

## 小特集 高強度レーザーを利用したイオン加速とその利用に関する研究

### 5. レーザー駆動陽子線の生物実験への応用

余 語 覚 文

独立行政法人日本原子力研究開発機構 量子ビーム応用研究部門

(原稿受付：2011年12月2日)

レーザー駆動陽子加速では、従来のがん治療用加速器と比較して、短時間幅・高ピーク電流の陽子線が発生する。このような陽子線の生物効果を検証するために、レーザー駆動による生物実験装置を開発して、ヒトがん細胞に照射した場合の放射線影響を評価した。

#### Keywords:

Laser-driven ion acceleration, ion beam cancer therapy, relative biological effectiveness

#### 5.1 緒言

高強度レーザーによるイオン加速では、レーザー照射場に  $10^{12}$  V/m に及ぶ電場が生じるため、数  $\mu\text{m}$  程度の領域で MeV オーダーまでイオンを加速することができる。これは、通常の高周波加速器における限界値  $\sim 10^7$  V/m を大きく凌駕しており、このレーザーイオン加速の原理を用いれば、従来にないコンパクトな加速器を実現できる可能性がある。なかでも、核子あたり約 200-300 MeV のイオンビーム（陽子ないし炭素イオン）が必要となる粒子線癌治療にレーザー駆動方式の加速器を使用する提案[1] がなされて以降、各国でレーザーイオン加速の医療応用をめざしたプロジェクト[2]が進められてきた。日本では原子力機構を中心とした産学協働のグループにより「光医療産業バレー拠点創出（平成19-22年度）」が実施され、レーザー開発やイオン加速研究、ビームライン開発などの物理・工学研究に加え、将来的な医療応用を見据えての放射線生物学研究などで一定の成果が得られている。本章では特に、レーザーイオン加速の原理で加速された陽子=レーザー駆動陽子線を、培養状態の（生きている）ヒト癌細胞に照射し、その放射線生物応答を評価した一連の研究について報告する。

#### 5.2 粒子線癌治療について

本研究の背景として、現状の粒子線癌治療について、特に粒子線の物理的特性を中心にその概要を述べたい。より詳細な内容は専門の解説論文[3]を参照されたい。

粒子線癌治療とは、核子あたり約 200-300 MeV のイオンビームを患者の体外から癌患部へめがけて照射することで治療する、放射線治療の一種である。10 MeV 程度の X 線やコバルト  $\gamma$  線も癌治療に用いられているが、患部に線量を集中させる場合、イオンビームはきわめて有利な物理的特性を有する。体内に入射したイオンビームは体内をほぼ直

進し、入射エネルギーに対してある決まった深さで停止する。体内を直進し停止するまでに、イオンは体を構成する分子のもつ電子にエネルギーを与えてはじき飛ばすことで体内の細胞に影響を与える。この際、体内でのエネルギー付与量=線量分布は図1に示すような特徴的な形となる。これは Bragg 曲線と称され、イオン停止末端のピークは Bragg ピークと呼ばれる。これとは対照的に、X 線・ $\gamma$  線の場合では体表面近くで最大となり次第に減少していく。癌患部にイオンビームの Bragg ピークを合わせれば、癌以外の健全な組織に対する線量を大きく減らすことができる。このような特徴的な線量分布は、イオンビームの粒子としての性質に起因している。X 線等の光子は体内に侵入するにつれて次第に吸収されて減少するのに対し、イオンビームの場合ではほとんどすべての入射イオンが Bragg ピークまで到達する。入射イオンの数は減らずに、その運

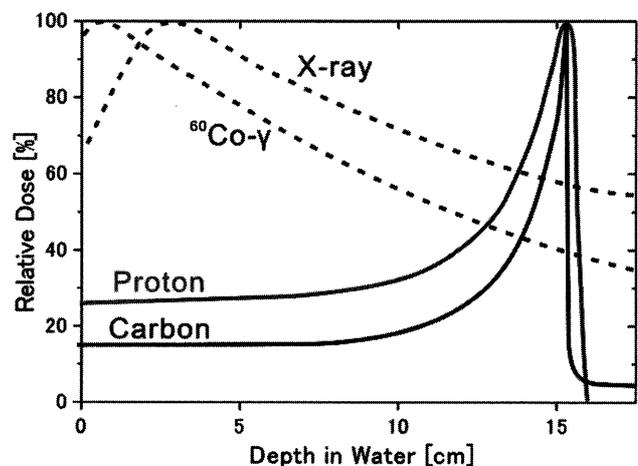


図1 陽子線、炭素線およびコバルト  $\gamma$  線、X 線の水の中における線量分布の例。それぞれのピーク値を100%とした相対値で示す。（詳細は医用原子力技術研究振興財団 HP:[http://www.antm.or.jp/05\\_treatment/0201.html](http://www.antm.or.jp/05_treatment/0201.html) を参照。）

動エネルギーが減少するのである。たとえば入射時に約200 MeV/uの運動エネルギーを持っていたとしても、Braggピーク近傍では数十MeV/u程度まで減速する。図2 [4]には陽子線・炭素線が水中を単位長さ進むときに失うエネルギー＝線エネルギー付与 (Linear Energy Transfer: LET) を示すが、入射イオンのエネルギーが200 MeV/uから20 MeV/uに減少すると、LETは10倍近く増加するのが見て取れる。このような性質から、イオンが減速した体内深部では線量が高くなり、その結果Braggピークが形成されると理解できる。

したがって、臨床応用を視野に入れた場合、イオンビームと癌細胞の衝突反応を実験的に再現するためには、実際の癌治療においてBraggピークを形成する数十MeV/u以下のエネルギーのイオンビームを癌細胞サンプルに照射できるような装置を開発する必要がある。

### 5.3 第1期：Proof-of-Principle 実験—レーザー駆動陽子線によるがん細胞 DNA 2本鎖切断

本節では平成20年度に開発したプロトタイプ機[5]について紹介する。図3 (a)に装置の概要を示す。原子力機構の保有する高強度レーザー装置J-KAREN (JAEA Kansai Advanced Relativistic Engineering) [6-8]から供給される、時間パルス幅35 fs, 中心波長800 nm, エネルギー0.6 Jのレーザー光は、真空中に置かれた軸外し放物面鏡 (Off-axis parabolic mirror) によって直径10  $\mu\text{m}$ 程度に集光され、ターゲット薄膜に照射される。集光強度は $3 \times 10^{19} \text{ W/cm}^2$ であった。薄膜としては、強度 (=引張りに対して破れにくい) と扱いやすさ (=金属と比べ放射化が少ない) を考慮して厚さ7.5  $\mu\text{m}$ のポリイミドを使用し、モーター駆動式のドライバー[9]によって、1 Hzのレーザーショット毎に新しい膜がセットされる。レーザーの集光点に発生するプラズマが、いわばイオン源を兼ねたマイクロサイズの加速器として作用し、薄膜の裏面方向へ陽子、炭素・酸素イオンが加速される。このとき電荷/質量数比 ( $q/M$ ) が1と

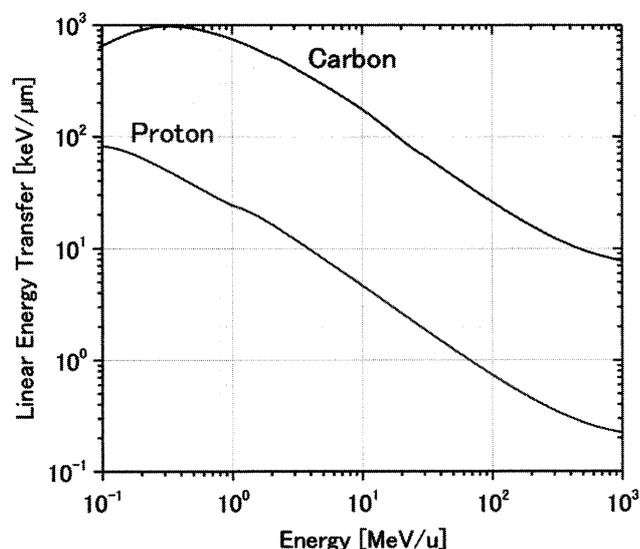


図2 陽子線、炭素線の水中における線エネルギー付与 (LET)。横軸はイオンの核子あたりの運動エネルギー [MeV/u]。

最も低い陽子が優位に加速され、MeV級のエネルギーを与えられる。しかしながら、レーザープラズマからは、陽子以外にも MeV エネルギーの電子や X 線が同時に発生するため、これらの放射線を取り除かなければならない。

そこで、図3 (b)に示すような小型のシケイン軌道装置を取り付けた。ここでは2組の2重極永久磁石を用いて0.04 Tの磁場を平行かつ互い違いに印加している。鉛シールド上のスリットを通過した陽子はシケイン軌道をとって、高エネルギー成分が細胞サンプルまで到達するのに対して、X線は直進、電子は逆方向に大きく曲げられること

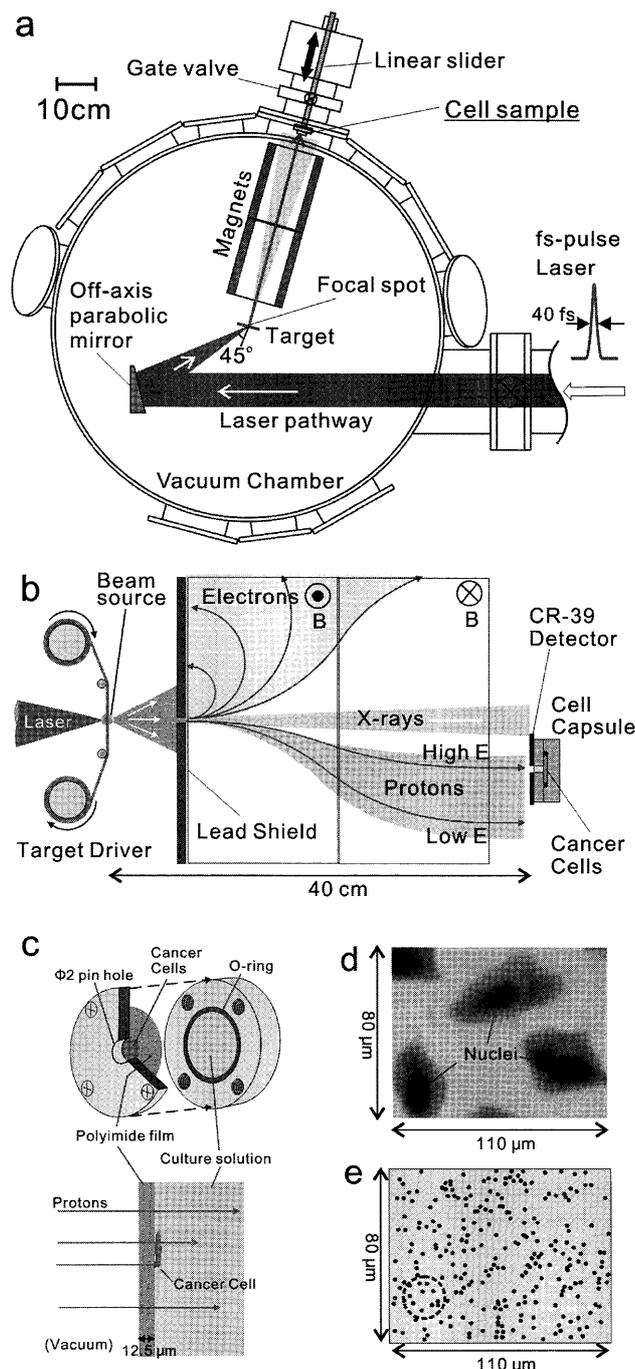


図3 第1期での実験セットアップ。(a)真空槽上面図、(b)ビーム選別磁場装置部、(c)培養細胞カプセル、(d)薄膜上のA549癌細胞の顕微鏡写真、(e)CR39飛跡検出器による陽子数密度の測定、点線サークルは癌細胞核サイズの目安。

で除去される仕組みである。こうして選別された陽子線のエネルギーを、飛行時間 (TOF) 分析器 [10-12] で測定した結果を図 4 に示す。磁場のない場合 (実線), 陽子線のエネルギーは最大エネルギー 2.4 MeV のボルツマン分布様の連続スペクトルであるのに対し, 磁場装置を用いると 0.8 MeV 以下の低エネルギー成分が除去されているのがわかる。なお, 細胞サンプルの領域での陽子線の時間幅は 15 ns, レーザー 1 ショットあたりの陽子数は平均  $2.5 \pm 0.5 \times 10^4 \text{ mm}^{-2}$  であった。この陽子線量は約 0.1 Gy ( $=\text{J/kg}$ ) [4] に相当する。従来のシンクロトロン加速器ではがん患者部に陽子線を 0.1 Gy 照射するのに必要な時間幅は 0.1 秒程度であるので, レーザー駆動陽子線は, 陽子数密度 (単位時間・面積あたりのビーム粒子数) のピーク値が 7 桁多く, 時間幅が 7 桁短いことになる。つまり, レーザー駆動では, シンクロトロン加速器の場合と同程度の陽子数を, 約 1 千万分の 1 の時間幅で集中的に照射していることになる。

細胞サンプルとしては, ヒト肺腺癌細胞株 A549 を 12.5  $\mu\text{m}$  厚のポリイミド薄膜上に撒いて, これを図 3 (c) に示すように培養液と共にカプセルに密封した上で, 真空槽内のシケイン磁石直後に導入して照射を行った。細胞はポリイミド薄膜に密着しており [図 3 (d)], 陽子は薄膜を透過した直後に細胞に到達する。

陽子線照射後の生物影響として, 照射によって癌細胞のもつ DNA 2 重らせん構造の両鎖に切断が生じる, DNA 2 本鎖切断に着目した。この DNA 2 本鎖切断は, 癌細胞を含むすべての生物にとって最も修復が困難な損傷であり, 癌細胞死を誘導する主要な原因となる。イオンビームが高い治療効果を有する理由の 1 つとして, X 線照射と比べてこの 2 本鎖切断の発生する割合が大きいことが挙げられる。2 本鎖切断の評価方法としては, リン酸化ヒストン蛋白質 ( $\gamma\text{-H2AX}$ ) [13] 蛍光分析法を用いた。この分析方法は, 癌細胞が 2 本鎖切断を修復しようとする際に活性化される特有の物質に蛍光マーカーを結合させることで, DNA 2 本鎖切断の発生した場所を視覚的に測定することができる。図 5 には, レーザー駆動陽子線を 20 Gy 照射 (レーザー 200 ショット分を 1 Hz で連続照射) した後, DNA 2 本鎖切断の修復活動が最も活性になる照射 30 分後に蛍光分析を

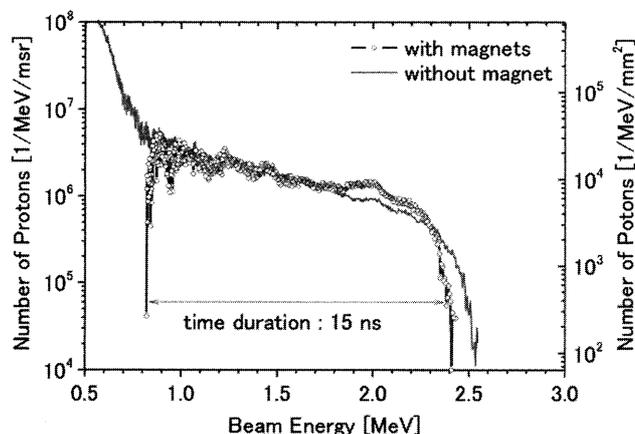


図 4 TOF 分析器により測定した陽子線のエネルギースペクトル。○がエネルギー選別後の結果。

行った顕微鏡画像を示す。ここでは, 陽子線の当たっている領域の癌細胞核のみに蛍光が発生しており, 核内の DNA に 2 本鎖切断が発生していることを示している。

レーザー駆動の原理により加速したイオンビームをコンパクトなビームラインで照射する装置の開発は, 世界的にも初めての事例であり, 従来の加速器技術に加えてレーザー生成プラズマが新しい加速テクノロジーとして位置づけられることを示した点で意義が大きい。また, レーザー駆動に特有の高ピーク電流・短時間幅のパルス陽子線によって, 癌細胞の DNA 2 本鎖切断を実証したことは, レーザー駆動陽子線の治療効果の検証へ向けた第一歩として重要である。しかしながら, 本研究の成果はあくまで定性的な結果にとどまっており, 陽子線量に関する依存性の測定など, より定量的な生物影響評価を行う必要がある。

#### 5.4 第 2 期: シングルパルス照射による DNA 2 本鎖切断収量の測定および陽子線量依存性

第 1 期で得られた成果を受けて, 平成 21 年度にはレーザー駆動陽子線による DNA 2 本鎖切断の収量を定量的に評価し, 陽子線量に対する依存性を測定する実験 [14] に着手した。また, 第 1 期では,  $\gamma\text{-H2AX}$  法により有意な量の 2 本鎖切断を評価できる線量 ( $\sim 1 \text{ Gy}$ ) を照射するために複数回のレーザーショットを繰り返す必要があったが, 第 2 期ではレーザーエネルギーを増強することにより, シングルパルス照射によって約 1 Gy の陽子線を照射できるようになった。

照射装置の概要は図 3 のものと同様であり, 第 2 期における主な変更点は, 先に述べた①レーザーエネルギーの増強によるシングルパルス 1 Gy 照射, および②陽子線を大気中に導出することで, 細胞を大気下の培養液中での照射が可能となった, の 2 点である。新しい細胞カプセルの概要は図 6 に示す。陽子線は 12.5  $\mu\text{m}$  厚のポリイミドによる真空窓を透過した後, 2 mm の大気を通過し, 厚さ 100 nm の窒化シリコンシート上に撒かれた細胞に到達する。図 7 (a) には真空中で測定した陽子線のエネルギースペクトルを示す。第 1 期の結果 (図 4) と比べて, 陽子数が 10 倍程度増加したことがわかる。低エネルギーの陽子は

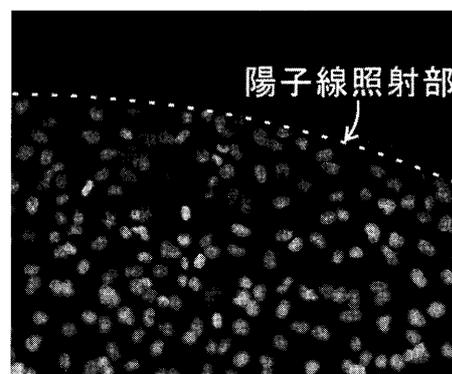


図 5 (左)陽子線を 20 Gy 照射後の細胞に対する  $\gamma\text{-H2AX}$  蛍光染色分析の結果。薄膜窓の内側 (点線下部) にある細胞に陽子線が照射され, DNA 2 本鎖切断を示すシグナルが発生している。

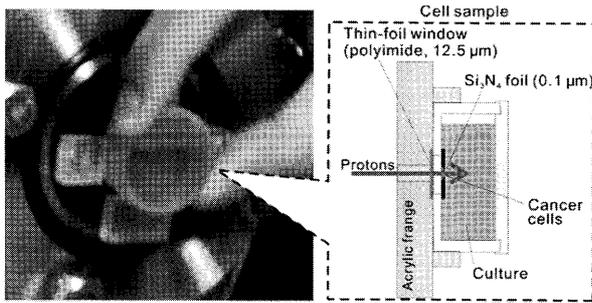


図6 第2期で導入した培養細胞カプセル. 大気中での照射が可能.

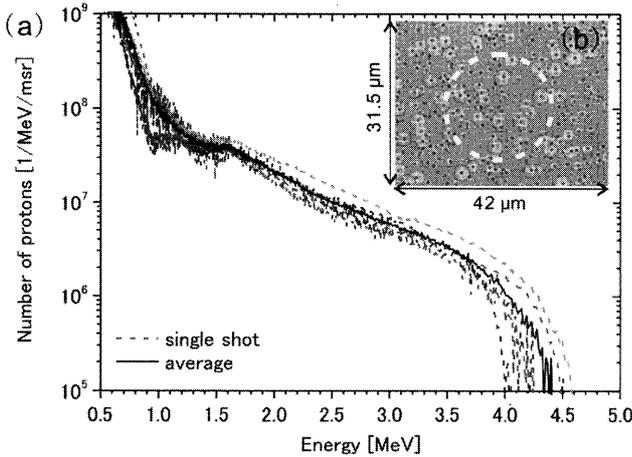


図7 (a)陽子線のエネルギースペクトル. 点線が各ショット(5ショット)で実践がその平均. (b)CR39飛跡検出器による陽子数密度の測定, 点線サークルは癌細胞核サイズの目安.

磁場装置で除去され, 1-4.3 MeVの陽子線が細胞サンプルに向かう. また, 図7(b)には, 細胞の位置にCR39飛跡検出器を設置して陽子の空間分布を測定した結果を示すが, 図3(e)の約10倍の密度で陽子が照射されているのが見て取れる. 細胞サンプルの位置におけるレーザー1ショットあたりの陽子数密度は $2.1 \times 10^5 \text{ mm}^{-2}$ , 吸収線量は1 Gyであった. このときのレーザーエネルギーは1.8 J, パルス時間幅は40 fs, 集光強度は $7 \times 10^{19} \text{ W/cm}^2$ であった. ただし, レーザーパワーの増強に伴い, ショット後に励起用レーザー装置を冷却する必要が生じたため, レーザーの発振頻度は15分に1回となった.

ヒト肺腺癌細胞株 A549に対して, 陽子線を1, 3, 7 Gy照射した後30分後に行われた $\gamma$ -H2AX 蛍光分析の結果を図8に示す. 第1期実験(図5)に比べて陽子線の照射量が低いため, DNA 2本鎖切断の発生したサイトの1つ1つが個別にシグナルを発しているのがわかる. このシグナルを計数することで, 細胞核内に生じた2本鎖切断の量を評価することができる. この結果を図9に示す. ここでは2本鎖切断の収量が線量に対して増加率がしだいに緩やかになっており, 通常のX線等の照射で見られる線形の依存性[15]とは異なる結果となった. この原因としては, 複数回のショットが必要となる3, 7 Gyの場合では, 照射の終了までにそれぞれ30, 90分の時間を要するため, その間にも生きていた癌細胞では2本鎖切断が修復され, 蛍光マー

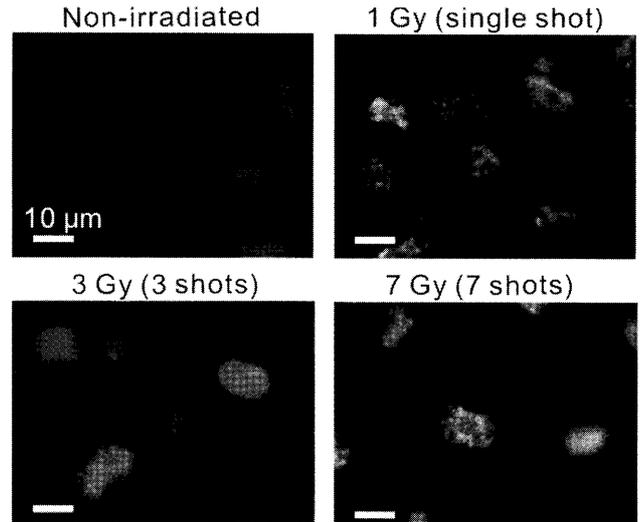


図8  $\gamma$ -H2AX 蛍光染色分析の吸収線量依存性.

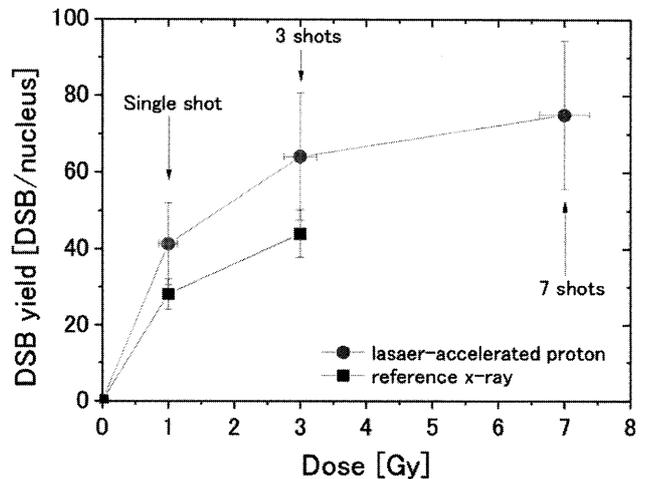


図9  $\gamma$ -H2AX 蛍光フォーカス数から導出した2本鎖切断収量の線量依存性.

カーが外れて(脱リン酸化)シグナルが減少する効果が考えられる. 試みに, X線を1 Gyずつ15分間隔で3回照射してみると(図9)陽子線と同様の増加傾向が見出された. 陽子線とX線に関して得られた2本鎖切断収量の比 $f_r$ をとると, 1 Gyの場合で $f_r = 1.47$ , 3 Gyで $f_r = 1.46$ となりよく一致した. したがって, 照射におけるインターバル時間がなければ修復が起こらず, 2本鎖切断収量は線形に増加すると仮定できる. このとき $f_r$ は生物学的効果比(Relative Biological Effectiveness: RBE)[16]と同一とみなせる. そこで2本鎖切断収量に関する過去の文献値[17-22]と比較した結果を図10に示す. 文献値ではそれぞれ細胞の種類や2本鎖切断の検出方法が異なるものの, おおむね今回のデータと一致している.

この結果から, レーザー駆動陽子線によるDNA 2本鎖切断収量は, 通常の加速器ビームとほぼ同等であることが示唆される. しかしながら, レーザー駆動陽子線のエネルギー幅が広いためにLET(横軸)のエラーバーが大きく, 定量的な比較は困難である. また, 2本鎖切断の修復効果を仮定したため, RBEを決定することができなかつ

た。したがって、エネルギーの揃ったビームを使用して、より直接的な測定によってRBEを決定する必要があると言える。

5.5 第3期：生物学的効果比(RBE)の定量的評価

第2期で顕在化した課題を解決するために、平成22年度に実施した実験[23]では、エネルギー選別磁場の基本設計を変更し、照射装置を再構築することとなった。この概要を図11に示す。ネオジム磁石により中心磁場0.78 Tを発生する2重極磁石を4組設置しており、前半の2組で陽子線

のエネルギーに応じてビーム軌道をシフトさせ、可動式のピンホールで任意のエネルギーに選別した後、後半2組の磁場で陽子線の軌道を戻す仕組みになっている。また、レーザー発振を第1期で使用した1 Hzモードに戻し、1サンプルの照射を1分以内に終了できるようにした。レーザーエネルギーは1 J、パルス幅は45 fs、集光強度は $5 \times 10^{19} \text{ W/cm}^2$ であった。なお、レーザーバックグラウンド光の低減などの技術的改良により、陽子線の最大エネルギーとして、第2期での高出力レーザーと同等の約4 MeVを得られた。

図12に陽子線のエネルギーを選別した結果を示す。中心軸からのピンホール位置を22 mm から10 mm へ移動させることで、陽子線のエネルギーピークを3.0→2.5→2.0→1.5 MeVと任意に変化させることができた。照射実験では、

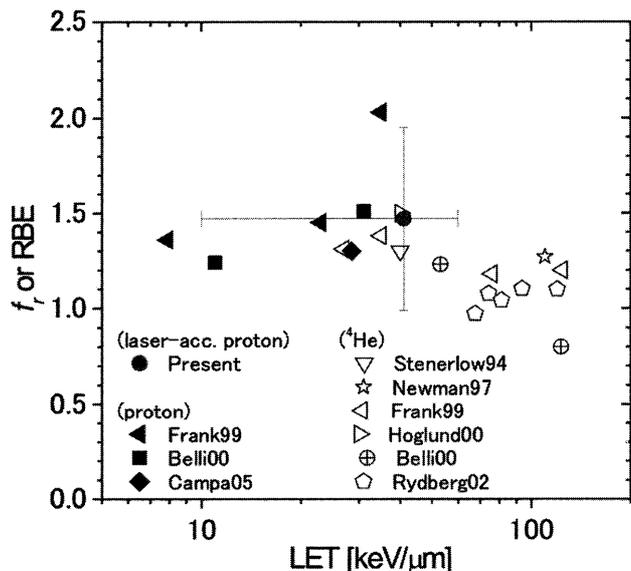


図10 本研究で得られた陽子線とX線に関して得られた2本鎖切断収量の比 $f_p$ を、2本鎖切断に関するRBEの過去の文献値[17-23]と比較した結果。

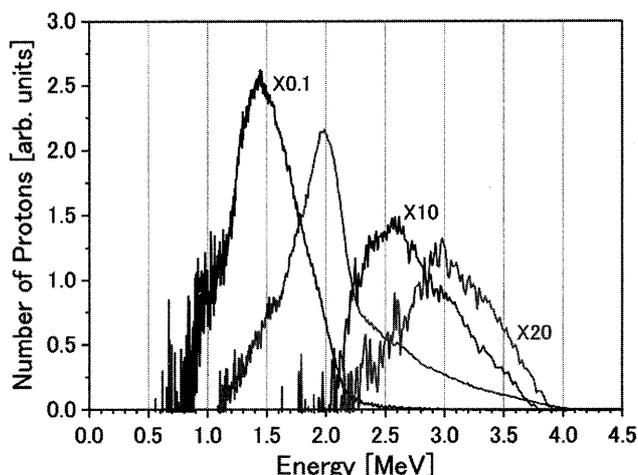


図12 エネルギー選別の結果。細胞サンプル位置に設置したTOF分析器により測定した。

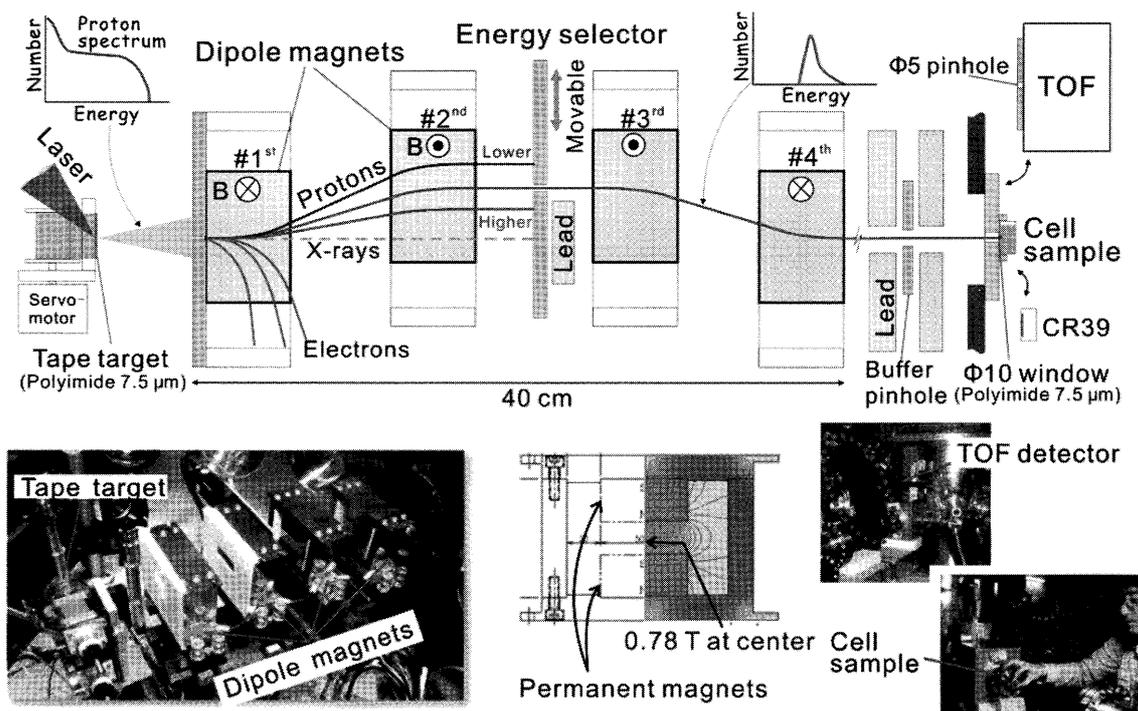


図11 第3期で新規に開発した照射装置の概要。4組の2重極磁石の中央に位置する可動式のピンホールで陽子のエネルギーを選別する。

細胞到達時にエネルギーが2 MeVになるよう、ピークエネルギー 2.25 MeV の陽子線を使用した。細胞照射の前後でビーム発生時の安定性を測定した結果を図13に示す。1 Hz, 20ショット連続照射での陽子数の変動は標準偏差で  $\sigma=12\%$  であった。また、エネルギー半値幅は0.66 MeVであり、パンチビームとしての時間幅は約20 nsであった。平均陽子数密度は  $7.2 \times 10^4 \text{ mm}^{-2}$  であり、1ショットあたりの吸収線量は約0.2 Gyであった。したがって線量率は約  $1 \times 10^7 \text{ Gy/s}$  となる。

レーザー駆動陽子線のRBEを評価する手法として、コロニーアッセイ法[24]による生存率測定を実施した。これは照射後の細胞を数10日間培養して、細胞分裂によって生じる細胞の集団塊=コロニーを形成した割合から、細胞の生存率を同定する方法である。細胞サンプルは日本の医療機関における標準細胞であるヒト唾液腺癌細胞株 HSG[25]を使用した。最大8 Gy (40ショット) までの各線量について生存率を決定した結果を図14に示す。陽子線の生存率(●)は実線の示す生物学的モデル (Linear-quadratic model) によく一致している。10%生存率での線量をX線照射の結果(□)と比較することでRBEを求めると、 $RBE=1.2$ と決定される。なお、この結果はレーザー駆動粒子線によるRBE測定としては世界的に初めてのデータであり、生物学的効果を定量的に決定した意義は大きい。

図15に示すように、レーザー駆動陽子線によるRBE(●)を、従来の加速器からのイオンビームによる結果と比較すると、本研究のRBEは、加速器からの陽子、重水素、 $^3\text{He}$ ビームによる結果とよく一致しているのがわかる。これは本研究のレーザー駆動陽子線が加速器ビームと同等の生物効果・治療効果を有していることを示唆するものである。つまり、今回照射した2 MeV程度の陽子線に関しては、線量率が  $1 \times 10^7 \text{ Gy/s}$ 、1パルス(時間幅20 ns)での陽子密度が  $7.2 \times 10^4 \text{ mm}^{-2}$  まで上昇しても、非線形な生物効果は発生しないと結論する。

## 5.6 まとめと今後の展望

本研究では、レーザー駆動陽子線を培養細胞に照射し

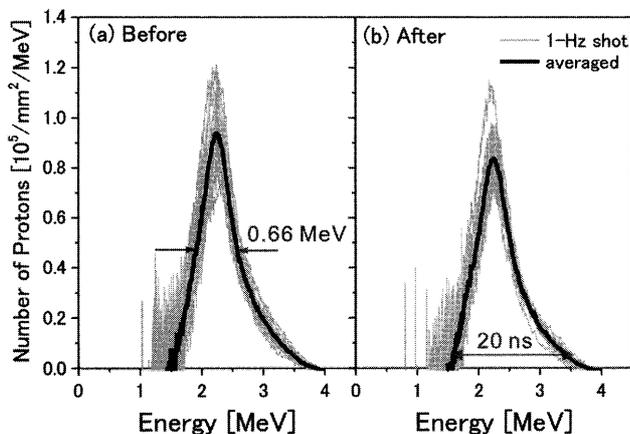


図13 細胞照射の前後で各20ショットずつ1 Hzにてビーム測定を実施した結果。エネルギーピーク位置、半値幅、粒子数密度が安定しているのがわかる。

て、放射線生物応答を評価する装置を独自に開発し、世界的にも初めてとなるヒトがん細胞株のDNA 2本鎖切断の測定、生存率に関するRBEの評価などの成果を上げた。特に、線量率を  $1 \times 10^7 \text{ Gy/s}$  まで上昇させてもRBEが大きく変化しないことを見出した。このときの1パルスでの陽子密度 ( $7.2 \times 10^4 \text{ mm}^{-2}$ ) から入射する陽子間の平均距離を求めると2  $\mu\text{m}$ 程度となるが、一方で、2 MeV陽子線によるターゲットの励起・イオン化は、陽子の軌跡近傍の半径0.2  $\mu\text{m}$ 程度の領域でしか起こらないため、本実験の条件では、陽子による励起・イオン化領域は互いに重なり合っていない。したがって、RBEが加速器のデータと大きく変わらないものと理解できる。将来、さらにレーザー駆動陽子

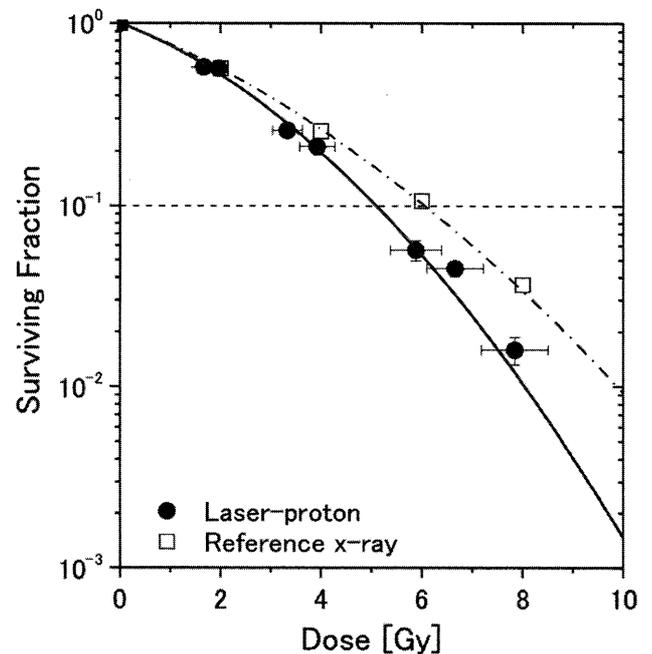


図14 コロニー培養法によるヒト唾液腺癌細胞株 HSG の生存率曲線の測定結果。実線がレーザー駆動陽子線によるもの。

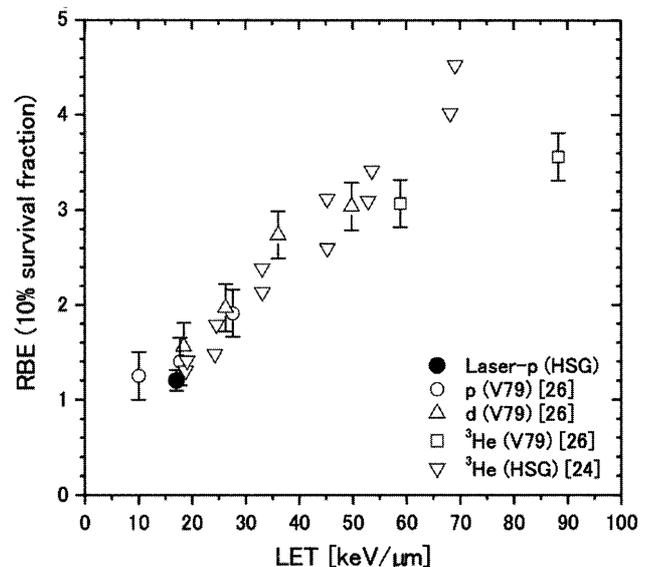


図15 レーザー駆動陽子線による10%生存率に関するRBEを、過去の文献値[24, 26]と比較した結果。

線のエネルギーが上昇して、20 MeV 程度での照射が可能になると、励起・イオン化領域は半径 10  $\mu\text{m}$  程度の領域となり、陽子間の平均距離よりも大きくなるため、励起・イオン化領域が互いに重なり合うことで非線形な効果が発現して、RBE が変化することも視野に入れる必要があるだろう。

また、より高度な動物実験へ向けたアプローチとして、レーザー駆動陽子線を照射したヒトがん細胞を、拒絶反応を無くした特殊なマウスであるスーパー SCID (重度複合免疫不全) マウスの体内に移植して、陽子線照射によるがん増殖抑制効果等を生体内で検証する研究を実施[27]した。レーザー駆動粒子線を医療へ応用するためには、さらに詳細、かつ横断的な生物研究が必要になるものと思われる。

## 謝 辞

本研究の実施にあたり多くの皆様のご助力をいただいた。特に 3 篇の論文[5, 14, 23]の共著者の皆様には厚く御礼申し上げる次第である。

## 参考文献

- [1] S.V. Bulanov *et al.*, Phys. Lett. A **299**, 240 (2002).
- [2] ドイツ・ミュンヘン大を中心とする MAP プロジェクト, ドレスデン大による OncoRay, 英国・ラザフォード研中心の LIBRA プロジェクトなど.
- [3] 辻井博彦編: 21世紀の癌治療 重粒子線治療の基礎と臨床 (医療科学社, 2000).
- [4] モンテカルロ計算コード SRIM を使用. 詳細は J.F. Ziegler, J.P. Biersack, and M.D. Ziegler, *SRIM-The Stopping and Range of Ions in Matter* (SRIM, Maryland, 2008) を参照.
- [5] A. Yogo *et al.*, Appl. Phys. Lett. **94**, 181502 (2009).
- [6] H. Kiriyama *et al.*, Opt. Lett. **35**, 1497 (2010).
- [7] H. Kiriyama *et al.*, Opt. Comm. **282**, 625 (2009).
- [8] H. Kiriyama *et al.*, Opt. Lett. **33**, 645 (2008).
- [9] T. Nayuki *et al.*, Rev. Sci. Instrum. **74**, 3293 (2003).
- [10] S. Nakamura, Y. Iwashita, A. Noda *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys. Part 2 **45**, L913 (2006).
- [11] A. Yogo *et al.*, Phys. Plasmas **14**, 043104 (2007).
- [12] A. Yogo *et al.*, Phys. Rev. E **77**, 016401 (2008).
- [13] ヒストンとは、染色体を構成するタンパク質の一群であり、非常に長い分子である DNA を核内に収納する役割を担う。H2AX はヒストンの一種。DNA 2 本鎖切断が生じた場合の細胞応答の一つに、H2AX の139番セリン部位のリン酸化があり、これは  $\gamma$ -H2AX (リン酸化 H2AX) と呼ばれる。 $\gamma$ -H2AX に特異的な蛍光標識抗体を用いることで、DNA 2 本鎖切断の場所を視覚的に検出することが可能となる。詳細は A.J. Downs *et al.*, Nature (London) **447**, 951 (2007) を参照.
- [14] A. Yogo *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys. **50**, 106401 (2011).
- [15] K. Sato *et al.*, presented at 9th Int. Microbeam Workshop, 2010.
- [16] 放射線の種類による効果を比較するために利用される指標。ある生物影響効果を起こすのに必要な基準となる放射線 (X 線やガンマ線など) の量を、同じ効果を起こすのに必要な比較したい放射線 (重粒子線など) の量で割ることにより算出される。
- [17] D. Frankenberg *et al.*, Radiat. Res. **151**, 540-549 (1999).
- [18] M. Belli *et al.*, Int. J. Radiat. Biol. **76**, 1095 (2000).
- [19] A. Campa *et al.*, Int. J. Radiat. Biol. **81**, 841 (2005).
- [20] B. Stenerlöv *et al.*, Int. J. Radiat. Biol. **65**, 631 (1994).
- [21] H. C. Newman *et al.*, Int. J. Radiat. Biol. **71**, 347 (1997).
- [22] E. Höglund *et al.*, Radiat. Res. **158**, 32 (2002).
- [23] A. Yogo *et al.*, Appl. Phys. Lett. **98**, 053701 (2011).
- [24] 例として, Y. Furusawa *et al.*, Radiat. Res. **154**, 485 (2000).
- [25] K. Shirasuna *et al.*, Cancer. Res. **46**, 1418 (1986).
- [26] M. Folkard *et al.*, Int. J. Radiat. Biol. **69**, 729 (1996).
- [27] 詳細は原子力機構プレス発表: <http://www.jaea.go.jp/02/press2010/p10062801/index.html> を参照.