## 科学研究費助成事業

研究成果報告書

今和 5 年 6 月 1 9 日現在 機関番号: 82502 研究種目:基盤研究(C)(一般) 研究期間: 2020~2022 課題番号: 20K08123 研究課題名(和文)平行磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強メカニズムの解明 研究課題名(英文)Effects of longitudinal magnetic field on biological effectiveness of charged-particle therapy 研究代表者 稲庭 拓(Inaniwa, Taku) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 物理工学部・グループリーダー 研究者番号:10446536

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文):研究代表者等は、粒子線照射時に(1)粒子線の進行方向と平行に外部磁場を掛ける と粒子線の細胞殺傷効果が有意に増強され、(2)粒子線の進行方向と直交する方向に外部磁場を掛けても細胞 殺傷効果に変化がない、ことを細胞実験で確認した。 この平行磁場効果に関して、0.6 T程度の外部磁場では、粒子線の物理的な飛跡構造に有意な変化は現れな い、 平行磁場の有無によって、0Hラジカルの生成密度は変化せず、酸素依存的なH202生成は減少する、 粒子 線照射中に平行磁場を印加した場合のみに発現する 間接効果が支配的な役割を果たすこと、などが明らかにな った。しかし、機序解明には至っておらず、研究継続が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義 平行磁場により粒子線の細胞殺傷効果が増強し、直交磁場ではそれが変化しないことは、研究代表者等が初めて 確認した現象であり、その機序を解明する本研究テーマは、学術的独自性に富むものである。本現象の機序が明 らかになり、この現象が生体内など様々な条件下でも起こることが確認されれば、粒子線治療と平行磁場を組み 合わせた、全く新しい効果的な粒子線治療の実現につながる可能性がある。 本研究期間内に、磁場方向によって現れる効果が異なることを含め、平行磁場効果の機序解明には至らなかっ た。しかしながら、本研究により確認された新たな生物・化学・物理的な実験結果は、平行磁場効果の機序解明 た。しかしながら、ス に資するものである。

研究成果の概要(英文):We have investigated the effect of external magnetic fields on biological effectiveness of charged-particle beams. Exposure of human cancer and normal cells to the longitudinal magnetic fields of BL = 0.3 and 0.6 T significantly increased the biological effectiveness of carbon-ion beams, while exposure to the perpendicular magnetic fields of the same strengths did not alter significantly the biological effectiveness. These phenomenon can be used to increase the tumor control probability of radioresistant tumors in the future. However, the underlying mechanisms for the findings have been still unclear. In this study, we conducted physical, chemical, and biological experiments to explore the underlying mechanisms and to investigate the feasibility of the treatments using the observed phenomenon, namely a magneto-particle therapy. We have found additional biological and chemical phenomenon under longitudinal magnetic field. However, the mechanism has not yet been elucidated.

研究分野: 医学物理

キーワード: 粒子線治療 生物効果 外部磁場

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に ついては、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

#### 1.研究開始当初の背景

研究代表者等は、粒子線照射時に(1)粒子線の進行方向と平行に0.6 T程度の外部磁場を掛けると粒子線の細胞殺傷効果が有意に増強され、(2)粒子線の進行方向と直交する方向に外部 磁場を掛けても細胞殺傷効果に変化がない、ことを細胞実験で確認した。

研究を開始した当初、この現象は、入射粒子により生成された二次電子が、平行磁場によるロ ーレンツ力を受け、その移動範囲が入射粒子の飛跡近傍に制限されることにより、飛跡周辺の電 離密度が高まり、結果として粒子線の細胞殺傷効果が高まったと考えられた。しかし、電子のラ ーマ半径と水中飛程との関係を調べると、0.6 T程度の磁場では、電子(運動エネルギー ≤ 1 MeV)の水中飛程はラーマ半径よりも極めて小さいことが解ってきた。つまり、そのようなエネ ルギーの二次電子は、回転運動をする前に止まるため、入射粒子の飛跡周辺の電離密度を有意に 高めることはできないと考えられる。本現象のメカニズムとして、(i) DNA 損傷応答の幾つかの 過程が磁場によって変化した、(ii) 活性酸素種の生成量や寿命が磁場によって変化した、(iii) 非標的効果を促す細胞間のシグナル伝達が磁場によって変化した、などの仮説が立つ。しかし、 増強効果が平行磁場でのみ観測されたことを含めて、本現象の機序を説明できる仮説は無かっ た。しかしながら、本研究により平行磁場による粒子線の細胞殺傷効果の増強メカニズムが明ら かになり、この現象が生体内など様々な条件下でも起こることが確認されれば、粒子線治療と平 行磁場を組み合わせた、新しい効果的な粒子線治療の実現できるだけでなく、粒子線施設の小型 化やコストダウンにも繋がる可能性がある。

#### 2.研究の目的

#### 研究代表者等は、粒子線照射時に

・ 粒子線の進行方向と平行に外部磁場を掛けると粒子線の細胞殺傷効果が有意に増強される

・ 粒子線の進行方向と直交する方向に外部磁場を掛けても細胞殺傷効果に変化がない 外部磁場下で行った細胞実験で確認した。しかしながら、この現象のメカニズムについては解明 されていないのが現状である。そこで本研究では、本現象のメカニズムを、物理的、生物的、化 学的な側面から解明するとともに、本現象を用いた新たな粒子線治療法の実現可能性を検討す ることを目的とする。

3.研究の方法

全ての粒子線照射実験は、量子科学技術研究開発機構の医療用加速器 HIMAC の物理実験コース SB1 ポートにて行った。平行磁場および直交磁場の発生装置として図 1(a)、(b)に示すソレノイド電磁石とダイポール電磁石を用いた。各電磁石の最大中心磁場強度は 0.60 テスラ (300 A) および 0.67 テスラ (50A)であり、流す電流値を変えることにより任意の強度の外部磁場を印加できる。これらの電磁石を SB1 ポートのアイソセンター位置に設置した。電磁石のボア内に照射対象物を設置することで、外部磁場下での照射が可能となる。



図 1. (a) 平行磁場発生用ソレノイド電磁石、(b) 直交磁場発生用ダイポール電磁石の写真

3.1 磁場の印加タイミングの増強効果への影響

平行磁場によって細胞の放射線感受性が変化する、または、それにより修復能が変化すること が本現象の機序であるならば、平行磁場を炭素線照射の前後に照射しても細胞殺傷効率の増強 が生じるはずである。そこで、LET が 13 keV/µm と 50 keV/µm の炭素線を照射する直前、最 中、直後に、人耳下腺がん細胞(HSGc-C5)に対して 0.3 T の平行磁場を印加し、細胞生残率を 測定した。

#### 3-2 細胞内 DNA 損傷の観察・評価

平行磁場による重粒子線の細胞殺傷効果の増強現象が、DNA 損傷および修復経路への影響によるものかを調べることは重要である。そこで、細胞に最も重篤な損傷であり細胞死に影響するDNA 二重鎖切断と、重粒子線によって誘導される"複雑な"DNA 二重鎖切断の生成およびその後の修復に平行磁場が影響するかを調べた。平行磁場有り、無しの条件下でヒト正常細胞(NB1RGB)に対して、350 MeV/uの炭素線(12 keV/µm)と鉄線(222 keV/µm)を照射した。照射により細胞核内に生じた DNA 損傷を H2AX(DNA 二重鎖切断マーカー)およびリン酸化 RPA(複雑な DNA 損傷マーカー)で免疫蛍光染色することで、細胞核内の DNA 損傷マーカーの量・局在・動態を解析した。

#### 3-3 OH ラジカルの生成量測定

粒子線照射により生じる OH ラジカルの生成量が平行磁場が影響するかを調べる実験を行った。 EPR スピントラッピング剤(DMPO)濃度の異なる反応溶液に炭素線を一定線量(16 Gy)照射し、 反応溶液中に生じる DMPO-OH を X-band EPR で測定し OH ラジカルの生成濃度を求めた。DMPO-OH 濃度を DMPO の密度に対してプロットするときに得られる3相を示す曲線の1相目と2相目が作 る肩の高さが、炭素線照射時の磁場の有無に応じて変化するか否かを観察した。

#### 3-4 過酸化水素の生成量測定

粒子線照射により生じる過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)の生成量に平行磁場が影響するかを調べる実験を 行った。大気下または低酸素条件下の水試料(mili-Q)に平行磁場を付加した状態で、炭素線ま たは鉄線を照射し、照射した水試料にスピントラッピング試薬である DMPO を添加し、UV を照射 した。UV 照射により水試料中の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が OH ラジカルに分解され、これを DMPO でトラップして生 じた DMPO-OH を EPR で測定した。既知の濃度の過酸化水素水を使って予め検量線を得ておき、照 射した水試料中の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を定量した。

#### 3-5 細胞死に占める間接効果の寄与率測定

平行磁場による細胞殺傷効果の増強が、直接効果または間接効果のどちらによって引き起こ されているかを定量的に評価するため、濃度の様々に異なるDMSO(OH ラジカルの捕捉剤)溶液 中で培養した HSGc-C5 に対して、平行磁場有り、無しの条件下で、350 MeV/uの炭素線を照射す る実験を行った。様々な濃度のDMSO 溶液中で照射された細胞の生残率をコロニー形成法で定量 することで、DMSO 濃度無限大(OH ラジカルによる間接効果の寄与を完全に除去した状態)での 細胞生残率(直接効果のみの寄与)を推定した。

#### 3-6 動物実験

細胞実験で観測された平行磁場効果が、動物実験でも再現するか、また、どの程度の効果があ るかは、磁気粒子線治療を開発する上で根幹となる情報である。そこで、下肢にマウス由来の扁 平上皮癌(SCCVII)を移植したマウスに対して 350 MeV/uの炭素線(5, 10 Gy)および 350 MeV/u の鉄線(2, 4 Gy)を局所照射し、平行磁場の有無による腫瘍増殖抑制効果(tumor grows delay) の変化を観測した。



図 2 0.3 Tの平行磁場を、炭素線(左: 13,右: 50 keV/µm)照射の直前、最中、直後に印加した場 合の HSGc-C5 細胞の生残率。

4.研究成果

# 4-1 磁場の印加タイミングの増強効果への影響

炭素線を照射する直前、最中、直後に、HSGc-C5 に対して0.3 Tの平行磁場を印加し、細胞 生残率を測定した結果を図2に示した、どち らのLETの炭素線についても、細胞殺傷効率 の増強は、炭素線照射中に平行磁場を印加し たときにのみ観測された。これにより、外部 磁場による放射線感受性や修復能の変化が本 現象の機序ではないことが明らかになった。 この成果は学術論文として発表した。

4-2 細胞内 DNA 損傷の観察・評価

重粒子線照射によって生じる DNA 初期損傷 は、平行磁場の有無によって影響されなかっ た。しかし、重粒子線照射後の DNA 修復効率

は、平行磁場によって遅くなる傾向があり、高線量(4 Gy, 8 Gy)では有意な遅延が見られた。 また、重粒子線による複雑な DNA 損傷(RPA リン酸化量)は平行磁場によって有意に増加した。

pRPA foci, Fe 2Gy, Horizontally, post 4h



図3 磁場なし(左)、平行磁場0.3 T(右)の 条件下で鉄線を照射することで生じた複雑な DNA 損傷を、照射4時間後に pRPA で蛍光染色し て得られた画像。



図 4 平行磁場下 (左図:0T、中央図:0.3T、 右図:0.6T)で、DMPO 濃度の異なる反応溶液に 炭素線を照射し、DMPO-OH 濃度を X-band EPR で 測定し、DMPO 濃度に対してプロットした図。



図 5 水試料中での H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成量に対する磁場の影 響。(A)炭素線による H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成。(B)鉄線による H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成。大気下および低酸素条件下(O<sub>2</sub> < 0.1%) での生成量およびその差(酸素依存的な H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生 成)。



図6 磁場なし(左)、平行磁場0.6T(右)の条 件下で、HSGc-C5細胞に350MeV/uの炭素線を照射 したときの細胞生残率(黒)と、そこに占める直接 効果(赤)と間接効果(緑)の寄与割合。

一例として、NB1RGB に対して鉄線2 Gy を照射し、 照射4時間後に pRPA で蛍光染色した細胞核の画 像を図3に示した。これらの結果から、平行磁場 によって、重粒子線誘導性の複雑な DNA 損傷が 増えることにより、DNA 修復効率が低下し、細胞 生残率が下がったと考えられる。

#### 4-3 OH ラジカルの生成量測定

平行磁場下で、DMPO 濃度の異なる反応溶液に 炭素線を照射し、DMPO-OH 濃度を X-band EPR で 測定し、DMPO 濃度に対してプロットした図を図 4 に示した。磁場によって電離密度が高くなれば、 OH ラジカルの生成密度も高くなり、肩が小さく なると予想された。しかしながら、平行磁場の有 無によって、炭素線照射により生じる OH ラジカ ルの生成密度に有意差は生じなかった。

#### 4-4 過酸化水素の生成量測定

図5に、炭素線および鉄線を照射した場合の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の収量を示した。炭素線では平行磁場を付 加することで酸素非依存的なH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>生成が減少し た(A)。鉄線では、酸素非依存的なH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>生成に は変化が無かったが、酸素依存的なH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>生成に 減少した。これらの結果から、平行磁場により 初期活性種の生成密度あるいは反応性に何らか の変化が生じたと考えられる。この成果につい ては、OH ラジカルの生成量測定の結果とともに 学術論文として発表した。

#### 4-5 細胞死に占める間接効果の寄与率測定

図6に、磁場なし、平行磁場0.6 Tの条件 下で、HSGc-C5 細胞に350 MeV/uの炭素線を照 射したときの細胞生残率と、そこに占める直 接効果と間接効果の寄与割合を示した。平行 磁場の示した通り、平行磁場による細胞殺傷 効果の増強現象において、間接効果が支配的 な役割を果たしていることが分かった。4-4の 研究成果により、粒子線照射で生じる mmol/L レベルの0H ラジカルの生成密度は、平行磁場 によって有意に変化しないことが確認されて いる。これらの実験結果から、外部磁場によっ て0H ラジカルの不対電子のスピンの向きに偏 極が生じ、ラジカル結合阻害が起こり、結果的 に反応性の高い0H ラジカルの寿命が延びた可 能性が考えられる。

#### 4-4 動物実験

各照射条件での腫瘍サイズの変化を照射日 からの経過日数の関数として調べた。その結 果、炭素線および鉄線のどちらの線種につい ても、平行磁場 0.6T による有意な腫瘍増殖抑 制効果は認められなかった。

平行磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強 現象(平行磁場効果)に関連して、0.6 T 程



図 6 下肢に SCCVII を移植したマウスに対して鉄線(左図)および炭素線(右図)を局所照射し、照射日からの経過日数の関数として腫瘍サイズをプロットした図。

度の外部磁場では、粒子線の物理的な飛跡 構造に有意な変化は現れないこと、 平行 磁場の有無によって、炭素線照射により生 じる mmol/L レベルの OH ラジカルの生成密 度に有意な変化は生じないこと、 平行磁 場の有無によって、炭素線照射により生じ る酸素依存的な H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成は減少すること、

平行磁場効果は、炭素線照射中に平行磁 場を印加した場合に発現し、照射前後に印 加しても発現しないこと、 平行磁場効果 は、過剰細胞殺傷効果が現れる高 LET 放射 線でも発現すること、 平行磁場によって、

重粒子線誘導性の複雑な DNA 損傷が増えること、 平行磁場による細胞殺傷効果の増強現象に おいて、間接効果が支配的な役割を果たしていること、など様々なことが明らかになった。しか しながら、本現象の機序解明には至っておらず、今後も継続して研究を進める必要がある。ただ し、 細胞実験で観測された平行磁場効果は動物実験では再現されなかった。

### 5.主な発表論文等

# 〔雑誌論文〕 計9件(うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件)

1.著者名	4.巻
Inaniwa Taku, Weichert Emely, Masuda Takamitsu, Tanaka Sodai, Matsufuji Naruhiro, Kanematsu	16
Nobuyuki	
2.論文標題	5 . 発行年
Stopping-power ratio of body tissues with updated effective energies and elemental I values for	2023年
treatment planning of proton therapy?and ion beam therapy with helium, carbon, oxygen, and neon	
ions	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Radiological Physics and Technology	319 ~ 324
掲載論文のD01(デジタルオブジェクト識別子)	
10.1007/s12194-023-00721-6	有
オープンアクセス	国際共著

# オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難

1.著者名	4.巻
Sakata Dousatsu、Lee Sung Hyun、Tran Linh T、Pan Vladimir、Nakaji Taku、Mizuno Hideyuki、Kok	67
Angela、Povoli Marco、Rosenfeld Anatoly、Inaniwa Taku	
2.論文標題	5 . 発行年
Microdosimetric investigation for multi-ion therapy by means of silicon on insulator (SOI)	2022年
microdosimeter	
3. 雑誌名	6.最初と最後の頁
Physics in Medicine and Biology	215010 ~ 215010
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	査読の有無
10.1088/1361-6560/ac8968	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-

# オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難

1.著者名	4.巻
Sakata Dousatsu, Suzuki Masao, Hirayama Ryoichi, Abe Yasushi, Muramatsu Masayuki, Sato	13
Shinji, Oleg Belov, Ioanna Kyriakou, Dimitris Emfietzoglou, Susanna Guatelli, Sebastien	
Incerti, Inaniwa Taku	
2.論文標題	5 . 発行年
Performance Evaluation for Repair of Hsgc-c5 Carcinoma Cell Using geant4-Dna	2021年
3. 雑誌名	6.最初と最後の頁
Cancers	6046-1-16
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3390/cancers13236046	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-

1.著者名	4.巻
Taku Inaniwa, Nobuyuki Kanematsu, Makoto Shinoto, Masashi Koto, Shigeru Yamada	66
2.論文標題	5.発行年
Adaptation of stochastic microdosimetric kinetic model to hypoxia for hypo-fractionated multi-	2021年
ion therapy treatment planning	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Physics in Medicine and Biology	205007-1-16
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1088/1361-6560/ac29cc	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-

	<b>△</b> 券
Theorem V Alex M Consult: C H Lee K Historica T Note: C Colette C Colette V	
I. Inaniwa, T. Abe, M. Suzuki, S. H. Lee, K. Mizusnima, I. Nakaji, D. Sakata, S. Sato, Y.	00
Iwata, N. Kanematsu, T. Shirai	
	F 改仁在
2	5. 光仃平
Application of lung-substitute material as ripple filter for multi-ion therapy with belium.	2021年
carbon over and noon ion been	_ <b>~_</b> , ,
carbon-, oxygen-, and neon-ron beams	
3. 雑誌名	6 最初と最後の百
Physics in Medicine and Biology	055002-1-10
「掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1088/1361-6560/abde99	有
オーフンアクセス	国際共者
オープンアクセフでけない、又けオープンアクセフが困難	_
オーノンデクとへてはない、又はオーノンデクとへが困難	-
	A <del>44</del>
	4.奁
K Matsumoto I Nakanishi V Abe S Sato M Muramatsu R Kobno D Sakata K Mizushima	55
S. H. Lee, M. Sakama, I. Inaniwa	
2 論文標項	5 举行任
- 4 ・ 順入 1 示応	J · 元11+
Effect of loading a longitudinal magnetic field to the linear particle-beam track on vields of	2021年
roactive average in water	
reactive oxygen species in water	
3. 雑誌名	6 最初と最後の百
Free Radical Research	547-555
想我会立の2017 デジタルナブジェクト並回て、	本性の方無
掲載調又のDUT(テンタルオノンエクト識別士)	直記の有無
10 1080/10715762 2021 1970151	右
10.1000/10/10/10/10/10/101	F
オープンアクセス	国際共業
	国际六百
オーブンアクセスではない、又はオーブンアクセスが困難	-
1,著者名	4 . 巻
	100
I. Inaniwa, M. Suzuki, S. Sato, M. Muramatsu, A. Noda, Y. Iwata, N. Kanematsu, I. Shirai, K.	106
Noda	
2. 論文標題	5 . 発行年
Effect of external momentic fields on biological effectiveness of proton been	2020年
Effect of external magnetic fields on biological effectiveness of proton beams	2020年
	く、目辺に目後の五
3. 維読者	6. 最初と最後の貝
Int I Radiat Opcol Biol Phys	597-603
Int. J. Kaulat. Oldor. Dior. Hiys.	337-003
	***
	査読の有無
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	査読の有無
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040	査読の有無 有
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040	査読の有無 有
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040	査読の有無 有 国際共著
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス	査読の有無 有 国際共著
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	査読の有無 有 国際共著
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	査読の有無 有 国際共著 -
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	査読の有無 有 国際共著 -
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	査読の有無 有 国際共著 -
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azajez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugav. G.	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dawerme, G. France, C. Graeff, T. Hoborov, T. Jacobin, S. J	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova,	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante	査読の有無 有 国際共著 - 4.登 8
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス 1. 著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 8 5 . 発行年
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8 5.発行年 2000年
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante 2.論文標題 Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 8 5 . 発行年 2020年
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante 2.論文標題 Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 8 5 . 発行年 2020年
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante 2.論文標題 Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8 5.発行年 2020年
<ul> <li>掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040</li> <li>オープンアクセス <ul> <li>オープンアクセス</li> <li>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難</li> </ul> </li> <li>1.著者名 <ul> <li>V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante</li> </ul> </li> <li>2.論文標題 <ul> <li>Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.</li> </ul> </li> <li>3.雑誌名</li> </ul>	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁
<ul> <li>掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040</li> <li>オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難</li> <li>1.著者名 <ul> <li>V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante</li> </ul> </li> <li>2.論文標題 <ul> <li>Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.</li> </ul> </li> <li>3. 雑誌名 <ul> <li>Frontiare in Physics</li> </ul> </li> </ul>	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 280.1.16
<ul> <li>掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040</li> <li>オープンアクセス オープンアクセス</li> <li>1.著者名</li> <li>V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante</li> <li>2.論文標題 Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.</li> <li>3.雑誌名 Frontiers in Physics</li> </ul>	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 380-1-16
<ul> <li>掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040</li> <li>オープンアクセス オープンアクセス</li> <li>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難</li> <li>1.著者名 <ul> <li>V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante</li> </ul> </li> <li>2.論文標題 <ul> <li>Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.</li> </ul> </li> <li>3.雑誌名 <ul> <li>Frontiers in Physics</li> </ul> </li> </ul>	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 8 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 380-1-16
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante 2.論文標題 Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators. 3.雑誌名 Frontiers in Physics	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 380-1-16
<ul> <li>掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040</li> <li>オープンアクセス <ul> <li>オープンアクセス</li> <li>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難</li> </ul> </li> <li>1.著者名 <ul> <li>V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante</li> </ul> </li> <li>2.論文標題 <ul> <li>Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.</li> </ul> </li> <li>3.雑誌名 <ul> <li>Frontiers in Physics</li> </ul> </li> </ul>	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 8 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 380-1-16
<ul> <li>掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040</li> <li>オープンアクセス オープンアクセス</li> <li>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難</li> <li>1.著者名 <ul> <li>V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante</li> </ul> </li> <li>2.論文標題 <ul> <li>Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.</li> </ul> </li> <li>3.雑誌名 <ul> <li>Frontiers in Physics</li> </ul> </li> </ul>	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 380-1-16 査読の有無
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)         10.1016/j.ijrobp.2019.10.040         オープンアクセス         オープンアクセス         オープンアクセス         1.著者名         V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante         2. 論文標題         Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.         3. 雑誌名         Frontiers in Physics	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 380-1-16 査読の有無
<ul> <li>掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040</li> <li>オープンアクセス オープンアクセス</li> <li>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難</li> <li>1.著者名</li> <li>V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante</li> <li>2.論文標題 Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.</li> <li>3.雑誌名 Frontiers in Physics</li> <li>掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphy.2020.00380</li> </ul>	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 380-1-16 査読の有無 有
<ul> <li>掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040</li> <li>オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難</li> <li>1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante</li> <li>2.論文標題 Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.</li> <li>3.雑誌名 Frontiers in Physics</li> <li>掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphy.2020.00380</li> </ul>	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 380-1-16 査読の有無 有
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040         オープンアクセス         オープンアクセス         1.著者名         V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante         2. 論文標題 Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.         3. 雑誌名 Frontiers in Physics         掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphy.2020.00380	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 8 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 380-1-16 査読の有無 有
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040         オープンアクセス オープンアクセス         オープンアクセス         パープンアクセス         1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante         2.論文標題 Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.         3.雑誌名 Frontiers in Physics         掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphy.2020.00380         オープンアクセス	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 8 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 380-1-16 査読の有無 有 国際共著
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040         オープンアクセス         オープンアクセス         オープンアクセス         1.著者名         V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Dauvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante         2.論文標題 Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators.         3.雑誌名 Frontiers in Physics         掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphy.2020.00380         オープンアクセス	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 8 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 380-1-16 査読の有無 有 国際共著
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.10.040 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 V. Patera, Y. Prezado, F. Azaiez, G. Battistoni, D. Bettoni, S. Brandenburg, A. Bugay, G. Cuttone, D. Davvergne, G. France, C. Graeff, T. Haberer, T. Inaniwa, S. Incerti, E. Nasonova, A. Navin, M. Pullia, S. Rossi, C. Vandevoorde, M. Durante 2.論文標題 Biomedical research program at present and future high-energy particle accelerators. 3.雑誌名 Frontiers in Physics 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphy.2020.00380 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 8 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 380-1-16 査読の有無 有 国際共著 -

1.著者名	4.巻	
D. Sakata, O. Belov, M-C. Bordage, D. Emfietzoglou, S. Guatelli, T. Inaniwa, V. Ivanchenko, M.	10	
Karamitros, I. Kyriakou, N. Lampe, I. Petrovic, A. Ristic-Fira, W-G. Shin, S. Incerti		
2.論文標題	5 . 発行年	
Fully integrated Monte Carlo simulation for evaluating radiation induced DNA damage and	2020年	
subsequent repair using Geant4-DNA		
3. 雑誌名	6.最初と最後の頁	
Scientific Reports	20788-1-13	
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	査読の有無	
10.1038/s41598-020-75982-x	有	
オープンアクセス	国際共著	
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-	
	•	

### 〔学会発表〕 計9件(うち招待講演 8件/うち国際学会 9件)

1.発表者名 Taku Inaniwa

2.発表標題

Quantum Scalpel research project at QST

3.学会等名 MMND2023(招待講演)(国際学会)

4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名

Taku Inaniwa

2.発表標題

Radiation Biology for Particle Therapy Treatment Planning

3.学会等名

PTCOG-A0 2022(招待講演)(国際学会)

4.発表年 2022年

1.発表者名

Taku Inaniwa

2.発表標題

Mechanistic biological model for charged-particle therapy treatment planning

3 . 学会等名

AOCMP 2022(招待講演)(国際学会)

4 . 発表年 2022年

# 1.発表者名

Taku Inaniwa

# 2.発表標題

Radiation biology and biological modeling for ion beam therapy

 3. 学会等名 IUPESM WC2022(招待講演)(国際学会)

#### 4.発表年 2022年

1.発表者名

Taku Inaniwa

# 2.発表標題

Physical and biological models for carbon-ion radiotherapy treatment planning

3 . 学会等名

Carbon Ion Therapy Symposium(招待講演)(国際学会)

#### 4.発表年 2021年

# 1.発表者名

Taku Inaniwa

### 2.発表標題

Current status and future perspective of heavy-ion therapy at NIRS, QST

3.学会等名

GSI biophysics seminar(招待講演)(国際学会)

4 . 発表年 2021年

\_\_\_\_\_

1.発表者名 K. Matsumoto

#### 2.発表標題

Effect of longitudinal magnetic field to the linear particle beam track on yields of hydroxyl radical and hydrogen peroxide in water

## 3 . 学会等名

20th Biennial Meeting of SFRR international(国際学会) 4.発表年

2021年

# 1.発表者名

T. Inaniwa

### 2.発表標題

Stochastic microdosimetric kinetic model for hypo-fractionated multi-ion therapy

3 . 学会等名

MMND 2020(招待講演)(国際学会)

# 4.発表年

2020年

1.発表者名 T. Inaniwa

# 2.発表標題

Nuclear applied physics and biophysics at HIMAC

3 . 学会等名

IBC 2020(招待講演)(国際学会)

4.発表年 2020年

# 〔図書〕 計0件

# 〔産業財産権〕

〔その他〕

### -<u>6.研</u>究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松本 謙一郎 (Matsumoto Kenichiro)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学研 究所 放射線規制科学研究部・グループリーダー	
	(10297046)	(82502)	
研究分担者	鈴木 雅雄 (Suzuki Masao)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研 究所 重粒子治療研究部・専門業務員	
	(70281673)	(82502)	

# 7.科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

# 8.本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況