個人」線量計の結果をこの値と比較すると、宇宙飛行士の個人線量計は2.1倍もの大幅な過剰評価をしていることがわかりました。さらに詳しい結果については、Reitz, 2006, 2009; Zhou, 2010を参照してください。

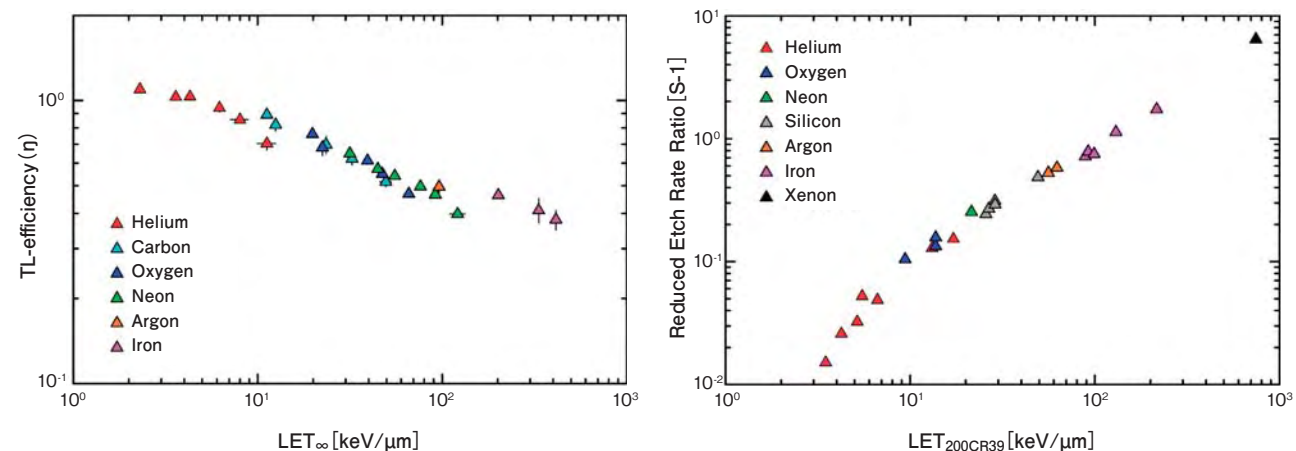


Fig. 11: <Left> Thermoluminescence detector response to ions and energies encountered in the space radiation environment (Data from Berger, 2008) <Right> Calibration function for ions and energies encountered in the space radiation environment for CR 39 nuclear track detector material (Data from Zhou, 2008).

図11: <左>宇宙放射線環境でのイオンとエネルギーに対する熱ルミネセンス検出器の反応(Berger, 2008からのデータ)。<右>CR 39原子核飛跡検出器の材質に関する、宇宙放射線環境でのイオンとエネルギーの校正関数(Zhou, 2008からのデータ)。

MATROSHKA - Operations onboard the ISS

Up to now three experiment phases have been performed with the MATROSHKA facility out - and inside the ISS (Figure 7). The fourth exposure phase - inside KIBO - just started on the 04. May 2010 and will last until April 2011.

Inside the module the container of MATROSHKA Facility needs to be removed, an extension rod on top of the phantom needs to be mounted to allow the lifting of the phantom slices in order to remove the passive detector packages. This is illustrated in Figure 8.

Figure 9 shows the integration of the passive detectors inside the MATROSHKA torso for the fourth exposure phase in the Japanese KIBO module. The integration was performed on the 04th May 2010. Figure 10 shows the final exposure location for the MATROSHKA facility inside KIBO.

Ground Segment

Calibration and of TLDs and CR-39 detectors as well as for the active radiation detectors applied within the MATROSHKA experiment were performed at several proton and heavy ion accelerators like Loma Linda, NASA Space Radiation Laboratory (NSRL) at the Brookhaven National Laboratory (BNL), Brookaven, USA and the Heavy Ion Medical Accelerator, HIMAC, at

MATROSHKA -ISSでの運用

MATROSHKA 実験は、ISS 船外と船内で3期にわたり実施されました(図7)。「希望」内での第4期の実験は、2010年5月4日に開始されたばかりで、2011年4月まで継続されます。

モジュール内では、MATROSHKA 設備の容器を取り外し、ファントムのスライスを上にはずらして吸収線量検出器パッケージを取り出すため、ファントム上部に延長ロッドを取り付ける必要があります。この様子を図8に示します。

図9に、日本の「希望」モジュールでの第4期曝露実験に向けて、MATROSHKA 胴体の内部に吸収線量検出器を組み込んでいる様子を示します。組み込みは2010年5月4日に実施されました。図10に、「希望」内部での最終的な MATROSHKA 設備の曝露位置を示します。

地上作業

MATROSHKA 実験で用いられる TLD および CR-39 検出器ならびに放射線照射線量検出器の校正は、日本の放射線医学総合研究所(NIRS)を本拠地とする「宇宙線とNIRS重イオン線との相互比較実験(ICCHIBAN)プログラム」の一環として、Loma Linda、米国ブルックヘブン国立研究所(BNL)にあるNASA宇宙放射線研究所(NSRL)、千葉の放射線医学総合研究所(NIRS)にある重粒子線がん治療装置



Fig.12:<Left> Phantom head equipped with TLDs in the Biology Room at NIRS;
<right> TLD and CR-39 detectors in "Eye organ dose box" in Slice #3 of the phantom

図12:<左>放医研・生物照射室でTLDを取り付けたファントム頭部。<右>ファントムのスライス#3「眼球臓器線量ボックス」内のTLDとCR-39検出器。

the National Institute for Radiological Sciences (NIRS), Chiba Japan as part of the Intercomparison for Cosmic-rays with Heavy Ion Beams At NIRS (ICCHIBAN) Program which has its home base at the National Institute for Radiological Sciences (NIRS) in Japan (Uchihori, 2004; 2008).

The establishment of the TLD response functions $\eta(L)$ for the different TLD materials employed and the determination of the LET calibration functions for the CR-39 plastic detectors were an essential part of this joint international inter-calibration campaigns.

For one of the most frequently used TLD materials, (LiF:Mg,Ti, Harshaw TLD 700) the dependence of the efficiency $\eta(L)$ on the ions' LET is shown in figure 11. As is known theoretically (Waligorski, 1980; Horowitz, 1980) and reflected in these data, $\eta(L)$ is no unique function of the LET. For practical purposes, however, a single fit function can be established which yields the TLD response in an acceptable approximation. More experimental and theoretical details can be found in (Yasuda, 2006; Uchihori, 2004; 2008; Bilski, 2006; Berger, 2008).

The calibration function for the CR-39 plastic detectors has been established for representative ions and energies in the same accelerators exposures. Figure 11 (right part) displays the dependence of the reduced etch rate ratio, $s-1$, on the charged particles' restricted linear energy

HIMAC などの陽子および重粒子加速器で実施されました (Uchihori, 2004; 2008)。

使用した種々の TLD 材料における TLD 応答関数 $\eta(L)$ の確立、ならびに CR-39 プラスチック検出器の LET 校正関数の決定は、本国際共同相互校正事業の重要な作業でした。

最も頻繁に使用されている TLD 材料の一種 (LiF : Mg,Ti, Harshaw TLD 700) についてのイオン LET と効率 $\eta(L)$ との関係を図 11 に示します。既に理論的に証明されてもいるし (Waligorski, 1980 ; Horowitz, 1980)、図 11 にも示されているように、 $\eta(L)$ は LET のみで一次的に定まる関数ではありません。しかし実用上は、十分な近似精度で TLD 応答を算出するための簡単な関数を定めることができます。実験および理論の詳細については、Yasuda, 2006 ; Uchihori, 2004 ; 2008 ; Bilski, 2006 ; Berger, 2008 を参照。

代表的なイオンとエネルギーについて、同一の加速器曝露における CR-39 プラスチック検出器の校正関数が確立されました。図 11 (右の部分) に、低下したエッチ速度比 $s-1$ が、荷電粒子の限定線エネルギー付与 LET_{Δ} (限定エネルギー損失量 REL_{Δ} とも呼ばれる) に依存している関係を示します。熱ルミネセンス効率

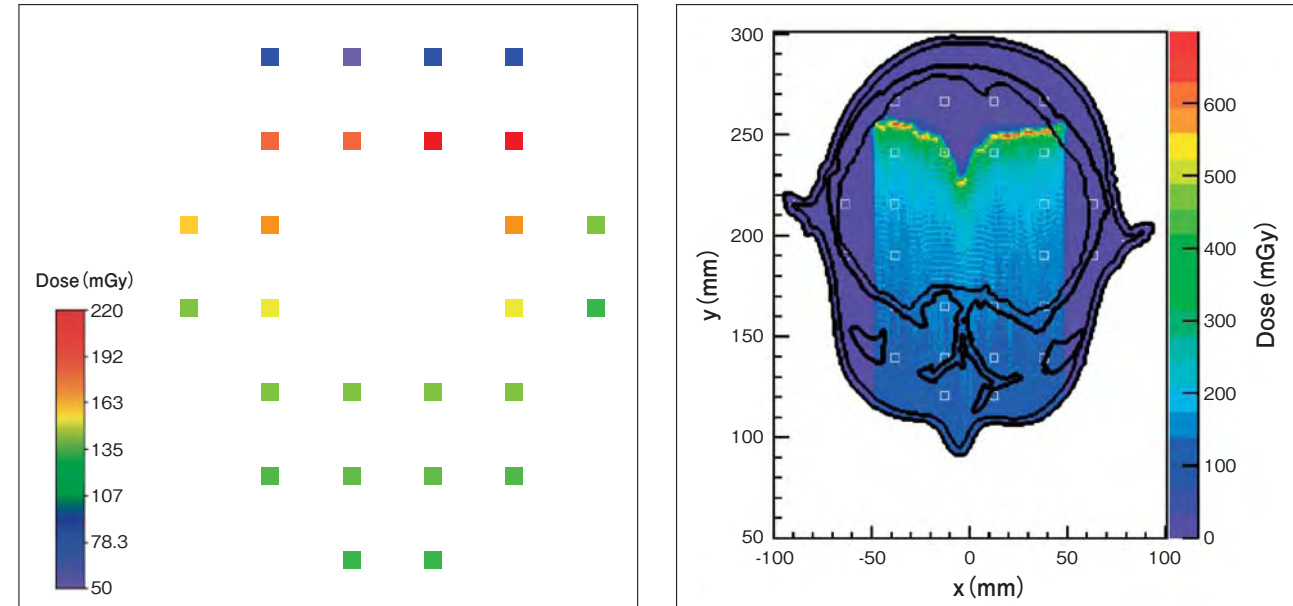


Fig.13:<left>2D dose distribution (TLD 700 150 MeV/n Helium) (Nominal dose at incidence : 120 mGy);
<right>2D dose distribution calculated with GEANT4 (white rectangles show the TL- detector position).

図13:<左>2次元線量分布(TLD 700 150 MeV/nヘリウム) (定格入射線量120 mGy)。
<右>GEANT4で計算された2次元線量分布(白い長方形はTL検出器の位置を示す)。

transfer LET_{Δ} (which also is denoted as restricted energy loss, REL_{Δ}). As for the thermoluminescence efficiency, $\eta(L)$, the dependence of the reduced etch rate ratio is not a unique function of LET. If instead of the unrestricted linear energy transfer LET_{∞} ($\Delta = \infty$) only the linear energy is taken into account, which is transferred by secondary electrons with a kinetic energy $\epsilon \leq \Delta$, the dependence of $s-1$ on this restricted linear energy transfer approaches a single function if Δ is chosen appropriately. A value of $\Delta = 200$ eV has turned out to be such a suitable value for the CR 39 material. Further details, including the conversion of LET_{200} into LET_{∞} can be found in (Zhou, 2007; Zhou, 2008).

In the frame of the FP7 HAMLET project a dedicated HIMAC Research Project "Space Radiation Dosimetry-Ground Based Verification of the MATROSHKA Facility (20P- 240)" is devoted to the Ground Based Studies using the "twin" of the anthropomorphic phantom applied onboard the ISS. Figure 12 shows the phantom head equipped with thermoluminescence and nuclear track etch detectors positioned in the Biology Room at HIMAC, NIRS, Japan. First results of the measured 2D depth dose distribution after irradiation with 150 MeV/n Helium ions at NIRS are given in Figure 13 (left part). The right part of Figure 14 shows the GEANT 4

$\eta(L)$ に関しては、低下したエッチ速度比は LET の特異的関数とはなりません。非限定線エネルギー付与 LET_{∞} ($\Delta = \infty$) に代えて、運動エネルギー $\epsilon \leq \Delta$ の二次電子によって付与される線エネルギーのみを考えに入れた場合、 Δ を適切に選ぶと、この限定線エネルギー付与への $s-1$ の依存関係は単一の関数に近づきます。CR 39 の材料については、 $\Delta = 200$ eV という値が、そのような適切な値であることが判明しました。LET₂₀₀ から LET_∞ への変換などを含めて、さらに詳しくは Zhou, 2007 ; Zhou, 2008 を参照してください。

FP7 HAMLET プロジェクトの枠組み内では、ISS 上の人型ファントムと同一の双子ファントムを用いた地上研究のために、HIMAC 研究プロジェクト「宇宙線線量測定 - MATROSHKA 設備の地上での検証 (20P-240)」が実施されています。図 12 に示すように、熱ルミネセンスおよび核飛跡検出器を装着したファントム頭部が、日本の NIRS の HIMAC 生物照射室に置かれています。NIRS で 150 MeV/n のヘリウムイオンを照射した後に測定された 2 次元深度線量分布について得られた最初の結果を図 13 (左の部分) に示します。図 14 の右の部分には、地上での MATROSHKA ファントムの Voxel モデルに基づく、この照射の GEANT 4 シミュレーションを示します。

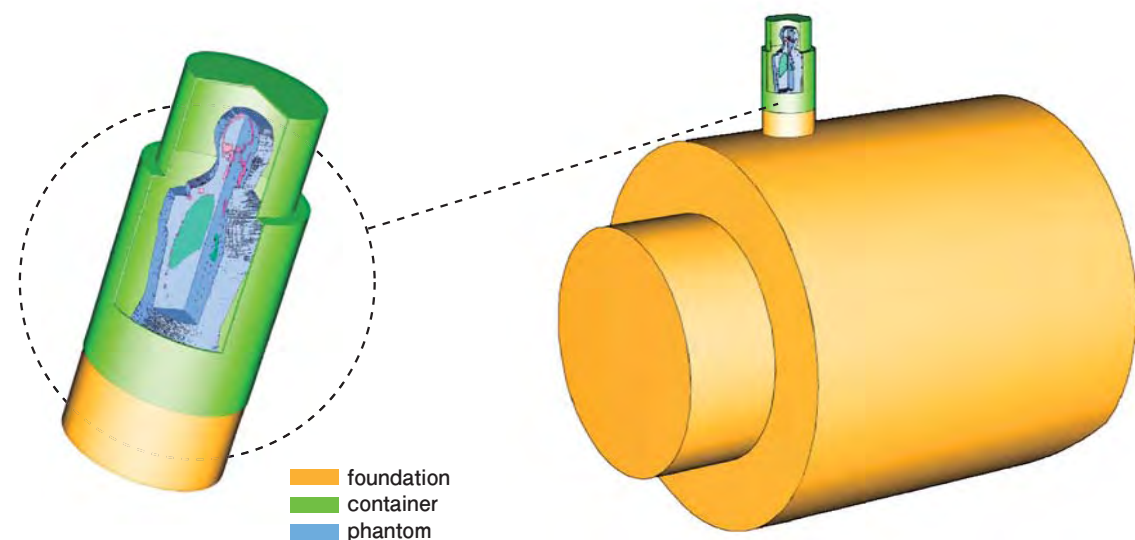


Fig. 14: Simulated geometry of the phantom, container and foundation (a) and the simplify ISS geometry with MTR facility.
 図14: MTR設備(ファントム、容器、基盤)の模式的形状(a)およびMTR設備を取り付けたISSの形状。

simulation of this irradiation based on the Voxel Model of the MATROSHKA ground based phantom.

The MATROSHKA project uses the phantom also for depth dose studies using detector and kidney cells in the frame of the ESA IBER (Investigations into Biological Effects of Radiation) program (Durante, 2007). The IBER program is an European effort to contribute to an improved understanding of the radiation risk of cancer and also non-cancer effects. It recognizes that radiation is besides physiology and microgravity one of the limiting factors for explorative missions. An ESA topical team was build up chaired by Marco Durante, GSI, Germany, to advice ESA in this topic. It should be stressed that the problem of radiation exposure in interplanetary missions, which represents a major operational risk for acute radiation syndrome and limitation in mission duration, can only be solved with a large accelerator-based research program. In a second MATROSHKA phantom exposure the impact of a solar particle event simulated at the NSRL in Brookhaven is investigated. In this experiment blood cells were exposed together with detector systems to visualize the depth dose effect in a human body and benchmark in addition radiation transport calculations. Ground experiments are an essential part of the MATROSHKA program and will be continued in the future.

MATROSHKA プロジェクトでは、ESA IBER (放射線の生物学的影響の研究)プログラムの枠組み内で、検出器と腎臓細胞を用いた深部線量の研究にもファントムを使用しました (Durante, 2007)。IBER プログラムとは、癌と癌以外の疾患に対する放射線リスクをより良く解明するための欧州での研究活動です。ここでは放射線が、生理機能と微小重力に加えて、探査ミッションを制限する要因の一つとして認識されています。この話題について ESA に助言を与えるため、ドイツ GSI の Marco Durante を長とする ESA の専門チームが設置されました。惑星間飛行での放射線被曝の問題は、航行中に急性放射線症候群の重大なリスクをもたらす、飛行期間を制限する要因ともなります。これらの問題を解決するためには、大規模な加速器による研究プログラムを実施しなければならないことを強調したいと思います。第2回の MATROSHKA ファントム曝露では、ブルックヘブン国立研究所の NSRL でのシミュレーションを使って太陽粒子事象の影響を研究しました。この実験では、検出器システムと一緒に血液細胞を被曝させ、人体内の深部線量作用を画像化するとともに、放射線伝達計算のベンチマークを決定しました。地上実験は MATROSHKA プログラムの重要部分であり、今後も継続されます。

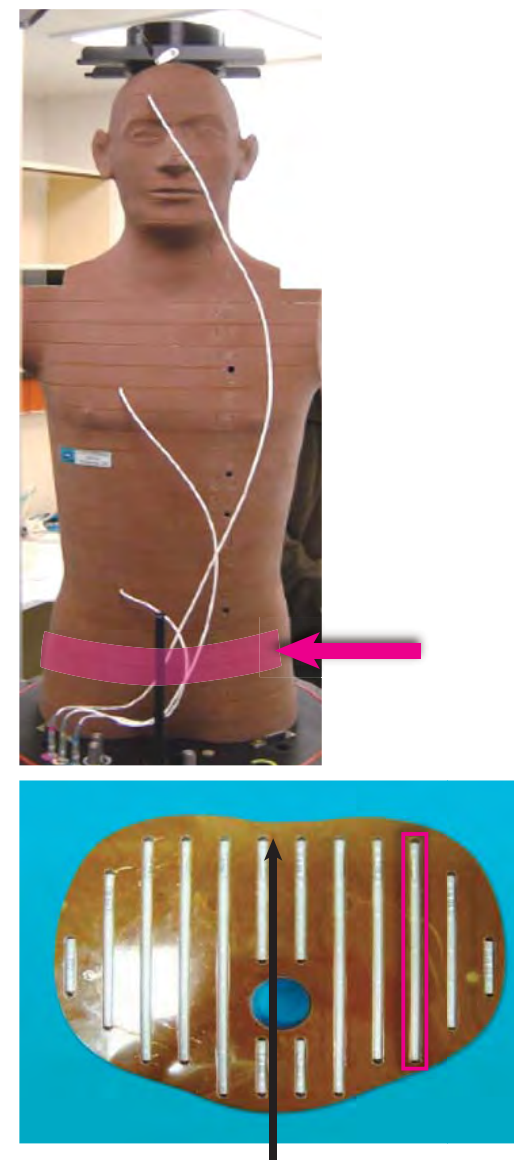
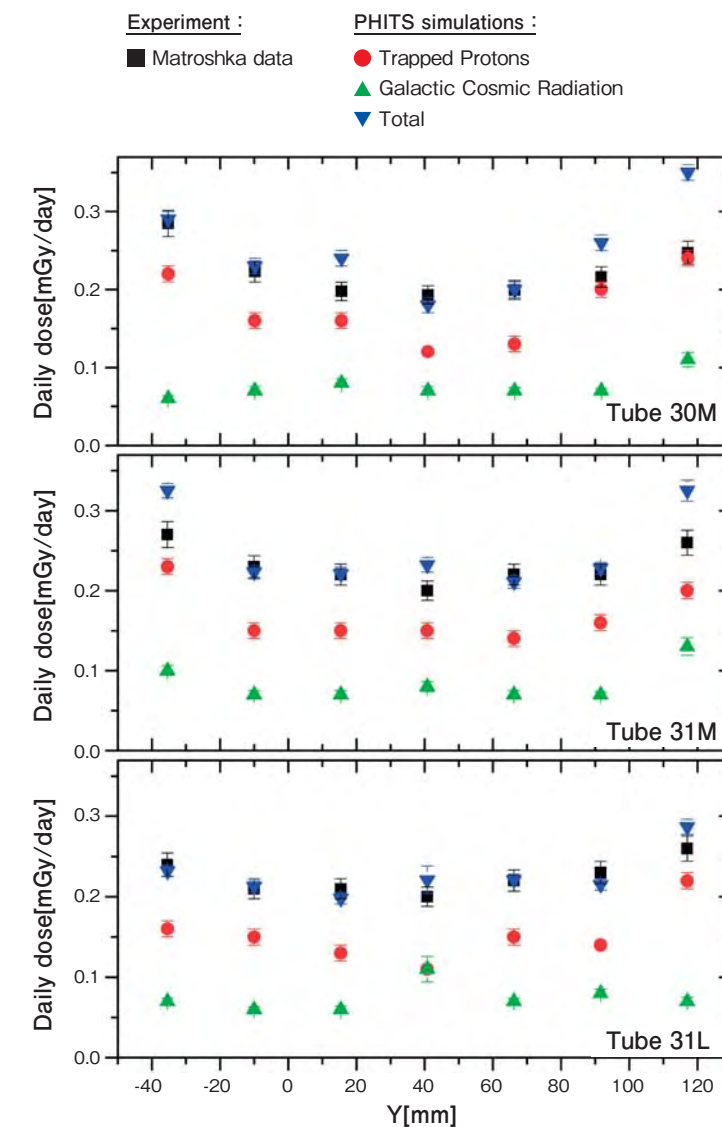


Fig. 15: The dose distribution along the tubes M-L located in slices 30-31 of the phantom torso. The Y direction of the tubes is shown for tube 30M.

図15: ファントム胴体のスライス#30 ~ 31に含まれるチューブM ~ Lに沿った線量分布。チューブのY方向をチューブ30Mについて示す。



Computer simulations

Computer simulations present a strong corner stone in the MATROSHKA program. Since it is not possible to perform measurements for all potential projectile-target-energy-geometry combinations, computer simulations using particle and heavy ion transport codes are the only way to provide the necessary information estimation of the radiation risks for humans on board a spacecraft, but they suffer on the complexity of the space radiation field and need therefore carefully benchmarked. As one example recent calculations using the PHITS code are chosen.

In the simulation the phantom, together

コンピュータによるシミュレーション

コンピュータによるシミュレーションによって、MATROSHKA プログラムに有力な理念が得られます。飛翔体・標的・エネルギー・幾何学形状のあらゆる可能な組み合わせについて測定を実施することは不可能です。それで、粒子と重イオンの輸送のコードを用いてコンピュータ・シミュレーションをすることは、宇宙船搭乗者の放射線リスクを推定するために必要な情報を得る唯一の手段となります。しかし、宇宙の放射線場は極めて複雑であるために注意深くベンチマークを定める必要があります。一例として、PHITS コードを用いた最近の計算を示します。シミュレーションでは、ファントムとその容器を厚さ 1 g/cm² のアルミニウム製の基礎に載せ、基盤の内

with the container, was placed on the aluminum foundation of 1 g/cm² thickness. The inside of the foundation as well as the inside of the container were filled with air. The container together with the foundation, were located on the simplified ISS geometry chosen as an aluminum cylinder shape with a thickness of 15 g/cm² (Figure 14). Although calculations still differ from measurements, the first results are very promising (Figure 15).

Summary

The exact determination of dose in space is a demanding and challenging task, and is fulfilled in a close cooperation of all the partners working on the International Space Station. MATROSHKA is the only human phantom experiment where organ doses are calculated based on depth dose measurements. The effective dose could be determined and demonstrated that personal dosimeter overestimate the dose during an EVA by more than a factor of two. The MATROSHKA results serve to benchmark models and have therefore a large impact on the extrapolation of models to outer space. It presents source data for experimental assessment of the station shielding efficiency in different compartments not only in the units of dose but in the units of radiation risk and defines the requirements of equipment needed for fundamental and application studies on radiation safety in the framework of the National program of the ISS space researches.

Perspectives and outlook

Three MATROSHKA exposures have been performed outside (MTR1) in the PIRS (MTR 2A in 2006) and in the Zvezda module (MTR 2B from 2007 - 2009). The fourth exposure (MTR 2 KIBO) for measurements inside the Japanese Experimental Module (JEM) started in May 2010. A potential second outside exposure is considered. MATROSHKA is now operating since 6 years onboard the space station and is the biggest collaboration in space dosimetry so far. The data gathered are immense and will be populated within the HAMLET (Human Model MATROSHKA

部と容器の内部を空気で満たします。単純化したISSの幾何学形状として、厚さ 15 g/cm² のアルミニウムの円柱形を選び、その上に容器と基盤を置きます (図 14)。計算値は測定値からまだ隔たってはいますが、最初の結果としては非常に有望です (図 15)。

要約

宇宙空間での正確な放射線線量測定は難しい課題ですが極めて重要であり、国際宇宙ステーションで働くすべてのパートナーの密接な協力によって行われています。MATROSHKAは、深部線量測定を目指した唯一の人体ファントム実験であり、本実験に基づいて臓器線量が計算されるようになりました。人体ファントム実験により決定された実効線量から、(体表面のみを測定する)個人線量計では船外活動中の被ばく線量を2倍以上も過大評価していることが証明されました。MATROSHKAでの結果は評価基準モデルとして役立ち、宇宙(開発計画)へ応用するモデルとして重要な研究です。宇宙ステーションの各区画における遮蔽効率について線量の単位だけでなく放射線リスクの単位でも実験的評価を行うための基本データを得ることが出来るし、ISS宇宙研究の国家プログラムを枠組みとして、放射線安全性に関する基礎研究や応用研究を実施するために必要な装置の要件を規定することにもなります。

今後の展望

これまでに船外(MTR1)、PIRS内(2006年のMTR2A)、およびZvezdaモジュール内(2007~2009年のMTR2B)での3回のMATROSHKA実験が実施されました。日本実験モジュール(JEM)内で測定を行う第4回目の実験(MTR2 KIBO)は、2010年5月に開始されました。2回目の船外実験を行うことも検討されています。MATROSHKAは、現在、宇宙ステーションで6年間にわたり運用されており、国際的共同研究体制下で宇宙空間での線量測定が行われています。収集されたデータは膨大であり、HAMLET(宇宙飛行士放射線被曝測定のための人体モデルMATROSHKA)データベースに納め

For Radiation Exposure Determination of Astronauts) data base which could be used as reference for radiation risk estimate calculations (<http://www.fp7-hamlet.eu>). This activities are funded from the European Community's Seventh Framework Programme FP7 within the HAMLET project under grant agreement no 218817.

These results could be only achieved in an international cooperation with 20 institutions located in US, Japan, Russia, Japan and Europe which are listed below and the help of Jan Dettmann, ESA, who act as ESA MATROSHKA Project Manager.

MATROSHKA Science Team Members

Guenther Reitz (PI),	DLR, Cologne, Germany (ドイツ)
Vladislav Petrov (Co-PI)	IBMP, Moskow, Russia (ロシア)
Thomas Berger	DLR, Cologne, Germany (ドイツ)
Soenke Burmeister, Bernd Heber	Universität Kiel, Germany (ドイツ)
Peter Beck	AIT, Seibersdorf, Austria (オーストリア)
Pavel Bilski, Pavel Olko	INP, Krakow, Poland (ポーランド)
Sandor Deme, Istvan Apathy, Jozsef Palfalvi	KFKI, Budapest, Hungary (ハンガリー)
Marco Durante	GSI, Darmstadt, Germany (ドイツ)
Marco Casolino	INFN, Rome, Italy (イタリア)
Luke Hager, Rick Tanner	HPA, Chilton, UK (英国)
Michael Hajek	ATI, Vienna, Austria (オーストリア)
Cesare Lobascio	Alena Spazio, Italy (イタリア)
Lembit Sihver	CHALMERS, Gothenburg, Sweden (スウェーデン)
Denis O'Sullivan,	DIAS, Dublin, Ireland (アイルランド)
Aiko Nagamatsu	JAXA, Japan (日本)
Tatsuhiko Sato	JAERI, Tokai, Japan (日本)
Yukio Uchihori, Nakahiro Yasuda,	NIRS, Chiba, Japan (日本)
Francis Cucinotta, Edward Semones, Neal Zapp, Dazhuang Zhou	NASA JSC, Houston, USA (米国)
Eric Benton, Stephan McKeever, Eduarda Yukihara	OSU, Stillwater, USA (米国)
Jack Miller	LBL, Berkeley, USA (米国)

られ、放射線リスク推定計算の参考として利用できるようになります (<http://www.fp7-hamlet.eu>)。この活動は、欧州共同体第7次枠組み計画FP7の補助金契約No. 218817のHAMLETプロジェクトとして資金を得て実施されています。

これらの成果は、以下に列挙する米国、日本、ロシア、欧州の20施設の国際協力、ならびにESA MATROSHKAプロジェクトマネージャーを務めるESAのJan Dettmannからの支援によって始めて達成されたものです。

References

- G. D. Badhwar, W. Atwell, F. F. Badavi, T. C. Yanga, and T. F. Cleghorn, Space Radiation Absorbed Dose Distribution in a Human Phantom, *Radiation Research* 157, 76-91 (2002)
- E. V. Benton, A. L. Frank, D. Yang, E. R. Benton, Preliminary measurements of LET spectra in the head phantom flown on STS-28, Progress Report, NASA Grant NAG9-235. Univ. San Francisco, San Francisco, CA (1990)
- T. Berger, M. Hajek, W. Schöner, M. Fugger, N. Vana, M. Noll, R. Ebner, Y. Akatov, V. Shurshakov, and V. Arkhangelsky, Measurement of the depth distribution of average LET and absorbed dose inside a water-filled phantom on board space station Mir. *Physica Medica* 17(S1), 128 (2001)
- T. Berger, M. Hajek, TL-efficiency—Overview and experimental results over the years. *Radiation Measurements* 43, 146-156 (2008)
- P. Bilski, Response of various LiF thermoluminescent detectors to high energy ions - Results of the ICCHIBAN experiment. *Nucl. Instr. Meth. B* 251, 121-126 (2006)
- F. Cucinotta, Y. Myung-Hee, M Kim, V. Willingham, K. George, Physical and Biological Organ Dosimetry Analysis for International Space Station Astronauts, *Radiation Research* 170, 127-138 (2008)
- M. Durante, G. Kraft, P. O'Neill, G. Reitz, L. Sabatier, U. Schneider, Preparatory study of a ground-based space radiobiology program in Europe, *Advances in Space Research* , 39, 1082-1086 (2007)
- A. Hallil, M. Brown, Yu. Akatov, V. Arkhangelsky, I. Chernykh, V. Mitrikas, V. Petrov, V. Shurshakov, L. Tomi, I. Kartsev and V. Lyagushin, Mosfet Dosimetry Mission inside the ISS as Part of the MATROSHKA-R Experiment, *Radiation Protection Dosimetry*, 138, 295-309 (2010)
- Y.S. Horowitz, The theoretical and microdosimetric basis of thermoluminescence and applications to dosimetry. *Phys. Med. Biol.* 26, 765-824 (1981)
- I. Jadrníčková, R. Tateyama, N. Yasuda, H. Kawashima, M. Kurano, Y. Uchihori, H. Kitamura, Yu. Akatov, V. Shurshakov, I. Kobayashi, H. Ohguchi, Y. Koguchi, F. Spurny, Variation of absorbed doses onboard of ISS Russian Service Module as measured with passive detectors, *Radiation Measurements* 44, 901-904 (2009)
- A. Konradi, W. Atwell, G. D. Badhwar, B. L. Cash, K. A. Hardy, Low Earth orbit radiation dose distribution in a phantom head, *Int. J. Radiat. App. Instrum. D-Nucl. Tracks Radiat. Meas.* 20 (1), 49-54 (1992)
- R. Machrafi, K. Garrow, H. Ing, M. B. Smith, H. R. Andrews, Yu. Akatov, V. Arkhangelsky, I. Chernykh, V. Mitrikas, V. Petrov, V. Shurshakov, L. Tomi, I. Kartsev and V. Lyagushin, Neutron dose study with bubble detectors aboard the International Space Station as part of the MATROSHKA-R experiment. *Radiation Protection Dosimetry*, 133, 200-207 (2009)
- G. Reitz, T. Berger, The MATROSHKA Facility – Dose determination during an EVA. *Radiation Protection Dosimetry* 120, 442 – 445 (2006)
- G. Reitz, T. Berger, P. Bilski, R. Facius, M. Hajek, V. Petrov, M. Puchalska, D. Zhou, J. Bossler, Y. Akatov, V. Shurshakov, P. Olko, M. Ptaszkiewicz, R. Bergmann, M. Fugger, N. Vana, R. Beaujean, S. Burmeister, D. Bartlett, L. Hager, J. Pálfalvi, J. Szabó, D. O'Sullivan, H. Kitamura, , Y. Uchihori, N. Yasuda, A. Nagamatsu, , H. Tawara, E. Benton, R. Gaza, S. McKeever, G. Sawakuchi, E. Yukihara, F. Cucinotta, E. Semones, N. Zapp, J. Miller, J. Dettmann, Astronaut's Organ Doses Inferred from Measurements in a Human Phantom Outside the International Space Station, *Radiation Research* 171 (2), 225 – 235, (2009)
- J. Semkova, R. Koleva, St. Maltchev, N. Kanchev, V. Benghin, I. Chernykh, V. Shurshakov, V. Petrov, E. Yarmanova, N. Bankov, V. Lyagushin, M. Goranova, Radiation measurements inside a human phantom aboard the International Space Station using Liulin-5 charged particle telescope. *Advances in Space Research*, 45, 858-865 (2010)
- E. Semones, F. Gibbons, M. Golightly, M. Weyland, A. Johnson, G. Smith, T. Shelfer, N. Zapp, Measurement of absorbed dose during the phantom torso experiment on the International Space Station, 34th COSPAR Scientific Assembly, The Second World Space Congress, held 10-19 October, 2002 in Houston, TX, USA.
- L. Sihver, T. Sato, K. Gustafsson, V.A. Shurshakov, and G. Reitz, Simulations of the MTR-R and MTR Experiments at ISS, and Shielding Properties using PHITS, IEEAC paper #1015, (2009)
- V.A. Shurshakov, Yu.A. Akatov, I.S. Kartsev, et al., Study of dose distribution in a human body in Space Station compartments with the spherical tissue-equivalent phantom. In: Proceedings of International Conference “Fundamental Space Research”, Sunny Beach, Bulgaria, 21-28 September 2008, 234-238 (2008) <http://www.stil-bas.bg/FSR/>
- Y. Uchihori, E. Benton, E. (Eds.), Results from the first two intercomparison of dosimetric instruments for cosmic radiation with heavy ions beams at NIRS (ICCHIBAN 1&2). Report: HIMAC-078, National Institute for Radiological Sciences, Chiba, Japan. (2004)
- Y. Uchihori, E. Benton, E. (Eds.), Results from the ICCHIBAN-3 and ICCHIBAN-4 Experiments to Intercompare the Response of Space Radiation Dosimeters. Report: HIMAC-128, National Institute for Radiological Sciences, Chiba, Japan. (2008)
- M.P.R. Waligórski, R. Katz, Supralinearity of peak 5 and 6 in TLD- 700. *Nucl. Instrum. Methods* 172, 463-470 (1980)
- H. Yasuda, G. D. Badhwar, T. Komiyama, K. Fujitaka, Effective dose equivalent on the ninth Shuttle-Mir mission (STS-91), *Radiation Research*, 154, 705-713 (2000)
- H. Yasuda and K. Fujitaka, EFFICIENCY OF A RADIOPHOTOLUMINESCENCE GLASS DOSEMETER FOR LOW-EARTH-ORBIT SPACE RADIATION *Radiation Protection Dosimetry*, 100, 545-548 (2002)
- N. Yasuda, Y. Uchihori, E.R. Benton, H. Kitamura, K. Fujitaka, The intercomparison of cosmic rays with heavy ion beams at NIRS (ICCHIBAN) project. *Radiation Protection Dosimetry* 120, 414-420 (2006)
- H. Yasuda, Effective Dose Measured with a Life Size Human Phantom in a Low Earth Orbit Mission. *J. Radiat. Res.*, 50, 89-96 (2009)
- D. Zhou et al., Radiation measured for ISS-Expedition 12 with different dosimeters *Nucl. Instr. Meth. A* 580, 1283 - 1289 (2007)
- D. Zhou, D. O'Sullivan, E. Semones, N. Zapp, S. Johnson, M. Weyland. Radiation dosimetry for high LET particles in low Earth orbit. *Acta Astronautica*, 63, 2008, 855- 864 (2008)
- D. Zhou, E. Semones, D. O'Sullivan, N. Zapp, M. Weyland, G. Reitz, T. Berger, E.R. Benton, Radiation measured for MATROSHKA-1 experiment with passive dosimeters, *Acta Astronautica*, 66, 301 – 308, (2010)

(訳監修: 伴 貞幸)

Radiation Environment on the Moon

月面の放射線環境

Nobuyuki Hasebe and Kanako Hayatsu
Research Institute for Science and Engineering, Waseda University
3-4-1 Okubo Shinjuku, Tokyo Japan

早稲田大学 理工学研究所
長谷部 信行、早津 佳那子
(nhasebe@waseda.jp)



長谷部 信行 (Nobuyuki Hasebe)

Introduction

Unmanned lunar explorations are currently being conducted as an extension of human activity in Low Earth Orbit around the Earth. The first long term human exploration mission will be the Moon because of the nearest celestial body with a relatively easy access and communication. The radiation environment on the Moon, however, is quite different from that on the Earth's surface. Since the Moon has an extremely tenuous atmosphere and very small magnetic field which work as a barrier preventing for charged particles and micrometeorites to enter the lunar surface, they directly arrive at the lunar surface. Under the hostile environment, habitats or worker at the future lunar base will have to stay for a long period. Consideration of radiation and micrometeorite exposures and their protection must be taken into account. The study of the environmental effects on human habitats is an important concern of manned lunar exploration in the future [1-3]. In this paper we will review the lunar environment and present an assessment of radiation exposure and shielding for human activity on the Moon.

Micrometeorite and Dust on the Lunar Surface

The tenuous lunar atmosphere allows even the smallest micrometeorites to impact with comic velocity with 10-30 km/s, though some arrive at >50 km/s [4]. On the average, large micrometeorites (meteoroids) with a mass of 1 g or greater hit about once every 10 years/km². But small micrometeorites frequently arrive at the

はじめに

月は地球に最も近い天体であり、到達や通信が比較的容易であるため、最初の長期的有人探査飛行は、月が対象となろう。しかし、月面の放射線環境は、地球表面とはまったく異なっている。月は大気がきわめて薄く、磁場が非常に弱いために、荷電粒子や微小隕石は直接月の表面に到達する。未来の月面基地では、居住者や作業者は長期にわたって過酷な環境に留まらなくてはならない。放射線と微小隕石への曝露、ならびにその防護を考慮する必要がある。居住者に対する月環境の影響の研究は、将来の有人月探査にとって重要である [1-3]。本論文では、月面の環境について検討し、月面での放射線被曝および人的活動のための放射線防護に関する評価を行う。

月面での微小隕石と塵

月の大気は希薄であるため、小さな微小隕石でさえも 10 ~ 30 km/s の宇宙速度で月面に衝突し、中には 50 km/s を超える速度で飛来するものもある [4]。平均的には、質量 1 g 以上の微小隕石は、1 km² 当たり 10 年に 1 回の割合で落下する。微小隕石は頻りに月面に飛来しており、流星群となって飛来することもある。たとえ微細な粒子であっても、表面素材に障害を

lunar surface, sometimes in clusters or showers. The rain of even minute grain particles poses a hazard to all surface materials. It is desirable to make shield against such collisions. The space radiation shield would also protect against these micrometeorites.

The lunar surface is covered with lunar regolith which is produced from underlying bedrock by meteorite impacts. It contains rock, mineral fragments and glasses formed by melting of soil, rock and minerals. Its average grain size ranges 40 to 270 μm and varies with depths [5]. The lunar surface is dry and dusty, and all the surface materials are exposed to them. Therefore, they must be protected from contamination and subsequent damage by dust particles.

Charged Particle Radiation on the Moon

There are four important sources of particle radiation with different energies and fluxes which affect the lunar surface, instrumental components and habitats : (1) high-energy galactic cosmic rays (GCRs) with fluxes of about 1/cm²/sec (0.1-10 GeV/n) and penetration depths up to a few meters, (2) solar energetic particles (SEPs) with energies mostly less than 100 MeV/n, fluxes up to 100/cm²/sec, and a penetration depths of about 1 cm, (3) anomalous cosmic rays (ACRs) with the least energetic part of GCR energies (a few 10 MeV/n) mostly consisting of H, He, O, N, Ne and Ar ions, and a penetration depths of about 1 cm or less, and (4) solar wind (SW) particles with much lower energies (about 1 keV), smaller penetration depths, but high fluxes of about 10⁸/cm²/sec. The penetration depths described above are for the primary particles only. SW with high flux might make damaging materials on the lunar surface, although SW particles have low energies. The more energetic particles could damage spacecraft elements, electronics, and biological structures. The radiation environment relating to the radiation dose on the Moon, mainly consists of highly penetrative GCRs and SPEs [1-3, 6-9]. The impact of high energy protons and heavy ions in the GCRs and SPEs on the lunar surface produces a cascade

及ぼす。そのような衝突に対して遮蔽を施すことが必須である。宇宙放射線に対する遮蔽物も、微小隕石からの防護に役立つ。

月の表面は、月面表層土(レゴリス)に覆われている。レゴリスは、岩石、鉱物破片のほか、それらを溶融して作られた物質である。平均粒径は 40 ~ 270 μm の範囲で、深さによって変動する [5]。月の表面は乾燥して埃っぽく、すべての表面素材がそれらに曝される。そのため、塵粒子による汚染や損傷から装置や機器を保護することが必要である。

月面での荷電粒子放射線

月の表面、計器、居住者に影響を及ぼす放射線は次の 4 つに分類でき、それぞれエネルギーやフラックスが異なっている。(1) 高エネルギー銀河宇宙線 (GCR) は、フラックスが約 1/cm²/sec (0.1 ~ 10 GeV/n) で、透過深度は最大数メートルに達する。(2) 高エネルギー太陽粒子 (SEP) は、ほとんどがエネルギー 100 MeV/n 未満で、フラックスは最大 100/cm²/sec に達し、透過深度は約 1 cm である。(3) 宇宙線異常成分 (ACR) は、GCR エネルギーのうち最もエネルギーの低い部分 (数 10 MeV/n 以下) であり、主として H、He、O、N、Ne、Ar イオンから成り、透過深度は約 1 cm 以下である。(4) 太陽風 (SW) 粒子は、そのエネルギーが低く (約 1 keV) 透過深度が小さいが、フラックスは大きく約 10⁸/cm²/sec である。上記の透過深度は、一次粒子のみに関する値である。SW 粒子はエネルギーが低いが、SW は流東が大きいので、月面物質を損傷する恐れがある。もっとエネルギーの高い粒子は、宇宙船の部品、電子部品、生体構造を損傷する可能性がある。月面での被曝線量に関する放射線環境は、主として透過性の高い GCR と SEP で構成されている [1-3, 6-9]。GCR と SEP に含まれる高エネルギー陽子や重イオンが月表面に降り注ぐと、それら一次粒子と月面物質との核反応を通じて、二次粒子のカスケードを発生させる。これらの二次粒子は、月面に置かれた物質、宇宙船、その部品、居住者などへの線量に寄与する。月の地下における二次中性子の流東は、表面の値より高くなる。また、地下の中性子線量

of secondary particles through nuclear reactions of primary particles with lunar material. Some of these secondaries such as neutrons and gamma rays are directed upwards, and hence contribute to the dose deposited on a material located at the lunar surface, a spacecraft, its component and/or a habitat. The flux of the secondary neutrons under lunar surface is higher than that on the surface. Then the neutron dose underground is higher than that on the surface. Therefore, here we consider the GCRs, SEPs and their secondary particles here, because GCRs and SPEs are penetrative on the surface of the Moon.

Radiation Dose due to Galactic Cosmic Rays

The estimation of radiation dose from primary GCRs and their secondary particles on the lunar surface and the underground are essential for safety human activities. The annual effective dose equivalent on the lunar surface was calculated by using the energy spectra and abundance of the GCRs newly observed by the BESS[10] and ACE/CRIS[11]. Average compositions of lunar materials as for target materials found at Apollo 16 landing site for a highland region and at Apollo 11 landing site for a mare one were used in the calculation. In the worst case, the value is estimated to be about 420 mSv/yr in the mare during the solar minimum period of solar activity [12]. The lunar dose is thus by about 176 times larger than natural dose of about 2.4 mSv/yr on the Earth (UNSCEAR, 1988[13]). Radiation environment on the Moon is found to be quite different from that on the Earth, because the Moon effectively has no atmosphere and also no magnetic field. On the lunar surface, the dose of GCR primary particles represents by about 90% of the total value [3,12]. In contrast, the doses from gamma-rays and neutrons are less than 1% and 10% of the total, respectively. However, the dose from secondary particles should not be ignored. Generally, the dose contributed from GCR proton tends to be emphasized because of high proton abundance in the GCR composition. The effective dose equivalent of GCR iron, for example,

は地表より高い。このように、GCR と SEP は月の表面で透過性を持つため、ここでは、GCR、SEP、および GCR の二次粒子について考える。

銀河宇宙線による放射線量

GCR の一次成分とその二次粒子による月の表面および地下の放射線量の推定は、人間活動の安全性にとって非常に重要である。月の表面での年間有効線量当量は、BESS [10] と ACE/CRIS [11] によって最近観測された GCR のエネルギースペクトルと存在量をもとに計算されている。シミュレーション計算を行うに当たって、アポロ 16 号着陸地点 (高地) とアポロ 11 号着陸地点 (海) で採取された月面物質の平均的組成が、標的物質として用いられた。ワーストケースは、太陽活動極小期の海領域を対象として計算された場合であり、この時の値は約 420 mSv/年と推定される [12]。すなわち月面での線量は、地球上での自然放射線量である約 2.4 mSv/年より約 176 倍も大きい (UNSCEAR, 1988[13])。また、月の表面では GCR 一次粒子の線量が、総量の約 90% を占めている [3,12]。γ 線と中性子からの線量は、それぞれ総量の 1% および 10% 程度である。よって、二次粒子からの線量を無視することはできない。GCR はその組成の大半を陽子が占めているため、一般に GCR の陽子に由来する線量ばかりが評価される傾向があった。しかし、GCR 中の重イオンは GCR 中の陽子よりはるかに少ないにもかかわらず、たとえば GCR 中の鉄の実効線量当量は、陽子の実効線量当量に匹敵する値になる。このように、HZE 粒子の LET は大きいいため、重イオンの線量寄与は決して小さくはない。

月表面での線量に最も大きく寄与しているのは、GRS、SEP などの一次荷電粒子である。SEP の線量は、約 10 g/cm² のアルミニウム遮蔽体を設置すれば容易に阻止できる。しかし、GCR の場合は、10 g/cm²

becomes comparable to that of proton, in spite that the abundances of GCR heavy ions are much fewer than GCR proton. However, the dose values from heavy ions are not small because of the large LETs from HZE particles.

On the surface, the most dominant contributions for the dose are primary charged particles such as GRSs and SEPs. The SEP dose could be blocked off easily if about 10 g/cm² aluminum shield is applied. However, in the case of GCRs, the aluminum shield of 10 g/cm² have been hardly effective. In the underground of the Moon, secondary neutrons produced by GCRs are the most dominant factor for the dose estimation. Neutron flux becomes maximal at 120 g/cm² in depth of lunar soil [12], while the effective dose equivalent from neutron becomes maximal around 80 g/cm² [14]. The dose from GCR proton was twice higher than the neutron dose on the lunar surface. However, in the underground, the neutron dose becomes dominant and so the effective dose equivalent of GCR proton tends to decrease in an exponential manner. At depth of 80 g/cm², the neutron dose was 3 times larger than the dose on the surface. This distribution is similar to that of fast neutron flux under the lunar surface. It seems to come from the fact that the fast neutrons have large conversion coefficients. For the sake of safety, the lunar base should be constructed under the ground which is deeper than about 500 g/cm² from the lunar surface.

Radiation Dose due to Solar Energetic Particles

SEPs can occasionally and transiently give rise to great enhancements of particle radiation and so radiation environment entirely changes on the Moon. Individual SEP events greatly vary in their fluxes and nuclear compositions from event to event. Most of energy spectra for SEPs are very steep in comparison with that for GCR. Then radiation shielding is very effective for small SEPs. However, there are some anomalously large SEP events as to dominate over particle radiation environments around the Moon. During a long period for lunar

の遮蔽体ではほとんど効果がない。月の地下では、GCR によって作られる二次中性子が、線量推定における最も優勢な要因である。中性子のフラックスは、月の土壤中、120 g/cm² の深度で最大値を取るが [12]、中性子由来の実効線量当量は、80 g/cm² ほどで最大となる [14]。月の表面では、GCR 陽子からの線量が中性子線量の 2 倍であった。しかし地下では、中性子線量が優勢となり、GCR 陽子の実効線量当量は指数関数的に減少する傾向を示す。80 g/cm² の深度では、中性子線量が表面での線量の 3 倍であった。この分布は、月の地下での高速中性子フラックスの分布と同様である。これは、高速中性子の線量換算係数が大きいことに由来すると思われる。安全のため、月面基地の居住施設は、月の表面から約 500 g/cm² より深い地下に建設されるべきである。

Table 1. The Annual Effective Dose Equivalent on the lunar surface calculated on the basis of the energy spectra and chemical abundance observed by the BESS [10] and ACE/CRIS [11].

表1: BESS [10] と ACE/CRIS [11] の宇宙線観測データに基づいて計算された月の表面での年間実効線量当量。

	Annual Effective Dose Equivalent H_E [mSv/yr]			
	Solar Min.		Solar Max.	
	Mare	Highland	Mare	Highland
GCR	376.7		175.3	
Neutron	40.8	37.7	15.1	14.0
Gamma-rays	3.9	3.7	1.7	1.7
Total Dose	421.4	418.1	192.1	190.9

太陽高エネルギー粒子による放射線量

SEP は、時折その粒子フラックスを著しく増強し、月面の放射線環境を一変させることがある。個々の SEP イベントにおいて、そのフラックスや核種組成はイベントごとに大きく変動する。SEP のエネルギースペクトルの大半は、GCR に比して非常に急峻である。小規模な SEP には、放射線遮蔽が非常に効果的である。しかし、月付近の粒子放射環境を圧倒するほどの、異常に大規模な SEP イベントも発生する。長期にわたる月面滞在では、地球の地上で観測される GLE イベントのような、大規模な SEP に遭遇する可能性がある。月探査のためには、宇宙作業員や居住者

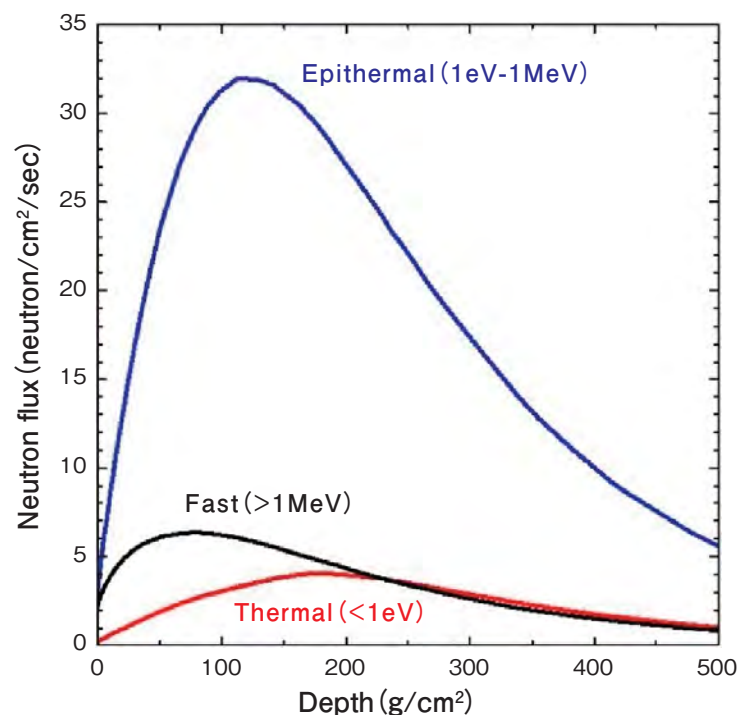


Fig.1 Distributions of fast ($E > 1$ MeV), epithermal ($1 \text{ eV} < E < 1 \text{ MeV}$), and thermal ($E < 1 \text{ eV}$) neutron fluxes in the lunar subsurface calculated by PHITS. Data of lunar composition obtained by Apollo 17 were used. JAM and JQMD nuclear interaction models were used for proton and alpha particles, respectively.

図1. PHITSによって計算された月の地下における高速 ($E > 1 \text{ MeV}$)、熱外 ($1 \text{ eV} < E < 1 \text{ MeV}$)、および熱中性子 ($E < 1 \text{ eV}$) フラックスの分布。アポロ17号で得られた月面組成のデータを使用した。陽子および α 粒子について、それぞれJAMおよびJQMD核反応モデルを用いた。

habitants to stay, they may encounter large SEP events such as Ground Level Enhancement (GLE) events observed in the Earth's surface. The study of space radiation effect on space workers or habitants is important for the exploration of the Moon [7,15,16]. The doses of SPEs are sometimes greater than the annual dose of GCRs. Therefore, we estimated SPE doses which are very important for habitats who carry out the lunar mission.

Recent six SEP events are selected and analyzed for the dose. The intensity of low energy particles ($< 10 \text{ MeV/n}$) is very high. However, those particles are so easily absorbed by about 10 g/cm^2 aluminum shield. Therefore, most SEPs do not give a large effect to dose by the shield with about 10 g/cm^2 thick material (see Table 2). Since the dominant particles in SEPs, moreover, are not of heavy elements but proton, the doses due to heavy elements are relatively small when compared with that due to proton, which is quite different from the GCR case. However, some extremely large SEPs such as GLE events, among which particles are accelerated to the energy above 1 GeV and easily penetrate such a thin shielding material, and give a large radiation dose to people working on the Moon. Then lunar facilities with massive

に対する宇宙放射線の影響を研究することが重要である [7,15,16]。SEP の線量は、GCR の年間線量よりも大きくなることもある。そのため、我々は、月面任務を遂行する居住者にとって非常に重要な、SEP 線量を推定した。

最近の SEP イベントを選び、線量を分析した。SEP 粒子のエネルギースペクトルを見ると判るように、低エネルギー領域の粒子 ($< 10 \text{ MeV/n}$) の強度が非常に高い。しかし、これらの粒子は、約 10 g/cm^2 のアルミニウム遮蔽体によって容易に遮蔽される。そのため、厚さ約 10 g/cm^2 の材料で遮蔽を行えば、ほとんどの SEP は線量に大きな影響を及ぼさない (表 2 を参照)。しかも、SEP の陽子フラックスは重粒子フラックスに比べ、数桁も大きいので、重粒子による線量は陽子による線量に比して小さい。この結果は、GCR の場合とはまったく異なっている。しかし、GLE イベントのような超大型の SEP では、粒子が 1 GeV を超えるエネルギーにまで加速されるため、そのような薄い遮蔽体を容易に貫通し、月面で働く人々に大量の放射線が到達する。そのため、放射線防護と安全の視点からは、高エネルギー粒子を完全に吸収できる、重厚な遮蔽体を備えた月面施設が必要である。

shield by which high energy particles are totally absorbed, are indispensable from the viewpoint of radiation protection and safety.

According to the GLE statistics, there are few largest GLE events during the 2-3 year period around the solar minimum of the solar cycle [17,18], we should start the large-scaled construction such as a lunar-base at the initial phase of the construction, because there is no place and facility to protect human beings from radiation. To be able to safely perform activities on the Moon and to establish a lunar base, it is of high importance that the start of the construction of the lunar base will be at solar minimum to minimize the risk for extremely large SEP events.

GLE の統計によると、太陽活動周期の極小期付近の 2 ~ 3 年間には、最大規模の GLE イベントがあまり発生しない [17,18]。建設の初期段階には、人間を放射線から守る場所や施設が存在しないため、月面基地のような大規模な建設を開始する場合には、月面での活動を安全に実施するために、そして超大型 SEP 事象による被ばくリスクを最小限にするため、太陽活動の極小期に月面基地の建設を開始することが重要である。

	Al-shield Thickness	Ambient Dose Equivalent $H^*(10)$ [mSv]		
		H	He	O
SEP 2003/10/28	0.0	2045.7	113.0	30.8
	1.0	1178.4	53.4	2.5
	2.0	663.7	24.4	0.0
	5.0	287.4	7.0	0.0
SEP 2005/1/20	0.0	216.7	16.8	11.0
	1.0	155.1	12.0	5.0
	2.0	113.6	8.7	0.2
	5.0	82.4	6.3	0.3
	10.0	10.2	0.8	0.1

Table 2. The ambient dose equivalent $H^*(10)$ for the SEPs on Oct. 28, 2003 and Jan. 20, 2005 with aluminum shield of $0 \sim 10 \text{ g/cm}^2$ in thickness.

表 2. 2003 年 10 月 28 日と 2005 年 1 月 20 日の SEP における厚さ $0 \sim 10 \text{ g/cm}^2$ のアルミニウム遮蔽体を用いた周辺線量当量 $H^*(10)$ 。

References

1. G. De Angelis et al., *Advances in Space Research*, **34**(2004)1395-1403.
2. M. Gurtner et al., *Advances in Space Research*, **37** (2006)1759-1763.
3. K. Hayatsu et al., *Bio. Sci. Space*, **22**(2008)59-66.
4. O.E. Berg and E. Grün, *Space Research XIII* (1973)1047-1055.
5. G. Heiken, *Rev. Geophys., Space Phys.*, **13** (1975)567-785.
6. R.C. Reedy, and J.R. Arnold, *J. Geophys. Res.*, **77** (1972)537-555.
7. J.H. Adams et al., *Adv. Space Res.*, **40**(2007)338-341.
8. R. Silberberg et al., *Lunar and Planetary Institute, Houston*, (1985)663-669.
9. N. Yamashita et al., *Earth Planets Space*, **60** (2008)313-319.
10. Y. Shikaze et al., *Astroparticle Phys.*, **28** (2007)154-167.
11. M. Israel et al., *Nucl. Phys. A*, **758**(2005)201-208.
12. K. Hayatsu et al., *Radiation Measurements*, (2010) to be submitted.
13. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), 1988, Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, UNSCEAR 1988 Report, United Nations Pub., New York.
14. S. Ota et al., *Earth Planetary Science*, **62**(2010) in press.
15. De Angelis et al., *Nucl. Phys. B (Proc. Suppl.)* **166** (2007)169-183.
16. H. Hayatsu et al., *J. Phys. Soc. Jpn. Suppl. A78* (2009)149-152.
17. D.F. Smart et al., *Adv. Space Res.*, **37**(2006) 1734-1740.
18. D.F. Smart, and M.A. Shea, *30th Int. Cosmic Ray Conf.*, **1** (2007)261- 264.

特集/放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム

How to irradiate target volume with carbon beams using passive and scanning irradiation systems.

炭素線を腫瘍ターゲットに照射する - 拡大ビームと走査ビームでの照射 -

Tatsuaki Kanai
Heavy Ion medical research Center, Gunma University
3-39-21, Showa-machi, Maebashi-shi, Gunma
群馬大学 重粒子線医学研究センター
金井 達明
(kanai@showa.gunma-u.ac.jp)



金井 達明 (Tatsuaki Kanai)

ABSTRACT

Heavy ions have been used in radiation therapy since the first clinical trials of heavy ion radiotherapy were carried out at LBL (Lawrence Berkeley Laboratory, USA). Major biophysical characteristics of heavy ions were clarified at LBL through intensive studies of RBE (Relative Biological Effectiveness) and its dependency on dose, OER (Oxygen Enhancement Ratio), and cell-cycle dependence of radiation sensitivity of various kinds of cells.

Based on this background knowledge, full-scale radiotherapies using carbon ions have begun to be utilized at National Institute of Radiological Sciences using HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba) accelerator³.

At NIRS, a beam wobbling method have been adopted for lateral spreading the beam, and ridge filters have been used for making spread out Bragg peaks (SOBPs). This passive irradiation method is simple and easy to realize the carbon treatments. Under this passive method for irradiating the targets in patients, over 5000 patients were treated by carbon beam at NIRS. The results of the clinical trials showed that the carbon radiotherapy is a promising treatment.

For the next step, NIRS are now constructing a fast scanning system for the carbon beam. Using this system, the better dose conformation will be realized.

Despite the success in clinical applications of the carbon beams, our biophysical understanding is incomplete and scientific and technical studies should be continued in order to achieve the most suitable applications of carbon beams in radiotherapy.

In this symposium, I would like to discuss how to get more reasonable irradiation can be obtained by the passive or scanning system.

要約

LBL (米国 Lawrence Berkeley 研究所) で初めて重イオン線治療の臨床試験が実施されて以来、重イオンは放射線治療に利用されてきた。重イオンの主な生物物理学的特性、すなわち RBE (生物学的効果比)、線量依存性、OER (酸素増感比)、放射線感受性の細胞周期依存性など、は 1970-90 年に LBL で集中的に研究によって明らかにされてきた。

これらの背景知識に基づき、NIRS (放射線医学総合研究所) では HIMAC (重粒子線がん治療装置) を用い、炭素イオンによる本格的規模の放射線治療が開始された。

腫瘍を粒子線で照射する方法として、拡大ビームを用いる方法 (Passive method) とビームを走査する方法 (scanning method) とがある。NIRS では、ビームを側方に一様に拡大する方法としてワブラー法が採用され、拡大ブラッグピーク (SOBP) の作成にはリッジフィルターが用いられている。このような照射法は単純であり、炭素線治療を容易に実現できる。患者体内の標的に合わせた照射方法を工夫することにより、NIRS では 5000 例以上の患者が炭素線治療を受けた。臨床試験の成績は、炭素線治療が有望な治療法であることを示してきた。

次の段階として、現在 NIRS は、炭素ビームの高速走査システムを建造している。このシステムでは、より良好な線量分布形状が実現できるようになる。

炭素線の臨床応用は成功しているとはいえ、生物物理学的な理解はまだ不完全であり、放射線治療への炭素ビームの応用を最も適切に実現できるよう、科学的・技術的な研究を続ける必要がある。

本シンポジウムでは、従来 NIRS の拡大ビームを用いる照射法で採用されている線量表示および RBE 固定の考え方について議論し、今後放医研で用いられる走査法での線量分布改善への期待について論じる。

特集/放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム

Optimal use of light ions for radiation therapy

放射線治療のために最適化された重粒子線使用の検討

Anders Brahme
Department of Medical Radiation Physics Karolinska Institutet
Box 260 SE-171 76 Stockholm Sweden.

スウェーデン カロリンスカ研究所
腫瘍・病理学部 医療放射線物理研究ユニット (主任教授)
アンダース ブラーム

Phone: +46 8 5177 24 96 Fax: +46 8 34 35 25
(brahme@ki.se)



アンダース ブラーム (Anders Brahme)

Abstract

The light ions have a unique role in the development of modern radiation therapy where Biological Optimized Radiation Quality and Intensity Modulated Radiation Therapy (QMRT and IMRT) are increasingly coming to clinical use, not least through a systems biology approach to therapy optimization. The traditional dose distributional qualities of light ions like penumbra and depth dose are ideally suited for high quality radiation therapy, and their radiation biological properties are also ideal for eradicating large complex generally hypoxic tumor volumes with minimal damage to surrounding normal tissues. The remaining challenge to a more wide spread clinical use of light ions are to improve the sensitivity and specificity of Molecular Tumor Imaging to more accurately localize the tumor tissues and to develop fast scanning systems that preserve the fundamental biological and physical advantages of the light ions. For optimal application it is essential to modulate the ion beams and select the best possible ion species depending on the molecular and anatomic properties of the tumor and that is where systems biology will play a key role. For small hypoxic tumors the high apoptotic induction at the Bragg peak of lithium ions is ideal whereas large tumor masses may require carbon and oxygen ions and microscopically invasive tumors may be best treated by photons, electrons, protons and helium ions.

要約

現代の放射線治療では、システム生物学による治療最適化へのアプローチなどの手段による、線質の生物学的最適化と強度変調放射線治療 (QMRT と IMRT) が臨床に用いられつつあるが、重粒子線は、その発展において特別な役割を担っている。重粒子線は、半影や深部線量といった従来の線量分布特性が、質の高い放射線治療に理想的であり、放射線生物学的特性も、周囲の正常組織への障害を最小限にしつつ、一般に低酸素状態にある、大きく複合的な腫瘍体積を根治するために理想的である。重粒子線の臨床使用をさらに拡大するために残された課題は、腫瘍の分子画像診断の感度と特異度を向上させ、腫瘍組織の位置決定をより正確にすること、および重粒子線の基本的な生物学的・物理的長所を生かす高速スキャンシステムを開発することである。最適な応用のためには、腫瘍の分子的・解剖学的特性に応じて、イオンビームの変調と、最善のイオン種の選択を行うことが必要であり、ここでシステム生物学が重要な役割を担うことになる。小さな低酸素腫瘍には、アポトーシス誘発率の高い、リチウムイオンのブラッグピークが理想的であるが、大きな腫瘍塊には、炭素や酸素イオンが必要となり、微小侵潤腫瘍には X 線、電子、陽子、ヘリウムイオンが最も有効であると考えられる。

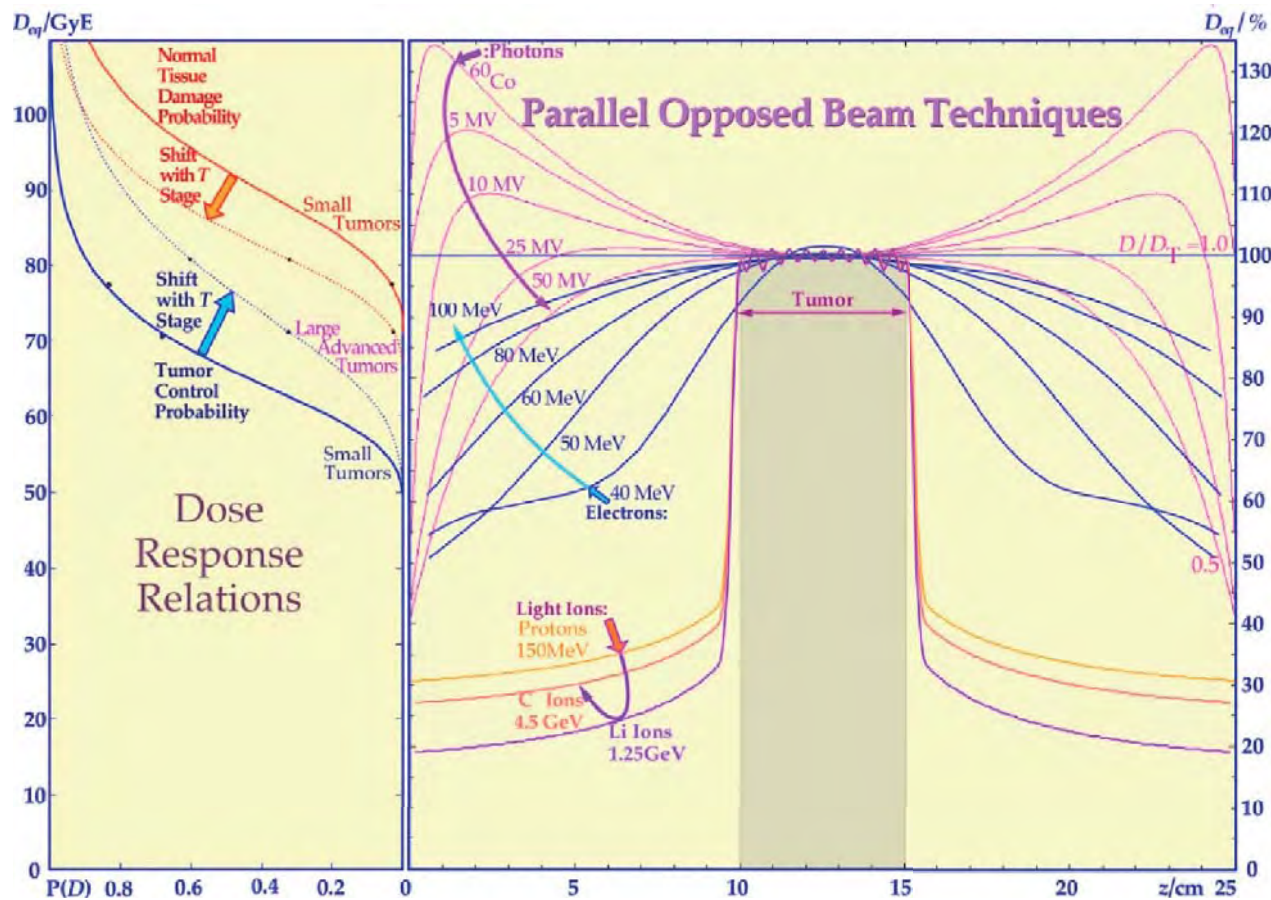


Fig. 1 Comparison of the biologically effective dose distributions when irradiating a deep seated tumor using parallel opposed photon, electron, and light ion beams. It is clearly seen that the normal tissues surrounding the tumor are considerably less damaged with the lightest ions around lithium (cf Fig. 12). For hypoxic radiation resistant tumors the clinical advantage is even larger for the light ions beyond helium. For well oxygenated tumors the difference is less significant and protons and electrons can be used with rather small differences in clinical response since both generally deliver doses that are below the threshold for severe normal tissue damage as shown by the schematic dose response curves in the left panel. In both panels a vertical effective dose scale is used in GyE and % respectively. In addition to the longitudinal dose distribution shown here also the lateral penumbra the oxygen enhancement ratio and the biological effectiveness should be considered when selecting the optimal treatment energy and modality.

図1:陽子、電子、重粒子線の対向2門照射で体深部の腫瘍を治療した際の生物学的実効線量分布の比較。リチウムを中心とする最も軽いイオンは、腫瘍周囲の正常組織への障害が明らかに少ない(図12を参照)。低酸素の放射線抵抗性腫瘍に対しては、ヘリウムより軽い軽イオンの臨床的利益がさらに大きい。酸素に富んだ腫瘍では差が小さく、左図の模式的線量反応曲線に示すように、陽子と電子による付与線量は一般に正常組織障害を引き起こす閾値より低いため、臨床的反応に大きな差を生じることがなく、陽子と電子を使用することができる。左右どちらの図でも、縦軸は実効線量を表し、その単位はそれぞれGyEと%である。最適な治療エネルギーと治療法を選択するには、ここに示した縦方向の分布だけでなく、酸素増感比や生物学的有効性に関する横方向の半影も考慮すべきである。

Introduction

Biologically optimized intensity modulated photons, electrons and light ions represent the ultimate development of radiation therapy where the absorbed dose and biological effect to normal tissues can be adjusted to be as low as possible from a physical point of view at the same time as the therapeutic effect on radiation resistant tumor cells is as high as possible from a biological point of view. With light ions the border region between the clinical target volume and surrounding healthy normal tissues can be set as narrow as physically possible, the required number of treatment fractions can be substantially reduced and the

はじめに

生物学的に最適化された強度変調 X 線、電子、および重粒子線は、物理的視点から正常組織への吸収線量と生物学的作用を最小限に抑えつつ、生物学的視点から放射線抵抗性腫瘍細胞への治療効果を最大限に高めることのできる、究極の放射線治療である。重粒子線では、臨床標的体積と周囲の健康な正常組織とのマージンを、物理的に可能な限り狭く設定でき、治療に必要な分割照射回数が著しく少なく、低酸素腫瘍細胞に対する治療効果比がしばしば X 線、電子、陽子の 2 倍を上回る(図1を参照)。これらの知見を考慮すると、治癒患者 1 例当たりの重粒子線の経済性は、最先端の従来型放射線治療と同等であり、陽子治療の約 2~3 倍となる。重粒子線にまつわる唯一の問

curative gain factor for hypoxic tumor cells can often be more than doubled compared to photons, electrons and protons (cf Fig. 1). Taking all this information into account, the cost effectiveness for light ions per patient cured is similar to that of advanced conventional radiation therapy, and about 2 to 3 times higher than that for proton therapy. The only problem with the light ions is the large capital cost requiring an initial investment in the order of 100-150 M €. Beside the increased therapeutic efficiency with 1 - 16 fractions, the major clinical advantages of light ion therapy are an increased therapeutic outcome in terms of improved local tumor control and quality of life, and a substantially increased patient survival as well as a significantly reduced risk for adverse normal tissue reactions.

As our knowledge about the molecular biology of cancer is rapidly improving, we continuously need better tools for diagnostic molecular imaging to match the improved treatment accuracy and therapeutic efficiency with light ion therapy. Malignant tumors are our major life threatening disease at least up to the age of about 65 years and as many as 50% of the young generation today may be diagnosed with cancer sometime during their life. A Comprehensive Cancer Center and a Center of Excellence for Advanced Radiation Therapy should therefore be focused on two unique developments that will considerably improve our ability to cure cancer patients and maximize their quality of life.

First, the sensitivity, resolution and field of view of modern PET-CT cameras should be improved as far as possible so they really become a unique, sensitive and fast tool in the early detection of tumor spread. Furthermore they should also be used to evaluate the radiation resistance of the tumor in vivo by repeated PET-CT imaging during the first week of therapy [1]. This was one of the key goals of the 6th framework program, BioCare, coordinated from Karolinska Institutet. Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging (MRSI), even if the sensitivity is lower should be used for screening purposes since the radiation dose to

題は、1 億~1 億 5000 万ユーロという高額な設備投資である。1~16 分割照射による治療効果の増大に加えて、腫瘍の局所制御と QOL の向上、生存率の著しい増加といった臨床結果の向上、ならびに正常組織に対する有害作用のリスクの著しい低下もまた、重粒子線治療の大きな臨床的利点である。

癌の分子生物学に関する知識は急速に進歩しており、重粒子線治療の精度と効果の向上に見合う、分子画像診断のより良いツールが常に求められている。悪性腫瘍は、少なくとも約 65 歳までの年齢層では最も重要な死亡原因となる疾患であり、今日では若い世代の 50% が、生涯のいずれかの時点で癌と診断される。そのため、総合癌センターと先進放射線治療センター・オブ・エクセレンスにおいて、癌治療と QOL 向上の能力を大幅に進歩させる、二つのユニークな技術開発に焦点を当てるべきである。

第1に、現在の PET-CT カメラの感度、解像度、視野をできるだけ向上させ、腫瘍拡大の早期発見に役立つユニーク、高感度、かつ高速なツールとして完成させるべきである。さらに、治療の第1週に PET-CT 画像法を反復実施することにより、生体内で腫瘍の放射線抵抗性を評価することにもそれらを活用すべきである [1]。これは、カロリンスカ研究所の主導による第6次研究計画 BIOCare の重要なゴールであった。磁気共鳴スペクトル画像法 (MRSI) は、感度は低い、正常組織への放射線量がきわめて小さいため、スクリーニングの目的に使用すべきである。3 番目の診断技術の可能性として、ステレオ位相差 (SP) X 線画像法にも触れておく必要がある。これは、診断

normal tissues is really minimal. A third potential diagnostic development should be mentioned here namely Stereoscopic Phase Contrast (SP) X-ray imaging since it has a very interesting potential in tumor diagnostics due to improved resolution and contrast at significantly lower doses compared to diagnostic CT. It has also the potential to allow advanced molecular imaging of tumor properties and treatment responses [2]. With any of these diagnostic approaches the initial image of tumor spread should be used as the base for treatment response monitoring during the early phase of therapy and allow accurate in vivo predictive assay of radiation responsiveness and consequently biologically based therapy optimization [1, 3, 4].

Secondly, to maximize the therapeutic response of the tumor and minimize eventual adverse normal tissue reactions biologically optimized photons, electrons and light ions are the ultimate therapeutic modalities delivering high densities of DNA lesions in genetically unstable tumor cells and largely only induce a low density of repairable lesions in normal tissues (Fig. 1 and [5]). To maximize the therapeutic outcome it is important to be able to accurately quantify the therapeutic properties of the beams in terms of LET (Linear Energy Transfer), RBE (Relative Biological Effectiveness), OER (Oxygen Enhancement Ratio), OGF (Oxygen Gain Factor), A_{Fr} (Apoptotic fraction) and the DRR (Dose Response Relation) for the tumor and affected normal tissues. Since both the diagnostic and therapeutic methods have mm resolution a comprehensive cancer center with light ion therapy will represent a quantum leap in our ability to accurately treat malignant tumors. It is very important that such centers will be realized as soon as possible to make full use of the clinical advantages and fast developments of light ion therapy as well as of molecular genomics and proteomics of cancer and to make them clinically available to the benefit of our cancer patients. It is one of the few areas where a substantial investment in new diagnostic and therapeutic methods is cost effective and rapidly bringing improved treatment results and quality of life into the health and cancer care system.

的CTよりはるかに低い線量での解像度とコントラストの向上により、非常に興味深い腫瘍診断の可能性を秘めた技術である。また、腫瘍の特性や治療への反応を捉える、高度な分子画像法を実現するという可能性もある[2]。これらいずれかの診断方法による腫瘍拡大の早期画像を、治療の早期段階における治療反応モニタリングの基礎として、活用すべきである。また、放射線反応性に関する正確な生体内予測アッセイと、それによる生物学的な治療最適化を実現すべきである[1,3,4]。

第2に、治療への腫瘍の反応を最大化しつつ、正常組織への有害作用を最小化するためには、遺伝的に不安定な腫瘍細胞に高密度のDNA障害を発生させ、正常組織には、ほぼ修復可能な障害のみを少しでも発生させるように、生物学的に最適化されたX線、電子、および重粒子線を照射することが究極の治療方法である(図1および[5])。治療効果を最大化するためには、LET(線エネルギー付与)、RBE(生物学的効果比)、OER(酸素増感比)、OGF(酸素効果比)、 A_{Fr} (アポトーシス比率)、DRR(線量反応関係)などに関して、腫瘍と影響範囲内の正常組織に対するビームの治療特性を正確に定量化することが重要である。診断と治療のどちらでも解像度がmmに達するため、重粒子線治療を行う総合癌センターは、悪性腫瘍を正確に治療する能力を飛躍的に増大させる。そのようなセンターをできるだけ早期に実現させ、重粒子線治療の臨床的長所を最大限に活用するとともに、重粒子線治療、ならびに癌の分子ゲノミクスとプロテオミクスのすみやかな発展を促し、癌患者の利益となるように臨床に提供することが、非常に重要である。この分野は、医療および癌治療制度の中で、新たな診断・治療法への実質的な投資が経済性に優れ、治療成績とQOLのすみやかな向上につながることを期待される、数少ない領域の一つである。

Improved Molecular Tumor Diagnostics By PET-CT Imaging

In the early days of the development of Inverse Radiation Therapy Planning (IRTP) and Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) the goal was to shape arbitrary physical dose distributions by dynamic scanning of narrow pencil beams of photons, electrons and light ions or by dynamic multileaf collimation [6-16]. However, it was very soon realized that a true optimization of radiation therapy required that the optimal dose delivery should produce the best possible clinical combination of a high tumor cure and minimal adverse normal tissue side effects. Thus, a radiation biological optimization of the treatment outcome is really the key goal of radiation therapy optimization. This could be done in terms of the

PET-CT画像法による改良された分子腫瘍診断

逆方向放射線治療計画(IRTP)と強度変調放射線治療(IMRT)の開発初期における目標は、X線、電子、重粒子線の細いペンシルビームを動的に走査することによって、あるいは動的な多葉コリメータによって、任意の物理的線量分布を形成することであった[6-16]。しかし、放射線治療の最適化を真に実現するためには、最適な線量分布によって、腫瘍治療確率を高めることと正常組織への有害な副作用を減らすことを、臨床的に可能な限り最善の組み合わせで実現する必要があることが、すぐに認識されるようになった。そのため、放射線生物学的な治療結果の最適化こそが、放射線治療の最適化の重要目標なのである。これは、治療中および治療後における患者の実効的QOLという観点からも実施できるが、より単純かつ具体的には、腫瘍治療を最大化しつつ治療の副作用を最小化するこ

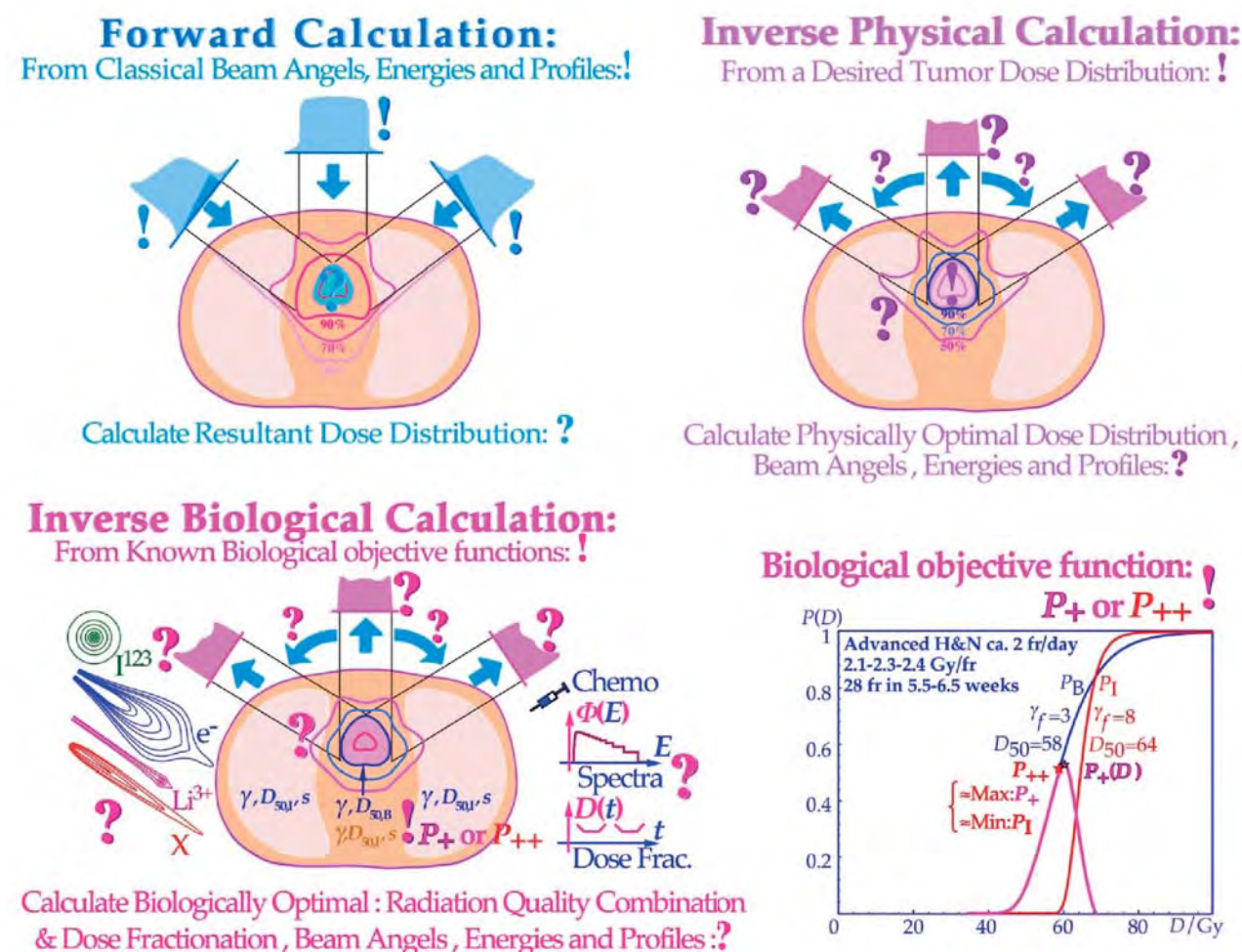


Fig. 2) Illustration of the development from classical forward therapy planning to inverse therapy planning using physical dose (upper right panel) and biological (tumor and normal tissue response) treatment objectives. The ultimate step in therapy development is to do biologically optimized light ion therapy where the optimal weights of different light ion species are selected to maximize the complication free cure (cf lower right panel and Fig 5).

図2:古典的な順方向治療計画から、物理的線量(右上図)と生物学的(腫瘍および正常組織の反応)治療目標を用いた逆方向治療計画への発展。治療法発展の最終段階は、合併症のない治癒を最大化するよう、様々な重粒子線種に最適な重み付けを行う、生物学的に最適化された重粒子線治療である(右下図と図5を参照)。

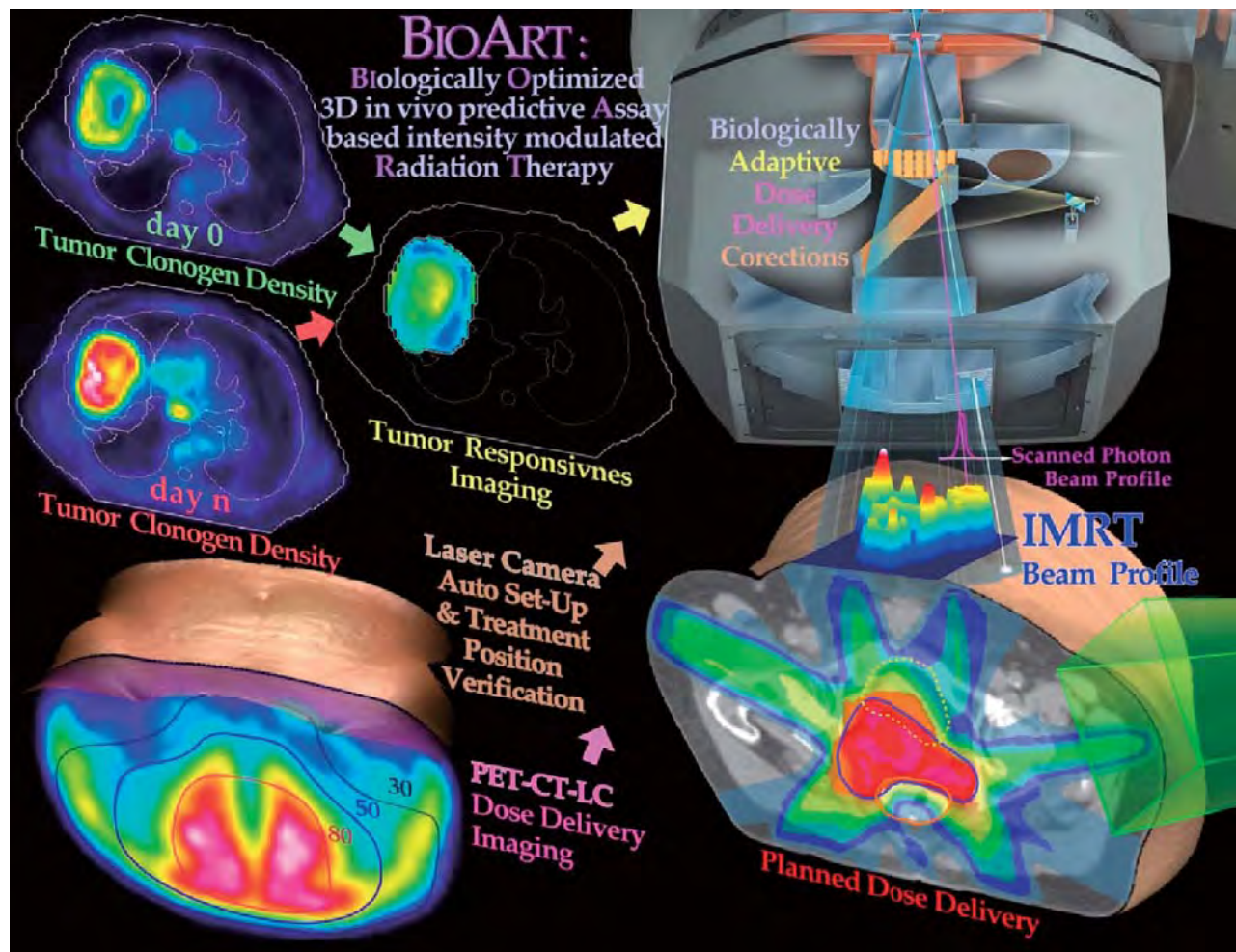


Fig. 3) Illustration how PET-CT information can be used to verify and biologically optimize radiation therapy using in vivo Predictive Assay (BioART). By measuring the tumor cell kill early on in the treatment 3-dimensional in vivo predictive assay information about radiation responsiveness is obtained for accurate prediction of the optimal dose delivery. Both with light ions and scanned high energy photon beams 3D in vivo PET-CT dose delivery monitoring is possible to further optimize the treatment based on observed mean dose delivery which may differ from the planned dose delivery without considering organ and patient motion (cf Figs. 4 and 15). Both these data sets when used together will allow a high degree of therapy optimization where practically all major sources of treatment error can be picked up as long as they influence tumor cell survival and can thus be corrected for using biologically optimized adaptive treatments [1, 4].

図3: 生体内予測アッセイ (BioART) を用い、生物学的に最適化された放射線治療を検証するためにPET-CT情報を活用する方法。治療早期に殺腫瘍細胞効果を測定することにより、治療反応性に関する三次元的な生体内予測アッセイ情報が得られ、最適な線量送達を正確に予測することができる。重粒子線と高エネルギーのスキニングX線のどちらでも、平均線量分布の計測に基づいて治療をさらに最適化する、三次元生体内PET-CT線量分布モニタリングが可能であり、計測値は計画された線量分布から逸脱する場合もあるが、臓器や患者の動きを考慮せずに実施できる(図4と15を参照)。これら両方のデータを併用すれば、高度な治療最適化が可能になり、腫瘍細胞の生存に影響を及ぼす主な治療誤差の源を事実上すべて拾い上げ、生物学的に最適化された適応放射線治療のために補正することができる[1,4]。

effective quality of life for the patient during and after therapy or more simply and specifically by maximizing tumor cure and minimizing treatment related side effects. For many years this was effectively achieved by maximizing the probability of achieving complication free tumor cure (P_+ , [17-22]) but can today probably best be achieved by first maximizing P_+ and thereafter minimizing the probability of treatment related injury requiring P_+ to stay high during this process as seen in Figs. 2, 3 and 5-9 below.

These treatment objectives are much more advanced than what is commonly mentioned

とによって実施できる。これは、合併症のない腫瘍治療の確率 (P_+) を最大化することによって、何年も前から効果的に達成されている [17-22] が、おそらく今日では下図 2、3、5-9 のように、まず P_+ を最大化した後に、 P_+ を高く保ったまま治療関連障害の確率を最小化することによって、最もうまく達成できる。

これらの治療目標は、生物学的に最適化された粒子線治療と一般に呼ばれている、低酸素の肉眼的腫瘍の

as biologically optimized ion therapy where just a quasi-uniform cell kill is produced in the target volume disregarding a possible hypoxic Gross tumor and normal tissue side effects. In fact, most of the time the treatment outcome is in reality limited by the unavoidable radiation effects in healthy normal tissues surrounding the tumor and it is important to take this into account in a true biologically optimized treatment approach since we never know the true radiation sensitivity of the tumor and it is often heterogeneous. The ultimate development of radiation therapy is to try to measure the radiation response of the tumor during the initial phase of therapy and then try to biologically adopt the treatment to the observed radiation responsiveness. For this purpose a new approach called BioART - "the art of life" - is being developed using Biologically Optimized 3dimensional in vivo predictive Assay based Radiation Therapy as illustrated in Fig. 3. This is a truly biologically adaptive approach where the early tumor response is picked up by repeated 3D PET-CT imaging, patient position imaging and PET-CT dose delivery imaging and after the first week of therapy the dose and biological effect delivery is modified to adopt the treatment to the observed response to really maximize the treatment outcome (Fig 3).

One of the advantages of this treatment method is therefore that it will be highly individualized, taking the responsiveness of the tumor in vivo in 3-dimensions into account [1, 4]. The scientific bases for the BioArt approach as presented in Fig. 3, illustrating how repeated PET-CT imaging during the early phase of radiation therapy can be used to estimate the tumor radiation responsiveness at the same time as the mean dose delivery during the treatment can be measured.

This information can then be used for biologically based inverse treatment planning as shown in Figs. 2 and 3 to derive the optimal dose delivery with available radiation modalities. Therefore Figs 2 and 3 really show how different radiation modalities such as photons, electrons and light ions can be optimally combined to give

可能性や正常組織への副作用を考慮せず、標的体積内にはほぼ均一な殺細胞作用を生じさせるだけの手法よりはるかに高度なものである。実際、ほとんどの場合、現実の治療は腫瘍周囲の健康な正常組織に対する避けがたい放射線作用によって制限を受けており、これを考慮に入れた、真に生物学的に最適化された治療が重要である。なぜなら腫瘍の本当の放射線感受性は決して知ることができず、しばしば不均一であるからである。放射線治療の発展の最終形態は、治療の初期段階で腫瘍の放射線応答特性を測定し、観察された放射線応答特性に合わせて生物学的に治療を選ぶように努めることである。この目的のためには、図3に示すように、生物学的に最適化された三次元生体内予測アッセイに基づく放射線治療を用いて、BioART「生命のアート」という新しいアプローチが開発されている。これは、反復的な3D PET-CT撮影、患者位置画像、およびPET-CT線量分布画像によって初期の腫瘍反応を捉え、第1週の治療を終えた後、線量と生物学的効果の分布を修正し、治療結果を真に最大化するよう、観察された反応に合わせて治療を選択するという、本当の生物学的適応のアプローチである(図3)。

したがって、この治療法の利点の一つは、生体内での三次元的な腫瘍の反応性を考慮した、非常に個別化された治療が実現することである [1,4]。図3にBioART法の科学的根拠を示す。この図には、放射線治療の初期段階における反復的なPET-CT画像法によって、治療中の平均線量送達の測定と同時に、腫瘍の放射線反応性を推定する方法が描かれている。

次にこの情報を図2と3のように生物学に基づく逆方向治療計画に活用し、利用可能な放射線治療法による最適な線量送達を導き出すことができる。

したがって図2と3は、正常組織への副作用を物理的および生物学的に可能な限り低く抑えながら、腫瘍への治療効果を高められるよう、X線、電子、重粒子線といった様々な放射線治療法を最適な組み合わせで

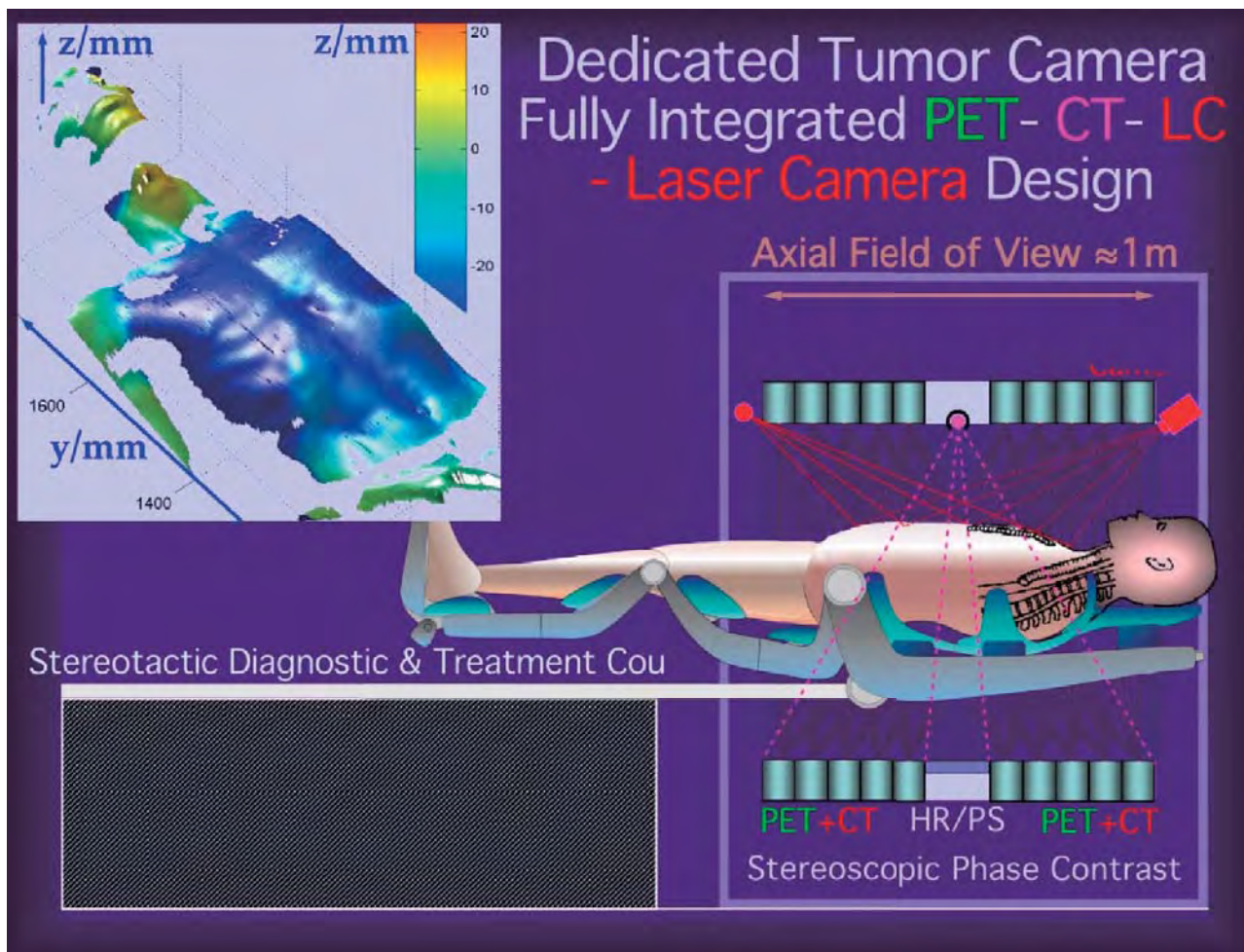


Fig. 4) Cross section through a dedicated high-resolution open PET-CT tumor camera where the central opening is introduced to allow a high resolution in the central CT-region. The PET detectors will also detect peripheral CT photons but at a lower resolution sufficient for optimal PET reconstruction using CT alternation data. Ultimately a PET resolution in the order of 2 - 3 mm should be possible by correcting for positron diffusion and annihilation in flight. It is planned to integrate a 3D laser camera with the system for accurate auto set up and real time correction of patient motions such as breathing to improve reconstruction accuracy with a dynamic patient. The central high resolution X-ray imaging section could ideally use PS-Phase contrast Stereoscopic X-ray imaging to maximize resolution and contrast in the gross tumor volume.

図4: 中央CT領域の解像度を高めるため中央に開口部を設けた、専用の高解像度オープンPET-CT腫瘍カメラの断面図。PET検出器は、周辺部でCT用のX線も検出するが、最適なPET再構成のためには十分な低い解像度である。究極的には、測定中に陽電子の拡散と消滅を補正することにより、2~3mmオーダーのPET解像度が可能になると思われる。正確な自動セットアップと患者の呼吸運動などへのリアルタイム補正のために、三次元レーザーカメラをシステムに組み込み、活動的な患者での再構成精度を高めることが計画されている。中央の高解像度X線画像セクションでは、肉眼的腫瘍体積の解像度とコントラストを最大化するため、PS(位相差ステレオ)X線画像を用いることが理想である。

a high therapeutic tumor effect, at the same time as normal tissue side effects are kept as low as physically and biologically possible.

Advanced tumor imaging is therefore urgently needed for accurate target volume determination. Based on accurate PET-CT imaging (cf Figs. 3 and 4) the effectiveness of light ion therapy can be increased, because the number of beam portals can be about 10 times lower than for low LET photons, electrons and protons. New diagnostic modalities such as PET-CT and MRSI, will also give a measure on the tumor cell density and hopefully in addition the tumor

使用する方法を示している。

したがって、標的体積を正確に決定できる、高度な腫瘍画像法が緊急に必要である。正確なPET-CT画像法(図3と4を参照)に基づく重粒子線治療では、低LETX線、電子、陽子に比してビームの門数を約1/10にできるため、重粒子線治療の有効性を高めることができる。PET-CTやMRSIといった新しい診断方法は、腫瘍細胞密度の計測を可能にし、さらには腫瘍の反応性を測ることも期待できる[1]。一部の重粒子線の利点は、飛程の末端だけでなくイオンの飛跡に沿ってポジトロン放出核が作られ、PET撮影

responsiveness [1]. The advantage of some light ions is that positron emitters are created along the ion track and not least at the end of the range and could be detected by PET imaging. It has been shown that the delivered dose from high energy photons and carbon ions can be registered with a PET camera used at the light ion facility. Fig. 4 shows how an opened whole body PET-CT camera could be designed to get a large field of view and at the same time a high resolution CT in the central tumor section and equal CT and PET resolution elsewhere. This latter effect is achieved by combining the same detector for both CT and PET imaging for example using avalanche photo diodes with different operation mood during the CT and PET operation. The central high resolution CT detection could even use the phase contrast mechanism to increase resolution and contrast in the central gross tumor region [2]. This method could be further refined to compare diagnostic and therapeutic information at different times during the treatment schedule to determine the radiation resistance of the tumor. The treatments could therefore be highly individualized, taking the responsiveness of the tumor in 3-dimensions into account using Biologically Optimized in vivo predictive Assay based Radiation Therapy (BioART, [1]). The scientific bases for the BioART approach is presented in Fig. 3 illustrating how repeated PET-CT imaging during the early phase of radiation therapy can be used to estimate the tumor radiation responsiveness and mean dose delivery during the treatment. This information can then be used for biologically based inverse treatment planning as shown in Figs. 2 and 3 and derive the optimal dose delivery with available radiation modalities. Fig. 2 really shows how different radiation modalities such as photons, electrons and light ions can be combined to give a high therapeutic tumor effect at the same time as normal tissue side effects are kept as low as possible. The BIOART technique was recently described in more detail for photon therapy of an advanced lung cancer, but it could equally well or even better have been done with light ions such as ^{11}C [4].

によって検出できることである。高エネルギーのX線および炭素イオンから付与された線量は、重粒子線施設で使用されるPETカメラによって記録できることが示されている。図4に示す方法でオープンな全身PET-CTカメラを設計することにより、広い視野を確保しながら、中央の腫瘍セクションで高いCT解像度を確保し、他の場所でCTとPETの解像度を等しくすることができる。この後者の効果は、CTとPET画像法に同じ検出器を組み合わせることによって達成される。たとえばアバランシェフォトダイオードを、CTとPETで異なる作動モードにして使用する。中央の高解像度でのCT検出には、位相差メカニズムを用い、中央部の肉眼的腫瘍領域の解像度とコントラストを高めることも可能であろう[2]。この方法をさらに洗練し、治療スケジュールの異なる時点で診断および治療情報を比較して、腫瘍の放射線抵抗性を判定することも可能であろう。このようにして、三次元での腫瘍の反応性を考慮し、生物学的に最適化された生体内予測アッセイに基づく放射線治療(BioART, [1])を用いて、治療を高度に個別化することができる。図3にBioART法の科学的根拠を示す。図には、放射線治療の初期段階に反復的なPET-CT画像法を使用し、腫瘍の放射線応答特性と治療中の平均線量分布を推定する方法が描かれている。次に、この情報を図2と3のように生物学に基づく逆方向治療計画に活用し、利用可能な放射線治療法による最適な線量分布を導き出すことができる。図2は、正常組織への副作用を可能な限り低く抑えながら、腫瘍への治療効果を高められるよう、X線、電子、重粒子線といった種々の放射線治療法を最適な組み合わせで使用する方法を示している。BioART技術は、最近、進行肺癌のX線治療に関して詳細に報告されているが、 ^{11}C のような重粒子線においても、それと同等以上の効果があると思われる[4]。

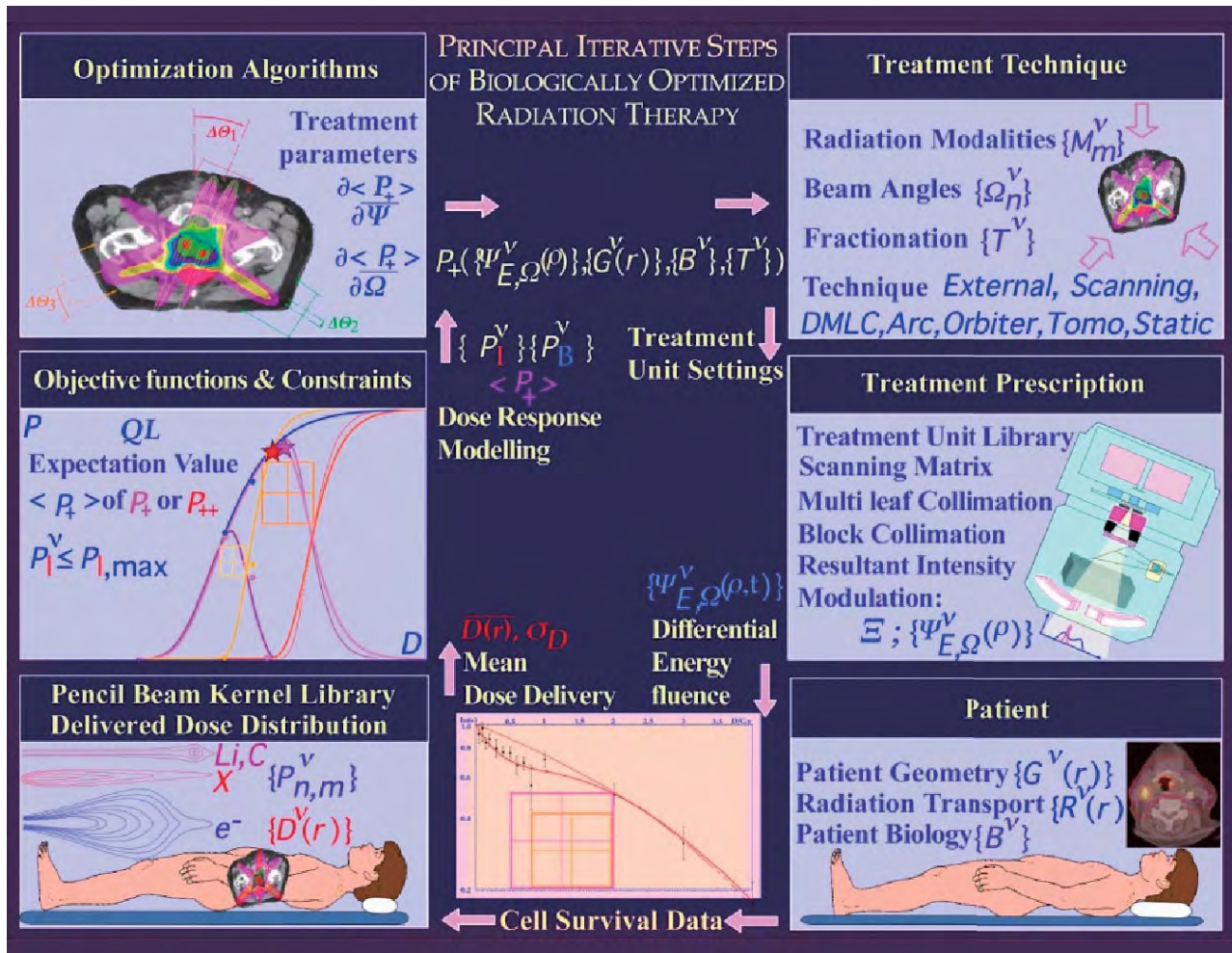


Fig. 5) Illustration of the numerical techniques used in iterative procedures for biologically optimized therapy planning and inverse therapy planning using physical (dose) and biological (quality of life or tumor and normal tissue response of Fig. 2) treatment objectives.

図5: 物理的(線量)および生物学的(QOLあるいは腫瘍と正常組織の反応、図2を参照)な治療目標による、生物学的に最適化された治療計画と逆方向治療計画の反復計算手続きに用いられる数値計算技法。

Development Of Advanced Biologically Optimized Light Ion Therapy

The fast development of energy and intensity modulated radiation therapy during the last two decades using photon and electron beams has resulted in a considerable improvement of radiation therapy, particularly when combined with systems biologically and radiobiologically based treatment optimization techniques as seen in Figs. 2, 3, 5 and 6 [23]. This has made intensity modulated electron and photon beams practically as powerful as conventional uniform beam proton therapy. To be able to cure also the most advanced hypoxic and radiation resistant tumors of complex local spread, intensity modulated light ion beams are really the ultimate tool and in clinical practice even 2-3 times more cost effective than just proton therapy. This development and the recent development

高度な生物学的に最適化された重粒子線治療の開発

過去 20 年間に、X 線および電子線を用いたエネルギーおよび強度変調放射線治療が急速に発展した結果、放射線治療は著しく向上し、とくに図 2、3、5、6 に示すような、生物学および放射線生物学に基づく治療最適化技術との併用がめざましく進歩した [23]。これにより、強度変調電子および X 線は、事実上、従来の均一ビームによる陽子線治療と同じくらい強力なものとなった。複雑な局所進展を示す、最も進行した低酸素および放射線抵抗性腫瘍をも治療できるようにするためには、強度変調重粒子線が究極の手段であり、臨床では陽子線治療より 2~3 倍も経済的である。このような開発や、腫瘍のクローン原性密度を捉える PET-CT 画像法 (図 3 を参照) に基づく、近年の高度な進行腫瘍診断の開発は、新しい強力な放射線生物学に基づく治療最適化法という分野を開いた。究極の手段は、重粒子線の独特な放射線生物学と線量分布にお

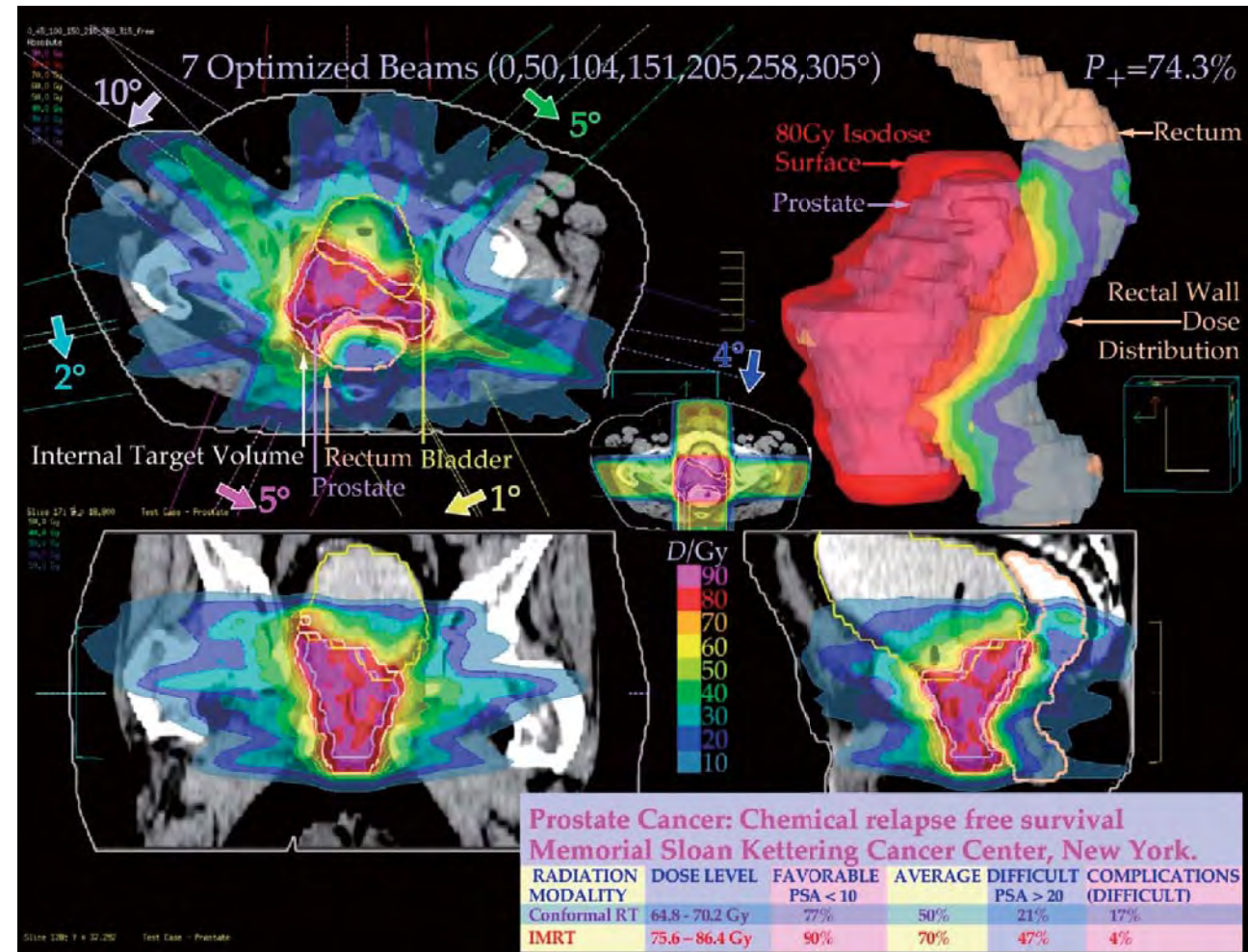


Fig. 6) Illustration of the advanced 3-dimensional dose delivery possible by low LET photon beams using biologically intensity and angle of incidence based radiation therapy (BIO-IMRT). The red to pink region is the high dose tumor volume accurately enclosing a prostate tumor enlarged by tumor growth.

図6: 生物学的な強度と入射角に基づく放射線治療 (BIO-IMRT) を用いた低 LET X 線によって実現される高度三次元線量分布。赤からピンク色の領域は、腫瘍増殖によって肥大した前立腺腫瘍を正確に取り囲む、高線量の腫瘍体積である。

of advanced tumor diagnostics based on PET-CT imaging (cf Fig. 3) of the tumor clonogen density opens the field for new powerful radiobiologically based treatment optimization methods. The ultimate step is to use the unique radiobiological and dose distributional advantages of light ion beams for truly optimized bio-effect planning where the integral 3-dimensional dose delivery (cf Figs. 5 and 6) and tumor cell survival can be monitored by PET-CT imaging and corrected by adaptive therapy optimization methods. Beside the "classical" approach using low ionization density photons, electrons and hydrogen ions (protons, but also possibly deuterons and tritium nuclei) the intermediate lithium, beryllium or boron ions, and high ionization density carbon ions induce the least detrimental biological effect to normal tissues for a given biological effect in a small volume of the

ける長所を、真に最適化された生物効果計画に活用し、その中で積分三次元線量分布 (図 5 と 6 を参照) と腫瘍細胞の生存を PET-CT 画像で監視し、適応的な治療最適化法によって補正することである。電離密度の低い X 線、電子、水素イオン (陽子、ただし重陽子やトリチウム原子核も可能性がある) を用いる「古典的」アプローチ以外では、中等度のリチウム、ベリリウム、ホウ素イオン、電離密度の高い炭素イオンは、腫瘍の狭い領域内での生物学的作用と比較して、正常組織への有害な生物学的作用が最も少ない。そのため、それらは将来の根治的治療で中心的なイオンとなる可能性がある。

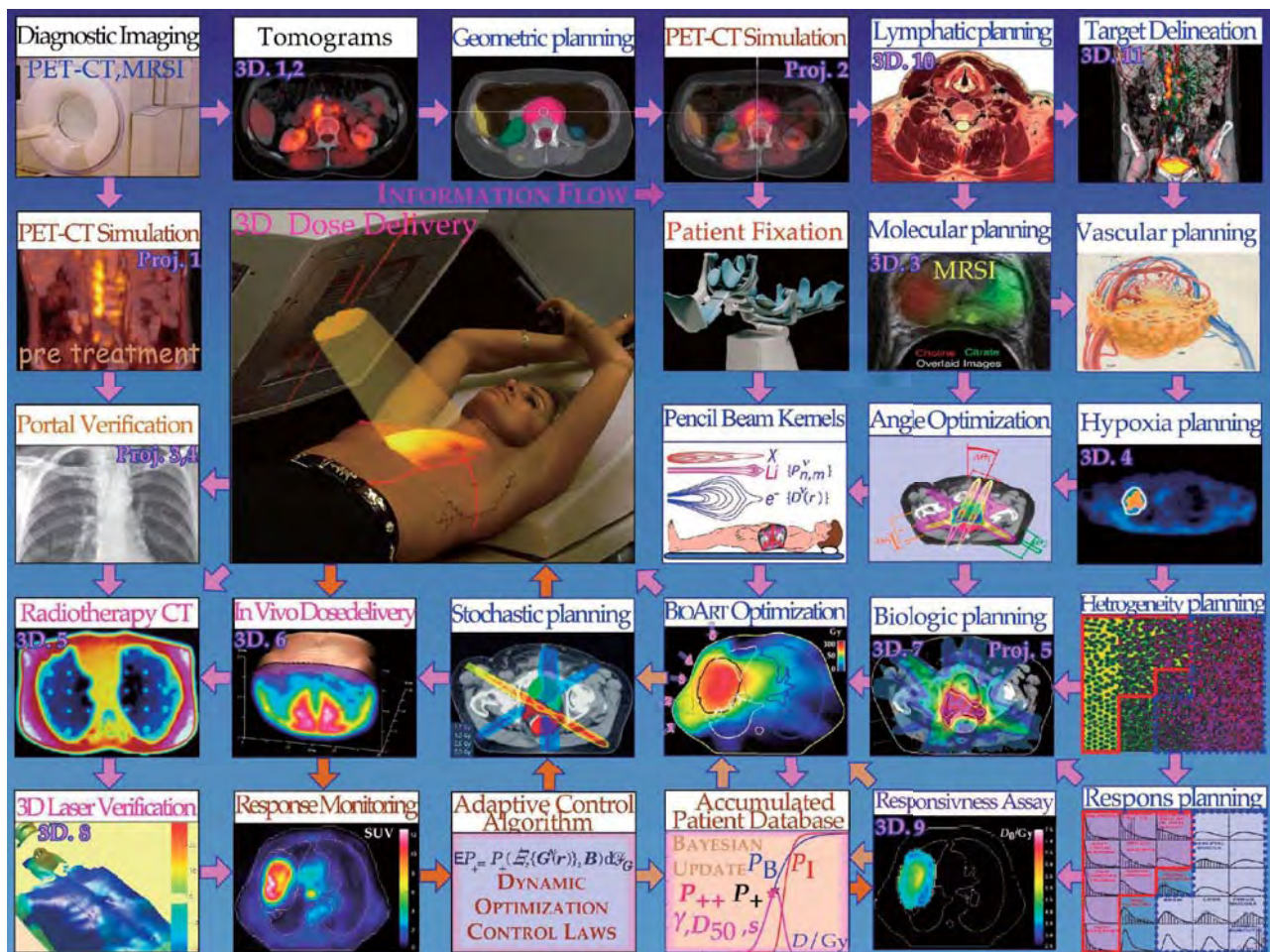


Fig. 7) (right) Overview of the multifaceted array of tumor diagnostics, therapy planning and treatment verification approaches available for biologically optimized radiation therapy today. Besides the standard tomo-graphic and projective techniques such as X-ray CT, MRI, MRSI, PET and conventional and therapeutic X-rays multiple molecular approaches are available for imaging hypoxic tumors and vasculature. In addition diagnostic and therapeutic x-rays may be used for treatment set up verification and so may PET-CT be used for in vivo dose delivery verification and tumor responsiveness monitoring. For advanced tumors as many as possible of these advanced diagnostic techniques should be used to ensure an optimal treatment considering the multifaceted clinical background. Equally important is to have an accurate protocol for treatment follow up to ensure that the clinical response information gained during each treatment is accurately fed back to historical dose response data (lower row).

図7: (右) 生物学的に最適化された放射線治療で現在利用できる、多面的な腫瘍診断、治療計画、治療検証方法の全体像。X線CT、MRI、MRSI、PETといった標準的な断層法や投影法、従来型および治療的X線法に加えて、種々の分子のアプローチによる低酸素腫瘍と血管系の画像法が利用できる。さらに、診断的および治療的X線法も治療セットアップの検証に使用でき、PET-CTによる生体内線量分布検証や腫瘍反応性モニタリングも可能である。進行腫瘍に対しては、多面的な臨床的背景を考慮しつつ、これらの高度な診断技術をできるだけ多く使用し、最適な治療を確実に実施すべきである。各治療の間に得られた臨床的反応の情報が、病歴の線量反応データに正確にフィードバックされるよう、治療フォローアップのための正確なプロトコルを作成することも、同じく重要である(下段)。

tumor. They may therefore be key particles for curative therapy in the future.

In a more cost efficient approach, referred patients will first be given a high dose high precision “boost” treatment with carbon or oxygen ions during one week preceding the final treatment with conventional radiations in the referring hospital. The rationale behind these approaches is to reduce the high ionization density dose to the normal tissue stroma inside the tumor and to ensure a more microscopically uniform dose delivery with a strong early effect on radiation

より経済的な方法としては、照会された患者は、1週間にわたって炭素または酸素イオンによる高精度の「ブースト」治療を受けた後、照会元の病院で従来の照射による最終治療を受ける。この方法の根拠は、腫瘍内の正常組織の基質に対する高電離密度の線量を減らし、放射線抵抗性および低酸素腫瘍への初期効果の高い、より微視的に均一な線量分布を保証することである。生物学的に最適化された予測アッセイに基づく重粒子線治療(BIOART、図3を参照)は、積分線量分布と腫瘍応答特性をチェックポイントとして用いて高

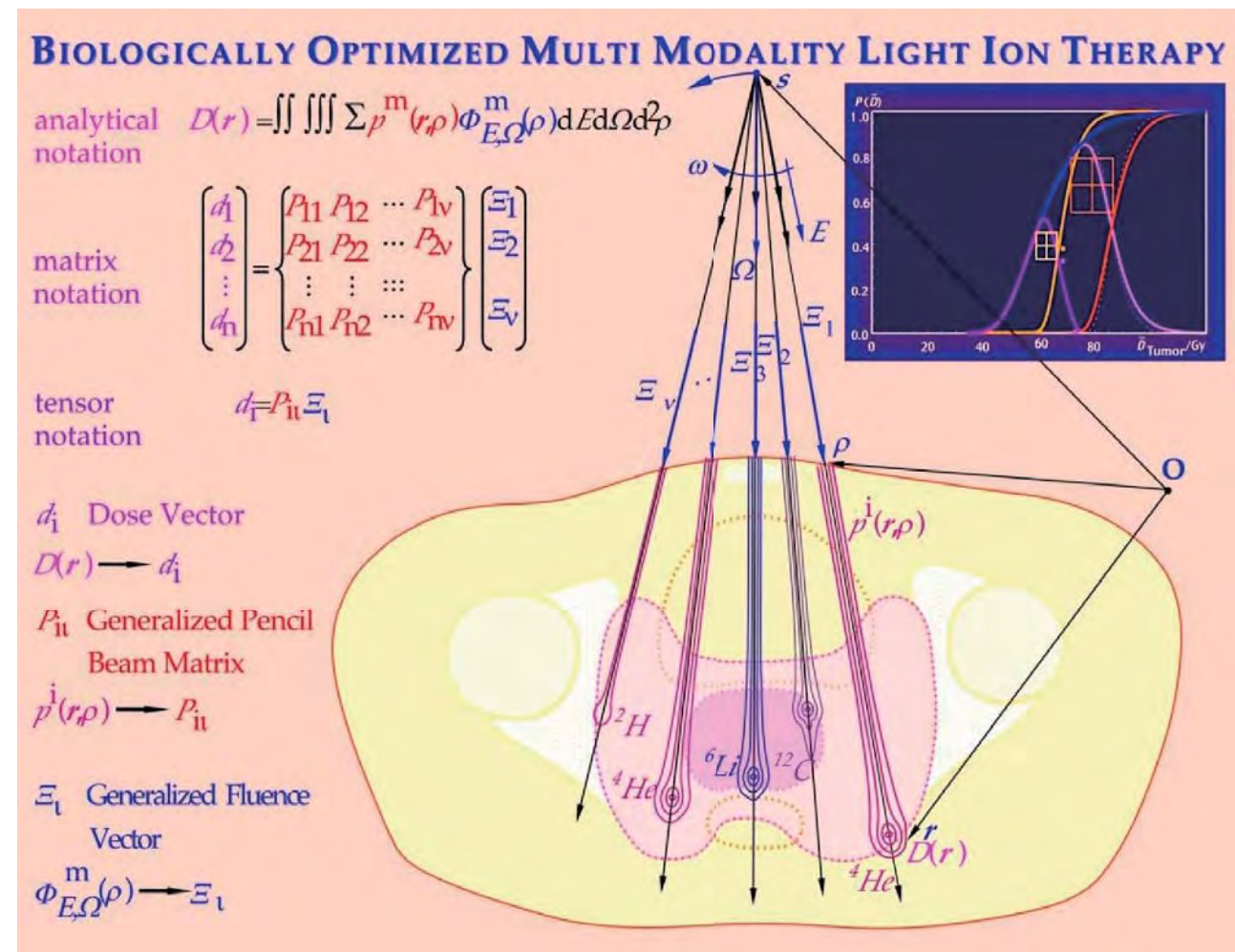


Fig. 8) Illustration of how different light ion dose distribution kernels are advantageous in different regions of the target volume (here a cervix cancer with locally involved lymph nodes). Helium and protons may be most useful in the periphery of the clinical target volume due to their lower LET in a region where the tumor cell density is low. Lithium ions may be best in the distal Gross Tumor region where rectum is downstream of the target volume and may otherwise receive the more toxic fragmentation tail of carbon ions. Finally the bulk of the gross tumor should preferably receive Bragg peak carbon ions so a uniform medium LET (=40 eV/nm) could be reached throughout the tumor. b) In order to get a more uniform biological effect distribution in the target region (10-15 cm depth) it is better to start with a lower distal LET such as lithium or helium ions and increase the Bragg peak LET towards the anterior part of the tumor using carbon ions. In this way a more uniform LET distribution with a smaller variation in the microscopic standard deviation of the energy deposition is obtained.

図8: 様々な重粒子線線量分布カーネルが標的体積(ここでは局所リンパ節転移を伴う子宮頸癌)の各部分でどのように有利であるかを図示したもの。臨床標的体積の周辺部では、腫瘍細胞密度の低い領域でLETの低い、ヘリウムと陽子が最も有用であると思われる。遠位の肉眼的腫瘍の領域では、リチウムイオンが最善であると思われる。この領域では、直腸が標的体積の下流に位置し、他の方法では毒性の高い炭素イオンのフラグメントテールに曝露される恐れがある。最後に、肉眼的腫瘍の本体には、炭素イオンのブラッグピークを照射し、腫瘍全体で均一なLET(約40 eV/nm)を達成することが望ましい。b) 標的領域(深さ10~15 cm)内で、より均一な生物学的作用分布を得るためには、リチウムまたはヘリウムイオンのような低い遠位LETから開始し、腫瘍の前方部へ向かって炭素イオンを用いてブラッグピークLETを増加させるのが良い。この方法で、エネルギー付与の微視的な標準偏差における変動の小さい、より均一なLET分布が得られる。

resistant and hypoxic tumors. Biologically Optimized predictive Assay based light ion Radiation Therapy (BioART, cf Fig. 3) is really the ultimate way to perform high precision radiation therapy using checkpoints of the integral dose delivery and the tumor responsiveness, and based on this information, performing compensating corrections of the dose delivery during the last of the treatment so called Adaptive therapy. By using biologically optimized scanned high energy photon or ion beams it is possible to measure in vivo the 3-dimensional (3D) dose delivery using the same

精度放射線治療を実施するための究極の方法であり、また、この情報に基づいて、適応治療と呼ばれる治療の最終段階に線量分布の補正を行うことができる。生物学的に最適化された高エネルギースキニングX線またはイオン線を用いることによって、腫瘍進展の診断に用いた物と同じPET-CTカメラで、生体内三次元(3D)線量送達を測定することができる。この方法は、本当の標的組織への線量分布とそれらの臨床反応を測定しつつ、治療プロセス全体で生じた誤差を治療終了までに修正できるように入射ビームの微調整を行うという、真の意味で三次元の生物学的に最適化された適応放射線治療に道を開くものである。興味深い

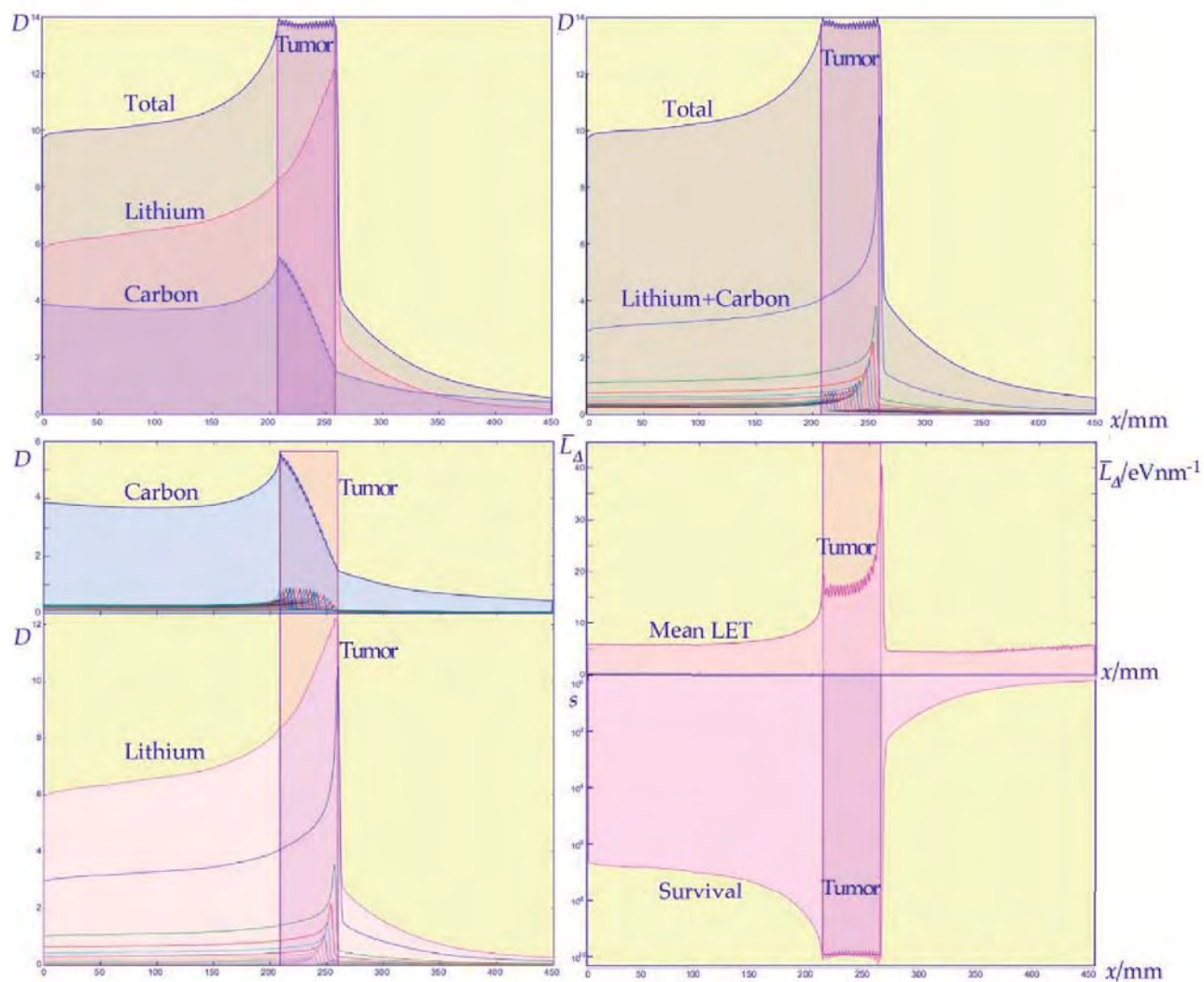


Fig. 9) The generation of a quasi uniform absorbed dose and cell kill distribution between about 21 and 26 cm of depth by combining lithium and carbon ions in suitable ratios to make the cell kill and survival quasi uniform. The small local variations in absorbed dose are due to a somewhat too large longitudinal range modulation (~3 mm) used to clearly illustrate the applied mechanism combining lithium and carbon ion Bragg peaks at each depth. The different panels show the total dose and carbon dose and the lithium dose in the upper row, whereas the cell survival and mean LET distribution is shown below. Interestingly, by combining lithium and carbon ions a uniform biological effect, survival, mean LET and absorbed dose can be obtained for a uniform tumor. The survival was calculated for simultaneous irradiation whereas the mean LET is more difficult to interpret as it is based both on lithium and carbon ions but the LET variation is low and in a single beam it peaks just downstream from the tumor where the dose is low.

図9: 殺細胞作用と細胞生存をほぼ均一にするために適した比率で、リチウムと炭素イオンを併用することにより、深さ約21~26 cmの間でほぼ均一な吸収線量と殺細胞作用分布が生成する。吸収線量のわずかな局所変動は、種々の深さでリチウムと炭素イオンブラッグピークを併用する仕組みをはっきりと描き出すため、縦方向の変調範囲(約3 mm)がやや過大になっているためである。上段の図は総線量とリチウムの線量、下段の図は細胞生存と平均LET分布を示している。興味深いことに、リチウムと炭素イオンを併用すると、均一な腫瘍では均一な生物学的作用、生存、平均LET、吸収線量が得られる。生存は、同時照射について計算されたものである。一方、平均LETは、リチウムと炭素イオンの両者に基づいているが、LETの変動は小さく、単一ビームでは腫瘍の少し下流にあたる線量の低い場所で最大値を取るため、解釈が難しい。

PET-CT camera that was used for diagnosing the tumor spread. This method thus opens up the door for truly 3D biologically optimized adaptive radiation therapy where the measured dose delivery to the true target tissue and their therapeutic response, can be used to fine adjust the incoming beams so that possible errors in the integral therapy process are eliminated towards the end of the treatment. Interestingly enough, practically all major error sources can be corrected

ことに、臓器の動き、治療計画の誤差、患者セットアップの誤差、ガントリに起因する線量送達の問題、マルチリーフまたは走査ビームの誤差といった、ほぼすべての主要な誤差の源は、この方法で補正することができる。最初の1~2週間の治療後に生存している腫瘍細胞を定量することが可能であれば、この情報を用いて、生物学的反応データの不確かさを補正ことができ、またフォローアップ中により正確な線量反応データを得られるため、あらゆる臨床的不確かさを本当に埋め合わせることができる(図7)。PET-CTカ

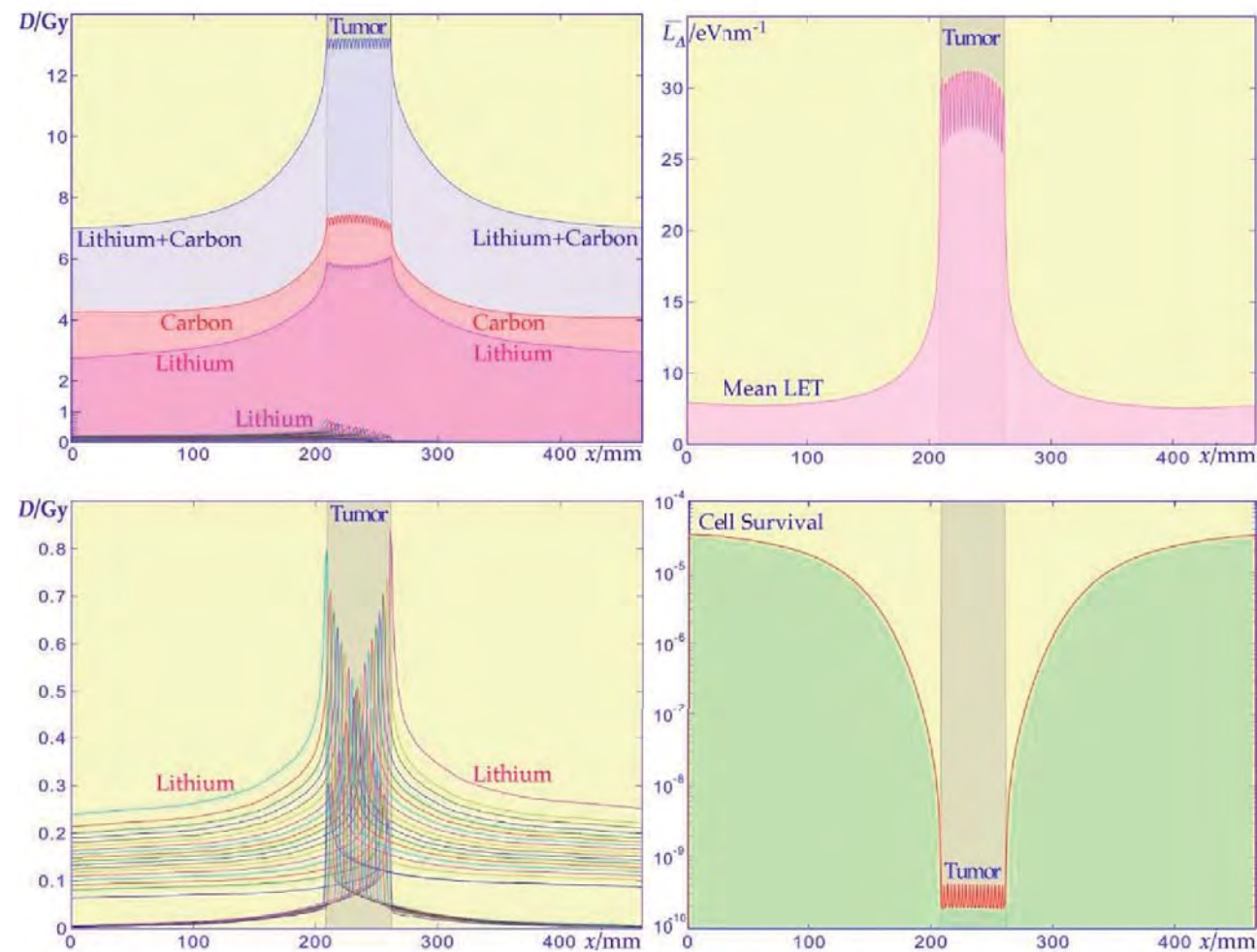


Fig. 10) A common technique to reduce the quality variation is to use parallel opposed beams. This is even more efficient when using two different ion species as seen on the RBE variation which is now almost negligible and the large peak in Fig. 9 has disappeared because of the dose contribution from the posterior beam. It is also seen that the mean RBE is increased even if about half the dose is delivered by lithium ions.

図10: 質の変動を減らすための一般的な技法の一つは、対向2門のビームを用いることである。これは、異なる2種類のイオンを使用するという効果的である。ここでは後方ビームからの線量により、RBE変動がほとんど無視できるほど小さく、図9の大きなピークは消滅している。また、線量の約半分がリチウムイオンによって付与されているにもかかわらず、平均RBEは増大している。

for in this way such as organ motions, treatment planning errors, patient setup errors, and dose delivery problems due to gantry, multileaf or scanning beam errors. As long as it is possible to quantify the surviving tumor colognes after the first week or two of therapy, this information can be used to also account for uncertainties in biological response data and really cover all clinical uncertainties at the same time as more accurate dose response data can be derived during follow up (Fig. 7). The response of the PET-CT camera is related to the truly delivered integral dose [4] with correct temporal averaging, thus if only small errors are seen, it is sufficient to adjust the last few

メラの反応は、正確な時間的平均による、本当に付与された積分線量に関連するため[4]、小さな誤差しか見られない場合は、最後の数回の治療を調整するだけで十分である。PET-CTの腫瘍反応モニタリングを用いた場合には、患者の生物学的反応の不確かさを補正することさえ可能であり、ひいては放射線治療を厳密な科学に進化させ、リアルタイム生体内予測アッセイを用いて、BioART法による真に生物学的に最適化された放射線治療を実施することも可能であると思われる[1,4]。このように、最近開発された生物学に基づく治療最適化アルゴリズムを用いることにより、進行腫瘍の治療結果を10~40%も向上させることが可能である[18]。三次元の腫瘍細胞生存と線量分布モニタリングの両者に基づく適応放射線治療のプロセス

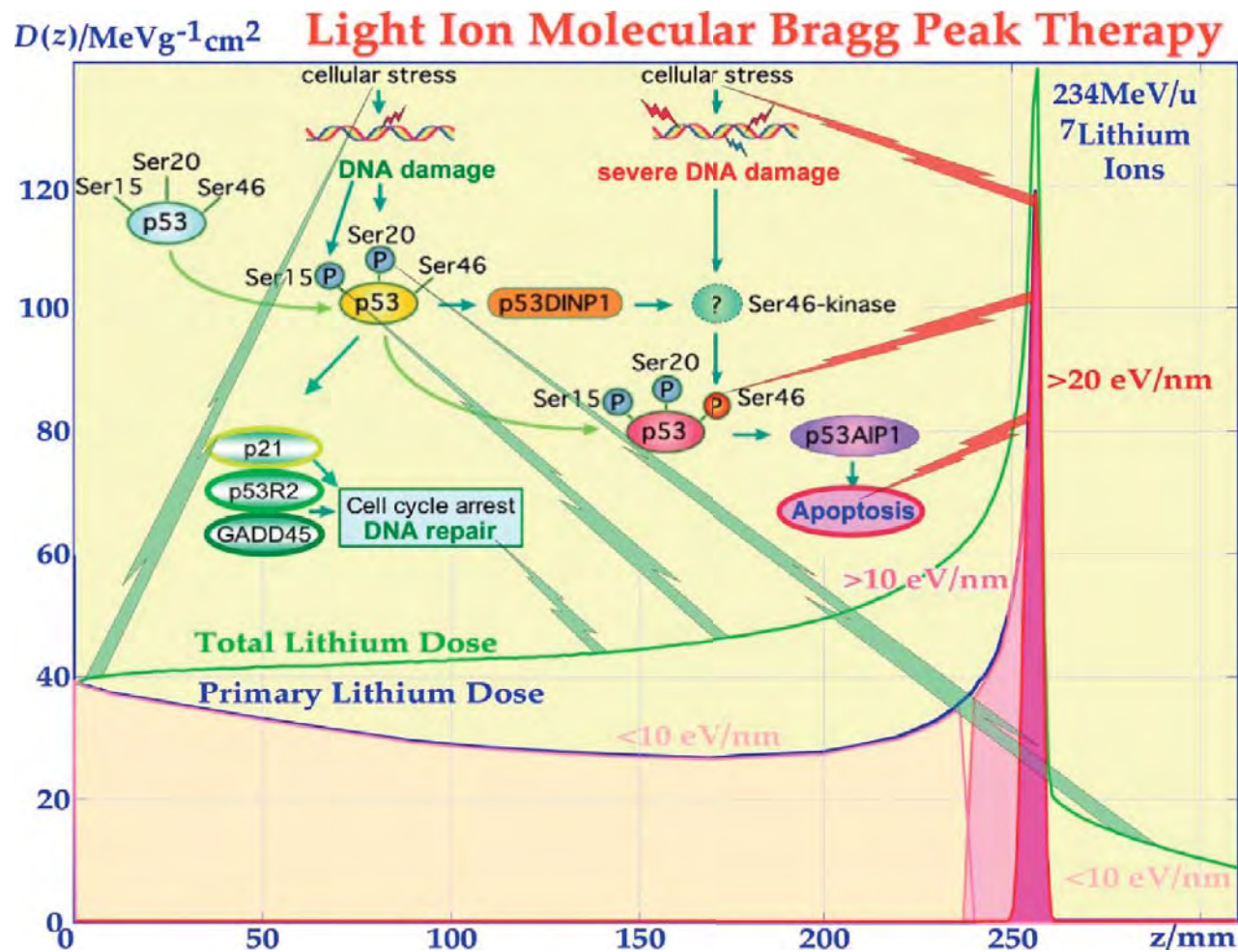


Fig 11) (right) The DNA damage in the cell is recognized by proteins that signal their results by phosphorylation on the P₅₃ gene product. Low ionization density damage generally phosphorylates the serine 15 and 20 sites on P₅₃ which leads to a cell cycle block and initiation of DNA repair by P₂₁ and GADD45. With lithium ions this mechanism dominates in normal tissues in front of and behind the tumor. At the Bragg peak the ionization density is high which leads to more severe unreparable DNA damage which commonly phosphorylates the serine 46 site on P₅₃ and thereby triggers an apoptotic response, eliminating tumor cells with severe DNA damage [26]. With lithium ions a high LET is only present in the Bragg peak where tumor cells are effectively eliminated by apoptosis whereas in all normal tissues the low ionization density triggers a cell cycle block and DNA damage repair. With protons and helium ions a too low ionization density is reached at the Bragg peak whereas carbon ions have a high LET almost 5 cm in front of the Bragg peak and also in the fragmentation tail behind it, so a too little or too wide apoptotic region is obtained with these ions as seen in Fig. 12.

図 11：(右) 細胞内の DNA 損傷を蛋白質が認識し、P₅₃ 遺伝子産物のリン酸化によって、認識結果に応じたシグナルを送り出す。低電離密度での損傷は、一般に P₅₃ の 15 番と 20 番のセリンをリン酸化し、それによって細胞周期の停止と、P₂₁ および GADD45 による DNA 修復の開始が引き起こされる。リチウムイオンの場合、腫瘍の前後の正常組織では、このメカニズムが支配的である。ブラッグピークでは電離密度が高いため、より重度の修復不可能な DNA 損傷が起こる。これは一般に P₅₃ の 46 番のセリンをリン酸化し、アポトーシス反応を開始させることにより、重度の DNA 損傷を持った腫瘍細胞を排除する [26]。リチウムイオンでは、ブラッグピークの高 LET が集中し、そこにある腫瘍細胞はアポトーシスにより効果的に除去されるが、すべての正常組織では電離密度が低いため、細胞周期の停止と DNA 損傷の修復が引き起こされる。陽子とヘリウムイオンは、ブラッグピークで達成される電離密度が低すぎ、一方、炭素イオンは、ブラッグピークの前約 5 cm でも LET が高く、後方にもフラグメントテールを形成するため、これらのイオンでは、図 12 に示したように、アポトーシス領域が狭すぎるか、あるいは広すぎる。

treatment fractions. When using PET-CT tumor response monitoring, it is even possible to account for the uncertainty in biological response of the patient and it may even be possible to convert radiation therapy to an exact science and use real time in vivo predictive assay to perform truly biologically optimized radiation therapy with the BioART approach [1, 4]. Thus, using the recently available biologically based treatment optimization algorithms it is possible to improve the treatment

は、腫瘍反応と線量分布の精度、さらには 3D 幾何学形状に対するブラッグピークのスキャニングや、強度変調イオン照射によって線量分布を向上させる可能性がある。

outcome for advanced tumors by as much 10 – 40 % [18]. The adaptive radiotherapy process based both on 3D tumor cell survival and dose delivery monitoring has the potential of percent accuracy in tumor response and dose delivery, not least with 3D geometric Bragg peak scanning and intensity modulated ion beam dose delivery.

There is no doubt that the future of radiation therapy is very promising and gradually more and more patients may not even need advanced surgery but instead could be cured by photon and electron IMRT and ultimately biologically optimized light ion therapy, where the high LET – high RBE Bragg peak is solely placed in the gross tumor volume. PET-CT is still a few orders of magnitude more sensitive than other diagnostic modalities and probably the ultimate tool for accurate tumor imaging and 3-dimensional in vivo predictive assay of radiation sensitivity. By imaging the tumor twice during the early course of therapy it is possible to quantify both the tumor responsiveness to therapy and the rate of loss of functional tumor cells. MRSI may also become important in this respect even though the molecular sensitivity is higher with PET.

Medium LET Mixed Modality Light Ion Therapy Result In Fewer Microscopic Cold Spots and Higher Microscopic Uniformity

The standard deviation of the microscopic energy deposition density is very high in high-LET beams since the dose along the ion cores is very high. In Fig. 1 (and 12 below) it is seen that around lithium and beryllium the highest portion of the effective dose at the Bragg peak is delivered at intermediate energy deposition densities. The shallower normalized dose response gradient at high-LETs [19-21] is caused by the microscopic heterogeneity which increases the risk that some tumor cells are missed due to microscopic coldspots even at high average normally curative doses. The increased randomness may also cause increased cell kill along the tracks at low doses due to random high dose events [21, 22]. Based on the different dose distributional and biological

放射線治療の未来が非常に有望であり、ますます多くの患者が高度な外科治療を必要とせず、X線および電子 IMRT によって治療され、さらには高 LET 高 RBE のブラッグピークを肉眼的腫瘍体積のみに当てる、生物学的に最適化された重粒子線治療によって治療されるようになることは疑いがない。また PET-CT は、他の診断方法より感度が何桁か高く、おそらく正確な腫瘍画像診断と放射線感受性に関する三次元生体内予測アッセイのための究極の手段である。治療初期に腫瘍画像法を 2 回実施することにより、腫瘍の治療反応性と機能的腫瘍細胞の消失率をどちらも定量することができる。PET の方が分子的感度は高いが、MRSI も、この点でも重要になるとと思われる。

微視的コールドスポットが少なく微視的均一性が高い場合の中 LET 混合重粒子線治療の成績

高 LET ビームでは、イオンコアに沿った線量が非常に高いため、微視的エネルギー付与密度の標準偏差は非常に高い。図 1 (および図 12) を見ると、リチウムおよびベリリウムの付近では、ブラッグピークでの有効線量のうち最も多くの部分が、中等度のエネルギー付与密度で生じていることがわかる。高 LET で正規化線量反応の勾配が浅い [19-21] 理由は、微視的な不均一性のため、たとえ平均的には高い治療線量であっても、微視的なコールドスポットに入った一部の腫瘍細胞が見逃されることである。乱雑さが大きいと、ランダムな高線量事象によって、低線量での飛跡に沿った細胞の死滅も増加する [21, 22]。上に述べた重粒子線の独特な線量分布と生物学的特性から、それらを最もうまく利用するためには、図 8 に論じるような、慎重な判断が必要であることが明らかである。例えば、ブラッグピークの線量付与を主として肉眼的腫瘍に位

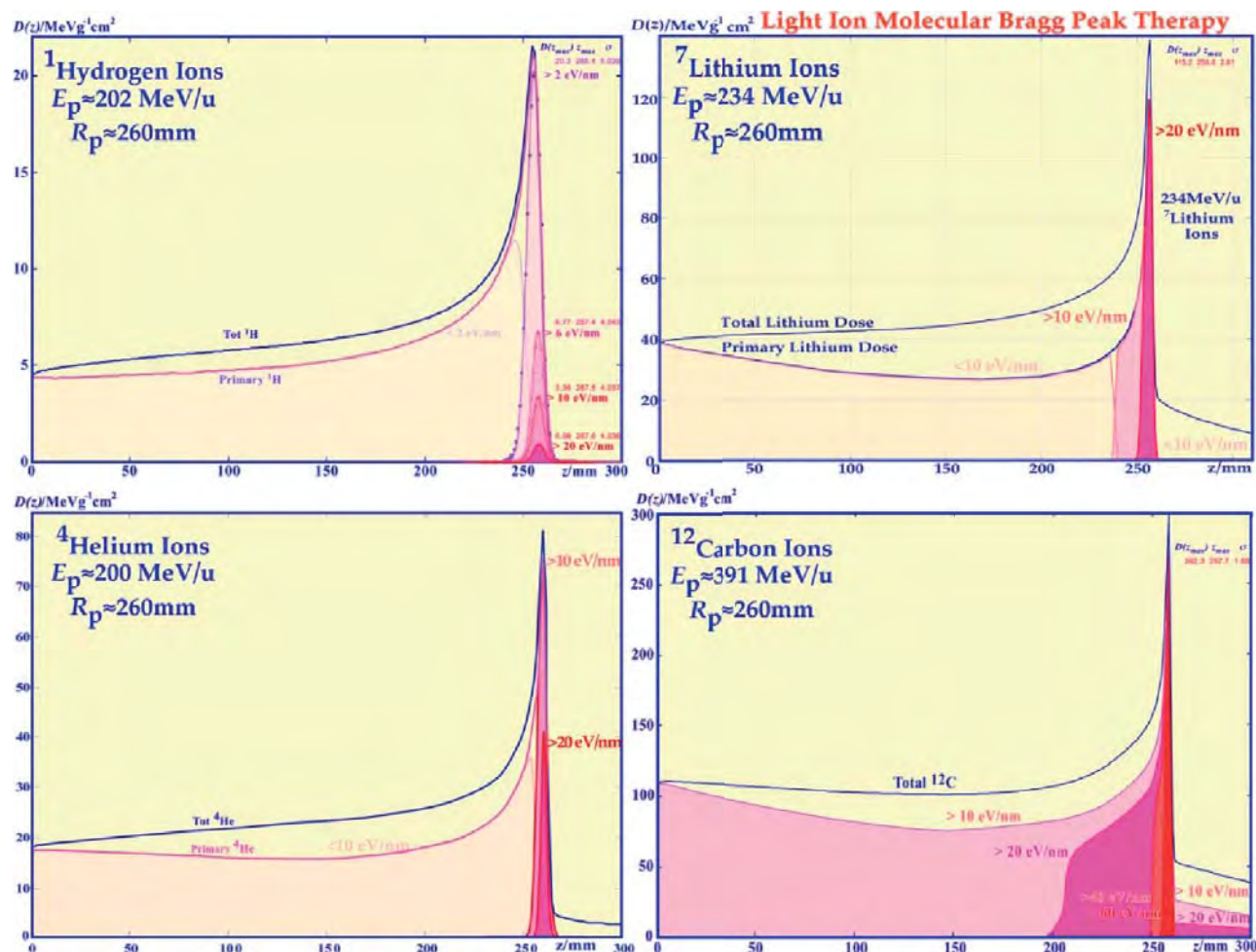


Fig. 12) The high LET component increases rapidly from only a few percent for protons and about 50% for helium, 80% for lithium. For carbon the high LET region extends several cm in front of the Bragg peak and also behind it. Beryllium and boron ions are located between lithium and carbon and are of interest for intermediate tumor sites whereas carbon is most ideal for large tumors.

図12: 高LET成分は、陽子での2~3%からヘリウムでの約50%、リチウムでの80%まで急激に増加する。炭素の場合、高LET領域は、ブラッグピークの前方数cmまで広がり、背後にも広がっている。ベリリウムとホウ素イオンは、リチウムと炭素の中間に位置するため、中間的な腫瘍部位の治療に関心が寄せられるが、大きな腫瘍には炭素イオンが最も理想的である。

properties of light ions discussed above it is clear that their optimal usage require some careful considerations as briefly discussed in Fig. 8. For example should the Bragg peak dose delivery mainly be located in the gross tumor so that negligible high-LET dose falls on sensitive normal tissues outside the tumor. Furthermore, it is better from a microdosimetric point of view to generate a rather uniform microscopic energy deposition density on the cellular scale as shown in Figs. 9 and 10.

Therefore it is better to use a slightly lower LET at the distal tumor edge then obtained by simply depositing high-LET carbon Bragg peaks as indicated in Figs. 8 and 9. This could basically be done in two different ways either by starting with a lower LET Bragg peak at the distal tumor

置させ、腫瘍外の敏感な正常組織への高LET線量は無視できる程度に抑えることが必要である。さらに、微小線量測定の見点からは、図9と10に示すように、細胞のスケールでかなり均一な微視的エネルギー付与密度を発生させることが望ましい。

したがって、図8と9に示すように、腫瘍の後端では、単に高LET炭素ブラッグピークを照射するよりも、やや低いLETを用いることが望ましい。これは、基本的に2つの方法で実現できる。腫瘍後端でリチウムのような低LETブラッグピークからスタートし、徐々に吸収線量と原子番号を増大させてイオンのブ

edge such as lithium and gradually increase the absorbed dose and the atomic number and thus also the Bragg peak LET of the ions or alternatively by just mixing two different ions species so the dose biological effect and survival and mean LET stays approximately constant as seen in Figs. 9 and 10. This latter approach requires that most of the Bragg peak dose is of very high LET, such as carbon ions, in the anterior part of the tumor whereas the distal part mainly requires a lower LET such as helium or lithium ions. In fact, mixing lithium and carbon ions may be a very good way to achieve close to ideal microscopic energy deposition density distribution for medium to large size tumors (cf Figs. 9 and 10), whereas small oligo metastasis are best treated by narrow lithium ions alone (cf Figs. 11 and 12).

High Apoptotic Cell Kill In The Tumor But Not In Normal Tissue

The maximum apoptotic cell kill is obtained at medium LETs [24, 25]. This is advantageous from a clinical point of view since apoptotic tumor cell kill does not cause an inflammatory response in normal tissue. Similar to the RBE the apoptosis has a peak at around 20 – 80 eV/nm that is at lower LET values than that of the RBE peak at 100 – 200 eV/nm. This is due to the fact that the number of high-LET events that are needed to induce apoptosis at a given dose level decreases rapidly with increasing LET [25]. This effect is due to the decreasing number of apoptotic events per unit dose at high LET values. Medium LET light ions like lithium and beryllium therefore have the very interesting property to induce a local apoptotic response (programmed cell death) only in the Bragg peak region where the LET is sufficiently high. Therefore they eliminate more tumor cells with nature's preferred method characterized by highest possible local efficiency and minimal side effects. At the same time the DNA-damage in the plateau region and the fragmentation tail beyond the Bragg peak is instead triggering cell cycle arrest and DNA-repair. Thus normal tissue will generally recover well between treatment fractions

ラッグピーク LETを増大させるという方法か、あるいは図9と図10のように2種類のイオンを混合して、線量の生物学的作用と生存、ならびに平均LETがほぼ一定に保たれるようにする方法が可能である。この後者の方法では、腫瘍の前半部ではブラッグピークの大半を炭素イオンのような非常に高いLETにする必要があり、遠位部ではヘリウムやリチウムイオンのような、より低いLETを主体とする必要がある。実際には、リチウムと炭素イオンを混合することは、中形から大形の腫瘍でほぼ理想的な微視的エネルギー付与密度に近い状態を達成するために、非常に良い方法であると思われる(図9と10を参照)、いっぽう小さな転移は、細かいリチウムイオンのみで治療するのが最善である(図11と12を参照)。

正常組織ではなく腫瘍でアポトーシスによる細胞死を高める

アポトーシスによる細胞死が最大になるのは、中LETである[24,25]。これは、アポトーシスによる腫瘍細胞の死が正常組織の炎症反応を引き起こさないため、臨床的に有利である。RBEと同様、アポトーシスは、20~80 eV/nmにピークを持つが、そのLET値は、100~200 eV/nmのRBEピークのLET値より低い。これは、一定の線量レベルでアポトーシスを引き起こすために必要とされる高LET事象の数が、LETの上昇に伴って急速に低下することに起因している[25]。この作用は、高LETでは単位線量当たりのアポトーシス事象の数が減少することに起因している。そのため、リチウムやベリリウムのような中LETの重粒子線は、LETが十分に高いブラッグピーク領域でのみ局所的なアポトーシス反応(プログラムされた細胞死)を引き起こすという、非常に興味深い特性を持っている。そのため、自然本来の方法によってより多くの腫瘍細胞を消滅させることができ、局所的な効率の最大化と副作用の最小化が達成される。同時に、プラトー領域とブラッグピーク後方のフラグメントテールでは、DNA損傷が細胞周期の停止とDNA修復を引き起こす。このように正常組織は分割治療の合間にほぼ回復するが、腫瘍細胞はアポトーシスによって直接的に根絶される。

whereas the tumor cells are directly eradicated by apoptosis.

In tumors with a mutant P_{53} pathway the apoptotic fraction is lower [25]. However, with light ions there still is a significant apoptotic fraction due to other apoptotic pathways normally not active with low LET radiations. In P_{53} proficient tumor cells the lithium and beryllium ions will induce local apoptosis mainly at the Bragg peaks as seen in Fig. 11. Lighter ions do not produce much, whereas carbon and heavier ions produce a significant level of apoptosis both in front of and behind the Bragg peak as seen in Fig. 12. The lithium - boron ions thus possess a unique, geometrical precision in their apoptotic potential. Due to the saturation effect of the apoptosis at high doses this advantage may be highest at low doses.

Optimal Ionization Density

Both the biological and dose distributional properties of different radiation modalities from low energy photons through high energy electrons and photons to neutrons and light to heavier ions are summarized in Fig. 13 indicating that the intermediate LET light ions are most advantageous in most respects. The quite complex Fig. 13 summarizes the LET (upper horizontal scale) or high-LET dose fraction (lower scale) dependence of a number of biological parameters showing that most of the high-LET advantages are obtained already at around 30-50 eV/nm or with as little as about one third of the dose in the form of very high-LET neon ions or about half the dose is carbon ions. This is so with the Oxygen Gain Factor (OGF), the OER, RBE and Apoptotic Fraction (A_{fr}) but also with the physical quantities like σ_{μ} the microscopic standard deviation in absorbed dose delivery [19-22], the D_{50} dose causing 50% probability of tumor cure and the maximum clinically observed normalized steepness of the dose response relation γ_{Clin} is still high. The clinically most useful LET-range is thus in this intermediate region and not at very high or low LET values. Within an extended Bragg peak region the LET is reduced as by necessity large parts of the target volume will receive low-

P_{53} 経路に突然変異を持つ腫瘍では、アポトーシスの割合が低い [25]。しかし重粒子線を用いると、低 LET 放射線では通常活性化しない別のアポトーシス経路によって、かなり大きな割合でアポトーシスが起る。 P_{53} が働いている腫瘍細胞では、リチウムおよびベリリウムイオンは、図 11 のように主としてブラッグピークで局所的アポトーシスを引き起こす。より軽いイオンはあまり多くのアポトーシスを引き起こさないが、炭素や重イオンは、図 12 のようにブラッグピークの前方と後方の両方で、かなりの量のアポトーシスを引き起こす。このようにリチウム～ホウ素イオンは、独特の幾何学的精度を伴ったアポトーシス誘発能力を発揮する。高線量ではアポトーシスに飽和作用が生じるため、この利点は低線量で最も高くなると思われる。

最適電離密度

低エネルギーの X 線から高エネルギーの電子や X 線、中性子、重粒子線に至る、種々の放射線治療手段の生物学的特性と線量分布特性を図 13 にまとめた。中 LET の重粒子線は、ほとんどの面で最も有利であることが示されている。図 13 は非常に複雑であるが、LET (上の横軸の尺度) または高 LET 線量成分 (下の尺度) と、種々の生物学的変数との依存関係を示している。高 LET の利点の大半は、30 ~ 50 eV/nm 付近ですでに得られていることがわかる。これは、超高 LET のネオンイオンにおける線量の約 1/3、あるいは炭素イオンの線量の約半分である。酸素効果比 (OGF)、OER、RBE、アポトーシス比率 (A_{Fr}) についても同様であるが、吸収線量付与の微視的標準偏差 σ_{μ} [19-22]、腫瘍治療確率 50% をもたらす D_{50} 線量のような物理量についても同じことが言え、臨床的に観察される正規化された最大線量反応関係の勾配 γ_{Clin} もやはり高い。したがって、臨床的に最も有用な LET 範囲は、非常に高い LET や低い LET ではなく、この中間領域である。拡大ブラッグピークの領域内では、標的体積の大部分が必然的に低 LET のプラトーイオン線量を照射されるため、LET は低下する。したがって、細胞密度や感受性に関してほぼ均一な腫瘍では、平均 LET 値 40 eV/nm 程度の、均一な LET 分布を作ることが望ましい。興味深いことに、この中 LET 領域では、アポトーシスによる細胞死も最大化するため、図 13 に太い点線 (^{10}B) と影

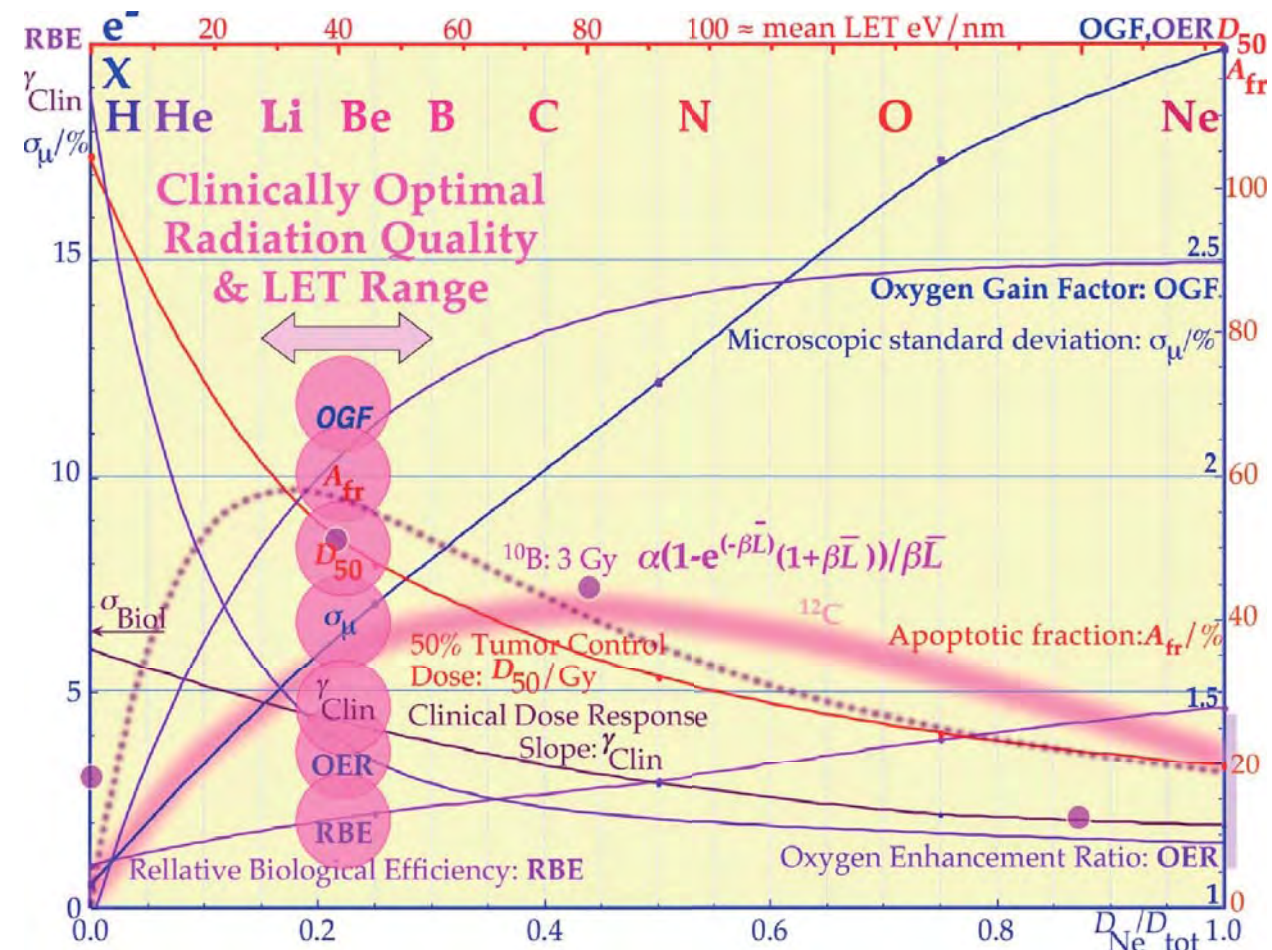


Fig. 13) Selection of the Optimal Radiation Quality Range for the Oxygen Enhancement Ratio (OER), RBE, Apoptotic Fraction and the Dose causing 50% tumor cure as a function of the ionization density (LET, upper scale) or densely ionizing dose fraction (lower scale). Lithium to carbon ions are the most interesting and useful light ions for radiation therapy. Interestingly, most of the biological effectiveness and oxygen gain as well as the apoptotic cell kill are obtained at around 40 eV/nm or about 1/4 to 1/3 of the dose as high-LET neon ions or about 1/2 as carbon ions. It is seen that like the RBE the peak apoptotic fraction occurs at increasing LET as the atomic number of the ions increases. Also cell lines with a mutant P_{53} pathway have a lower level of induced apoptosis. P_{53} independent pathways induce about half the apoptotic fraction of the cell kill.

図 13: 酸素増感比 (OER)、RBE、アポトーシス比率、50%腫瘍治療線量における最適線質範囲の選択を、電離密度 (LET、上の尺度) または密に電離を起こす線量の割合 (下の尺度) に対する関数として示す。リチウムから炭素までのイオンは、放射線治療にとって最も興味深く、有用な重粒子線である。興味深いことに、生物学的有効性と酸素効果、ならびにアポトーシスによる殺細胞作用の大半は、40 eV/nm 前後、あるいは高 LET ネオンイオンとしての線量の約 1/4 ~ 1/3、炭素としての線量の約 1/2 の所で得られている。RBE と同様、アポトーシス比率のピークもまた、イオンの原子番号が大きいほど、高い LET に出現する。また、 P_{53} 経路に突然変異を持つ細胞系は、アポトーシス誘発レベルが低い。 P_{53} に依存しない経路は、殺細胞作用でのアポトーシス比率の約半分を誘発している。

LET plateau ion dose. With a rather uniform tumor with regard to cell density and sensitivity it is thus desirable to produce a uniform LET distribution with a mean LET value around 40 eV/nm. Interestingly, this intermediate LET-region also maximizes the apoptotic cell kill so tumor cells are more effectively eliminated without too much inflammatory response in normal tissues as shown by the thick dotted (^{10}B) and shaded (^{12}C) curves in Fig. 13. The lower LET at the Bragg peak with boron ions as compared to carbon ions indicate the importance of the fluence density of ions with sufficiently high LET for inducing apoptosis.

付きの曲線 (^{12}C) で示したように、正常組織に過大な炎症反応を引き起こすことなく、腫瘍細胞が効果的に除去される。ホウ素イオンは炭素イオンよりブラッグピークでの LET が低いことから、アポトーシスを引き起こすためには十分に高い LET を持つイオンのフルエンス密度が重要であることがわかる。

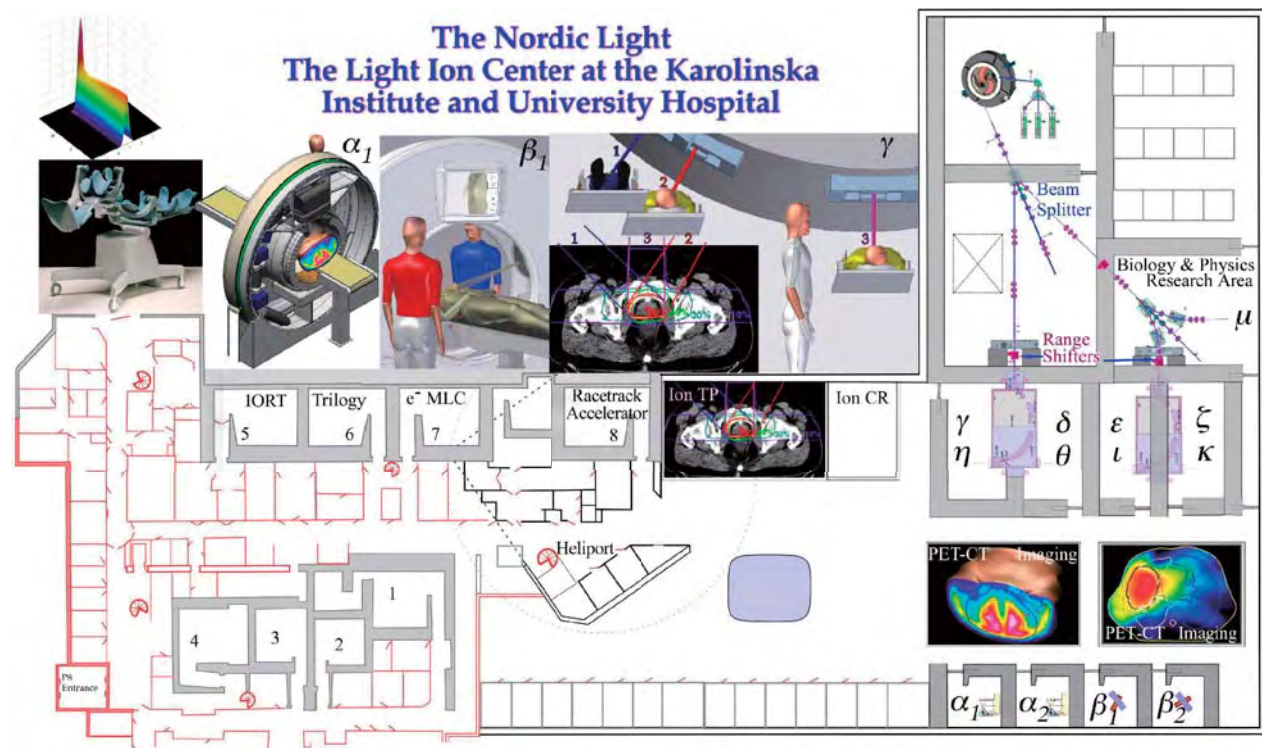


Fig. 14) (right) Building and equipment locations in the proposed outline for an expansion of the existing radiotherapy department of Karolinska University Hospital is shown in the left part of the figure. The light ion treatment rooms at two levels are equipped with two excentric gantries allowing treatments from practically any direction (cf Fig. 14) via a 120° wide range of variability in each of the four rooms. PET-CT and MRSI based tumor diagnostics as well as compact high energy scanned photon therapy allowing PET-CT in vivo dose delivery verification is also available. Furthermore, Carbon-11 can be produced in the range shifter to produce positron emitting ion beams to allow more accurate in vivo Bragg peak density monitoring (cf [27]).

図14:(右)カロリンスカ大学病院の既存の放射線治療部門を拡張する案の概要。新たな建物と設備の位置を図の左側部分に示す。2階層の重粒子線治療室には、4室それぞれで120°の広い可変域を持ち、ほぼすべての方向から治療が実施できる(図14を参照)、2基のエキセントリックガントリが設置される。PET-CTとMRSIによる腫瘍診断や、PET-CTによる生体内線量送達検証が可能なコンパクトな高エネルギー走査X線治療も利用できる。さらに、より正確な生体内ブラッグピーク密度モニタリングを可能にするため、陽電子を放出する炭素11をレンジシフタ内で製造できる([27]を参照)。

Treatment Rooms, Excentric Gantries, Patient Setup and Beam Delivery

Since both light ions and high energy photons activate the tissues in the patient they all benefit from the possibility to use PET-CT based dose delivery verification. A light ion center will therefore benefit considerably by being equipped with PET-CT cameras close to the light ion and photon beam treatment rooms so patients can be rapidly scanned for the dose delivery using both the ¹¹C and ¹⁵O activity directly after the treatment. Two excentric light ion beam gantries each of which is covering four treatment rooms (cf Figs. 4-7, cf [5, 24]) with a wide range of possible beam angular intervals of their beam directions covering angles of incidence of ± 60° or about 120° in each room (See Figs. 15-16) because the couch can be rotated more than 180°. These figures clearly illustrate the great flexibility in treatment set up

治療室、ガントリ、患者セットアップ、ビーム照射

重粒子線と高エネルギーX線は、どちらも患者体内の組織を放射化するため、PET-CTにより線量分布を検証できるという利点がある。そのため重粒子線治療センターでは、重粒子線およびX線治療室の近くにPET-CTカメラを装備し、治療直後に¹¹Cと¹⁵Oの放射能を用いて、素早く線量分布をスキャンできるようにすることが非常に有益である。それぞれ4つの治療室をカバーする2つのエキセントリックな重粒子線ガントリ(図4-7を参照、[5,24]を参照)を設置する。治療用カウチは180°以上の回転が可能であるため、ビームの方向は、各室で入射角±60°すなわち約120°の広い可変域を持つ(図15-16を参照)。これらの図には、千葉の放医研で現在使用されているような、様々な一般的な治療法における、エキセントリックガントリによる治療セットアップの柔軟性がはっきりと示されている(図17を参照)。興味深いことに、生物学的に最適化された線量分布を形成するための3Dブ

Superconducting Cyclotron with Particle & Energy Selecting Excentric Ion Gantry Treating up to 3000 Patients in 4 Rooms

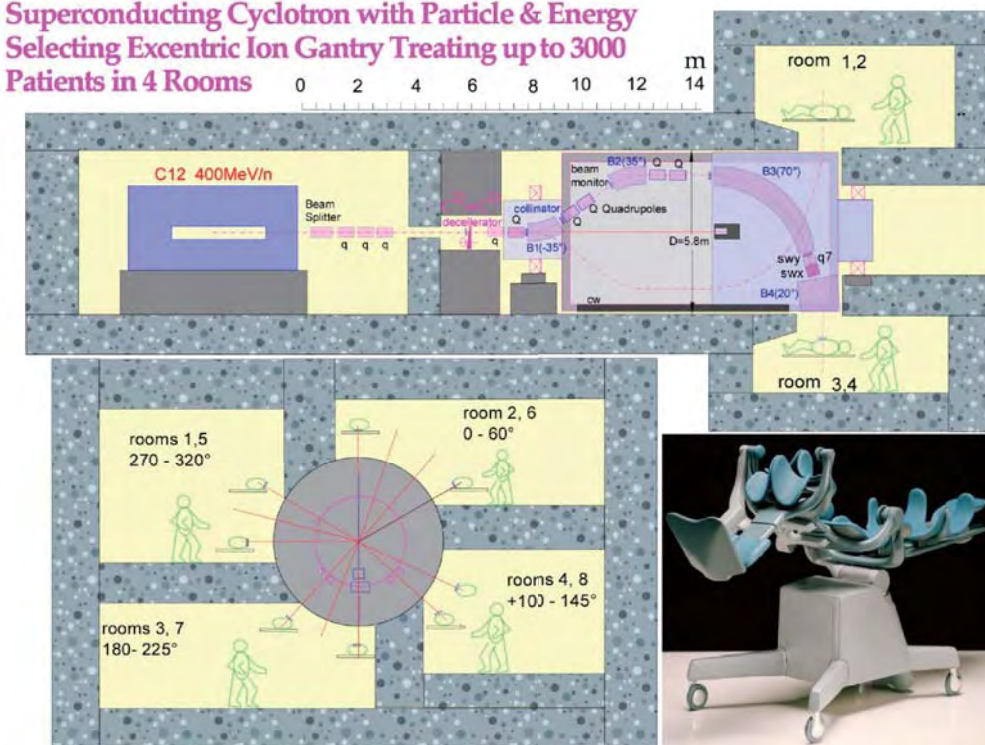


Fig. 15) Cross section through the Superconducting Cyclotron with the Particle & Energy Selecting Excentric Ion Gantry capable of treating patients in 4 surrounding rooms as shown in the lower left panel. The four treatment rooms with protons to carbon ions allow a 10-12 min set up time, and a 2-3 min treatment time/room. In this way a total 12-16 pat/hour, 100-120 pat/day and 2 500 pat/year (at 10-12 fractions/pat) can conveniently be treated. The decelerating graphite range shifter is indicated where carbon 11 can be produced in therapeutic quantities allowing 50 fold accuracy in Bragg peak imaging. b) The lower right panel shows a close up of the stereotactic treatment couch used to dock the patient both to the PET-CT camera (see Fig. 4) and the therapy unit (cf Figs. 13-16).

図15:粒子およびエネルギー選択式エキセントリックガントリを備えた超電導サイクロトロン断面図。左下図に示すように、周囲の4室で患者を治療できる。陽子から炭素イオンまでを用いる4つの治療室は、セットアップ時間10~12分、1室当たり治療時間2~3分が可能である。この方法で1時間当たり12~16例、1日100~120例、年間2500例(患者1例当たり10~12分割)が楽に治療できる。図に示した減速用の黒鉛レンジシフタでは、治療量の炭素11を製造でき、ブラッグピーク画像の精度を50倍に高められる。b)右下図には、PET-CTカメラ(図4を参照)と治療ユニット(図13~16を参照)の両方に患者を固定する、定位的治療カウチの詳細を示す。

with excentric gantries on a number of common treatment techniques such as those currently used at NIRS in Chiba, Japan (cf Fig. 17). Interestingly, the requirement of very specific beam angles is generally not needed with 3D Bragg peak scanning for shaping of biologically optimized dose distributions. Once the right angular interval is available, as shown in these figures, the exact angle of incidence is not too critical provided the angle between two different beam portals can be changed more than about 30° (cf Figs. 15 and 17). The stereotactic treatment couch (cf Figs. 4, 14-17) allows high-accuracy patient set up, not least in combination with the laser scanner (cf Figs. 3, 4, 7, 14 and 16) both for patient auto set up in the treatment rooms and for PET-CT dose delivery monitoring inside (Fig. 16) or just outside the treatment rooms (Fig. 14) to minimize ¹⁵O activity loss ($t_{1/2} = 2$ min) by short transport distance and

ラッグピークスキヤニングでは、非常に厳密なビーム角は一般に必要とされない。これらの図に示すように、いったん正しい角度間隔が得られたなら、2つのビーム間の角度を約30°以上の範囲で変化させることができれば、正確な入射角はあまり重要でない(図15と17を参照)。定位的治療カウチ(図4、14-17を参照)は、高精度の患者セットアップが可能であり、レーザースキャナとの併用もできる(図3、4、7、14、16を参照)。治療室内での患者の自動セットアップと、治療室内(図16)または直近の室外(図14)でのPET-CT線量分布モニタリングの両方に使用でき、移送距離が短く治療ユニットとPET-CTカメラの接続が迅速であるため、¹⁵Oの放射能($t_{1/2} = 2$ 分)の損失は最小限に抑えられる(図4と16を参照)。

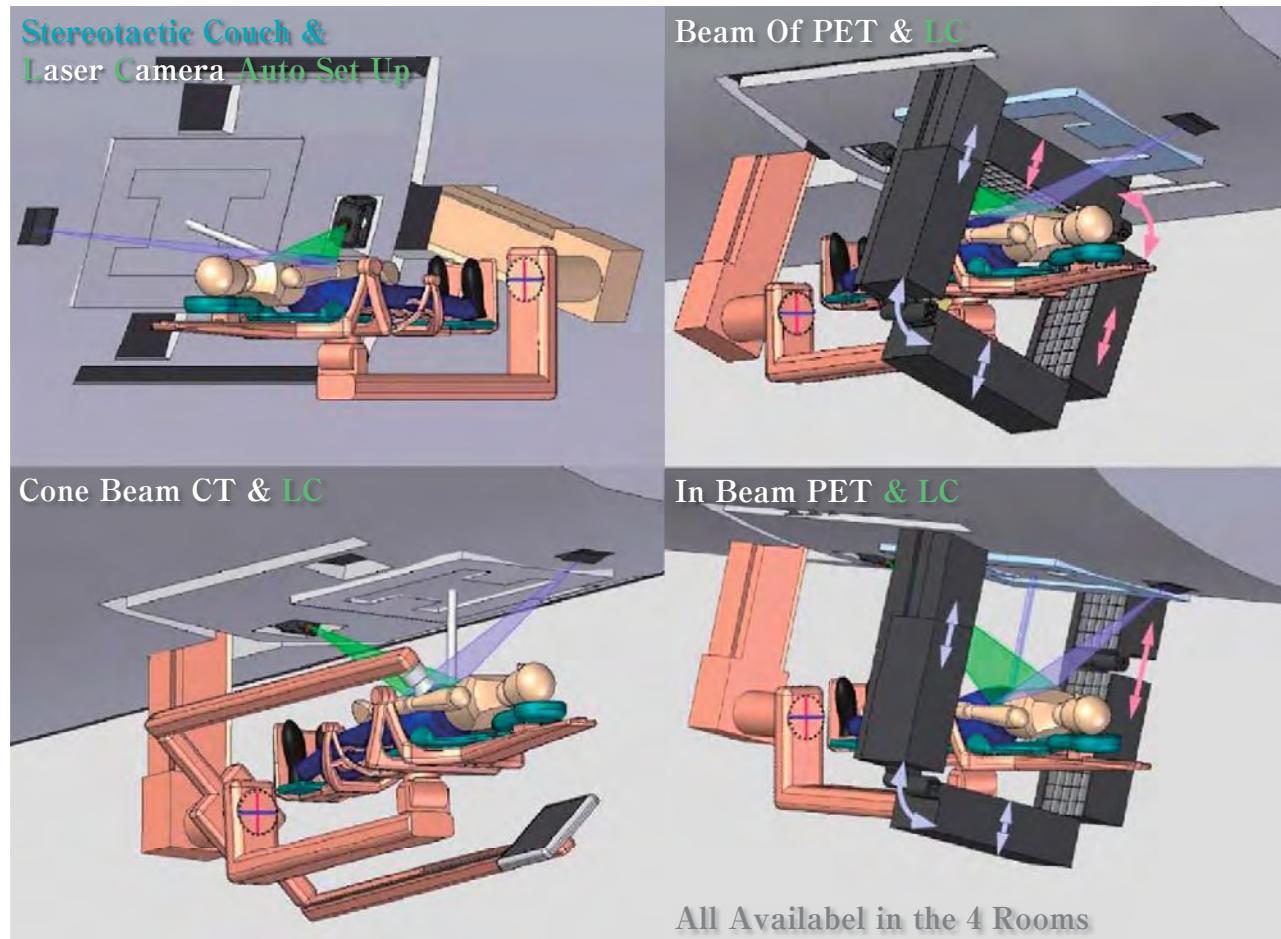


Fig. 16) Patient set up using both laser cameras with green, red or infrared scanned laser beams for auto set up of the treatment based on the 3D shape of the patient surface. A cone beam CT facility for set up on internal reference points is included in the gantry for fast check that the patient's internal structures are accurately positioned. The cone beam CT device as well as the 4 PET detector arrays can be used in all 4 rooms and be retracted into the excentric gantry when not needed as indicated in the figure.

図16:患者体表の三次元形状に基づいて治療の自動セットアップを行う。緑色、赤色、または赤外走査レーザービームによるレーザーカメラを用いてセットアップされた患者。ガントリには、患者体内の構造が正確に定位されたことをすばやくチェックするため、内部基準点を確認するコーンビームCT装置が含まれている。コーンビームCT装置と4基のPET検出器アレイは、4室すべてで使用でき、不要時には図のようにエキセントリックガントリ内に引き込むことができる。

fast docking to both the treatment unit and the PET-CT camera (cf Figs. 4 and 16).

The clinically advantageous synergistic effect between the low-LET plateau regions and the high-LET Bragg peaks when delivered simultaneously should be used clinically when designing the 4D scanning pattern of the ion beam from the treatment unit [24]. It is highly desirable to deliver the majority of the local low- and high-LET dose fractions as closely in time as possible to minimize cellular repair in the tumor and maximize the therapeutic response. This is automatically done by the ridge filters used in Chiba. The ridge filter continuously and instantaneously shifts the Bragg peak over the entire range of Bragg peak modulation, achieving maximum synergism. With 3D Bragg peak scanning this is achieved only

低 LET プラトー領域と高 LET ブラッグピークを同時に照射した際の相乗作用による臨床的利益は、治療ユニットから出るイオン線の4D走査パターン設計に臨床的に活用するべきである [24]。腫瘍の細胞修復を抑え、治療反応を最大化するためには、局所の低および高 LET 線量成分の大部分を、できるだけ接近した時間に付与することが非常に望ましい。これは、放医研で用いられているリッジフィルタによって自動的に実行される。リッジフィルタは、ブラッグピーク変調の範囲全体にわたって、連続的かつ瞬間的にブラッグピークを移動させ、最大限の相乗作用を実現する。3D ブラッグピーク走査では、これは高速縦走査を用いた場合にのみ達成されるが、腫瘍の遠位端からスタートする横走査では、1～3分後に最後の前方ブラッグピークが付与される場合もあり、治療的に有効

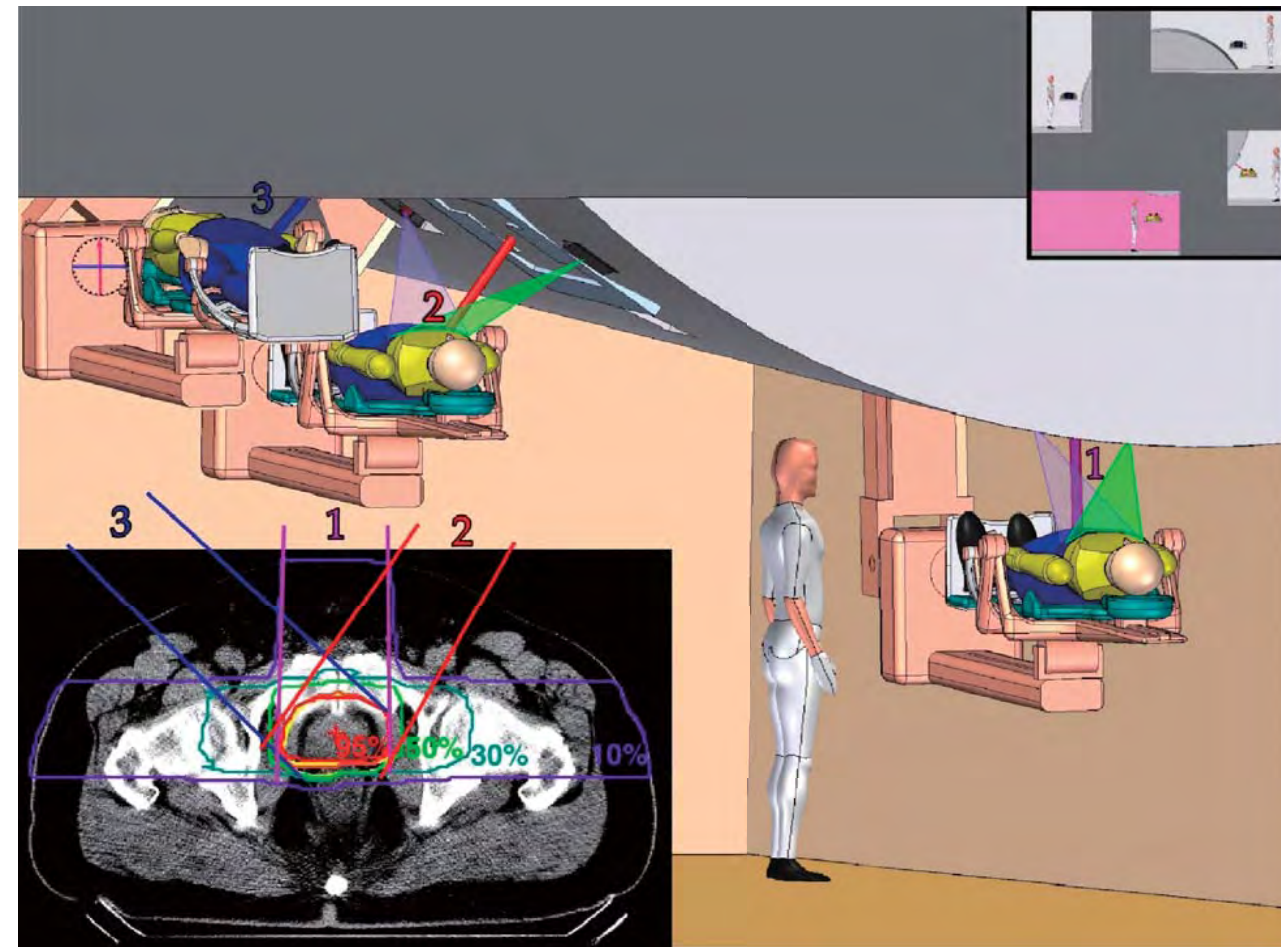


Fig. 17) Treatment of a prostate cancer with a three-field technique. The treatment takes place in the lower left treatment room of Fig. 14 to allow the final vertical beam. The rotation of the treatment couch is done automatically by supervision from the treatment room using an ordinary video camera and by the 4-Dimensional laser camera with 0.1 mm resolution.

図17:3フィールド法による前立腺癌の治療。最後の垂直ビームを可能にするため、治療は、図14の左下の治療室で行われる。治療カウチの回転は、通常のビデオカメラによる治療室からの監視と解像度0.1 mmの四次元レーザーカメラにより、自動的に行われる。

when fast longitudinal scanning is used whereas lateral scanning starting at the most distal point of the tumor may deliver the last anterior Bragg peaks 1-3 minutes later reducing the effective therapeutic high-LET dose fraction by as much as 20% [24]. This may explain the somewhat lower therapeutic outcome seen in Darmstadt for cordomas treating tumors by fast lateral and slow longitudinal electromagnetic scanning compared to the result from Chiba using ridge filters. Unfortunately it is slightly more difficult to rapidly vary the extraction energy and range using longitudinal scanning with a synchrotron of slow pulse repetition rate. A fast material range shifter at the end of the dose delivery system may then be desirable or even needed to achieve fast longitudinal scanning of the Bragg peak.

な高 LET 線量成分が20%も減少する [24]。ドイツ GSI での横方向に速く縦方向に遅い電磁スキャンによる脊索腫の治療結果が、千葉でのリッジフィルタによる結果よりやや悪い理由は、これによって説明できると思われる。残念なことに、パルス反復率の遅いシンクロトロンでの縦スキャンを用いて、抽出エネルギーと範囲を急速に変化させることは、いくらか難しい。そのため、ブラッグピークの高速縦スキャンを実現するため、線量輸送システムの末端に高速レンジシフタを設置することが望ましく、必要であるとさえ言える。

Interestingly, the slightly steeper response seen with the cordomas using longitudinally scanning ridge filters is consistent with a higher effective high LET dose fraction. This indicates the clinical desirability to treat the high and low LET regions locally as closely in time as possible, preferably within 15-30 seconds to avoid undesirable fast low-LET repair before the high-LET component is also delivered. A slight improvement with slow longitudinal pencil beam scanning may be achieved by starting the treatment on the anterior side of the tumor and finishing it at the most distal part of the tumor. In this way most of the low-LET plateau part of the local dose delivery will arrive earlier in the part of the tumor where the low-LET dose fraction is considerably higher than in the distal tumor with almost only high-LET Bragg peaks. From this point of view it would be desirable to scan the tumor at least twice and from different directions for example starting anteriorly treating towards the most distal tumor region and then back to minimize the time interval between low- and high-LET dose delivery.

Conclusion

Even if biologically optimized radiation therapy has proven difficult to introduce in most conventional radiation therapy departments it will be urgently needed with light ions in order to make full clinical use of the significant biological advantages of light ions. There is no doubt that QMRT and BioART are very important developments for light ion therapy and they are procedures that are very important to introduce already in the first generation of clinically dedicated light ion installations. The largest benefits are expected for hypoxic and generally radiation resistant tumors for conventional low-LET beams, where we can expect the most important treatment improvements as clearly shown by the clinical results of Prof Tsujii and his team at NIRS in Chiba, Japan.

興味深いことに、縦スキヤンのリッジフィルタを用いた脊索腫での反応が、やや急勾配であることは、有効高LET線量成分が高いことと一致している。このことから、高および低LET領域を局所的にできるだけ接近した時間に治療することが、臨床的に望ましいと言える。高LET成分が輸送される前に望ましくない低LETの修復が起こらないよう、できれば15～30秒以内に実施することが望ましい。遅い縦方向のペンシルビーム走査は、腫瘍の前方側から治療を開始し、腫瘍の遠位端で終了させることによって、わずかに改善することができる。この方法では、ほとんど高LETブラッグピークしか受けていない腫瘍の遠位部に比して、低LET線量成分が著しく高くなっている腫瘍の部分に、局所線量付与における低LETのプラトー部分の大半が早く到達する。この観点から、腫瘍を少なくとも2回、異なる方向から走査することが望ましいと思われる。例えば前方側からスタートし、遠位の腫瘍領域へ治療を行った後、逆戻りすることによって、低および高LET線量付与の時間差を最小限にすることが考えられる。

結論

従来型の放射線治療部門の多くで、生物学的に最適化された放射線治療を導入することがたとえ困難であったとしても、重粒子線の大きな生物学的利点を臨床で十分に活用するためには、重粒子線治療への導入を早急に実現する必要がある。QMRTとBioARTが、重粒子線治療にとって非常に重要な発展であることは疑いがなく、これらの技法を第1世代の臨床専用重粒子線施設にいち早く導入することが、非常に重要である。最大の利益が期待される分野は、低酸素および一般に従来の低LET放射線への抵抗性が高い腫瘍であり、そこでは放医研(千葉県)の辻井教授らのチームによる臨床成績にはっきりと示されているような、きわめて重要な治療の改善を期待することができる。

(訳監修:重粒子医科学センター 物理工学部 松藤 成弘)

References

1. Brahme A.: Biologically optimized 3-dimensional in vivo predictive assay based radiation therapy using positron emission tomography-computerized tomography imaging. *Acta Oncol* 42: 123-136 (2003).
2. Zhou S A, Brahme A.: Development of phase-contrast X-ray imaging techniques and potential medical applications. *Phys Med.* 24 (3), 129-148, 2008.
3. Brahme A.: Development of biologically optimized light ion therapy. *Proc. 7th Int. Conf. On Time Dose Fractionation, Madison ;* 50-67 (2005)
4. Brahme A.: Potential developments of light ion therapy: The ultimate conformal treatment modality. 1st NIRS International Open Laboratory Workshop, November 17th 2008, Chiba, Japan, ed Tsujii H, *Rad Sci*, 52, 8-31, 2009
5. Brahme A.: Recent advances in light ion radiation therapy. *Int J Rad Onc Biol Phys* 58: 603-616 (2004).
6. Brahme A.: Scanning system for charged and neutral particles. *Swe Pat* 7904360-0 (1979).
7. Brahme A., Kraepelien T., Svensson H.: Electron and photon beam characteristics from a 50 MeV Racetrack Microtron. *Acta Radiol.* 19, 305-19, 1980.
8. Brahme A., Roos J-E., Lax I.: Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Phys. Med. Biol.* 27, 1221-29, 1982.
9. Brahme A., Eenmaa J., Lindbäck S., Montelius A., Wootton P.: Neutron beam characteristics of 50 MeV protons on beryllium with a continuously variable multileaf collimator. *Rad. Ther. Oncol.* 1, 65-76, 1983.
10. Näfstadius P. Brahme A., Nordell B.: Computer assisted dosimetry of scanned electron and photon beams. *Radiother. Oncol.* 2, 261-69, 1984.
11. Lind B., Brahme A.: Generation of desired dose distributions with scanned elementary beams by deconvolution methods. *Proc. VII ICMP, Espoo, Finland* 1985, p 953.
12. Brahme A.: Optimal setting of Multileaf Collimators in stationary beam radiation therapy. *Strahlentherapie* 164, 343-50, 1988.
13. Lind B., Brahme A.: Optimization of radiation therapy dose distributions using scanned photon beams. *Proc. 9:th Int. Conf. on Comp. in Rad. Therapy*, Eds. Bruinvis IAD, Van der Giessen PH, Van Kleffens HJ, Elsevier, Amsterdam, 235-239, 1987.
14. Brahme A.: Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother. Oncol.* 12, 129-40, 1988.
15. Brahme A., Källman P., Lind B.K.: Optimization of proton and heavy ion therapy using an adaptive inversion algorithm. *Radiother. Oncol.* 15, 189-97, 1989.
16. Källman P., Lind B.K, Eklöf A., Brahme A.: Shaping of arbitrary dose distributions by dynamic multileaf collimation. *Phys. Med. Biol.* 33, 1291-300, 1988.
17. Brahme A., Lind B.K, Källman P.: Inverse radiation therapy planning as a tool for 3D dose optimization. *Phys. Med.* 6, 53-68, 1990.
18. Brahme A., Källman P., Lind B.K: Absorbed dose and biological effect planning in heavy ion therapy. VIIIth ICMP, San Antonio TX, *Phys. Med. Biol.* 33 Suppl 1: 73 (MP19.1), 1988.
19. Brahme A., Lind B.K, Källman P.: Physical and Biological dose optimization using inverse radiation therapy planning. Inter-Society Council for radiation oncology treatment planning, Houston TX, March 1990.
20. Källman P., Lind B.K., Brahme A.: An algorithm for maximizing the probability of complication free tumour control in radiation therapy. *Phys. Med. Biol.* 37, 871-90, 1992.
21. Brahme A., Källman P., Lind B.K: Optimization of the probability of achieving complication free tumor control using a 3D pencil beam scanning technique for protons and heavy ions. *Proc. NIRS Int. Workshop on Heavy Charged Particle Therapy and Related Subjects (Chiba)*. Ed. A Itano and T Kanai, 124-42, 1991.
22. Källman P., Ågren A., Brahme A.: Tumor and normal tissue responses to fractionated non uniform dose delivery. *Int. J. Rad. Biol.* 62, 249-62, 1992.
23. Brahme A, Lind BK: A Systems Biology Approach to Radiation Therapy Optimization. *Radiation and Environmental Biophysics.* 2010
24. Svensson H, Ringborg U, Näslund I, Brahme A.: Development of light ion therapy at the Karolinska Hospital and Institute. *Radiother Oncol* 73 Suppl 2: 206-210 (2004).
25. Vreede P, Brahme A: Development of biologically optimized radiation therapy: Maximizing the apoptotic cell kill. *Rad Sci*, 52, 31-52, 2009
26. Nakamura Y.: Isolation of p53-target genes and their functional analysis. *Cancer Sci.* 95: 7-11 (2004).
27. Brahme A, Lewensohn R, Ringborg U, Amaldi U, Gerardi F, Rossi S.: Design of a centre for biologically optimized light ion therapy in Stockholm. *Nucl Instr Meth Phys Res B* 184: 569-588 (2001).

Genomic Instability In Non-Targeted Mammalian Cells

非標的哺乳類細胞におけるゲノム不安定性

Professor Tom K. Hei
Center for Radiological Research, Department of Radiation Oncology,
Columbia University, New York, NY

コロンビア大学
放射線研究センター 放射線腫瘍学部 教授
トム K ヘイ
(tkhl@columbia.edu)



トム K ヘイ (Tom K. Hei)

The radiobiological effects of low doses of ionizing radiation are subjected to modulations by various parameters including bystander effects, adaptive response, genomic instability and genetic susceptibility of the exposed individuals. To ascertain the genomic stability of the progeny of non-targeted mammalian cells presented in the vicinity of hit cells or receiving medium from them, several experimental approaches were used; utilizing both the Columbia University microbeam and the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC). Among the progeny of non-hit bystander cells exposed to either alpha particles or Si ions (490 MeV/nucleon), there was clear evidence of delayed mutations and chromosomal aberrations after 50 population doublings post-exposure. Furthermore, in the presence of inhibitors of gap junctions and cyclooxygenase-2, the induced genomic instability was significantly suppressed. These data indicate that genomic instability can be induced in both directly irradiated as well as in bystander cells generations after the original radiation exposure, at similar levels, independently of initial cell-cell contact. Since genomic instability is commonly linked to cancer, our results suggest that non-targeted cells among irradiated population poses a potential concern among radiotherapy patients and patients undergoing radiological procedures.

低線量域での電離放射線の放射線生物学的作用は、バイスタンダー効果、適応応答、ゲノム不安定性、被曝した個人の遺伝的感受性など、様々な指標によって変化します。照射された哺乳類細胞の近傍にあった非照射細胞、あるいは被照射細胞から培地を受け取った非照射細胞が何代かの細胞分裂後にゲノム不安定性を獲得するかどうかを確認するため、コロンビア大学のマイクロビームおよび放医研の重粒子線がん治療装置 (HIMAC) の両者を使用し、数種類の研究を行いました。 α 粒子または Si イオン (490 MeV/核子) を照射された細胞集団中の標的とならなかったバイスタンダー細胞では、照射後に 50 回の細胞集団分裂後の子孫細胞に遅発性の突然変異と染色体異常の頻度に明らかな増加が見られました。さらに、細胞間結合阻害剤とシクロオキシゲナーゼ-2 の存在下ではゲノム不安定性の誘導が有意に抑制されました。これらのデータは、直接照射された細胞とバイスタンダー細胞のどちらにおいても、照射から何世代も経た後にほぼ同等のレベルで、当初の細胞間接触とは無関係に、ゲノム不安定性が発現してくることを示しています。一般にゲノム不安定性は癌誘発と結び付いていると考えられています。我々の結果は、放射線治療患者や放射線検査を受ける患者にとって、照射された細胞集団中の直接には照射されなかった細胞もがんリスクへの不安材料となる可能性を示唆しています。

(訳監修: 伴 貞幸)

Effects of Low Doses of Energetic Particles in Cells and a Tissue Model

細胞内および組織モデル内での低線量粒子線の作用

Kathryn D. Held¹, Sarah Lumpkins^{1,2}, Nicole Magpayo¹ and Hongying Yang¹

1) Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital/

Harvard Medical School, Boston, MA, USA

2) Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Cambridge, MA, USA

キャスリン D. ヘルド¹、サラ ラムキンス^{1,2}、ニコル マグパーヨ¹、ホンギン グヤン¹

1) マサチューセッツ総合病院 放射線腫瘍学部/

ボストン マサチューセッツ州 ハーバードメディカルスクール

2) ハーバード大学MIT, 健康科学とテクノロジー, マサチューセッツ州 ケンブリッジ

(kheld@partners.org)



キャスリン D. ヘルド (Kathryn D. Held)

The traditional paradigm in radiation biology has been that radiation-induced effects result from cells being traversed by ionizing photons or particles, causing damage to cellular DNA either via direct ionization or indirectly via water-derived free radicals. However, there is increasing acceptance, based on both *in vitro* and *in vivo* studies, that “non-targeted” effects can also result from radiation exposure, particularly at low radiation doses (e.g., < 0.2 Gy). These effects include bystander responses, genomic instability, low dose hypersensitivity, and adaptive responses, as well as *in vivo* abscopal or “out of field” effects.

The radiation-induced bystander response is the occurrence of biological changes in unirradiated cells that are in proximity to or sharing medium with cells that have been traversed by ionizing radiation. Bystander responses have been demonstrated using low fluences of α -particles, particle microbeams, media transfer and media sharing approaches, and a wide variety of endpoints, such as chromosome aberrations, changes in gene expression, mutagenesis, increased reactive oxygen species (ROS), cell killing and malignant transformation, have been shown [reviewed in (1,2)]. The effects have been documented after exposures to both high and low LET radiations [reviewed in (3)]. An important characteristic of

細胞に及ぼす放射線作用に関して、今までに二つの基本的な考えが考えられています。1つは、フォトンまたは粒子等の電離放射線が細胞内を透過すると放射線がダイレクトに DNA に電離作用を及ぼし、その結果種々の損傷を引き起こすと言う‘放射線の直接作用’です。二つ目は、放射線が水分子を励起してフリーラジカルを産生し、これらのフリーラジカルが細胞内 DNA を損傷すると言う考えで、この考えは‘放射線の間接作用’と呼ばれています。最近では上記の‘直接作用’、‘間接作用’以外に、とくに低線量 (例えば < 0.2 Gy) の放射線照射によって「非標的」細胞にも種々の作用が引き起こされることが試験管内や生体内の研究で広く確認されるようになってきました。これらの作用には、バイスタンダー反応、ゲノム不安定性、低線量高感受性、適応反応、ならびに生体内アブスコパル (遠達) 効果あるいは「フィールド外」作用が含まれます。

放射線によるバイスタンダー反応は、電離放射線が当たった細胞の近傍に位置する非照射細胞、あるいは細胞に放射線照射したときの培地を別の非照射細胞に加えた場合に、被照射培地を添加された細胞に生じる生物学的変化です。バイスタンダー反応は、低フルエンスの α 粒子、粒子マイクロビーム、培地交換および培地共有などの方法によって証明され、染色体異常、遺伝子発現の変化、突然変異誘発、活性酸素種 (ROS) の増加、細胞死、悪性形質変換といった、多岐にわたる指標で報告されています [総説 (1,2)]。バイスタンダー反応は高 LET 放射線と低 LET 放射線のどちらでも報告されています [総説 (3)]。バイスタンダー反応は低線量 (< 5 cGy) で起こり、線量増加に伴い急激に増大し、通常 10 ~ 30 cGy でプラトー

bystander effects is that the responses occur at low radiation doses (< 5 cGy), increase rapidly with dose, then reach a plateau, usually by 10-30 cGy [reviewed in (3)].

In space, astronauts are exposed to a complex and unique radiation environment including galactic cosmic rays (GCR; energetic protons and heavy charged ions (HZE)) and solar particle events (SPEs), primarily protons. Although these radiations can result in significant cumulative doses to astronauts during long-duration space flights, most exposures occur at low fluences and fluence rates, so that particle traversals through an astronaut's body are well separated in tissue location and time. Under such conditions, non-targeted effects, including bystander effects, have increased significance (3,4). To date, much of the NASA-funded research by our group has focused on quantification of biological changes in both irradiated and bystander cells after exposure to particles of several different LET (linear energy transfer) values, compared to photons, using a transwell insert cell culture system (5-7). We have shown that when normal human fibroblasts, AG01522 cells, are irradiated with 0.1 to 5 Gy X-rays, bystander cells exhibit increased DNA damage in the form of γ H2AX foci or micronuclei and increased ROS generation (6). More recently, in work at the National Space Radiation Laboratory at Brookhaven National Laboratory, we have shown similar results in bystander AG01522 cells when "hit" cells are exposed to 1 GeV/n iron ions (5) or protons (unpublished).

We have now extended investigations to very low particle fluences, using the DNA damage

に達するという特徴的な線量-効果反応を示します [総説(3)].

宇宙飛行士が活動する宇宙空間には、銀河宇宙線 (GCR: 高エネルギー陽子と重い荷電イオン (HZE)) や主として陽子から成る太陽粒子種 (SPE) を含む複雑で独特な放射線環境が存在することがわかっています。これらの放射線は、長期にわたる宇宙飛行期間中に宇宙飛行士にかなりの累積線量をもたらします。しかし、放射線の大半はフルエンスとフルエンス率が低いため、宇宙飛行士の体内を通る粒子は組織内で空間的にも時間的にもまばらに分散していると思われまます。そのような放射線被ばく条件下では、バイスタンダー反応などの非標的細胞への作用が重要になってきます (3,4)。これまでに NASA の資金によって実施した我々の研究の多くは、トランスウェルインサート細胞培養系を用いて、種々の LET (線エネルギー付与) 値を持つ粒子を照射された細胞とバイスタンダー細胞における生物学的変化をフォトン照射後の生物学的変化と定量的に比較してきました (5-7)。我々は正常ヒト線維芽細胞である AG01522 細胞に 0.1 ~ 5 Gy の X 線を照射する実験を行い、バイスタンダー細胞においても γ H2AX フォーサイ数 [訳者注: リン酸化されたヒストン蛋白質 H2AX (γ -H2AX) が凝集して可視化されるまでに大きくなった塊は抗リン酸化 H2AX 抗体で処理して染色すると、 γ -H2AX 塊が蛍光顕微鏡下で粒上に観察されます。この粒をフォーサイと呼びます。抗体を変えることにより、別のリン酸化蛋白質の凝集塊を検出することが出来ます。] または小核 (MN) 頻度 (訳者注: 染色体あるいは染色体断片が細胞分裂中に核内に取り込まれない場合、それらは間期細胞の細胞質中で凝縮して MN として観察されます。特に放射線は DSB を効率的に誘発することから、放射線照射後に 1 回の分裂を経た間期細胞中には線量依存性に増加する MN が出現します。) の増加すなわち DNA 損傷が増加すること、また (別の実験で) ROS 生成が増加することを報告しました (6)。最近 Brookhaven 国立研究所の国立宇宙放射線研究所で行った研究では、「標的」としての AG01522 細胞に 1 GeV/n の鉄イオン (5) または陽子線を照射した際にもバイスタンダー細胞における γ H2AX フォーサイ数または小核頻度が増加する結果を得ました (未発表)。

我々は現在、非常に低いフルエンスの粒子放射線を細胞に照射し、照射後 72 時間目での MN 形成と照射

endpoints of micronuclei (MN) formation 72 h after irradiation and formation of foci of the DNA repair-related protein 53BP1 5 h after irradiation. Our new data with 1 GeV/n iron ions (LET of 151 keV/ μ m) show no significant increase in DNA damage in irradiated or bystander cells at fluences where 1% or less of the cells are traversed by a particle, but at fluences where 2% or more of the cells are traversed ($\sim 2 \times 10^3$ Fe ions/cm²), there is a statistically significant 1.5-2-fold increase in DNA damage in both bystander and irradiated cells; the level of damage remains constant at that magnitude to a fluence where $\sim 50\%$ of cells are traversed by an ion, above which the percentage of cells with damage increases sharply with dose in irradiated cells, but does not increase in bystander cells. Similarly-shaped dose response curves occur with cells exposed to 1 GeV protons (LET of 0.24 keV/ μ m), with the magnitude of DNA damage being the same, but the plateau in the responses for irradiated and bystander cells shifts to higher fluences; the lowest fluence at which increased damage is seen is 2×10^5 protons/cm² (about 2 protons per cell) and the plateau continues to about 2×10^7 protons/cm² (200 protons per cell). Together, the data show that bystander signaling is elicited by very low radiation doses, independent of LET, and suggest that the increase in damage in the irradiated population at low fluences is a result of bystander signaling rather than a direct effect of radiation on traversed cells.

Cells in a person's body do not grow in monolayer or in isolation. Tissue homeostasis is dynamically maintained by reciprocal interactions between epithelium and stroma, but the role of those interactions in radiation response is only just beginning to be evaluated [see (8) and references therein]. As a prelude to studies with mixed cell types in 3D matrices, we initiated studies of radiation-induced intercellular signaling, using the transwell insert system, between human fibroblasts (AG01522 cells) and hTERT-immortalized human keratinocytes. The data show that there is a 1.5-2.0-fold increase in MN formation in bystander fibroblasts or keratinocytes after proton irradiation

後 5 時間目の DNA 修復関連蛋白質 53BP1 のフォーサイ形成を DNA 損傷の指標としてバイスタンダー作用が起きるかどうかを調べています。1 GeV/n の鉄イオン (LET 151 keV/ μ m) を用いた最近の研究によると、粒子が当たった細胞の割合が 1% 以下となる低フルエンス域では被照射細胞とバイスタンダー細胞の両者に DNA 損傷の有意の増加は見られませんでした。しかし、2% 以上の細胞に当たるようにフルエンスを大きくすると ($\sim 2 \times 10^3$ Fe ions/cm²)、バイスタンダー細胞と被照射細胞の両者で DNA 損傷が 1.5 ~ 2 倍になり、この増加は統計的に有意でした。約 50% の細胞に照射されるまで鉄イオンフルエンスを増加させても損傷のレベルはプラトーに留まりました。フルエンスをもっと高くすると照射細胞では線量の増加に伴って損傷細胞の比率が急激に増加しますが、バイスタンダー細胞では有意な増加は観察されませんでした。1 GeV の陽子 (LET 0.24 keV/ μ m) を照射した細胞でも同じ形の線量反応曲線が得られました。照射細胞とバイスタンダー細胞における DNA 損傷の程度はほぼ同じですが、反応のプラトーは高フルエンス側へ移動します。損傷は 2×10^5 protons/cm² (細胞 1 個当たり陽子約 2 個) フルエンスから増加し、プラトーは約 2×10^7 protons/cm² (細胞 1 個当たり陽子 200 個) まで続きます。これらのデータを総合すると、LET とは無関係に非常に低い放射線量でバイスタンダーシグナル伝達が誘導されることが分かります。これらの結果は、低フルエンス放射線を照射した細胞集団での損傷の増加は放射線が通過した標的細胞での放射線の直接作用ではなく、バイスタンダーシグナル伝達の結果であることを示唆します。

人体内の細胞は単層や単離状態で増殖しているわけではありません。組織の恒常性は上皮細胞と間質細胞間の動的な相互作用によって維持されていますが、このような相互作用と放射線との相互作用について調べる研究はやっと始まったばかりです [文献 (8) とその文献に引用されている文献を参照]。三次元に増殖する細胞に放射線照射後のバイスタンダー反応を調べる研究は重要です。我々は、トランスウェルインサート系を用いて、ヒト線維芽細胞 (AG01522 細胞) と hTERT 不死化ヒト表皮細胞との間で放射線によって誘発される細胞間シグナル伝達を調べるパイロット研究を開始しました。どちらかの細胞に陽子を照射すると、照射されなかった線維芽細胞または表皮細胞のどちらにも MN 形成が 1.5 ~ 2 倍増加するというバイ

of either cell type. However, no significant increase in MN is seen in bystander fibroblasts in co-culture with irradiated keratinocytes. Data also indicate that a 1.5-2-fold increase in the fraction of cells expressing 53BP1 foci occurred in both cell types when either cell type was irradiated. Thus, these data support the idea that the occurrence of bystander responses depends on cell type, radiation quality and endpoint.

Importantly, studies of cell type interactions need to be extended to 3D tissue models for assessing radiation damage and mechanisms of carcinogenesis development. 3D skin construct models have been widely used in dermatology to study carcinogenesis processes [e.g., (9-11)]. We have undertaken studies using a 3D skin construct model because it allows us to use the same cells as in our 2D studies, with the fibroblasts growing in a collagen gel and keratinocytes forming epithelial layers on top at the air-liquid interface. X-ray dose response data show that the % fibroblasts (AGO) or keratinocytes positive for 53BP1 foci in the 3D constructs increases with dose, although more foci are seen in keratinocytes than in the fibroblasts. With either cell type, the fraction of cells with DNA damage in the 3D constructs is considerably less than in cells irradiated in 2D monolayers (e.g., 1 h after 0.1 and 2 Gy of X-rays to AG01522 monolayers about 35 and 95 % of cells, respectively, are positive for 53BP1 foci, while in 3D the damaged fraction is only 6 and 21 % at 0.1 and 2 Gy, respectively). Hence, the data support the hypothesis that radiation response depends on cell organization in 2D versus 3D.

Several years ago, the team at Columbia University showed in very elegant experiments using their particle beam to irradiate MatTek skin constructs, that micronuclei and apoptosis occur in unirradiated (bystander) cells at distances up to 1 mm from the irradiated cells (12). We have used the alternative approach of cutting a construct into two pieces, irradiating half of it, then immediately adding back the unirradiated (bystander) half into

スタンダー効果が観察されました。しかし、照射された表皮細胞と(二次元の単層培養系で)共培養されたバイスタンダー線維芽細胞では、MNに有意の増加は見られません。また、どちらかの細胞を照射した場合、両方の細胞で53BP1フォーカスを発現する細胞の比率が1.5~2倍の増加を示します。これらのデータは、バイスタンダー反応の大きさが細胞種、線質、および調べる指標に依存していることを示しています。

ここで強調しておきたいのですが、放射線障害と発癌メカニズムを評価するためには細胞種間の相互作用を二次元の単層培養系から三次元の組織モデル系に拡大して研究する必要があります。皮膚科学における発癌研究には三次元皮膚構築モデルが広く用いられています[例えば(9-11)]。通常の単層培養で用いるのと同じ細胞を用いることが出来るメリットを考えて、すなわちコラーゲンゲル内に線維芽細胞を増殖させ、その上の空気-培養液境界面に上皮性表皮細胞層を形成するという三次元皮膚構築モデルを用いた研究を実施しました。三次元皮膚構築モデルに種々の線量のX線を照射すると、53BP1フォーサイを持つ線維芽細胞(AGO)または表皮細胞の割合は線量とともに増加しますが、線維芽細胞より表皮細胞に多くのフォーサイが観察されました。線維芽細胞あるは表皮細胞のどちらでも、二次元単層で照射された細胞に比べて三次元構築モデルで照射した細胞ではDNA損傷を示した細胞の比率は有意に低い結果でした[例えば、単層培養されたAG01522細胞に0.1および2 GyのX線を照射後1時間目ではそれぞれ約35%および95%の細胞が53BP1フォーサイ陽性(DSBを持つ細胞)でしたが、三次元構築モデル細胞に0.1および2 GyのX線を照射した場合の53BP1フォーサイ陽性細胞はそれぞれ6%および21%にすぎませんでした]。これらのデータは、放射線が細胞に及ぼす影響の大きさは二次元に増殖している細胞か三次元に増殖している細胞かという組織形態の違いによって大きく異なるという仮説を支持しています。

数年前、コロンビア大学のチームは、MatTek皮膚構成モデルに粒子線を照射するという非常にエレガントな実験を行い、照射細胞から最大1 mmまで離れた非照射(バイスタンダー)細胞にMNとアポトーシスが誘発されることを証明しました(12)。我々は、構成モデルを2つに切り、放射線照射した半分と非照射(バイスタンダー)の半分を同じ容器に戻すという別の方法を用いました。照射後経時的に、両サンブ

the insert containing the irradiated construct half. Subsequently, both halves were fixed, sectioned and analyzed for effects. Preliminary data show that 53BP1 foci could be quantified in fibroblasts of both the irradiated and bystander 3D construct halves at varying times after irradiation with 0.1 Gy of 1 GeV protons. In the irradiated half, substantial DNA damage was seen 1 h after irradiation, then decreased with time. In contrast, the level of damage in the bystander half was low at 1 h, but increased out to 48 h. The data show that bystander signals can travel considerable distances (on the order of mm), consistent with the work of Belykov et al. (12).

Acknowledgements

Supported in part by NASA grant #NNX 07 AE 40 G (KDH) and NSBRI NASA NCC 9-58 (SL). The authors thank the Medical, Biological and Physics support teams at NSRL at Brookhaven National Laboratory for their excellent assistance. Drs. A. Rusek, I-H. Chiang and M. Sivertz are acknowledged for their efforts to develop the dosimetry and beam uniformity monitoring system at very low fluences.

References

- Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. *Radiat Res* 2003;159:567-80.
- Prise KM, Schettino G, Folkard M, Held KD. New insights on cell death from radiation exposure. *Lancet Oncology* 2005;6:520-8.
- Held KD. Effects of low fluences of radiations found in space on cellular systems. *Int J Radiat Biol* 2009;85:379-90.
- Brenner DJ, Elliston CD. The potential impact of bystander effects on radiation risks in a Mars mission. *Radiat Res* 2001;156:612-7.
- Yang H, Anzenberg V, Held KD. The time dependence of bystander responses induced by iron-ion radiation in normal human skin fibroblasts. *Radiat Res* 2007;168:292-8.
- Yang H, Asaad N, Held KD. Medium-mediated intercellular communication is involved in bystander responses of X-irradiated normal human fibroblasts. *Oncogene* 2005;24:2096-103.
- Yang H, Magpayo N, Held KD. Targeted and non-targeted effects from combinations of low

を固定し、組織切片上の放射線影響を調べました。まだ予備的なデータしか出ていませんが、0.1 Gyの1 GeV陽子を照射した場合、照射後の種々の経過時間において照射された三次元組織細胞とバイスタンダー組織細胞の両方で53BP1フォーサイの定量が可能でした。照射されたサンプルでは照射後1時間目にDNA損傷がはっきりと観察され、その後は時間の経過とともに減少しました。対照的に、バイスタンダーサンプルでは照射後1時間目での損傷レベルは低いものの、その後48時間目まで損傷細胞の頻度が上昇しました。これらの結果は、バイスタンダーシグナルがかなりの距離(mmのオーダー)まで伝達されることを示しており、Belykovらの研究結果(12)とも一致しています。

謝辞

本研究の一部は、NASA補助金#NNX07AE40G(KDH)およびNSBRI NASA NCC 9-58(SL)からの支援を受けました。著者らは、Brookhaven国立研究所NSRLの医学、生物学、および物理学支援チームから頂いたすばらしい技術支援に感謝します。超低フルエンスでの線量測定およびビーム均一性モニタリングシステムの開発に尽くされたA. Rusek, I-H. Chiang, M. Sivertz各博士に感謝します。

(訳監修: 伴 貞幸)

- doses of energetic protons and iron ions in human fibroblasts. *Int J Radiat Biol* 2010;submitted.
- Nakazawa Y, Saenko V, Rogounovitch T, Suzuki K, Mitsutake N, Matsuse M, et al. Reciprocal paracrine interactions between normal human epithelial and mesenchymal cells protect cellular DNA from radiation-induced damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:567-77.
- Berking C, Herlyn M. Human skin reconstruct models: A new application for studies of melanocyte and melanoma biology. *Histology and Histopathology* 2001;16:669-74.
- Meier F, Nesbit M, Hsu M-Y, Martin B, Van Belle P, Elder DE, et al. Human melanoma progression in skin reconstructs. Biological significance of bFGF. *Am J Pathol* 2000;156:193-200.
- Khavari PA. Modeling cancer in human skin tissue. *Nat Rev Cancer* 2006;6:270-80.
- Belyakov OV, Mitchell SA, Parikh D, Randers-Pehrson G, Marino S, Amundson S, et al. Biological effects in unirradiated human tissue induced by radiation damage up to 1 mm away. *Proc Natl Sci* 2005;102:14203-8.

LET-Dependent Molecular Pathways

LETに依存する分子シグナル伝達経路

Eleanor A. Blakely¹ and Polly Y. Chang^{1,2}

1) Life Sciences Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, California 94720 EABlakely@lbl.gov

2) Biosciences Division, SRI International Menlo Park, California 94025

エレノア A. ブレイクリ¹、ポリ Y. チャン^{1,2}

1) ローレンス・バークレー国立研究所 生命科学部 カリフォルニア

2) SRI国際ナショナル 生命科学部 カリフォルニア

(PChang@sri.com)



エレノア A. ブレイクリ (Eleanor A. Blakely)

Charged particle tracks leave a legacy of molecular changes that can have wide-spread consequences on molecular pathways. With the simultaneous rapid advances in gene expression technologies, and the rapid developments in the clinical radiobiology of particle beams, new information is emerging regarding LET-dependent molecular pathways. This presentation will briefly review some of the intriguing conclusions that can be drawn from our own cellular and tissue work *in vitro* and *in vivo*, and the published work of others. Despite the range of biological models and tissues of origin, radiation types and doses, and time-course of study after exposure, important characteristic gene expression profiles have been revealed that should guide much needed future study.

This work was supported by NASA Grant #NNJ07HC791 and the US Department of Energy Grant DE-AC02-05CH11231.

細胞内に荷電粒子が通った飛跡行路上では種々の分子レベルでの変化が生じ、分子シグナル伝達経路にも大きな影響が出てきます。遺伝子発現解析技術が急速に進歩すると同時に、粒子線の臨床結果を説明するための放射線生物学が急速に発展したことにより、LETに依存する分子シグナル伝達経路に関する新しい情報が得られています。本報告では、我々が実施した試験管内および生体内での細胞および組織レベルでの研究、ならびに他の研究者によって発表された研究から得られた興味深い結論について簡単にまとめてみます。研究に用いられた生物学的モデル、組織の種類、放射線の種類と線量、ならびに照射後から解析までの時間経過は様々ですが、今後必要とされる研究の指針となるべき重要かつ特徴的な遺伝子発現特性が明らかになってきています。

本研究は NASA 補助金 #NNJ07HC791 および米国エネルギー省補助金 DE-AC02-05CH11231 によって実施された。

(訳監修: 伴 貞幸)

Role of Poly(ADP-ribosylation) Reaction in Response to Ionizing Radiation

イオン化放射線への応答におけるポリADP-リボシル化反応の役割

Hidenori Shirai¹, Takahisa Hirai^{1,2}, Erika Sasamoto¹, Aki Inase¹, Hideki Ogino¹, Keisuke Sasai², Takashi Sugimura¹, Mitsuko Masutani¹

1) Biochemistry Division, National Cancer Center Research Institute

2) Department of Radiology School of Medicine, Juntendo University

白井 秀徳¹、平井 崇久^{1,2}、笹本 絵里香¹、稲瀬 安希¹萩野 秀樹¹、笹井 啓資²、杉村 隆¹、益谷 美都子^{1*}

1) 国立がん研究センター 研究所 生化学部

2) 順天堂大学 医学部 放射線医学講座

(*mmasutan@ncc.go.jp)



*益谷 美都子 (Mitsuko Masutani)

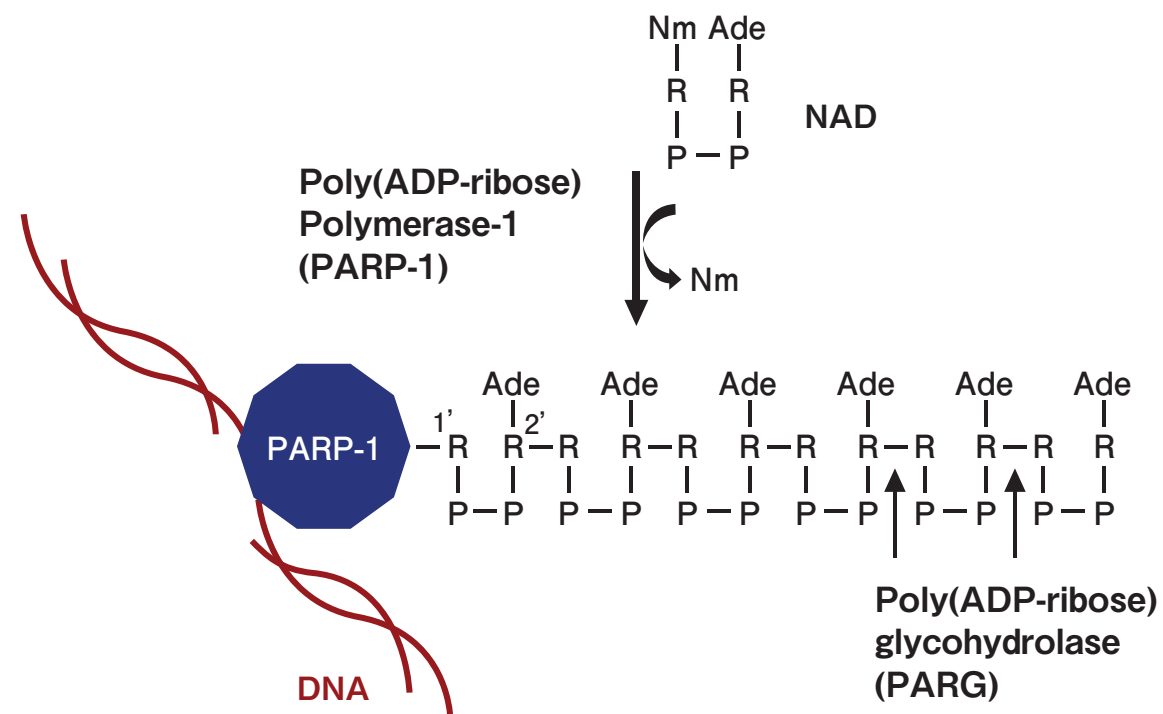


Fig. 1. PolyADP-ribosylation reaction. Ade, adenine; R, ribose; P, phosphate; Nm, nicotinamide.
図1: ポリADP-リボシル化反応。Ade=アデニン; R=リボース; P=リン酸; Nm=ニコチンアミド。

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) catalyzes the poly(ADP-ribosylation) reaction using β -NAD⁺ as a substrate (Figs. 1 and 2). Sixteen members of PARP family proteins are now known. *Parp-1*^{-/-} ES cells and mice show increased lethality against γ -irradiation and alkylating agents. After γ -irradiation, *Parp-1*^{-/-} mice showed more severe villous atrophy of the small

ポリ(ADP-リボース)合成酵素(PARP)は、 β -NAD⁺を基質としてポリADP-リボシル化反応を触媒する(図1、2)。PARPファミリーの蛋白質は、現在16種類が知られている。*Parp-1*^{-/-} ES細胞とマウスは、 γ 線照射とアルキル化剤処理に対して野生型より致死感受性が亢進している。 γ 線照射実験では、*Parp-1*^{-/-}マウスは、*Parp-1*^{+/+}マウスに比して重度の小腸絨毛萎縮を呈した。脾臓での髄外造血の

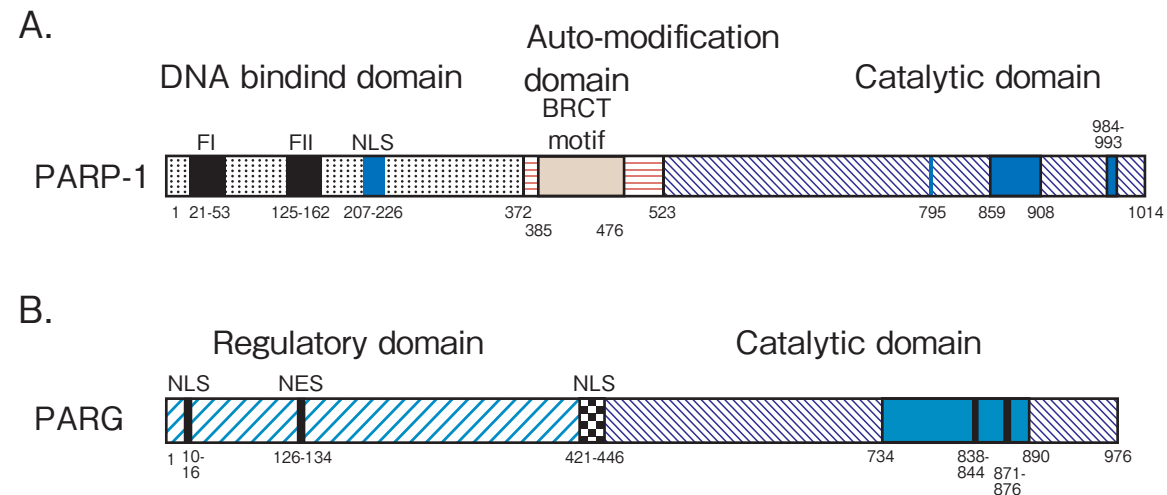


Fig. 2. Domain structure of human PARP-1 and PARG. A, PARP-1; B, PARG. The numbers indicate amino acid residues.
 図2: ヒトPARP-1およびPARGのドメイン構造。A, PARP-1; B, PARG。数値はアミノ酸残基数を示す。

intestine compared to *Parp-1^{+/+}* mice. A defect in extramedullary hematopoiesis in the spleen was observed, accompanying hemorrhage in the tissues, such as glandular stomach and testes (Fig. 3). *Parp-1^{+/+}* mice show increased frequencies of point-mutation and deletion-type mutation after γ -irradiation. In contrast, *Parp-1^{-/-}* mice showed no increase in the frequency of deletion-type mutation, whereas the frequency of point-mutation was increased as in *Parp-1^{+/+}* mice. Deletion-type mutations are mainly caused by inaccurate repair through non-homologous end-joining (NHEJ). The result thus suggests that *Parp-1* deficiency blocks NHEJ repair after γ -irradiation, which leads to deletion mutation.

Poly(ADP-ribose) is mainly degraded by poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) into ADP-ribose (Figs.1 and 2). *Parg^{-/-}* mouse ES cells showed increased lethality against treatment with an alkylating agent and cisplatin. Sensitization to γ -irradiation was observed in *Parg^{-/-}* mouse ES cells. Therefore, inhibition of PARG may be useful for sensitization to radiation therapy.

欠損が見られ、腺胃や精巣などの組織での出血を伴っていた(図3)。*Parp-1^{+/+}* マウスでは、 γ 線照射後に点突然変異と欠失型突然変異の頻度が上昇した。対照的に*Parp-1^{-/-}* マウスでは、欠失型突然変異の頻度は上昇せず、点突然変異の頻度は*Parp-1^{+/+}* マウスと同様に増加した。欠失型突然変異は、主として非同源末端結合(NHEJ)による不正確な修復によって引き起こされる。本研究の結果は、 γ 線照射後、欠失型突然変異を誘導するNHEJ修復が*Parp-1*を欠損することにより阻害されるため、欠失型突然変異が誘発されないことを示唆している。

ポリ(ADP-リボース)は、主としてポリ(ADP-リボース)グリコヒドロラーゼ(PARG)によって分解され、ADP-リボースになる(図1、2)。*Parg^{-/-}* マウスES細胞は、アルキル化剤とシスプラチン処理に対する致死感受性が増加した。*Parg^{-/-}* マウスES細胞では、 γ 線照射への致死感受性の亢進が見られた。したがって、PARGの阻害は放射線治療の増感に有用であると考えられる。

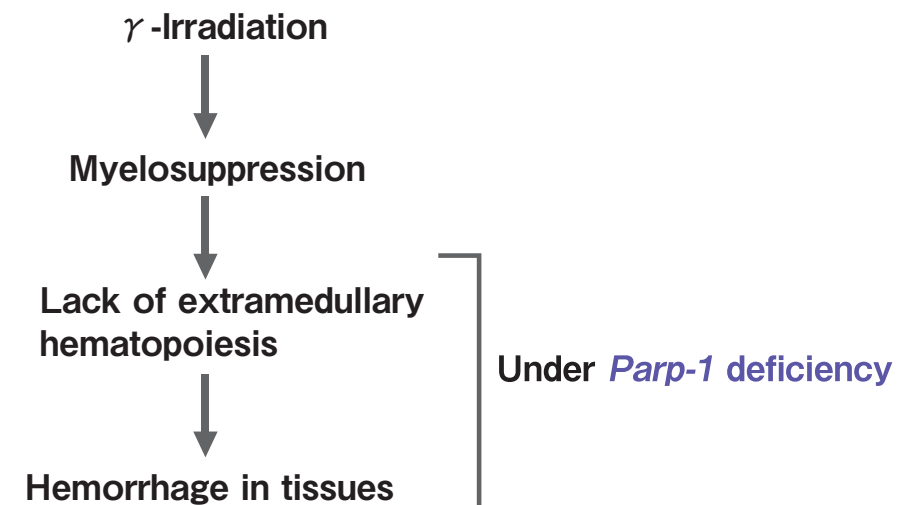


Fig. 3. A model for hemorrhage in tissues of *Parp-1^{-/-}* mice after γ -irradiation.
 図3: γ 線照射後の*Parp-1^{-/-}* マウスにおける組織内出血のモデル。

References

1. Fujihara H, Masutani M, et al. *Poly(ADP-ribose) glycohydrolase* deficiency sensitizes mouse ES cells to DNA damaging agents. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2009, 9:953-962.
2. Shibata A, Masutani M, et al. Role of Parp-1 in suppressing spontaneous deletion mutation in the liver and brain of mice at adolescence and advanced age. *Mutation Res.*, 2009, 664:20-27.
3. Shibata A, Masutani M, et al. *Parp-1* deficiency causes an increase of deletion mutations and insertions/rearrangements *in vivo* after treatment with an alkylating agent. *Oncogene*, 2005, 24:1328-1337.
4. Masutani, M, et al. The response of Parp knockout mice against DNA damaging agents. *Mutation Res.*, 2000, 462:159-166.
5. Nozaki, T, Masutani, M, et al. Suppression of G1 arrest and enhancement of G2 arrest by inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase: possible involvement of poly(ADP-ribosylation) in cell cycle arrest following γ -irradiation. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1994, 85:1094-1098.

Genotoxic Effects and Repair of DNA-Protein Crosslink Damage

DNA-タンパク質クロスリンク損傷の遺伝毒性と修復

Hiroshi Ide

Department of Mathematical and Life Sciences
Graduate School of Science, Hiroshima University
Higashi-Hiroshima 739-8526 Japan

広島大学 大学院理学研究科 数理分子生命理学専攻
井出 博

東広島市鏡山1-3-1 〒739-8526
(ideh@hiroshima-u.ac.jp)



井出 博 (Hiroshi Ide)

In cells, DNA constantly suffers from lesions due to exposure to reactive metabolites and environmental agents. DNA lesions, if left unrepaired, lead to adverse biological consequences such as cell death and mutations. However, cells are equipped with repair and tolerance mechanisms to mitigate the genotoxic effect of DNA damage. In the repair mechanism, damage is removed from the DNA strand by nucleotide excision repair (NER) or base excision repair (BER). When DNA damage remains unrepaired, the replication fork is often arrested when it runs into the site of damage. Under these circumstances, damage tolerance mechanisms such as translesion synthesis (TLS) and homologous recombination (HR) play pivotal roles in the restart of the stalled replication fork. DNA-protein crosslinks (DPCs) are ubiquitous DNA lesions. They are produced by physical agents such as ionizing radiation and UV light and by chemical agents such as aldehydes, heavy metal ions, and a certain class of anticancer drugs. Since crosslinked proteins (CLPs) are extremely bulky, steric hindrance imposed by CLPs would impede the progression of replication and transcription machineries. Furthermore, the steric hindrance of CLPs could hamper the DNA-binding or assembly of repair proteins. However, it has not been fully elucidated how cells deal with DPCs and mitigate the genotoxic effect. Here we analyzed the formation, genotoxic effects, and repair of DPCs.

細胞内のDNAは、反応性に富む代謝産物や環境因子に曝露されているため、ゲノムには絶え間なく損傷が生じている。未修復のDNA損傷は、細胞死や突然変異といった有害な生物影響を引き起こす。しかし、細胞には、DNA損傷の遺伝毒性を軽減するための修復機構および許容機構が備わっている。修復機構では、ヌクレオチド除去修復(NER)や塩基除去修復(BER)により、損傷がDNA鎖から取り除かれる。DNA損傷が未修復のまま残ると、多くの場合、複製フォークの進行が損傷部位で停止する。このような状況では、損傷乗り越え合成(TLS)や相同組換え(HR)といった損傷許容機構が働き停止した複製フォークの再活性化に重要な役割をはたす。DNA-タンパク質クロスリンク(DPC)は、普遍的なDNA損傷であり、電離放射線や紫外線などの物理的因子や、アルデヒド、重金属イオン、ある種の抗癌剤など化学的因子により誘発される。クロスリンクしたタンパク質(CLP)は非常に高いため、CLPによる立体障害は、複製および転写装置の進行を妨げる。さらに、CLPの立体障害は、修復タンパク質のDNAへの結合や組み立てを阻害する可能性がある。しかし、細胞がどのようなメカニズムでDPCの遺伝毒性を軽減するかについては十分に解明されていない。本研究では、DPCの形成、遺伝毒性、および修復について検討した。

We assessed the formation of DPCs by aldehydes and ionizing radiation. With aldehydes, HeLa cells were incubated with formaldehyde (FA), *trans*-2-pentenal (PEN), crotonaldehyde (CRA), glutaraldehyde (GA), acrolein (ACR), and chloroacetaldehyde (CAA), and cell survival was analyzed by colony formation assays. The lethal dose that gave 10% cell survival (LD₁₀) increased in the order of CAA < ACR < GA < CRA < PEN < FA. DNA was isolated from cells after treatment with LD₁₀ concentrations. CLPs were labeled with FITC and quantified by Western blotting using anti-FITC antibodies. The results showed that GA, PEN, and FA, but not CAA, ACR, and CRA, induced significant amounts of chromosomal DPCs, suggesting that cell killing by GA, PEN, and FA is directly related to DPCs, whereas that by CAA, ACR, and CRA likely involves DNA damage other than DPCs. With ionizing radiation, transplanted SCCVII tumors in the legs of C3H/He mice were irradiated with X-rays under normoxic and hypoxic conditions. DNA was isolated from tumor cells, treated with FITC, and directly analyzed on a fluorometer. Alternatively DNA was analyzed by Western blotting using anti-FITC antibodies. Both fluorescence and Western signals increased with increasing doses. The signals were greater with hypoxic tumors than with normoxic ones, indicating the preferential formation of DPCs in hypoxic tumor cells.

We have previously shown that both NER and HR contribute to the repair of DPCs, but differentially, in bacterial cells. NER removes DPCs with CLPs smaller than 12-14 kDa, whereas oversized DPCs are processed exclusively by RecBCD-dependent HR. The study has rigorously defined the size limit of bulky DNA lesions amenable to bacterial NER, and provided insight into how NER and HR are coordinated when cells deal with unusually bulky DNA lesions. In the present study, we asked whether NER and HR were also involved in the repair and tolerance of DPCs in mammalian cells. Chromosomal DPCs were induced by FA that induces DPCs in a relatively nonspecific manner or 5-aza-2'

まず、アルデヒド化合物と電離放射線によるDPCの形成を検討した。アルデヒド化合物については、HeLa細胞をホルムアルデヒド(FA)、*trans*-2-ペンテナル(PEN)、クロトンアルデヒド(CRA)、グルタルアルデヒド(GA)、アクロレイン(ACR)、およびクロロアセトアルデヒド(CAA)で処理し、コロニー形成法により細胞生存率を調べた。細胞生存率を10%に減少させる致死濃度(LD₁₀)は、CAA < ACR < GA < CRA < PEN < FAの順に増加した。LD₁₀濃度で薬剤処理した細胞からゲノムDNAを抽出し、FITCでCLPを標識後、抗-FITC抗体を用いたウェスタンブロット法でCLPを定量した。GA、PEN、FAは有意なゲノムDPCを誘発したが、CAA、ACR、CRAではDPC生成は認められなかった。この結果から、GA、PEN、FAの致死効果はDPCと直接関係しているが、CAA、ACR、CRAの致死効果には、DPC以外のDNA損傷が関与している可能性が示唆された。電離放射線によるDPC形成を検討するため、C3H/Heマウスの脚に移植したSCCVII腫瘍を常酸素条件下および低酸素条件下でX線照射した。腫瘍細胞からDNAを抽出後、FITCで処理し、蛍光光度計で直接分析した。さらに、抗-FITC抗体を用いたウェスタンブロットでもDNAを分析した。蛍光およびウェスタンブロットのシグナルは、ともに線量の増加に伴い増大した。低酸素下で照射した腫瘍は、常酸素下で照射した腫瘍に比してシグナルが大きく、低酸素条件下の腫瘍細胞でDPCが形成されやすいことが示された。

我々はこれまでに、細菌におけるDPC処理にNERとHRが関与するが、両者の役割には違いがあることを示した。NERは12-14 kDaより小さいCLPを含むDPCを除去し、これより大きなDPCはRecBCD依存的なHRにより処理される。この研究は、細菌においてNERが修復できるDNA損傷の上限サイズを明確に示すとともに、非常に高いたDNA損傷に対し、NERとHRがどのように協調して働くかを明らかにした。本研究では、哺乳類細胞においてもDPC処理にNERとHRが協調的に働くか検討した。非特異的なDPC誘発剤であるFA、および、DNAシトシンメチル転移酵素を選択的に捕捉する特異性の高いDPC誘発剤である5-アザ-2'-デオキシシチジン(azadC)で細胞を処理しゲノムDPCを誘発した。NER欠損細胞はわずかなFA感受性しか示さ

Examination of DNA double strand break induction and repair following exposure to X-rays and heavy ions; the influence of heterochromatin and damage complexity.

X線および重イオン照射後のDNA二本鎖切断とその修復:
異質染色質と損傷の複雑さについての検討

Penelope A. Jeggo¹, Angela Noon, N^{1/2}., Nakako Nakajima², Aaron A. Goodarzi¹, Atsushi Shibata¹, Markus Lobrich³ and Ryuichi Okayasu².

1) Genome Damage and Stability Centre, University of Sussex, Brighton.

2) National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

3) University of Technology, Radiation Biology and DNA Repair, 64287 Darmstadt, Germany Darmstadt

ペネロープ A ジェゴ¹、アンジェラ ノーン、N^{1/2}、中島 菜花子²、アーロン A. グッダルジー¹、柴田 淳史¹、マーカス ロブリッチ³、岡安 隆²。

1) サセックス大学, ゲノム損傷・安定性研究センター

2) 放射線医学総合研究所

3) ドイツ, 工業大学, 放射線生物学・DNA修復部門

(p.a.jeggo@sussex.ac.uk)



ペネロープ A ジェゴ (Penelope A. Jeggo)

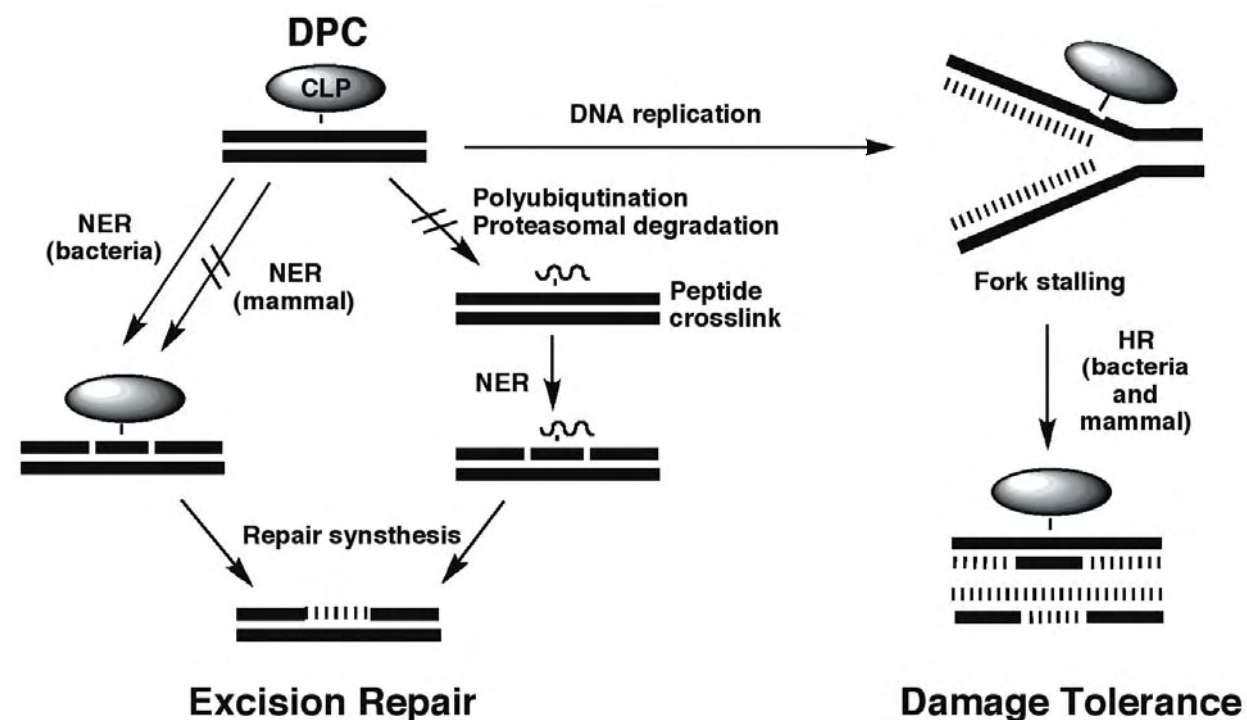


Fig. 1 Repair and damage tolerance mechanisms of DPCs in bacterial and mammalian cells.
図1: 細菌と哺乳類細胞のDPC修復および損傷許容機構

-deoxycytidine (azadC) that specifically traps DNA cytosine methyltransferases. Although NER-deficient cells were slightly sensitive to FA but not azadC, SDS-PAGE analysis of CLPs revealed that DPCs were not removed by NER. This was consistent with the upper size limit of CLPs (<8-10 kDa) amenable to mammalian NER *in vitro*. Also, chromosomal DPCs were not polyubiquitinated, ruling out the possibility of NER coupled with the proteasomal degradation of CLPs. Conversely, HR-deficient cells were hypersensitive to both FA and azadC. FA and azadC treatment induced nuclear RAD51 and γ -H2AX foci, confirming the role of HR in the tolerance of DPCs. Interestingly, following FA and azadC treatments, HR-deficient but not HR-proficient cells accumulated DSBs, suggesting that replication forks stalled at DPCs undergo breakage, initiating HR. These results highlight the differential involvement of NER in the repair of DPCs in bacterial and mammalian cells, and demonstrate the versatile and conserved role of HR in the tolerance of DPCs among species (Fig. 1).

ず、azadCには感受性を示さなかった。SDS-PAGEによるCLP除去動態分析によると、DPCはNERにより除去されていなかった。この結果は、試験管内で哺乳類NERが修復できるCLPの上限サイズ(<8-10 kDa)が小さいことから支持された。また、ゲノムDPCはポリユビキチン化されず、NERがCLPのプロテアソーム分解と連動している可能性は否定された。一方、HR欠損細胞は、FAとazadCの両者に高感受性を示した。FAおよびazadCは、RAD51および γ -H2AXの核内フォーカス形成を誘導したことから、DPC許容機構におけるHRの関与が確認された。興味深いことに、FAおよびazadC処理において、HR欠損細胞ではDSBが蓄積したが、野生型細胞では蓄積せず、DPC部位で停止した複製フォークの切断を介したHR開始機構が示唆された。以上の結果は、DPC修復へのNERの関与が細菌と哺乳類細胞で異なっていること、さらに、HRは多様なDPC処理に働き、このDPC許容機構は種を越えて保存されていることを示している(図1)。

DNA double strand breaks (DSBs) induced by different forms of radiation can encompass a range of complexities. Further, compaction of DNA can range from less compacted euchromatic DNA to highly compacted DNA found in heterochromatin (HC DNA). Studies using pulse field gel electrophoresis and other techniques have shown that whilst approximately 80% of the DSBs induced by X or γ -rays are rejoined with faster kinetics, an approximately 20% subset of DSBs are rejoined more slowly. We have recently used γ -H2AX foci analysis as a highly sensitive method to monitor DSB rejoining in G0/G1 phase cells and observed similar fast and slow components of DSB rejoining[1]. Importantly, we have shown that the slow component of DSB repair has additional genetic requirements the more rapidly repaired DSBs and, most significantly, requires the signaling kinase, ATM and the nuclease, Artemis. Initially, we considered that the slow component of DSB repair might represent a subset of more complex DSBs generated by X or γ -rays. However, an analysis of damage complexity did not support that

各種の放射線によって誘発されるDNA二本鎖切断(DSB)には非常に多彩で複雑な現象が含まれます。DNAの凝集状態も、比較的緩やかに凝集した真正染色質のDNAから高度に凝集した異質染色質中のDNA(HC DNA)まで様々です。パルスフィールドゲル電気泳動などの技法を用いた研究から、X線や γ 線によって生じたDSBの約80%は速やかに再結合しますが、残りの約20%はゆっくりと再結合することがわかっています。我々は最近、G0/G1期細胞でのDSB再結合を高感度でモニターする方法として γ -H2AXフォーサイ[訳者注:DSB近傍のヒストン蛋白質H2AXはキナーゼによってリン酸化されてリン酸化H2AX(γ -H2AX)になります。 γ -H2AXが凝集して可視化されるまでに大きくなった塊は抗リン酸化H2AX抗体で処理して染色すると(免疫組織染色法と言います)、 γ -H2AX塊が蛍光顕微鏡下で粒上に観察されます。この粒をフォーサイと呼びます。 γ -H2AXフォーサイを観察することにより、DSBの位置・存在を知ることが出来ます。抗体を変えての免疫組織染色法により、別の蛋白質の存在を検出することが出来ます。]を指標として解析した場合でも、早く再結合するDSBとゆっくりと再結合するDSBのあることを確認しました[1]。ゆっくりと

model. Most importantly, we observed similar fast and slow kinetics for the repair of DSBs induced by neocarzinostatin, which are highly homogenous DSBs. More recent findings have shown that the DSBs repaired with slow kinetics represent those located within regions of HC DNA. Collectively, the findings suggest that HC poses a barrier to DSB repair, which is relieved by ATM signaling. Furthermore, our findings provide strong evidence that ATM is dispensable for the repair of X-ray induced DSBs located within euchromatic DNA in G0/G1 phase.

ATM signaling involves an orchestrated assembly of proteins at the DSB site. The Mre11-Rad50-NBS1 (MRN) complex represents the initial damage sensor and recruits ATM via its interaction with the C-terminus of NBS1. H2AX is an early substrate of ATM and phosphorylated H2AX (γ -H2AX) recruits the mediator protein, MDC1, to the DSB site. An interaction between MDC1 and MRN provides a second process that enhances MRN levels at the DSB. Subsequently, two ubiquitin ligases, RNF8 and RNF168, which primarily ubiquitylate H2A in the DSB vicinity, are recruited. This in turn facilitates the recruitment of 53BP1 [2]. Recent studies have shown that the BRCT domains of 53BP1 interact with MRN, providing a further process that enhances MRN levels at the DSB [3]. Since MRN interacts with ATM, these waves of recruiting MRN serve to enhance the level of activated ATM at the DSB [4]. Strikingly, our recent findings have shown that 53BP1 is required for the visualization of ATM foci at the DSB, suggesting that 53BP1 plays a critical role in enhancing ATM levels at a DSB.

DSBを修復する機構には早くDSBを修復する機構より多くの遺伝子を必要とし、特にシグナル伝達キナーゼATMとヌクレアーゼArtemisを必要とするという機構を我々が最初に明らかにしました。当初、我々は、X線や γ 線によって生じるDSBのうち複雑なクラスターとなっているDSBが遅い再結合に対応しているのではないかと考えました。しかし、損傷の複雑さとDSB再結合能を詳しく分析したところ、損傷の複雑さと再結合の早さには関係の無いことがわかりました。その証明はネオカルチノスタチンが誘発するDSBを調べて得られました。ネオカルチノスタチンは非常に均質なDSBを誘発することが知られています。しかし、ネオカルチノスタチンが誘発するDSBの再結合においても、速い反応と遅い反応のあることがわかりました。その後の研究では、遅い反応によって修復されるDSBは、HC DNAの領域内に位置するものであることがわかりました。これらの知見を総合すると、HCがDSB修復の妨げとなるけれど、その妨げはATMシグナル伝達によって除かれることがわかってきました。さらに我々は、G0/G1期の真正染色質DNAの中に位置するX線誘発DSBの修復にもATMが不可欠であるという確証を得ました。

ATMシグナル伝達では、DSB部位における修復蛋白質の組織的な凝集が必要です。Mre11-Rad50-NBS1 (MRN)複合体は、損傷を最初に感知するセンサーであり、NBS1のC末端との相互作用を介してATMを動員します。H2AXは早期段階でのATMの基質であり、 γ -H2AXが反応を仲介するメディエーター蛋白質MDC1をDSB部位に動員します。MDC1とMRNの相互作用による第2のプロセスがDSB部位でのMRNレベルを上昇させます。その後、主としてDSB近傍のH2Aをユビキチン化する働きのある2種類のユビキチンリガーゼRNF8とRNF168が動員されます。これが今度は53BP1の動員を促進します [2]。最近の研究では、53BP1のBRCTドメインがMRNと相互作用し、さらにDSBでのMRNレベルを上昇させるプロセスとして働くことが報告されました [3]。MRNはATMと相互作用するため、これらの波状的なMRN動員はDSBにおける活性化ATMのレベルを高めることとなります [4]。最近、我々は、DSBでのATMフォーサイを可視化するためには53BP1が必要であるという重要な発見をしました。これらの知見は、53BP1はDSBでのATMレベルの上昇に重要な役割を演じていることを示唆しています。

Interestingly, although ATM is essential for Chk2 phosphorylation following radiation exposure and for radiation induced G2/M checkpoint arrest, the phosphorylation of a range of ATM substrates is only slightly reduced in cells lacking the mediator proteins and G2/M checkpoint arrest occurs normally except at very low doses [5]. Thus, the mediator proteins have been described as amplifying ATM signaling rather than being essential for it. Given this modest role of ATM signaling proteins in ATM phosphorylation events, we were surprised to find that all the ATM signaling proteins described above are required for ATM-dependent DSB repair and all have defects identical to and epistatic with that observed in ATM defective cells [1,4]. Thus, γ -H2AX, RNF8, RNF168, the MRN complex and 53BP1 are required for HC DSB repair.

It was previously shown that KAP1, a heterochromatin building factor, is an ATM substrate with a single phosphorylation site (S824) [6]. Significantly, knockdown of KAP1 relieves the requirement for ATM for DSB repair as does expression of the phosphomimic mutation (S824D whilst ablation of the phosphorylation site (S24A) confers an AT like DSB repair defect even in the presence of ATM [7]. Thus, we conclude that ATM impacts upon repair of heterochromatic DSBs via its phosphorylation of KAP1. We also found that KAP1 is phosphorylated in a pan-nuclear manner at early times after IR but additionally we observed defined foci that, although formed at early times post IR, only become evident as defined foci at later times [4]. Significantly, 53BP1 and the other mediator proteins are required for p-KAP1 foci but are dispensable for pan-nuclear p-KAP1. Based on these findings, we propose that the repair of DSBs at HC regions requires concentrated, localized p-KAP1 at the DSB site, which is visualized as defined p-KAP1 foci. This process requires the tethering of ATM at the DSB site to allow ATM to effect a high level of KAP1 phosphorylation. p-KAP1 appears to be rapidly dephosphorylated, raising the possibility that the maintenance of p-KAP1 requires ongoing

興味深いことに、放射線照射された後のChk2のリン酸化と、放射線誘導G2/Mチェックポイント停止にはATMが不可欠ですが、メディエーター蛋白質を欠損しても一群のATM基質のリン酸化はほんのわずかしき低下せず、ごく低い線量域を除けば、正常にG2/Mチェックポイント停止が起こります [5]。そのため、メディエーター蛋白質はATMシグナル伝達に不可欠というより、それを増幅するものであると言えます。ATMシグナル伝達蛋白質がATMリン酸化現象においてマイナーな役割しか持たないものの、ATM依存性のDSB修復に上記すべてのATMシグナル伝達蛋白質が必要であること、そしてすべてにATM欠損細胞と同じ欠損があり、ATM欠損細胞中ではそれらの蛋白質は働いていないことを発見しましたが、これらの事実は我々にとっても意外なものでした [1,4]。このように、HC DSBの修復には、 γ -H2AX、RNF8、RNF168、MRN複合体、および53BP1が必要であると言えます。

異質染色質形成因子KAP1が、単一のリン酸化部位 (S824) を持つATM基質であることはすでに報告されていました [6]。そのことを示す重要な事実としては、KAP1をノックダウンするとDSB修復におけるATMが働かなくなります。ホスホミミック突然変異 (S824D) (訳者注: 824位のアミノ酸セリンをアスパラギン酸に変換した細胞) でも同様にATMが作用しなくなり、リン酸化部位の除去 (S24A) はATMの存在下でもATに似たDSB修復欠損をもたらすことです [7]。そのため我々は、ATMがKAP1をリン酸化することが、異質染色質にあるDSBの修復に影響を及ぼすと結論しました。また我々は、電離放射線照射後早期に核全体にわたるKAP1がリン酸化され、加えて明確なフォーサイを観察しました。リン酸化KAP1は電離放射線照射後早期に形成されますが、一定の時間が経過して初めて明確なフォーサイとして観察されるものでした [4]。53BP1とその他のメディエーター蛋白質はp-KAP1フォーサイにおいては必須ですが、核全体にわたるp-KAP1においては必須でなかったという重要な知見を得ました。これらの知見に基づき、我々は、HC領域でのDSBの修復には、DSB部位に局在・濃縮し、明確なフォーサイとし観察されるp-KAP1が必要であると言えます。このプロセスでは、DSB部位にATMを繋ぎ止め、ATMに高レベルのKAP1リン酸化を行わせることが必要です。p-KAP1は、急速に脱リン酸化すると見られるため、p-KAP1を維持するためには、DSB

ATM activity at the DSB. This is achieved by tethering ATM at the DSB, a process which requires the mediator proteins including the downstream component of the assembly process, 53BP1. Interestingly, the HC DSBs are repaired with slow kinetics even in control cells, where ATM signaling takes place, suggesting that ATM overcomes but does not eliminate the impact of the heterochromatic superstructure on DSB repair.

Several studies have shown that DSBs generated by heavy ion irradiation are repaired with slow kinetics compared to X or γ -ray induced DSBs. We have recently substantiated this using γ H2AX foci analysis to monitor DSB repair after carbon and iron ion irradiation. Preliminary experiments suggest that there may be a greater requirement for ATM and Artemis for the repair of heavy ion induced DSBs compared to X- or γ -ray induced DSBs. We are currently investigating the possibility that the genetic requirements for the repair of complex DSBs may include proteins that either regulate or are directly required for end processing, such as Artemis, CtIP or Mre11.

References

1. Riballo, E. *et al. Mol Cell* 16, 715-724 (2004).
2. Panier, S. & Durocher, D. *DNA Repair* 8:436-443 (2009)
3. Lee, J.-H., Goodarzi, A.A., P.A., J. & Paull, T.T. *EMBO Journal* (2009).
4. Noon, A.T. *et al. Nat Cell Biol* 12, 177-184 (2010).
5. Fernandez-Capetillo, O. *et al. Nat Cell Biol* 4, 993-997. (2002).
6. Ziv, Y. *et al. Nat Cell Biol* 8, 870-876 (2006).
7. Goodarzi, A.A. *et al. Mol Cell* 31, 167-177 (2008).

での ATM が継続的に活性化されていることが必要であると思われます。このことは、ATM を DSB に繋ぎ止めることによって達成されますが、そのためには、下流の凝集たんぱく質の成分である 53BP1 を含めて、各種のメディエーター蛋白質が必要となります。興味深いことに、HC DSB は、対照群の細胞においても遅い反応によって修復され、ここでは ATM シグナル伝達が起きているため、ATM は異質染色質の複雑な構造に影響を受けることも影響を及ぼすことも無く、DSB を修復する作用をしていることが示唆されます。

重イオン線によって生じた DSB は、X 線や γ 線による DSB に比してゆっくりと修復されることがいくつかの研究で示されています。我々も最近、炭素イオンおよび鉄イオン照射後の DSB 修復をモニターする γ H2AX フォーサイ分析によってこのことを確認しました。予備的な実験から、重イオンによる DSB では X 線や γ 線による DSB に比して、ATM および Artemis の必要性が高いことがわかりました。現在我々は、複雑な DSB を修復するための必要条件には、Artemis、CtIP、あるいは Mre11 のような、切断された二本鎖 DNA の末端部位処理を調節する蛋白質や、末端処理に直接必要とされる蛋白質が含まれるのではないかという仮説を立てて研究しています。

(訳監修：伴 貞幸)

解説

NIRS International Symposium on Radiation Life Sciences

放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム

Sadayuki Ban
Planning Office of International Open Laboratory
Hirohiko Tujii
Exexutive Director/Director of the International Open Laboratory
国際オープンラボラトリー運営室
伴 貞幸
理事・国際オープンラボラトリーディレクター
辻井 博彦



伴 貞幸 (Sadayuki Ban)



Photo 1. Photographer from "JCN Chiba" appeared in the conference room to take photographs
写真1:会場には「JFN千葉」のカメラマンも撮影に来ていた

1.Introduction

In November 2008, International Open Laboratory was established at National Institute of Radiological Sciences (NIRS) in order to perform the world's most advanced research in the field of radiation science. At the end of this fiscal year, the second 5-year plan of NIRS will be completed, and the first-stage project of International Open Laboratory will also end tentatively. Although it has been only a little more than one and a half year since the establishment of International Open Laboratory, some excellent outcomes that will lead

1.はじめに

放射線科学分野において世界最先端の研究を行うことを目的として、2008年11月に放医研に「国際オープンラボラトリー」が開設されました。本年度は放医研の第Ⅱ期中期計画が終了することになっており、国際オープンラボラトリーの第Ⅰ期事業も一応の終了となります。国際オープンラボラトリーが開設されてわずか1年半少々しか経過しておりませんが、将来につながるすばらしい成果の幾つかが創出されております。それらの成果について、国内外からお招きした11名の著名な研究者(表1)から評価を行っていただくことを目的に、6月11-12日に放医研で「放

Table1

Invited Reviewers (審査員として招へいた著名研究者)

Dr. Eleanor A. Blakely

(Senior Staff Biophysicist, Life Science Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, USA)
Dr. Eleanor A. Blakely (米国・ローレンス バークレイ国立研究所・生命科学部門・教授)

Dr. Anders Brahme

(Professor, Department of Medical Radiation Physics, Karolinska Institute, Sweden)
Dr. Anders Brahme (スウェーデン・カロリンスカ研究所・腫瘍病理部門・医療放射線物理専攻・教授)

Dr. Nobuyuki Hasebe

(Professor, Research Institute for Science and Engineering, Waseda University, Tokyo)
長谷部 信行 (早稲田大学・理工学術院理工学研究所・教授)

Dr. Tom K. Hei

(Professor, Radiation Oncology & Environmental Health Sciences, Columbia University Medical Center, USA)
Dr. Tom K. Hei (米国・コロンビア大学医療センター・放射線腫瘍学部門・教授)

Dr. Kathryn D. Held

(Associate Professor, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, USA)
Dr. Kathryn H. Held (米国・ハーバード医科大学・マサチューセッツ総合病院・助教授)

Dr. Hiroshi Ide

(Professor, Department of Mathematical and Life Sciences, Graduate School of Science, Hiroshima University, Hiroshima)
井出 博 (広島大学大学院・理学研究科・教授)

Dr. Penelope A. Jeggo

(Professor, Genome Damage and Stability Centre, University of Sussex, UK)
Dr. Penelope A. Jeggo (英国・サセックス大学・ゲノム損傷・安定性研究センター・教授)

Dr. Tatsuaki Kanai

(Professor Department of Heavy Ion Medicine, Heavy Ion Medical Research Center, Gunma University)
金井 達明 (群馬大学・重粒子線医学研究センター・重粒子線医学部門・教授)

Dr. Mitsuko Masutani

(Chief, Biochemical Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo)
益谷 美都子 (国立がん研究センター・生化学部・部長)

Dr. Peter O'Neill

(Professor, Gray Institute for Radiation Oncology and Biology, University of Oxford, UK)
Dr. Peter O'Neill (英国・オックスフォード大学・Gray放射線腫瘍学・生物学研究所・教授)

Dr. Guenther Reitz

(Chief, Radiation Biology, Aerospace Medicine, German Aerospace Center, Germany)
Dr. Guenther Reitz (ドイツ航空宇宙センター・航空宇宙医学・放射線生物学部・部長)

to impressive future research have been achieved. For the purpose to assess those outcomes, NIRS invited 11 distinguished scientists (Table 1) from domestic and foreign research organizations, and held a “NIRS International Symposium on Radiation Life Sciences” on June 11th and 12th.

At this symposium, the research outcomes of two President Grant's Creative Researches, which are expected to become the future main researches of NIRS, were also reviewed and assessed. On the afternoon of the 12th, the 11 invited scientists presented lectures in a wide range of fields from the

放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム」を開催しました。本シンポジウムでは、「国際オープンラボラトリーの成果報告」に加えて、放医研の将来の基幹研究となることが期待されている「理事長裁量経費創成的研究2課題の成果報告」についての評価も行われました。12日午後には、シンポジウムにお招きした11名の著名な研究者によって宇宙放射線の測定から放射線の物理学的・生物学的影響の分子レベルでの解析、あるいは臨床応用に至る幅広い分野のご講演を頂きました。

Table2

Program of Outcome-Reporting (成果発表プログラム)

1. International Open Laboratory Session (国際オープンラボラトリーセッション)	
8:30-10:30	Particle Therapy Model Research Unit (Chair: Masami Torikoshi) 粒子線治療モデル研究ユニット (座長: 取越 正己) Anders Brahme (Karolinska Inst.), Takeshi Murakami (NIRS) et al Anders Brahme (カロリンスカ研究所), 村上 健 (放医研)ら
10:30-10:45	Break (休憩)
10:45-12:45	Particle Radiation Molecular Biology Unit (Chair: Yoshiya Shimada) 粒子線分子生物学ユニット (座長: 島田 義也) Penelope A. Jeggo (Univ. Sussex), Ryuichi Okayasu (NIRS) et al Penelope A. Jeggo (サセックス大学), 岡安 隆一 (放医研)ら
12:45-13:45	Lunch (昼食)
13:45-15:45	Space Radiation Research Unit (Chair: Mitsuru Neno) 宇宙放射線研究ユニット (座長: 根井 充) Tom K. Hei (Columbia Univ.), Yukio Uchihori (NIRS) et al Tom K. Hei (コロンビア大学), 内堀 幸夫 (放医研)ら
15:45-16:00	Break (休憩)
2. NIRS President Grant's Creative Scientific Research Session (Chair: Kazuo Sakai) 理事長裁量経費・創成的研究セッション (座長: 酒井一夫)	
16:00-16:45	Development of component technologies and a prototype for the OpenPET . Taiga Yamaya (NIRS) OpenPETのための構成技術と原型の開発 山谷 泰賀 (放医研)
16:45-17:30	Research toward cancer diagnosis and therapy targeting "strategic hypoxia" in cancer stem cells. Takako Furukawa (NIRS) がんの診断と治療'戦略'上の低酸素域にあるがん幹細胞研究 古川 高子 (放医研)

dosimetry of space radiation to the medical-physical approach in heavy-ion therapy, and the biological effects of high LET radiation at molecular, cellular and tissue levels.

2. Presentation of research findings

On Day 1, the research progress and findings were reported by the members of three units (Therapy Model Research Unit, Particle Radiation Molecular Biology Unit, and Space Radiation Research Unit) of International Open Laboratory, and of two President Grant's Creative

2. 研究成果の発表

第1日目に、国際オープンラボラトリーの3ユニット(粒子線治療モデル研究ユニット、粒子線分子生物学ユニット、宇宙放射線研究ユニット)と理事長裁量経費創成的研究2課題の成果報告がありました(表2)。いずれの報告にも未発表のデータが含まれているということで、各発表者から提供された資料を



Photo 2. The assessment committee discussing how the assessment should be performed, prior to the research assessment
写真2: 研究評価に先立って、評価のあり方を打ち合わせる評価委員

Researches (Table 2). Because unpublished data were included in all reports, an information packet containing the data provided by each presenter was distributed only to the 11 reviewers, the president, and a few people including the administration officer. Therefore, the contents of each report will not be introduced in this article. Each speaker had sufficiently prepared and practiced for the presentation. In fact, they seemed well pleased and satisfied in their own presentation (Photo 1).

3. Research assessment

3-1. Rapid assessment

On Day 2, the research findings presented on the previous day was assessed by the assessment committee from 8:30 to 11:00 (Photo 2). It seemed that the policy for the assessment was to fairly assess the most important points of each research issue and give advice on how to continue to make progress in each field of research in the future regarding issues in which the goals were not reached. Of course, serious criticisms were heard regarding a small part of the various research issues.

The brief assessment results on each research program were reported in an open session from 11:00 a.m.. At this time, high marks were

集めた資料集は11名の評価委員と理事長、理事を始めとする所の限られた方にしか配布されませんでした。したがって、各成果報告の内容について本誌で紹介することも控えることにします。ともあれ、各発表者は十分な準備と練習をして発表に臨んでおり、各研究の成果を十分にアピールすることが出来たように思われました (写真1)。

3. 研究評価

3-1. 迅速評価

二日目は8時半から11時まで評価委員だけで前日発表された研究成果についての評価が行われました (写真2)。評価にあたっての委員の方針は、各研究課題の優れた点を公平に評価し、目標に到達していない課題については今後の研究の進め方にアドバイスを勧告するように見受けられました。もちろんのことで、各課題中のごく一部の研究については鋭い批判も出されていました。

11時から公開の形で、各研究課題についての評価報告が行われました。この時にはいずれの研究課題にも概ね高い評価が与えられました (写真3)。

given to all research programs on the whole (Photo 3).

3-2. Final assessment

The final assessment was performed on a 4-grade scale of S (excellent), A (good), B (average), and C (poor) regarding (1) overall research, (2) originality of research, (3) rationale and certainty of research planning, (4) quality and quantity of outcome, (5) social influence, and (6) other factors (leadership of the principal investigator, etc.) in the research programs. The five research programs subjected to this assessment are intended to aim toward the world's most advanced research in NIRS, and therefore only programs that are given an S mark are acceptable.

The final assessment results were sent to NIRS in writing by an assessment leader of each program. As expected, a very fair assessment was performed. In this assessment, not all five programs received an S mark unfortunately, but very positive and specific advice on how to proceed in the future was given to all of the research programs.

The final assessment results will be released soon.

3-2. 最終評価

最終評価は、各研究課題について (1) 研究全体、(2) 研究の独創性、(3) 研究計画の妥当性と確実性、(4) 成果の量と質、(5) 社会的影響、(6) その他(研究責任者のリーダーシップ等) について、S (優秀)、A (良)、B (平均)、C (不良) の4段階評価をしていただきました。今回評価を受けた5研究課題は放医研において世界最先端の研究を目指していることもあり、S評価のみが合格と見なされます。

各課題の評価主任から最終評価結果が文書で放医研に送られて来ていますが、さすがというか、非常に公平な評価がなされていました。今回は、残念ながら、5課題すべてにS評価を頂くことはできませんでした。すべての研究課題についての今後の研究の進め方について非常に前向きでかつ具体的な助言が付されていました。

最終評価結果は近いうちに公表されることになっています。



Photo 3. Open session for reporting the brief assessment
写真3: 公開の形式で行われた評価報告会

4. Scientific lecture session

On the afternoon of Day 2, lectures were presented by the 11 invited distinguished reviewers.

When we obtained the lecture titles from 11 speakers before the Symposium, we felt a serious difficulty in arranging the program because the titles included a very broad range of fields from the space radiation dosimetry to the DSB (DNA double-strand break) repair. We read their abstracts and arranged the program so that it would flow from "high LET radiation (space radiation, therapeutic radiation)" to "their effects

4. 学術講演会

2日目の午後からは招聘した11名の著名研究者による講演が行われました。

各演者から最初に演題名を頂いたときには、宇宙放射線測定からDSB (DNA二本鎖切断) 修復に至るまでのあまりに広範囲な分野にわたっていたために、プログラム構成をどうしようかと悩んでしまいました。抄録を読ませて頂き、「高LET放射線 (宇宙放射線、治療用放射線)」、「細胞レベルでの影響」、「分子レベルでの影響 (損傷と修復)」の流れになるようにプログラムを編成しました (表3)。一つの会場で、わずか半日で行われる講演会としてはあまりにも広範囲な

Table3

Program of Scientific Meeting (学術講演会プログラム)

Session 1	Space Radiation (Chair: M. Kusakabe) 宇宙放射線 (座長: 日下部 正志)
	Radiation dose assessments in space missions. Guenther Reitz (German Aerospace Center)
	宇宙開発計画における宇宙放射線線量測定 Guenther Reitz (ドイツ航空宇宙センター)
	Radiation Environment on the moon. Nobuyuki Hasebe (Waseda University)
	月面の放射線環境. 長谷部 信行 (早稲田大学)
Session 2	Radiation Physics (Chair: K. Noda) 放射線物理 (座長: 野田耕司)
	How to irradiate target volume with carbon beams using passive and scanning irradiation systems. Tatsuaki Kanai (Gunma University)
	炭素線を腫瘍ターゲットに照射する - 拡大ビームと走査ビームでの照射 - 金井 達明 (群馬大学)
	Optimal use of light ions for radiation therapy. Anders Brahme (Karolinska Institute)
	放射線治療に最適化した軽イオン線使用の検討. Anders Brahme (カロリンスカ研究所)
Session 3	Cellular Responses (Chair: M. Akashi) 細胞応答 (座長: 明石 真言)
	Genomic instability in non-targeted mammalian cells. Tom K. Hei (Columbia University Medical Center)
	非標的哺乳類細胞におけるゲノム不安定性 Tom K. Hei (コロンビア大学医学科学センター)
	Effects of low doses of energetic particles in cells and a tissue model. Kathryn D. Held (Harvard Medical School)
	細胞内および組織モデル内での低線量粒子線の作用 Kathryn D. Held (ハーヴァード医科大)
Session 4	Molecular Responses (Chair: Y. Fujibayashi) 分子応答 (座長: 藤林 康久)
	LET-dependent molecular pathways. Eleanor A. Blakely (Lawrence Berkeley Natl. Lab.)
	LETに依存する分子シグナル伝達経路 Eleanor A. Blakely (ローレンス バークレイ 国立研究所)
	The role of polyADP-ribosylation reaction in response to ionizing radiation. Mitsuko Masutani (National Cancer Research Center.)
	イオン化放射線への応答におけるポリADP-リボシル化反応の役割 益谷 美都子 (国立がん研究センター)
	Genotoxic effects and repair of DNA-protein crosslink damage. Hiroshi Ide (Hiroshima University)
	DNA-タンパク質クロスリンク損傷の遺伝毒性と修復. 井出 博 (広島大学)
Session 5	DSB and its Repair (Chair: T. Kamada) DNA二本鎖切断とその修復 (座長: 鎌田 正)
	The complexity of radiation-induced double strand breaks - challenge for repair. Peter O'Neill. (University of Oxford)
	放射線誘発二本鎖切断の複雑さ - 修復に向けて. Peter O'Neill. (オックスフォード大学)
	Examination of DNA double strand break induction and repair following exposure to heavy ions. Penelope A. Jeggo (University of Sussex)
	X線および重イオン照射後のDNA二本鎖切断とその修復: 異質染色質と損傷の複雑さについての検討 Penelope A. Jeggo (サセックス大学)

at the cellular and molecular levels” to “radiation-induced DNA damage and its repair” (Table 3). Although the findings in a very wide range of fields were presented in a lecture session held at one venue in only a half day, the participants were very interested in all lectures. Some heated discussions were also took place. This session was very successful (Photos 4, 5), because of the following three reasons: (1) all of the researchers were also good speakers; (2) the keywords were radiation and life, which were familiar to the audience, (3) because one lecture was limited only within 20 minutes, all presentations focused on important and essential data.

Space exploration missions conducted in a large international cooperative system have achieved excellent findings which are occasionally announced worldwide as big news. Among such space exploration mission, securing the safety of astronauts from radaitions is surely one of the most important issues. Dr. Reitz introduced the MATROSHKA experiment for measuring the radiation dose and its distribution within internal organs using humanoid phantoms attached to International Space Station. This experiment was achieved by international cooperation between 20 institutions from 11 countries, and particularly produced very important data for the calculation and estimation of the risk of high LET radiation.

Dr. Hasebe reported his findings on the “radiation environment on the moon surface” which is intended to protect workers who carry out long-term tasks on the moon surface. Because the atmosphere is very thin and the magnetic field is very small on the moon surface, meteors come at high speed and high-energy charged particles are constantly falling on it. It is believed that in the near future, humankind will stay to work for a long period of time on the moon surface. We were very impressed that the research regarding radiation protection on the moon surface has already produced significant findings.

Dr. Brahme reported the possibility of light ions as an effective means for optimizing therapy through a systematic biology. For example, he



Photo 4. Scene of a heated discussion
写真4: 活発な討論風景

野の研究成果が披露されましたが、参加者はどの講演にも大変に高い関心を持ち、時には激しく活発な討論が行われ、非常に盛況でした (写真4, 5)。その理由はいくつかありますが、第1には「優れた研究者はプレゼンテーションが上手いこと」、第2には「キーワードが放射線と生命と言う身近な言葉であったこと」、第3に「一つの講演時間が20分と短かったために、演者は本質的な内容に絞って講演をしたこと」が挙げられるかと思えます。

国際的共同体制で大規模に行われている宇宙開発事業はすばらしい成果をあげつつあり、時として大きなニュースとなって全世界を駆け巡ります。宇宙開発事業の中でも、宇宙飛行士の放射線安全性を確保することは最重要課題の一つであることに間違いはありません。Reitz 博士は、国際宇宙ステーションに取り付けた人体ファントムで、体内臓器内の線量分布を計測するための MATROSHKA 実験についての紹介をされました。本実験は、11 カ国 20 施設間の国際協力によって達成されたものであり、特に高 LET 放射線のリスク推定計算のための極めて重要なデータを出しています。

長谷部博士は、長期にわたる月面任務を遂行する作業員を守ることを目的とした「月面の放射線環境」研究についての報告をされました。月面は大気が極めて薄く、磁場が非常に弱いために、隕石が高速で飛来し、高エネルギー荷電粒子が絶えず降り注いでいるという非常に過酷な環境に晒されています。近未来には、人類は月面任務のために長期間にわたって居住することになると考えられます。月面居住員を守るための研究が既に大きな成果を挙げていることに大きな感銘を受けました。

Brahme 博士は、システム生物学による治療最適化



Photo 5. The conference room was almost full until the last lecture on Day 2 (Saturday)
写真5:2日目(土曜)最後の講演まで会場はほぼ満席

suggested that carbon and oxygen ions might be effective for a large tumor mass, but lithium ions, for a small hypoxic tumor, and protons and light ions such as helium ions, for a microscopically invasive tumor.

Dr. Kanai introduced the passive irradiation method and a fast scanning system for the carbon beam developed at NIRS as irradiation methods optimizing to the size and shape of a tumor in the body.

It has been clarified that the radiation effects include a "bystander effect" which appears in non-targetted cells adjacent to target cells, besides a "direct effect" in which damage is directly induced in DNA when radiation transmits through the DNA, and an "indirect effect" in which damage is caused to DNA by radical molecules or reactive oxygen species, etc. generated from H_2O and O_2 molecules excited by radiations. The mechanism of bystander effect is still not precisely known. It has been clarified that DSB can be induced in bystander cells and that the unstable-type chromosome aberrations are observed in descendant cells after many cell division of bystander cells (it was believed that the unstable-type chromosome aberrations such as acentric

への手段として、軽イオン線が有効である可能性を論じられました。例えば、大きな腫瘍塊には炭素線あるいは酸素線が有効であるが、低酸素域にある小さな腫瘍にはリチウムイオンが有効であり、微小浸潤腫瘍には陽子線あるいはヘリウムイオン等の軽イオン線が有効であることを示されました。

金井博士は、患者体内の腫瘍の大きさ・形に合わせた照射方法として、放医研で開発された拡大ビーム照射法とビーム操作照射法について紹介されました。

放射線の作用には、放射線がDNAを透過する時にDNAに直接に損傷を誘導する'直接作用'と、放射線が水分子や酸素分子等を励起して発生するラジカル分子あるいは活性酸素種等がDNAに損傷を引き起こす'間接作用'以外に、標的細胞近傍の非照射細胞にも放射線の作用が現れると言う'バイスタンダー作用'のあることが明らかになっています。バイスタンダー作用の起こる正確なメカニズムはまだ不明です。バイスタンダー細胞にDSBが誘発されることと、バイスタンダー細胞が何世代もの細胞分裂を経た後の子孫細胞にも不安定型染色体異常(動原体を含まない染色体断片、環状染色体等で、通常これらの異常は2回目の細胞分裂以後には現れないと考えられていた)が観察されることが明らかになり、バイスタンダー作用ががんリスクに関連すると考えられるようになってきました。

Hei博士は、放射線照射野に晒されながら標的とならなかった細胞(バイスタンダー細胞)に誘導される

fragment and ring chromosome etc. did not usually appear after the second cell division), and it is now believed that the bystander effect is related to the cancer risk.

Dr. Hei stated that it was very important, in terms of assessing the cancer risk of radiation, to investigate the bystander effect induced in non-targetted cells (bystander cells) that were existed in the radiation field, but not directly exposed to a radiation.

Based on the reports of Dr. Reitz, Dr. Hasebe, Dr. Brahme, and Dr. Kanai, it is indicated that in a space radiation environment or therapeutic irradiation field, there are many cells that are not directly exposed within a human body. In other words, situations of exposure to not only natural radiation but also space radiation and artificial radiation have been substantially clarified, and it is believed that the necessity of understanding the bystander effect has been increasing in order to properly and correctly assess radiation risk.

Radiation induces various kinds of genetic damage depending on the radiation quality and radiation dose (Dr. Blakely). But, all living organisms have some mechanisms to repair the radiation damages (Dr. Ide, Dr. Masutani). Dr. Masutani suggested a possibility that an inhibitor of key enzyme in the repair system may be useful in radiation therapy as a radiation sensitizer.

It is well known that because DNA is associated with many proteins including histone, "DNA-protein cross-link (DPC)" is induced by genotoxic agents. Dr. Ide showed that the nucleotide excision repair (NER) and the homologous recombination (HR) contribute to repair DPC in bacteria, and HR, in mammalian cells.

DSB is considered as one of the causes of mutation or cancer other than cell death, and therefore a large amount of research has been conducted on DSB. Because DSB causes lethal damage to cells, such cells have an ability to somehow rejoin the broken ends of DSB. Representative rejoining mechanisms are HR and NHEJ (nonhomologous end joining). Moreover, it has been clarified that there are rapidly and slowly rejoined DSBs. Dr. O'Neill and Dr. Jeggo

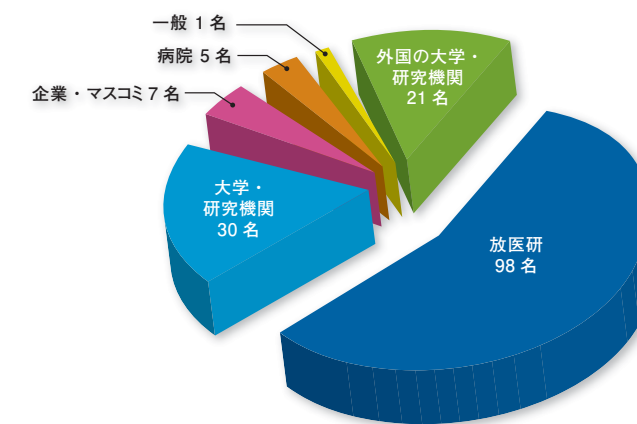


Figure1: Number of participants by organization
図1:機関別参加者人数

バイスタンダー作用を調べることは放射線のがんリスクを評価する上で極めて重要であることを述べられました。

Reitz博士および長谷部博士、Brahme博士、金井博士の報告から、宇宙放射線環境あるいは治療用放射線照射では、人体内で直接に被ばくする細胞以外に被曝しない細胞も多くあることが示唆されます。すなわち、自然放射線のみならず宇宙放射線および人工放射線に被曝する状況がかなり明らかになってきており、放射線リスク評価を行う上でバイスタンダー作用を理解する必要性が益々高まっていると思われます。

さて、放射線は線質・線量に依存する様々の遺伝的損傷を誘発しますが(Blakely博士)、すべての生物には放射線損傷を修復するための幾つかの機構を備えています(井出博士、益谷博士)。益谷博士は、修復系にある酵素の働きを阻害する薬物は放射線増感剤として治療に有用となる可能性があることを示唆しました。

DNAにはヒストンを始め多くのタンパク質が絡んでいるので、毒性因子に曝露した場合に「DNA-タンパク質クロスリンク(DPC)が誘発されることは随分前から知られていました。井出博士は、バクテリアでのDPC修復には塩基対除去修復(NER)と相同組み換え(HR)が、哺乳類細胞ではHRが働いていることを示されました。

DSBは細胞死以外に突然変異ひいては癌化の原因の一つと考えられているために、DSBについては非常に多くの研究がなされています。DSBは細胞にとって非常に致死的な損傷なので、細胞にはDSBの切断端を何とか繋いでしまう(再結合)能力が備わって

both reported the mechanism with which DSB slowly rejoins, but the conclusions of two reports seem different. Unfortunately, Dr. O'Neill did not permit us to print his abstract in this journal, but he reported that the rejoining of complicated DSB (complex DSB) requires sufficient time.

Dr. O'Neill obtained the following two interesting findings: (1) an "excision enzyme" (Artemis takes place here) cannot process the broken ends of complicated DSB, and therefore it is difficult for broken ends to anneal each other; and (2) the DNA-PKcs-deficient cells can rejoin DSB within four hours after irradiation, but DNA-PKcs is necessary in a process of slow rejoining. Based on these findings, Dr. O'Neill suggested that NHEJ had two pathways, and it is adjusted within a cell so that the pathway of slow rejoining was involved in the repair of complicated DSB.

Neocarzinostatin induces nearly homogeneous DSB. Dr. Jeggo observed that neocarzinostatin induced DSBs which were quickly or slowly rejoined. From these findings, she concluded that the speed of DSB rejoining might not be associated with the complexity of DSB. On that basis, she reported that the rejoining of DSB induced in heterochromatin DNA (HC DNA) was slower than that induced in euchromatin DNA (EC DNA). It seems that in order to repair DSB in HC DNA, it is necessary for ATM to phosphorylate a heterogeneous chromatin formation factor KAP1 in the presence of some mediator proteins including 53BP1. The KAP1 phosphorylation is the cause of "slow rejoining." Dr. Jeggo reported that for rejoining of DSB in HC DNA, it was necessary to process the broken ends of DSB by enzymes such as Artemis, CtIP, and Mre11 in order to facilitate annealing.

Regarding the NHEJ mechanism, endonuclease (excision enzyme) acts on both DSB ends so that a substantial length of DNA is removed, thereby creating a certain length of single-strand DNA fragment at each DSB site, and facilitating to anneal both fragments each other to join the DSB. Therefore, it is well known that NHEJ is an error-prone DNA repair system. It is believed that in the future, it will be necessary

います。再結合機構の代表的なものに HR と NHEJ (非同末端結合) の 2 種があります。また、速やかに再結合する DSB とゆっくりと再結合する DSB のあることもわかってきました。O'Neill 博士と Jeggo 博士とも DSB がゆっくりと再結合する機構について報告されましたが、両者の結論は異なっているようです。残念ながら、O'Neill 博士からは彼の抄録を本誌に掲載することの許可を得ることが出来ませんでした。彼は複雑な DSB (complex DSB) の再結合には時間がかかることを報告しました。

O'Neill 博士は (1) 複雑な構造の DSB では、損傷部位を除去する際の '切り出し酵素' (ここでは Artemis が担当する) が DSB の切断端を整えられないので、切断端同士がアニールし難いこと、(2) DSB を照射後 4 時間以内に再結合する現象は DNA-PKcs 欠損細胞でも観察されるが、ゆっくりと再結合する過程には DNA-PKcs が必要であること、の二つの知見を得ました。それらの知見から、O'Neill 博士は NHEJ には二つの経路があり、複雑な DSB の修復にはゆっくりと働く経路が関与するように細胞内で調節されるのではないかとの結論を提唱しました。

ネオカルチノスタチンはほぼ均質な DSB を誘発します。Jeggo 博士は、ネオカルチノスタチン誘発 DSB にも早く再結合する DSB とゆっくりと再結合する DSB のあることを観察し、DSB の再結合の早さには DSB の複雑さは関連しないことを見出しました。そのうえで、真正染色質 DNA (EC DNA) に出来た DSB よりも、異質染色質 DNA (HC DNA) に出来た DSB の再結合がゆっくりしていることを報告しました。HC DNA 上の DSB を修復するには 53BP1 をはじめとする幾つかのメディエーター蛋白質の存在下で ATM が異質性染色質形成因子 KAP1 をリン酸化する必要のあることが 'ゆっくりした再結合' の原因となるようです。Jeggo 博士は、HC DNA 上の DSB の再結合には Artemis, CtIP, Mre11 等の酵素によって DSB 切断末端を整えてアニールし易いように整理することが必要であると報告されました。

NHEJ 機構では、エンドヌクレース (切り出し酵素) が DSB 末端に働いてある長さの一本鎖 DNA を作り、向かい合う一本鎖 DNA 同士がアニールし易いようにするために、かなりの長さの DNA を除去します。したがって、NHEJ はエラーの多い DNA 修復機構であることは良く知られています。今後は、(1) NHEJ の中でも、早い再結合とゆっくりした再結合の間に遺伝的エラーの出方に差が有るのかどうか、(2) DNA 損傷



Figure 2. Scenes of this symposium carried on the Internet website of JCN Chiba
図2: JCN千葉のホームページに掲載された本シンポジウムの様子

to investigate (1) whether there is a difference in appearance of genetic errors between fast rejoining and slow rejoining in NHEJ, and (2) whether there is a difference in the DNA damage repair system between irradiated cells and bystander cells, etc.

5. Dissemination of outcomes

In this symposium, there was some concern that the number of participants would be small because it was held on the weekend, on a Friday and a Saturday and all presentations and the question-and-answer session were conducted in English. However, the number of registered participants was 162 and the conference room was almost full all the time (Figure 1). In addition, approximately 40% of the participants were from other institutions, and approximately one-third of them, namely 21 participants, were from foreign countries. There were foreign researchers who came to Japan only to participate in this symposium

修復系に被照射細胞とバイスタンダー細胞間に違いがあるかどうか、等々を調べる必要があると思われます。

5. 成果の普及

今回のシンポジウムは金曜・土曜と週末にかかること、およびすべての発表と質疑応答が英語で行われることから、参加者数が少ないのではないかと危惧されてきました。しかし、記名参加者数は162名もあり、会場は常にほぼ満席となりました(図1)。しかも、約4割が所外からの参加者であり、その約3分の1にあたる21人が外国からの参加者でした。今回のシンポジウムに参加するためだけに来日した外国人研究者もいて、まさに国際シンポジウムにふさわしい会合となりました。

本シンポジウムの様子は、ケーブルテレビの「JCN千葉」で11日の夕方に放映され、JCN千葉のホームページにも掲載されました(図2)。

and this conference was therefore considered to be a clearly successful international symposium.

Some scenes of this symposium were broadcast on the evening of the 11th by cable TV "JCN Chiba" and they were also carried on the Internet website of JCN Chiba (Figure 2).

6. Conclusion

Only five research programs were assessed by this international assessment committee, but it was the first attempt for NIRS to be evaluated by 11 outside academics, including seven foreigners. Needless to say, publishing the original article in top-class academic journals is the most important mission for researchers. At the same time, it is also believed that it is very important and meaningful for researchers to present their outcomes in the presence of outside academics. Through such a review and assessment system, each specific findings can be evaluated in order to objectively determine its level on a global basis.

Moreover, from this international symposium, we learned many things about clerical/technical procedures, etc. related to organizing an assessment committee. Many of the outside intellectuals who were invited this time had experience with this type of assessment committee many times. Therefore, they were very knowledgeable of the clerical/technical procedures related to both organization and management. Various comments and suggestions also arose before the symposium. However, those are considered to be valuable assets for the organizers. It is expected that there will be many opportunities to hold similar international assessment committees comprised of outside academics in the future, and it is believed that what we learned about organizing this international symposium will certainly be useful when we organize the next assessment committee.

7. Acknowledgment

This symposium was supported with the Fund donated by Dr. Chang Yung-Fa CBE, Group Chairman of Evergreen Group. We would like to express our deep appreciation for this support.

6. おわりに

今回の国際評価委員会で審査を受けたのは(わずか)5研究課題に過ぎませんでしたが、外国人7人を含む11名もの外部有識者によって審査を受けるという試みは放医研では初めてでした。研究成果をトップクラスの学術誌に原著論文を発表することは研究者の最大の使命であることは言うまでもありません。同時にまた、研究者は外部有識者の前で成果報告を行い、彼らから審査していただくことは自分の研究が世界的にどのレベルにあるのかを客観的に知る上で極めて大事で意味のあることだと思われまます。

また、今回の国際シンポジウムからは研究評価に関わる事務的・技術的手続き等についても多くのことを学びました。今回招聘した外部有識者の多くはこの種の評価委員を何度も経験しておられます。したがって、彼らは開催・運営に関する事務的・技術的手続きについてもよく観察していました。シンポジウム開催までにいろんなクレームが送られてきました。しかし、それらのクレームは開催者にとっては貴重な財産となります。今後も外部有識者による国際評価委員会を開催する機会が増えることが予想されますが、今回の国際シンポジウム開催で学んだことは次回の評価委員会開催に必ず役に立つことと思われまます。

7. 謝辞

本シンポジウムの開催にあたってはエバーグリーングループ総裁・張榮發氏から寄付された資金の一部を当てさせていただきました。本紙面をお借りして深くお礼申し上げます。

編集後記

この夏、「日本では記録的な猛暑」、「地球的な超異常気象現象」、「宮崎県での大規模な口蹄疫発生」、等々、『ノストラダムスの予言』を再度信じたくなるようなニュースが多く報じられています。また、新しく表面化した「高齢者の所在不明」が明らかになった問題は「行政面の問題」から「血縁関係の希薄」あるいは「人口動態統計データの不確実」に至る、数多くの問題を浮き彫りにしました。

様々な出来事が起こっている中で、研究者やそれに関わる組織が社会で課せられている「成果の創出・報告・普及」という役割は変わることがありません。この役割を果たすために、著名な外部研究者から研究評価を受けることは、研究機関にとって大変重要です。

6月11～12日に「放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム」が開催されました。このシンポジウムは「放医研の5研究課題における評価」と「著名な外部評価者による講演会」から成り立っていました。研究評価結果は何らかの形で発表されると思われまますので、本誌8・9月号では特集号としてこの講演会の抄録を編集して掲載しました。講演会では宇宙放射線の測定から、治療用重粒子線の照射法に関する最適化、高エネルギー放射線が組織・細胞・分子レベルで誘発する損傷と修復に至る幅広い分野での研究成果が報告されました。これだけ広い分野の研究となりますと、読者の皆様にもあまり詳しく無い研究分野もあるのではないかと考えられます。本特集号が皆様の研究や業務などに少しでも役立つことを希望しております。

8月号は記事が多くなりましたので、9月号との合併号としました。また本号は、既刊の09年2月号、同7月号および10年4月号に続いての和英併記号としました。これは当所の国際化に対応した取り組みの一つとして試みているものであり、放医研の活動を外国人にもより知ってもらうための機会を提供することになると期待しています。(S. Ban)



新治療研究棟の壁面を包み込む
グリーンのテイカカズラと、
その中に僅かに咲いていたアサガオの花

次号予告

特集 科学技術カフェ2010 ～シエスタ～

- 【主催】独立行政法人放射線医学総合研究所
財団法人内藤泰春科学技術振興財団
千葉市
- 【後援】千葉市教育委員会
社団法人原子力産業
NPO法人放射線安全フォーラム
千葉市科学館



《編集委員会》

委員長……酒井 一夫

委員……白川 芳幸 内堀 幸夫 高田 真志 玉手 和彦 金澤 光隆 小橋 元 長谷川 純崇
菊池 達矢 神田 玲子 石井 伸昌 立崎 英夫 鈴木 敏和 杉森 裕樹

事務局……岡本 正則

放射線科学 Radiological Sciences Vol.53 No.8・9 2010

第53巻 第8・9号

2010年9月30日発行

《Editing and Publication 編集・発行》

National Institute of Radiological Sciences
Anagawa 4-9-1, Inage-ku, Chiba, Japan 263-8555
tel: +81-43-206-3026 fax: +81-43-206-4062 e-mail: info@nirs.go.jp
URL: http://www.nirs.go.jp/info/report/rs-sci/index.shtml
Copyright© 2010 National Institute of Radiological Sciences

独立行政法人 放射線医学総合研究所
〒263-8555 千葉市稲毛区穴川4-9-1
電話 043(206) 3026 Fax.043(206) 4062 Eメール info@nirs.go.jp
本誌 URL: http://www.nirs.go.jp/info/report/rs-sci/index.shtml
(禁無断転載)



<http://www.nirs.go.jp>

