

# 重イオン線の分子・細胞学的放射線生物学

## Molecular and cellular radiobiology of heavy ions

Tobias CA, Blakely EA, Alpen EL, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:2109-20,1982

BEVALAC の定量的研究により、加速重イオンが癌治療に有望であると考えられる物理学的ならびに放射線生物学的要因が明らかとなっている。線量-生物学的効果の物理学的計測では、重イオンを安全、効果的に照射できることが示されている。利用可能な荷電粒子線には、炭素、ネオン、ヘリウムがあり、拡大 Bragg ピークによって、深在腫瘍の治療に好適な物理学的、生物学的作用が得られる。このような粒子線の深度-線量分布では、病変の近位側あるいは近傍にある組織、病変の遠位側の組織を保護できる。低酸素性腫瘍の治療には、拡大 Bragg ピーク領域の放射線生物学的な酸素効果を抑制するシリコン線、アルゴン線が考慮される。しかし、アルゴン線の深度-線量曲線には、一次粒子によるフラグメンテーション（核破砕）[訳注：原子核の破壊により中性子など二次粒子が放出される反応]による制約がある。シリコン線は、ネオンとアルゴンの中間的な深度-線量曲線を持ち、高 LET 粒子線の作用を最大化できる選択肢である。重イオンは、酵素修復機構を抑制し、細胞周期による放射線感受性の差異を低減し、細胞周期を通常より遅らせ、組織の隣接細胞の保護効果を低減させる。Bragg ピーク近傍では、分割照射による重粒子増強効果が認められる。晩期効果、発がん性効果については研究中である。新たなリペア-ミスリペア理論 (repair-misrepair theory) によれば、ほとんどの観察結果を定量的にモデル化できる。

加速重粒子の治療上の利点は、深在腫瘍の治療において生物学的に有効な深度-線量分布が得られること、ならびに有酸素性細胞と低酸素細胞の放射線感受性の差が X 線にくらべて小さいという 2 点にある [31,33]。現在の我々研究目的は次の 3 つである。

1. 重イオン線のうち、いずれにおいて最大の酸素利得係数 (oxygen gain factor, OGF) が得られ、生物学的に最適な深度-効果分布が得られるか。そのようなイオン線を、対照治療実験の候補とする。
2. この他に、治療上有利あるいは不利となる放射線生物学的な特性はあるか。
3. 重イオンによる細胞傷害のメカニズムはなにか。これが完全に解明されれば、癌細胞の増殖を制御し、正常組織の有害反応を低減するためのより良い方法となる。

バークレーの BEVALAC [14,17] では、周期表上のほとんどすべての同位元素を数十億 eV の運動エネルギーに加速できる。表 1 に我々が生物学医学研究に利用している粒子線の性質を示す [12,23,24]。これらの粒子線は、治療に適した十分な強度で人体の任意の深さに到達しうる。いずれも、拡大 Bragg ピークで容積 1L 以上に拡大すると、1Gy/分以上のプラトー強度が得られる。

図 1 には、加速器から照射される一次線の相対的電離線量比を含む典型的な Bragg 曲線を示す。一次粒子と吸収物質の原子核の相互作用から発生する二次粒子の線量寄与もあわせて示す。様々な速度の二次粒子が、光線に随伴して深度とともに徐々に減少するテールを形成する。

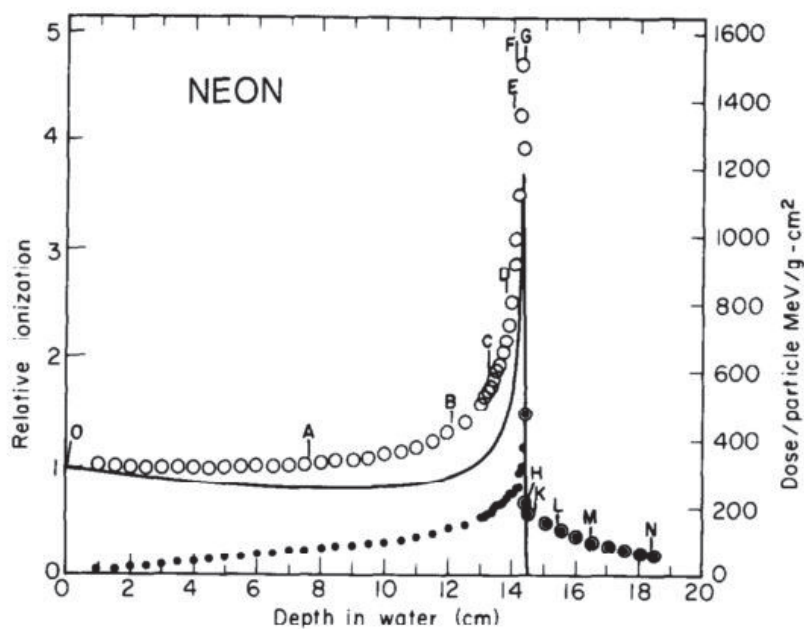
我々の最初の仕事は、哺乳類の単層培養細胞に図 1 の残存飛程上 0 から N の各位置で様々な光線を照射し、その生物学的作用の特性を知ることにあつた。ヒト T-1 細胞のほか、様々な哺乳類の培養細胞を使用した [1,5]。残存飛程が長い位置では、いずれの生存曲線も肩をもつ。残存飛程が短いところでは、曲線は線量に対するほぼ純粋な指数関数となる。同じ生存レベルにおける有酸素状態と低酸素状態の差を示す酸素効果は、プラトーでは大きいですが、残存飛程が短くなると漸減する。酸素効果の減少は、軽いイオンよりも重いイオンでより顕著である。図 2 に炭素粒子、アルゴン粒子の相対的生物学的効果 (relative biological effectiveness, RBE)、酸素増強効果 (oxygen enhancement ratio, OER) を示す。炭素は、Bragg ピーク近傍を除く飛程の大部分で低 RBE、高 OER を示し、アルゴンは全体を通じてかなり低 OER、高 RBE を示すことがわかる。

図 3 は、フラグメンテーションと混在する粒子線における有酸素細胞、低酸素細胞の LET と RBE の関係を示す。LET が 100keV/μm より大きい場合、ネオンとアルゴンの RBE は一価関数では表現できない。このことから、線量、平均 LET だけでは重イオンの生物学的作用を定量的に記述するには不十分であることがわかる。2本の曲線が解離する原因は、一部はフラグメンテーションであり、一部は粒子飛程上のエネルギー付

表 1. 我々が生物学医学研究に利用している粒子線の性質 (BEVALAC)

	炭素	ネオン	シリコン	アルゴン
原子番号	6+	10+	14+	18+
組織内の飛程(cm)	40	33	25	16
フラックス/パルス	10 <sup>9</sup>	4.10 <sup>8</sup>	2.10 <sup>8</sup>	6.10 <sup>7</sup>
プラトーの線量率 10×10cm (Gy/分)	5	4	2.5	1.5

\* Biology and Medicine Division, Lawrence Berkley Laboratory (ローレンス・バークレー研究所生物学医学部門)



Residual range ( cm )	16.1	6.8	2.4	1.2	0.54	0.29	0.14	0.04	0	-0.2	-1.0	-2.0	-4.0
Letter designation	O	A	B	C	D	E	F	G	H	K	L	M	N
LET ( keV/um )	32	38	54	71	100	139	234	419	531	22	18	13	11

図1. 水中の線量-深度曲線. ○ 実測された較正電離比. ● 二次フラグメントからの寄与の計算値. 実線: Bragg 曲線の計算値. 表: Bragg 曲線上の各アルファベットの位置の残存飛程と LET 計測値 ([6] より再掲)

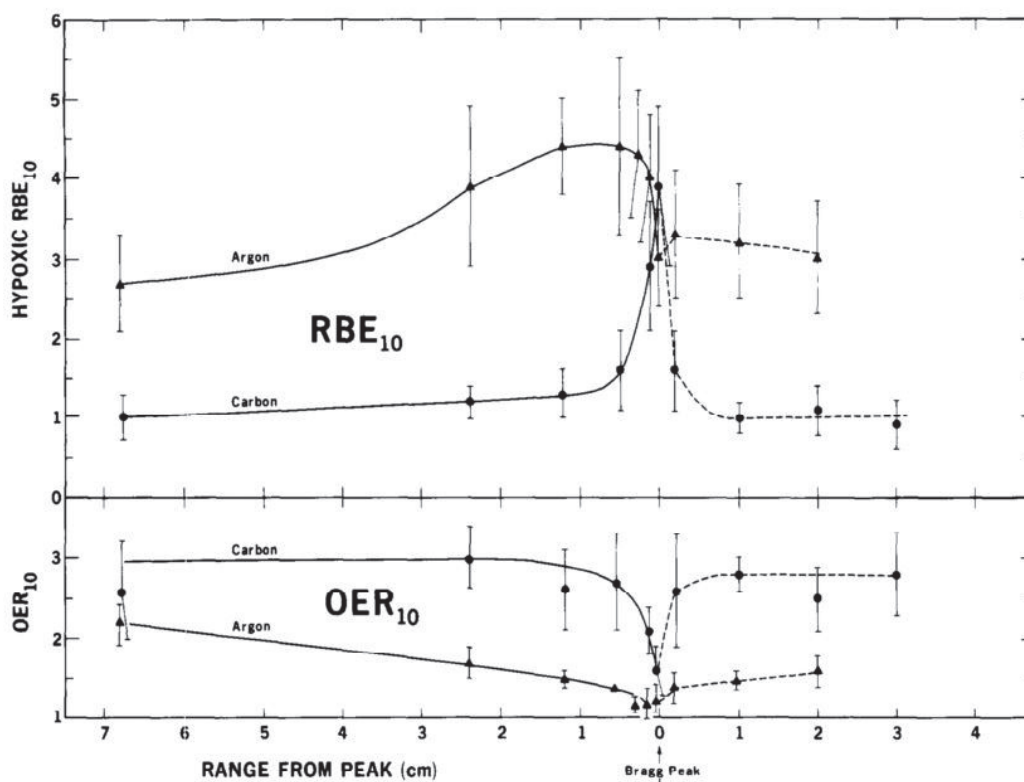


図2. 生存率 10%における粒子線の飛程と OER, 低酸細胞の RBE. ● 炭素, ▲ アルゴン. エラーバーは 95% 信頼度幅 [5].

与の線形性によるものである。

フラグメントが生成されると、一次線粒子の一部が失われ、原子番号の小さいフラグメント粒子の数が増え、LETは増加する。図4にシリコンとアルゴンにおけるフラグメント線量と一次線量の差を示す。一次線の特性を生かすために、フラグメンテーションは可能な限り減らすことが必要である。フラグメント線量が一次線量よりも低ければ、一般的に一次線の特性が優位となる。

治療応用では、Braggピークを拡大して、光線が停止する手前数cmに電離が幅広い最大値をとるようにして、治療容積を十分な深さと幅でカバーできるようにする方法が開発されている。単色光線中に回転リッジフィルターを間置した場合のBraggピークを図5に示す。これは拡大ピークによる等生存曲線を描くために求めたものである。図6に、10cmフィルター使用時の深度-線量分布とともに、飛程28cmの炭素、ネオン、シリコン、アルゴン線の線量平均LET、飛跡平均LETを示した(S. Curtisによる)。いずれの深度でも、様々なエネルギーの一次粒子線、および様々なフラグメントのため、複雑な電離分布を示すことがわかる。図6には、ネオンの557MeV/ $\mu$ 拡大Braggピークにおける停止粒子の分布も示したが、大部分が遠位側ピークで停止することがわかる。

図7は、炭素線、アルゴン線の拡大Braggピークの様々な位置における、典型的な有酸素細胞、低酸素細胞の生存曲線である。アルゴンでは、有酸素曲線、低酸素曲線の差が小さいことがわかる。それぞれのリッジフィルターに対する深度-線量曲線の形状は、従来の生物学的研究に基づき、有酸素等生存率を考慮して設計されている。図8に、3つの異なるイオン線について異なる深度における細胞効果を要約した。それぞれプラトー(残存飛程24cm)、近位ピーク(10cm)、中間ピーク(5cm)、遠位ピーク(1cm)である。

図9には、拡大Braggピークのパラメータと生物学的作用の関係を示す。炭素、ネオン、シリコン、アルゴンの4つについて、生存率10%における酸素利得係数(OGF=OERx/OERion)、相対的生物学的効果(RBE)を残存飛程の関数として示した。図8、図9は以下のように解釈できる。炭素、ネオンは、シリコンやアルゴンと比較して、有酸素細胞に対してプラトーよりも近位および遠位ピークで優位に高い殺傷効果を示す。しかし炭素、ネオンでは酸素効果の減少はそれほど顕著なものではない。これに対して、シリコン、アルゴンは、酸素効果が大きく減少し、低酸素状態のRBEが増加する。

培養ヒトT-1細胞のふるまいが生体における癌細胞のそれを反映すると考えると、深在腫瘍の治療に最適な粒子線は、シリコン(原子番号14)あるいはリン、硫黄、

マグネシウムと思われる。

Curtisら、Tenfordeらは、我々とは全く異なる材料であるラットの横紋筋肉腫細胞の*in vivo*[30]あるいは*in vitro*[9]で実験している。図10にその*in vivo*の生存曲線を示す。シリコンでは、ネオンよりも腫瘍内の低酸素細胞の生存が減少する。このことから、特に低酸素細胞感受性が予測される固形腫瘍の治療には、シリコンが有望と思われる。しかし、この結論を確認するには、細胞、組織によるさらなる生物学的研究が必要であることを強調しておく。

重イオン治療の主な利点は、周囲あるいは介在する正常組織を保ちながら深部の局在腫瘍に効果的な線量を照射できることにある。同じく重要な特性として、拡大Braggピーク内では、放射線生物学的な酸素効果が1.1~1.6のレベルまで有意に低下することである。酸素効果は、原子番号がより大きい粒子ではさらに低減し、このことから可能な限り重い粒子が望ましいといえる。しかしこの効果は、重い原子核が比較的多くのフラグメンテーションを生成して、深度-線量効果と酸素利得係数を低下させることの影響を受ける。細胞の研究をもとにすると、治療に最適な粒子の選択は、腫瘍の大きさ、深度によって異なる。

比較的浅い腫瘍では、アルゴンが有用である。深度25cm程度では、シリコンが最もバランスが良いと思われる。ネオンは、より深部に用いられる。様々な粒子の深度-線量効果と酸素利得係数の比較を図11に示す。

治療における重イオン線の基本原理について簡単に述べたので、次に重イオン治療を合理的に計画するために必要な、特殊な作用について考える[23]。

### 細胞周期による感受性の差

腫瘍の治療目標は、正常組織を許容できる範囲に保護しつつ、腫瘍細胞を最大限殺傷することにある。これを低LET放射線で達成することは、深度-線量分布が不良で酸素増強比が大きいだけでなく、細胞周期による放射線感受性の差があるために難しい。X線に最も抵抗性が強いのは、DNAが合成されるS期である。図12に示すように、アルゴン線では細胞周期による感受性の差が減少し、重イオン治療効果がさらに増大する。

### 線量分割による修復

細胞レベルの修復は通常、異なる時間間隔で分割照射を行う場合の生存率を求めることにより定量する[34]。我々は、重イオン線によってこの修復の程度が低減することを示した。しかし高LETの分割照射では、X線では代償効果(sparing effect)がみられる条件下でも、分割照射は一回照射にくらべてさらに致死的となりうる。これを図13に示す。G1期晩期に同期させたV79

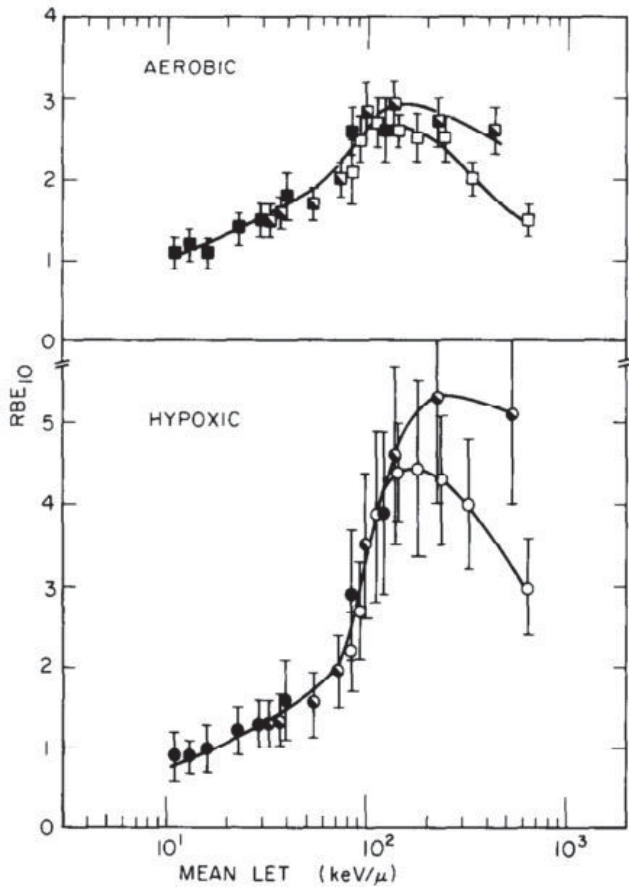


図3. 生存率10%における平均LETに対するRBE. 上段：有酸素性, 下段：低酸素性. ●炭素, ●ネオン, ○アルゴン [5].

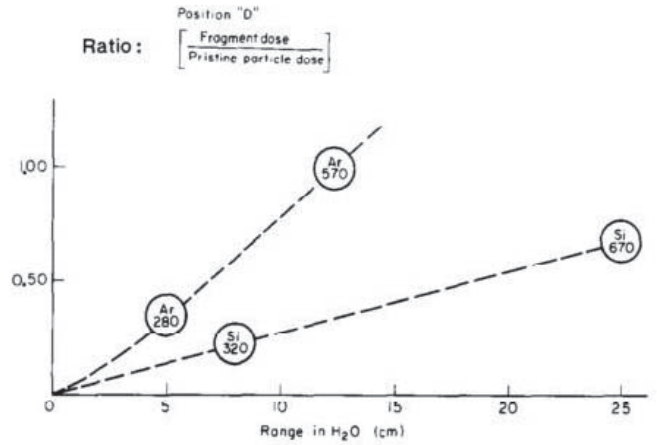


図4. シリコン線, アルゴン線のフラグメントからの線量の一次粒子線量への寄与. 水中の飛程0.54cmのエネルギーを測定. 円内の数字はエネルギー (MeV/μ).

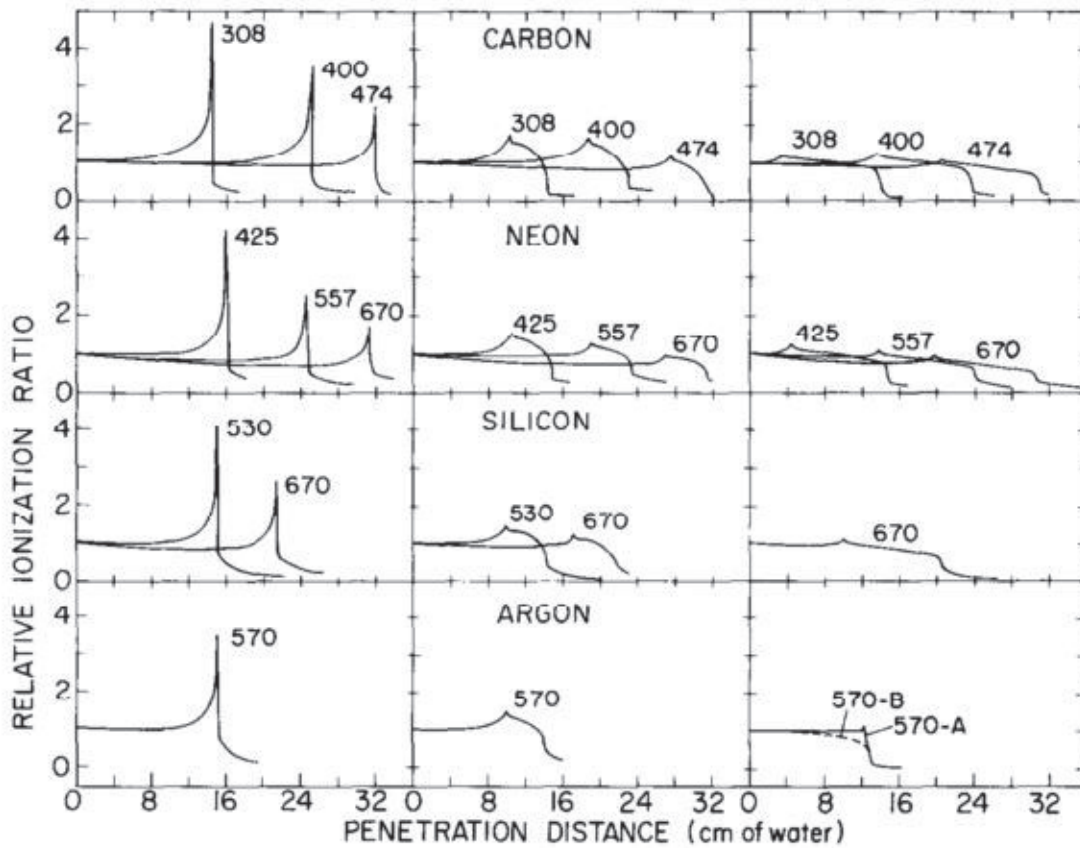


図5. BEVALCの炭素, ネオン, シリコン, アルゴン線のBragg曲線. 各粒子線の初期エネルギーを示す. 左段：無修正の単エネルギーBraggピーク. 中段：4cm拡大Braggピーク. 右段：10cm拡大Braggピーク (2本のアルゴン用らせん型リッジフィルター使用). 厚さ0~1.8g/cm<sup>2</sup>の鉛散乱箔を使用 [3より再掲].

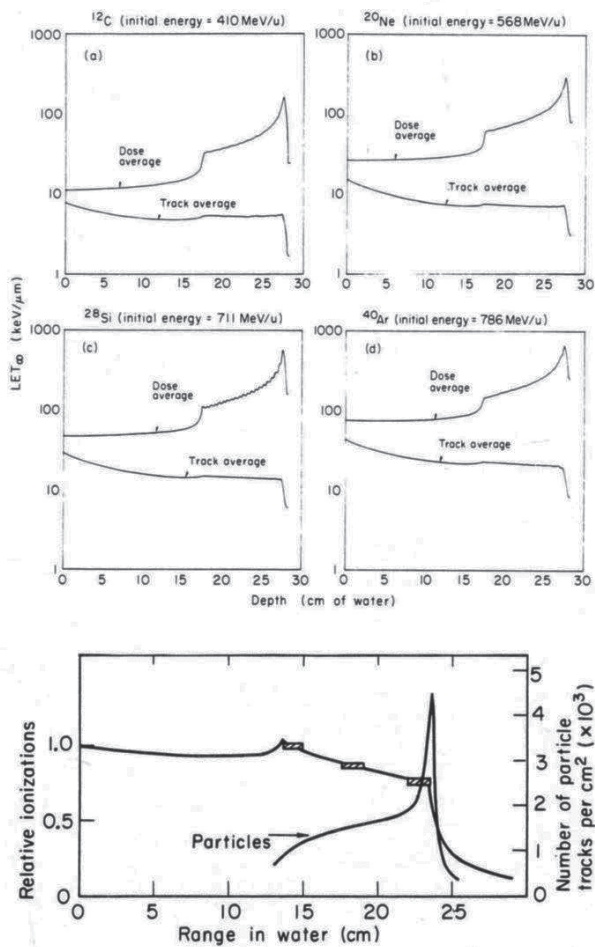


図6. 炭素, ネオン, シリコン, アルゴン線の水中飛程28cmにおける Bragg 曲線上の飛程平均 LET, 線量平均 LET. いずれも, 可変厚吸収体により Bragg ピークを10cmに拡大. 下段は10cm 拡大 Bragg 曲線の水中飛程に対する相対的電離量 (左縦軸). LET  $\geq 75\text{keV}/\mu\text{m}$  のネオン粒子フラックスを併せて示す (右縦軸). 10cm 厚プラスチック検出器を1radで照射 [29より再掲].

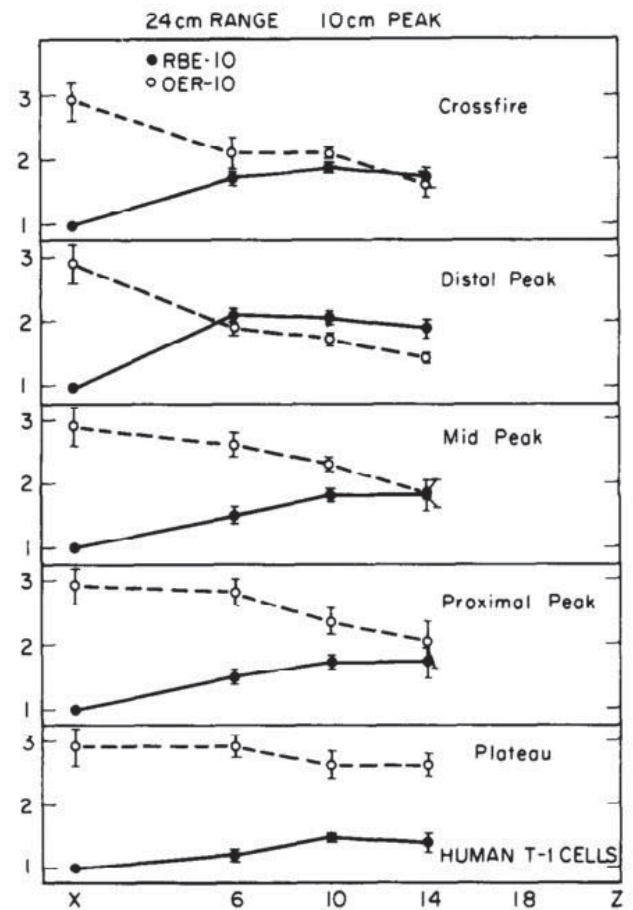


図8. 約24cm 飛程におけるヒト T-1 細胞の10%生存における有酸素性 RBE と OER. 拡大 Bragg ピーク10cm. 飛程上の5カ所で測定 (プラトー, ピーク近位, ピーク中央, ピーク遠位, 十字火ピーク). [4のデータより]

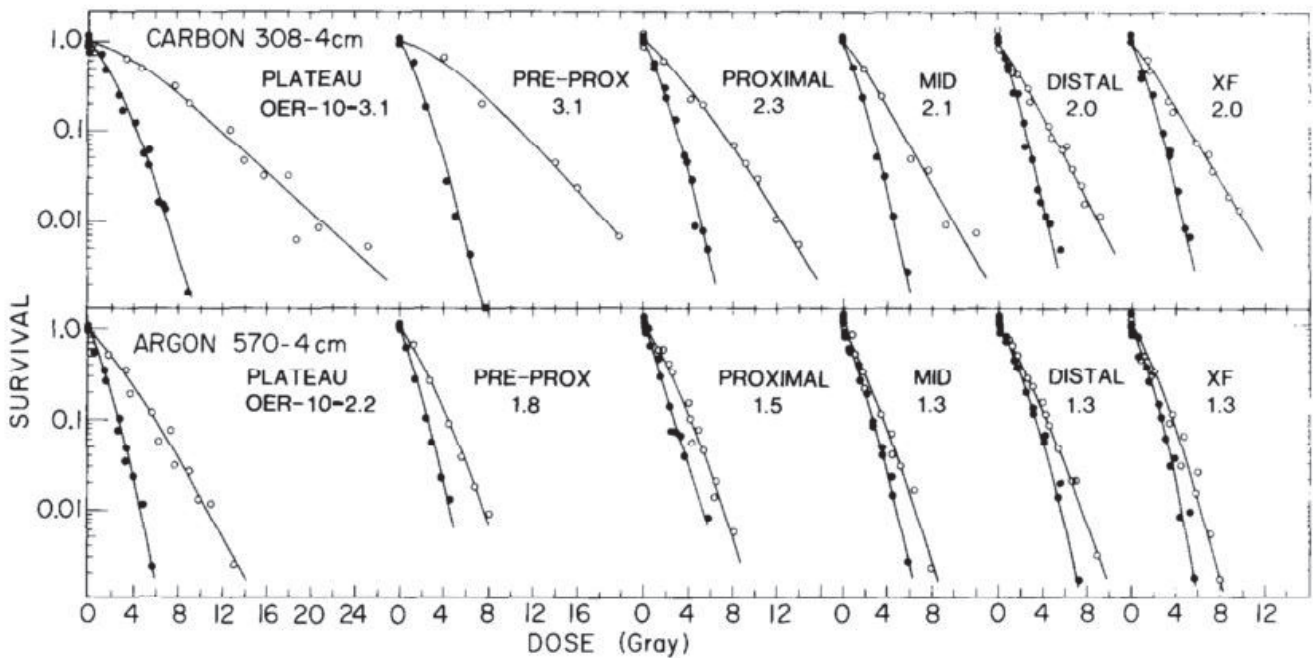


図7. 308MeV/μ炭素線, 570MeV/μアルゴン線における有酸素性細胞(●)と低酸素性細胞(○)の残存飛程と生存曲線. 拡大 Bragg ピーク4cm. *in vitro* の T-1 細胞による.

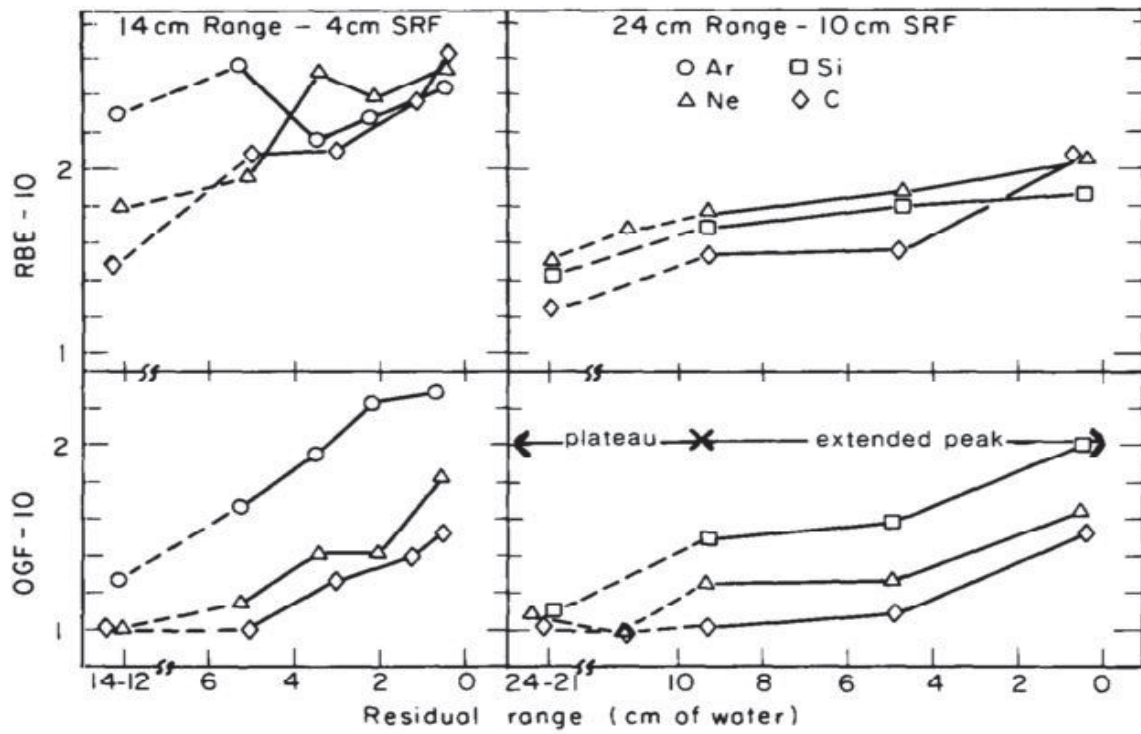


図9. 飛程約14cm(拡大Braggピーク4cm)および飛程約24(拡大Braggピーク10cm)における *in vitro* の10%生存細胞の有酸素性RBE, OGF. [5,7,8,9,13,15,25,27. 図は3より]

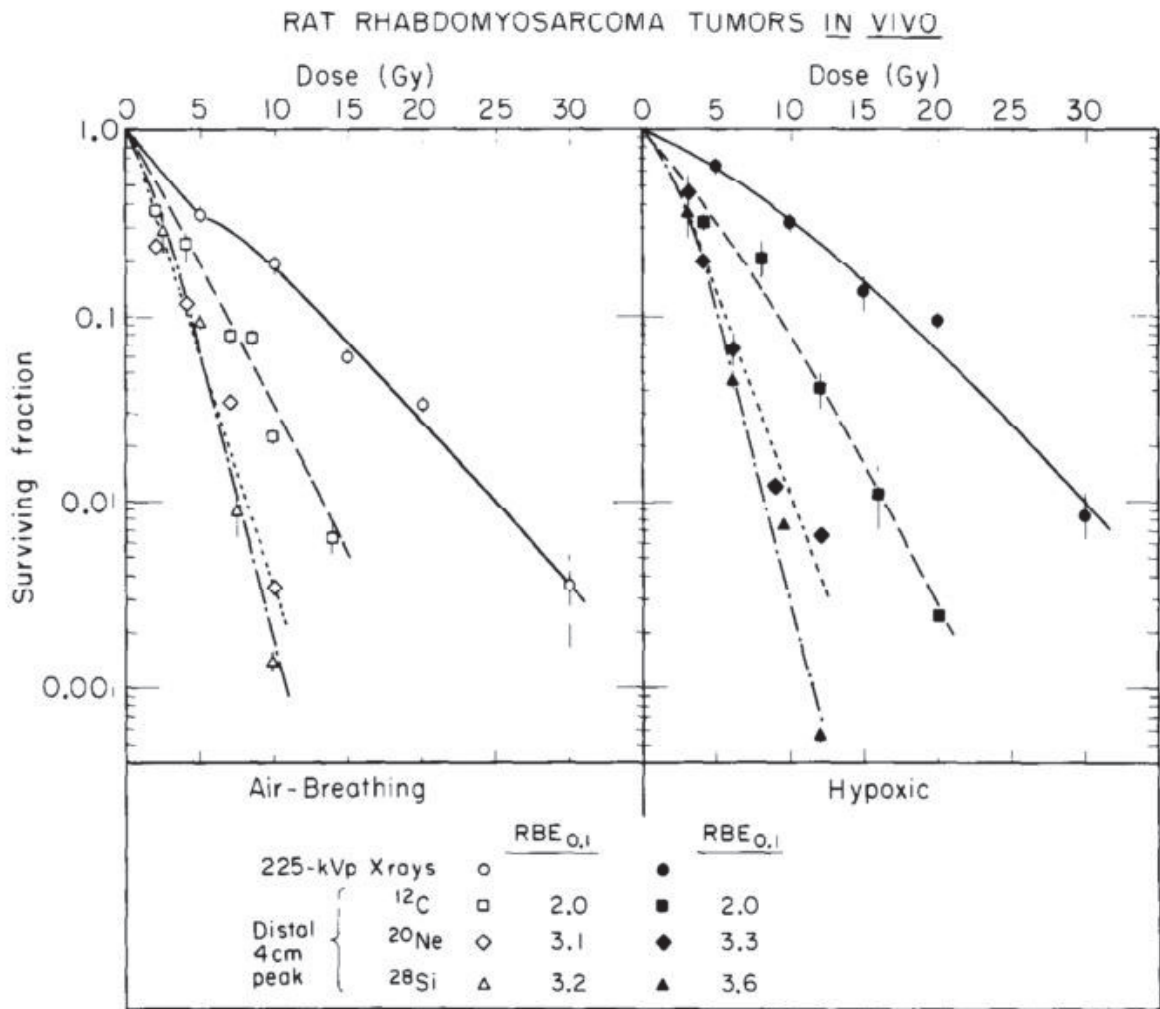


図10. ラット横紋筋肉腫細胞の生存率. 腫瘍は *in vivo* で照射し, *in vitro* で計測. X線および400MeV/μ炭素線, 425MeV/μネオン線, 670MeV/μシリコン線の4cm拡大Braggピークの遠位で照射.

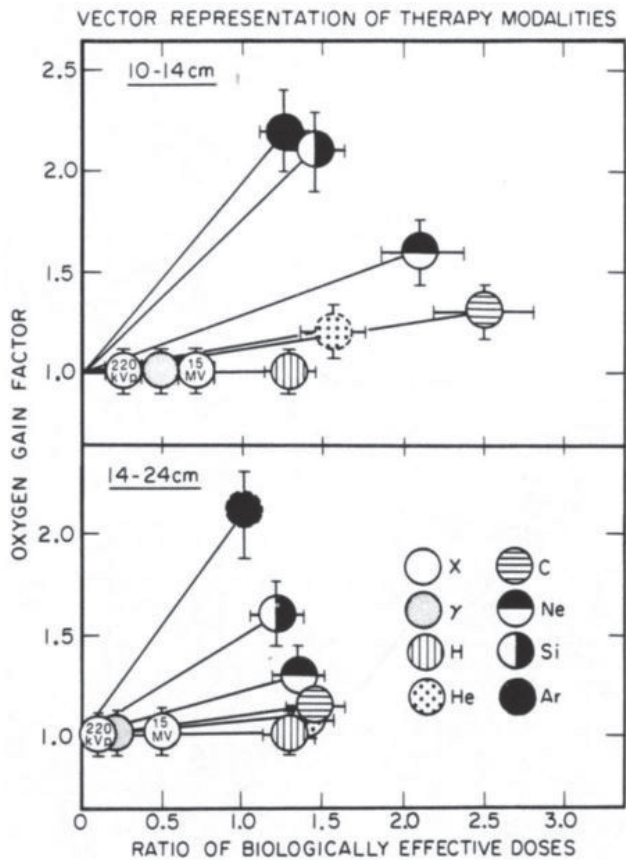


図 11. 低 LET, 高 LET 粒子線による小さな浅い照射野 (上段), 大きな深い照射野 (下段) の治療のベクトル表示. 縦軸: 酸素利得係数 (低 LET で計測した OER と高位 LET の OER の比). 横軸: 生物学的有効線量比 (次の 2 つの値の比). (1) ターゲット容積と入射線量, (2) ターゲット容積で測定した 50% 生存における RBE と入射部の RBE-50 [ 図は 3 より ].

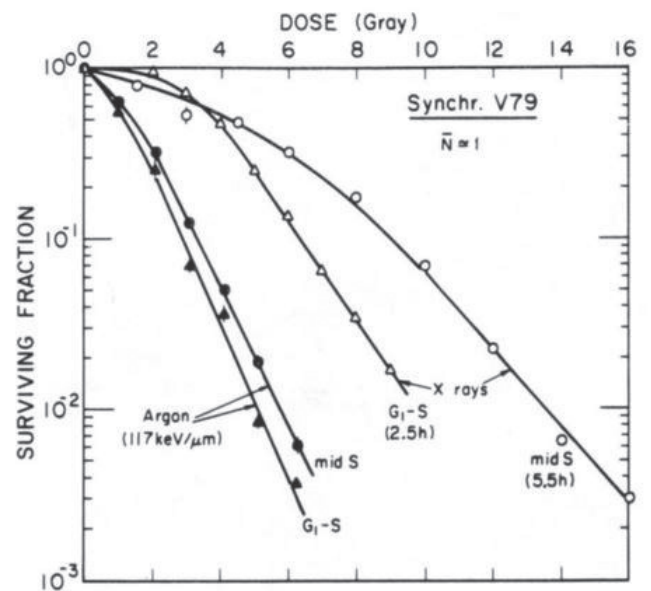


図 12. G1/S 期 (2.5hr) および S 中期 (5.5hr) に同期させたチャイニーズハムスター V-79 細胞に X 線および 570MeV/μ アルゴン線の Bragg プラトローを照射した場合の線量-生存率曲線.

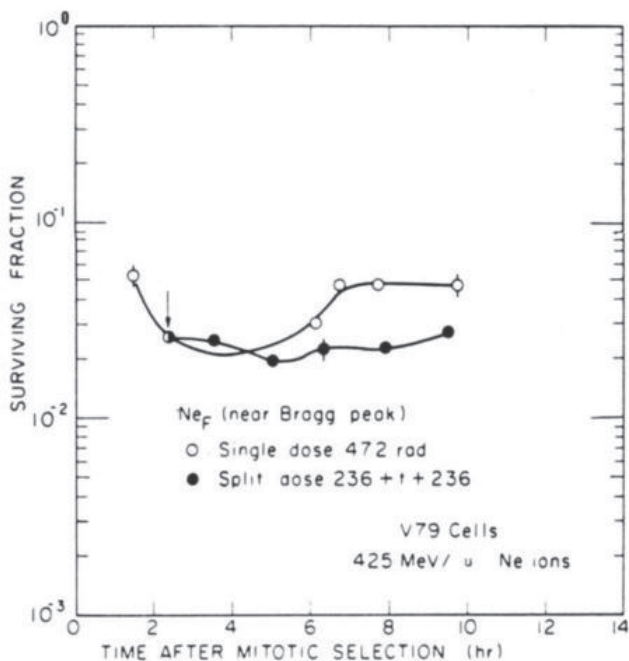


図 13. V79 細胞を分裂期に同期させ, 様々な細胞周期でネオン線の Bragg ピークを一回照射 (○) および分割照射 (●) 照射した場合の生存曲線. 分割照射は, 分裂期選択 2.5 時間後に開始. 照射間は 37°C に保温.

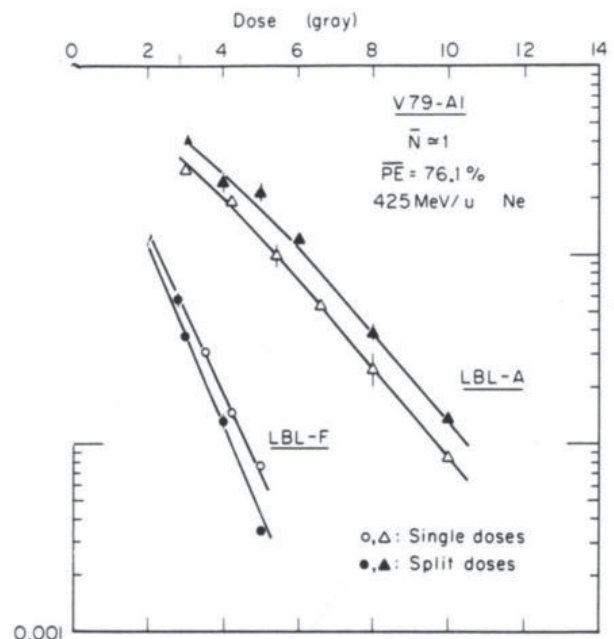


図 14. 非同期 V79 細胞を 425MeV/μ ネオン線のプラトロー (LBL-A) および Bragg ピーク (LBL-F) で一回照射 (△) および分割照射 (▲) した安倍の生存曲線.

ハムスターの細胞に、ネオンの Bragg ピークを分割照射した。細胞生存率は、一回照射よりも分割照射において低かった。初回の高 LET ネオン線が、2 回目の照射による放射線損傷作用を促進していると考えられる。これをさらに発展させ、図 14 ではネオン線のプラトーおよび Bragg ピークにおける分割照射の効果をした。プラトー領域では、ネオンイオンによる障害の一部が修復されるが、Bragg ピークでは分割照射により生存率が低下する。この増強効果の細胞レベルでのメカニズムについては詳細な研究が行われており [21]、組織 [16]、癌細胞 [6]、それぞれの増強効果が示されている。今後の重イオン治療計画では、このような増強効果による生物学的作用の変化を考慮する必要がある。

### 重イオンによる細胞周期の遅延

一般に放射線照射は、増殖細胞に対して同期作用をもつ。重イオン線は、細胞殺傷作用と同時に、細胞周期の遅延作用が特に強いとするデータが集まりつつある。フローサイトメトリーにより [18]、重イオン線を照射した V79 細胞のほとんどが、細胞分裂直前の G 期で停止することが示されている。S 期の長さは、X 線照射では延長するが、重イオン照射後はほとんど正常である。これは、分裂細胞ラベル法 (labelled mitosis method) でも証明されている。

図 15 に、細胞分裂遅延、細胞生存の RBE の比較を示す。腫瘍細胞は、同じ組織の正常細胞よりも、細胞周期を短時間に通過すると仮定する。重イオン線照射の効果は、多くの腫瘍細胞を G 期、すなわち分裂前の状態に停止させるものである。正常細胞は、細胞周期をより緩徐に通過するので、この作用が少ない。従って次の照射を適切な時機に行えば、腫瘍細胞をより選択的に殺傷できる。

### 低 LET、高 LET 成分の相互作用

ほとんどの高 LET 線では、高 LET 成分と低 LET 成分が混在している。放射線の高 LET 成分が、RBE や酸素効果を優位支配していると一般に考えられている。しかし、定量的なデータを得る必要がある。我々は、重イオン線が X 線に対して重致死損傷を、X 線が重イオン線に対して重致死損傷をそれぞれ来たすことを見いだした [22] (図 16)。相互作用の定量的側面として重要なことは、高 LET 成分を優位とするためには、混合線の重イオン成分を総線量の半分以上とする必要があることである。

### DNA の重イオン線傷害

過去数年の研究結果を要約すると、重イオン線による高 RBE の原因は、重イオンが遺伝物質を通過する際に生成される高エネルギー密度コア内の DNA 二本鎖の切断である。重イオン 1 個でも、その細胞核内の飛程

上で数ヶ所の二本鎖傷害を来たしうと思われる。これに対して、X 線が二本鎖切断を来たすことは少なく、一本鎖切断をより多く来たす。一本鎖切断は細胞によりただちに、非常に効率的に数分で修復される。細胞は二本鎖切断も修復できるが、その過程は遅く、半減期 50~100 分である。飛程上のすべての切断の修復不能、あるいは誤修復は、致死性の重要な原因である。我々は、ヒト T-1 細胞における未修復二本鎖の量と重イオン線の RBE の関係を示した [28]。

### 潜在致死損傷 (PLD) の修復

DNA 鎖切断は、特に修復過程が抑制されると致死損傷に至ると推測される。これが、潜在致死損傷 (potentially lethal damage, PLD) の修復である。塩濃度が高い状態で PLD 修復が行われると、低 LET 放射線の致死効果が著しく増大するが、重イオンでは高濃度塩による増感の程度が低下する。例えば初期エネルギーが低いアルゴンイオンでは、この効果が見られない [14]。10T-1/2 の単層細胞による別の実験も報告されている [14]。これらの細胞はほとんど G 期にあり、分裂が非常に遅い状態でコンフルエントになる [訳注：細胞が培養器面を覆いつくす状態]。この状態は、ほとんど細胞分裂がおこらないある種の正常細胞に類似しており、長期間 G 期にとどまる腫瘍細胞にも見られることがある。我々は、PLD 修復が X 線と同様に重イオン線でも起こることを見いだした。この種の修復は、X 線では通常 6 時間で完了するが、重イオンでは 24 時間も持続する。しかし非常に高い LET では、PLD 修復が完全に抑制されるように見える。これを図 17 に示した。

### 細胞密度が細胞生存に及ぼす影響

互いに密接している細胞は、分離している細胞に比べて低 LET 放射線に抵抗性が強いことが知られている [11]。またある種の哺乳類の組織や、密度依存性増殖抑制状態の静止期の培養細胞では、細胞接触が最小限の単一細胞よりも放射線障害にはるかに抵抗性であることも知られている [10,20]。放射線で殺傷した分離状態のフィーダー細胞層が、接触細胞と同じように放射線抵抗性が増強することも示されている [27]。このような細胞抵抗性は、重イオンにより容易に低減できる [19,26]。

上述のような効果は、重イオン線が腫瘍細胞増殖を抑制し、正常組織の修復を促進するために非常に重要である。例えば、深部の腫瘍細胞は、背景にある正常組織よりも急速に増殖している。低 LET の X 線を使用すると、放射線抵抗性の S 期にある細胞のかなりの部分が、2Gy/日の照射で生存する。後続照射時に、この残存細胞から放射線抵抗性の S 期にあるさらに多くの腫瘍細胞が生成される。S 期にある正常細胞は、比較的

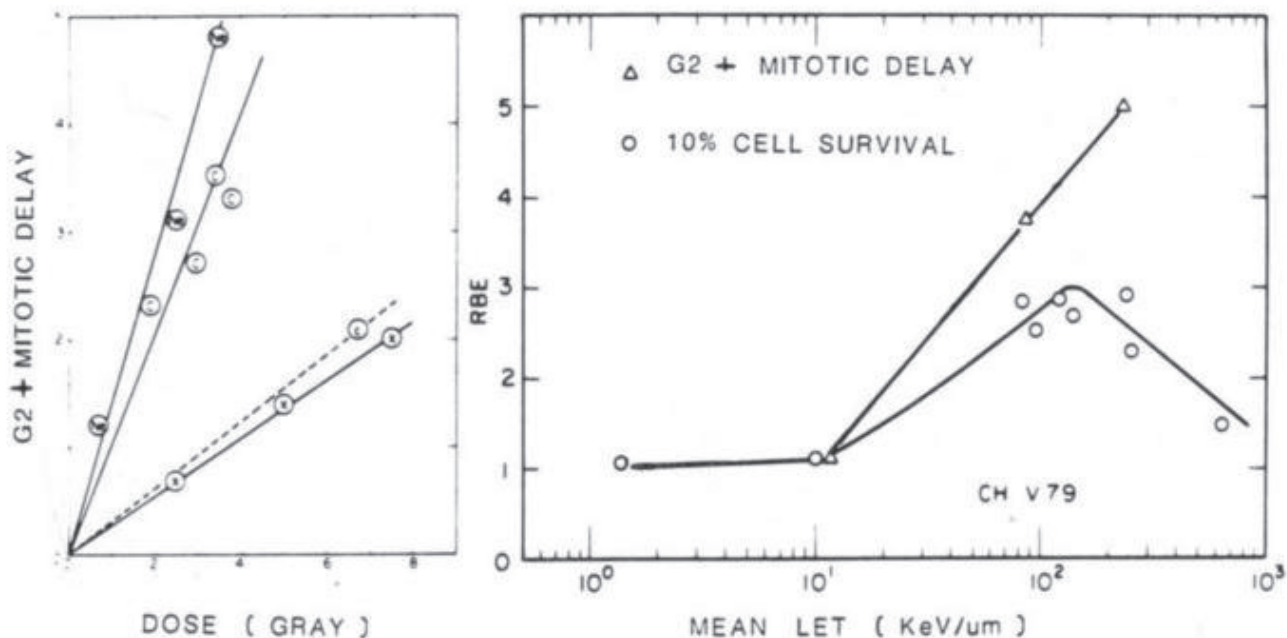


図 15. 左:225kVpX線 (x), 400MeV/μ炭素線の Bragg プラトー (c), 403MeV/μ炭素線の Bragg ピーク (C), 429MeV/μネオン線の Bragg ピーク (Ne) で照射する場合の線量と G2+M 遅延の関係. 右:2つのエンドポイント (10%生存, G2 + M 遅延) における RBE と平均 LET(keV/μm) の関係. 400-403MeV/μ炭素線, 425 - 9MeV/μネオン線, 570MeV/μアルゴン線による [図は3より].

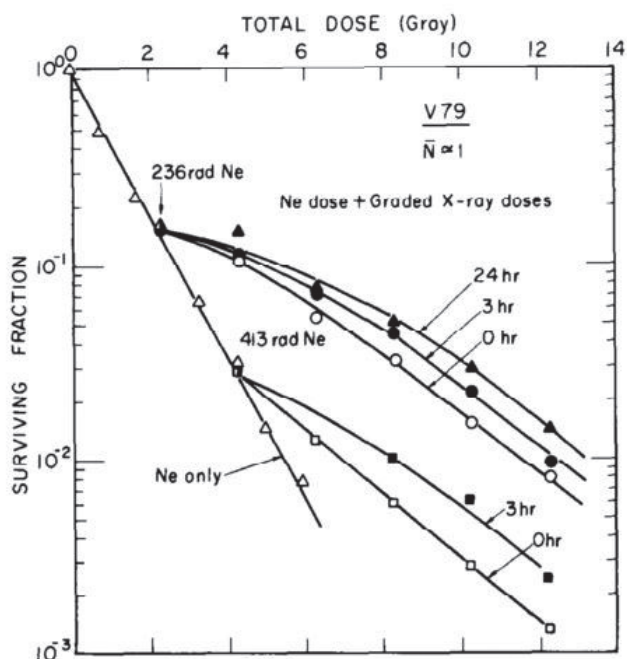


図 16. ネオン線一回照射後, 様々な間隔でネオン線単独あるいは異なる線量の X 線を併用照射した場合の V-79 細胞の生存曲線. 図中の時間は, ネオン線と X 線の照射間の 37°C 培養時間. 0 時間については, ネオン線照射前およびネオン線と X 線の照射間に氷冷温度で培養. 生存曲線は, シングルヒット・マルチターゲットモデルへの最小自乗法による当てはめ [図は 22 より].

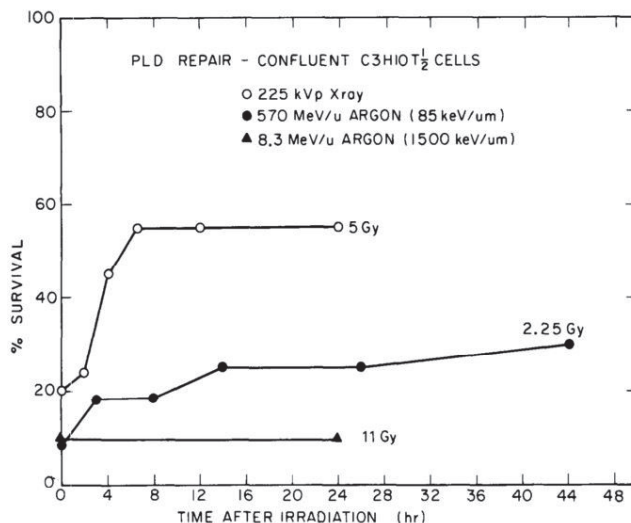


図 17. X 線あるいは低エネルギー (8MeV/μ), 高エネルギー (570MeV/μ) アルゴン線によりコンフルエント状態にある C3H 10T-1/2 細胞を照射し, 遅延プレーティングした場合の潜在致死損傷の修復動態.

少ない. シリコン, アルゴンなど高 LET の重イオン線を使用すると, 放射線抵抗性の S 期にある腫瘍細胞に対する選択的優位性がほとんど消失し, このような細胞の分裂が著しく遅延する. このため後続照射時には, 腫瘍細胞が放射線感受性の高い G1 期にある.

シリコン, アルゴンの作用は, 拡大 Bragg ピークでは相加的あるいは超相加的である. しかしプラトー領

域では修復機能が部分的に維持され, 介在正常組織が治療を生き延びる.

中でも興味深いのは, G0, G1 期の正常細胞および腫瘍細胞が保存される PLD 修復である. PLD 修復には,  $\beta$ -DNA ポリメラーゼが必要であるという証拠が蓄積しつつある. 重イオン線と酵素阻害剤を併用して PLD 修復を抑制できれば, 重イオン線治療成績はさらに向

上するであろう。

### 重イオン線の放射線生物学的アプローチの基本

重イオン線に対する一連の分子的、細胞的応答を、基礎レベルで理解することが重要である。このような知識をもとに、混合照射に対する応答、分割照射に対する応答を理論的にモデル化することができる。一般的な細胞の不活化モデルとしてリペア-ミスリペアモデル (repair-misrepair, RMR) が登場しており、多くの観察事実を定量的に説明することができるようになってきている [32]。このモデルは、重イオン線によって遺伝物質中に初期に生成される障害を、その後の修飾や酵素的修復と分離して取り扱う。致死性や変異は、ミスリペアの結果である。このモデルから、我々は重イオン線照射に対する細胞応答を修飾できる可能性があると考えている。DNA ポリメラーゼを制御している分子機構を知ることができれば、生体における細胞、組織の応答を修飾可能である。

### 要約

哺乳類の細胞における重イオン線の放射線生物学は、急速に発展しつつある領域である。細胞の応答は、粒子の電荷、フルエンス、残存エネルギーに依存する。我々は、シリコン線により水中 25cm までの範囲で、良好な深度-線量分布と低酸素増強効果が得られることを見いだした。アルゴンはさらに低い OER を持つが、深度-線量分布ではこれに劣る。重イオン線は、細胞周期による放射線感受性の差異も減少させる。さらに X 線に感受性をもつ亜致死損傷を生成し、緩徐ではあるが修復可能な潜在致死損傷も生成する。LET が著しく大きい低エネルギーのアルゴン線では、潜在致死損傷修復は見られない。ネオンその他の重粒子線の分割照射では、細胞殺傷作用の増強が認められた。分裂遅延に対する RBE は、細胞殺傷作用の RBE よりも大きい。重イオン線のこれらの特性は、重イオン線を治療に応用することの正当性を裏付けるものである。我々の初期第 1 相、第 2 相試験の結果は、ヒト組織の耐容性に関して細胞レベルの研究から得られた予測値の妥当性を検証するものであった。

【参考文献】

- Blakely, E.A.: Biology of Bevalac beams: Cellular studies. In *International Workshop on Pion and Heavy Ion Radiotherapy. Preclinical and Clinical Studies*, L.D. Skarsgard (Ed.). New York, Elsevier North Holland, Inc. 1982.
- Blakely, E.A., Ngo, F.Q.H., Chang, P.Y., Lommel, L., Kraft-Weyrather, W., Kraft, G., Tobias, C.A.: Heavy ion cell-cycle response and progression effects. Lawrence Berkeley Laboratory Report. LBL-11220, pp. 125-135, 1980.
- Blakely, E.A., Ngo, F.Q.H., Curtis, S.B., Tobias, C.A.: Radiation biology of heavy ions: Cellular studies. In *Advances in Radiation Biology*, J.T. Lett (Ed.). New York, Academic Press (In press).
- Blakely, E.A., Tobias, C.A., Ngo, F.Q.H., Yang, T.C.H., Smith, K.C., Chang, P.Y., Yezzi, M.J.: Comparison of helium and heavy ion beams for therapy based on cellular radiobiological data. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **4** (Suppl. 2):93-94, 1978.
- Blakely, E.A., Tobias, C.A., Yang, T.C.H., Smith, K.C., Lyman, J.T.: Inactivation of human kidney cells by high-energy monoenergetic heavy-ion beams. *Radiat. Res.* **80**: 122-160, 1979.
- Burns, F.J., Albert, R.E.: The dose response for induction of connective tissue tumors in rat skin after irradiation with argon nuclei (Abstract). Presented at *6th International Congress of Radiation Research* May 13-19, Tokyo, Japan, 1979.
- Chapman, J.D., Blakely, E.A., Smith, K.C., Urtasun, R.C.: Radiobiology characterization of the inactivating events produced in mammalian cells by helium and heavy ions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **3**: 97-102, 1977.
- Chapman, J.D., Blakely, E.A., Smith, K.C., Urtasun, R.C., Lyman, J.T., Tobias, C.A.: Radiation biophysical studies with mammalian cells and a modulated carbon ion beam. *Radiat. Res.* **74**: 101-111, 1978.
- Curtis, S.B., Schilling, W.A., Tenforde, T.S., Crabtree, K.A., Tenforde, S.D., Howard, J., Lyman, J.T.: Survival of oxygenated and hypoxic tumor cells in the extended-peak regions of heavy charged-particle beams. *Radiat. Res.* **90**:292-309, 1982.
- Douglas, B.G., Fowler, J.F.: The effect of multiple small doses of x-rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation. *Radiat. Res.* **66**: 401-426, 1976.
- Durand, R.E., Sutherland, R.M.: Effects of intercellular contact on repair of radiation damage. *Expl. Cell Res.* **71**: 75-80, 1972.
- Fowler, J.F.: *Nuclear Particles in Cancer Treatment*. Bristol, England, Adam Hilger Ltd., 1981.
- Fu, K.K., Phillips, T.L.: The relative biological effectiveness and oxygen enhancement ratio of neon ions for the EMT6 tumor system. *Radiology* **120**: 439-441, 1976.
- Ghiorso, A., Grunder, H.A., Hartsough, W., Lambertson, G., Lofgren, E., Lou, K., Main, R., Mobley, R., Morgada, R., Slasig, W., Selph, F.: The Bevalac: An economical facility for very high energetic heavy particle research. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* (Abstract) **NS-20**: 155, 1973.
- Goldstein, L.S., Phillips, T.L., Fu, K.K., Ross, G.Y., Kane, L.J.: Biological effects of accelerated heavy ions: I. Single doses in normal tissues, tumors and cells *in vitro*. *Radiat. Res.* **86**: 529-541, 1981.
- Goldstein, L.S., Phillips, T.L., Ross, G.Y.: Biological effects of accelerated heavy ions II. Fractionated irradiation of intestinal crypt cells. *Radiat. Res.* **86**: 542-558, 1981.
- Grunder, H.A., Hartsough, W.D., Lofgren, E.J.: Acceleration of heavy ions at the Bevatron. *Science* **17**: 1128-1129, 1971.
- Lucke-Huhle, C., Blakely, E.A., Chang, P.Y., Tobias, C.A.: Drastic G<sub>2</sub> arrest in mammalian cells after irradiation with heavy ion beams. *Radiat. Res.* **79**: 97-112, 1979.
- Lucke-Huhle, C., Blakely, E.A., Ngo, F.Q.H., Chang, P.Y., Tobias, C.A.: Survival and kinetic response V-79 spheroids after exposure to heavy-ion beams. *Int. J. Radiat. Biol.* **37**: 483-492, 1980.
- Malcolm, A.W., Little, J.B.: Rapid recovery in human diploid fibroblasts. *Int. J. Radiat. Biol.* **38**: 439-447, 1980.
- Ngo, F.Q.H.: Effects of fractionated-dose treatments on mammalian cells with heavy ions. In *The International Workshop on Pion and Heavy Ion Radiotherapy: Preclinical and Clinical Studies*, L.D. Skarsgard (Ed.). New York, Elsevier North Holland, Inc. 1982.
- Ngo, F.Q.H., Blakely, E.A., and Tobias, C.A.: Sequential exposure of mammalian cells to low- and high-LET radiations. *Radiat. Res.* **87**: 59-78, 1981.
- Pirruccello, M.C., Tobias, C.A.: Biological and Medical Research with Accelerated Heavy Ions at the Bevalac, 1977-1980, Lawrence Berkeley Laboratory Report LBL-11220, 1980.
- Raju, M.R.: *Heavy Particle Radiotherapy*. New York, Academic Press, 1980.
- Raju, M.R., Amols, H.I., Bain, E., Carpenter, S.G., Cox, R.A., Robertson, J.B.: A heavy particle comparative study. Part III. OER and RBE. *Br. J. Radiol.* **51**: 812-829, 1978.
- Rodriguez, A., Alpen, E.L.: Cell survival in spheroids irradiated with heavy-ion beams. *Radiat. Res.* **85**: 24-37, 1980.
- Rodriguez, A., Alpen, E.L.: Feeder cells and cell survival in spheroids and monolayers. *Int. J. Radiat. Biol.* **41**: 99-103, 1982.
- Roots, R.J., Yang, T.C., Craise, L., Blakely, E.A., Tobias, C.A.: Impaired repair capacity of DNA breaks induced in mammalian cellular DNA by accelerated heavy ions. *Radiat. Res.* **78**: 38-49, 1979.
- Roots, R.J., Yang, T.C.H., Craise, L., Blakely, E.A., Tobias, C.A.: Rate of rejoining of DNA breaks induced by accelerated carbon and neon ions in the spread Bragg peak. *Int. J. Radiat. Biol.* **38**: 203-210, 1980.
- Tenforde, T.S., Tenforde, S.D., Crabtree, K.E., Parks, D.L., Schilling, W.A., Parr, S.S., Flynn, M.J., Howard, J., Lyman, J.T., Curtis, S.B.: RBE values for radiation-induced growth delay in rat rhabdomyosarcoma tumors exposed to plateau and peak carbon, neon and argon ions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **7**: 217-221, 1981.
- Tobias, C.A.: Pretherapeutic investigations with accelerated heavy ions. *Radiology* **108**: 145-158, 1973.
- Tobias, C.A., Blakely, E.A., Ngo, F.Q.H., Yang, T.C.H.: The repair-misrepair model of cell survival. *Radiat. Biol. and Can. Res.* R.E. Meyn and H.R. Withers (Eds.). New York, Raven Press, 1980, pp. 195-230.
- Tobias, C.A., Todd, T.W.: Heavy charged particles in cancer therapy: In *Radiobiology and Radiotherapy Monograph No. 24*, National Cancer Institute 1967, pp. 1-21.
- Ngo, F.Q.H., Blakely, E.A., Yang, T.C.H., Yezzi, M.J., Tobias, C.A.: Cellular damage and repair following heavy-ion irradiation. *Biological and Medical Research With Accelerated Heavy Ions at the Bevalac, 1977-1980*, Pirruccello, M. and Tobias, C. (Eds.). LBL-11220, 1980, pp. 89-101.