

Radiological Sciences

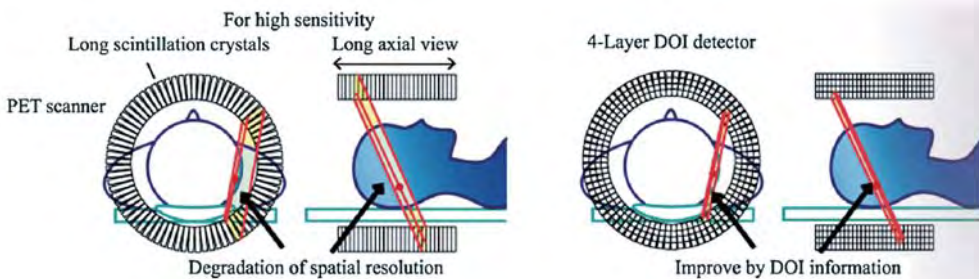
放射線科学

2009.07

Vol.52

第52巻 第7号

Radiological
Sciences



特集

4th NIRS International Open Laboratory Workshop
on Cellular and Molecular Effects of Light Ions

第4回国際オープンラボラトリーワークショップ
「細胞および分子に及ぼす軽イオンの影響」

ISSN 0441-2540



第4回放医研国際オープンラボラトリー ワークショップ

4th NIRS International Open Laboratory Workshop
on

Cellular and Molecular Effects of Light Ions

April 15, 2009

9:00-12:30 a.m.

Dr. Naruhiro Matsufuji:

Extending the International Open Laboratory collaboration research plan under "Multidisciplinary BIO"

Dr. Naoko Inadama:

Development of the "X'tal-cube" detector: a next generation PET detector using semiconductor photodetectors.

Dr. Johanna Kempe:

Particle transport approaches for biological optimized radiation treatment planning.

Dr. Yoshitaka Matsumoto:

RBE for ion beam therapy at high dose.

Dr. Ryoichi Hirayama:

Hypoxia in tumor for particle therapy.

Dr. Annelie Meijer:

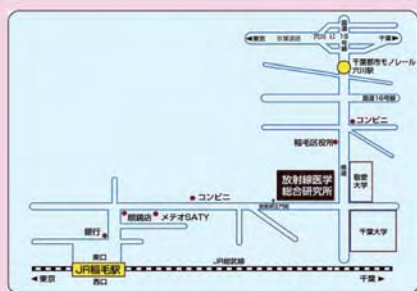
Cellular and molecular responses in tumor and normal cells *in vitro* exposed to different light ions, LET and doses.



SPECIAL LECTURE

Dr. Anders Brahme:

Potential development of light ion therapy: Maximizing the apoptotic tumor cell kill.



Place: Auditorium 2F, Research Building for
Charged Particle Therapy

会場: 重粒子線治療推進棟2階大会議室

Organizers: **Dr. Hirohiko Tsujii**
Dr. Takeshi Murakami
Dr. Naruhiro Matsufuji

Planning Office, International open laboratory, NIRS 国際オープンラボラトリー運営室 TEL:043(206)3962 FAX: 043(206)3371 s_ban@nirs.go.jp http://www.nirs.go.jp/

Contents

特集

第4回放医研 国際オープンラボラトリーワークショップ「細胞および分子に及ぼす軽イオンの影響」

主催: 国際オープンラボラトリー 重粒子線治療モデル研究ユニット

4th NIRS International Open Laboratory Workshop on Cellular and Molecular Effects of Light Ions, planned by Particle Therapy Model Research Unit

08 1) Development of the "X'tal Cube": The Next Generation PET Detector Using Semiconductor Photo-detectors

半導体受光素子を用いた次世代PET検出器 "X'tal Cube" の開発

Naoko Inadama¹⁾, Yujiro Yazaki^{2,1)}, Hideo Murayama¹⁾, Fumihiko Nishikido¹⁾, Taiga Yamaya¹⁾, Eiji Yoshida¹⁾, Hiroto Osada^{2,1)}, Kengo Shibuya^{3,1)}, Mikio Suga^{2,1)}, and Takaji Yamashita⁴⁾

1)Molecular Imaging Center, NIRS, 2)Chiba University, 3)University of Tokyo, 4)Hamamatsu Photonics K. K.

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

稲玉 直子、矢崎 祐次郎、村山 秀雄、錦戸 文彦、山谷 泰賀、吉田 英治、長田 拓人、澁谷 憲悟、菅 幹夫

千葉大学 矢崎 祐次郎、長田 拓人、菅 幹夫 東京大学 澁谷 憲悟 浜松ホトニクス株式会社 山下 貴司

16 2) Particle transport approaches for biological optimized inverse treatment planning

生物学的に最適化された逆方向治療計画のための粒子輸送の試み

Johanna Kempe Medical Radiation Physics, Department of Oncology-Pathology, 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

ヨハンナ ケンペ

24 3) Apoptosis and Molecular Responses Induced in Tumour and Normal Cells *in vitro* Exposed to Accelerated Ions

培養された腫瘍および正常細胞における加速イオン誘発アポトーシスと分子応答

Annelie E. Meijer Medical Radiation Physics, Department of Oncology-Pathology, 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/ストックホルム大学

アネリー E. メイヤー

31 4) Development of biologically optimized radiation therapy: Maximizing the apoptotic cell kill

生物学的に最適化された放射線療法の開発:アポトーシスによる細胞死の最大化

Patrick Vreede and Anders Brahme

Division of Medical Radiation Physics, Department of Oncology-Pathology, 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

パトリック ブリーデ、アンダース ブラーム

53 Commentary

解説

Hirohiko Tsujii Executive Director and Director of International Open Laboratory

Sadayuki Ban Head, Planning Office, International Open Laboratory

Head, Planning and Promotion Office, Research Center for Charged Particle Therapy

理事・国際オープンラボラトリーディレクター 辻井 博彦

国際オープンラボラトリー運営室長・重粒子医学センター運営企画室長 伴 貞幸

59 編集後記



4th NIRS International
Open Laboratory Workshop
on Cellular and Molecular
Effects of Light Ions,
planned by Particle Therapy Model Research Unit



Radiological Sciences

放射線科学

Volume 52, Special Issue:
July 2009
第52巻 特集号、第7号 2009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
	Naruhiro Matsufuji*, Ph.D. 松藤 成弘
	Takeshi Murakami*, Ph.D. 村上 健
	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

1) Development of the “X’tal Cube”: The Next Generation PET Detector Using Semiconductor Photo-detectors

半導体受光素子を用いた次世代PET検出器 “X’tal Cube” の開発

Naoko Inadama¹⁾, Yujiro Yazaki^{2,1)}, Hideo Murayama¹⁾, Fumihiko Nishikido¹⁾, Taiga Yamaya¹⁾, Eiji Yoshida¹⁾, Hiroto Osada^{2,1)}, Kengo Shibuya^{3,1)}, Mikio Suga^{2,1)}, and Takaji Yamashita⁴⁾

1) Molecular Imaging Center, NIRS, 2) Chiba University, 3) University of Tokyo, 4) Hamamatsu Photonics K. K. inadama@nirs.go.jp

稲玉 直子¹⁾、矢崎 祐次郎^{2,1)}、村山 秀雄¹⁾、錦戸 文彦¹⁾、山谷 泰賀¹⁾、吉田 英治¹⁾、長田 拓人^{2,1)}、澁谷 憲悟^{3,1)}、菅 幹夫^{2,1)}、山下 貴司⁴⁾

1) 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター、2) 千葉大学、3) 東京大学、4) 浜松ホトニクス株式会社



稲玉 直子 (Naoko Inadama)

ABSTRACT

We are engaged in the development of an “X’tal cube” which is a three-dimensional (3D) block detector for the next-generation PET system. It consists of a 3D array of cubic crystal segments (a crystal block) and semiconductor photo-detectors such as Avalanche photodiodes (APD) or Multi-Pixel Photon Counters (MPPC). By identifying the light-emitted crystal segments, it is possible to obtain 3D position information of gamma-rays absorbed in the crystal block. In the crystal block, there are no reflectors inserted between the crystal segments, and the photo-detectors are located on the surface area of the crystal block. This detector arrangement minimizes light attenuation in the crystal block as the path length from the scintillation points to the photo-detectors is minimum so as to achieve favorable detector performance.

By sparsely arranging the photo-detectors on the surface of the crystal block, it is possible to reduce the number of photo-detectors. The area not coupled to the photo-detectors is covered with reflectors. We have investigated crystal identification performance as a function of the photo-detector arrangement as a preliminary study to the development of an X’tal cube.

INTRODUCTION

A depth of interaction (DOI) detector provides three-dimensional (3D) position information of gamma-ray absorption in the detector. A PET scanner having high sensitivity requires the use of long slender scintillation crystals and large axial view, which causes

要約

我々の研究グループでは現在、次世代PET検出器として期待される X’tal cube (クリスタルキューブ) の開発に取り組んでいる。X’tal cube は、立方体のシンチレーション結晶素子の3次元配列 (結晶ブロック) と Avalanche photodiodes (APD) や Multi-Pixel Photon Counters (MPPC) などの半導体受光素子で構成され、シンチレーション光の発生した結晶素子の特定により結晶ブロック内で γ 線が吸収された位置を3次元で得ることのできる検出器である。受光素子は結晶配列表面にまばらに配置され、その間はシンチレーション光を逃さないように反射材で覆う。この受光素子配置は、常に受光素子のいずれかがシンチレーション光の発生点の近くに位置することになるため、シンチレーション光は受光までの光路長が短くなりその分減衰が少なくて済む。そして、その結果得られる光量が多くなるため、X’tal cube では検出器としての良好な性能が期待できる。

本実験では、X’tal cube 開発のための基礎研究として、受光素子配置とその配置で得られる検出器の結晶識別能の関係を調べた。

序論

Depth of interaction (DOI) 検出器は、検出器内で γ 線が吸収された位置を深さ方向を含めた3次元で得る検出器である。PET装置を高感度にするには、シンチレーション結晶を十分な検出効率を得られるほどの長さにし、装置の視野の立体角を大きくするために体軸長も長くすることが望まし

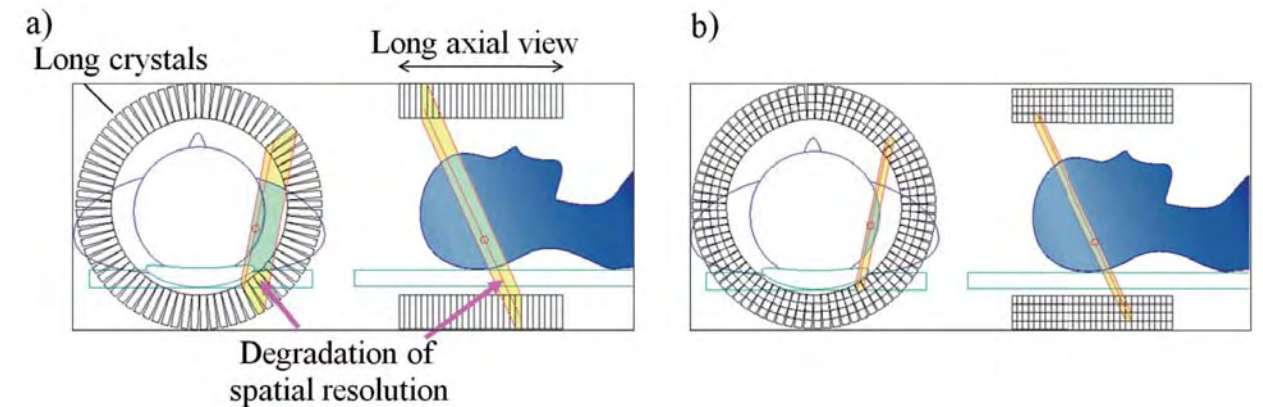


Fig.1: Comparison of spatial resolution in the PET scanner a) without and b) with depth of interaction (DOI) information.
図1: PET装置においてDepth of interaction (DOI) 情報がa) ない場合と b) ある場合の位置分解能の比較。

degradation of spatial resolution because of oblique incidence of gamma-rays to the detector (Fig. 1 a)). Because the spatial resolution is recovered by the DOI information as shown in Fig. 1 b), the DOI encoding technique is an important factor to realize a PET scanner with both a high sensitivity and a high spatial resolution.

Various DOI encoding methods have been reported, which include pulse shape discrimination of different scintillation crystals [1, 2], the DOI crystal layer arrangement in which each crystal layer was shifted half of the crystal element pitch to cause different responses between the crystal layers [3, 4]. There are other methods such as the use of a DOI detector with specified wavelength interference filters [5] and the use of a detector consisting of a 3D crystal array in which some parts of the reflectors are removed to control the scintillation light path in the array so as to obtain DOI information [6]. Most of the schemes above use position-sensitive photomultiplier tubes (PS-PMT).

Recently, there have been many proposals to replace the PS-PMT with semiconductor photo-detectors, e.g., avalanche photodiodes (APD) or Geiger-mode APDs (Si-PM or MPPC: (Multi-Pixel Photon Counter)), both chosen in light of their remarkable advancement in recent years [7, 8]. These compact and thin photo-detectors have a potential for overcoming the limitations of detector design; a promising feature due to the fact that, for instance, they do not obstruct in gamma-ray detection in the detector ring arrangement for PET even when placed in front of the detector. We have initiated a project to develop a new DOI detector

いが、それは同時に斜め方向から入射する γ 線の視差による位置分解能の劣化を引き起こす (Fig. 1 a))。この劣化は Fig. 1 b) に示すように DOI 情報によって回復することができるため、DOI 情報を得る技術は PET 装置で高感度・高分解能を両立させるために欠かせない要素であるといえる。

現在までに様々な DOI 検出手法が提案されてきた。波形の異なるシンチレーション結晶素子を DOI 方向に並べ波形の違いで結晶の種類を特定し DOI 情報を得る波形弁別法 [1, 2]、シンチレーション結晶配列を DOI 方向に結晶半個分ずらして配置し DOI 方向の結晶応答の位置をずらすことによって配列内すべての結晶を特定できるようにし DOI 情報を得る方法 [3, 4]、特定波長に対する干渉フィルターを DOI 方向の結晶配列間に挿入することで DOI 情報を得る方法 [5]、3次元結晶配列内の特定の結晶素子間のみ反射材を挿入することによりシンチレーション光の広がりを制御し DOI 方向の結晶応答の位置をずらし DOI 情報を得る方法 [6] などである。これらを含め、今までに提案された DOI 検出器のほとんどは位置弁別型光電子増倍管 (PS-PMT) が用いられていた。

近年、アバランシェフォトダイオード (APD) やガイガーモード APD (Si-PM, MPPC (Multi-Pixel Photon Counter)) などの半導体受光素子が急速な発展を遂げ、それを受けて PS-PMT を半導体受光素子に置き換えた DOI 検出法の提案も出されるようになってきた [7, 8]。小型で薄い半導体受光素子は新たな検出器デザインの可能性を持ち、例えば、今までは PET 装置に組み込んだ時に被検者側になる検出器の上面に受光素子を置くことは γ 線検出の際に散乱体となってしまうため考えられないデザインであったが、体積の小さい半導体受光素子では可能となる。このような背景の中、半導体受光素子を用いた DOI 検出器である「クリスタルキューブ (X’tal cube)」を提案し、開発プロジェクトを立ち上げた。今回我々は、初期実験により X’tal cube の検出器性能を調べた。

scheme using semiconductor photo-detectors. We call the DOI detector as “X’tal cubes”. In this study, preliminary experiments have been conducted to assess detector performance of the X’tal cube.

MATERIALS AND METHODS

A. X’tal cube design

Fig. 2 shows the sample design of our X’tal cube, in which small cubic crystal segments are arranged to form a long cubic crystal block. A number of semiconductor photo-detectors are partially coupled to the six surfaces of the crystal block. Unlike the conventional PET detectors, no reflector material is inserted in the crystal block, which may have caused light attenuation due to the long light path to the photo-detector and the reflection loss. Since no reflector is inserted in the crystal block in the X’tal cube, the scintillation light propagates symmetrically into the x, y, z directions. 3D information can be obtained for light output in the X’tal cube by placing photo-detectors on the six surfaces of the cube. Whereas light spreads isotropically in the detectors constituting a monolithic scintillation crystal block, scintillation light propagation in the X’tal cube is subject to constraints imposed by the boundaries of the crystal segments. Position calculation based on all photo-detector signals permits identification of the scintillated crystal segment in the crystal block. While it is clear that covering the crystal block with closely packed photo-detectors over all surfaces can provide optimum performance, our goal was to achieve a reasonable level of detector performance with a limited number of photo-detectors. The surface area not coupled to photo-detectors is covered with reflectors to reduce light loss.

It is logical to assume that an X’tal cube will have a high efficiency in collecting scintillation light because its crystal block contains no reflectors that might cause light attenuation as mentioned above, and also because the photo-detectors are always located near scintillation

材料と方法

A. クリスタルキューブのデザイン

Fig. 2 は、X’tal cube のデザインの 1 例である。X’tal cube では、小さな立方体のシンチレーション結晶素子の 3 次元配列が全体の立方体の結晶ブロックを形成し、その 6 面すべてにいくつかの半導体受光素子が間隔をおいて結合される。結晶ブロック内部には反射材を入れず、結晶ブロック内部で発生したシンチレーション光は x, y, z 方向に対称的に広がり、広がった先の半導体受光素子で検出される。つまり、X’tal cube では、結晶ブロック 6 面に配置された半導体受光素子によりシンチレーション光を 3 次元的に受光することができる。通常の検出器ではシンチレーション結晶配列の 1 面に受光素子を結合するため結晶配列内部に反射材を入れてシンチレーション光を受光素子の方向に誘導する必要があったが、それは、受光されるまでの光路長が長くなることと反射自体により光の減衰を促進するものであった。X’tal cube では結晶ブロック内部に反射材を用いないため光の減衰を抑制できると期待される。一方、結晶ブロックが一塊の結晶で構成される検出器は当然のことながら結晶ブロック内に反射材は存在しない。そのような検出器ではシンチレーション光が発生点から放射状に均一に広がるのに対し X’tal cube では結晶素子間の境界に光の広がりが制御される傾向をもつ。結晶ブロック内で γ 線を検出した結晶素子の特定は X’tal cube に結合するすべての受光素子信号を用いた位置演算によってなされる。もし結晶ブロックの表面全体に受光素子を隙間なく結合すれば位置演算のためのサンプリングが細くなり結晶特定の精度が上がるのは明らかであるが、我々の目的は限られた数の受光素子により妥当な検出器性能を達成することにある。受光素子が結合されていない表面部分は、なるべく多くのシンチレーション光を受光するため反射材で覆う。

X’tal cube は、前述のように結晶ブロック内部の反射材によるシンチレーション光の減衰がないことに加えシンチ

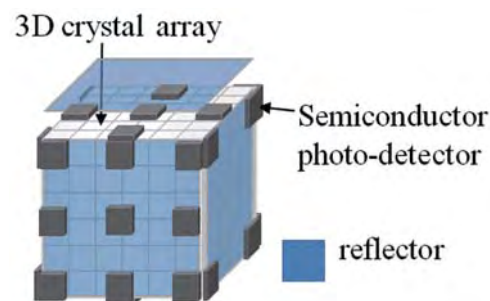


Fig.2: Design of the X’tal cube. A number of semiconductor photo-detectors are set on all surfaces of a 3-dimensional (3D) crystal array and detect scintillation light 3-dimensionally.

図2: X’tal cube 検出器のデザインの一例。X’tal cube では、シンチレーション結晶素子の 3 次元配列 (結晶ブロック) の表面に半導体受光素子がまばらに配置され、結晶ブロック内で発生したシンチレーション光は 3 次元的に受光される。受光素子結合部以外の表面は反射材で覆われる。

crystals so that light can be detected before it is possible for attenuation to occur. The photo-detector arrangement allows smaller segmentation of crystals in the depth direction compared to the conventional DOI detectors and the use of cubic-like crystals that provides isotropic spatial resolution for the gamma-rays from any directions. In addition, the X’tal cube has a compact structure and thus facilitates flexible PET system design. The solid-state photo-detectors are less influenced by a magnetic field so that it can be used in MR-PET systems.

B. Experiments

We evaluated crystal identification performance in some photo-detector arrangements as a basic study to find the most appropriate arrangement for the X’tal cube. The experimental setup is shown in Fig. 3. The arrangements were first applied on one surface of the crystal block. In this study, a position-sensitive PMT (PS-PMT) was used instead of semiconductor photo-detectors which were not available to us, to detect scintillation light. The surface coupled to the PS-PMT was covered with a reflector with vacancies (holes) at the positions where are to set semiconductor photo-detectors in future work. Detecting scintillation light with the PS-PMT through the vacancies (holes) must show the similar result to the one obtained with using semiconductor photo-detectors set at the vacancy positions. Other five surfaces of the crystal block were covered with reflectors. Multilayer polymer mirrors

レーション光の発生点の近くに常に受光素子が位置するためシンチレーション光の収率を高くできると思われる。他に、受光素子数を調整することにより他の方法より DOI 方向の分割数を多くすることができる、結晶素子が立方体であるため γ 線の入射方向に寄らずに均一な検出器の分解能が得られる、コンパクトな作りであるため様々な PET 装置のデザインに対応できる、などの利点が挙げられる。また、半導体受光素子が磁場の影響を受けないことは、MR-PET 装置の検出器として活用するとき重要な要素となる。

B. 実験

X’tal cube の受光素子配置の基礎研究として、数通りの受光素子配置について結晶識別能を評価した。Fig. 3 に実験のセットアップを示す。準備の関係で、この実験では半導体受光素子の代わりに位置弁別型光電子増倍管 (PS-PMT) を用いた。半導体受光素子の受光面積と同じ大きさの穴を開けた反射材で PS-PMT の入射窓を覆い有感領域をその穴だけに限ることで、半導体受光素子を穴の位置に配置した場合の性能を見積もった。まず、結晶ブロックの一面についての評価を行った。他の 5 面は反射材で覆った。用いた反射材は、反射率 98 %、厚さ 0.065 mm の multilayer polymer mirrors (MPM、住友 3M 社製) である。結晶ブロックは 2.9 mm × 2.9 mm × 3.75 mm の Gd_2SiO_5 結晶 (GSO、日立化成社製) 6 × 6 配列を 6 層分積層したもので構成され、配列内の結晶間はすべて空気であり、反射材も光学接着剤も用いなかった。結晶層ごとの結晶応答を測定するため結晶ブロック側面から各層に 2 mm の幅に絞った 662 keV の γ 線を照

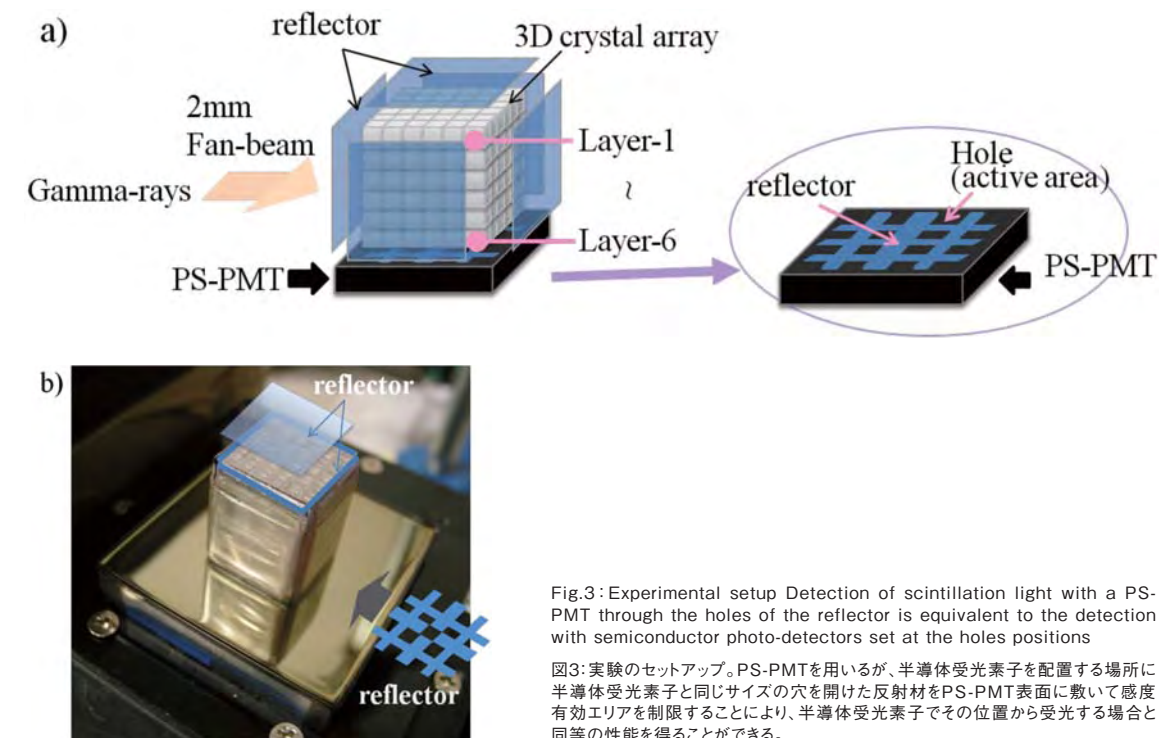


Fig.3: Experimental setup Detection of scintillation light with a PS-PMT through the holes of the reflector is equivalent to the detection with semiconductor photo-detectors set at the holes positions

図3: 実験のセットアップ。PS-PMTを用いるが、半導体受光素子を配置する場所に半導体受光素子と同じサイズの穴を開けた反射材をPS-PMT表面に敷いて感度有効エリアを制限することにより、半導体受光素子でその位置から受光する場合と同等の性能を得ることができる。

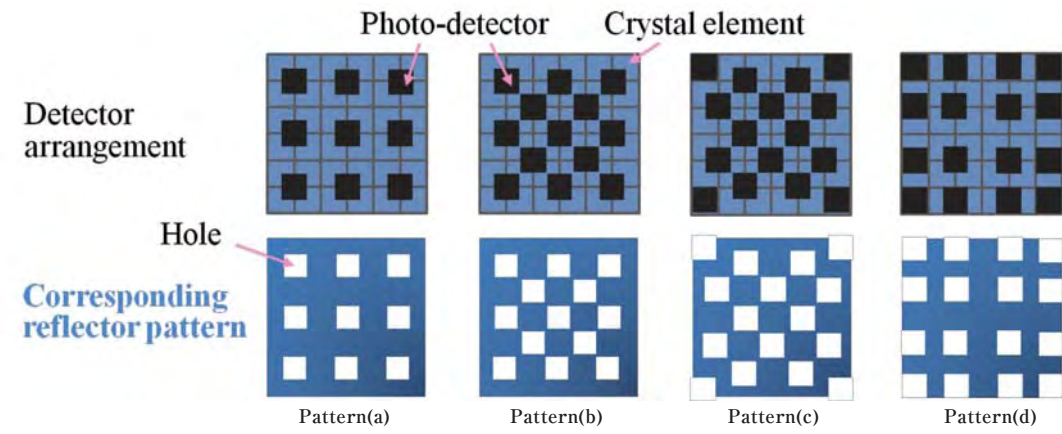


Fig.4 : Photo-detector arrangement patterns considered in this study. The Upper figures show the photo-detector positions on the surface of the crystal block and the lower ones, the shape of the reflectors for measurement using a PS-PMT. Each reflector reflects corresponding photo-detector arrangement patterns.

図4 : 実験で試みた半導体受光素子の配列のパターン。上図は結晶ブロック表面の半導体受光素子の配列で、下図は実験でPS-PMT表面に敷いた各半導体受光素子配列に対応する反射材。

(MPMs) of 98 % refractivity and 0.065 mm thickness were used as reflectors (Sumitomo 3M, Ltd., Japan). A six-layer 6×6 crystal array consisting of Gd_2SiO_5 (GSO) crystals in each dimension of $2.9 \text{ mm} \times 2.9 \text{ mm} \times 3.75 \text{ mm}$ (Hitachi Chemical Co., Ltd., Japan) was used. No reflectors were inserted, and neither were optical compounds used. To investigate the performance of each crystal layer, 662 keV gamma-rays were collimated to a 2 mm wide fan-beam and irradiated onto the side face of anyone crystal layer. A 256-channel, flat panel PS-PMT (256ch FP-PMT; H9500, Hamamatsu Photonics K.K., Japan) was used for the experiments. Its anode interval was 3.04 mm and the normally required 256 anodes were reduced to only four by using a resistor chain provided by the manufacturer. Anode signals were collected by NIM modules and a CAMAC ADC.

Fig. 4 shows the photo-detector arrangement patterns examined in this experiment. Pattern (a) is an arrangement in which 3×3 photo-detectors were used and distributed on the surface uniformly. In pattern (b), the number of photo-detectors was increased. Pattern (c) is an arrangement in which 16 photo-detectors were used and four of them covers each corner crystal. Pattern (d) represents an arrangement in which photo-detectors weighted in the peripheral positions were used. Crystal identification performance was evaluated on the 2D position histogram at some layers in the depth direction. The 2D position histogram is a scatter plot of the Anger-type calculation results for the photo-detector signals and plots the form response of each crystal element in the crystal block. Scintillation crystals can be identified, provided that the different crystal responses are distinguishable in the histogram.

射し、結晶応答を測定した。用いた 256-channel flat panel PS-PMT (256ch FP-PMT; H9500、浜松ホトニクス社製) は 16×16 のマルチアノードタイプであり、アノード間隔は 3.04 mm である。信号処理の負担を減らすため 256 個のアノード出力は付属品である抵抗チェーンを用いて 4 隅からの 4 出力にまとめられ、NIM モジュール、CAMAC システムを用いてリストモードで収集した。

Fig. 4 に今回試みた受光素子配列を示す。最初に試みたパターン (a) は、結晶の一部がいずれかの受光素子に光学結合するようにしたものであり 3×3 の受光素子が均等に配列されている。パターン (b) は、受光素子の数を増やしたものであり、パターン (c) は、16 個の受光素子を用い隅の結晶からの光を反射させることなく受光することを目的としている。パターン (d) は、さらに端の列の結晶からの光に対し受光部を多くした配列である。結晶識別能は受光素子信号のアンガー計算の結果をプロットした 2次元ポジションヒストグラム上で評価をする。同じ結晶素子で検出された場合、受光面での光の分布が似たものとなるためヒストグラム上の同じような位置に演算結果がプロットされ、その結果、結晶ブロック内のすべての結晶素子ごとの応答が形成される。その結晶応答が他の結晶と重なることなく区別可能であれば、結晶識別も可能であるといえる。

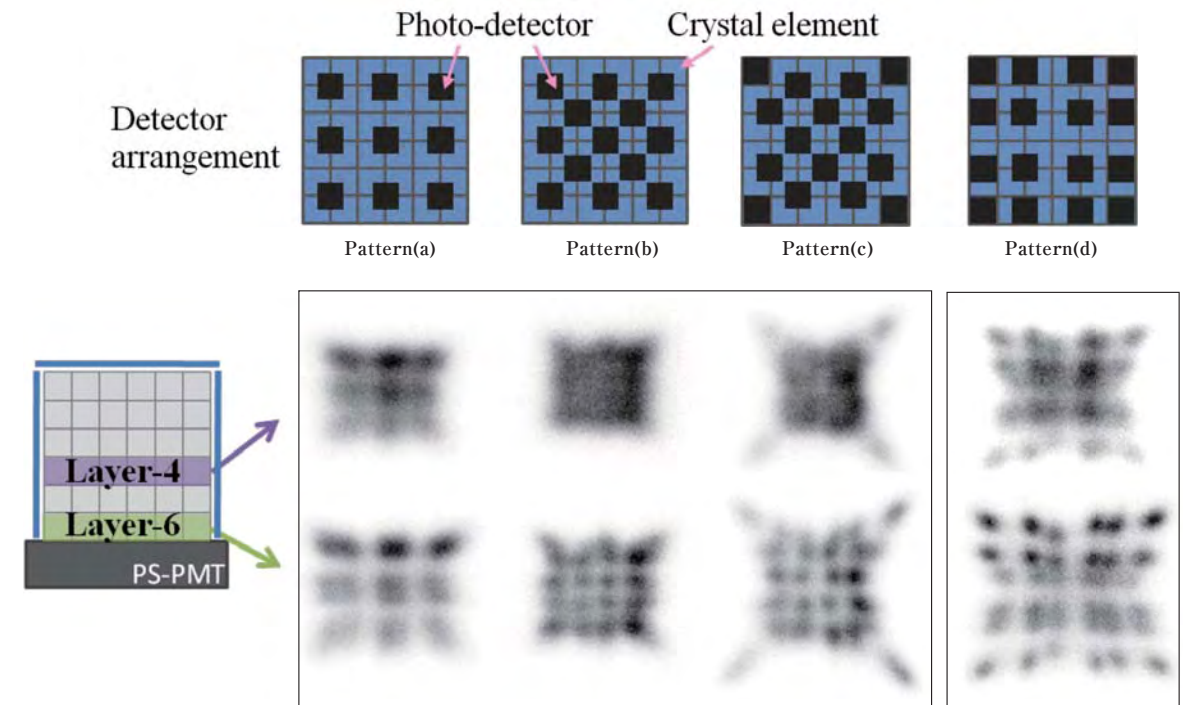


Fig.5 : 2D position histograms of the Layer-4 and Layer-6 crystals with photo-detector arrangement patterns (a) to (d).
図5 : パターン(a)から(d)の半導体受光素子配列を考慮して得られた4層目と6層目の結晶素子についての2次元ポジションヒストグラム。

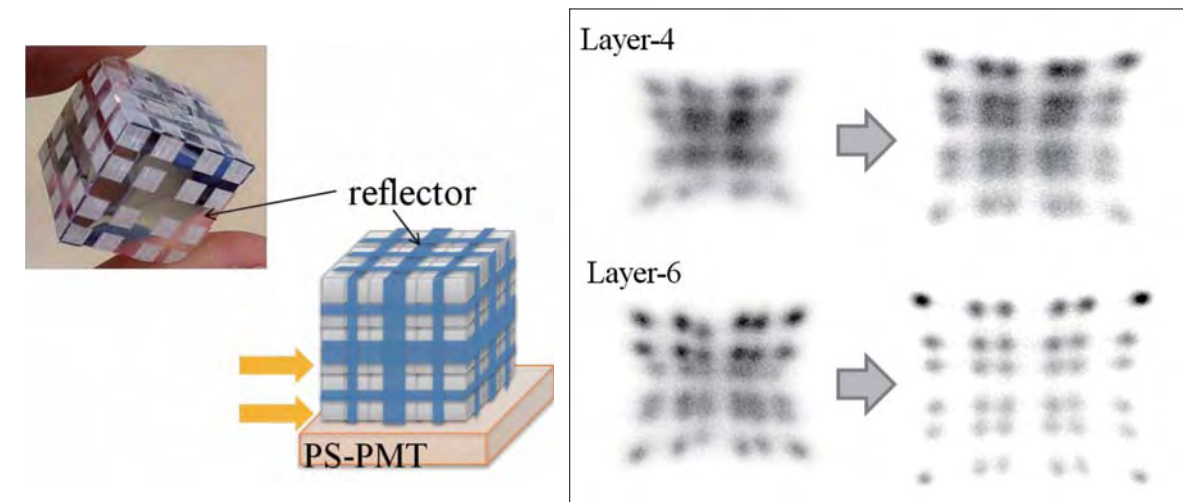


Fig.6 : Comparison of the 2D position histograms before (same histograms as those shown in Fig. 5, pattern (d)) and after replacing reflectors to have the photo-detector arrangement cover all surfaces of the crystal block in the case of pattern (d).

図6 : 半導体受光素子配列パターン(d)に対応する反射材を側面、上面にも用いた場合の2次元ポジションヒストグラムの変化。図5の側面、上面を反射材で覆った場合(左)に比べ、半導体受光素子結合部の反射材がなくなると今回そこから光漏れをしていたにもかかわらず結晶識別能が改善した(右)。

RESULTS

Fig. 5 shows the 2D position histograms obtained for each detector arrangement. In the arrangement pattern (a), the responses of the four crystal elements, coupled directly to the same photo-detector, overlap, and the crystal elements cannot be identified for Layer-6. The histogram for Layer-4 shows the same poor identification tendency. This suggests that scintillation light is scarcely detected by nearby photo-detectors that are not directly coupled to the scintillation crystal element. The 2D position histogram for pattern (b) shows the effect of adding one more directly coupled photo-detector for some central crystal elements. The responses of the central part can be clearly discriminated. The trials conducted to achieve discrete responses for outer crystal elements have demonstrated the effectiveness of adding a photo-detector to cover peripheral area in the case of patterns (c) and (d), with optimum performance results having been obtained for all trials with pattern (d) although only one photo-detector had been directly coupled for some central crystals.

Fig. 6 shows the changes in the 2D position histogram associated with the replacement of reflectors needed in order to have the photo-detector arrangement cover all surfaces of the crystal block. The histograms were obtained by using only the PS-PMT signals below for calculating the histograms shown in Fig. 5. These results indicate that a reduction of the crystal block surface area covered with reflectors improves crystal identification performance. It is therefore reasonable to expect that the use of additional photo-detector signals on the top and side surfaces is effective in improving performance still further.

DISCUSSION AND CONCLUSION

We introduced an X'tal cube as a next-generation DOI PET detector, in which the scintillation light is detected 3-dimensionally by coupled semiconductor photo-detectors provided on all surfaces of the 3D scintillation crystal array. In this design, the scintillation light is detected by the photo-detectors near the light-emitting position before any considerable attenuation can occur in the crystal block so that the X'tal cube has a potential for use as a DOI detector capable of achieving high performance in terms of sensitivity and spatial and time resolution.

結果

Fig. 5 にそれぞれの受光素子配列で得られた4層目と6層目の結晶についての2次元ポジションヒストグラムを示す。層は上から数えるものとし、X'tal cubeとして全表面に受光素子を結合する場合受光素子より最も離れる層である4層目と直接結合する6層目の評価を行う。パターン(a)では、同じ受光素子が結合している4結晶の応答が重なりそれらの結晶識別が不可能になっている。もしシンチレーション光が受光面で十分広がりをもっていれば、アンガー計算の際に4結晶それぞれにとって近くの受光素子信号が影響し結晶応答の現れる位置に差が出てくるはずである。従って、得られた結果は光が広がっていないことを示す。この特徴は結晶ブロックが結晶素子の3次元配列で構成されることによると考えられ、結晶ブロックが大きくなると形成される場合とは異なる点である。パターン(b)では、直接結合する受光素子が増えた効果として中央の結晶応答の分離が良くなっている。パターン(c)、(d)は、端の列の結晶に対する応答の分離を良くすることを目的とした受光素子配列であり、どちらも受光素子数は16個であるが、中央の結晶素子に直接結合する受光素子が減っているにも関わらず端の結晶からの受光部を多くしたパターン(d)において最も良い結果が得られた。

PS-PMT結合面以外の表面全体を覆っていた反射材を最も結晶識別能の良かったパターン(d)の反射材に変えたときに得られた2次元ポジションヒストグラムをFig. 6に示す。側面、上面から光が漏れているにも関わらず、結晶識別能の改善が見られた。PS-PMT結合面の状態はFig. 5の条件と全く同じであるが、側面、上面の反射材の面積が減ることが底面からの受光による結晶識別能を良くしていることがうかがえる。つまり、側面、上面の反射材は光量の損失を防ぐためエネルギー性能の劣化を防ぐが、同時に結晶識別能を悪化させていたことがわかる。側面、上面にも受光部を設けるX'tal cubeの構造は、光量の損失なしに反射部を減らす2重の効果があることがわかった。

考察および結論

我々が開発を行っている次世代DOI PET検出器であるX'tal cubeは、結晶素子を3次的に配列した結晶ブロック内で γ 線を検出した結晶素子より発したシンチレーション光を結晶ブロック全表面に配置した半導体受光素子により3次的に検出するものである。従来の検出器では、反射材を結晶間に挟むなど、シンチレーション光を受光素子が結合しているある一面に導く工夫により光路長が長くなり光の減衰を招いていたが、X'tal cubeではシンチレーション光を反射材で反射させることもなく光の多くを近くの受光素子で受光するため光の減衰を伴わないと考えられる。シンチレーション光の収率を高くできるX'tal cubeは高い感度、分解能、タイミング特性をそなえたDOI検出器となることが期待される。

The basic study was carried out to throw light on the dependence of crystal identification performance on the photo-detector arrangement and helped us find an arrangement with a favorable level of performance (Fig. 5). It was also found that covering all crystal block surfaces with reflectors in the photo-detector arrangement (pattern (d)) much improved the crystal identification performance as a result of reducing the reflector area (Fig. 6). It is thus legitimate to anticipate further improvement in detector performance through the use of scintillation light signals detected on all surfaces of the crystal block.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was conducted as a part of the Grant-in-Aid for Scientific Research (No. 19300188) from the Japan Society for the Promotion of Science.

REFERENCES

- [1] J. Seidel, J. J. Vaquero, S. Siegel, W. R. Gandler, and M. V. Green, "Depth identification accuracy of a three layer phoswich PET detector module," *IEEE Trans. on Nucl. Sci.*, vol. 46, No. 3, pp.485 - 490, June 1999.
- [2] S. Yamamoto and H. Ishibashi, "A GSO depth of interaction detector for PET," *IEEE Trans. on Nucl. Sci.*, vol. 45, No. 3, pp.1078 - 1082, June 1998.
- [3] H. Liu, T. Omura, M. Watanabe, and T. Yamashita, "Development of a depth of interaction detector for γ -rays," *Nucl. Inst. Meth., A* 459, pp. 182-190, 2001.
- [4] N. Zhang, C. J. Thompson, D. Togane, F. Cayouette, K. Q. Nguyen, M. L. Camborde, "Anode position and last dynode timing circuits for dual-layer BGO scintillator with PS-PMT based modular PET detectors," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, Vol. 49, No. 5, pp. 2203-2207, October 2002.
- [5] T. Hasegawa, M. Ishikawa, K. Maruyama, N. Inadama, E. Yoshida, and H. Murayama, "Depth-of-interaction recognition using optical filters for nuclear medicine imaging," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol.52, No. 1, pp. 4 -7, February 2005.
- [6] T. Tsuda, H. Murayama, K. Kitamura, T. Yamaya, E. Yoshida, T. Omura, H. Kawai, N. Inadama, and N. Orita, "A four layer depth of interaction detector block for small animal PET," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol.51, No. 5, pp. 2537-2542, October 2004.
- [7] Y. Shao, R. W. Silverman, R. Farrell, L. Cirignano, R. Grazioso, K. S. Shah, G. Visser, M. Clajus, T. O. Tumer, and S. R. Cherry, "Design studies of a high resolution PET detector using APD array," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, Vol. 47, No. 3, pp. 1051-1057, June 2000.
- [8] C. S. Levin, "Design of a high-resolution and high-sensitivity scintillation crystal array for PET with nearly complete light collection," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, Vol. 49, No. 5, pp. 2236-2243, October 2000.

X'tal cubeの特性を知るための基礎実験として、結晶ブロック表面の受光素子配置による結晶識別能の変化を1表面において調べた。その結果、16個の受光素子の配列(パターン(d))で十分な結晶識別能が得られることがわかり、その配置を結晶ブロック全表面に対して行くと、側面、上面での反射部が減るため、1表面からの読み出しにおいても性能の改善が見られた(Fig. 6)。今回の基礎実験では受光は1表面からのみ行ったが、全表面からの信号を受光し位置演算に用いることによって、さらに結晶識別能が向上することが期待できる。

謝辞

本研究の一部は、科学研究費補助金若手研究B「高感度全身用PETのための検出器開発」(No. 19300188)の一環として実施したものである。

2) Particle transport approaches for biological optimized inverse treatment planning

生物学的に最適化された逆方向治療計画のための粒子輸送の試み

Johanna Kempe

Medical Radiation Physics, Department of Oncology-Pathology,
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
ヨハンナ ケンペ



ヨハンナ ケンペ (Johanna Kempe)

INTRODUCTION

Improvements in target delineation, such as molecular and functional imaging contribute to more accurate determination of doses for tumour eradication in the biological optimized radiation treatment [1-3]. The improved dose conformity and radiation quality distribution of the light ions in comparison to the convectional beams increases the possibility to deliver prescribed tumour suicidal doses almost without normal tissue injury, not least in cases where the target is unresectable, radio resistant and located near organs at risk [4-5]. An essential prerequisite for the success in the application of such beams is the correct knowledge of their absorbed dose, radiation quality and biological effect distribution in the patient and their accurate integration in the treatment planning system.

Specified transport quantizes can be calculated by the Monte Carlo or analytical methods. However, Monte Carlo simulations of particle transport are often quite time-consuming for routine biological optimized inverse treatment planning. Analytical transport calculations are therefore often more useful for fast determination of the absorbed dose and for other physical quantities within the patient. In this context, results from recently developed analytical transport theories which relates to this issues are briefly discussed below.

SOME THEORIES

Transport of projectiles in therapeutic light ion beams

The analytical primary light ion transport is a solution of the Boltzmann equation from the practically important generalized case of Gaussian incident primary light ion beams of arbitrary mean square radius, mean square angular spread, and covariance [6]. This solution is based upon the idea of separating the primary particles'

緒言

生物学的に最適化された放射線療法では、分子および機能イメージング等の標的描出技術の進歩により腫瘍根治に必要な線量をより正確に決定できるようになる [1-3]。従来の放射線と比較して重粒子線は線量の局所集中性および線質の分布に優れているため、標的が切除不能な症例、放射線に抵抗性を示す症例、あるいは標的が危険臓器に近接しているような症例においても、正常な組織にほとんど障害を与えることなく必要な腫瘍制御線量を輸送できる可能性が高まる [4-5]。重粒子線治療を成功させるためには、患者体内での吸収線量、線質、生物学的影響の分布について正確な知識を持ち、それらの要因を治療計画システムにおいて正確に統合することが必須である。

特殊化された輸送定量化はモンテカルロ法または分析法で計算することができる。しかし、ルーチンに生物学的に最適化された逆方向治療計画 (inverse treatment planning) に用いるには、粒子線輸送のモンテカルロシミュレーションは時に非常に煩雑である。それゆえに、患者体内での物理量および生物学的影響の分布を迅速に求めるために、時として解析的な表式が極めて有用となり得る。そこで本稿では、この目的で近年開発された解析的輸送理論、及び得られた結果について簡単に紹介する。

理論

治療用重粒子線における入射粒子輸送

一次粒子の輸送については、実用上重要となる任意の平均二乗半径、平均二乗角度分散、ならびに共分散をもつガウス分布の一次粒子について、Boltzmann 輸送方程式の解として解析的に得ることができる [6]。この解は、一次粒子の輸送を粒子の損失および側方への広がりからなる2つの成分に分けるとする考え方に基づいている。側方分布関数

transport into two components; loss of particles and lateral spread. The lateral distribution function is based on a two fold Fokker-Planck expansion of the continuous slowing down approximation (CSDA) of the Boltzmann equation, within the small energy loss and deflection angle approximation. Physical quantizes distributions such as the absorbed dose and radiation quality distribution of the light ion can be determined in the media of interest in use of the light ion pencil beam transport, in combination with developed analytical expressions [7-8].

A quite simple expression of the mean energy depth dependency for light ions in therapeutic energies, can be written according to:

$$\bar{E}(z) = \bar{E}_0 \left(1 - \frac{z}{R_0}\right)^{S_0 R_0 / \bar{E}_0} \quad (1)$$

where the dimensionless transport parameter, $S_0 R_0 / \bar{E}_0$, express the ratio between the mean stopping power over whole range to the initial stopping power, and can be determined directly when is known for the initial energy E_0 and the corresponding initial stopping power S_0 for the material of interest, [7].

In relation to the solution of the pencil beam transport, taking small angle approximation into account, where the differences between the planar fluence to the total fluence is almost negligible, i.e. $\Phi^P(z) \approx \Phi^{P,p}(z)$, the absorbed dose of the primary particles in a broad beam can be given by direct integration of the exponentially decreasing primary fluence, $\Phi_0 \exp(-\mu z)$ and the associated fluence weighted mean stopping power, $\bar{S}^{\Phi,P}$;

$$D(z) = \iint \frac{S(E)}{\rho} \Phi_{E,\Omega}^P(z) dE d\Omega = \frac{\bar{S}^{\Phi}(z)}{\rho} \Phi^P(z) = \frac{\bar{S}^{\Phi}(z)}{\rho} \frac{\Phi^{P,p}(z)}{\cos\theta^\Phi} \approx \frac{\bar{S}^{\Phi}(z)}{\rho} \Phi^{P,p}(z) \approx \frac{S\bar{E}(z)}{\rho} \Phi_0^P \exp(-\mu z) \quad (2)$$

In Eq. (2) the fluence weighted mean stopping power is here based on the depth dependence of a the mean energy $\bar{E}(z)$, cf. Eq. (1), within the approximation $\bar{S}(z) \approx S(\bar{E}(z))$. Eq. (2) is valid approximately up to the particle practical range, R_p , where the fluence is rapidly reduced to zero, cf [7-8].

Transport of fragments in therapeutic light ion beams

The transport of the generated fragments can be based on the known transport of the primary particles,

は、微小エネルギー損失および微小角近似の下で、連続減速近似 (CSDA) 下での Boltzmann 輸送方程式を Fokker-Planck 方程式として二重展開することで得られる。重粒子線の吸収線量および線質等の物理量の分布は、重粒子ペンシルビームが輸送される任意の物質中で、開発した解析的表式から求めることができる [7-8]。

治療エネルギー領域における重粒子線の平均エネルギーの深度依存性は、以下の極めて簡単な式で表すことができる。

$$\bar{E}(z) = \bar{E}_0 \left(1 - \frac{z}{R_0}\right)^{S_0 R_0 / \bar{E}_0} \quad (1)$$

この式で、輸送の程度を示す無次元量 $S_0 R_0 / \bar{E}_0$ は初期阻止能と飛程全体での平均阻止能の比を表し、初期エネルギー \bar{E}_0 について R_0 が既知であり、対象の物質について対応する初期阻止能 S_0 が既知の場合、直接求めることができる。

ペンシルビーム輸送の解に関し、面フルエンスと全フルエンス間の差がほぼ無視できる、すなわち $\Phi^P(z) \approx \Phi^{P,p}(z)$ である小角近似を考慮すると、指数関数的に減少する一次フルエンス $\Phi_0 \exp(-\mu z)$ および関連するフルエンスで重みを付けた平均阻止能 $\bar{S}^{\Phi,P}$ の直接積分により、広いビームにおける一次粒子の吸収線量をもとめることができる。

$$D(z) = \iint \frac{S(E)}{\rho} \Phi_{E,\Omega}^P(z) dE d\Omega = \frac{\bar{S}^{\Phi}(z)}{\rho} \Phi^P(z) = \frac{\bar{S}^{\Phi}(z)}{\rho} \frac{\Phi^{P,p}(z)}{\cos\theta^\Phi} \approx \frac{\bar{S}^{\Phi}(z)}{\rho} \Phi^{P,p}(z) \approx \frac{S\bar{E}(z)}{\rho} \Phi_0^P \exp(-\mu z) \quad (2)$$

式 (2) では、フルエンス重み付きの平均阻止能は、近似 $\bar{S}(z) \approx S(\bar{E}(z))$ の範囲内において平均エネルギー $\bar{E}(z)$ の深度依存性に基づいている。式 (1) を参照。式 (2) は、フルエンスが急速にゼロに減少する粒子の実用飛程 R_p まで有効である。[7-8] を参照。

治療用重粒子線におけるフラグメント粒子の輸送

核反応で生じるフラグメント粒子の輸送も一次粒子の輸送に基づいて考えることができる。ここで、フラグメント

where the initial conditions of the fragments are related to that of the primary particles at the point in the beam where they are generated.

In a narrow light ions beam, the mean square radius of the fragments, $\overline{r^2}(z,s)$, set in motion at s at depth z can here be given by:

$$\overline{r_i^2}(z,s) = \overline{r_p^2}(s) + (2r\overline{\theta_p}(s))(z-s) + (\overline{\theta_p^2}(s) + \overline{\theta_i^2}(s))(z-s)^2 + \int_s^z (z-u)^2 T_i(E_i(u)) du \quad (3)$$

where, $\overline{r_p^2}(s)$, $r\overline{\theta_p}(s)$ and $\overline{\theta_p^2}(s)$ are the mean square radius, the covariance and mean square angular spread of the primary particles, at the position s along the z -axis where the secondaries are generated. The $\overline{\theta_i^2}(s)$ is the initial mean square angular spread of the fragments' as they are generated at the position s along the z -axis of particle type i and can be related to a momentum transfer in the fragmentation reactions [9-10]. $T_i(E_i(u))$ in Eq. (3) is the fragments' depth dependent scattering power at the position u along the z -axis, based on the fragments' energy depth dependence, and continuous slowing down range [8], taking into account that energy and fluence contributions will be zero, beyond the range of the fragments. The spatial distribution of the heavier fragments is, similar to that of the primary particles, significantly influenced by increasing energy losses at the end of the particle range.

Based on the depth dependence of the mean energy of the primary particles, Eq. (1), as well as the energy-range relations and the depth fluence dependence of the fragments a first approximation of the depth dependence of the mean energy of the fragments can be obtained from;

$$\overline{E}(z)^i = \frac{\Psi(z)^i}{\Phi(z)^i} = \frac{\int_0^{\min(z,R_p)} \overline{E}_0^i(s) \left[1 - \frac{z-s}{R_0^i(s)} \right]^{S_0^i(s) R_0^i(s) / E_0^i(s)} C_i \frac{d\Phi^P(s)}{ds} e^{-\mu_i(z-s)} ds}{\int_0^{\min(z,R_p)} C_i \frac{d\Phi^P(s)}{ds} e^{-\mu_i(z-s)} ds} \quad (4)$$

Here the first terms under the integral describe the mean energy of the fragments after they are produced at depth s and the last term describes the production of new fragments, which accounts for the

粒子の初期条件はフラグメント粒子が発生した地点における一次粒子の条件に関連している。

細い重粒子ビームでは、深度 z の位置 s で生じたフラグメントの平均二乗半径 $\overline{r^2}(z,s)$ は、以下の等式によりもとめることができる。

$$\overline{r_i^2}(z,s) = \overline{r_p^2}(s) + (2r\overline{\theta_p}(s))(z-s) + (\overline{\theta_p^2}(s) + \overline{\theta_i^2}(s))(z-s)^2 + \int_s^z (z-u)^2 T_i(E_i(u)) du \quad (3)$$

この式で、 $\overline{r_p^2}(s)$ 、 $r\overline{\theta_p}(s)$ 、ならびに $\overline{\theta_p^2}(s)$ は、二次粒子が発生する z 軸に沿った位置 s における平均二乗半径、共分散、ならびに平均二乗角分散である。 $\overline{\theta_i^2}(s)$ は粒子 i のフラグメントが z 軸に沿った位置 s で生じた際の初期平均二乗角分散であり、フラグメンテーション反応における運動量移行と関連づけることができる [9-10]。式 (3) の $T_i(E_i(u))$ は、フラグメント粒子のエネルギーの深度依存性および連続減速飛程 [8] に基づいた、 z 軸に沿った位置 u におけるフラグメント粒子の深さ依存の散乱能であり、フラグメントの飛程を超えるとエネルギーおよびフルエンスの寄与度がゼロになることを考慮している。一次粒子の空間分布と同様に、より重いフラグメントの空間分布は、粒子範囲の末端におけるエネルギー損失の増加により顕著な影響を受ける。

式 (1) に示す一次粒子の平均エネルギーの深度依存性、ならびにエネルギーと飛程の関連性およびフラグメントの深度フルエンス依存性に基づき、以下の式からフラグメントの平均エネルギーの深度依存性の最初の近似値を得ることができる。

これらの式では、積分における最初の項は深度 s でフラグメントが生成した後のフラグメントの平均エネルギーを、最後の項は新しいフラグメントの生成を表し、二次粒子の範囲を超えるとエネルギーおよびフル

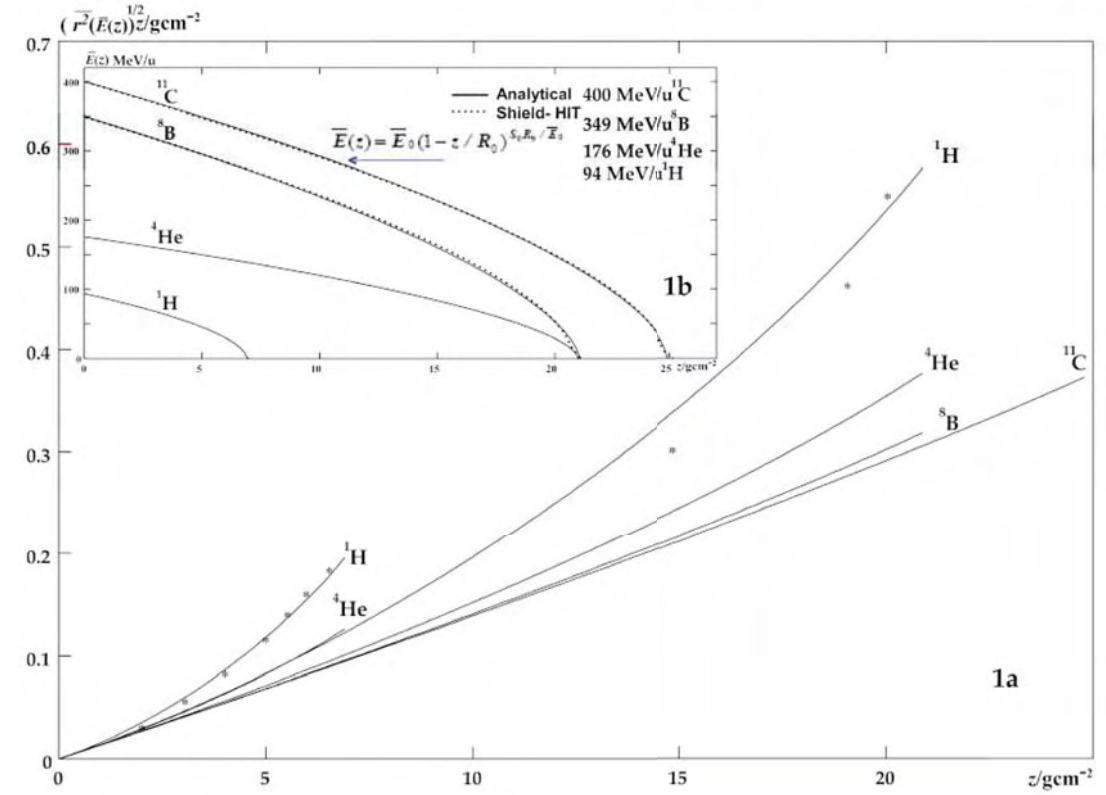


Fig. 1a and 1b: The analytical root mean square of the primary particles, $\overline{r_p^2}(z)$ as a function of the depth in water in 94, 176, 349 and 400 MeV/u ^1H , ^4He , ^8B and ^{11}C beams (solid lines). The small crosses are experimental data [11]. Also shown, in Fig. 1b, is the developed analytical depth vs mean energy of primary ^1H , ^4He , ^8B and ^{11}C in water with MC [12] (dotted lines), here used to realize the analytical calculation of $\overline{r_p^2}(z)$. The lateral spread is significantly reduced for the lower energy beams. In addition, the reduced range straggling and increased energy loss gradient in the Bragg peak region of both protons and helium increases the fraction of high LET components in these lower energy beams, which may be in special advantage in the treatment of quite surface located small tumours.

図1aおよび1b: 94, 176, 349, ならびに400 MeV/uの ^1H , ^4He , ^8B , ならびに ^{11}C ビームにおける水中深度の関数としての一次粒子の解析的二乗平均平方根 $\overline{r_p^2}(z)$ (実線)。小さな十字は実験データである [11]。図1bには、 $\overline{r_p^2}(z)$ の解析計算に関連して、開発された解析モデルによる深部平均エネルギー分布を、水中の一次 ^1H , ^4He , ^8B , ^{11}C ビームについてモンテカルロ計算結果 [12] (点線) と合わせて示す。低エネルギーのビームでは横方向の広がりが有意に減少している。また、陽子およびヘリウムの両方のBraggピーク領域における飛程ストラグリングの減少およびエネルギー付与勾配の増加により、それらの低エネルギービームにおける高LET成分の割合が上昇しており、そのことは表在性小腫瘍の治療においては有利となる可能性がある。

fact that energy and fluence contributions will be zero, beyond the range of the secondaries. In Eq. (4), the initial energy, stopping power and continuous slowing down range of the fragments of type i , at depth s are denoted by $E_0^i(s)$, $S_0^i(s)$, and $R_0^i(s)$. The integral characterize the situation in the region in front of and beyond the practical range, R_p , of the primary particles.

The analytical calculations of the absorbed dose of light and heavy fragments generated in a light ion beam can most easily be based on two different approximations. The heavy fragment dose can be obtained from the energy, and fluence depth dependence, in close relation to the transport of the primary particles. The light fragment dose is more easily formulated in terms of the depth dependence of the fluence taking the quasi constant stopping power and wide angular spread into account.

エンスの寄与度がゼロになるという事を考慮している。式 (4) では、深度 s におけるタイプ i のフラグメントの初期エネルギー、阻止能、ならびに連続減速飛程は、 $E_0^i(s)$, $S_0^i(s)$, ならびに $R_0^i(s)$ と表される。2つの積分は、それぞれ一次粒子の実用飛程 R_p の前および後の領域における状況の特徴づけている。

重粒子線から生じた軽および重フラグメントの吸収線量の解析的計算は、2つの異なる近似に基づくことにより最も容易に行うことができる。重フラグメントの線量は、一次粒子の輸送と密接に関連したエネルギーおよびフルエンス深度依存性から得ることができる。軽フラグメントの線量については、ほぼ一定の阻止能および広い角度広がりを考慮すると、フルエンスの深度依存性に関してより容易に定式化することができる。

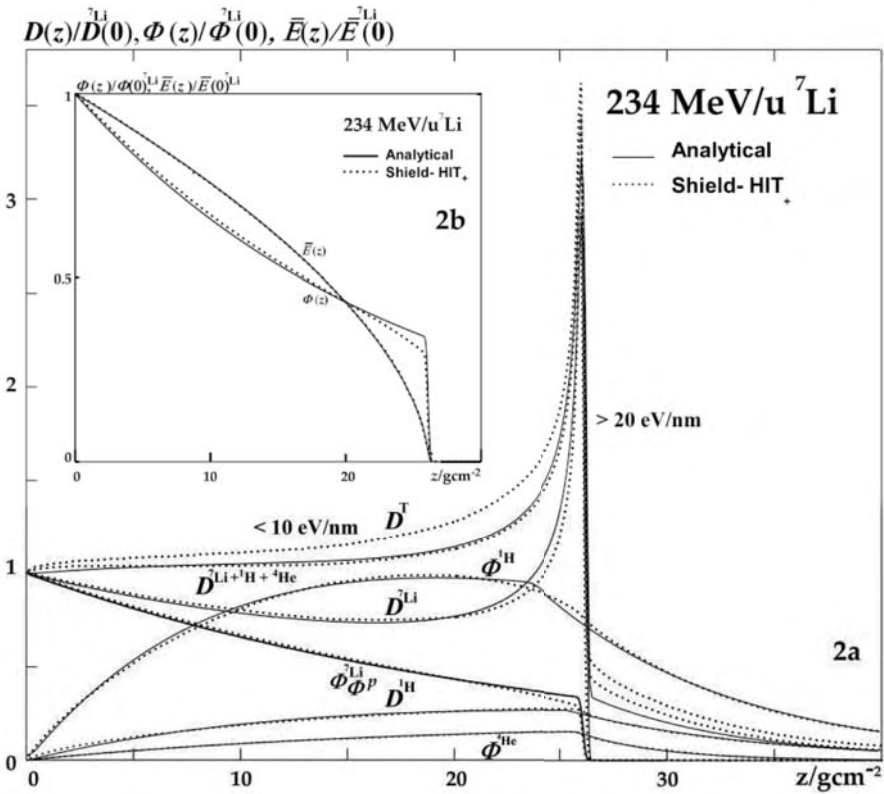


Fig 2a: Comparison of the analytical (solid lines) and Monte Carlo calculated (dotted lines) depth variation of the fluence, ϕ , planar fluence, ϕ^p , and absorbed dose, D , of primary ${}^7\text{Li}$ ions in a broad 234 MeV/u beam in water. The results have been normalized to the primary values at the phantom surface. Also included is the analytically calculated depth variation of the sum of the absorbed dose of primary ${}^7\text{Li}$ and the main generated fragments, ${}^1\text{H}$ and ${}^4\text{He}$, ($D^{7\text{Li}+{}^1\text{H}+{}^4\text{He}}$) as well as the analytical absorbed dose and fluence of the generated fragments, ${}^1\text{H}$ and ${}^4\text{He}$ in a broad ${}^7\text{Li}$ ion beam in water (solid curves), compared with MC data (dotted lines). Also, shown in the inserted Fig.2b are the analytical and MC calculated mean energy and fluence depth dependence of the primary particles. These two correlated physical quantities indirectly also illustrates the similarities between the ions depth absorbed dose distributions as well indicates their differences in their microscopic dose heterogeneity.

図2a: 水中の広い234 MeV/uビームにおける一次 ${}^7\text{Li}$ イオンのフルエンス ϕ 、面フルエンス ϕ^p 、ならびに吸収線量 D の解析的(実線)およびモンテカルロ算出(点線)深度変化の比較。結果はファントムの入射部分で規格化した。また、一次 ${}^7\text{Li}$ の吸収線量と主要生成フラグメント ${}^1\text{H}$ および ${}^4\text{He}$ との合計について解析的に算出した深度変化($D^{7\text{Li}+{}^1\text{H}+{}^4\text{He}}$)、ならびにMCデータ(点線)と比較した場合の水中の広い ${}^7\text{Li}$ イオンビームにおける生成フラグメント ${}^1\text{H}$ および ${}^4\text{He}$ の解析的吸収線量およびフルエンス(実線の曲線)も示す。また、挿入した図2bには、解析的およびモンテカルロで計算した、一次粒子の平均エネルギーと深部フルエンス依存性を示す。これらの二つの関連する物理量はイオン間の深度吸収線量分布を間接的ながらも説明し、同時に微視的な線量不均一性の差をも示す。

RESULTS AND DISCUSSION

The analytical mean square radius of the primary particles, $\bar{r}_p^2(z)$, of the as a function of the depth in water for therapeutic ${}^1\text{H}$, ${}^4\text{He}$, ${}^8\text{B}$ and ${}^{12}\text{C}$ beams (solid lines) are illustrated in Fig.1a. Also included are experimental data for the low and high energy proton beams [11]. The initial angle of these beams was set to 13 mrad in order to compare with the experimental data. The $\bar{r}_p^2(z)$ value is here function of the mean square initial radius of the primary particles in the beam, $\bar{r}_p^2(0)$, the initial primary particles covariance, $\bar{\theta}_p^2(0)$, which quantifies the mean divergence of the primary particles outside the central axis and the primary particles initial mean angular spread, $\bar{\theta}_p^2(0)$ and the energy dependent scattering power $T_p(E_p(u))$, cf [8], at the position u along the z -axis. In Fig.1a, $\bar{r}_p^2(z)$ was calculated from the developed primary

結果および考察

図1aに、治療用の ${}^1\text{H}$ 、 ${}^4\text{He}$ 、 ${}^8\text{B}$ 、ならびに ${}^{12}\text{C}$ ビーム(実線)について水中深度の関数としての一次粒子の解析的平均二乗半径 $\bar{r}_p^2(z)$ を示す。また、低および高エネルギーの陽子ビームの実験データも含めた[11]。これらのビームの初期角度は、実験データと比較するために13 mradに設定した。ここで、 $\bar{r}_p^2(z)$ 値は、ビームにおける一次粒子の平均二乗初期半径 $\bar{r}_p^2(0)$ 、中心軸の外側の一次粒子の平均発散を定量化した初期一次粒子の共分散 $\bar{\theta}_p^2(0)$ 、一次粒子の初期平均角分散 $\bar{\theta}_p^2(0)$ 、ならびに z 軸に沿った位置 u におけるエネルギー依存性散乱能 $T_p(E_p(u))$ ([8]を参照)の関数である。

図1aでは、本研究で開発した一次粒子エネルギーの深度依存性 $\bar{E}(z)$ から $\bar{r}_p^2(z)$ を算出した(挿入した図1b、解析(実線)およびMC[12](点線))。開発された解析的平均エネルギー等表式とモンテカルロを比較すると非常に正確な一致が見られる。このことから、治療の検証において新しい

particle energy depth dependence, $\bar{E}(z)$, (inserted Fig. 1.b. analytical (solid lines) and MC [12] (dotted lines)).

A very accurate agreement is seen in the comparison of the developed analytical mean energy expression and MC.

The results also illustrates the potential in combine developed analytical methods with PET, PET/CT imaging [13] in the treatment verification.

The analytical depth variation of the primary ${}^7\text{Li}$ particle absorbed dose, Eq. (2), fluence, planar fluence, (solid lines) are compared with MC data (dotted curves), as shown in Fig 2a.

Also included is the analytically calculated depth variation of the sum of the absorbed dose of primary ${}^7\text{Li}$ and the main generated fragments, ${}^1\text{H}$ and ${}^4\text{He}$, ($D^{7\text{Li}+{}^1\text{H}+{}^4\text{He}}$), as well as the analytical absorbed dose and fluence, of the generated fragments, ${}^1\text{H}$ and ${}^4\text{He}$ in a broad ${}^7\text{Li}$ ion beam in water (solid curves), compared with MC data(dotted lines), cf Eq. in ref [8].The curves have been normalized to the respective values of the different transport parameters at the phantom surface, $z = 0$. Due to the small influence of multiple scattering, ordinary and planar quantities are practically undistinguishable. Also illustrated based on the simplified analytical approximations is the dominating contribution of dose < 10 eV/nm in the plateau region and fragmentation tail, where the depth dose curves of the light fragments, such as protons, coincide with the depth fluence curves due to a rather slow variation of mean stopping powers.

The total 3D fluence distribution of the ${}^{11}\text{B}$ fragments in a narrow 279 MeV/u ${}^{12}\text{C}$ beam is illustrated in Fig. 3. The shape of the ${}^{11}\text{B}$ fragments is described by the influence of a wider lateral spread combined with a maximum range beyond the practical range of the primary particles. The defined energy distribution of these fragments, can here help to analytical localize high LET absorbed dose regions where the greatest variations in relative biological effectiveness (RBE) are expected.

The choice of different beam modality, such as different light ions with their unique physical and biological properties constitute to an important degree of freedom in the biological optimized radiation treatment. In many cases, we may find the optimal beam modality or beam configuration for different size, location and characteristic of the target from our physical and biological knowledge about these beams at clinical relevant energies.

From the absorbed dose and radiation quality distribution point of view, the cell survival in the low

解析的輸送法とPET, PET/CTイメージング[13]の結合における可能性をも説明する。

図2aには、式(2)から求められる ${}^7\text{Li}$ ビームの解析的な深部吸収線量分布、フルエンス、平面フルエンス(実線)をモンテカルロ計算データ(点線の曲線)と比較して示す。

また、入射粒子の ${}^7\text{Li}$ および発生した主なフラグメントである ${}^1\text{H}$ および ${}^4\text{He}$ の吸収線量の合計について解析的に算出した深部線量分布($D^{7\text{Li}+{}^1\text{H}+{}^4\text{He}}$)を含め、さらには水中の広い ${}^7\text{Li}$ ビームから発生したフラグメント ${}^1\text{H}$ および ${}^4\text{He}$ の解析的吸収線量およびフルエンス(実線の曲線)をモンテカルロ計算のデータ(点線)と比較した(参考文献[8]中の式を参照)。曲線は、ファントム面 $z=0$ における輸送パラメータ値で規格化した。多重散乱の影響が小さいため、通常のと平面量はほぼ識別不能である。また、簡易解析的近似に基づき、平均阻止能の変動がかなり遅いため陽子等の軽フラグメントの深度線量曲線が深度フルエンス曲線と一致しているプラトー領域およびフラグメンテーション領域において、10 eV/nm以下の成分による線量寄与が支配的である様子も図示した。

図3に、細い279 MeV/u ${}^{12}\text{C}$ ビーム中の ${}^{11}\text{B}$ フラグメントの3Dフルエンス分布を示す。 ${}^{11}\text{B}$ フラグメントの形状は、一次粒子の実用飛程を超える最大飛程と、より広い横方向の広がりの影響を特徴とする。式(3)からこれらのフラグメントのエネルギー分布を明確に決定することができることは、生物学的効果比(RBE)の変動が最大になることが予想される高LET領域の位置を解析的に特定することを容易にする。

生物学的に最適化した放射線治療では、様々な物理的および生物学的特性を持つイオン種等異なるビームモダリティの選択に大きな自由度がある。多くの場合、対象となるエネルギー領域における粒子に関する物理学および生物学的知識から、大きさ、位置、特徴が異なる対象に対して最適なビームモダリティまたはビーム形状を見つけることができる。

吸収線量および放射線の線質の点から見てみると、ヘリウム、リチウム、ベリリウムおよびホウ素のような軽イオ

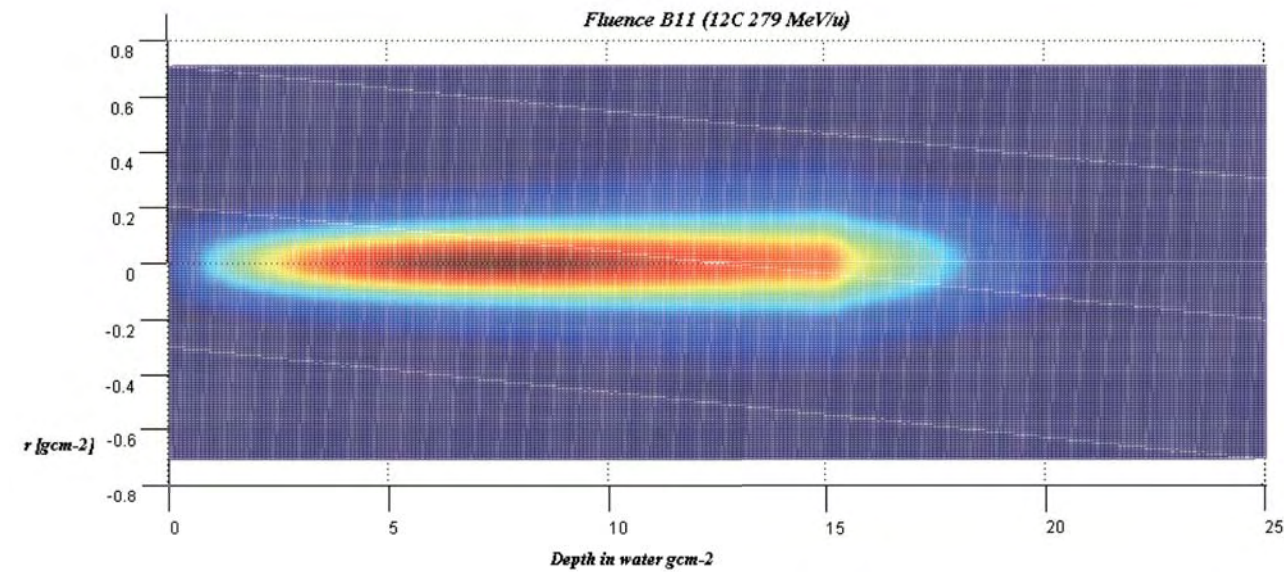


Fig. 3: The spatial distribution of the analytical calculated fluence of generated ^{11}B in the monoenergetic narrow ^{12}C beam of initial energy 279 MeV/u in water. Since the range of the boron fragments is longer than the primary range, having a maximum within the range where $R_0^{\text{B}}(s=0)=R_0^{\text{C}}$, a fragmentation tail is here seen on ϕ . In light ion beams such as carbon and oxygen with increasing fragmentation cross section knowledge of the transport of the heavier fragments, such as boron and carbon isotopes is of essential importance to accurately localize high LET regions, where the greatest variations in relative biological effectiveness (RBE) are expected.

図3: 水中で初期エネルギー279 MeV/uの単一エネルギーの狭い ^{12}C ビームから生成した ^{11}B の解析的算出フルエンスの空間分布。ホウ素フラグメントの飛程は一次粒子の飛程より長く、またその最大値は $R_0^{\text{B}}(s=0)=R_0^{\text{C}}$ の範囲内に存在する。フラグメンテーション領域が認められる。フラグメンテーションの断面積が増加する炭素および酸素等の軽イオンビームでは、ホウ素および炭素同位体等の重いフラグメントの輸送に関する知識は、相対的生物学的効果比 (RBE) の変動が最大になると予想される高LET領域の位置を正確に特定する上で極めて重要である。

LET absorbed dose plateau and fragmentation region of the light ions such as He, Li, Be and ^8B , might be characterized by a repair mechanism similar to that following sparsely ionizing radiation. In contrast, the high LET Bragg peak region of such beams is likely to be characterized by more severe, complex cellular damage and result in more log-linear cell survival curves. Such increased cell survival sensitivity might also be seen in the plateau and fragmentation regions of the heavier ions, such as carbon and oxygen.

The improved dose conformity and radiation quality of the light ions, such as helium, lithium, beryllium, boron and carbon ion beams [15] offer advantages over photon and proton beams in the treatment of both medium and deep seated malignant or benign targets., e.g in the treatment of large intracranial arteriovenous malformations (AVM)[14].

Furthermore, as illustrated in Fig. 1, the lateral spread is significantly reduced for the lower energy beams. In addition, the reduced range straggling and increased energy loss gradient in the Bragg peak region of both protons and helium increases the fraction of high LET components in these lower energy beams, which may be in special advantage in the treatment of quite surface located small tumours. Since the effect of high LET in helium, lithium, beryllium and boron beams

線の低LETプラトー部とフラグメンテーション領域での線量-細胞生存率は低エネルギー電離放射線照射の場合と同じような修復機構が関与すると思われる。しかし、ブラッグピーク領域にある高LET放射線が照射された場合には非常に重篤で複雑な損傷が誘発され、(亜致死損傷の修復が無いために) 片対数グラフ上で直線的な生存率曲線が得られることになる。このような細胞生存率で見た感受性の増加は炭素線あるいは酸素線のような重粒子線におけるプラトー領域およびフラグメンテーション領域でも観察される。

ヘリウム、リチウム、ベリリウム、ホウ素ならびに炭素線のような軽イオン線 [15] は、線量集中性および線質の面で、中～深部に位置する悪性または良性の腫瘍、例えば大脳動脈奇形 (AVM) [14]、の治療において光子および陽子ビームより有利である。

さらに、図1に示すように、低エネルギーのビームでは横方向の広がりが有意に小さい。また、陽子およびヘリウムの低エネルギービームではBraggピーク領域での飛程ストラグリングが減少し、エネルギー付与勾配が増加するため、高LET成分の割合が上昇する。このことから体表に近い部位の小腫瘍の治療においては有利となると考えられる。大きな低酸素腫瘍の治療としてSOBPビームが形成される場合には、ヘリウム、リチウム、ベリリウム、ホウ素ビームにおける高LETの成分が大幅に希釈されるため、炭素

will be quite diluted in use of SOBP when treating large hypoxic tumours, ions with higher LET in the Bragg peak region, such as carbon and oxygen ions may then be of therapeutic advantage. However, as the target delineation is a dynamic process, where tumour proliferation and the tumour hypoxic regions will change during the course of irradiation, this will naturally also effect the choice of treatment modality.

The final beam configuration should preferably be determined as an inverse problem. The analytical transport approaches that briefly have been discussed here and elsewhere [6-8,10] may then be very useful.

および酸素イオン等のBraggピーク領域のLETが高いイオンが治療に有利と考えられる。しかし、照射ターゲットを描写するにはダイナミックな動きの過程を必要とする。即ち、治療のための放射線を照射中にも腫瘍細胞の増殖度が変化するし、腫瘍内の低酸素部位も変化する。これらの変化は治療法を考慮するにあたって少なからぬ影響を及ぼすものである。

しかし、最終的なビーム条件は、できれば逆問題として決定すべきである。その場合、本稿および他の論文 [6-8, 10] で簡単に考察した、近似に基づいた解析的輸送アプローチが極めて有用になるであろう。(訳: 松藤成弘)

REFERENCES

- [1] Apisarnthanarax S, Chao K. S.C (2005) Current imaging paradigms in radiation oncology. Rad .Res 163, 1-25
- [2] Dasu I., Dasu A. Brahme A (2009). Quantifying tumour hypoxia by PET imaging-A theoretical analysis. Adv. Exp. Med. Biol. 645:267-72
- [3] Shidahara M, Tsoumpas C, Hammers A, Bousson N, Visvikis D, Suhara T, Kanno I, Turkheimer FE. (2009), Functional and structural synergy for resolution recovery and partial volume correction in brain PET Neuroimage. Jan 15;44(2):340-8.
- [4] Schulz-Ertner D, Tsudjii H 2007, Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams, J. Clin. Onc Mar 10;25(8):953-64
- [5] Tsudjii H et al., 2008. N. J. of Phys 10 075009
- [6] Kempe J , Brahme A. 2009 Solution of the Boltzmann equation for primary light ions and the transport of their fragments. Submitted Phys. Rew.,
- [7] Kempe J , Brahme A. 2008 Energy-range relation and mean energy variation in therapeutic particle beams. Med. Phys. 35 159-170
- [8] Kempe J ,Brahme A, 2009 Analytical expressions for the Fluence, Planar Fluence, Energy Fluence and Absorbed Dose of Primary particles and their Fragments in Broad Therapeutic Light Ion Beams, Phys. Med. [Epub ahead of print].
- [9] Giacomielli M, Sivher L, Skvarc J,Yasuda N and Ilic´ R 2004, Projectile emission angles in fragmentation reactions of light heavy ion in the energy region < 200 MeV/u nucleon: Modelling and simulation , Phys. Rev. C 69, 064601-1-11 (2004)
- [10] Inaiwiva T, Furukawa T, Matsufuji N ,Kohno T, Sato S, Noda K, Kanai T, Clinical ion beams: Semi analytical calculation of their quality,2007, Phys. Med. Biol 52, 7261-79.
- [11] Montelius A. et al., 1991. The narrow proton beam unit at the Svedberg laboratory in Uppsala. Acta Oncologica 30, 739-745
- [12] SHIELD-HIT, <http://www.inr.ru/shield/>
- [13] Yamaya T, Inaniwa T, Minohara S, et al 2008 A proposal of an open PET geometry, Phys. Med. Biol 53, 757-73.
- [14] Andisheh B., Brahme A., Bitaraf M.A., Mavroidis P., Lind B.K., 2009. Clinical and radiobiological advantages of stereotactic light ion radiation therapy for large intracranial arteriovenous malformations. Int J Radiosurgery. 2009 Apr 24
- [15] Kempe J, Gudowska I, Brahme A, 2007 Depth dose and LET distributions of ^1H , ^4He , ^7Li and ^{12}C ions in therapeutic light ion beams” . Med. Phys 34 183-192

3) Apoptosis and Molecular Responses Induced in Tumour and Normal Cells *in vitro* Exposed to Accelerated Ions

培養された腫瘍および正常細胞における加速イオン誘発アポトーシスと分子応答

Annelie E. Meijer

Medical Radiation Physics, Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet/Stockholm University, Stockholm, Sweden
e-mail: annelie.meijer@ki.se

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/ストックホルム大学

アネリー E. メイヤー



アネリー E. メイヤー (Annelie E. Meijer)

Charged particles with high linear energy transfer (LET) induce cellular damages that are more severe than damages induced by low LET radiation [1]. Therefore, high LET radiation normally has an increased relative biological effectiveness (RBE) for cell killing [2]. The damages induced by high LET radiation occur in clusters and give rise to biological signaling that have been shown to induce a faster response and progression of apoptosis than low LET [3]. Also, it has been reported that a variety of charged particles are more effective in inducing apoptosis than low LET in cells with different origin and gene status [3-30], although there are some conflicting reports on no such LET effect [11-13, 15, 31-34].

In general, low LET radiation is a rather poor inducer of apoptosis in tumor cells. One possible explanation of this could be that more than 50% of all tumors have a tumor protein p53 (TP53) gene mutation [35], which inhibits cell cycle arrest and apoptosis [36]. However, there are several reports on that accelerated ions with high LET induce apoptosis independently of the TP53 gene status of the cell [5, 7, 9-12, 19, 22, 25, 28-29, 37-38], but there are also some results suggesting the involvement of TP53 in high LET radiation-induced responses [11, 18, 39].

Apoptosis is an indispensable process for a multicellular organism, controlling the removal of damaged and unwanted cells without negatively affecting the surrounding tissue [40]. Therefore, apoptosis is one of the most important processes in preventing the development of cancer, but also in treatment of this disease. During the apoptotic process the cell (1) shrink in size, (2) exhibit dense chromatin condensation, (3) undergo nuclear fragmentation, so called "budding", generating pyknotic bodies, (4) gets cytoplasmic and membrane "blebbing", and (5) undergo cellular fragmentation into small apoptotic bodies (figure 1) [3,

線エネルギー付与 (LET) の高い荷電粒子は、低 LET 放射線より重篤な細胞損傷を誘発する [1]。そのため、通常、高 LET 放射線は低 LET 放射線よりも細胞死を指標とした生物学的効果比 (RBE) が高い [2]。高 LET 放射線による損傷は群発的に発生し、低 LET 放射線照射の場合よりもアポトーシスが早く現れて、アポトーシスの進行を促進させる生物学的シグナル伝達を生じる [3]。また、照射する細胞の由来あるいは遺伝的背景が異なっても、様々な荷電粒子は低 LET 放射線よりも効果的にアポトーシスを誘発することも報告されている。しかし、LET によって生物学的効果が異なるということは無いと反対する報告もある [11-13, 15, 31-34]。

一般に、腫瘍細胞に低 LET 放射線を照射してもアポトーシスは誘発されにくい。たんぱく質 TP53 は細胞周期の停止およびアポトーシスの抑制に関与する [36]。低 LET 放射線がアポトーシスを誘発しにくい一つの理由として、TP53 をコードする腫瘍抑制遺伝子 *p53* に突然変異が生じているからであると考えられている [35]。高 LET の加速イオンは、*p53* 遺伝子突然変異の有無に拘わらずにアポトーシスを誘発することを示す結果が多く報告されている [5, 7, 9-12, 19, 22, 25, 28-29, 37-38]。しかし、高 LET 放射線がアポトーシスを誘発する場合にも TP53 が関与していることを示唆する結果も報告されている [11, 18, 39]。

多細胞生物にとって、アポトーシスは傷ついて不要になった細胞を周囲の組織に悪い影響を与えずに除去するための重要かつ不可欠な生体反応である [40]。すなわち、アポトーシスは癌が発生するのを予防するだけでなく、癌の治療においても最も重要な生体反応の一つである。アポトーシスは、(1) 細胞が縮小し、(2) クロマチンが凝縮し、(3) 「小泡形成」と呼ばれる核の断片化を起こして濃縮体を作り出し、(4) 細胞質および膜の「出芽形成」を経て、(5) 細胞が小さなアポトーシス体に断片化する、という過程を進行する (図 1) [3, 41]。生体内では (貧食細胞によって) アポトーシス細胞は速やかに貪食されてしまうために、アポトーシス過程を検出することは困難である [42-44]。

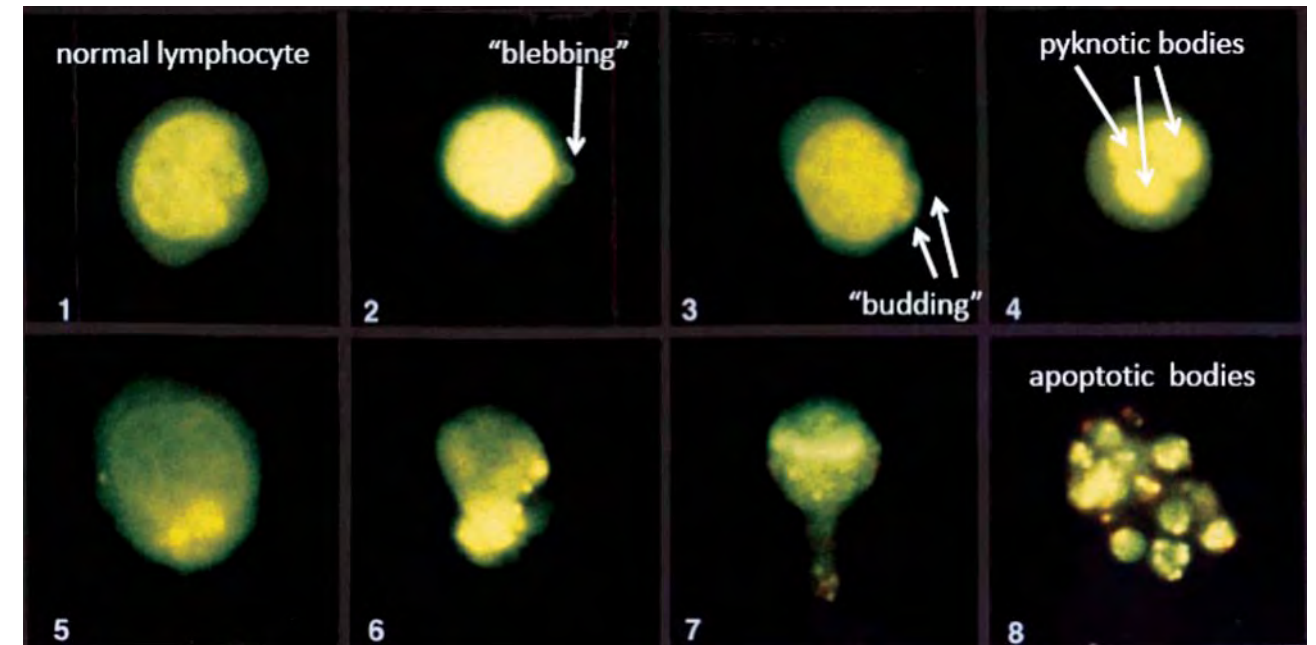


Fig.1: Modified figure from [3], illustrating the apoptotic process in a human peripheral G₀-lymphocyte. The cells were stained in acridine orange and analyzed at 1250 magnification.

図1: G₀期にあるヒト末梢血リンパ球におけるアポトーシス過程。[3]の図を改変。アクリジンオレンジで細胞を染色し、1250倍で分析した。

41], which *in vivo* is difficult to detect due to the fast phagocytic activity against apoptotic cells [42-44].

During the effector phases of apoptosis, proteases of the caspase-family are activated and cleave various intracellular substrates. In epithelial cells, one such substrate is cytokeratin 18 (CK 18) [45-46], which can be measured using an ELISA M30-Apoptosense kit [47]. It has been reported that the levels of circulating M30-antigen are increased in patients with breast cancer [48], and the increase in M30 index after exposure to two to four cycles of chemotherapy correlated significantly with pathological tumour response in breast cancer patients [49]. Interestingly, there are preliminary results from patients undergoing Brachytherapy showing an increase of circulating M30-antigen only hours after treatment (personal communication with Professor Stig Linder, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden), suggesting that the fast apoptotic response observed in *in vitro* studies on human tumour cells exposed to high LET accelerated ions [8, 12, 16], might also be possible to measure *in vivo* as the circulating levels of the M30-antigen.

The cellular damage induced by ionizing radiation generates a cascade of events that could lead to repair, cell cycle arrest, apoptosis and/or i.e. senescence [1-2]. These responses are considered mainly to be due to signals induced by DNA damage.

アポトーシスが活発な時期では、カスパーゼファミリーの蛋白分解酵素が活性化し、様々な細胞内基質を切断する。上皮細胞での、そのような基質の一つがサイトケラチン 18 (CK 18) であり [45-46]、それは ELISA M30-Apoptosense キット [47] を用いて容易に測定することができる。乳癌患者では血中の M30 抗体濃度が上昇していることが報告されている [48]。乳癌患者に 2~4 サイクルの化学療法を行った後の M30 指数は上昇し、その上昇は病理学的に観察された腫瘍細胞の変化 (アポトーシス細胞の増加) と有意に相関していた [49]。興味深いことに、小線源療法を受けた患者においても治療後数時間で血液中の M30 抗原が増加したことを示す予備的な結果が得られている (スウェーデン・カロリンスカ大学病院の Stig Linder 教授からの私信)。高 LET 加速イオンに照射したヒト腫瘍細胞での迅速なアポトーシス反応が試験管内で観察されたとの報告もあり [8, 12, 16]、血液中の M30 抗原の濃度を測定することにより生体内アポトーシスを評価できる可能性が示唆された。

電離放射線による細胞損傷は、修復、細胞周期停止、アポトーシスまたは老化またはその両方に至る一連の事象を発生させる [1-2]。これらの反応は、主に DNA 損傷によって生じるシグナルによって引き起こされると考えられてい

However, there is evidence that damages to other cellular compartments e.g. the membranes consisting of sphingolipids and cytoplasmic organelles like mitochondria, also may trigger apoptosis [50-51].

Although apoptosis could be induced independently of the p53 status of the cells there are results on the involvement on different phosphorylation sites of the p53 protein that indicate that both serine p15 and p46 are phosphorylated in parallel to the induction of apoptosis in different tumor cells *in vitro* exposed to accelerated carbon ions (own preliminary results). However, there are results on that p53 wt cells exposed to high LET radiation induces higher levels of apoptosis than cells with mutated p53 [15]. Also, it seems that mutated p53 cells undergo a less 'pure' apoptotic response than cells with wild type p53 [12, 16, 29]. Other types of cell death like necrosis, mitotic cathastrophy and cells having feautres of both apoptosis and necrosis are more common in cells with p53 mutations.

Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) is a conceivable candidate as a DNA damage detector protein. This enzyme is proposed, after recognition of DNA damage, to bind to and activate proteins containing sequence motif of the PARP [52]. Examples of such proteins are in ataxia-telangiectasia mutated (ATM), c-Abl, TP53, p21 (WAF1) and all subunits of the DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) [40-41, 44]. PARP has been described as being proteolytically cleaved in cells undergoing apoptosis, which has been seen in cells exposed to carbon and nitrogen ions [10, 12], indicating the involvement of PARP in high LET radiation-induced apoptosis. There are reports showing that except TP53 as discussed above, also ATM, DNA-PK, p21(WAF1) and p38 are less important proteins in high LET radiation-induced apoptosis [7-8, 14, 30]. There are although other reports showing that p21(WAF) is an important protein in response to high LET radiation exposure [39, 53-54] and that activation of both JNK and Fas occur I tumor cells exposed to nitrogen ions [30].

Sphingolipids are essential components of the plasma membrane and are also known to play important roles in signal transduction processes including apoptosis [55]. In response to apoptotic stimuli e.g. ionising radiation, a flip flop of phospholipids may move phosphatidylserin from the inner plasma membrane to the outer causing the so called "phosphatidylserin-switch" sphingomyelin (SM) from the outer to the inner plasma membrane leaflet, which renders SM to

る。しかし、スフィンゴリピドからなる細胞膜およびミトコンドリア等の細胞小器官からなる細胞内小組織に対する損傷もアポトーシスを引き起こす可能性があることを示す証拠も報告されている [50-51]。

試験管内で加速炭素イオンを照射した様々な腫瘍細胞においてアポトーシスは細胞の p53 (の突然変異の有無) とは無関係に誘発されるが、(TP53 の) 15 位および 46 位のセリン残基がアポトーシスの誘導と同時にリン酸化されることがわかり、TP53 上の異なるリン酸化部位がアポトーシスに関与するという結果が示唆されている (我々の予備的な結果)。しかし、高 LET 放射線を照射した p53 野生型細胞が、p53 突然変異細胞よりも多くのアポトーシスを誘発することを示す結果も報告されている [15]。また、p53 突然変異細胞では、p53 野生型細胞より「複雑な」アポトーシス反応が生じるように思われる [12, 16, 29]。壊死等の他の種類の細胞死、細胞分裂の破綻、ならびにアポトーシスおよび壊死の両方の特徴を示す細胞は、p53 突然変異細胞に観られることが多い。

ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) は、DNA 損傷を検出する候補タンパク質と考えられている。この酵素は、DNA 損傷の認識後に PAPP の特徴となるアミノ酸配列部位を含むタンパク質と結合し、活性化すると考えられている [52]。このようなタンパク質の例としては、毛細血管拡張性運動失調症突然変異 (ATM)、c-Abl、TP53、p21 (WAF1)、ならびに DNA 依存性タンパク質リン酸化酵素 (DNA-PK) のすべてのサブユニットが挙げられる [40-41, 44]。PARP はアポトーシスが生じた細胞でタンパク質分解により切断されると報告されており、それが炭素および窒素イオンを照射された細胞に認められることから [10, 12]、高 LET 放射線誘発アポトーシスに PARP が関与していると考えられる。上述の TP53 を除き、ATM、DNA-PK、p21 (WAF1)、p38 のたんぱく質は高 LET 放射線誘発アポトーシスにおいては重要な働きをしていないようである [7-8, 14, 30]。しかし、p21 (WAF) は高 LET 放射線照射に反応する重要なタンパク質であり [39, 53-54]、窒素イオンを照射した腫瘍細胞では JNK および Fas が活性化することを示す報告もある [30]。

スフィンゴリピドは細胞膜の必須成分であり、アポトーシスを含むシグナル伝達過程において重要な役割を果たすことも知られている [55]。アポトーシス開始を刺激するもの、例えば電離放射線照射、に反応してリン脂質に急激な変化が起こり、いわゆる「フォスファチジルセリン・スイッチ」が入り、フォスファチジルセリンを内側から外側の細胞膜に、逆にスフィンゴミエリン (SM) を外側から内側の細胞膜に移動させ、その結果として細胞質の中性スフィン

degeneration by cytosolic neutral sphingomyelinase (NSMase) . Preliminary results indicate that upon exposure to accelerated nitrogen ions the levels of NSMase are elevated [own data to be published]. Other plasma membrane components such as receptors (e.g. the Tumour Necrosis Family, the Cytosine, the NKG2D, Toll-like and CD91), have been shown to be involved in apoptotic responses [56], but little is known about their involvement in the response to high LET irradiation.

Mitochondrion is not only important for the energy production of the cell but does also play importance in the apoptotic signaling. Upon upstream signals that could be mediated via the Bcl-2/Bax family and/or ceramide generated via SMase activity, or maybe also upon direct damage, a release of cytochrome c occurs generating a cascade of caspase activation

ゴミエラーゼ (NSMase) による SM の変性が生じる。予備的な結果から、加速窒素イオンを照射すると NSMase の濃度が上昇することが確認されている (我々の印刷中のデータ)。(腫瘍壊死ファミリー、シトシン、NKG2D、Toll 様受容体 (TLR)、CD91 等の) 受容体等の他の細胞膜成分がアポトーシス反応に関与していることも明らかになっているが [56]、高 LET 放射線の照射後のアポトーシスに関与しているかについてはほとんどわかっていない。

ミトコンドリアは細胞のエネルギー産生工場として重要であるだけでなく、アポトーシスのシグナル伝達においても重要な役割を果たしている。Bcl-2/Bax ファミリーおよび/または SMase 活性により生じるセラミドを通じて伝えられる上流のシグナルの発生時、あるいはおそらく DNA 損傷が誘発されると直ちにシトクロム c が放出され、一連

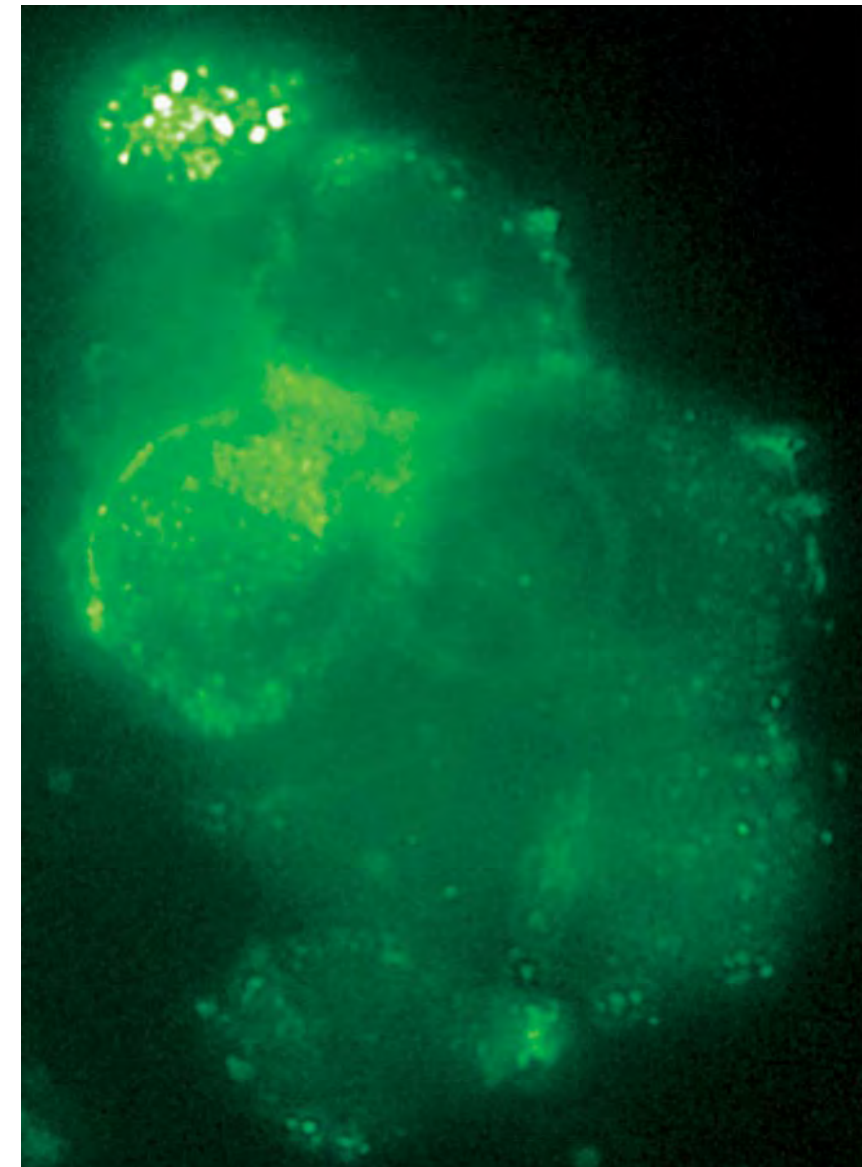


Fig.2: M059K cells 3 h after exposure to 4 Gy of high LET nitrogen ions (140 keV/μm).
図2: M059K細胞に4Gyの高LET窒素イオン(140 keV/μm)を照射し、3時間後に抗AIF抗体で免疫染色した写真。核内にAIF(白い点)が局在しているのが観察される。

leading to DNA degeneration resulting in multiples of 186 bp that could be detected as DNA laddering. There are contradicting reports on the involvement of bax upon high LET irradiation, one showing up-regulation of bax [10] and one not [7]. In a recent report there are results on that high LET induces both apoptosis and cell cycle arrest in radioresistant cells over-expressing Bcl-2 [27]. Another protein that could be released from the mitochondrion upon apoptotic stimuli is the apoptosis inducing factor (AIF), which does not need to generate any caspase activity and are re-localized into the nucleus during apoptosis. Results following nitrogen ion exposure show that apoptosis occur independently of caspase-3 activation [12], with the absence of DNA laddering but that AIF is re-localized to the nucleus within a few hours after exposure (figure 2). Although caspase-3 might not be involved in the apoptotic process there are reports on the involvement of caspase-9 [28].

There are several damage detectors, signal starters and downstream executors that can signal radiation damage resulting in apoptosis. The random nature of ionization events means that in theory radiation may alter any of the molecules within a cell, and some of these changes may give signals initiating apoptosis. Since high LET radiation causes clustered damage it is most likely that there is several death pathways involved in the progression of apoptosis. Which these are and which molecules that is important and less important is still not clearly understood, and are therefore important to investigate not only for improvement of radiation therapy of today, but also from the risk point of view.

References

- [1] Pouget J-P et al, *General aspects of the cellular response to low- and high-LET radiation*; Euro J Nucl Med, 28 (2001) 541.
- [2] Hall and Giaccia, *Radiobiology for the radiobiologist, sixth edition*; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 19106, USA
- [3] Meijer AE et al, *RBE for the induction of apoptosis in human peripheral lymphocytes exposed in vitro to high-LET radiation generated by accelerated nitrogen ions*; Int J Radiat Biol, 73 (1998) 169.
- [4] Sasaki H et al, *Dependence of induction of interphase death of Chinese hamster ovary cells exposed to accelerated heavy ions on linear energy transfer*; Radiat Res, 148 (1997) 449.
- [5] Tsushida Y et al, *Cell death induced by high-linear-energy transfer carbon beams in human glioblastoma cell lines*; Brain Tumor Pathol, 15 (1998) 71.
- [6] Aoki M et al, *LET dependency of heavy-ion induced apoptosis in V79 cells*; J Radiat Res, 41 (2000) 163.
- [7] Iwadata Y et al, *High linear energy transfer carbon radiation effectively kills cultured glioma cells with either mutant or wild-type p53*; Int J Radiat Oncol Biol Phys, 50 (2001) 803.

のカスパーゼの活性化が起こり、DNAの変性が起こる。DNAの変性は電気泳動したゲル上に186bpの倍数の長さのラダー(梯子)状の縞模様として検出される。高LET放射線照射後のアポトーシスにbaxが関与するかどうかについては矛盾する報告がある。一方はbaxがアポトーシスの上流を制御することを示しているが[10]、他方は否定している[7]。最近、高LET放射線がBcl-2を過剰発現している放射線耐性細胞においてアポトーシスおよび細胞周期停止の両方を誘発することを示す報告が出た。アポトーシス誘発因子(AIF)もアポトーシス刺激時にミトコンドリアから放出される可能性があるタンパク質である。AIFはカスパーゼ活性を発生させる必要がなく、アポトーシス中に再び核内に局在するようになる。窒素イオンを照射すると、カスパーゼ3の活性化とは無関係にアポトーシスが起こる[12]。その際にDNAラダーは観察されないが、照射後数時間以内にAIFは再び核に局在化するようになる(図2)。カスパーゼ3はアポトーシスの過程に関与していないかもしれないが、カスパーゼ9はアポトーシスに関与しているようである[28]。

アポトーシスに至る放射線損傷を認識するための、複数の損傷検出物質、信号開始物質、ならびに下流のアポトーシス実行因子が存在する。イオン化事象は無作為に生じることから、理論的には放射線が細胞内のいずれかの分子を変化させ、それらの変化の一部がアポトーシスを開始させる信号を送っている可能性がある。高LET放射線は群発した損傷を引き起こすため、アポトーシスの進行に関与している複数の細胞死経路が存在している可能性が極めて高い。これらの経路および分子のどれが重要で、どれが重要でないのかに関しては十分には明らかになっておらず、現代の放射線療法の改善だけではなく、リスクの観点からも調査することが大事である。(訳: 伴 貞幸)

- [8] Meijer AE et al, *High-LET radiation induces apoptosis in lymphoblastoid cell lines derived from ataxia-telangiectasia patients*; Int J Radiat Biol, 77 (2001) 309.
- [9] Takahashi A et al, *p53-dependent thermal enhancement of cellular sensitivity in human squamous cell carcinomas in relation to LET*; Int J Radiat Biol, 77 (2001) 1043.
- [10] Asakawa I et al, *Radiation-induced growth inhibition in transplanted human tongue carcinomas with different p53 gene status*; Anticancer Res, 22 (2002) 2037.
- [11] Coelho D et al, *Induction of apoptosis by high linear energy transfer radiation: role of p53*; Can J Physiol Pharmacol, 80 (2002) 644.
- [12] Holgersson Å et al, *Low and high LET radiation-induced apoptosis in M059J and M059K cells*; Int J Radiat Biol, 79 (2003) 611.
- [13] Nojima K et al, *Effects of heavy ion to the primary [correction of primary] culture of mouse brain cells*; Biol Sci Space, 18 (2004) 114.
- [14] Staab A, *Response of Chinese hamster V79 multicellular spheroids exposed to high-energy carbon ions*; Radiat Res, 161 (2004) 219.
- [15] Takahashi A et al, *High-LET enhanced apoptosis but not necrosis regardless of p53 status*; Int J Radiat Oncol Biol Phys, 60 (2004) 591.
- [16] Meijer AE et al, *Dose and time dependent apoptotic response in a human melanoma cell line exposed to accelerated boron ions at four different LET*; Int J Radiat Biol, 81 (2005) 261.
- [17] Guida P et al, *Cytotoxic effects of low- and high-LET radiation on human neuronal progenitor cells: induction of apoptosis and TP53 gene expression*; Radiat Res, 164 (2005) 545.
- [18] Min FL et al, *Effect of exogenous wild-type p53 on melanoma cell death pathways induced by irradiation at different linear energy transfer*; In Vitro Cell Dev Biol Anim, 41 (2005) 284.
- [19] Takahashi A et al, *Apoptosis induced by high-LET radiation is not affected by cellular p53 gene status*; In J Radiat Biol, 81 (2005) 581.
- [20] Kakizaki T et al, *Killing of feline T-lymphocytes by gamma-rays and energetic carbon ions*; J Vet Med Sci, 68 (2006) 1269.
- [21] Gong L et al, *Heavy ion beams induce surviving expression in human hepatoma SMMC-7721 cells more effectively than X-rays*; Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 39 (2007) 575.
- [22] Kakizaki T et al, *Vulnerability of feline T-lymphocytes to charged particles*; J Vet Med Sci, 69 (2007) 605.
- [23] Pathak R et al, *Cell killing, nuclear damage and apoptosis in Chinese hamster V79 cells after irradiation with heavy-ion beams of (16)O, (12)C and (7)Li*; Mutat Res, 632 (2007) 58.
- [24] Tsao D et al, *Induction and processing of oxidative clustered DNA lesions in 56Fe-ion-irradiated human monocytes*; Radiat Res, 168 (2007) 87.
- [25] Tsuboi K et al, *Cell cycle checkpoint and apoptosis induction in glioblastoma cells and fibroblasts irradiated with carbon beams*; J Radiat Res (Tokyo), 48 (2007) 317.
- [26] Hamada N et al, *Energetic heavy ions overcome tumor radioresistance caused by overexpression of Bcl-2*; Radiother Oncol, 89 (2008) 231.
- [27] Jin XD et al, *Survivin expression in human hepatoma HepG2 cells exposed to ionizing radiation of different LET*; Radiat Environ Biophys, 47 (2008) 399.
- [28] Yamakawa N et al, *High LET radiation enhances apoptosis in mutated p53 cancer cells through Caspase-9 activation*; Cancer Sci, 99 (2008) 1455.
- [29] Meijer AE et al, *Apoptotic cell death and cell cycle accumulation in p53 mutated small cell lung cancer cells irradiated with boron and nitrogen ions*; In J Radiat Biol, resubmitted (2009).
- [30] Ståhl S et al, *Proteomics and pathway analysis identifies JNK signaling as critical for high linear energy transfer radiation-induced apoptosis in non-small lung cancer cells*; Mol Cell Proteomics, 8, (2009) 1117.
- [31] Takahashi T et al, *Apoptosis induced by heavy ion (Carbon) irradiation of two human tumours with different radiosensitivity in vivo: Relative Biological Effectiveness (RBE) of carbon beam*; Anticancer Res, 18 (1998) 253.
- [32] Goto S et al, *Delayed cell cycle progression in human lymphoblastoid cells after exposure to high-LET radiation correlates with extremely localized DNA damage*; Radiat Res, 158 (2002) 678.
- [33] Nojioma K et al, *Effects of low dose particle radiation to mouse neonatal neurons in culture*; Biol Sci Space, 17, (2003) 263.
- [34] Maalouf M et al, *Different mechanisms of cell death in radiosensitive and radioresistant p53 mutated head and*

- neck squamous cell carcinoma cell lines exposed to carbon ions and X-rays; Int J Radiat Oncol, Biol, Phys, 74 (2009) 200.
- [35] Hollstein M et al, *p53 mutations in human cancers*; Science, 253 (1991) 49.
- [36] Fei P et al, *P53 and radiation responses*; Oncogene, 22 (2003) 5774.
- [37] Fisher B et al, *Carbon ions-induced apoptosis in hematopoietic tumour cell lines*; Anticancer Res, 23 (2003) 4601.
- [38] Mori E et al, High LET heavy ion radiation induces p53-independent apoptosis; J Radiat Res (Tokyo), 50 (2009) 37.
- [39] Fournier C et al, *Accumulation of the cell cycle regulators TP53 and CDKN1A (p21) in human fibroblasts after exposure to low- and high-LET radiation*; Radiat Res, 161 (2004) 675.
- [40] Wyllie AH et al, *Cell death: the significance of apoptosis*; Int Rev Cyto, 68 (1980) 251.
- [41] Kerr JF et al, *Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics*; British J Cancer, 26 (1972) 239.
- [42] Fadok VA et al, *Phagocyte receptors for apoptotic cells: recognition, uptake and consequences*, J Clin Inv, 108, (2001) 957.
- [43] Henson PM et al, *Apoptotic removal*, Curr Biol, 11, (2001) R795.
- [44] Savill J and Fadok V, *Corpse clearance defines the meaning of cell death*; Nature, 497 (2000) 784.
- [45] Caulin C et al, caspase cleavage of keratin 18 and recognition of intermediate filaments during epithelial cell apoptosis; J Cell Biol, 272 (1997) 1379.
- [46] Ku NO et al, Apoptosis generates stable fragments of human type 1 keratins; J Cell Biol and Chem, 272 (1997) 33197.
- [47] Hägg M et al, *A novel high-through-put assay for screening of pro-apoptotic drugs*; Inv New Drugs, 20 (2002) 253.
- [48] Ueno T et al, *Measurements of an apoptotic product in the sera of breast cancer patients*; Eur J Cancer, 6 (2003) 769.
- [49] Takada M et al, *A close association between alteration in growth kinetics by neoadjuvant chemotherapy and survival outcome in primary breast cancer*; Int J Oncol, 25 (2004) 397.
- [50] Szumiel I, *Ionising radiation-induced cell death*; Int J Radiat Biol, 66 (1994) 329.
- [51] Szumiel I, *Monitoring and signalling of radiation-induced damage in mammalian cells*; Radiat Res, 150 (1998) S92.
- [52] Malanga M et al, *Poly (ADP-ribose) binding properties of histone H1 variants*; Biochimica ET Biophysica Acta, 1399 (1998) 154.
- [53] Jakob B et al, *Immediate localized CDKN1A radiation response after damage production by heavy ion track*; Radiat Res, 154 (2000) 398.
- [54] Schultz M et al, *Direct evidence for the correlation between particle traversals and localized CDKN1A (p21) response induced by high LET radiation*; Radiat Res, 156 (2001) 550.
- [55] Levade T et al, *Signalling sphingomyelinases: which, where, how and why?*; Biochimica at Biophysica Acta, 1438 (1999) 1.
- [56] McBride WH et al, *A sense of danger from radiation*; Radiat Res, 162 (2004) 1.

4) Development of biologically optimized radiation therapy: Maximizing the apoptotic cell kill

生物学的に最適化された放射線療法の開発:アポトーシスによる細胞死の最大化

Patrick Vreede and Anders Brahme
Division of Medical Radiation Physics, Department of
Oncology-Pathology, Karolinska Institutet and
Stockholm University, 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
パトリック プリーデ、アンダース ブラーム



パトリック プリーデ (Patrick Vreede) アンダース ブラーム (Anders Brahme)

Abstract

Beside senescence apoptosis is the body's most well organized, efficient and least detrimental way to inactivate unwanted cells. It results in less inflammatory reactions than necrosis and is probably the optimal way to eliminate clonogenic tumor cells.

The purpose of the present study is to quantify the spatial distribution of apoptosis in ion beams and use it to maximize the apoptotic fraction of tumor cell kill with light-ions, and minimize it in the normal tissues. We will therefore describe it as a function of quantities such as energy, particle species and linear energy transfer (LET).

This was done by quantifying the dependence of apoptosis on dose and LET of the beam, based on existing data and relations between absorbed dose, LET and depth on the beam. To determine the dependence of apoptosis on LET and dose, existing experimental data at a late time point after irradiation, was fitted by a theoretical three-dimensional Poisson model. The model could then be used to describe the depth and lateral dependence of apoptosis for different ion species. The spatial distribution of apoptosis was compared for ${}^7\text{Li}$, ${}^{11}\text{B}$ and ${}^{12}\text{C}$ ion beams. Interestingly radiation therapy with lithium and boron ions produces more Bragg peak apoptosis and less apoptosis in normal tissues than the heavier carbon ions. Unfortunately, there are still uncertainties in the calculations, because there are still too little experimental data available for different cell lines, ion species, time points, doses and LET values. However it still seems clear that the apoptotic response peaks at lower LET's than the RBE due to the fact that a larger fluence of apoptotic inducing ions is present at a given dose level. Interestingly, this too indicates that LET's slightly lower than Carbon ions may be more advantageous at least for smaller

要約

老化に加えて、アポトーシスは身体の中で不要な細胞を不活性化するための、最も組織化され、効率的であり、また最も有害性の少ない方法である。アポトーシスの結果は壊死の場合よりも炎症反応が少なく、おそらくは単一性細胞由来クローン腫瘍の細胞を排除するために最適な方法と考えられる。今回の研究の目的は、イオンビーム中でのアポトーシスの空間的分布を定量し、それを用いて軽イオンを用いての腫瘍細胞死の中でアポトーシスによる致死効果を最大化し、正常組織中でのアポトーシスは最小化することである。そのためここではアポトーシスによる細胞死の割合をエネルギー、粒子種および線形エネルギー付与(LET)などの量に対する関数として記述する。

ここでは、ビームの吸収線量、LETおよび深度との間の関係にもとづいて、アポトーシスのビーム線量依存性とLET依存性を定量することによって実施する。アポトーシスのLETおよび線量に対する依存性を決定するため、照射後最終時点における既存の実験データを、理論的な三次元ポワソンモデルに適合させた。次にこのモデルを用いて、異なるイオン種ごとにアポトーシスの深度と側方依存性を記述した。 ${}^7\text{Li}$ 、 ${}^{11}\text{B}$ および ${}^{12}\text{C}$ イオンビームについてアポトーシスの空間分布を比較した。興味深いことに、リチウムとホウ素イオンを用いた放射線治療では、これより重い炭素イオンを用いた場合と比較して、Braggピークにあるエネルギーを照射した場合のアポトーシスが腫瘍細胞中では増大し、正常組織中では減少した。残念ながら計算にはまだ不確定性が残されているが、これは異なる細胞株、イオン種、時間ポイント、線量ならびにLET値について得られる実験データがまだ少なすぎるためである。しかしアポトーシスを誘導するイオン線の影響が所与の線量レベルで増大していることが示されていることから、アポトーシス応答のピークがRBEよりも低いLET値にあることは明らかであると思われる。興味深いことに、これは炭素イオンよりもわずかに低いLET値のほうが、少なくとも比較的小さな腫瘍に対しては有利であろうことも示している。さらに腫瘍外部の正常組織中でのアポトーシスによる細胞死は、同時に生

tumors. Furthermore the apoptotic cell kill in normal tissues outside the tumors would then be lower due to a simultaneously lower LET in the entrance region and the fragmentation trail.

Introduction

Apoptosis is the body's normal way to deal with unwanted cells. It is preferable to eliminate tumor cells by apoptosis rather than necrosis, since apoptosis generally does not induce an inflammatory response (Kerr et al. 1994). In the present study systematic data was gathered mostly from the experiments done at Karolinska by Meijer et al. (2005) and data from experiments made in Chiba Japan (Takakura et al. 2004). Further experimental data from a manuscript by Meijer et al was also studied. The Cells from the Meijer 2005 data was a Human melanoma cell line AA, with a wild type TP53 (Meijer et al. 2005, Manedic et al. 2001). The data used was the induced apoptotic cell fraction for Boron ions at 40, 80 and 160 eV/nm and ^{60}Co at 72h after irradiation. The cell line from Chiba were a human lymphoblast cell line GM14511 with an intact TP53 function and GM01525 who had ataxia-telangiectasia mutation (ATM) which inhibits the early signaling after DNA damage and thus the apoptotic TP53 function. In principle the mildest way to inactivate tumor cells is to induce senescence so a permanent cell cycle arrest is achieved in these cells, to block tumor development. If this can be done, no immediate handling and maintenance of large amounts of sub cellular components is necessary. Interestingly light ions with their almost strait cell survival curves are likely to induce a fair amount of senescence and apoptosis which are "in repairable" processes and thus not linked to shouldered cell survival curves as low ionization density photons, electrons and protons. Unfortunately very little data exist on the inductions of apoptosis and senescence by light ions so we have used most of the available systematic data to investigate the distributions of these processes around pencil beams of light ions.

Theory

An LET of the order of 20-30 eV/nm and higher may be sufficient for induction of apoptosis since in average several double strand breaks can be produced in crossing the 2 nm DNA fiber. The present study is therefore based on the fact that at low doses the probability of inducing apoptosis is dependent on two

じるエンタランス領域と断片化終端部における LET 低下のために減少することになる。

序論

アポトーシスは不要になった細胞に対処する正常な生体応答である。しかも、正常組織への悪い影響を最小にして、不要になった細胞だけを除去するための生体反応である。アポトーシスは一般的に炎症応答を誘導しないために、腫瘍細胞は(炎症反応を伴う)壊死よりもアポトーシスによって除去するほうが望ましい(Kerr et al. 1994)。今回の実験では、主に Meijer ら (2005) によりカロリンスカ研究所において行われた実験と、千葉(放医研)において行われた実験(Takakura ら、2004)より得られたデータから、系統的に関連付けられるデータを集めた。Meijer らによる論文から得られた追加実験データについても調べた。Meijer らの論文(2005)で使われた細胞は、ヒトメラノーマ由来細胞株 AA で野性型 TP53 を保持していた (Meijer ら、2005, Manedic ら、2001)。本報告で使用するデータは 40、80 および 160 eV/nm 条件下のホウ素イオンまたは ^{60}Co を照射後 72 時間経過した時点で誘導されたアポトーシス細胞の割合である。千葉で使用された細胞株は、野性型 TP53 機能を持つヒトリンパ芽球細胞株 GM14511 と、血管拡張性運動失調遺伝子(ATM)に突然変異を有している GM01525 である。ATM の突然変異は DNA 損傷後の初期シグナル伝達を阻害することによって、アポトーシスを誘導する TP53 機能を阻害する。基本的に腫瘍細胞を不活性化させるもっとも穏やかな方法は、これらの細胞内で老化を誘導することによって恒久的な細胞周期の停止をもたらす、腫瘍の増殖を阻害することである。もしこれが達成できるならば、大量の細胞内成分を急速に取り扱ったり維持する必要はない。興味深いことに、細胞生存率曲線がほぼ直線である軽イオンは、かなりの量の老化とアポトーシスを誘導する傾向があるが、これは「修復不可能な」プロセスであり、そのため低イオン化密度フォトン、電子やプロトンのように肩を有する細胞生存率曲線を生じることがない。残念ながら軽イオンによるアポトーシスと老化の誘導についてはほとんどデータが存在しないため、私たちはほとんどの系統的データを用いて、軽イオンのペンシルビーム周辺におけるこれらのプロセスの分布を調べた。

理論

20-30 eV/nm かそれ以上のオーダーの LET の放射線は、2 nm の DNA 線維を横断して、平均していくつかの二重鎖切断が生じることから、アポトーシス誘導には十分と思われる。そのため今回の実験では、低線量条件下でアポトーシスを誘導する可能性は少なくとも反応の初期線形部分の範囲内では、2 種類の主な要因、すなわちイオンのフルエン

main factors: the fluence of ions and their respective LET and consequently the absorbed dose, at least over the early linear portions of the response.

The cell inactivation is proportional both to the number of cells exposed and the fluence according to this differential equation:

$$-dN = N\sigma_i d\Phi \quad (3)$$

Where N is the number of cells, Φ the fluence and σ_i the inactivation cross-section according to:

$$\sigma_i = \sigma_A + \sigma_S + \sigma_N + \sigma_O \quad (4)$$

Where the σ :s are the different cell inactivation cross sections for: apoptosis, necrosis, senescence and other inactivation reactions. The solution to Eq (3) is:

$$N(\phi) = N_0 e^{-\sigma_i \phi} \quad (5)$$

In a first approximation the surviving fraction is thus given by:

$$S = \frac{N(\Phi)}{N_0} = e^{-\sigma_i \Phi} = e^{-\frac{D}{D_0}} \quad (6)$$

For a given fluence, Φ_E , differential in energy E the absorbed dose is given by:

$$D = \int_{\Delta}^{\infty} \Phi_E \frac{L_{\Delta}(E)}{\rho} dE \equiv \frac{\int_{\Delta}^{\infty} \Phi_E \frac{L_{\Delta}(E)}{\rho} dE}{\int \Phi_E dE} \Phi \equiv \frac{\Phi \bar{L}_{\Delta}}{\rho} \quad (7)$$

Using Eq (6) we arrive at the following relation between the parameters σ_i and D_0 :

$$\sigma_i = \frac{\bar{L}_{\Delta}}{D_0 \rho} \quad (8)$$

where \bar{L}_{Δ} is the fluence mean restricted stopping power (cf. eq. (7)) and ρ is the density.

To determine the apoptotic dependence the inactivation cross section for induction of apoptosis can be used.

1 The LET dependence of apoptosis

It has been shown that light ion's such as lithium-, boron- and carbon-ions are significantly more effective at inducing apoptosis than low LET photon and electron radiation (Sasaki et al. 1997, Aoki et al. 2000, Meijer et al. 1998, Meijer et al. 2005, Svensson

st andそれぞれの LET、或いはその結果としての吸収線量という要因に依存するという事実を根拠としている。

細胞の不活化は曝露細胞数とフルエンスの両方に比例し、以下の微分方程式に従う:

$$-dN = N\sigma_i d\Phi \quad (3)$$

ここで N は細胞数、 Φ はフルエンス、 σ_i は不活化断面積であり、以下の式に従う:

$$\sigma_i = \sigma_A + \sigma_S + \sigma_N + \sigma_O \quad (4)$$

ここで σ は異なる要因の細胞不活化断面積であり、それぞれアポトーシス、壊死、老化、その他の不活化反応に相当する。式(3)の解は以下のようになる:

$$N(\phi) = N_0 e^{-\sigma_i \phi} \quad (5)$$

従って第一近似として生存率は以下の式により与えられる:

$$S = \frac{N(\Phi)}{N_0} = e^{-\sigma_i \Phi} = e^{-\frac{D}{D_0}} \quad (6)$$

エネルギー E 微分のフルエンス Φ_E を用いて吸収線量は次式により与えられる:

$$D = \int_{\Delta}^{\infty} \Phi_E \frac{L_{\Delta}(E)}{\rho} dE \equiv \frac{\int_{\Delta}^{\infty} \Phi_E \frac{L_{\Delta}(E)}{\rho} dE}{\int \Phi_E dE} \Phi \equiv \frac{\Phi \bar{L}_{\Delta}}{\rho} \quad (7)$$

式(6)を用いて、パラメータ σ_i と D_0 の間に次の関係が成立することになる:

$$\sigma_i = \frac{\bar{L}_{\Delta}}{D_0 \rho} \quad (8)$$

ここで \bar{L}_{Δ} はフルエンス平均制限阻止能(式(7)参照)、 ρ は密度である。

アポトーシス依存性を決定するために、アポトーシス誘導に関する不活化断面積を用いることができる。

1 アポトーシスの LET 依存性

リチウム、ホウ素、炭素などの重粒子線は、低 LET 光子や電子よりも有意に高い効率でアポトーシスを誘導することが示されている (Sasaki et al. 1997, Aoki et al. 2000, Meijer et al. 1998, Meijer et al. 2005, Svensson et al. 2004)。この理由は、およそ 20-30 eV/nm 以上の LET はアポトーシス誘導

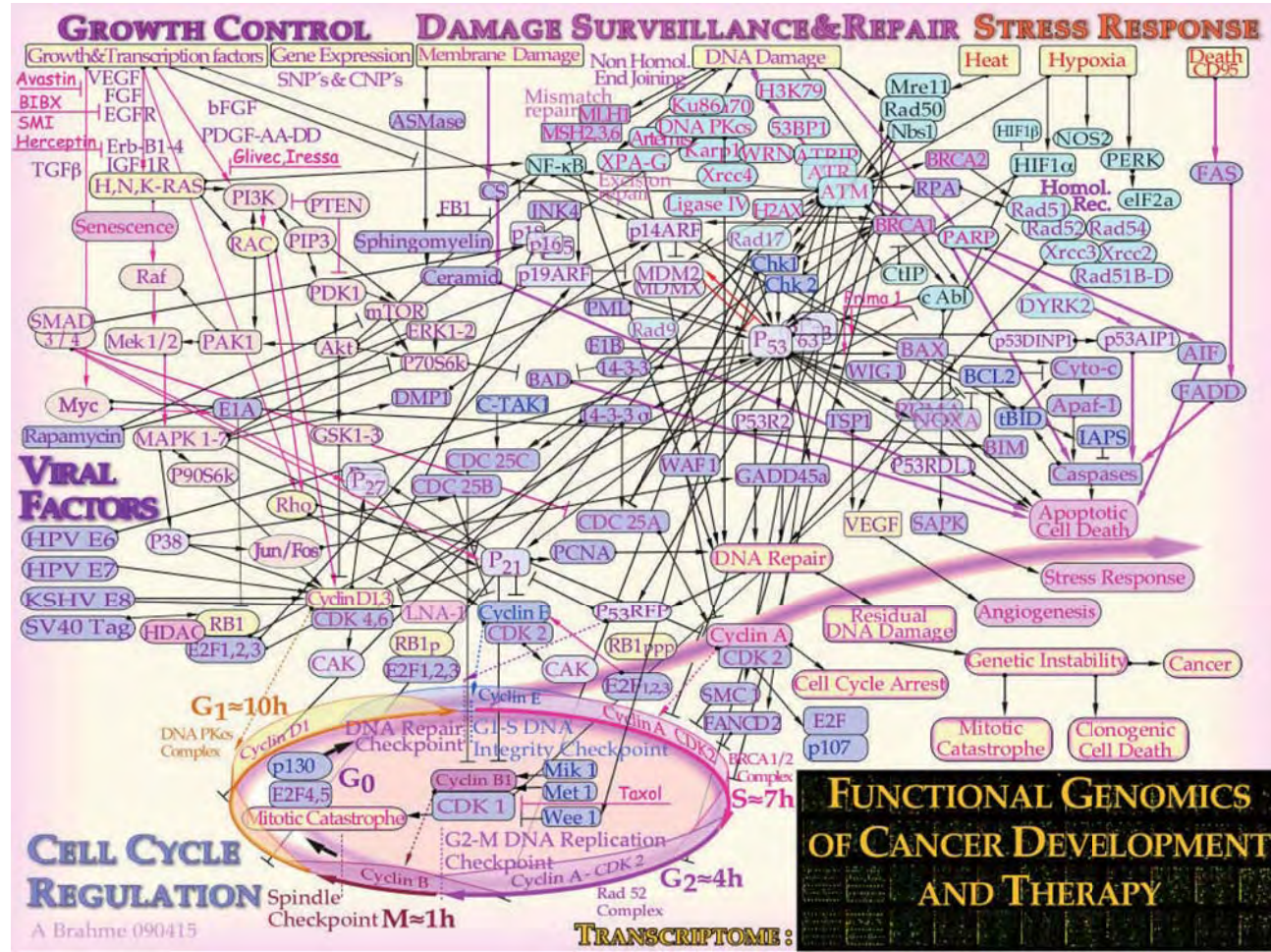


Fig.1: Some of the major genetic pathways involved in tumor development and cure using forced local DNA damage induction by low and high LET radiations and molecular therapies (e.g. Taxol, Herceptin, Gleevec and Prima). All tumors are genetically unstable since at least one of the growth control or DNA damage surveillance and repair pathways are always mutated. This is the bases for all radiation therapy, where induced DNA damage is hitting the Achilles heel of the tumor cell. Tumor cells very often mutant in the P53 pathway may then evade an apoptotic response by photon therapy whereas light ions may still do so for example through the Ceramide, PARP or death receptor pathways.

図1: 腫瘍発生と、低/高LET放射ならびに分子療法(タキソール、ハーセプチン、グリベックやPrimaなど)による強制局所DNA傷害誘導を用いた腫瘍治療に関連する主な遺伝子経路の一部。全ての腫瘍は遺伝的に不安定であるが、これは少なくとも一つの増殖調節経路またはDNA障害監視/修復経路に常に変異が生じているためである。これは全ての放射線療法の基礎であり、この療法時に誘導されたDNA傷害が腫瘍細胞のアキレス腱を切ることになる。腫瘍細胞はP53経路に変異を生じている場合が多く、そのためフォトン療法によるアポトーシス性応答から逃れる可能性があるが、軽イオンを用いた場合には、たとえばセラミド、PARP、または細胞死受容体を介してそれでもアポトーシスを引き起こす可能性がある。

et al. 2004). The reason for this is that an LET above some 20-30 eV/nm is sufficiently effective in inducing apoptosis, and per unit dose the fluence of ions in this LET range is highest in medium energy light-ion beams (Svensson et al. 2004). Light ions are thus more effective in triggering the apoptotic pathways where some of them are P53 dependant (Nakamura 2004) and others P53 independent (cf the ceramide, PARP and CD 95 pathways in fig 1 and Yamakawa et al. 2008). This is an advantage in low LET ion cancer therapy, where about 50% of all cancers have lost their TP53 function (Hollstein et al. 1991) and these P53 independent pathways are not so effectivly induced at low LET' s.

Per particle, the damage inflicted to the cell by low LET is less severe and more easily repaired, than damage caused by medium to high LET radiation. However, at very high LET the extra LET will no longer

に十分な効率を有しており、中間エネルギーの重粒子線において、この LET 範囲での単位線量あたりのイオンのフルエンスが最も高くなるためである (Svensson et al. 2004)。従って重粒子線はより効率的にアポトーシス性経路を活性化する。この経路の一部は P53 依存性であり (Nakamura 2004)、他の部分は P53 非依存性である (例えばセラミド、PARP、CD95 経路。図 1 や Yamakawa et al. 2008 を参照)。これは重粒子線による癌治療における利点であり、全ての癌の約 50% は TP53 機能を消失しており (Hollstein et al. 1991)、それらの P53 非依存性経路は低 LET 条件下ではさほど効率的に誘導されないためである。

低 LET により細胞に生じた粒子あたりの障害は中程度から高度な LED 照射により生じた障害と比べてさほど重篤ではなく、比較的容易に修復される。しかし非常に高度な LET 条件下では、余剰分の LET はもはや不活化を増加さ

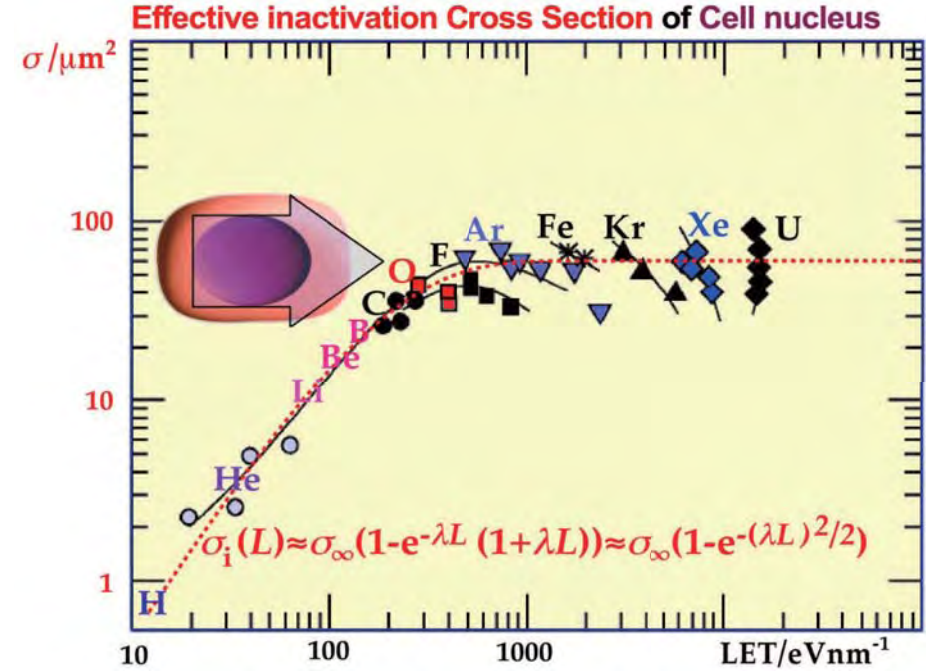


Fig.2: The inactivation cross section of the cell (modified from Kraft 1987). The saturation of the high LET survival as expressed by the cell inactivation cross section beyond carbon ions, corresponding to the crosssection of the cell nucleus of 60-80um². At lower ionization densities the ion track is not dense enough to kill the cell after passage through the nucleus so the effective crosssection is lower.

図2: 細胞の不活化断面積 (Kraft 1987を修正)。高LET生存の飽和は炭素イオンより向こうの細胞不活化断面積により表され、60-80um²の細胞核の断面積に対応している。電離密度が低くなると、イオンの軌跡の密度が不十分となり、核を通過した跡に細胞を殺傷することができないため、有効断面積は低くなる。

increase inactivation, since fewer particles per unit dose are present and radical-radical recombination and overkill set in.

Furthermore as seen in Figure 2, the inactivation cross-section eventually saturates as can be described quite well by a dual Poisson process. Assuming that dual events are needed for cell inactivation the equation for inactivation, such as the most common dual double strand breaks (Brahme 1997), cross-section can be written as:

$$\sigma_i(L) = \sigma_{\infty}(1 - e^{-\lambda L} (1 + \lambda L)) \approx \sigma_{\infty} \left[1 - e^{-\frac{(\lambda L)^2}{2}} \right] \quad (9)$$

where σ_{∞} is the inactivation cross section at high LET from around a few hundred eV/nm and above. The second expression is a suitable low and high dose approximation similar to that suggested by Kellerer & Rossi (1974)

Assuming that the LET dependence of apoptosis is similar to that of inactivation, the apoptotic cross-section can now be used together with Eq (9) to formulate an expression for LET dependence of the apoptotic fraction.

$$\sigma_A(L) = \sigma_{A\infty}(1 - e^{-\lambda L} (1 + \lambda L)) \approx \sigma_{A\infty} \left[1 - e^{-\left(\frac{\lambda L}{2}\right)^2} \right] \quad (10)$$

$\sigma_A(L)$ is the apoptotic part of the inactivation cross

せることはなくなる。これは単位線量あたりの粒子が少なくなり、ラジカル同士の再結合と過剰な殺傷が始まるためである。

図2にさらに見られるように、不活化断面積は最終的に飽和するが、これは二重ポワソン過程により非常にうまく記述できるようなかたちをとる。細胞の不活化には二重イベントが必要であると仮定すると、例えば最も一般的な重複二重鎖の切断 (Brahme 1997) のような不活化断面積は次式により表すことができる:

ここで σ_{∞} は、およそ数百 eV/nm 以上からの高 LET 条件下における不活化断面積である。二番目の式は低線量と高線量近似に適合させた式であり、Kellerer & Rossi (1974) の示唆する式に類似している。

アポトーシスの LET 依存性が不活化の依存性に類似していると考え、アポトーシス断面積を式(9)に適用して、アポトーシスの割合の LET 依存性に対する式が得られる。

$$\sigma_A(L) = \sigma_{A\infty}(1 - e^{-\lambda L} (1 + \lambda L)) \approx \sigma_{A\infty} \left[1 - e^{-\left(\frac{\lambda L}{2}\right)^2} \right] \quad (10)$$

$\sigma_A(L)$ は不活性化断面積のアポトーシス部分であり、

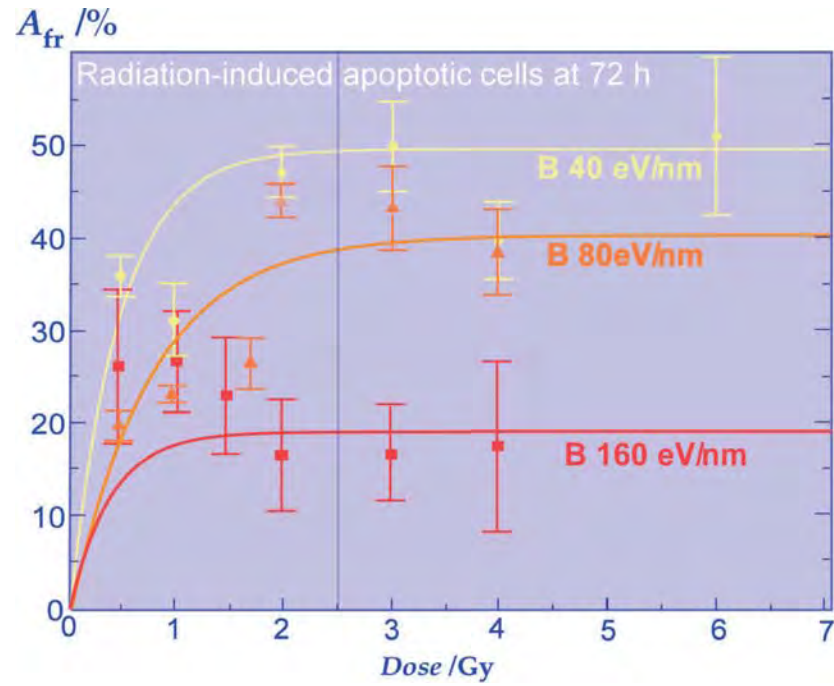


Fig.3: The saturation of the apoptotic fraction with dose, in cells irradiated with boron ions with three different LETs after 72h. The data is fitted to Eq ⑩ with a weighted least square method. It can be seen in the figure that a constant saturation value is reached at approximately 2.5 Gy.

図3: 線量に伴うアポトーシスの割合の飽和。3種類の異なるLETを有するホウ素イオンを照射し72時間経過した細胞を対象とする。データは重み付けを行った最小二乗法を用いて式⑩に適合させている。図中では、およそ2.5 Gyの時点で定常飽和値に達しているのが分かる。

section dependent on the LET and $\sigma_{A\infty}$ the maximum achievable apoptotic cross section. The assumption that two severe events on a single site are needed to trigger the cell to go into apoptosis, corresponds well to the inactivation cross-sections for the dual-Poisson expression as seen in Fig 5 below.

LETと $\sigma_{A\infty}$ すなわち最大到達可能アポトーシス断面積に依存している。2種類の重篤なイベントが単一部位に生じることが、細胞をアポトーシス状態にするため必要であると仮定することは、以下の図5に示すような二重ポワソン式で不活化断面積が示されることによく対応している。

2 Fluence and dose dependence of apoptosis

To model the dose dependence of apoptosis Eq ⑥ is used. The apoptotic fraction can then be written:

$$A_{Fr}(D) = A_{\infty}(1 - e^{-\frac{D}{D_A}}) \quad \text{⑪}$$

where $A_{Fr}(D)$ is the induced apoptotic cell fraction at the dose D and D_A is a LET dependant constant. The apoptotic fraction can more naturally also be expressed as a function of fluence:

$$A_{Fr}(\Phi) = A_{\infty}(1 - e^{-\sigma_A \Phi}) \quad \text{⑫}$$

where $A_{Fr}(\Phi)$ is the induced apoptotic fraction at the ion fluence Φ . An example of the experimental fluence dependence is shown in Figure 4.

A_{∞} and D_A were determined though a weighted least square fitting of the data from Meijer (2005). The value of the constants can be seen in Table 1.

2 アポトーシスのフルエンスならびに線量依存性

アポトーシスの線量依存性をモデル化するために式⑥を用いる。すると、アポトーシスの割合は次のように記述される。

$$A_{Fr}(D) = A_{\infty}(1 - e^{-\frac{D}{D_A}}) \quad \text{⑪}$$

ここで $A_{Fr}(D)$ は線量 D 条件下における誘導されたアポトーシス性細胞の割合であり、 D_A はLET依存性定数である。アポトーシスの割合はフルエンスの関数としてより自然に表現することも可能である：

$$A_{Fr}(\Phi) = A_{\infty}(1 - e^{-\sigma_A \Phi}) \quad \text{⑫}$$

ここで $A_{Fr}(\Phi)$ はフルエンス Φ 条件下で誘導されたアポトーシス性細胞の割合である。実験によるフルエンス依存性の例を図4に示す。

A_{∞} および D_A は重み付けを行った最小二乗法により、Meijer (2005) から得たデータを適合させて決定した。定数値は表1に示している。

Table 1: Fluence and dose response parameters 表1: フルエンスと線量反応のパラメータ

Quantitatively	Unit	LET	40 eV/nm	80 eV/nm	160 eV/nm
A_{∞}	%		50	40	19
D_A	Gy		0.50	0.79	0.43
σ_A	μm^2		1.3	1.6	3.4
$A_{\infty}\sigma_A$	$\%\mu\text{m}^2$		65	64	64.6

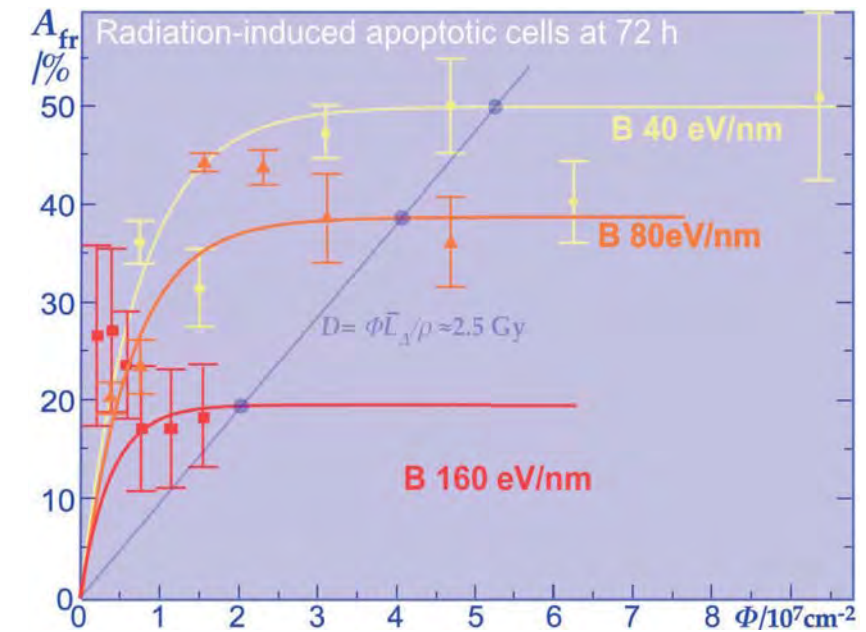


Fig.4: The apoptotic fraction plotted versus ion fluence for boron ions at three different LET's. A_{∞} was determined through a weighted least square fitting of the data from Meijer et al. (2005). Of special interest is that the initial slope is almost the same for all LET's.

図4: 3種類のLET条件下、ホウ素イオンによるイオンフルエンスに対してプロットしたアポトーシスの割合。 A_{∞} は重み付けを行った最小二乗法により、Meijer et al. (2005) から得たデータを適合させて決定した。特に興味深い点は、全てのLETが同数に対して初期傾斜はほとんど同一となっていることである。

At higher LET, fewer particles contributes to the dose and therefore the lower LET values have a steeper initial slope as a function of dose, than the higher LET ions. When looking at apoptotic fraction versus fluence however, where all LET's have the same numbers of particles, there seems to be very small difference in the initial slope between the different LET's, see Figure 4.

Of special note is the initial slope of Figure 4 which is almost identical for all LET's, indicating that the number of tracks is the key factor determining the response at these LET's.

3 Dose and LET dependence

By using Eq ⑥ or Eq ⑫ for the apoptotic cell kill and Eq ⑦ the relation for apoptotic fraction can now be written:

$$A_{Fr} = A_{\infty}(1 - e^{-\sigma_A \Phi}) = A_{\infty}(1 - e^{-\frac{\rho \sigma_A D}{L}}) \quad \text{⑬}$$

比較的高いLET条件下では、線量に寄与する粒子数が少なくなるため、低めのLET値では高めのLETイオンと比較して、線量の関数として鋭い初期傾斜がみられる。しかしフルエンスに対してアポトーシスの割合を見ると、全てのLETが同数の粒子を有するので、異なるLETを比較して見られる初期傾斜の違いは小さい(図4参照)。

特記すべき点は、図4の初期傾斜は全てのLETに対してほぼ同一になっていることであり、これによって、飛跡数がこれらのLET条件下における応答を決定する重要因子であることが示される。

3 線量とLET依存性

アポトーシス性細胞殺傷に対して式⑥または式⑫を用いる、またアポトーシスの割合に対して式⑦を用いることにより、以下の記述が可能である：

$$A_{Fr} = A_{\infty}(1 - e^{-\sigma_A \Phi}) = A_{\infty}(1 - e^{-\frac{\rho \sigma_A D}{L}}) \quad \text{⑬}$$

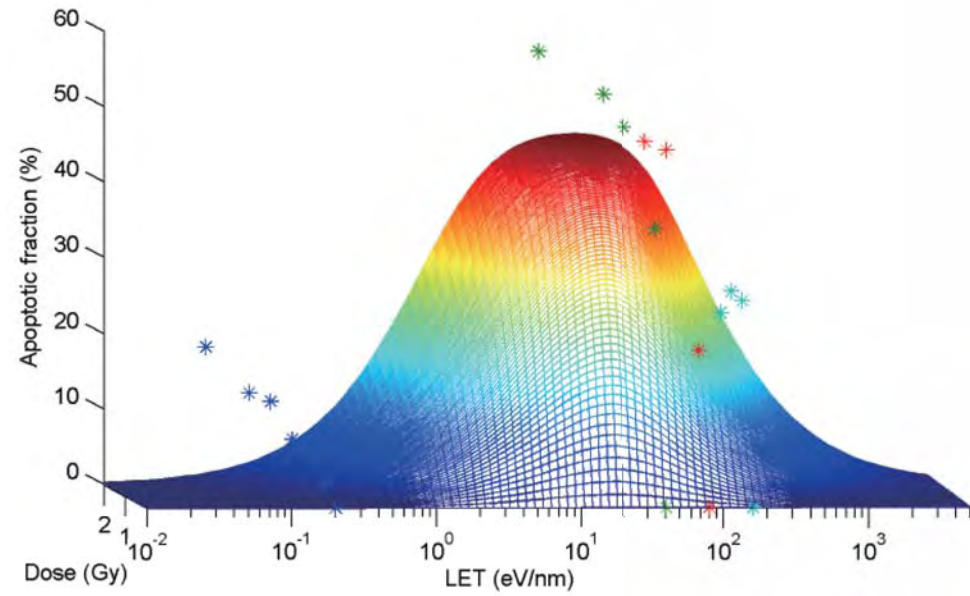


Fig.5: The dependency of the apoptotic fraction on dose and LET, for cells irradiated with boron ions, at low doses (Eq 10).
 図5: 低線量条件下、ホウ素イオンを用いて照射した細胞におけるアポトーシスの割合の線量とLETに対する依存性(式10)。

By inserting the apoptotic part of Eq 10 the following relation is obtained:

$$A_{Fr} = A_{\infty} (1 - e^{-D\sigma_{A\infty\rho}(1-e^{-\lambda L}(1+\lambda L))/\lambda L}) \quad (14)$$

where we for simplicity assume narrow energy spread so $\bar{L}_d \approx L$. This expression was fitted to the experimental data using the Gauss-Newton method.

At low doses Eq 13 can be approximated by:

$$A_{Fr} = A_{\infty} D\sigma_{A\infty\rho}(1-e^{-\lambda L}(1+\lambda L))/\lambda L \quad (15)$$

It is here natural to replace D by the expression derived also for high doses from Eq 11:

$$A_{Fr} = (1 - e^{-D/D_0}) D_A \sigma_{A\infty\rho}(1-e^{-\lambda L}(1+\lambda L))/\lambda L \quad (16)$$

This expression is therefore better valid for high doses.

In Figure 6 the apoptotic fraction versus LET, at two fixed high doses and for different status of the P53 pathway are presented to show the variation of the apoptotic fraction only on LET. Eq 16 can then with be written as:

$$A_{Fr} = A_{\infty} (1 - e^{-\lambda L}(1+\lambda L))/\lambda L \quad (17)$$

Where $A_{\infty} = D_A \sigma_{A\infty\rho}$. The values for the constants of Eq 17 can be seen in table 3.

Of special interest in Figure 6 is that the amount of induced apoptosis seems to be dependent on which ion

式10のアポトーシス部分を代入すると、以下の関係が得られる:

$$A_{Fr} = A_{\infty} (1 - e^{-D\sigma_{A\infty\rho}(1-e^{-\lambda L}(1+\lambda L))/\lambda L}) \quad (14)$$

ここでは単純化のためエネルギーの広がりが狭い状態を仮定しており、そのため $\bar{L}_d \approx L$ となる。この式をガウス-ニュートン法を用いて実験データに当てはめた。

低線量条件下で式15は次のように近似できる:

$$A_{Fr} = A_{\infty} D\sigma_{A\infty\rho}(1-e^{-\lambda L}(1+\lambda L))/\lambda L \quad (15)$$

ここではDを等式11からこれも高線量について導出された式に置換するのが自然である:

$$A_{Fr} = (1 - e^{-D/D_0}) D_A \sigma_{A\infty\rho}(1-e^{-\lambda L}(1+\lambda L))/\lambda L \quad (16)$$

従ってこの発現は高線量についてより有効性が高くなっている。図6ではLETに対するアポトーシスの割合を、2種類の固定線量条件下で、P53経路の異なる状態に関して提示し、LETにのみ関するアポトーシスの割合の変動を示した。すると式17は次のように記述できる:

$$A_{Fr} = A_{\infty} (1 - e^{-\lambda L}(1+\lambda L))/\lambda L \quad (17)$$

ここで $A_{\infty} = D_A \sigma_{A\infty\rho}$ である。等式17の定数値は表3に示す。

図6において特に興味深い点は、誘導されたアポトーシスの量はP53状態のみならず、放射に用いるイオンの種類に依存しているらしい点であった。また、イオンが重くなるほ

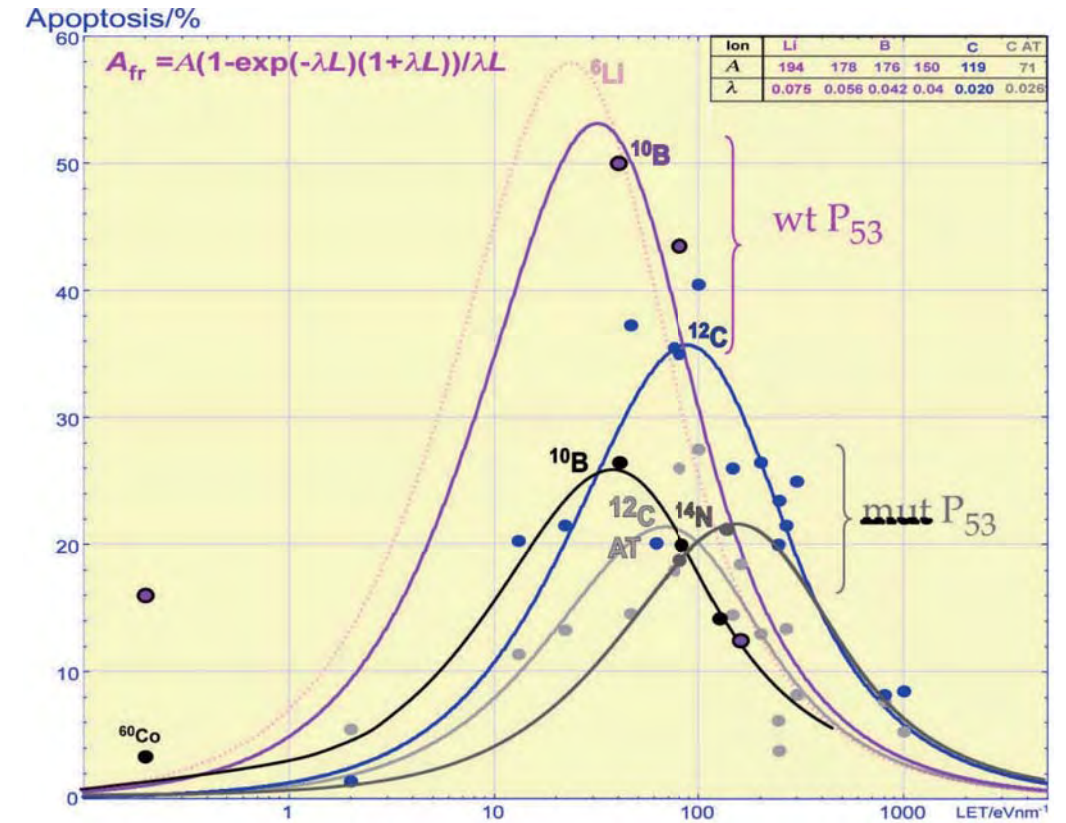


Fig.6: The variations in the induction of apoptotic cell kill as a function of LET and the status of the P53 pathway. Where wtP53 is wild type (normal functioning P53) and mutP53 for mutated P53 pathway. A particle dependence on the apoptotic induction can also be observed. The equation can be seen in Eq 17 and the values for the constants of the curves are given in table 3.

図6: アポトーシス性細胞殺傷の変化をLETとP53経路の状態の関数として表示した。wtP53は野生型(正常機能するP53)であり、mutP53は変異性P53(一部機能が阻害されているもの)である。アポトーシス誘導の粒子依存性も観察できる。等式は式17に、曲線の定数値は表3に示す。

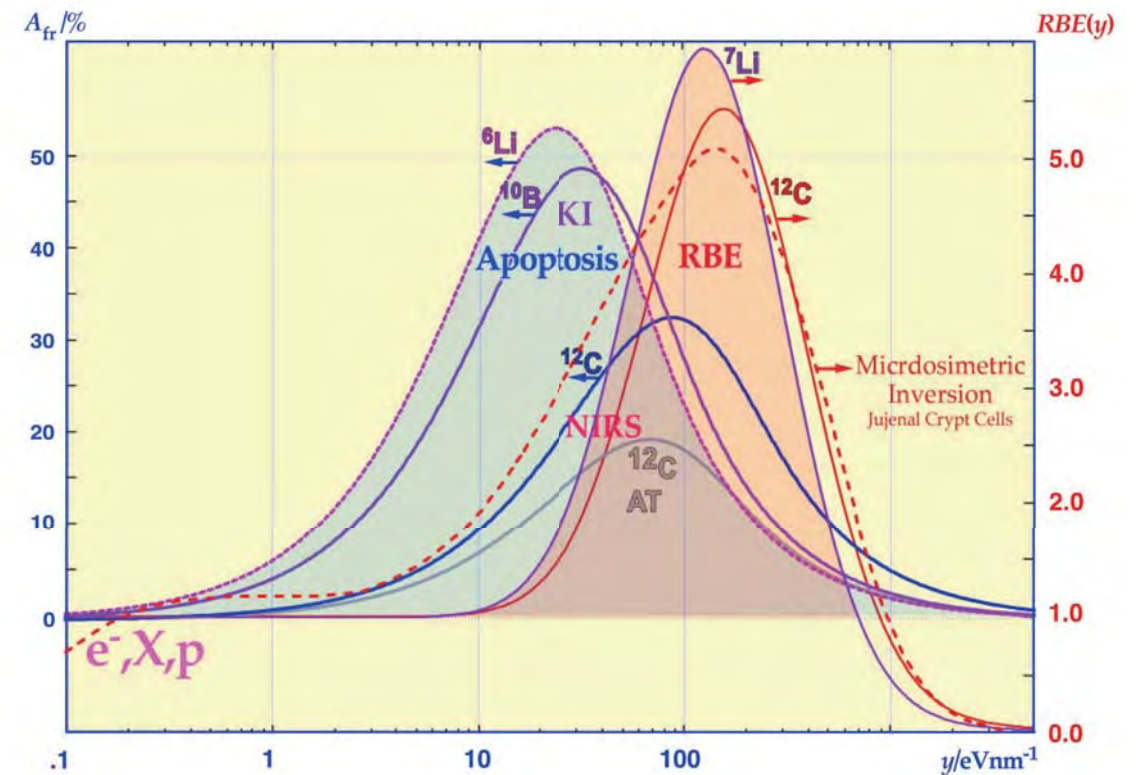


Fig.7: Comparison of the apoptotic fraction and RBE dependence on the LET 図7: アポトーシスの割合の比較とRBEのLETに対する依存性

Quantity	Boron low doses (Eq 13)	Boron high doses (Eq 15)	Carbon high doses (Eq 15)
σ_{∞}	46	289	209
D_A	0.16	0.57	0.57
$1/\lambda$	10	23	50
$\Sigma\Delta_i^2$	42	34	20

Table 2: Dose and LET response parameters used in the three dimensional figures where apoptosis dependence on dose and LET is depicted. The mean square error ($\Sigma\Delta_i^2$) from each fitting is also shown.

表2: アポトーシスの線量とLETに対する依存性が示されている三次元像で用いられた線量とLET応答パラメータ。それぞれの適合からの平均二乗誤差 ($\Sigma\Delta_i^2$) も示す。

Ion P53 status	Li* wt	B wt	C wt	B mut	C ATM	N mut	Unit
Dose	2	2	20	2	20	2	Gy
A_{∞}	183	176	119	42	71	34	
$1/\lambda$	13	24	50	40	39	116	nm/eV
$L_{max} = \frac{1.79}{\lambda}$	24	43	90	72	69	209	eV/nm
FWHM	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	eV/nm/ L_{max}

Table 3: Apoptotic response parameters and the LET where maximum apoptosis is induced for different ions and p53 status. The full width at half maximum (FWHM) in L_{max} units for each curve is also shown. *The values for Li are estimates.

表3: 最大アポトーシスが異なるイオンとp53について得られる場合の、アポトーシス反応パラメータとLET値。各曲線ごとに、 L_{max} 単位における半値全幅 (FWHM) も示す。*Liに関する値は推定値である。

was used for radiation, as well as on P53 status. There is also a trend that, the heavier the ion the higher the LET for its apoptotic maximum. This L_{max} is dependent on λ and can be obtained from

$$\frac{d}{dL} (A_{\infty}(1 - e^{-\lambda L}(1 + \lambda L)) / \lambda L) = 0 \quad (18)$$

By numerical solution of this equation we obtain

$$L_{max} = 1.79 / \lambda \quad (19)$$

The full width of the LET distribution (eq 17) at half its maximum value is given by $3.5 L_{max}$.

A weighted Gauss-Newton fitting of Eq 16, which depends on both LET and dose, to the data from Meijer (2005) is shown in Figure 8.

In Figure 7 the variation of the apoptotic fraction and the RBE are compared as a function of LET. It is clearly seen that the apoptotic maximum occurs earlier than the RBE peak largely due to the stronger influence of the more numerous ions with sufficient LET to induce apoptosis at a given dose level.

A fitting for Eq 16 to the data from Takakura et al. (2004) can be seen in Figure 9.

どアポトーシスの最大値を得るために必要な LET が高くなる傾向があった。この L_{max} は λ に依存しており、以下の式から得られる:

$$\frac{d}{dL} (A_{\infty}(1 - e^{-\lambda L}(1 + \lambda L)) / \lambda L) = 0 \quad (18)$$

等式の数値解を求めると以下の式が得られる:

$$L_{max} = 1.79 / \lambda \quad (19)$$

LET 分布 (式17) の最大値の半値全幅は、 $3.5L_{max}$ により与えられる。

式16の重み付けしたガウス-ニュートンフィット (LET と線量の両方に依存している) を Meijer (2005) より得たデータに対して適用したものを図8に示す。

図7ではアポトーシスの割合と RBE の変化を LET の関数として比較した。アポトーシス最大値は RBE ピークより早く生じるが、これは主として、より多数のイオンがより強い影響を及ぼし、同時に十分な LET が所与の線量条件でアポトーシスを誘導するためである。

Takakura et al. (2004) より得たデータに対する式16の適合を図9に示す。

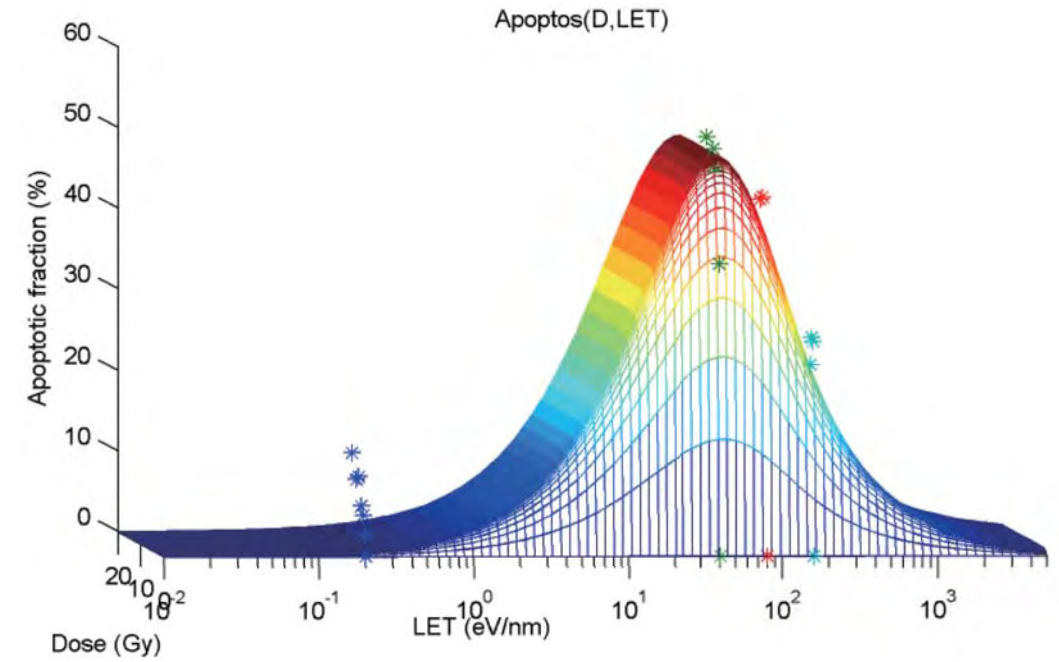


Fig.8: The dependency of the apoptotic fraction on dose and the LET of the radiation, for human melanoma AA cells irradiated with boron ions, according to Eq 16 with a weighted Gauss-Newton fitting to the data. The data points from Meijer (2005) are also shown. A somewhat better fit to the data is obtained by the linear dose approximation in Eq 15 resulting in Eq 10, then by basic Eq 11 used in

図8: ヒトメラノーマAA細胞にホウ素イオンを照射した場合の、放射線量とLETに対するアポトーシス割合の依存性。データに対して重み付けを行ったガウス-ニュートンフィットを行うことにより式16に従って示したものである。Meijer (2005)より得られたデータ点も示す。式15による線形線量近似により式10が得られ、続いて基本的な式11を用いることにより、若干改善されたデータへの一致が得られる。

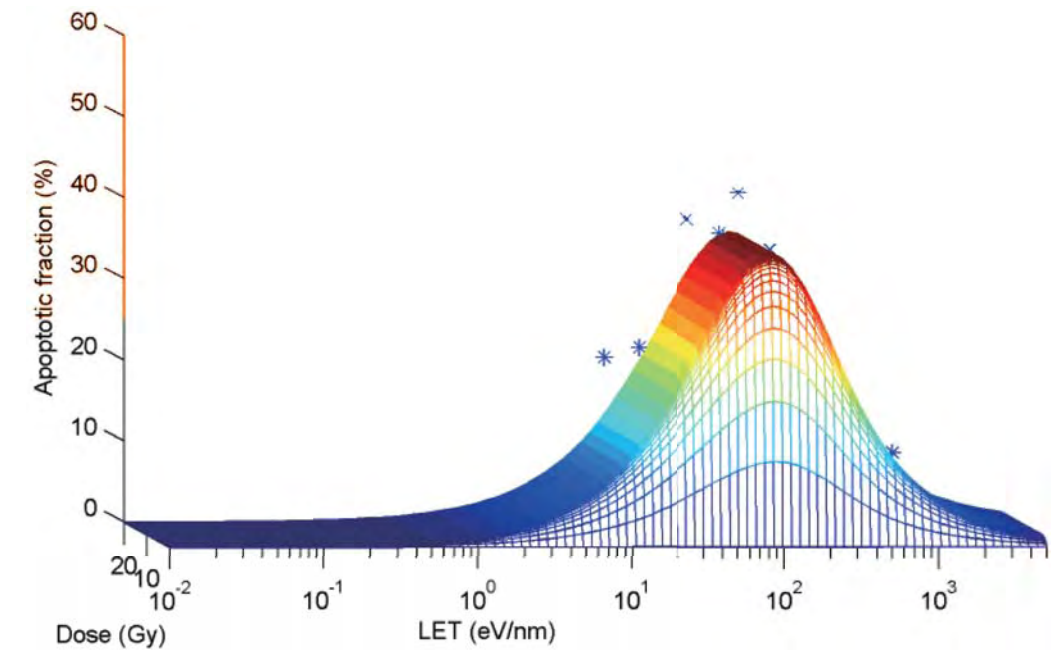


Fig.9: The dependency of the apoptotic fraction on dose and the LET of the radiation, for the human lymphoblast cell line GM14511 irradiated with carbon ions, modeled with Eq 16, with a weighted Gauss-Newton fitting to the data. The data points from Takakura et al. (2004) are also shown.

図9: 放射線量とLETに対するアポトーシス割合の依存性。ヒトリンパ芽球性細胞株GM14511に炭素イオンを照射し、式16を用いてモデル化し、データに対して重み付けを行ったガウス-ニュートンフィットを行ったもの。Takakura et al. (2004)より得たデータ点を共に示す。

4 Spatial distribution of LET and dose in ion beams

To estimate the spatial distribution of an apoptotic response for different ions, the broad beam dose and LET distributions over all penetration depths where used.

A refined version of the Monte Carlo code SHIELD-HIT (Gudowska et al. 2004), SHIELD-HIT(07) was used to calculate the fluence of primary ions and the associated fragments in water. In this version the absorbed dose and radiation quality distribution for different particle species' was evaluated. The production of fragments due to inelastic nuclear interactions was simulated using the Multi Stage Dynamical Nuclear models where all types of hadron-nuclear and nuclear-nuclear inelastic interactions are taken into account (Botvina et al. 1997). The transport of primary particles and fragments was simulated down to a cut-off energy of 25 keV/u, so particles of energies lower than 25 keV/u were not transported and did not contribute to the calculated fluencies. Multiple coulomb scattering and energy loss straggling were taken into account.

Calculations have been performed for a point mono directional and mono energetic ion beam incident perpendicularly at the centre of a cylindrical water phantom (R=10 cm, L=50 cm). The fluence, differential in energy, was scored separately in cylindrical rings of a thickness of 1 mm and up to a diameter of 20 cm. The energies of the projectiles were chosen to correspond to ranges in water of approximately 260 mm. The stopping powers in water of the primary particle and all fragments have been calculated using ICRU-49 and ICRU-73 data. The absorbed dose of the primary particles and the fragments can be determined by integrating the fluence differentiated in energy and the associated LET values according to Svensson & Brahme (1986):

$$D(z) = \int_{\Delta}^{\infty} \frac{L_{\Delta}(z, E)}{\rho(z)} \Phi_E(z) dE + \frac{S(\Delta)}{\rho} \Phi_E(\Delta, z) \Delta \quad (20)$$

Where $L_{\Delta}(E)$ is the energy dependent restricted linear total stopping power (ICRU-16&60) which only includes local energy transfers with less than the specified restriction energy Δ . For a cell nucleus of only 10 μm cross-section the track end term may, in the first approximation, be disregarded.

In accordance to Eq (19), the fluence average restricted LET is given by:

$$\overline{L_{\Delta}^{\Phi}(z)} = \frac{\int_{\Delta}^{\infty} L_{\Delta}(E) \Phi_E(z) dE}{\int_{\Delta}^{\infty} \Phi_E(z) dE} \quad (21)$$

which is equal to Eq (7) above.

4 イオンビーム内におけるLETと線量の空間分布

異なるイオン毎のアポトーシス応答について空間分布を見積もるため、ブロードビーム線量と全ての透過深度にわたる LET 分布を用いた。

モンテカルロコード SHIELD-HIT (Gudowska et al. 2004) の改良版である SHIELD-HIT(07) を用いて、水中での一次イオンのフルエンスとフラグメントを計算した。このバージョンでは、異なる粒子種ごとに吸収線量と放射線質分布を評価した。非弾性核相互作用に起因するフラグメントの生成のシミュレーションは、Multi Stage Dynamical Nuclear モデルを用いて行った。このモデルでは、全ての種類のハドロン-核ならびに核間の非弾性相互作用が考慮されている (Botvina et al. 1997)。一次粒子とフラグメントの輸送は、カットオフエネルギーの下限として 25 keV/u までシミュレーションを行ったので、25 keV/u 未満のエネルギーを有する粒子は輸送されず、計算されたフルエンスに寄与していない。複数のクーロン散乱とエネルギー損失ストラグリングは考慮した。

計算は点線源、単一方向ならびに単一エネルギー性イオンビーム入射について行った。これは円柱状の水モデル (R=10 cm, L=50 cm) の中心に対して垂直に入射された。フルエンスはエネルギー的に差分化されており、厚さ 1 mm、直径最大 20 cm の円柱状リング中で個別にスコア化された。入射粒子のエネルギーは、水中での飛程が約 260 mm となるように選択した。水中における一次粒子と全てのフラグメントの阻止能は、ICRU-49 および ICRU-73 データを用いて計算されている。一次粒子とフラグメントの吸収線量は、Svensson & Brahme (1986) に従って、エネルギーで差分化されたフルエンスと、関連する LET 値を積算することにより決定できる:

$$D(z) = \int_{\Delta}^{\infty} \frac{L_{\Delta}(z, E)}{\rho(z)} \Phi_E(z) dE + \frac{S(\Delta)}{\rho} \Phi_E(\Delta, z) \Delta \quad (20)$$

ここで $L_{\Delta}(E)$ はエネルギー依存性制限全線阻止能 (ICRU-16 & 60) であり、規定の制限エネルギー Δ 未満の局所エネルギー輸送のみを含む。わずか 10 μm の断面積を有する細胞核については、飛程の最終部分は第一近似においては無視しうる。

式 (19) に従って、フルエンス平均制限 LET は次式で与えられる:

$$\overline{L_{\Delta}^{\Phi}(z)} = \frac{\int_{\Delta}^{\infty} L_{\Delta}(E) \Phi_E(z) dE}{\int_{\Delta}^{\infty} \Phi_E(z) dE} \quad (21)$$

これは上述の式 (7) と等しい。

5 The spatial distribution of the apoptotic fraction

The analytical formulae to calculate the apoptotic fraction distribution were taken from eq (16) three ions where studied Lithium- (${}^7\text{Li}$), Boron- (${}^{10}\text{B}$) and Carbon- (${}^{12}\text{C}$) ions.

The specific dose and LET, for each depth z , radial position r and ion that contributed to the dose, where entered into the equation below;

$$\overline{A_{Fr}(r, z)} = \frac{\sum_{i=1}^n D_i(r, z) A_{\infty} \sigma_{\infty} D_{\Delta}(L) \left[1 - e^{-\frac{D_i(r, z)}{D_{\Delta}(L)}} \right] (1 - e^{-\lambda L_i(r, z)} (1 + \lambda L_i(r, z)) / \lambda L_i(r, z))}{\sum_{i=1}^n D_i(r, z)} \quad (22)$$

Where $L_i(r, z) = L_i(z)$

A weighted mean apoptotic fraction contribution for the primary ion particle and all associated fragments i , was then taken, as is seen in Figure 8. This gives us the mean apoptotic fraction, calculated for the depths z of 0-500 mm.

Results

1 The estimated apoptotic fraction for different ions.

1.1 Expected apoptosis with the boron data set is used

The constants from boron at high doses from Table 2 was used with Eq (21) to plot the expected spatial distribution. In Figure 10, 11 and 12 the expected spatial distribution of apoptosis is shown for three different ions ${}^{12}\text{C}$, ${}^{11}\text{B}$ and ${}^7\text{Li}$.

Figure 13-14 shows a comparison between the ions at two dose levels 0.2 Gy and 2 Gy at a depth of 50 mm. It can be seen that in comparison Li induces the most Bragg peak apoptosis of the ions but induces less apoptosis than the outer two at the plateau region.

In Figure 15 the peak to plateau ratio of the three ions for different doses were compared.

Of special note here is that lithium has better peak to plateau ratio for all doses and the ratio is better for low doses, for all three ions.

1.2 Expected apoptosis when the carbon data set is used

The constants from carbon at high doses from Table 2 was used with Eq (21) to plot the expected Longitudinal distribution. In Figure 16, 17 and 18 the expected Longitudinal distribution of apoptosis is shown for three different ions; ${}^{12}\text{C}$, ${}^{11}\text{B}$ and ${}^7\text{Li}$.

5 アポトーシス分画の空間分布

アポトーシスの割合の分布を計算するための分析式は式 (16) から取った。3種類のイオンについて調べた: それらはリチウム (${}^7\text{Li}$)、ホウ素 (${}^{10}\text{B}$) ならびに炭素 (${}^{12}\text{C}$) イオンである。固有線量と LET、それぞれの深度 z 、放射状位置 r 、線量に寄与するイオンを以下の等式に入力した:

ここで $L_i(r, z) = L_i(z)$ である。

次に、重み付けされた平均アポトーシス割合の寄与を、一次イオン粒子と全ての関連フラグメント i について取得した (図 8 参照)。これによって平均アポトーシス割合が得られ、深度 z は 0-500 mm であると計算された。

結果

1 異なるイオンによるアポトーシス分画の見積もり

1.1 ホウ素データセット使用時の予想アポトーシス

表 2 をもとにした高線量ホウ素より得た定数を式 (21) に適用して、予想空間分布をプロットした。図 10、11、12 において、3種類の異なるイオン ${}^{12}\text{C}$ 、 ${}^{11}\text{B}$ および ${}^7\text{Li}$ についてのアポトーシスの予想空間分布を示す。

図 13 - 14 に示すのは、50 mm の深さで 0.2 Gy と 2 Gy の 2種類の用量条件下でイオンを比較した結果である。比較すると Li が最大の Bragg ピークアポトーシスを誘導するが、プラトー領域では他の 2種類と比較してアポトーシス誘導量は少ない。

図 15 では、3種類のイオンの異なる線量ごとのピーク対プラトー比を比較した。

特記すべき点として、リチウムはすべての線量についてピーク対プラトー比が優れており、3種類のイオンすべてについて、低線量でこの比率は改善していた。

1.2 炭素データセットを用いた場合の予想アポトーシス

表 2 より得られた高線量条件下の炭素由来定数を式 (21) に適用し、縦方向の予想分布をプロットした。図 16、17 および 18 に縦方向のアポトーシス予想分布を、3種類の異なるイオン (${}^{12}\text{C}$ 、 ${}^{11}\text{B}$ および ${}^7\text{Li}$) ごとに示した。

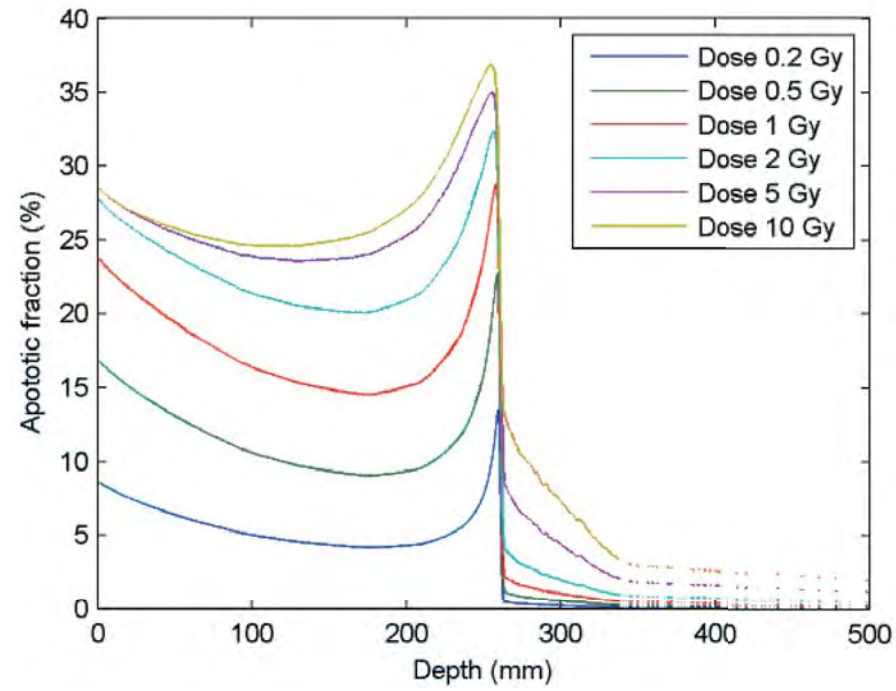


Fig.10: Longitudinal distribution of radiation-induced apoptosis 72 h after irradiation with ^{12}C ions. Calculations are based on irradiation of the human melanoma AA cell line with dose and LET distributions for water. The doses stated in the figure are for a depth of 50 mm.

図10: ^{12}C イオンによる照射72時間後の放射線誘導性アポトーシスの縦方向分布。ヒトメラノーマAA細胞株に対する照射をもとに、水に対する線量とLET分布を用いて計算した。図中に示す線量は50 mmの深さに対するものである。

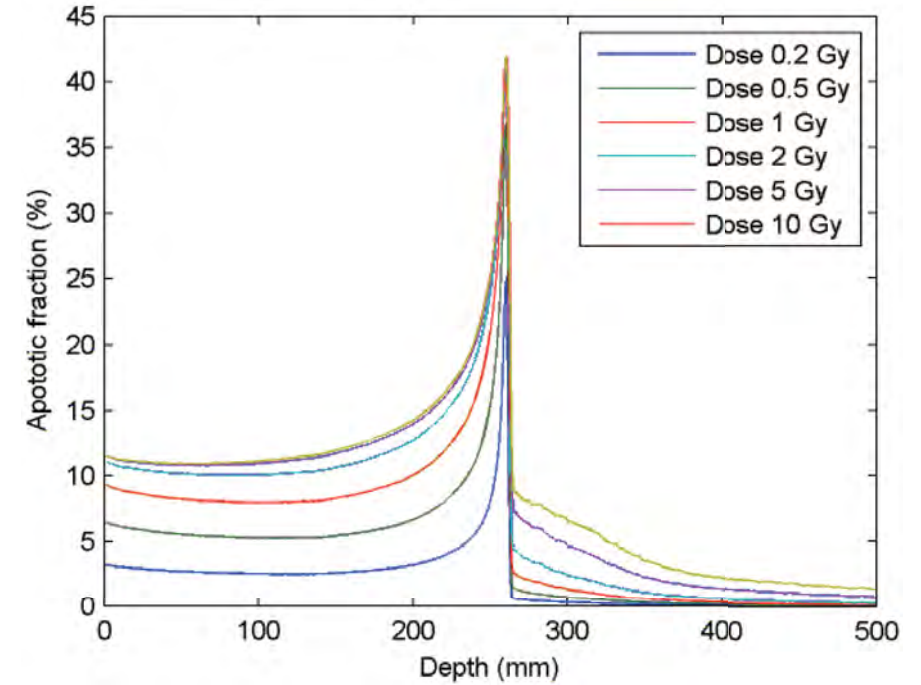


Fig.12: Longitudinal distribution of radiation-induced apoptosis 72 h after irradiation with ^7Li ions. Calculations are based on irradiation of the human melanoma AA cell line with dose and LET distributions for water. The doses stated in the figure are for a depth of 50 mm.

図12: ^7Li イオンによる照射72時間後の放射線誘導性アポトーシスの縦方向分布。ヒトメラノーマAA細胞株に対する照射をもとに、水に対する線量とLET分布を用いて計算した。図中に示す線量は50 mmの深さに対するものである。

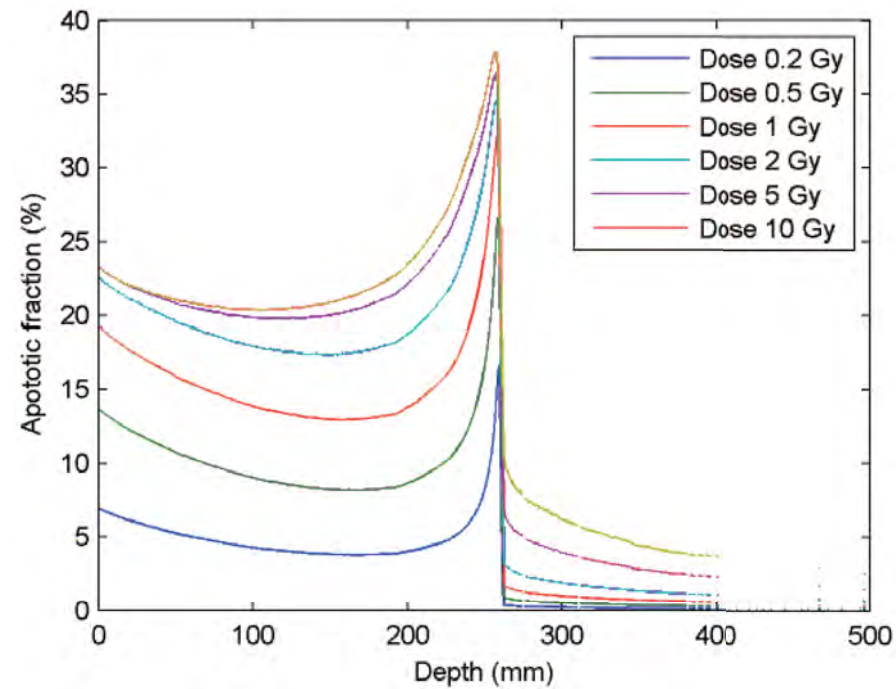


Fig.11: Longitudinal distribution of radiation-induced apoptosis 72 h after irradiation with ^{11}B ions. Calculations are based on irradiation of the human melanoma AA cell line with dose and LET distributions for water. The doses stated in the figure are for a depth of 50 mm. This case is expected to be the most accurate since the apoptotic data were obtained for boron ions.

図11: ^{11}B イオンによる照射72時間後の放射線誘導性アポトーシスの縦方向分布。ヒトメラノーマAA細胞株に対する照射をもとに、水に対する線量とLET分布を用いて計算した。図中に示す線量は50 mmの深さに対するものである。このアポトーシスデータはホウ素イオンに対して得られたものであることから、この事例は最も精確であると予想される。

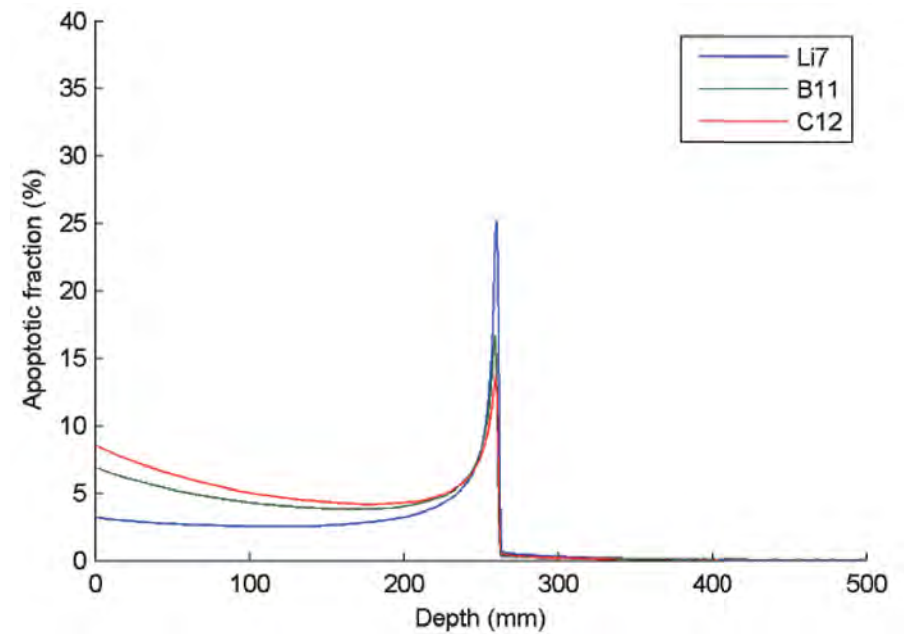


Fig.13: Longitudinal distribution of radiation-induced apoptosis 72 h after irradiation, made with a dose of 0.2 Gy at 50 mm with three different ions; ^{12}C , ^{11}B and ^7Li .

図13: 3種類の異なるイオン (^{12}C , ^{11}B および ^7Li) により、線量0.2 Gyで50 mm条件下で実施した照射72時間後における放射線誘導性アポトーシスの縦方向分布。

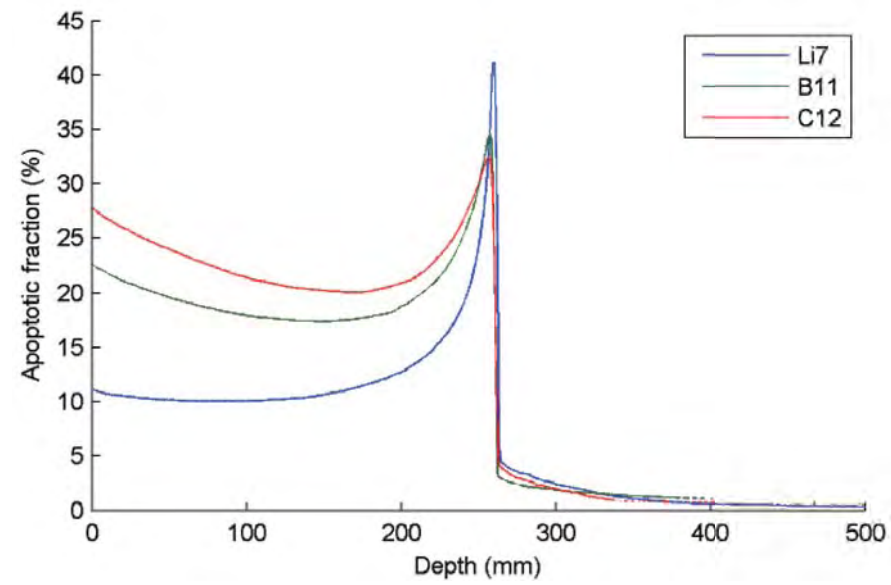


Fig.14: Longitudinal distribution of radiation-induced apoptosis 72 h after irradiation, made with a dose of 2 Gy at 50 mm with three different ions; ^{12}C , ^{11}B and ^7Li .

図14: 3種類の異なるイオン (^{12}C , ^{11}B および ^7Li) により、線量2 Gyで50 mm条件下で実施した照射72時間後における放射線誘導性アポトーシスの縦方向分布。

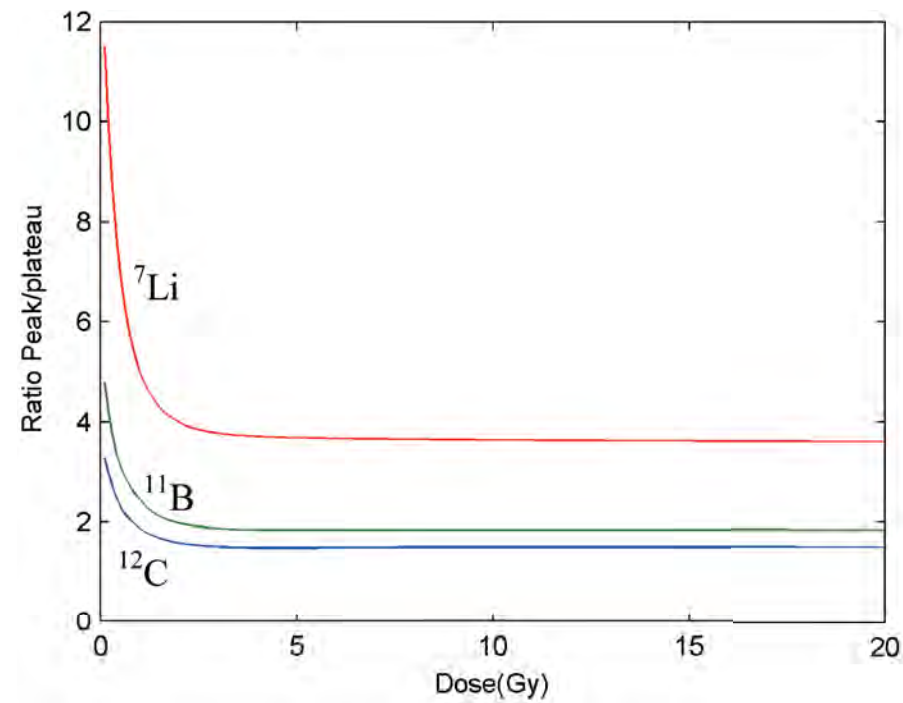


Fig.15: Peak to plateau ratio versus dose for ^7Li , ^{11}B and ^{12}C . The value for plateau apoptosis is taken at 130 mm and the peak apoptosis value is taken at 260 mm.

図15: ピーク対プラトー比と ^7Li , ^{11}B および ^{12}C こととの線量との比較。プラトーアポトーシス値は130 mmで取得し、ピークアポトーシス値は260 mmで取得した。

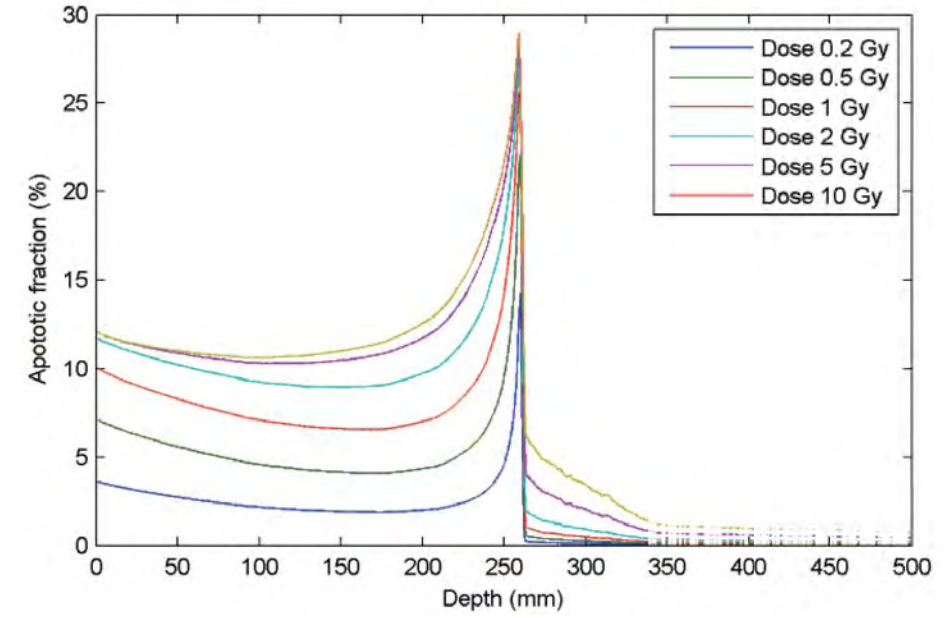


Fig.16: Longitudinal distribution of radiation-induced apoptosis with ^{12}C ions. Calculations are based on irradiation of the human lymphoblast cell line GM14511 with dose and LET distributions for water. The doses stated in the figure are for a depth of 50 mm. This case is expected to be the most accurate since the apoptotic data were obtained for carbon ions.

図16: ^{12}C イオンを用いた放射線誘導性アポトーシスの縦方向分布。水に関する線量とLET分布を用いて、ヒトリンパ芽球性細胞株GM14511に対する放射を元に計算した。図中で表記した線量は深さ50 mmに相当する値である。このアポトーシスデータは炭素イオンに対して得られたものであることから、この事例は最も精確であると予想される。

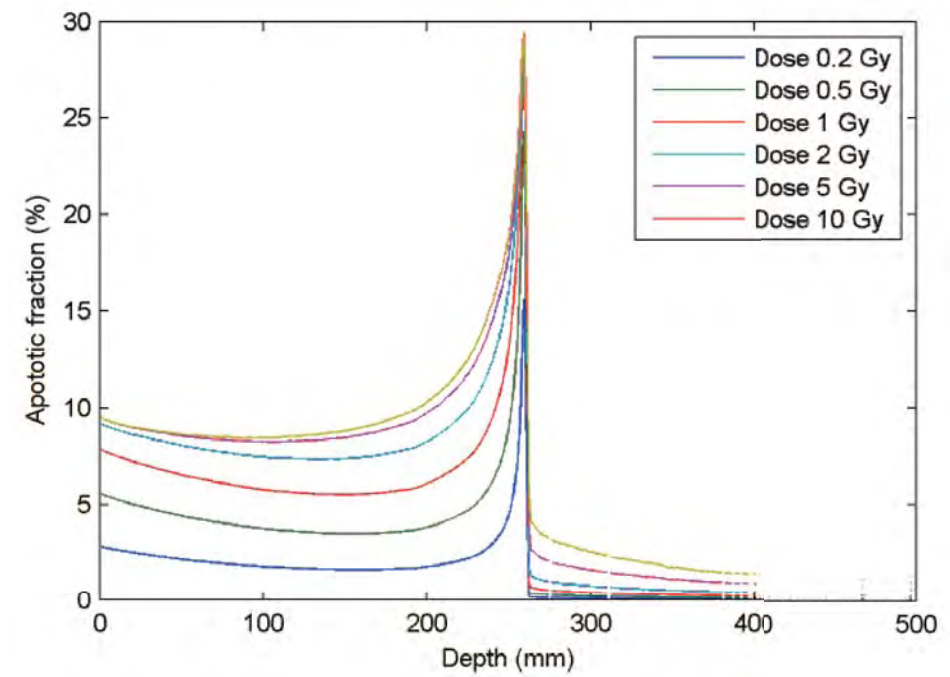


Fig.17: Longitudinal distribution of radiation-induced apoptosis with ^{11}B ions. Calculations are based on irradiation of the human lymphoblast cell line GM14511 with dose and LET distributions for water. The doses stated in the figure are for a depth of 50 mm.

図17: ^{11}B イオンを用いた放射線誘導性アポトーシスの縦方向分布。水に関する線量とLET分布を用いて、ヒトリンパ芽球性細胞株GM14511に対する放射を元に計算した。図中で表記した線量は深さ50 mmに相当する値である。

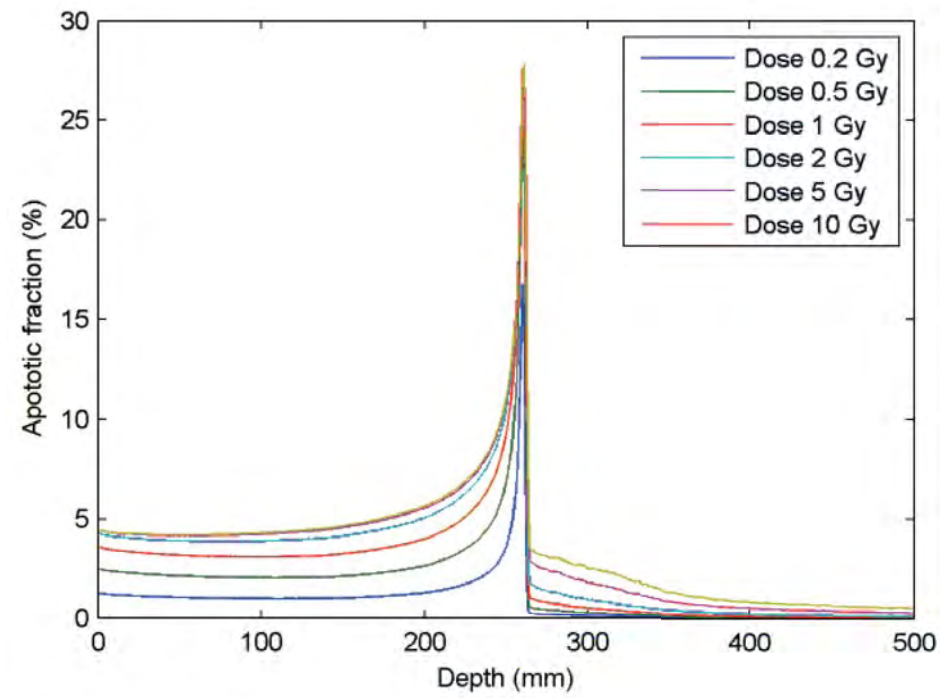


Fig.18: Longitudinal distribution of radiation-induced apoptosis with ^7Li ions. Calculations are based on irradiation of the human lymphoblast cell line GM14511 with dose and LET distributions for water. The doses stated in the figure are for a depth of 50 mm.

図18: ^7Li イオンを用いた放射線誘導性アポトーシスの縦方向分布。水に関する線量とLET分布を用いて、ヒトリンパ芽球性細胞株GM14511に対する放射を元に計算した。図中で表記した線量は深さ50 mmに相当する値である。

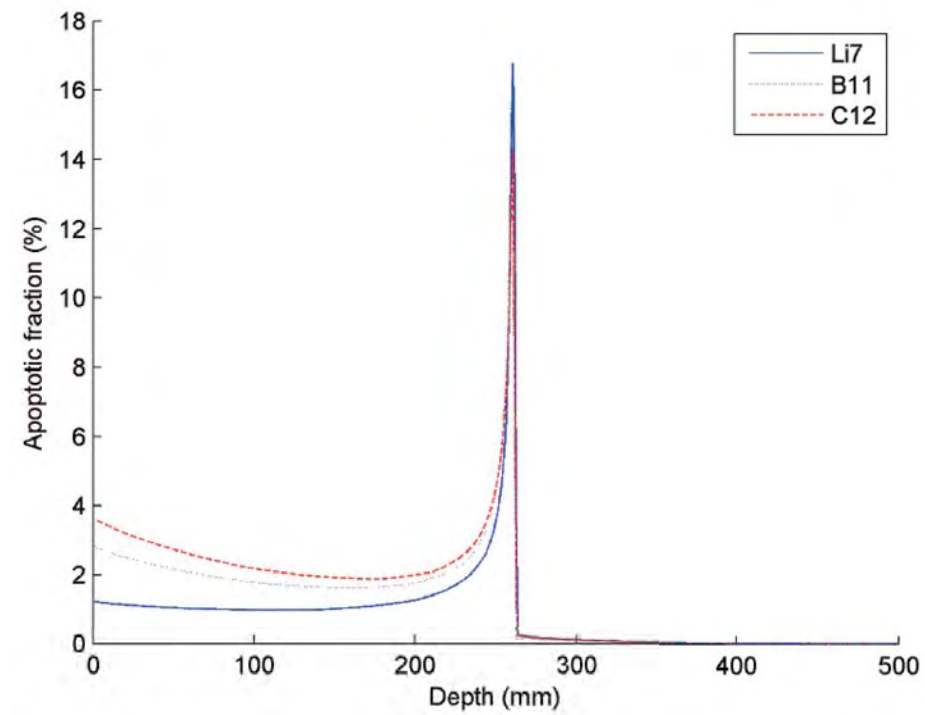


Fig.19: Longitudinal distribution of radiation-induced apoptosis made with dose a dose of 0.2 Gy at 50 mm with three different ions; ^{12}C , ^{11}B and ^7Li .

図19: 3種類の異なるイオン (^{12}C , ^{11}B および ^7Li)を用いて、50mm条件下、線量0.2 Gyの線量条件下で実施した放射線誘導性アポトーシスの縦方向分布。

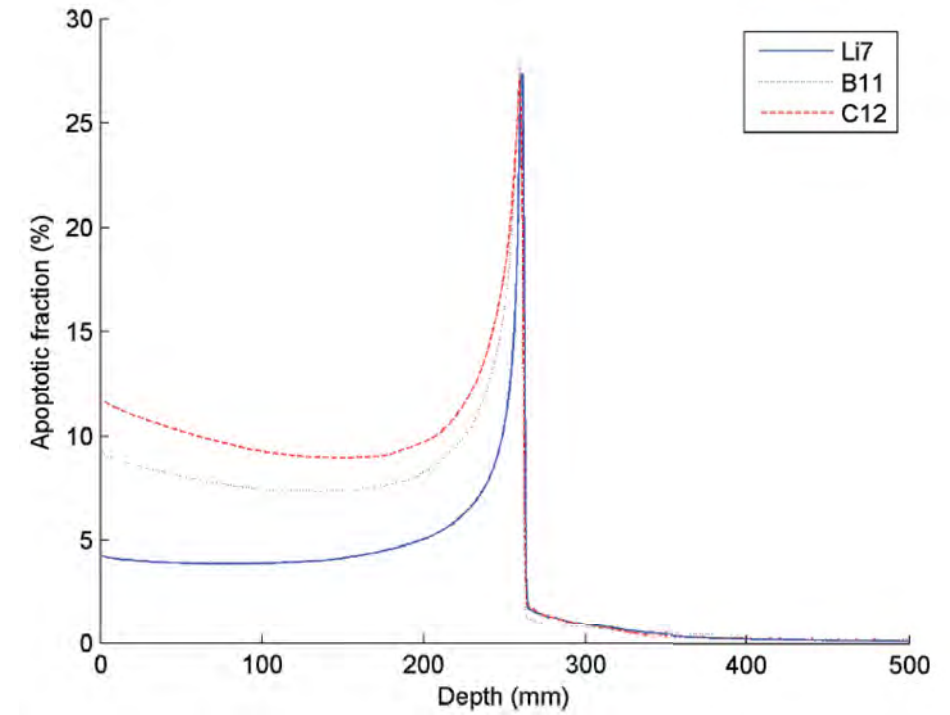


Fig.20: Longitudinal distribution of radiation-induced apoptosis made with dose a dose of 2 Gy at 50 mm with three different ions; ^{12}C , ^{11}B and ^7Li .

図20: 3種類の異なるイオン (^{12}C , ^{11}B および ^7Li)を用いて、50mm条件下、線量2 Gyの線量条件下で実施した放射線誘導性アポトーシスの縦方向分布。

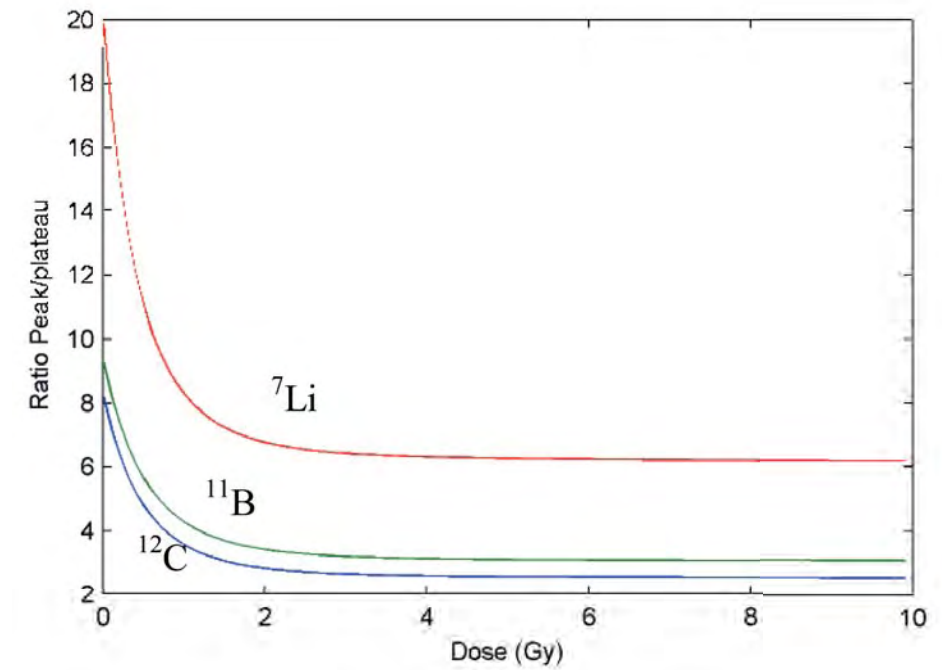


Fig.21: Peak to plateau ratio versus dose for ^7Li , ^{11}B and ^{12}C . The value for plateau apoptosis is taken at 130 mm and the peak apoptosis value is taken at 260 mm.

図21: ^7Li 、 ^{11}B および ^{12}C に対するピーク対プレートー比。プレートーアポトーシスの値は130mm条件下で取得し、ピークアポトーシス値は260mm条件下で取得した。

Discussion and Conclusions

Due to their high local ionization density light ions induce significant amounts of apoptosis especially in their Bragg peak. The highest Bragg peak apoptotic fraction seems to be induced by Li to Be ions, and of the three ions studied Li have the best apoptotic peak to plateau ratio. The reason for this is that Li combines high enough LET in the Bragg peak, with more particle tracks per unit dose compared to the other ions. The fewer and mainly low LET secondary fragments produced by Li is also a key factor. The high peak to plateau ratio is due to that Li has a very low LET in the plateau region and thus compared to the other ions does not induce as severe DNA damage and therefore less apoptosis there. This suggests that the slightly heavier beryllium ions could also be a good candidate for high apoptosis induction.

There is a common trend for all ions that the peak to plateau ratio is better at low doses than higher doses. This is partially due to the fact that, the apoptosis in the Bragg peak reaches saturation at lower doses, than in the lower LET of the plateau region. This implies that fractionation could be a good way to increase the peak to plateau ratio and by that kill relatively more tumor cells through apoptosis. However, since for example the most apoptotic prone cells may have already died in the first fraction, leaving more apoptotic resistant cells, leading to a lower apoptotic fraction for higher dose fractions.

The dose dependence of apoptosis in the present study was based on experimental data, chosen to asymptotically reach a constant maximum apoptotic level for high doses. In other studies different approaches as a linear dependency, was seen in the data by Yamakawa et al (2008), or a slight decline of apoptosis at very high dose levels, as suggested by Meijer et al. (2005). This depends on the amount of cell kill through non apoptotic pathways that are obtained. If this is low ion saturation may set in at much higher doses.

Apoptosis is also a very cell line dependant process which must be kept in mind when viewing the results, although they hopefully give a good indication of what the spatial distribution of apoptosis might look like. What has not been studied here in great detail is the time dependence of apoptosis. The apoptotic fraction is a time dependant process and good universal data are not available, due to the uncertainties in the measurements and if some apoptotic cells have been phagocytosed. We have generally studied the case at late time points when most apoptotic induction is finished. There is also the uncertainty that the surviving population of cells, which

考察と結論

軽イオンは局所イオン化密度が高いため、特に Bragg ピークにおいて相当量のアポトーシスを誘導する。最大の Bragg ピークアポトーシス分画は、Li から Be イオンにおいて誘導され、研究対象とした3種類のイオンの中で Li がアポトーシスに対する最良のピーク対プラトー比を有していた。その理由は、他のイオン線に比べて Li が、Bragg ピークでの十分高い LET を単位線量あたりでより多くの粒子軌跡と組み合わせているためである。Li により生じる LET 二次フラグメントが比較的少なく、主に低いことも重要な因子である。この高いピーク対プラトー比が生じる原因は、プラトー領域において Li が非常に低い LET を有しており、そのため他のイオンと比較して重篤な DNA 傷害を誘導せず、従ってそこで誘導されるアポトーシスも減少することによる。ここから、やや重いベリリウムイオンも効率的にアポトーシスを誘導するための良い候補物質になりうると考えられる。

一般的には全てのイオンについて、ピーク対プラトー比は比較的高線量よりも低線量条件において改善する傾向がある。これは特に、プラトー領域での比較的低 LET 条件下と比較して、Bragg ピークでのアポトーシスは比較的低線量で飽和に達するという事実によるものである。これによって、分割照射はピーク対プラトー比を増加させる良い方法になりうるし、それによってアポトーシスを介してより多くの腫瘍細胞を死滅させることが出来ると考えられる。しかしたとえば最もアポトーシスを生じやすい細胞は分割照射の一回目での照射で死滅してしまっており、その結果アポトーシス抵抗性の細胞が残され、二回目からの小線量づつの分割照射で総線量が多くなってもアポトーシス細胞の割合が低下するという可能性もある。今回の研究におけるアポトーシスの線量依存性は、実験データに基づいており、高線量を用いて一定の最大アポトーシスレベルに漸的に到達するよう選択されている。他の研究を見ると、Yamakawa ら (2008) のデータでは線形依存性とは異なるアプローチが観察され、また Meijer ら (2005) によれば非常に高線量条件下ではアポトーシスがわずかに減少することが示唆されている。これは非アポトーシス経路を介した細胞致死の達成量に依存している。これが低いとすれば、イオン飽和度が非常に高い線量に設定されているのかもしれない。

アポトーシスは非常に細胞株依存性の高いプロセスでもあり、結果を見るときにこのことを意識しなければならない。それにもかかわらずこの結果からアポトーシスの空間分布がどのように見えるかの良い指標が得られることは有望である。今回の研究では、アポトーシスの時間依存性について詳細に調べられているわけではない。アポトーシスは時間依存的プロセスであり、信頼性と統一性のあるデータが得られていないが、これは測定方法の不確定性と一部のアポトーシス細胞が貪食作用を受けているためにアポトーシスとして認知されない可能性もあることが理由である。ここでは全般的に晩期、すなわち殆どのアポトーシス誘導が終了している時点で事例を調べている。生存してい

keeps replicating, is diluting the apoptotic fraction over time. In future studies a non time dependant apoptotic fraction, taken for example from the integral number of cells that has died due to apoptosis because of the radiation after a long time, would be preferable to use. The experiments used in this thesis were also carried out in vitro and the results may change in vivo. A study of apoptosis induction with light ions in vivo would be very interesting and with the advances in the in vivo apoptosis imaging (Kartachova et al. 2006, Blankenberg 2008, Verheij 2008) this could be done.

There is a particle dependence of apoptosis, as can be seen in Figure 6. This indicates that there might be an optimum particle species for inducing apoptosis. To establish this more exact experimental data are needed.

With new methods, the combinations between radiotherapy and apoptosis enhancing chemotherapy such as perfosine (Vink et al. 2006), the apoptosis induction in the tumor could be further increased. Most of these studies have been made with photons and it would be interesting to see what effects such drugs combined with high LET radiation could have, since high LET radiation induce a higher degree of apoptosis than photons. By maximizing the apoptotic cell kill and senescence, the inflammatory response linked to necrotic cell death in the tumor region can be reduced.

To get the best ratio between the tumor to healthy tissue apoptotic cell kill, this paper suggests the use of lower LET Li, Be and B ions for radiation therapy, which may have an advantage over carbon ions. Definitive conclusions can only be drawn when more extensive data for apoptosis with different ions and cell lines have been collected to allow more accurate comparison than possible with existing data sets. However, some general conclusions can be drawn already now. For example many small dose fractions be a way to improve the apoptotic peak to plateau ratio to avoid saturation of the apoptotic response in the plateau region. More clinically interesting would be to aim at a higher fluence and lower mean LET in the entire tumor region ($\bar{L}_D \approx 20-30 \text{ eV/nm}$) to increase apoptosis and make the biological effectiveness more uniform also on a micro and nano dosimetric level. This is obtained by parallel opposed ion beams where the radiation quality gradients tend to compensate each other. When this is not possible, it may be advantages to combine two ions through the same beam portal, such as lithium and carbon, and to increase the lithium fraction at the distal tumor side and increase the carbon fraction on the anterior tumor side, to make the absorbed dose and radiation quality more

る細胞集団は細胞分裂を続けているので、照射後長時間にわたる観察ではアポトーシス細胞が希釈されてしまうという曖昧さも存在する。今後の研究では、例えば照射後長時間にわたってアポトーシスにより死滅した累積細胞数を求めることによって、非時間依存性アポトーシスのデータを用いることが望ましいであろう。またこの論文で用いた実験は in vitro (試験管内) で実施されたものであり、in vivo (生体内) では異なる結果が得られる可能性がある。軽イオンを用いた in vivo でのアポトーシス誘導に関する研究は非常に興味深いものになるだろうし、in vivo アポトーシス画像化の進展 (Kartachova ら 2006, Blankenberg 2008, Verheij 2008) に伴いこれは実施可能となるだろう。

図6に見られるように、アポトーシスには粒子線依存性がある。すなわち、アポトーシスを誘導するために最適な粒子種が存在するであろうことが示唆される。この事実を確立するためにはさらに詳細な実験データが必要である。

新しい方法、すなわち perfosine (Vink SR, 2006) 等のアポトーシスを促進する化学療法と放射線療法を組み合わせることによって、腫瘍中でのアポトーシス誘導をさらに増加させることが可能であろう。これらの実験のほとんどは光子を用いて行われており、そのような薬剤を高 LET 放射線と組み合わせた場合に生じる効果を調べることは興味深い。なぜなら、高 LET 放射線は光子よりも効果的にアポトーシスを誘導されるからである。アポトーシスによる細胞死と細胞老化を最大化することにより、腫瘍領域における壊死による細胞死に関連して生じる炎症性応答を減らすことが可能となる。

アポトーシスによる細胞死について、腫瘍組織と正常組織間での最良の比率を得るため、本稿では低 LET の Li, Be および B イオンを用いて放射線治療を行うことを提案したが、これは炭素イオンを用いる場合より有利となりうる。種々のイオン線と細胞株を用いた場合のアポトーシスについてさらに広範なデータが得られ、それによって既存のデータセットを用いた場合よりもさらに精密な比較が可能となった時に、初めて決定的な結論が得られることだろう。しかし現時点でも一般的な結論が若干ではあるが導き出される。例えば、小規模の線量分画を用いることで、アポトーシスのピーク対プラトー比を改善し、プラトー領域でのアポトーシス性応答の飽和を避けることができるだろう。臨床的にみてさらに興味深いのは、腫瘍領域全体においてフルエンスを増加させ、平均 LET を減少させる条件下で ($\bar{L}_D \approx 20-30 \text{ eV/nm}$)、アポトーシスを増加させ、マイクロおよびナノレベルの線量レベルにおいても生物学的効果をさらに均一化するということである。これは並行した対向イオンビームを用いて、放射線品質の勾配が相互補完するようにすれば実現できる。これが不可能である場合は、同一のビームポータルを介して、リチウムと炭素などといった2種類のイオンを組み合わせ、腫瘍の遠位端でリチウム分画を増加させ、腫瘍の前方部分で炭素分画を増加させることによって、吸収線量と放射線の線質が腫瘍容積中でより均

evenly distributed in the tumor volume. With biologically optimized radiation therapy planning, it would then even be possible to initially increase the dose and high LET dose fraction in the hypoxic core of the tumor, that in principle can be located any where in the tumor volume.

Acknowledgments

Valuable discussion with Drs Anneli Meijer and Johanna Kempe who also calculated the dose and LET distributions are greatly acknowledged

References

Aoki M, Furusawa Y, Yamada T. "LET dependency of heavy-ion induced apoptosis in V79 cells." *Journal of Radiation Research Jun;41(2)*, 2000: 163-175.

Blankenberg, FG. "In vivo detection of apoptosis." *Journal of Nuclear Medicine* 49 (2008): 81-95.

Bock, E. 8 16, 2007. <http://www.plab.ku.dk/bock/index.htm> (accessed May 8, 2008).

Botvina AS, Dementyev AV, Smirnova ON, Sobolevsky NM, Toneev VD. "MSDM- Multi Stage Dynamical Model." Edited by Menzel, H G, and Goodhead, D T O'Neill P. *Microdosimetry: an Interdisciplinary Approach*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1997. 307-312.

Brahme, A, Rydberg B, Blomquist, P. "Dual spatially correlated nucleosomal double strand breaks in cell inactivation." Edited by Menzel, H G, and Goodhead, D T O'Neill P. *Microdosimetry: an Interdisciplinary Approach*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1997. 125-128.

Gudowska I, Sobolevsky N, Andreo P, Belkic D, Brahme A. "Ion beam transport in tissue-like media using the Monte Carlo code SHIELD-HIT." *Phys. Med. Biol.*, 2004: 1933-1958.

Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. "p53 mutations in human cancers." *Science* 253 (Jul 1991): 49-53.

ICRU. *Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation*. ICRU REPORT 60, Bethesda, Maryland: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1998.

ICRU. *Stopping of ions Heavier Than Helium*. ICRU REPORT 73, OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2005.

ICRU. *Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha particles*. Technical Report 49, MD: Bethesda, 1993.

Kartachova MS, Valdés Olmos RA, Haas RL, Hoebbers FJ, van den Brekel MW, van Zandwijk N, Herk M, Verheij M. "Mapping of treatment-induced apoptosis in normal structures: 99mTc-Hynic-rh-annexin V SPECT and CT image fusion." *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Apr 2006:893-899.

Kellerer AM, Rossi HH. "The theory of dual radiation action." *Current topics in Rad. Res.* 8 (1974).

Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. "Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy." *Cancer Apr 15 Vol 73(8)*, 1994: 2013-2026.

Kraft G, Kraft-Weyrather W. "Inactivation, chromosome aberrations and strand break induction as function of radiation quality." *Third Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine*. Darmstadt, 1987. 13-15.

一に分布するようにすることが有利となるだろう。生物学的に最適化された放射線療法計画を用いれば、最初に腫瘍の低酸素部位（これは基本的には腫瘍容積のどこにでも存在しうる）における線量と高LET線量分画を増加させることすら可能となるだろう。

謝辞

有用な考察をいただき、また線量およびLET分布を計算していただいたAnneli Meijer および Johanna Kempe の両博士に心より感謝します。(訳: 松藤 成弘、伴 貞幸)

Meijer A.E., Edgren MR, Kim W-C and Brahme A. "Apoptotic cell death and cell cycle accumulation in p53 mutated small cell lung cancer cells irradiated with boron and nitrogen ions." Manuscript.

Meijer AE, Kronqvist US, Lewensohn R, Harms-Ringdahl M. "RBE for the induction of apoptosis in human peripheral lymphocytes exposed in vitro to high-LET radiation generated by accelerated nitrogen ions." *International Journal of Radiation Biology*. Feb Vol 73(2), 1998: 169-177.

Meijer AE., Jernberg AE, Heiden T, Sternerlöw B, Persson LM, Tilly N, Lind BK, Edgren MR. "Dose and time dependent apoptotic response in a human melanoma cell line exposed to accelerated boron ions at four different LET." *International Journal of Radiation Biology Vol 81*, 2005: 261-272.

Nakamura, Yusuke. "Isolation of p53-target genes and their functional analysis." *Cancer Sci* 95 (2004): 7-11.

Sasaki H, Yatagai F, Kanai T, Furusawa Y, Hanaoka F, Zhu WG, Mehnati P. "Dependence of induction of interphase death of Chinese hamster ovary cells exposed to accelerated heavy ions on linear energy transfer." *Radiation Research Nov;148(5)*, 1997:449-454.

Svensson H, Ringborg U, Näslund I, Brahme A. "Development of light ion therapy at the Karolinska Hospital and Institute." *Radiotherapy and Oncology* 73 (2004):Suppl 2:206-210.

Takakura K, Takahashi M, Aoki M, Furusawa Y. Mechanism of Apoptosis Induction in Cultured Cells Irradiated with High LET Heavy-Ion Radiation. 2003 Annual Report, National Institute of Radiological Sciences, Chiba 263-8555, JAPAN: NIRS-HIMAC, 2004.

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). *Radiotherapy for Cancer*. Systematic literature review, The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2003.

Verheij, M. "Clinical biomarkers and imaging for radiotherapy-induced cell death." *Cancer and metastasis reviews* 27, no. 3 (2008):471-480.

Vink SR, Lagerwerf S, Mesman E, Schellens JH, Begg AC, van Blitterswijk WJ, Verheij M. "Radiosensitization of squamous cell carcinoma by the alkylphospholipid perifosine in cell culture and xenografts." *Clinical cancer research* 12, no. 5 (Mar 2006):1615-1622.

Yamakawa N, Takahashi A, Mori E, Imai Y, Furusawa Y, Ohnishi K, Kirita T, Ohnishi T. "High LET radiation enhances apoptosis in mutated p53 cancer cells through Caspase-9 activation." *Cancer Sci* 7, no. 99 (2008): 1455-1460.

Commentary

解説

Hirohiko Tsujii
Executive Director and Director of International Open Laboratory
Sadayuki Ban
Head, Planning Office, International Open Laboratory
Head, Planning and Promotion Office,
Research Center for Charged Particle Therapy

理事・国際オープンラボラトリーディレクター 辻井 博彦
国際オープンラボラトリー運営室長・
重粒子医学センター運営企画室長 伴 貞幸



辻井 博彦 (Hirohiko Tsujii)

伴 貞幸 (Sadayuki Ban)

Since the International Open Laboratory (hereinafter referred to as International Lab) was established on November 1st of last year, four International Lab Workshops have been held in only 4 months on the occasion of Distinguished Foreign Scientists of three Research Units (Particle Therapy Model Research Unit, Particle Radiation Molecular Biology Unit and Space Radiation Research Unit) of International Lab visiting NIRS. One of the purposes was to announce the aim and policy of each Unit as early as possible.

Of the four Workshops, the details of the 1st Workshop (planned by Particle Therapy Model Research Unit) were published in 'Radiological Sciences, February Special Issue 2009'. As sequel, the details of the 4th Workshop (again planned by Particle Therapy Model Research Unit) were carried in this Special Issue. We are pleased that both Special Issues provided readers with a thorough understanding of the aim and policy of this Unit.

The 4th Workshop was held in the morning of April 15th. Although it was only a half-day Workshop, 7 speakers presented impressive lectures accompanied by keen and productive discussions.

At the beginning, on behalf of the Unit, Dr. Naruhiro Matsufuji introduced the Unit's purpose and research policy. This Unit consists of two groups: the Biology Group that aims to establish new biological endpoints indicating and/or confirming the biological effect of various types of accelerated ions including the carbon ion beam, and in particular, evaluating the clinical-radiation effect; and the Physics Group that evaluates microscopic dose distribution and exact dosimetry of beams in tumor and surrounding tissues. The final goal of this Unit is to establish an 'Optimized Radiation Therapy' with the goal of further optimization of particle beam radiation therapy under the cooperation of the two groups.

In order to establish 'Optimized Radiation Therapy', the effective combination of diagnostic

昨年11月1日に国際オープンラボラトリー（以下、国際ラボ）が開設されてからわずか4カ月の間に4回の国際ラボ・ワークショップを開催しました。その目的の一つは、国際ラボの三つの研究ユニット（粒子線治療モデル研究ユニット、粒子線分子生物学研究ユニット、宇宙放射線研究ユニット）の著名外国人研究者が来所された機会に、各ユニットが何を目標しているのかを出来るだけ早い時期に公にすることにありました。

4回のワークショップのうち、第1回ワークショップ（企画：粒子線治療モデル研究ユニット）の詳細を「放射線科学2009年2月特集号」に掲載しました。その続編として、今回の第4回ワークショップ（企画：粒子線治療モデル研究ユニット）の詳細を本特集号に掲載して、皆様にお届けします。両特集号から、粒子線治療モデル研究ユニットが目指す研究の目的と方針をご理解いただけると幸いです。

第4回ワークショップは4月15日午前に開催されました。半日だけのワークショップでしたが、7人の演者による素晴らしい発表があり、活発な討論がなされました。

最初にユニットを代表して、松藤成弘博士から粒子線治療モデル研究ユニットの紹介と目的および研究方針が示されました。本ユニットには、炭素線をはじめとする種々の加速イオン線の生物学的効果を確立し、特に治療効果を評価するための新たな生物学的指標を確立することを目的として研究を進めている生物グループと、腫瘍とその周辺組織におけるビーム放射線の微視的な分布と詳細な線量評価を行う物理グループがあります。両グループが協力し合い、粒子線治療の更なる最適化を目指した「適応放射線療法」を確立することが本ユニットの最終ゴールです。

「適応放射線療法」を確立するためには、オンライン化されたPET/CT等の診断技術と重粒子線治療をうまく組み合

technologies such as On-Line PET/CT and Heavy Particle Therapy is also an important research theme. For this purpose, it is essential to develop and broaden research cooperation with the Molecular Imaging Center (MIC). On this occasion, we requested Dr. Naoko Inadama, a staff member of MIC and a member of the Unit, to present some details of the development of the “X’tal cube (crystal cube)”, expected to be the next-generation PET detector. In the previous PET detector, long scintillation crystals were laid side by side like doughnuts, meaning that “degradation of spatial resolution” might occur in the detection of gamma rays incoming from an oblique direction. Then, Dr. Inadama and her colleagues vertically piled up 6 layers of “cubic detector (X’tal cube)”, combining the photo-detector and the reflector, and laid them like doughnuts. Use of the X’tal cube significantly decreased the degradation of spatial resolution and improved the resolution. X’tal cube was developed by NIRS, Chiba University, Tokyo University and Hamamatsu Photonics K.K., and this represents, we are pleased to say, one of the most successful examples of cooperative research between academia and industry.

Dr. Anders Brahme, who has been appointed as Distinguished Foreign Scientist of the Particle Therapy Model Research Unit, proposed the Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for strengthening or weakening radiation according to the morphology of tumor by computer-assisted reforming of the shape of the multi-leaf collimator during radiation exposure. IMRT has now come to be used all over the world. In IMRT, exposure planning is determined in advance, and a dose distribution diagram is calculated in order to validate whether the radiation method meets the clinical necessity. Meanwhile, the method for designing the dose distribution diagram for tumor tissue in advance, following the planning of the irradiation method so as to meet the dose distribution diagram, is called Inverse Planning. Dr. Johanna Kempe reported that it is necessary to precisely integrate the absorption dose in the tumor tissue, as well as the position and characteristics of the tumor tissue in conducting biologically optimized radiation therapy, and that it is essential to promptly obtain the radiation dose and distribution of the biological effect in order to perform Inverse Planning, for which the recently developed Analytical Transportation Theory is useful. Dr. Kempe will join the Unit as an Invited Scientist from July and as Appointed Scientist from October of this year and be involved in the development of Inverse Planning with Dr. Matsufuji and his colleagues.

Dr. Annelie Meijer proposed the necessity of evaluating the therapy result of accelerated ions by

せることも重要なテーマとなります。そのためには、分子イメージングセンターとの研究協力を発展拡大することが必須となっています。今回は、ユニットの構成員でもある稲玉直子博士から次世代PET検出器として期待される「X’tal cube (クリスタル・キューブ)」の開発状況についてご紹介をいただきました。今までのPET検出器では細長いシンチレーション結晶をドーナツ状に並べているために、斜め方向から入射するガンマ線を検出する際に「位置分解能の劣化」が起こるようです。したがって、稲玉博士のグループでは、細長いシンチレーション結晶の代わりに、「光検出体」と「反射板」を組み合わせた立方体の検出器 (X’tal cube) を縦に6層に積み上げて、この6層検出器をドーナツ状に並べました。X’tal cubeを使用することによって位置分解能の劣化が大幅に縮小し、高い分解能が得られるようになりました。X’tal cubeの開発は、放医研、千葉大学、東京大学、浜松ホトニクス (株) の共同研究であり、産学共同研究の最も成功した例の一つと言えると思われます。

粒子線治療モデル研究ユニットの著名外国人研究者に任命されている Anders Brahme 博士は、マルチリーフコリメーターの形状をコンピューター制御によって照射中に変形させることにより、腫瘍の形状に応じて放射線の強弱をつけるという強度変調放射線治療法 (IMRT 法) を提案しました。IMRT 法は今では世界中に普及しています。IMRT 法では、照射法が先に決められて、これが臨床の必要を満たしているかどうかを検証する目的で線量分布図を計算しています。逆に、線量分布図を先に計算し、これに合致させるように照射法を検討する方法を逆方向治療計画 (Inverse Planning) と言います。Johanna Kempe 博士は、生物学的最適化放射線療法を行う上で腫瘍組織における吸収線量、腫瘍組織の位置と質等を正確に統合することが必要であることと、逆方向治療計画を立てるためには放射線量および生物学的効果の分布を迅速に求めることが必須であり、そのためには近年開発された解析的輸送理論が有用であることを報告しました。Kempe 博士は、今年の7月から粒子線治療モデル研究ユニットの招聘外国人として、10月からは指名研究員として着任されることになっており、松藤博士らとともに逆方向治療計画を確立するための研究を行うことになっています。

Annelie Meijer 博士からは、腫瘍細胞のアポトーシスを定量化することで加速イオン線の治療効果を評価する可能

quantifying apoptosis of tumor cells. It is well known that *p53* gene mutation occurs in many tumor cells. It is also well known that low LET radiations do not induce apoptosis in *p53* mutant cells. However, although there is still some controversy, it seems that high LET radiations induce apoptosis even in *p53* mutant cells. Similar results were observed in *ATM* and *DNA-PK* mutant cells. That is, it was confirmed that accelerated ions induced apoptosis even in cells having mutation in DNA repair genes. Also, Dr. Meijer and colleagues have been interested in the search for substances released into circulating blood from apoptotic tumor cells exposed to heavy particle radiation. Her colleague found that the amount of M30 antigen was increased in the blood of patients receiving brachytherapy. They are of the opinion that M30 antigen may be used as an indicator of apoptosis after heavy particle therapy since the amount of M30 antigen can be easily measured by ELISA. In addition to apoptosis, autophagy* or cell senescence is considered to be used as the endpoint of the biological response of cells exposed to accelerated ions. There are high expectations for Dr. Meijer’s continuing research projects. Dr. Meijer is scheduled to be the Appointed Scientist of the Unit from September and to be involved in research on high LET radiation-induced apoptosis with the Biology group.

We requested Dr. Anders Brahme to give a special lecture subsequent to the 1st Workshop. Since ion beam characteristically has a Bragg peak, it is possible to irradiate using ion beam at a higher dose to tumor tissue than to normal tissue by devising the application of this Bragg peak to the tumor. Establishment of the IMRT method enabled us to ‘more selectively’ irradiate tumor tissues. In the near future, it is expected that the establishment of Inverse Planning may decrease the dose delivered to normal tissue. However, it is impossible to reduce the radiation effects on the normal tissue to zero. Therefore, Dr. Brahme and colleagues pointed out the necessity of devising maximum enhancement of the ratio of ‘clean cell death’ for all types of cell death after irradiation. In addition, it is considered that necrosis may lead to more side effects in normal tissue because it concurrently develops inflammatory reaction. As apoptosis and cell senescence go through the process to death without inflammation, both types of cell death can be called ‘clean cell death’. It is considered that conditions of irradiation such as the type of ion beam or dose may eliminate efficiently tumor tissue cells through the process of apoptosis, as well as possibly decreasing side effects to normal tissue because normal tissue cells may also die through apoptosis. There are only a few reports on the analysis of the apoptosis

性が提案されました。腫瘍細胞の多くでは *p53* 遺伝子に突然変異を持っていることは良く知られています。低 LET 放射線は *p53* 突然変異細胞にはアポトーシスを誘導しません。しかし、反論もありますが、高 LET 放射線は *p53* 突然変異細胞にもアポトーシスを誘導するようです。同様な結果は *ATM* あるいは *DNA-PK* 遺伝子についても観察されました。すなわち、DNA 修復遺伝子に突然変異があっても、加速イオン線はアポトーシスを誘導することが確認されました。Meijer 博士らは、重粒子線照射後にアポトーシスを起こした細胞から血中に放出される物質に注目しています。小線源療法を受けた患者の中に M30 抗原が増加することが確認されています。M30 抗原の量は ELISA で簡単に測定できることから、M30 抗原を重粒子線治療後のアポトーシスの指標にすることを考えておられます。アポトーシス以外に、‘オートファジー’ あるいは ‘細胞老化’ を加速イオン線照射後の生物学的反応の指標とすることを計画されており、今後の展開が期待されます。Meijer 博士は、9月から粒子線治療モデル研究ユニットに指名研究員として着任し、生物グループとともに ‘イオン線の誘発するアポトーシス研究’ に従事することになっています。

Anders Brahme 博士には、第1回ワークショップに引き続いての特別講演をお願いしました。イオン線はブラッグピークを持つ特性があるために、このブラッグピークを腫瘍に照射することによって、正常組織よりも腫瘍組織により多くの線量のイオン線を照射することが可能になります。IMRT 法の確立によって腫瘍組織に ‘より選択的に’ 照射することができるようになりました。近い将来には ‘逆方向治療計画’ が確立することによって、正常組織への照射線量をますます減らすことができると期待されます。しかし、正常組織への被ばくを完全に無くすることは不可能です。そこで、Brahme 教授らはイオン線照射後に引き起こされる細胞死の中で ‘綺麗な細胞死’ の割合を最大限に高める工夫をすることを提案しています。壊死は炎症反応を併発するために正常組織での副作用が大きいと考えられます。ところが、アポトーシスおよび細胞老化は炎症反応を引き起こすこと無く死滅していく過程をたどります。それで、アポトーシスと細胞老化は ‘綺麗な細胞死’ と言えます。イオン線の種類、線量等の条件を工夫して照射すれば、腫瘍組織細胞をアポトーシスで効率よく死滅させることができ、正常組織中の損傷細胞もアポトーシスで死滅すれば正常組織への副作用も減少出来るのではないかと考えられます。まだ多くはありませんが、培養された癌由来細胞に種々のイオン線を照射後に観察されるアポトーシスを定量した報告があります。これらのデータを使って、Vreede 博士と Brahme 博士は種々の癌細胞にアポトーシスを効率的に誘発

observed in cultured cancer cells exposed to various types of ion beams. Using these data, Drs. Vreede and Brahme showed that it is necessary to device ion beam quality or irradiation conditions to induce maximum apoptosis. They also emphasized that it is necessary to collect data based on precise observation of apoptosis over a long period of time after irradiation, and that it is necessary to take into account the concurrent use of apoptosis-inducing drugs and radiation. In conventional radiation therapy, emphasis was placed on planning to maximize the radiation dose to tumor tissues and minimize it to normal tissues. Drs. Vreede and Brahme offered a new proposal: creation of an irradiation plan from which cells in both tumor and normal tissues will die through 'clean cell death'.

Dr. Yoshitaka Matsumoto presented the establishment of a method for evaluating RBE in cultured mammalian cells exposed to extremely high doses of heavy particle beams. Dr. Ryoichi Hirayama reported the lethal effect of heavy particle beam on anoxic cultured mammalian cells. However, both speakers notified us that original papers have been prepared using the data reported in this Workshop, and thus the presentations of both are not involved in this Special Issue, taking their preferences into consideration.

In this Workshop, a system of both Physics and

するためには、イオン線の線質、照射条件を様々に工夫することが必要であることを報告されました。また、照射後長時間にわたってアポトーシスを正確に観察してデータを取ることが必要であること、あるいはアポトーシス誘導物質と放射線照射を併用することを考えることも必要であると強調されました。

今までの放射線治療では、照射線量が腫瘍組織に最大に、しかし正常組織には最小になるように計画することに重点が置かれています。Vreede 博士と Brahme 博士は、腫瘍組織と正常組織の細胞が「綺麗な細胞死」であるアポトーシスで死滅するような照射計画を考えるという新しい提案をされたわけです。

松本孔貴博士からは培養された哺乳類細胞に非常に高い線量の重粒子線を照射後の RBE を評価する方法を確立したことについて、平山亮一博士からは同じく培養された哺乳類細胞を用いて低酸素下における重粒子線照射の致死効果についての貴重な知見が報告されました。しかし、両者からは「今回発表したデータで原著論文を作成中である」との連絡を受けており、両者の希望もありますので本号ではお二人の発表については取り上げないことにしました。

本ワークショップでは、粒子線治療モデル研究ユニット

Biology groups of this Unit promoting cooperative research, approaching the purpose of 'Establishing Biologically Optimized Radiation Therapy' was introduced. As Drs. Vreede and Brahme mentioned, if the concurrent use of apoptosis-inducers and radiation therapy is planned, it may be necessary for Chemistry/Pharmaceutical Science group to participate in the future. If the 'Biologically Optimized Radiation Therapy' is established even slightly, the possibility of planning 'human-friendly radiation therapy' becomes stronger than before, and significant improvement in survival rate, local control rate, and furthermore QOL (quality of life after therapy) can be expected. Future research development of the Particle Therapy Model Research Unit is strongly expected.

*Autophagy: Translated as 'jishoku' (digest own protein) in Japanese, with the original English term being popularly used; this is the mechanism of digesting abnormal proteins or excessively synthesized proteins within the cells, eliminating the microorganisms or bacterial pathogens invading into the cytoplasm; in some cases, the digested protein is re-used for its own protein synthesis; autophagy is considered to be one of the extremely important functions naturally equipped in the living body for ontogeny or cancer prevention

の生物グループと物理グループが「生物学的に最適な放射線治療法の確立」と言う目標に向かって共同研究を進めている体制が紹介されました。Vreede 博士と Brahme 博士も述べているように、アポトーシス誘発剤と放射線療法との併用を考えるならば将来的には化学・薬学グループも参加する必要があるかも知れません。「生物学的に最適な放射線治療法」が少しでも確立できれば、今まで以上に「人に優しい放射線療法」の治療計画が可能になり、したがって、生存率、局所制御率ひいては QOL (治療後の生活の質) の大幅な向上が期待されます。粒子線治療モデル研究ユニットの今後の研究の発展が大いに期待されます。

*オートファジー (Autophagy) : 自食 (じしょく) と訳されますが、一般にはそのままオートファジーと呼ばれています。細胞内の異常なたんぱく質や過剰に合成されたたんぱく質を分解したり、細胞質に侵入した微生物や病原菌等を排除する機構を言います。分解したたんぱく質を自身のたんぱく質合成に再利用する場合があります。オートファジーは個体発生あるいは癌予防のために生体に本来備わっている極めて重要な機能の一つと考えられています



Snapshot at the discussion session in the workshop
ワークショップでの討論風景



編集後記

どのような研究を評価し、それをどのように進めていくかというのは常に議論のあるところである。重粒子を使ったガン治療に関しては、多くの種類の腫瘍に関して良い治療効果を出すことが出来ている。この重粒子線を使った治療をさらに発展させるためには、今一度基本に立ち返って研究の進め方を考えてみるのは重要な事と思える。今回の号は、国際オープンラボラトリー・ワークショップの内容での特集で、3名のスウェーデン出身の研究者に執筆してもらった。分野としては、重粒子線治療に関連する研究であり、詳しい知識を持っている読者は多いと思われる。しかし、扱っている事は同じでも、国が違えば、物の見方や重視するポイントが微妙に違い、研究の進め方も違って来るように思う。このような違いにも注意して、記事を読んでいただき、基本に立ち返って考えてみるきっかけになればと考えています。(MK)

次号予告

最近の成果 1)「重粒子(炭素)線が生成する活性酸素を可視化する」
 -MRIによる高解像度レドックスイメージングの応用-
 重粒子医学センター 粒子線生物研究グループ
 松本 謙一郎

2)「光学望遠鏡で探す地球外文明」
 兵庫県立西はりま天文台公園
 鳴沢 真也

研究者のあゆみ 「かつての研究公務員の回想」
 -PET装置開発研究-
 分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ
 村山 秀雄

《編集委員会》

委員長 酒井 一夫	小橋 元	立崎 英夫
委員 内堀 幸夫	菊池 達矢	鈴木 敏和
白川 芳幸	長谷川純崇	杉森 裕樹
高田 真志	神田 玲子	
玉手 和彦	石井 伸昌	
金澤 光隆		
事務局 岡本 正則		



当所創立50周年記念樹として正面玄関前に植えられている伽羅の木[®]。7月1日が創立記念日で本年は52年目を迎えています。
 (*キャラボク; Dwarf Japanese Yew; *Taxus cuspidata var. nana*)

放射線科学

第52巻 第7号

2009年7月15日発行

《編集・発行》

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>