

2016.02
Vol.59

第59卷 第01号

放射線科学

Radiological Sciences

特別編集号

放射線科学の未来に向けて

- 福島での取り組み
福島第一原発事故発生時の初期対応からこれまで
- 放射線の医学利用
患者にやさしいがん治療へ
がん細胞を体内から照らし、そして治す

放射線科学
第五十九卷
第一号

2016年2月2日発行 <編集・発行>国立研究開発法人 放射線医学総合研究所
National Institute of Radiological Sciences
〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1 電話 043(206)3026 Fax 043(206)4062



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

ISSN 0441-2540

巻頭言 放射線科学の未来に向けて 米倉義晴 03

福島での取り組み

東京電力福島第一原子力発電所事故発生時の初期対応からこれまで

巻頭言 被ばく医療の中心として 明石 真言 04

●事故後初期対応 06

 福島の初期対応 ー福島と千葉での被ばく医療対応

 福島県民を対象とした内部被ばく調査における経験 ー放医研で実施したパイロット調査について

 住民の甲状腺被ばく線量の推計について

 事故における緊急時作業従事者の生物学的線量評価

 放医研におけるスクリーニングと電話相談

●健康への影響に関する調査・研究 16

 福島県民健康調査基本調査の外部被ばく線量評価について

 児童の個人線量の特性に関する調査 ー個人線量計の応答の体格依存性

●生活環境における放射線と放射能 18

 福島復興のための放射線計測機器開発

 陸上環境の放射能調査

 海洋環境の放射能調査

●事故から学んだこと 24

 社会のニーズに対応した人材育成

 新たな被ばく医療体制と放医研の役割

 コラム 研究最前線レポート:偏った生活習慣と放射線発がんリスク

 今後の被ばく影響を考える:残された課題

放射線の医学利用

患者にやさしいがん治療へ

巻頭言 重粒子線治療:体にやさしいがん治療 夢から現実へ 鎌田 正 32

●患者の負担の少ない治療へ 34

 より短期間で副作用の少ない治療の追求

 患者にやさしく、がんに強い治療へ 骨軟部肉腫に対する重粒子線治療

 用語解説 呼吸同期照射/ブラッグピーク/放射線感受性

 膵がんに対する重粒子線治療の現状と将来

 負担の少ない治療を支える理工学的発展

 コラム 未来の放射線治療をめざして ー基礎研究からの小さな歩みー

●誰にでも身近な治療へ 46

 重粒子線がん治療装置の小型化と技術移転

 普及推進の取り組み

がん細胞を体内から照らし、そして治す

巻頭言 核医学分子イメージング診断から標的アイソトープ治療へ 藤林 靖久 50

●がんのイメージング研究最前線 52

 がんの悪性病態をとらえる Cu-ATSM PET イメージング

 がんの活発な増殖に必須な血管新生のイメージング ーインテグリンでがんの血管新生を見る

 診断が困難な膵がんのイメージングプローブ開発

 ー膵がんによく発現しているトランスフェリンレセプターを標的として

●第5の新しいがん治療法 56

 標的アイソトープ治療とは?

 コラム 治療薬を作るときにも PET は役に立っています/進化型 PET カメラ

編集後記 明石 真言 62



編集委員会

委員長
明石 真言

委員
及川 将一/大町 康/勝部 孝則/兼松 伸幸
小久保 年章/下川 卓志/数藤 由美子
藤森 亮/府馬 正一/堀口 隆司
山内 正剛/吉本 泰彦/脇 厚生

事務局
企画部広報課

発行日 2016年2月2日

編集・発行 国立研究開発法人 放射線医学総合研究所
National Institute of Radiological Sciences
〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1
電話 043(206)3026 Fax 043(206)4062

※本号の動物実験については、放医研動物実験委員会にて審査され、理事長の承認を得た動物実験計画に基づいて実施されました。

放射線科学の未来に向けて

放射線医学総合研究所(放医研)は、「放射線科学を通じて、人々の健康と安全で安心な社会作りに貢献する」ことを基本理念として、放射線に関する様々な研究開発を行っています。2011年4月より始まった第3期中期計画が2016年3月で終了するのにあたり、この5年間の成果を次の時代に引き継ぐメッセージとしたいと思います。

第3期中期計画は、その直前に発生した東日本大震災にともなう東京電力福島第一原子力発電所の事故に対応する中でのスタートとなりました。放医研は震災の翌朝に送り出した現地派遣の第一陣を皮切りに、緊急被ばく医療支援チーム(REMAT)を基軸として研究所あげでの協力と支援体制を組むことができました。放射線から人々の健康を守る研究と、放射線を利用して医学に貢献する研究開発を、一体として進めるという基本的な方針のもとで培ってきた放医研の底力を発揮することができました。

災害への対応に全力を傾注する中で、この5年間に研究の大きな進展が見られました。画期的なアイデアのもとに新しい放射線計測装置や画像診断装置の開発が進みました。体内における分子レベルの異常を画像化する分子イメージング技術の進歩によって、がんや認知症の複雑な病態の可視化に成功し、新たな治療法への進展が期待されています。炭素イオン線を利用する重粒子線がん治療では、スキャンニング照射など新たな治療法の開発が進み、すい臓がんなどの難治がんへの適応拡大に期待が寄せられています。また、これまで地道に成果を積み重ねてきた放射線の生体影響に関する基礎的な研究成果がまとめられ、放射線による発がんとの年齢の関係が明らかになりました。

第3期中期計画を開始するにあたって、「見える放医研」、「世界の放医研」、「歴史に残る放医研」を目指す活動を提唱しましたが、5年間の成果はそれを実証することに貢献できたのではないかと考えます。放医研は、2016年4月から量子科学技術研究開発機構として新たに出発します。これまでよりも研究開発の幅が広がることから、多様な分野との融合研究を推進するとともに、国内外の教育研究機関との連携をより密接にして、放射線科学の未来に向けてさらなる発展をめざします。



国立研究開発法人 放射線医学総合研究所

理事長 米倉義晴

東京電力福島第一原子力発電所 事故発生時の初期対応からこれまで



被ばく医療の中心として

原子力災害や放射線事故では、人体と環境への影響を考えるのは言うまでもありませんが、個人の心や社会への影響も考えなくてはならないことは、過去の歴史が示しています。他の災害でもそうかもしれませんが、心や社会への影響が特に大きいのが放射線災害の特徴です。2011年4月に始まった今中期計画では、我が国唯一の放射線と人に関わる研究機関“放射線医学総合研究所(放医研)”として、東京電力福島第一原子力発電所事故(福島第一原発事故)における医療と放射線の影響を科学的に評価すること、またこの結果をわかりやすく発信することが、私たちの重要な仕事になりました。正しい評価を行うためには、科学的に結果を出すことが求められ、その結果を受け手に正確に伝えることが、人の心や社会への影響を最小にする事に繋がります。

放医研では、福島第一原発事故直後に災害対策本部を設置し、約17時間後には緊急被ばく医療の派遣チーム第1陣を現地に派遣したことから事故への対応が始まりました。水素爆発で外傷と放射性物質により汚染された方の治療や3号機地下での作業中に足を汚染水に浸した方の除染、炉の冷却のために派遣された警察、消防、自衛隊や緊急作業員の皆さんの汚染検査を含めた放射線防護、福島県で被災された住民の方の線量の評価と健康相談、食品や水の調査等多くのことに取り組みました。福島復興を積極的に推進するために、福島復興支援本部の設置、また放射線に関する正しい知識とより多くの人材育成のために研修棟も新たに構え、万が一事故が起きた際に対応するための研修課程の新設などを行ってきました。もちろんこればかりではありません。環境からの人への影響についての調査・研究や行政への助言も行ってきました。

この章では第3期中期計画を終えるにあたり、放医研職員がこの事故に対して行ってきたことをまとめました。何を行ってきたのかを記述しておくことは、私たちの活動を広く知っていただくことばかりでなく、万が一の時に役に立つことにもなります。一方では、読者の方々から様々なご意見を頂くことも多々あるでしょう。それぞれの項を担当した職員も、当時は自分たちが行っていることに一生懸命で顧みる間もなく、現在は反省の繰り返しかもしれません。

福島復興支援本部長 明石 真言

放医研の緊急被ばく医療体制

放医研には、被ばくした患者さんを受け入れて診療する役割と災害が発生している地域に職員を派遣する役割があります。2009年には海外での放射線事故・災害対応を目的とした REMAT を発足させ、2010年から活動を開始しました¹⁾。2011年当時、放医研で患者さんを診療するための診療チームと線量評価チームを整備し、職員を派遣するための緊急被ばく医療派遣チームの体制を整え、準備していました。福島第一原発事故を契機に、原子力災害時の国の医療体制も改正されました。詳しくは P26 で説明します。

放医研の緊急被ばく医療対応

福島第一原発事故発生時には、放医研の原子力防災対策本部の指示のもと、REMAT の人材、資機材等も活用し、現地での緊急被ばく医療対応を行いました。放医研でも前述のチームの他、放射線計測や防護の専門知識を持つ職員が連携して、放射性物質が付着した汚染や被ばくのある初動対応者や作業員の皆さんを受け入れ、医療処置、除染、被ばく線量評価といった被ばく医療を実施しました。福島第一原発事故では被ばく医療対応以外に様々な対応をしましたが、ここでは現地および放医研での緊急被ばく医療における対応について紹介します(表1参照)。

(1) 東北地方太平洋沖地震発生直後の対応

2011年3月11日14:46に発生した地震では、放医研のある千葉市でも震度5強(中央区中央港)、5弱(稲毛区園生町)であったため地震による被害への対応を開始しました。その後、津波による原子力施設の状況を報道から情報収集しつつ、国からの原子力災害対策特別措置法(原災法)²⁾ 15条事態(原子力緊急事態宣言等)などから、防災業務計画で定められた対応ができる準備

を進め、原子力防災対策本部を所内に設置しました。同時に、緊急被ばく医療研究センター職員が緊急被ばく医療施設に参集し、情報収集、患者さん受け入れの準備を開始しました(図1)。その後、原子力緊急事態宣言が発出されたことをテレビのテロップで確認し、派遣の準備も開始しました(図2)。同日20:15には重粒子医科学センター病院の受入態勢を確認、20:40には緊急被ばく医療派遣チームの派遣準備を完了し、ヘリポートの設営を行いました。12日2:33に文部科学省非常災害対策センターから福島県の緊急事態応急対策拠点施設(オフサイトセンター)への派遣の可否について問い合わせがありました。オフサイトセンターは原子力災害発生時に、事故拡大防止のための応急対策、住民の皆さんの安全確保などさまざまな緊急対策のために国、自治体、事業者、専門家など関係者が一堂に会して、一体となって「原子力災害合同対策会議」を組織し、活動する拠点です。その後、第1陣として医師、看護師、線量評価の専門家、計3名の派遣を決定しました。この第1陣は、8:10に放医研ヘリポートから自衛隊のヘリコプターで福島に向かって飛び立ちました。翌日には第2陣を派遣、以降も交代で派遣を継続し、2011年8月31日には最後の緊急被ばく医療派遣チーム第114陣を派遣しました。被ばく医療対応以外にも避難された皆さんの汚染検査の支援等のために職員を派遣したことで、2011年12月末までに放医研職員の派遣者は延べ1,200人・日を越えました。

現地からの情報の統括、所内での対応の指示は、放医研の原子力防災対策本部が行いましたが、緊急被ばく医療派遣チーム第1陣派遣直後から数日間は、通信状態が不安定であり、現地の状況を把握するのは非常に困難でし



図1:緊急被ばく医療施設に参集した職員



図2:緊急被ばく医療施設での準備

た。また、未曾有の災害で誰もが経験のない事態に対し、これまでの経験を活かしつつ、手探りの状況のなかで、緊急被ばく医療の専門機関としての役割を果たすことを使命として活動しました。

(2) オフサイトセンターでの活動

第1陣は福島第一原発から約5kmに位置していた双葉郡大熊町のオフサイトセンターに3月12日11時前に到着し、14日にはさらに4名が到着して共に活動しました。翌15日に国の現地対策本部、オフサイトセンターは福島県庁に拠点を移し、2011年8月末まで放医研から派遣された職員は交代で被ばく医療支援などの活動を行いました。

オフサイトセンターでは関係機関と協力して活動し、原子力合同対策協議会への参加のほか、医療班では緊急被ばく医療の支援として、作業員の負傷の状況や周辺の被ばく医療機関の状況などの情報収集、福島第一原発敷地内で活動を行う自衛隊員等への安定ヨウ素剤の配布、避難された方々の汚染検査などを行いました。3月14日の3号機建屋の水素爆発で作業員7名と自衛隊員4名の皆さんが負傷した際には、直前に自衛隊と共に臨時で復旧させていたオフサイトセンターの近くにあった福島県環境医学研究所の除染施設を利用しました。そこで負傷した自衛隊員への初期対応も実施し、処置が必要な作業員の受入先の調整、搬送を手配しました。負傷した自衛隊員のうち、1名は福島県立医科大学、1名は放医研へ搬送されました(図3)。さらに負傷した作業員のうち、福島第二原発の診療所に搬送された後、搬送先が決まっていなかった2名に対しては、除染および救急隊員による福島県立医科大学までの搬送に放医研からの派遣者が同行しました。

県庁にオフサイトセンターが移った後も引き続き、主に医療班での支援を行い、避難された方々の汚染検査や小児甲状腺スクリーニング検査、一時立入り事業での支援を行いました。その他、3月24日に発生した作業員の高濃度汚染への対応でもオフサイトセンターで搬送先や搬送方法の調整、福島県立医科大学で被ばく医療を支援しました。

(3) 放医研での患者受け入れ

3月12日に発生した1号機建屋の水素爆発後には、放医研と協力協定を締結している複数の病院と連絡を取り、放医研で対応ができない場合に備え、日本医科大学付属病院高度救命救急センターより協力の承諾が得られました。

表1:現地および放医研での緊急被ばく医療対応

◇現地(福島)での対応 ●放医研(千葉)での対応	
3/11	<p>東北地方太平洋沖地震発生</p> <ul style="list-style-type: none"> ●原子力災害対策本部を所内に設置 ●緊急被ばく医療センター職員が参集し、情報収集、派遣準備、患者受け入れ準備開始
3/12	<ul style="list-style-type: none"> ●国から派遣要請、派遣準備開始 ●オフサイトセンター(大熊町)に設けられた原子力災害合同対策協議会に医師、看護師、放射線計測の専門家なる緊急被ばく医療派遣チームの第1陣を派遣 <p>◇オフサイトセンターの医療班で作業員の負傷者等の情報収集、周辺の被ばく医療機関の状況等の情報収集</p> <p>◇自衛隊員等への安定ヨウ素剤の提供</p>
3/13	<ul style="list-style-type: none"> ●緊急被ばく医療派遣チーム第2陣を派遣。以降、交代で派遣を継続 ●福島県緊急被ばく医療調整本部に職員を派遣し、避難者のスクリーニングを支援 <p>◇外部被ばく線量が100 mSvを超えた東電作業員の対応に関する助言</p> <p>◇川俣町へ避難した介護老人保健施設の入所者、職員の汚染検査を自衛隊、JAEAの職員と共に実施</p> <p>◇避難者の汚染検査における被ばく医療の支援</p>
3/14	<p>3号機建屋水素爆発</p> <ul style="list-style-type: none"> ●自衛隊員1名を緊急被ばく医療施設で受け入れ、除染、処置を実施。入院後被ばく線量評価を実施。3日後の17日に退院 ◇自衛隊員の負傷者4名をオフサイトセンターで受け入れ、除染、応急処置後、診療所、福島県立医科大学、放医研への搬送を手配 ◇診療所に残された2名を除染後、福島県立医科大学への搬送に同行し、被ばく医療を支援
3/15	<p>オフサイトセンターが大熊町から県庁へ移転</p> <p>講堂での汚染検査、サーベイ</p> <ul style="list-style-type: none"> ●福島県で復旧作業等に関わった作業員等の汚染検査、医師による問診を実施(～5/20)
3/24	<p>足汚染作業員の受け入れ</p> <p>◇オフサイトセンター及び福島県立医科大学で、両足を高濃度汚染した作業員2名の除染、医療処置を支援</p>
3/25	<ul style="list-style-type: none"> ●福島県立医科大学で処置した翌日、除染及び被ばく線量評価のため、作業員3名を受入
5/10	<p>一時立入り事業</p> <p>◇被災者の一時立ち入り事業(1巡目)において、中継基地で緊急被ばく医療を支援(～9/1)</p>
5/30	<p>東電作業員の受け入れ</p> <ul style="list-style-type: none"> ●内部被ばくにより実行線量が250 mSv以上の可能性のある東電作業員7名の線量評価と健康診断を実施(～7/15)。以降、毎年検診を継続して実施中

14日に3号機建屋水素爆発による自衛隊員の負傷者1名、25日には高濃度汚染あるいは内部汚染の可能性があった作業員3名を放医研で受け入れ、除染、線量評価などを行いました。3月の患者さんの受け入れ時には、福島へ職員の現地派遣も同時に行っており、放医研に残っている職員が診療チーム、線量評価チーム、放射線管理部門で協力し、幸いにも全ての受け入れ、診療を行うことができました。この時、現地から患者さんの状態などの情報が放医研本部には入っていたものの、通信状態が不安定だったこともあり、情報は混乱していました。そのような状況であっても、測定器の準備、防護装備の装着、ヘリポートの準備などを行い、関係機関と連携して円滑に受け入れができました。患者さんの状態からは、通常時であれば福島県内の被ばく医療機関で十分に対応可能であったと思われませんが、複合災害であったこと、福島県内の被ばく医療機関とも連絡が取れなかったこともあり、放医研での患者さん受け入れが最終的に決定されました。

高濃度の汚染があった作業員の方たちも除染だけであれば、福島県立医科大学で可能でしたが、内部被ばくの線量評価と高濃度汚染部分の局所被ばくの線量評価など、地域の被ばく医療機関では評価が難しい専門的な対応が必要であったため、放医研で受け入れました。

5月末からは、内部被ばくによる実効線量が250mSvを超えた可能性のある東電作業員7名の健康診断を実施し、ホールボディカウンタによる詳細な被ばく線量評価と甲状腺機能の検査等を含めた診療を行いました。この7名の方たちは、現在も継続してフォローアップしています。

(4)一時立入り支援

避難の長期化により、原発から20km圏内の住民、企業、事業主、役場の関係者の方々などは生活必需品、貴重品、事業や行政に必要な物品を持ち出す必要が生じたため、国と各自治体が協同で一時立入りを2011年5月10



図3:放医研にて自衛隊員受け入れ準備をする職員

日から開始しました。この一時立入りで、放医研はオフサイトセンター医療班の一員として協力したほか、中継基地に緊急被ばく医療派遣チームを派遣して、スクリーニングや除染のマネージメント、医療対応を行いました。

おわりに

被ばく医療は、通常の救急医療、災害医療だけでは対応できない放射線や放射線防護、放射線計測、被ばく線量評価などの専門知識や技術が必要です。このため放医研は、地域の被ばく医療機関が担えない専門的な被ばく医療を実践する組織として体制を整えてきました。2011年当時、放医研は国の三次被ばく医療機関としての役割を果たすため総力をあげて現地派遣、患者受け入れを行いました。被ばく医療に携わる医療関係者の人員不足もあり、地域の被ばく医療機関に対して十分に支援ができなかったことや、医療関係者、初動関係機関からの質問、依頼などに迅速に対応できなかったこともあり。このような反省から現在、放医研では、自らの被ばく医療や放射線防護に関する知識の向上や新たな人材育成、地域の被ばく医療を担う人材の育成、初動対応者との連携強化などを継続しています。なお、震災当時、国内の派遣は緊急被ばく医療派遣チームとして活動しましたが、資機材はREMATで準備していたものを活用しました。これはREMATが海外での事故対応のみを想定していたため、機動性や可搬性のある資機材を準備していたためです。その後、2013年3月に組織再編を行い、REMATは放医研の一組織となり、原子力災害時の医療、緊急被ばく医療に係る業務として被ばく医療および原子力災害時の医療の体制整備、国内外への緊急被ばく医療の対応などを担うことになりました。

また、福島第一原発事故では幸いにも治療を要する高線量被ばくの患者さんは発生していませんが、今後も廃炉作業が続くため、万が一に備えて、放医研では緊急被ばく医療体制を引き続き整備、維持していきます。

参考文献

- 1) 明石 真言, 立崎 英夫, 富永 隆子, 他. 放射線科学, 第58巻 第01号: 30-43 (2015)
- 2) 原子力災害特別措置法(平成11年12月17日法律第156号) 最終改正平成26年11月21日法律第114号

事故後 初期対応

福島県民を対象とした内部被ばく調査における経験 —放医研で実施したパイロット調査について

緊急被ばく医療研究センター被ばく線量評価研究プログラム/金 ウンジュ、仲野 高志、栗原 治

福島第一原発事故に係る支援の一つとして、放医研では、比較的線量の高い地域(浪江町、飯舘村など)の住民の方々(計174名)を対象とした内部被ばく検査を2011年6月下旬から7月末にかけて行いました。同検査は福島原発事故による内部被ばくの実態を把握することを目的として、福島県が進めている県民健康調査の先行調査(パイロット調査)として行われたものです。ここでは、パイロット調査の概要と結果について紹介します。

パイロット調査の検査項目

パイロット調査では、放医研で受け入れた住民の方々に対して、甲状腺及び全身の体内放射能の測定と、尿試料の放射能分析(尿バイオアッセイ)を行いました。体内放射能の測定では、事前にサーベイメータを用いて身体汚染の確認を行っています。甲状腺の測定は放射性ヨウ素を、全身の測定は放射性セシウムを対象としており、それぞれ甲状腺モニタとホールボディカウンタ(WBC)と呼ばれる装置を用いて測定しました。測定データの例を図1に示します。図2はパイロット調査時の測定の様子を再現した写真です。尿バイオアッセイは、回収した尿試料をゲルマニウム半導体検出器を用いて測定しました。

パイロット調査の結果

以上の測定結果については、内部被ばく線量評価の結果とともに検査結果票に記入し、福島県を通して被ばく者の皆さんに通知されました。放医研では福島県の主催に

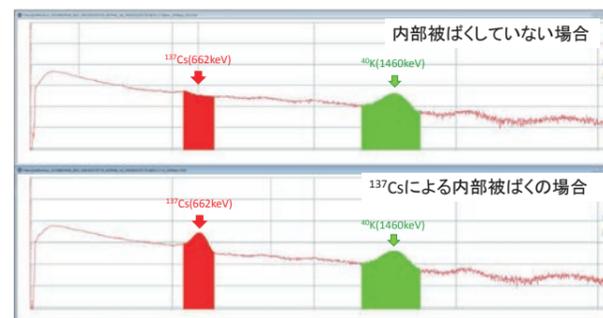


図1: WBCによる測定データの例
赤が放射性セシウム(¹³⁷Cs)

よるパイロット調査の説明会(全9回)に調査実施機関として参加し、検査結果の説明をしています。

内部被ばく線量は、WBCの測定結果から評価されました。その際に用いた仮定は、福島第一原発事故の発生翌日(2011年3月12日)に1回だけ放射性セシウムを吸入摂取したというものでした。この仮定は、体内に取り込まれた放射性核種が、摂取からの時間の経過に伴い次第に減少していくことを考えると、摂取量と内部被ばく線量を最大に評価する条件となっています。WBCによる測定では、被検者の約半数の方々から放射性セシウムが検出されましたが、放射性セシウムによる内部被ばく線量(実効線量)は全員1mSv未満でした。また、甲状腺モニタ及び尿バイオアッセイともに、放射性ヨウ素が検出された方はいませんでした。

今後に向けて

パイロット調査は、福島第一原発事故後の比較的早い段階で行われた数少ない内部被ばく検査の一つであり、放射線科学 Vol. 58でも紹介した放射性ヨウ素等による初期内部被ばくの解明¹⁾に役立てることが重要です。そのため、本調査で得られた結果を多角的に解析、個人の行動情報と大気拡散シミュレーションを用いた内部被ばく線量推計のアプローチ等を試みています。

参考文献

- 1) 金 ウンジュ, 他. 放射線科学, 第58巻 第03号: 30-31 (2015)

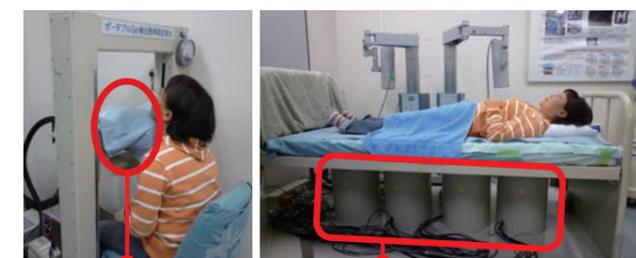


図2: 甲状腺モニタ、WBCによる測定の様子

甲状腺は前頸部に位置する小さな臓器であり、ヨウ素を材料にして体の発育や新陳代謝を促すための甲状腺ホルモンを作り出す機能を持っています。ヨウ素が甲状腺に取り込まれ蓄積される性質は、放射性のヨウ素であっても同じであるため、体内に取り込まれると甲状腺が被ばくを受けることになります。放医研では、福島第一原発事故に係る福島県住民の方々の甲状腺被ばく線量の推計に取り組んでおり、その方法と現状について紹介します。

できた集団(大人)のそれぞれの線量分布から、一定の仮定を置いて導出しました(図1)²⁾。後者の方法では、大気拡散シミュレーションから得られた¹³¹Iの大気中濃度マップに基づき、吸入摂取による甲状腺被ばく線量を計算します。この方法は、人の実測データがほとんど得られなかった地域の住民の方々の推計に適用しました³⁾。

最近になり、福島県と福島県立医科大学の協力を得て、福島原発事故発生後の個人の行動データが一部利用でき

るようになりました。この行動データは、福島県が進めている県民健康調査で行われている外部被ばく線量の推計に用いられているものと同じであり、各個人の滞在場所に関する情報が時系列で与えられています(図2)。したがって、実測データを有する方々の行動データを解析することにより、甲状腺被ばく線量が高くなる、あるいは低くなる集団の行動の違いが見えてくるものと考えられます。また、大気拡散シミュレーションによる大気中濃度マップと行動データを同じ時間帯で突き合わせることで、内部被ばく線量の評価に大きく影響する核種の摂取時期を特定できる可能性があります。

甲状腺被ばく線量の推計方法

甲状腺被ばく線量に最も大きく寄与したのは、吸入や経口により体内に取り込まれた放射性ヨウ素-131(¹³¹I)と考えられています。しかしながら、¹³¹Iの物理半減期が約8日と短いため、¹³¹Iを実測できた人の数は限られています。そのため、放医研が2012年度に行った推計では、放射性セシウム(主として¹³⁴Csと¹³⁷Cs)を対象としたWBCによる内部被ばく検査の結果を用いる方法と、大気拡散シミュレーションを用いる方法も併用しました¹⁾。前者の方法では、多くの人のWBCの実測データを利用することができますが、甲状腺被ばく線量の推計に用いるには¹³⁷Cs(あるいは¹³⁴Cs)と¹³¹Iの摂取量の比を決定する必要があります。著者らは、¹³¹Iによる甲状腺被ばく線量が評価できた集団(子ども)と、放射性セシウムによる実効線量(全身の内部被ばく線量)が評価

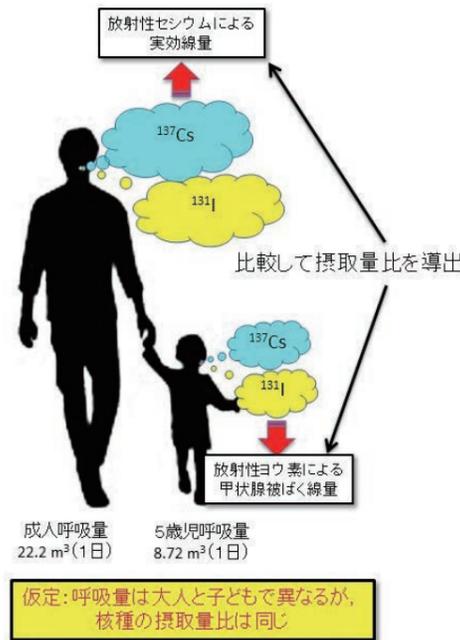


図1:放射性ヨウ素と放射性セシウムの摂取量比の導出

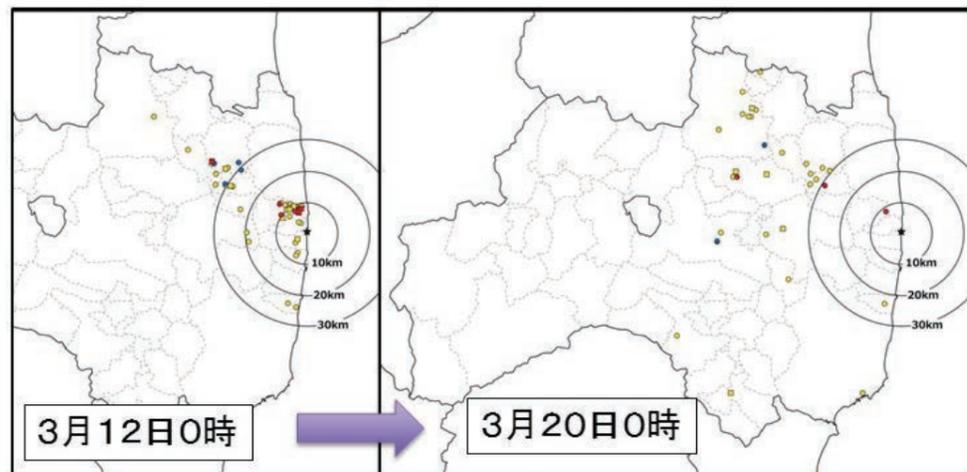


図2:パイロット調査被検者の滞在場所 ※パイロット調査についてはP9参照

今後に向けて

放医研が2012年度に行った甲状腺被ばく線量(甲状腺等価線量)の推計は、吸入摂取のみの福島県内の地域ごとの代表値を示したものでした(表1)。福島県民の方々の放射線影響への不安を拭うためには、よりきめ細やかな推計が社会から求められています。まだ多くの課題は残されていますが、より正確な推計に向けて今後も取り組んでいきます。

表1:福島県内の地域ごとに推計した甲状腺等価線量の推計値(90パーセンタイル値)

自治体名	1歳児(mSv)	成人(mSv)
双葉町	30	10
大熊町	20	<10
富岡町	10	<10
楡葉町	10	<10
広野町	20	<10
浪江町	20	<10
飯舘村	30	20
川俣町	10	<10
川内村	<10	<10
葛尾村	20	<10
いわき市	30	10
南相馬市	20	<10
その他の地域	<10	<10

参考文献

- 1) 栗原 治, 他. KEK Proceedings, 7-16 (2013)
- 2) E. Kim et al., Radiat. Prot. Dosim. (2015). doi : 10.1093/rpd/ncv344
- 3) E. Kim et al., Radiat. Prot. Dosim. (2015). doi : 10.1093/rpd/ncv385

用語解説 ホールボディカウンタ(WBC)



ホールボディカウンタ(Whole-Body Counter:略してWBC)は、体内にある放射性核種から放出される放射線(主にガンマ・γ線)を、被検者の近傍に配置した放射線検出器によって測定し、全身の放射能を定量する装置です。同様な原理の装置として、甲状腺モニタや肺モニタがあります。パイロット調査(P9参照)に使われたWBCはベッド型のもですが、福島県内で現在稼働中のWBCの多くは立位型であり、椅子型(写真)のものもあります。

WBCによる測定を行う前には、事前に校正とよばれる作業が必要になります。この校正では、被検者の代表的な体格を模擬した既知量の放射性核種が充填されたファントムと呼ばれる線源をWBCで測定し、ファントム中の放射能(ベクレル・Bq)と放射線検出器の計数率(cps: count per second)との関係性を評価します。この点は、他のサンプルの放射能の定量に用いられる放射線検出器とも共通しています。

◀椅子型WBCに座るBOMAB(ボマブ: Bottle Manikin Absorption)ファントム
えぼか(本宮市民元気いきいき応援プラザ/福島県)にて撮影

生物学的線量評価法

強い放射線等に当たり、遺伝物質の本体である DNA に生じた傷が正常に修復されないと、DNA が折りたたまれた染色体の構造に異常を生じさせます。当たった線量と生じた染色体異常の頻度との間に一定の線量効果関係があることを利用して、実際に生体が被ばくした線量の推定を行うことができます(図 1)。放射線により切断され、誤って 2 個の染色体が融合した二動原体染色体の生成頻度を指標とした方法、二動原体染色体分析法(dicentric chromosome assay)が、国際的に標準化された代表的な生物線量評価法で、最も信頼性の高い手法として役立てられてきました^{1,2)}。福島第一原発事故でも、放医研緊急被ばく医療研究センター生物線量評価研究チームは二動原体染色体分析を実施し、被ばくの診断を支えました。

福島第一原発事故における生物学的線量評価

福島第一原発事故が発生し、日本は初めて「原子力緊急事態宣言」を発令する事態を経験しました。放医研は、日本の原子力防災体制における被ばく医療の中核機関として、災害発生直後から様々な対応を行ってきました。災害初期には震災・津波の影響が大きく、現地や近隣の病院での被ばく患者の方々の受け入れが困難でした。そこで放医研は自衛隊の協力を得て、急性放射線症候群(acute

radiation syndrome)の発症が懸念される方々を放医研まで直接搬送して、検査と診断を滞りなく行うことができました(P6-8 参照)。2011 年 3～7 月の間に 11 名の原発事故現場の緊急作業従事者の皆さんを受け入れ、それ以降の緊急受け入れはありません(2015 年 12 月末日現在)。幸い救急措置が必要な方はなく、表面汚染検査／洗浄を行い、診察と様々な手法による被ばく線量評価を実施しました。生物線量評価研究チームでは細胞分裂の中期に現れる染色体像の高速自動検出機能をもつ顕微鏡画像解析システム(図 2)を用いて二動原体染色体分析を行い、推定線量を直ちに担当医に伝えることで診断を支えました。染色体分析による線量評価の値はいずれも 300 ミリグレイ未満(95% 信頼限界上限値)で、急性放射線症の発症例はありませんでした。

以上の結果は研究調査として Health Physics 誌 2013 年 10 月号で発表し³⁾、国内外の会場で講演しました。事故発生後直ちに調査を開始した低線量被ばくのヒト生体データとして、また、今後の緊急被ばく医療における実戦的な対応への示唆に富む経験「Lessons learned from Fukushima」として、大きな関心を呼んでいます。

その後の展開

福島原発事故発生から 5 年を迎えようという今、私たちはより迅速な生物学的線量評価法の開発や低線量被ばくの影響評価を進めています^{4,5)}。まず、通常の染色体分

析には必須である細胞培養(約 2～3 日間)を経ない方法を開発し、飛躍的な迅速化を試みました⁴⁾。ヒトの末梢血から分離したリンパ球をチャイニーズハムスターの分裂期にある細胞と融合させて未成熟染色体凝縮を誘引し、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法によって二動原体染色体分析を行う方法です(図 3)。これにより、血液検体受け取り後およそ 6 時間で大まかな線量評価が可能になりました。低線量被ばくの影響を調べるには、放射線によって切断され誤った修復によって異なる染色体がつながってしまった異常(転座など)を指標としました。私たちはそのような染色体異常を蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法により迅速・正確に識別して(図 4)、今後の研究開発にとって基準となる線量効果曲線を作成し公開しました⁵⁾。転座染色体は被ばく後数十年たってもあまり消失しない安定型の染色体異常なので、被ばく者の長期追跡調査や過去に起こった被ばく事故の調査への利用も期待されます。

今後は、分析技術の向上だけでなく、複数の機関が協力して検査を分担しなければならない大規模な放射線被ばく事故・事件への備えとして、国内外の研究機関のネットワーク化と技術レベルの均質化や向上が必要です。2015 年 9 月 14～18 日、放医研は国際原子力機関(IAEA)とともに生物学的線量評価テクニカル・ミーティングを開催しました(図 5)。アジア、オセアニア、南北アメリカ、ヨ

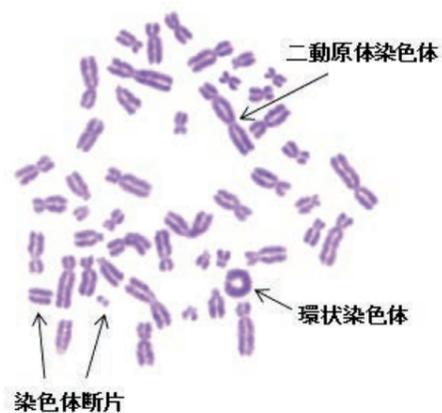


図 1:放射線被ばくにより誘発された染色体異常の例



図 2:顕微鏡画像解析システム

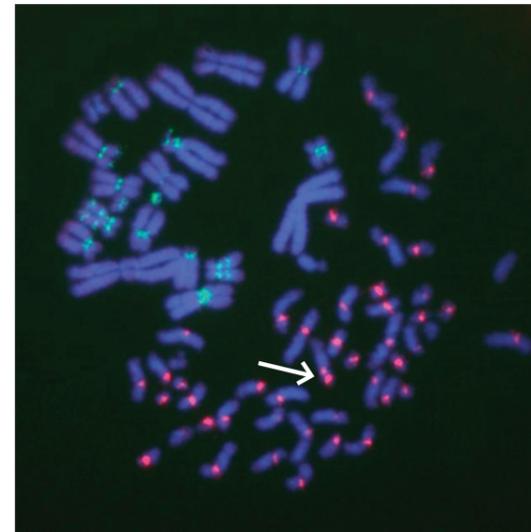


図 3:未成熟凝縮染色体の例
蛍光 in situ ハイブリダイゼーション(赤色: 動原体、黄緑色: テロメア)により、断片と二動原体染色体(矢印)の判別ができます。

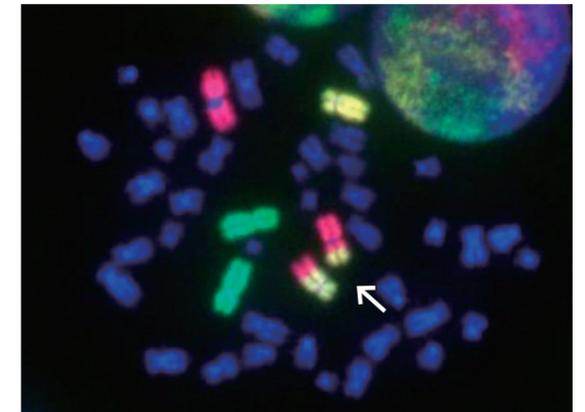


図 4:転座染色体の例
蛍光 in situ ハイブリダイゼーション(赤色: ヒト第 1 番染色体、緑色: 第 2 番染色体、黄色: 第 4 番染色体)により、1 番染色体と 4 番染色体の間で起こった転座が判別されます。



図 5:生物学的線量評価テクニカル・ミーティング風景

ーロッパ、15 か国から 26 名の専門家が集まり、各国の現状やネットワーク化に向けた取り組み、最新技術の情報共有などを推し進めることができました。

参考文献

- 1) International Atomic Energy Agency (IAEA), Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies. Vienna: IAEA Publications (2011)
- 2) International Organization for Standardization (ISO), ISO 19238: Radiological Protection - Performance criteria for service laboratories performing biological dosimetry by cytogenetics. Geneva: ISO TC 85/SC 2 (2004)
- 3) Y. Suto et al., Health Physics. **105**, 366-373 (2013)
- 4) Y. Suto et al., Health Physics. **108**, 371-376 (2015) 日本語解説 放射線科学, 第 58 巻第 01 号: 38-39 (2015) 参照
- 5) Y. Suto et al., Mutat. Res. **794**, 32-38 (2015)

緊急被ばく医療研究センター被ばく線量評価研究プログラム／大町 康
放射線防護研究センター規制科学研究プログラム／神田 玲子

放医研では事故後速やかに原子力災害対策本部を立ち上げ、対応を行ってきました(P5-8参照)。

ここでは放医研での活動として、スクリーニングと事故後の放射線被ばくの不安にこたえるべく開設した電話相談についてご紹介します。

スクリーニング

福島第一原発3号機水蒸気爆発の翌日3月15日から、現地の復旧作業等に関わった東電作業員、警察官、防災業務関係者、一部の一般住民の方々等を対象としたスクリーニングを放医研講堂において実施しました。

講堂の床・壁面を汚染拡大防止のためにろ紙シートで養生し、ロビーを待合室に、講堂内を仕切って受付、汚染検査、除染、問診の各エリアを設けました。

受付で、現地における行動状況等を汚染検査記録票に記入していただき、GMサーベイメータによる体表面汚染検査(図1)を、また内部被ばくが疑われる場合はNaIシンチレーションサーベイメータにより甲状腺の位置する頸部を検査しました。幸いにして、除染を必要とする作業員はいませんでした。

3月16日時点では、施設内の給水・減圧作業員、3km圏内に居住し汚染検査を受けていない一般住民の皆さん、東電から検査の要請があった方を検査対象と位置付けていましたが、その後の現地等の状況変化に応じ、事故

対応にあたった方々や一部の住民の皆さん等が検査を受けました。

問診では、放射線の健康影響や被ばくした不安について質問があり、放射線が専門の医師と直接話ができてよかった、とおっしゃって帰られた方が少なくありませんでした。

受診者数は、3月中～下旬の平日は100名を超えましたが、4月以降減少したため、5月20日で講堂でのスクリーニングは終了し、それ以降は緊急被ばく医療施設にて適宜対応しました。3月15日から5月20日までに2,300名以上の方が受診されました(図2)。

一般電話相談「放射線被ばくの健康相談窓口」

放医研では、2007年12月より、万が一の放射線事故



図1：スクリーニング検査風景

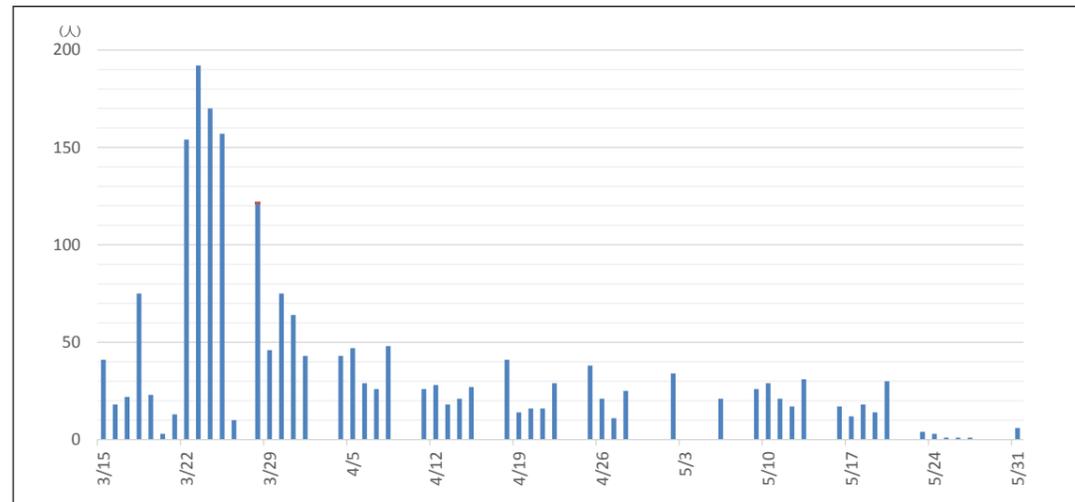


図2：スクリーニング受診者数推移 (2011年3～5月 日別)

に備え、医療・防災関係者向けに24時間受付可能な緊急被ばく医療ダイヤルを設置していましたが、事故直後は、このダイヤルを始め、所内のあらゆる回線に一般の方からの質問や自治体からの問い合わせの電話が殺到しました。そこで3月13日より専用回線を設置して、一般電話相談「放射線被ばくの健康相談窓口」を立ち上げました。一日あたり500件弱と最大の対応数となった3月22～25日には、6台の電話を用いて一日あたり22名の相談員が24時間対応を行いました(図3)。その後、電話相談状況に合わせて電話台数や対応時間等を調整しながら、この事業は今も継続しています。

当初相談員は、放医研職員とOB/OGが務めましたが、2012年5月からは、臨床心理士の協力を得ています。これまで一般の方と接する機会が少なかった研究者が相談対応をするということもあって、電話対応や説明方法に関する研修も実施しました。また英語、フランス語、中国語、韓国語、ヒンズー語での相談には、それぞれの外国語に堪能な職員が対応しました。

放医研や文部科学省のホームページ掲載や新聞、テレビ、雑誌等の取材を通じて、広く相談窓口開設をアナウンスしたこともあり、集計を開始した3月15～31日までは、5,000件を超える相談が全国から寄せられました。このうち3割は被災時に福島県内にいた方々でした。特に放射線関連の報道に連動して、質問件数が増える傾向が見られました。また時期を問わず多いのは、子どもに関する質問(妊娠、育児、学校関連)です。これは質問者の7割が女性であることと関係していると思われます。詳細については、放医研ホームページにて公表している報告書¹⁾をご覧ください。

放医研のリスクコミュニケーション活動

電話相談窓口寄せられる相談は、一般の方々の心配や関心を直接知ることができる大変貴重な情報で、放医研が行うリスクコミュニケーション活動の羅針盤といえるべきものとなっています。現在も、代表的な質問とその回答については、取りまとめて随時ホームページ上に掲載しており、放医研で行われる研修や実習、職員の講演におけるテーマを考える際の参考にもしています。

放医研では、こうした一般の方からの質問や不安に直接お答えするだけでなく、全国的に展開されているリ



図3：電話相談の様子

スクコミュニケーション活動を支援するため、標準的な放射線の説明資料を提供しています。特に環境省の委託により作成した「放射線による健康影響等に関する統一した基礎資料」²⁾は、他省庁や市町村等が対象者に合わせて独自にリスクコミュニケーション資料を作る際に広く活用されています。

これら以外にも、講演等の実施、国際対応として原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR)への専門家派遣、世界保健機関(WHO)および経済協力開発機構(OECD)会合における放医研の対応に関する説明等も行っています。

今回の事故への放医研の対応全般については、放医研ホームページにおいて「東京電力(株)福島第一原子力発電所にかかる原子力災害への対応」³⁾として公表しており、現在取り組んでいる調査の結果についても併せて公表しています。

参考文献

- 1) 放射線医学総合研究所, 放射線被ばくに関する電話相談～東電福島第一原発事故後1年間の集計結果報告～(2014)
- 2) 環境省総合環境政策局環境保健部放射線健康管理担当参事官室, 放射線医学総合研究所, 図説ハンドブック放射線の基礎知識と健康影響(改訂版)(2015)
- 3) 放射線医学総合研究所, 東京電力(株)福島第一原子力発電所にかかる原子力災害への対応, <http://www.nirs.go.jp/information/info2.php>

福島第一原発事故後、住民の方々の被ばく線量レベルを推定する必要があることが所内関係者間で認識され、2011年3月下旬から打ち合わせが開始されました。そして、線量推計システムの開発が始められました。同年5月27日に、福島県にて第一回県民健康管理調査検討委員会が開催された際、福島県が全県民を対象とした線量推定のための調査をする計画が明示され、具体的調査実施は福島県立医科大学(以下、県立医大)に委託されました。放医研の推計システム(図1)は、この県民健康管理調査基本調査用に開発・運用されることになりました。

住民の外部被ばく線量は、県民に配布・返送される基本調査問診票の行動データと、事故後4か月間の一日ごとの線量率マップから推計されます。事故以前のデータを基にしたバックグラウンドが差し引かれ、家屋等の遮蔽効果も考慮されています。また、線量率マップ構築のための実測データが不十分なことから、事故直後3日間は緊急時迅速放射能影響予測ネットワークシステム(SPEEDI)の計算データが用いられることになりました。保安院(当時)は6月28日に線量推計のためのSPEEDI計算を行うこと、10月20日には再計算を行うことを発表しました。これらのデータに基づき線量率マップが作成され、システムを用いた計算が可能になりました。

県立医大に返送された問診票データはデジタル化さ

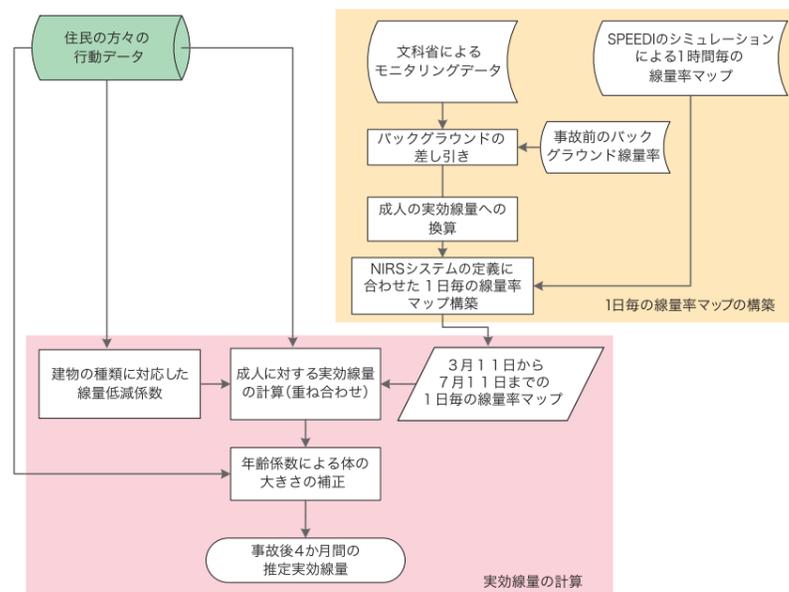


図1: 放医研外部被ばく線量推計システムフロー

れ、個人情報(住所・年齢・性別等)がわからないよう匿名化されて放医研に送られます。放医研でデータがシステムに入力され、計算結果が県立医大に送付されます。県立医大では、小児に対して年齢補正の計算が行われた後に、結果が住民に郵送されるという仕組みになっています。

放医研では、実際の住民の行動データが得られる前に外部被ばく線量のレベルを推定すべく、住民の避難パターンを18種類作成し、それに基づいた計算を行いました¹⁾。結果は、2011年12月13日の「県民健康管理調査進捗状況発表」で報告されました。12月以降、実際の住民の方々の調査票に基づく行動データが県立医大から放医研に送られ、計算が開始されました。なお、回答率向上のため、当初の詳細な内容をお訊きする詳細版の問診票に加え、2011年3月11日～7月11日の4か月間に避難や引っ越し等で、居住地・学校・勤務先などが「変わっていない」または「1回だけ大きく変わった」という方向けに、簡易版も作成されています。

基本調査の結果は、定期的に県民健康管理調査検討委員会で報告されています。2015年6月30日現在、対象者数2,055,320人中、558,550人の回答が得られました。542,571人の線量が推計され、540,406人に通知されています。回答率は、27.2%です。推計期間が4か月未満の方を除く463,969人のうち、放射線業務従事者経験のある者を除く454,940人では、62.0%が1 mSv未満、99.8%が5 mSv未満、最大が25 mSv、平均が0.8 mSvという結果でした。

回答率向上のため、広報や書き方支援などが継続して行われており、基本調査で得られている線量分布の「代表性」に関する調査も行われています。回答率は3割に届いていないものの、絶対数としては膨大な調査データであり、このデータの解析が望まれます。

参考文献

- 1) K. Akahane et al., *Scientific Reports* 3, Article number : 1670 (2013)

福島第一原発事故により避難された住民の方々の帰還に際し、事前に帰還後の個人線量の水準を把握しておくことは重要です。放医研と国立研究開発法人日本原子力研究開発機構(原子力機構)は、内閣府原子力被災者生活支援チームからの依頼に基づき、2013年に共同で個人線量の特性に関する調査(本調査)を実施し、福島県内の調査地域において標準的な体格の成人男性が個人線量計を着用して測定した個人線量と空間線量(周辺線量当量)との間に一定の関係[(個人線量) = 0.7 × (空間線量)] が成り立つこと、調査地域の放射線場は回転照射場で近似できること、個人線量計測定値が実効線量の良い指標となることなどを報告しました¹⁾。しかしながら、これらは成人男性に対して得られた結果であるため、放医研と原子力機構は、2014年に児童の個人線量の特性に関する追加調査を実施しました²⁾。本稿では、個人線量計の応答の体格依存性に関する結果を中心にご紹介します。

実験方法

実験では、年齢の異なる児童(0歳、1歳、5歳、10歳)の体格を模擬した人体形状ファントム4種類と、成人ファントム1種類を用いました(図1)。ファントムは回転台上に設置され、回転照射時には毎分2回転以上で等速回転させました。個人線量計には3種類の電子式個人線量計(A社製A1、A2、C社製C)を用いました。個人線量計をファントム体幹部付近に設置し、放医研のスタンド型ガンマ線照射装置からセシウム(¹³⁷Cs)ガンマ線を照射しました(図2)。¹³⁷Cs線源からファントム中心までの距離は5m、照射時のファントム中心位置での空間線量率は3.9 mSv/hでした。



図1: 実験に用いた人体形状ファントム 左から0歳児、成人の体格を模擬。体幹部に個人線量計Cが設置されている状態。

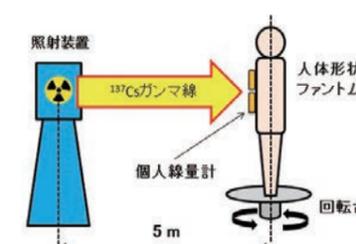


図2: ガンマ線照射実験の概要

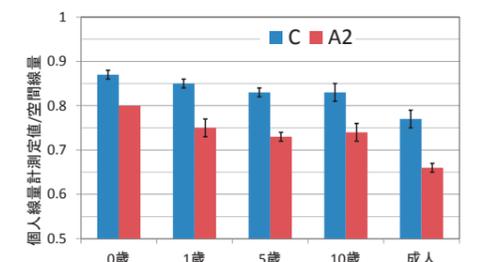


図3: 個人線量計A2およびCの空間線量に対する個人線量計測定値の比(回転照射条件)

結果・考察

個人線量計 A2 および C について、回転照射における空間線量(空間線量率×照射時間)に対する個人線量計測定値の比を図3に示します。個人線量計 A2 と C の値に20% 弱の差異がありますが、個人線量計 C は¹³⁷Cs 基準照射に対して15% 程度過大に応答するように、メーカーが感度調整していることが判っています。図3から、個人線量計の応答の体格依存性は大きくないものの、体格が小さくなるほど過大な応答を示し、同じ空間線量率の場所では児童の着用した個人線量計は成人が着用した場合よりも1~2割大きな値を示すであろうことが見て取れます。

また、様々な放射線場における年齢別実効線量計算研究が報告されていますが、その結果を参考に検討すると、個人線量計測定値はどの年齢・体格においても実効線量の妥当な指標となることが判りました。

一連の個人線量の特性に関する調査は、現在の福島の放射線環境において個人線量計測定値が個人の被ばく線量の指標として有効であることを、科学的事実によって裏付けする重要な研究となりました。今後も福島復興に貢献できる成果を提供していきます。

参考文献

- 1) 東京電力(株)福島第一原子力発電所事故に係る個人線量の特性に関する調査。放医研, 原子力機構, NIRS-M-270 (2014)
- 2) 「東京電力(株)福島第一原子力発電所事故に係る個人線量の特性に関する調査」の追加調査—児童に対する個人線量の推計手法等に関する検討—, 放医研, 原子力機構, NIRS-M-276 (2015)

放射線計測技術開発課は主に研究基盤センターの各部署と連携し、福島第一原発事故を教訓として放射線計測方法の研究及び新しい放射線計測装置の開発を進めてきました。研究開発を進める上で一番に念頭に置いたことは、『放射線計測技術分野での既成概念や既存の研究にとらわれず、最も福島復興に役立つ技術や装置は何か?』ということであり、ゼロベース思考で検討を進め、大規模汚染事故に迅速に対応できる装置を開発してきました。ここでは、車で走行しながら放射性物質を検出し、その汚染分布を調査し、その表面汚染密度を測定することができるゲルマニウム検出器搭載走行サーベイシステムと、そして軽量・高感度・低価格の3要素を兼ねた放射性物質を可視化する特性X線カメラを紹介します。

ラジプローブ

放医研では、福島第一原発事故を教訓として汚染状況をすばやく把握するためのシステム(通称ラジプローブ)を2011年に開発しました¹⁾。これはサーベイメータ等で測定した空間線量率のデータを収集し、インターネット回線を利用してデータサーバーに蓄積、遠隔地でデータを閲覧できるシステムです(図1)。サーベイメータとラジプローブを搭載した車で走行するだけで、汚染状況を広範囲にわたり迅速に測定することができます。

ゲルマニウム検出器搭載走行サーベイシステム

このラジプローブに食品汚染検査で使われるゲルマニウムガンマ線検出器を接続し、車で走行しながら道路上の放射性核種を識別し定量できる『ゲルマニウム検出器搭載走行サーベイシステム』を開発し、関東・東北での計測を定期的に行っています²⁾。通常、核物質に由来する放射性セシウム(¹³⁴Cs、¹³⁷Cs)や自然界に存在するカリウム(⁴⁰K)、ビスマス(²¹⁴Bi)、タリウム(²⁰⁸Tl)などが混在して存在しますが、通常のサーベイメータ等ではそれぞれを区別することができません。開発したシステムでは、自然由来と過去の大気圏核実験や原発事故由来を識別することが可能です(図2)。さらに本システムが優れているところは、識別するだけでなく道路上の1m²あたりのベクレル数である表面汚染密度を算出することができる点です。車内に設置したゲルマニウム検出器で道路上の放射性核種を定量することは難しいことでした。車のボディ等によりガンマ線が遮蔽されますが、その影響が測定にどの程度影響を与えるのかを知るのが困難なためです。私たちは、簡便な方法でモニタリングカーをまるごと校正する手法を確立し、表面汚染密度を算出することができました²⁾。

本システムは、放射性物質を識別・定量し、空間的に連続したデータを広範囲にわたり計測でき、福島第一原発周辺で現在まで継続して計測を行ってきました。時間の経過とともに表面汚染密度や空間線量率が空間的・時間的にどのように変化したかを計測したデータを元に解明する作業を進めています。

特性X線カメラ

物質から放射線が出ているかは目で確認はできません。放射線カメラがあれば、除染の計画立案、除染前後の確認、環境中の放射性物質の分布や移行過程の解明等に役立てることができます。ガンマカメラ・コンプトンカメラなどのガンマ線を検出し放射

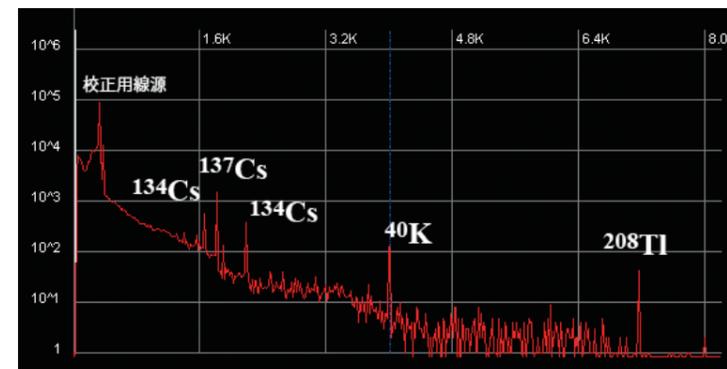


図2:ゲルマニウム検出器搭載走行サーベイシステムで計測したガンマ線エネルギースペクトル
センサ周囲に放射性物質があると特定の場所にピークが検出されます。¹³⁴Cs、¹³⁷Csは過去の大気圏核実験や原発事故由来、⁴⁰Kや²⁰⁸Tlは自然由来であり、最左端のピークはシステムの校正のためのガンマ線源によるものです。

性セシウムの汚染状況をイメージングする装置は以前から知られていましたが、実際に役に立つためには軽量、低価格、高感度の3要素が揃ったカメラを開発することが重要と考えました。これら3要素は互いに両立が難しい関係にあり、例えば、材料価格を問わずカメラを製造すれば高感度になるのは当然と言えますし、また、ガンマ線検出の原理からすると軽量のガンマカメラは感度が低くなるということが一般的に言えます。そのため、どのような方式のカメラが良いか様々な検討をしました。

あまり一般には認知されていないようですが、¹³⁴Cs、¹³⁷Csからはガンマ線以外にも、特性X線という特定のエネルギーを持ったX線が出ています^{3) 4)}。このセシウムからのX線を検出し、イメージングすることで上記3要素を両立できるカメラが開発できるとの認識に至りました。そして完成したプロトタイプが図3の特性X線カメラです。センサヘッドの重量は6.6kgで価格は500万円以下を見込んでいます³⁾。この特性X線カメラを用いて、建物の前の雨水排水パイプの前で、放射性セシウムをイメージングした例を図4に示します。排水溝の前の芝生に放射性セシウムが溜まっていることが確認できます。現在、特性X線カメラの改良や実地試験、および現場の放射性物質の移行調査を進めています。

原発事故からの復興支援を目指し研究を進めてきたゲルマニウム検出器搭載走行サーベイシステムや特性X線カメラの開発について紹介しました。これらの装置は、放射性物質を取り扱う施設での管理業務や、緊急被ばく医療時の汚染検査に応用できると考えています。さらに改良を進め、様々な放射線環境への適用拡大を目指します。



図3:特性X線カメラの外観(参考文献4)より引用)

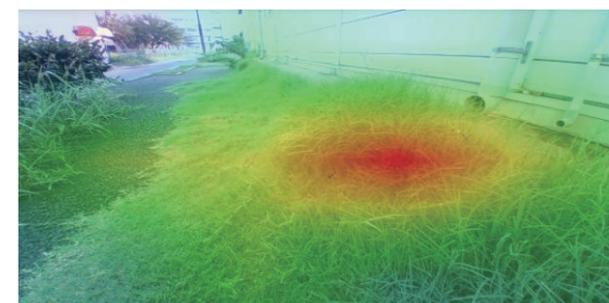


図4:特性X線カメラで撮影した環境中の放射性セシウム

参考文献

- 1) 放射線医学総合研究所, 革新的放射線モニタリングシステム「ラジプローブ(仮称)」を開発, 放医研プレスリリース, 2011年10月18日
- 2) S. Kobayashi et al., *J. Environ. Radioact.* **139**, 281-293 (2015) doi: 10.1016/j.jenvrad.2014.07.026
- 3) 放射線医学総合研究所, 放射性セシウムを可視化する“特性X線カメラ”の開発に成功, 放医研プレスリリース, 2014年1月23日
- 4) 小林 進悟, 白川 芳幸, 放射線科学, 第57巻第03号:13-16 (2014)



図1:ラジプローブによるデータ転送・閲覧

福島第一原発事故に伴って大気中に放出された放射性物質は、風に乗って運ばれ、我々の周辺環境に沈着していきましました。放射性物質による陸上環境の汚染の程度は非常に不均一で、必ずしも福島第一原発からの距離に依存してはいません。これは1986年のチェルノブイリ原子力発電所の事故の時に、旧ソビエト連邦やヨーロッパ各地で見られた現象と同じです。

陸上環境に沈着した放射性物質は時間と共に環境中を移動するため、住民の被ばく線量を評価して長期的な傾向を予測するためには、環境中での放射性物質の動きについての時間をかけた観測が不可欠です。

そこで環境動態・影響プロジェクトでは、福島在住の皆さんが周辺環境から将来にわたって受ける被ばく線量を評価するために、環境中での放射性物質の動きについての調査研究を実施しています。とりわけ、汚染の影響が長期間続く可能性がある森林生態系と林産物に注目し、従来から放射性セシウム(Cs)を蓄積しやすいことが知られているキノコについては、その蓄積機構を解明するための室内培養実験を実施しています。

ここでは陸上環境での放射性物質(主として放射性Cs)の動きについて、農耕地と対比させながら森林生態系の特徴を概説し、我々の研究の一端を紹介します。

陸上環境における放射性物質の動きと食品汚染

事故から5年近くが経過した現在、ヨウ素-131を含めた半減期の短い核種は消失し、環境を介した人の被ばくが問題となるのは、¹³⁷Cs(半減期:30年)と¹³⁴Cs(半減期:2年)です。



図1: 森林での試料の採取

陸上環境に沈着した放射性Csは、沈着した場所の状態によってその後の動きが異なります。環境が放射性物質で汚染されるとその場所で生育する生物にもそれが取り込まれ、その生物が食品である場合には内部被ばくの原因となります。一般の食品の基準値(放射性Csで100 Bq/kg)を超えて放射性Csが検出されることは、ほとんどの食品で現在はありません。

農耕地の特徴

事故の時に畑で生育していた農作物は、大気中の放射性物質が直接その表面に沈着したため、事故直後は比較的高い放射性Csの濃度を示しました。しかしその影響は短期間に限定され、濃度は急速に減少しています。その後の農作物中の濃度を左右するのは、土壌からの根を通じた吸収です。土壌が汚染した農耕地では、除染や施肥、吸着剤の添加などの対策が効果を上げ、農作物に吸収される放射性Csの量を減らすことに成功しています。また、土壌に含まれる粘土鉱物の一部はCsを非常に強く固定することが知られており、これによって、土壌から農作物に吸収される割合は、時間とともに自然に低下することが知られています。

森林生態系系の特徴:放射性Csの循環と林産物

一方で、キノコや山菜、狩猟動物などの野生の林産物の中には、事故から5年近くが経った現在でも比較的高い値を維持している物があります。

森林に沈着した放射性Csは、長期間森林内に保持されます。森林生態系はカリウムなどの栄養塩を効率的に再利用(リサイクル)するための仕組みを備えており、カリウムと同じアルカリ元素であるCsの一部はこの仕組みに取り込まれて森林内を移動します。これによって、放射性Csは動植物などに利用されやすい状態のまま森林内に保持されます。すなわち、放射性Csは、農耕地では強く固定されることによって動かなくなりますが、森林では動きながら留まっているわけです。

また、植物中のCsは若くて生長中の部位に集まりやす

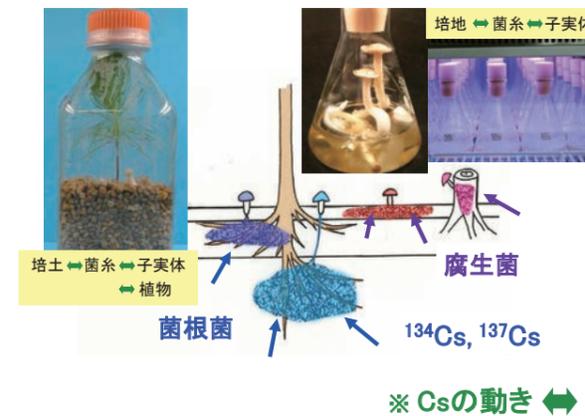


図2:キノコの生活形態とそれを模擬した室内培養実験系の作出

く、春に若い部位を選んで採取する山菜中の濃度が高い理由の一つと考えられます。イノシシなどの野生動物へは森林内の食物を介して放射性Csが取り込まれるため、動物の食性が放射性Csの濃度を左右する重要な因子となっています。

キノコの室内培養試験:キノコと放射性Cs

林産物の中でも特にキノコに関しては、チェルノブイリ事故以降、比較的高い放射性Csの濃度が多数報告されています。福島第一原発事故以前の日本でも、汚染の程度は少ないものの、他の農作物に比べると野生キノコに含まれる放射性Cs(大気中核実験由来)の値が高いことが、放医研の研究などを通して知られていました。事故後の食品のモニタリングデータでも、野生キノコは事故の影響を受けて比較的高い値となっている例が多く、現在でも100 Bq/kgを超えるものが見られます。一方、シイタケなどの栽培キノコについては、原木や栽培環境の管理や検査・規制が徹底されており、市場に流通しているキノコに問題はありません。キノコが放射性Csを蓄積する理由は明確ではありませんが、キノコは放射性に限らずCsという元素を元々蓄積しやすいことが明らかになっています。

キノコ中のCs濃度を左右する因子としては、キノコの種類、菌糸(栄養を吸収する)の生育箇所、森林中の放射性Csの存在箇所と量などが重要で、これらの様々な影響因子を順に考慮するためには、コントロール可能な室内での培養試験が有効です。

キノコは、大きく分けて下記の2種類の生活形態を持っています。

腐生菌: 落ち葉等の有機物を分解することにより炭素源と栄養塩を得ている。シイタケなど人工栽培されるキノコのほとんどがこのタイプで、人工培地で菌糸の培養から子実体を形成させることが可能な種が多い。

菌根菌: 植物と共生している。植物の根とキノコの菌糸が共存する菌根が形成される。キノコは植物から炭素源を得ると同時に、植物に菌糸で効率よく集めた栄養塩を供給している。人工培地では、菌糸の培養は可能であるが、植物との共生なしに子実体を得ることは難しい。マツタケなどがこれにあたる。

そこで、それぞれの生活形態を模擬した室内培養実験系を構築し、培地内にCsを加えることなどによって、キノコによるCs吸収の機構を解明することとしました(図2)。三角フラスコの写真(右)は、腐生菌を模擬したもので、液体培地に菌を培養して子実体を得ることができます。培養瓶の写真(左)は、植物と菌根菌の共生系を模擬したもので、植物の根には菌根が形成され子実体を得ることができます。

Csを含む各種元素を添加した液体培地でキノコ(アカヒダワカフサタケ)を培養し、培地、菌糸、および子実体に含まれる元素を分析して、培地から菌糸や子実体に元素が移行する様子を調査しました。アカヒダワカフサタケは、通常は菌根菌に分類されますが、腐生菌としての性質も備えており、植物との共生関係がなくても子実体を得ることができます。Csをはじめ、鉄、亜鉛、銅などの重金属元素を含む多くの元素について、培地から菌糸への移行係数(菌糸/培地比)と培地から子実体への移行係数(子実体/培地比)は共に大きく、良く吸収されることが明らかとなりました。菌糸と子実体を比較した場合、Csは子実体での増加の割合が高く、菌糸から子実体に移行しやすいことが分かりました¹⁾。

現在、これらの室内培養実験系を用いて、より多くの菌種についてのデータを得るとともに、共存元素の影響や植物との共生関係の影響に関する基礎的な知見を得るための研究を行っています。

参考文献

1) Q. B. T. Ho Thuy *et al.*, *Radioisotopes* **62**, 125-133 (2013)

海洋環境に放出された放射性物質

福島第一原発事故により放射性物質が環境へ大量放出され、その10日後には、福島第一原発放水口付近の海水から、法令の限度を越えるヨウ素(^{131}I)、セシウム(^{134}Cs および ^{137}Cs) が検出されました。東電はモニタリングの海域を広げ、その後文部科学省による海洋放射能調査も開始されました。その約1週間後に、福島第一原発2号機取水口ピットから高レベル濃度の放射能汚染水の流出が確認されました。これ以外にも海洋へ小規模の放出があり、2015年秋でも完全に止められた状態ではありません。

セシウム(Cs)

① 海水

2011年4～5月には、福島第一原発事故由来の放射性Csは三浦半島沖黒潮流域で観測されなかった一方、福島沖だけでなく北西部北太平洋で観測されました。放射性Cs濃度分布について、福島沖では高濃度汚染水の直接流出に伴う海洋モデルの計算結果と、北部北太平洋では大気拡散モデルの結果と一致しました¹⁾。海水中の $^{131}\text{I}/^{137}\text{Cs}$ 放射能比から、3月25日までに観測された福島第一原発近傍の海水中の放射性物質は大気からの降下物による影響であり、3月26日以降は高濃度汚染水の直接流出による影響が明らかとなりました²⁾。つまり、海洋に沈着したり、直接流出したりした福島原発事故由来の放射性Csは黒潮(北太平洋亜熱帯循環)により東へ流れながら希釈拡散されました。2015年10月現在、福島沖合の海水中 ^{137}Cs 濃度は、福島第一原発港湾内を除いて本事故前に近いレベル(数mBq/L)まで下がっています³⁾。

② 堆積物

2011年5月9～14日に実施された海洋放射能調査で、福島第一原発から半径30km圏外における堆積物中の放射性Cs濃度は、1～320Bq/kgと、場所により大きく違っていました⁴⁾。Csは粘土鉱物や有機物に吸着しやすい性質を持っています。陸域に沈着した放射性Csは、降雨等により河川を通して海域に流出します(図1)。河川水は淡水ですが、海水は弱アルカリ性で塩分を含むた

め、河川水中の粒子は海水と混合すると凝集し沈殿します。また河川や河口域に比べ海域の面積は広く、粒子も拡散しやすいために、堆積物中の放射性Cs濃度は陸域の土壌中の濃度に比べて低いと考えられます。また堆積物中の放射性Cs濃度は、福島第一原発からの距離とは関係なく、シルトや粘土等の粒子組成を多く含む堆積物で高く³⁾、さらにこれらに吸着した本事故由来の放射性Csが沖合へ移動していると考えられます⁵⁾。

プルトニウム(Pu)

福島第一原発事故前の日本周辺海域の $^{239+240}\text{Pu}$ 濃度は、表層海水で～0.005mBq/L、堆積物では<1～4Bq/kg-dryであり、 $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 原子比からその起源は大気核実験とPPG(Pacific Proving Grounds:太平洋核実験場)イベントに由来することがわかっています⁶⁾。事故後に原発周辺で採取された土壌や落ち葉から、事故由来のPuが検出されました。一方で、福島沖合の海水や堆積物から、 ^{239}Pu 、 ^{240}Pu および ^{241}Pu は検出されたものの(図2)、これらの原子比は事故前と同じでした。これは事故によって付加されたPu量よりも、事故前からバックグラウンドとして存在する海洋環境中のPu量の方が多いためです⁷⁾。

放射性物質による海洋生物への影響

福島県漁協組合連合会は2011年3月15日に操業自粛に至っています。厚生労働省は3月17日、原子力安全委員会の「原子力施設等の防災対策について」に示された「飲食物摂取制限に関する指標値」を暫定規制値とし、これを上回る食品については食用に供されることがないよう自治体へ通知しました。3月21日までに一部の食品について出荷制限が指示され、2012年3月末までは暫定規制値、以降は新基準値による農畜水産物の出荷制限が行われました⁸⁾。各都道府県における水産物放射性物質調査結果は水産庁で公表されています⁹⁾。生物中の ^{137}Cs 濃度(Bq/kg-生)に対する海水中濃度(Bq/L)からCsの濃縮比(CR)を求めたところ、国際原子力機関

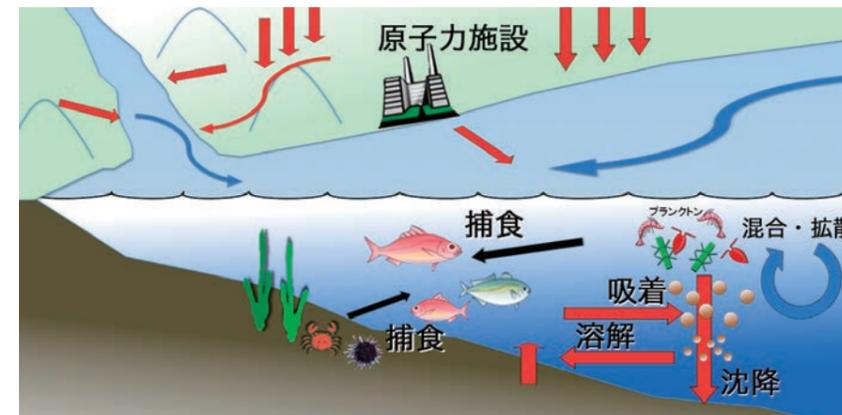


図1: 海洋における放射性物質の挙動と関連するプロセス

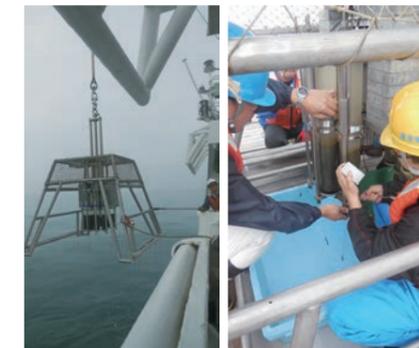


図2: 福島第一原発沖の堆積物採取と柱状採泥試料処理作業(東京海洋大学練習船「海鷹丸」にて)

(IAEA)のTRS422の報告値に比べて高く、海水と堆積物との移行係数(Kd)に近い値でした。これは摂餌や食物連鎖等による影響(図1)が考えられます¹⁰⁾。

国際放射線防護委員会(ICRP)の報告書(Publication 108)では、ヒト以外の生物相への影響を考慮すべき量を判断するための目安に、標準動植物において誘導考慮参考レベル(Derived Consideration Reference Levels) (mGy/day)が示されています¹¹⁾。UNSCEAR 2008報告書にある外部被ばくの線量換算係数や加重吸収線量率¹²⁾を用いても、また、福島第一原発事故の魚介類の線量率を単純計算しても $1\mu\text{Gy/d}$ にも満たない数値です。UNSCEAR 2013報告書では、福島沿岸における海洋生物の推定線量率はバックグラウンド線量率と等しいもので、慢性影響に関する基準値(ベンチマーク)の $400\mu\text{Gy/h}$ を大きく下回るものであると結論づけています⁸⁾。

水産食品の放射性物質濃度

2011年3月の事故以降も海洋に流出した放射性物質の影響を確認するため、2012年から市場に流通する福島県産水産食品と福島第一原発から30km圏内海域で採取した魚介類可食部について調査しました。水産食品中の基準値を超えた試料はなく、調理に伴い可食部の放射性Cs濃度が50%程低下することも明らかとなりました¹³⁾。

福島第一原発事故直後から1～2年は、事故前に比べて海洋環境の放射性Cs濃度は高い状況でした。しかしながら、海洋生物への推定線量率はバックグラウンドに等しいものでした。また、市場に流通する水産食品につ

いても検査体制が整い、出荷制限が厳守された食品の摂取により線量レベルを計算したところ、年間1mSvよりも極めて低い値でした。

原発事故によって放出された放射性物質は、時間の経過と共に環境の中を移動します。引き続き、福島環境における放射性物質の挙動を解明する調査研究を行い、住民の皆さんが生活や環境から受ける被ばく線量の評価に繋げ、福島復興に有用な科学的データを提供できるように努めていきます。

参考文献

- 1) M. C. Honda et al., *Geochemical Journal* **46**, e1-9 (2012)
- 2) D. Tsumune et al., *J. Environ. Radioact.* **111**, 100-108 (2012)
- 3) H. Fukuda et al., *KEK proceedings* 7, 201-205 (2014)
- 4) 宮城県・福島県・茨城県沖における海域モニタリング(海底土)結果<第一報>, 文部科学省(2011)
- 5) S. Otosaka et al., *Environ. Monit. Assess.* **185**, 5419-5433 (2013)
- 6) S. Okikawa et al., *J. Environ. Radioact.* **142**, 113-123 (2015)
- 7) W. Bu et al., *ES. & T.* **48**, 9070-9078 (2014)
- 8) UNSCEAR 2013年報告書I, 科学的付属書A (2013)
- 9) 水産物の放射性物質調査について(概要) 水産庁(2015)
- 10) T. Aono et al., *Radiation Monitoring and Dose Estimation of the Fukushima Nuclear Accident*, S. Takahashi (Ed.), 115-123 (2014)
- 11) Environmental protection: the concept and use of reference animals and plants, ICRP publication 108 (2008)
- 12) UNSCEAR 2008 Report, 242-254 (2008)
- 13) 明石 真言, 厚生労働科学研究費補助金 平成 24-26 年度総合研究報告書 (2015)

放医研は、設立2年後の1959年に「放射線による人体の障害の予防、診断並びに放射線の医学的利用に関する技術者の養成訓練」を開始しました。時代、社会のニーズとともに実施する研修内容も変更し、現在では、放射線防護・管理、放射線の医学利用、緊急被ばく医療の専門家の養成を中心に行っています。

福島第一原発事故後、関連する研修への応募が急増し(図1)、また、これまでの研修以外の基礎教育や防災等の新しい研修も必要となりました。そのため、放医研ではこの需要に対応すべく、研修の回数を増やし、さらに研修の新設を行いました。最近では、放射線分野の研究者が増えることを期待し、大学生、院生向けの研修を実施しています。事故前に比べ、受講生は2～3倍に増加し、設立以来の受講生は、2015年3月末で13,500人を超えています。

研修の特長

放医研は、「放射線医学総合研究所」の名前のとおり、医、工、化学、物理、生物、保健、環境学と様々な分野の専門家が揃っています。また研修専用施設、豊富な器材を備えています。これらを最大限に活用し、様々な分野の専門家による講義から、豊富な器材によるデモンストレーション、実習、演習まで幅広く時間割を組んでいます。特

にデモンストレーション、実習、演習に多くの時間を割いています。放射線は五感では感じられませんが、適切な機器を使用すれば、その特徴を目で見、測定することができます。実習で測定器等を実際に使用し、数値を実感することで、講義で得た放射線の知識を体感してもらうことに力を入れています(図2、3)。受講生の皆さんが体験を通し理解をより深め、知識を具体的に応用できるものになるよう教務室スタッフが丸となり努めています。

福島第一原発事故後の研修

事故直後には、直接事故対応にあたる消防、自衛隊、警察等の方々を対象として、放射線の基礎知識、放射線防護を中心とした出前研修を行いました。また、放医研で全国を対象に行ってきたNIRS被ばく医療セミナー、NIRS放射線事故初動セミナーでは、殺到した受講希望者に対応すべく、開催回数と定員数を増やしました。内容も、安全基準の考え方を重視し、実際の事故対応を踏まえた緊張感のあるものに改訂しました。今回の事故では、放射線による汚染が疑われる患者さんの搬送、受け入れ等の拒否があり、また、全国から動員された消防などの関係者に動揺もありました。これまでの研修が原発立地地域の自治体のみを対象とし、多くが技術的な



図2:被ばく医療セミナー実習風景
汚染患者受け入れ実習。医師、看護師、放射線技師(放射線管理)、救急隊、保健物理学者等様々な業種が連携して実施しました。

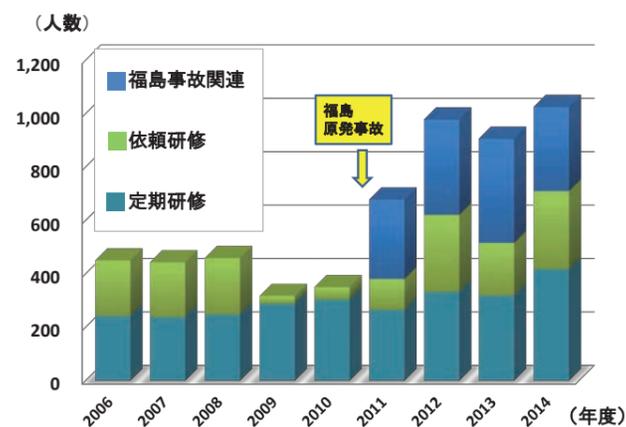


図1: 受講生数の推移

事故後受講生数は、2～3倍に増加しました。依頼研修には、福島第一原発事故関連も含まれます。

ものに偏っていたことも問題であったと考えられます。このような反省を事故対応者向けの研修に生かし、内容の改訂を続けています。

一般の方の事故後の不安は、放射線に対する正しい知識がないことが原因のひとつです。実際、事故後少し経つと、住民の皆さんからの質問や相談にあたる方からの研修の需要が増加しました。そこで、2011年の秋には、保健師の皆さん等を対象とした放射線健康リスク管理研修会を4回実施しました。これは、一般の方への放射線の健康影響の説明を、多くの保健師の皆さんが担っていたためです。

一方、これまでの義務教育の現場では、放射線教育はまったくと言っていいほど行われていなかったことを受け、教員のための基礎コースを開始しました。教員の皆さんへの研修を通し、教員から児童、生徒だけでなく、その家族の皆さんへと、効率よく一般社会に放射線の基礎知識が広がることを目指しています。実際に、受講した先生からの依頼により、生徒の皆さんへの研修も増えています。

加えて2012年からは、放射線測定を担当する自治体職員向け研修、被ばく線量を評価するための染色体セミナーや内部被ばく評価のためのホールボディカウンタ検査の研修、放射線の健康影響・リスクコミュニケーションなどの研修も新たに実施しました。既設の放射線影響・防護課程には、福島県の除染に関わる方たちも受講しています。また、中学、高校生を対象とした研修の依頼も増えています。福島県からは、医学を志す高校生と教諭120名余りの皆さんを毎年受け入れ、正しく放射線を理解してもらうために、放射線の基礎講義、実習と併せ、重粒子線がん治療などの医学利用の現場の見学を実施しています。

2013年には、放射線に関する研修の拠点となることを目標とし、新たな研修棟の完成とともに、研修部門は研究基盤センターから人材育成センターとして独立しました。研究職の定年退職者を多数迎え入れ、研修の企画・立案や講義・実習を担ってもらい、研修の強化に努めてきました。以降、研修課程の整理、統合を行いながら、医師を対象とした研修、化学並びに放射性物質による事故対応のための国民保護CRテロ初動セミナーを始めました。また、福島復興支援本部を中心として、福島県と千葉市の小学生の親子との交流を含めたサイエンスキャンプも開



図3: 遮蔽実験実習風景

設し、楽しく放射線科学に触れてもらっています。さらに、これからの未来を担う学生や若手社会人向けに、低線量放射線リスク研修などを開設し、放射線とどう向き合っていくかをテーマに研修を実施しています。2015年になっても、放射線事故初動対応に関する研修への希望者は増加しています。また夏休みを利用した、学生、教員向けの研修の要望も多く、5月の連休明けから8月まで、研修の入っていない週はありませんでした。

これからの研修

事故後5年近く経た現在、社会はやや落ち着きを取り戻しつつありますが、いまだに原発事故等への対応に関する研修の需要は高く、回数や内容の整理等は必要ですが、これらの研修を継続していくことは非常に重要と考えています。放医研の特徴である実習、演習を重視した研修は、座学だけの研修に比べ受入数が限られる上に、労力・費用もかかります。しかしながら、現場で考え、対応できるような指導的役割を担える人材の養成のためには実習・演習重視型が重要であり、今後もこのスタイルをとり続けていくつもりです。また、これからの未来を担う学生等への研修協力も惜しまず行い、社会の正しい放射線理解へ向け努めていきます。

これからも、社会のニーズを常に睨み、放医研が培ってきた技術、研究活動を通して養った知識を活かして、きめ細かい研修を展開したいと考えています。

福島第一原発事故以前の被ばく医療の体制は、原子力安全委員会の「被ばく医療のあり方」に定められていました¹⁾。その中で、初期被ばく医療機関、二次被ばく医療機関、三次被ばく医療機関とそれぞれ役割が規定され、放医研は三次被ばく医療機関として位置付けられていました。

事故に際しては複合災害であったこともあり、放射線で被ばくした患者さんに対する体制が必ずしも十分機能しなかった部分がありました。これらの点は、事故調査委員会等でも分析されています²⁾。事故の教訓に基づき、放医研も支援を行いながら、当初は原子力安全委員会により³⁾、そして2012年9月以降は原子力規制委員会/規制庁を中心に被ばく医療体制の見直しが行われました。その結果、新しい医療体制が、「原子力災害時における医療体制」として、原子力災害対策指針⁴⁾、より詳細には「原子力災害拠点病院等の施設要件」⁵⁾としてまとめられました。

この新しいシステムについて、その体制の概略を図1に示します。各原子炉施設等立地道府県及びその他重点区域内の道府県に、中心となる原子力災害拠点病院が1～3施設指定され、さらに何らかの形で原子力災害医療

に協力する原子力災害医療協力機関が登録されます。原子力災害拠点病院は、災害拠点病院であることが原則で、救急医療、被ばく医療の提供体制を持ち、あらゆる汚染患者、被ばく患者の受け入れを行います。また自施設職員に加えて、道府県内の原子力災害医療協力機関の職員等の教育研修も行い、立地道府県等が実施する訓練にも参加します。

一方全国レベルでは、各地の原子力災害拠点病院等を支援するため、高度被ばく医療支援センターと原子力災害医療・総合支援センターが原子力規制委員会によって定められます。高度被ばく医療支援センターの機能は、重篤な内部被ばく、外部被ばく患者の診療や高度専門的研修の実施等であり、原子力災害医療・総合支援センターの機能は後述の原子力災害医療派遣チームを整備し、派遣調整すること等です。

さらに、新しい体制の特徴は原子力災害医療派遣チームが、原子力災害拠点病院及び原子力災害医療・総合支援センターに設けられていることです。原子力事故の際には、発災自治体に入り災害医療を中心とした医療支援を行うことが期待されています。



図1:新しい医療体制 (原子力規制委員会 2015-8-26 委員会資料2を参考に作成)



図2: NIRS-IAEA-REAC/TS トレーニングコースの講義風景

地方自治体の原子力災害拠点病院等の指定は、2015年9月現在まだ行われていませんが、国レベルでは2種の支援センターの公募が行われ、高度被ばく医療支援センターとして、放医研及び弘前大学、福島県立医科大学、広島大学、長崎大学が、また、原子力災害医療・総合支援センターとして、上記の4大学が指定されました。これらの支援センターの連携のため、「連携強化推進協議会(仮称)」の開催も計画されています。

このように新しい原子力災害医療体制のもとで、放医研は公募に応募し、審査を経て高度被ばく医療支援センターに指定されましたが、放医研に課せられた業務は、従来のそれと大きく変わるわけではありません⁶⁾。高度な内部被ばくなどの被ばく患者の受け入れ、専門的教育研修、訓練への参加、発災地等への専門家派遣など、これまで行ってきた活動をさらに充実させていくことになります。今後は、他の高度被ばく医療支援センターとの連携を保ちつつ、研究所の特色である線量評価の分野などで、日本をリードしていくことが必要です。また当面は、専門的教育研修に関して、5つの高度被ばく医療支援センターの中でも放医研が中心となることとされています。人材育成に関しては、名称は度々変更されてきていますが、放医研において従来より「緊急被ばく医療セミナー」や「NIRS被ばく医療セミナー」といった、病院において被ばくを受けた患者さんの診療にあたる医療スタッフを対象とした研修会を通常年3回程度、定期的に行っていました。また、アメリカ合衆国テネシー州にある

有名な研修施設、放射線緊急時支援センター/研修施設(Radiation Emergency Assistance Center/Training Site; REAC/TS)及び国際原子力機関(IAEA)と協力し、「NIRS-IAEA-REAC/TS トレーニングコース」という、アメリカでの医療従事者向けのコースを放医研で開催したこともあります(図2、3)。新しい原子力災害医療体制の中でも、各地域の原子力災害拠点病院などで医療活動を行う人材は益々必要です。今後放医研では、これまでの豊富な経験を活かし、その中でも原子力災害拠点病院の指導的立場の中核人材と、線量評価の専門家の研修を担っていく予定です。このように、新しい体制の中で、放医研はより専門性の高い働きをしていくことになります。

参考文献

- 1) 原子力安全委員会原子力施設等防災専門部会、「緊急被ばく医療のあり方について」平成20年一部改訂(2008)
- 2) 国会;東京電力福島原子力発電所事故調査委員会調査報告書(2012)
- 3) 原子力安全委員会原子力施設等防災専門部会防災指針検討ワーキンググループ「原子力施設等の防災対策について」の見直しに関する考え方について 中間取りまとめ(2012)
- 4) 原子力規制委員会, 原子力災害対策指針, 平成27年8月全部改正(2015)
- 5) 原子力規制庁, 原子力災害拠点病院等の施設要件, 平成27年6月(2015)
- 6) 立崎 英夫, 相良 雅史, 放医研 NEWS, 194:4-5 (2015)



図3: トレーニングコースの参加者

偏った生活習慣と放射線発がんリスク

放射線防護研究センターリスク低減化研究プログラム／

根井 充、Guillaume Vares、中島 徹夫、王 冰、勝部 孝則、藤森 亮、田中 薫、二宮 康晴、劉 翠華

福島の住民の皆さんの多くは、福島第一原発事故直後から生活や健康に関する不安を強いられています。また、子ども達の中には慢性的な運動不足による肥満が増えています。現在でも糖代謝異常、高血圧および腎機能障害等の増加が報告されていることから、住民の方々の生活は安定せず、喫煙や飲酒等、長期に及ぶ心理的ストレスに起因した生活習慣の変化が引き起こされていると考えられます。

放射線は発がん要因の一つですが、放射線発がん感受性、つまり被ばく後のがんの起こりやすさは個人によって異なります。その原因の一つは、生活習慣にあります(図1)。例えば、喫煙習慣は放射線誘発の肺がん感受性を高め、また日光浴の習慣は放射線による基底細胞がんの感受性を高めます。私たちは、実験動物を用いて、肥満、飲酒あるいは慢性的な心理的ストレス等、福島第一原発事故後の汚染地域で生活する住民の皆さんに危惧される、特有な生活要因がもたらす放射線発がん感受性の修飾作用に関する研究を行ってきました。本稿ではその概要を解説します。

高カロリー食摂取習慣の影響

摂取カロリーを制限することにより、放射線発がんの感受性が低下することは既に知られています。一方、高カロリーの食事習慣によりリンパ球等でDNA損傷が増大すること等が報告されており、放射線発がん感受性が高められていると示唆されます。しかしそれを実証するデータはあ

りません。そこで私たちは高カロリー餌を12~13週間食べさせたC57BL/6系統の肥満マウスに3 Gyの放射線を照射し、肝臓における影響を調べました(図2)。その結果、高カロリー餌摂取マウスでは、p16やEp300等のがん抑制遺伝子の発現がDNAのメチル化により低下していることを見出しました¹⁾。これにより、高カロリー摂取マウスの放射線発がん感受性は高いことが示唆されました。また、高カロリー摂取したマウスの肝臓ではマイクロRNA(発がんをはじめ、様々な細胞の変化を制御する小さなRNA)群の発現が正常な放射線応答をせず、その代わりmiR-466eというマイクロRNA分子が高発現していることを見つけました²⁾。遊離脂肪酸(脂肪組織から血液に放出される脂肪酸)を添加した培地で培養したマウス肝臓由来細胞は放射線感受性が高くなる一方で、miR-466eの働きを阻害すると元に戻ることが観察されたことから、カロリー摂取マウスではマイクロRNAの調節異常により放射線感受性が高められることを示唆しました。

高カロリー餌を摂取した肥満マウスではホルモンの調節異常により黄体期にプロゲステロンが上昇します。また、高カロリー餌摂取マウスでは乳腺におけるプロゲステロン受容体陽性細胞の数が増加することが示されています。一方、ホルモンバランスの乱れは、放射線発がん感受性に影響すると考えられています。実際に私たちは、ヒトの乳腺由来細胞を放射線とプロゲステロンで処理することにより、一連の細胞内リン酸化シグナリングとマイクロRNA制御を

介してがん幹細胞(がん細胞の起源と考えられる細胞)様の細胞が生成されることを明らかにしました^{3,4)}。

以上まとめると、高カロリー食摂取の生活習慣は、エピジェネティック制御(DNAメチル化やマイクロRNAの制御)とプロゲステロンレベルの上昇などホルモン制御を通して、個人の放射線発がん感受性を潜在的に高めていることが示唆されます。

日本酒の効果

飲酒は、肝がんや大腸がん、乳がん等の発症と関連があり、国際がん研究機関(IARC)はアルコールを発がん性物質として位置づけています。ヒトの肝がん由来細胞を用いた研究から、エタノールは放射線の毒性を増強することが報告されています。一方でワインが放射線治療後の皮膚障害を緩和すること、ビールが放射線誘発染色体異常を低減することも報告されています。私たちはC3Hマウスに28日間日本酒を連日投与することにより、3Gy照射後の肝臓で抗酸化能の活性化を示す指標の増加を観察しています。過剰な飲酒は障害要因となりますが、適量であれば放射線感受性を低減することが示唆されます。

心理的ストレスの影響

長期にわたって心理的ストレスを受けると、視床下部、下垂体および副腎皮質に関わるHPA軸と呼ばれる内分泌系が働いて、コルチゾールの分泌を通して抗炎症作用や免疫能の抑制等を引き起こし、発がん感受性を高めると考えられます。実際にコルチゾール類似の化合物(免疫抑制剤)デキサメタゾン投与により、3Gy照射したSJL/Jマウスにおける急性骨髄単球性白血病の発症頻度が顕著に高まることが報告されています。また、父母に由来する一対のがん抑制遺伝子Trp53の一方が欠損したC57BL/6マウスでは、身体拘束によって長期的な心理的ストレスを誘導することにより、4Gy照射後の放射線誘発リンパ腫発症の潜伏期間が短縮することが報告されています。しかし、私たちが同様の実験系を用いてTrp53が正常なC57BL/6マウスで実験を行ったところ、ゲノム損傷を指標とする限り、放射線感受性の上昇を観察しませんでした⁵⁾。

以上の結果から、心理的ストレスが放射線発がん感受性を高める機構は存在するものの、積極的に免疫抑制処置を施したり遺伝子を欠損させない限り、顕著な感受性変化がもたらされることはないと思われ示唆されました。

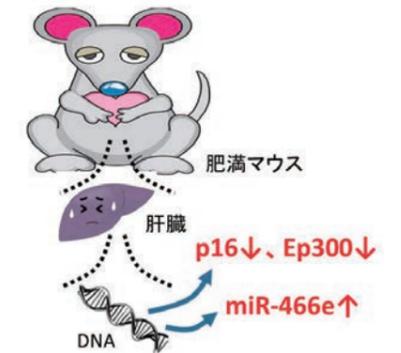


図2:高カロリー餌摂取マウスの肝臓では、放射線の影響を受けやすくする分子miR-466eの発現が上昇しており、またp16やEp300等のがんを抑制する遺伝子の機能が低下していることが見出されました²⁾。これらの結果は、高カロリー摂取により放射線発がんのリスクが高まる可能性を示唆しています。

私たちの研究とこれまでに得られている生物の放射線応答に関するメカニズム研究の知見から、高カロリー摂取の生活習慣は放射線発がん感受性を高める可能性が示唆されます。また私たちは実験を行っていませんが、体内時計の変調が放射線発がん感受性を高めている可能性を示唆する文献情報はいくつか存在します。たとえば、体内時計の変調により時計遺伝子と呼ばれる体内時計の刻みに関連するある種の遺伝子の活性が異常に調節され、これにより正常な放射線応答が失われて放射線誘発悪性リンパ腫等が多く発症することが報告されています。また前述のコルチゾールも体内時計関連因子の一つであり、これの制御異常が放射線発がん感受性を変化させる可能性は既に述べた通りです。一方、心理的ストレスについては、遺伝的背景によっては放射線発がん感受性を変動させる可能性があるものの、がん抑制遺伝子の機能が正常ならば顕著な影響を及ぼすことはないと考えられます。また、飲酒については、過剰でない限り放射線発がん感受性を低減させる方向に寄与すると考えられます。今後、福島の住民の皆さんの健康維持に向けて、詳細な疫学データの解析および動物実験により、本研究で導かれた仮説を検証していく必要があると考えています。

参考文献

- 1) UNSCEAR 1982 Report : Sources and Effects of ionizing Radiation. United Nations (1982)
- 2) G. Vares et al., *PLoS ONE* 9, e106277 (2014)
- 3) G. Vares et al., *PLoS ONE* 8, e77124 (2013)
- 4) G. Vares et al., *Cancer Lett.* 362, 167-173 (2015)
- 5) B. Wang et al., *J. Radiat. Res.* in press



図1:放射線発がんリスクを変化させる可能性がある生活習慣

福島第一原発の事故から今年の3月で5年が経過します。本号にあるように、放医研は事故の初期対応、環境の線量測定及び生物への影響評価、住民の方の被ばく線量評価、復旧作業員の方の線量評価そして種々の講演や電話相談など活動してきました。電話相談においては、福島県内外を問わず「子どもに対する影響」「内部被ばく」などの問い合わせが最も多く、「子どもの被ばく影響」に対する調査研究が重要であることが分かります。現在は、「低線量率の長期の外部被ばく」が問題になります。そこで今後、必要とされる調査研究について考えてみたいと思います。

低線量・低線量率放射線のリスク評価に関する研究

一般に低線量率の長期被ばくの単位線量あたりのリスクは、高線量率のそれと比べ小さくなります。動物を用いた発がん実験では、がんの発生率は高線量率被ばくの1/2から1/8になると報告されています。疫学調査では、インドの高自然放射線地域(年間平均0.8~14 mGy)に住むヒトの固形がん死亡の増加は観察されません。マウスの染色体異常の実験では、20 mGy/日以下の線量率では、単位線量あたりの染色体転座の頻度は変化しなく

なり、影響は総線量にのみ依存します。これらのことを考え合わせると、低線量率被ばくの場合、総線量がリスク評価に重要といえます。低線量の反復被ばく(分割被ばく)のリスクも、高線量単回被ばくに比べ小さくなります。例えば、反復して胸部の透視を受けた患者では、乳がんのリスクは増加しますが、原爆被爆者のリスクよりも小さく、肺がんのリスクは平均約

800mGyの被ばくでも増加しないと報告されています。しかし、子どもの組織の線量率効果や反復効果についてのデータが殆どありません。子どもの組織は大人と異なり増殖が活発で放射線に対する応答性も異なります。最近、CTを何度か受けた子どもの白血病のリスクが増加したという大規模調査の結果が報告されました¹⁾。今後、子どもの組織の線量率効果や反復効果についてのデータを蓄積していくことが大切です。

放射線発がん機序の解明

発がんの標的細胞は組織幹細胞や前駆細胞と考えられます。これらの細胞の放射線応答が一部の組織を除きよくわかっていません。また、幹細胞はニッチ(まわりの微小環境)によって生存や分裂が制御されており、このニッチの放射線応答は殆ど報告されていません。近年は代謝系の遺伝子の変異が発がん化に関与することや、次世代シーケンス技術の開発により、正常から悪性化への進展の様子が推定できるようになりました。エピゲノム(メチル化、クロマチン修飾)変化や非コードRNAの関与も次々明らかになっています。さらに、免疫細胞や脂肪細胞、周囲のストローマ細胞に惹起する炎症反応等(微小環境の変

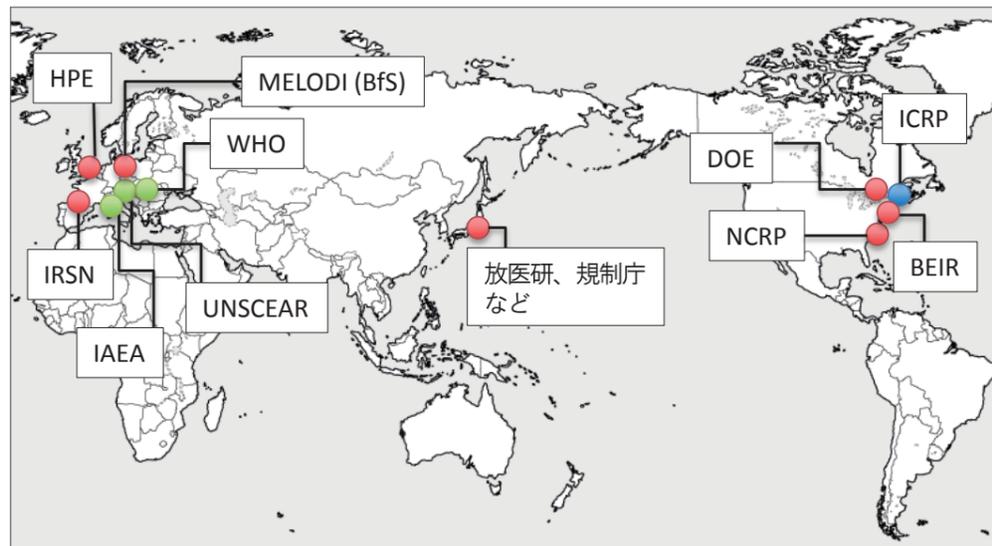


図1:国際的な放射線防護に関わる機関

HPE:英国公衆衛生局(前保険保護庁HPAを統合)、IRSN:フランス放射線防護・原子力安全研究所、MELODI:学術的欧州低線量イニシアティブ、DOE:米国エネルギー省、ICRP:国際放射線防護委員会、NCRP:米国放射線防護審議会、BEIR:電離放射線の生物影響に関する委員会、UNSCEAR:原子放射線の影響に関する国連科学委員会

化)が発がんに関わることが注目されています。放射線発がんに関しても、これらの発がんの本態に関わる情報を、被ばく時年齢の観点から、集めることが重要です。

がん予防

がんは予防ができる病気です。がんの本態解明を進めることにより、発がんの大元の原因遺伝子やシグナル伝達系が明らかになれば、がんの発症を抑えたり、遅らせたりすることが可能です。カロリー制限は子どもの被ばく後のがんリスクを大きく低減することを報告しました。現在そのメカニズム研究に着手しています。

たばこやお酒はヒトの発がん主要因です。低線量の被ばくであってもこれらの要因が複合ばく露すると発がんリスクが高まる可能性があります。また、種々のストレスは、がんの進展を促進することが知られています。しかし、低線量放射線は、化学物質による発がんを抑えるという報告もいくつかあります。ヒトの発がんリスクを考える場合は、複合ばく露の観点で考える必要があります。

個人の被ばく線量の追跡システムと一元管理

さて、話しを少し変えます。ヒトの生涯のがんリスクを推定する場合、浴びた放射線の線量がベースになります。国際原子力機関(IAEA)は、患者個人の放射線検査を追跡できるシステムを提案しています。個人の生涯における放射線検査を記録することで、各々の検査の正当化や最適化に利用できると考えています。また、放射線作業員の年間の線量を一括して把握することで、作業員の線量限度が遵守されていることを確認し、作業員のリスクを管理することができます。これを被ばくの一元管理と言い、日本学術会議が提言しています。

低線量放射線のリスクに対応するプラットフォーム

わが国には、放射線の安全評価や防護に関して議論できるプラットフォームがないように思います。米国には米国放射線防護審議会(NCRP)や電離放射線の生物影響に関する委員会(BEIR)、英国には英国公衆衛生局(PHE)、欧州全体では学際的欧州低線量イニシアティブ(MELODI)、国際的には国際放射線防護委員会

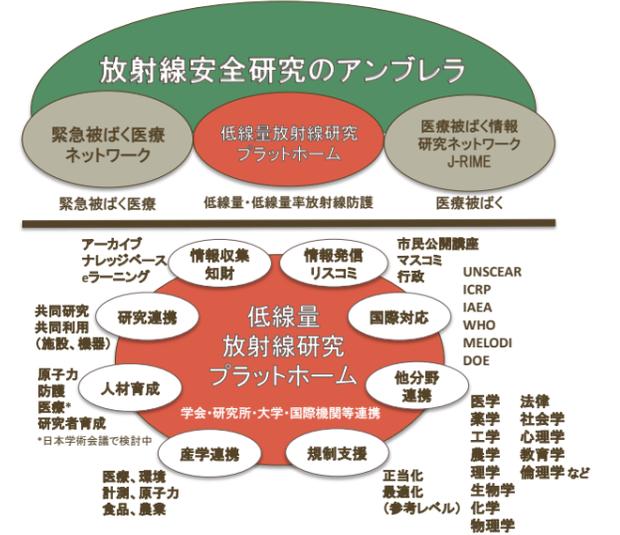


図2:低線量放射線研究プラットフォーム
放射線影響分野の安全研究の推進に関する調査(2011年)を改変

(ICRP)や原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR)が存在し(図1)、低線量放射線の影響や防護に関し、定期的に情報の整理や研究の推進を行っています。医療における放射線防護に関しては、日本医療被ばく研究情報ネットワーク(J-RIME*)が2010年に立ち上がり、医療被ばくに関する情報を収集し共有しています。2015年に放射線診療における診断参考レベルを発表し、診断における撮影の最適化に向けて進み始めました。低線量放射線の影響や防護についても、情報を収集・共有し、規制当局や国際連携に貢献できるプラットフォーム(図2)が必要だという声が高まってきています。

おわりに

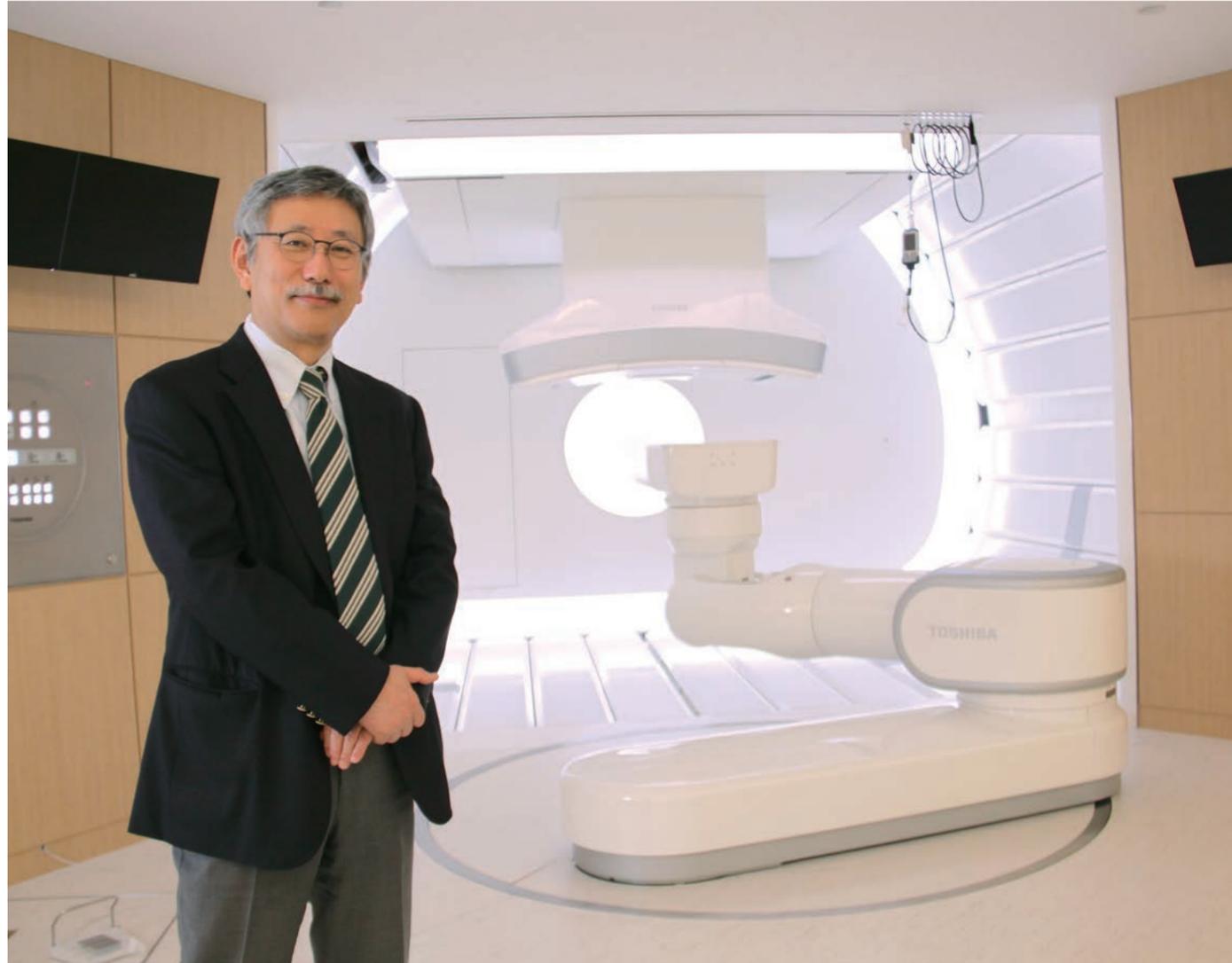
今回の原発事故で、科学的エビデンスを一般の方に伝えることのむずかしさを痛切に感じました。放射線医学や防護研究に留まることなく、社会学、経済学、法律そして心理学や教育学の専門家と共に行動することが必要です。実験室や学会でしか活動してこなかった私たちですが、社会に目を向け、何ができるか考えながら研究を進めていきたいと思います。

参考文献

1) M. S. Pearce et al., Lancet 4, 499-505 (2012)

* J-RIME…医療放射線防護研究会、国立機関、大学、職能団体、医療施設、行政機関の連合組織

患者にやさしい がん治療へ



重粒子線治療：体にやさしいがん治療 夢から現実へ

放医研は、1975年に速中性子線治療を開始して以来、40年以上にわたり陽子線、さらには重粒子線(炭素線)によるがん治療の研究開発を行ってきました。なかでも第1次対がん10カ年総合戦略の一環として、1994年に開始された重粒子線がん治療は20年を経て放医研では10,000名近くに実施され、全世界の治療数も15,000名を超えています。放医研における重粒子線がん治療研究成果から、がんの種類によっては重粒子線によってより高い確率で局所制御が得られ、治癒に結びつくがんが存在していることが明らかとなりました。また、重粒子線により短期間で安全に治癒が得られているがんも少なくありません。すべてのがんを重粒子線で治癒に導くことはできませんが、これらのがんでは重粒子線により痛みもなにも感じることなく、1日から数週間以内に元の通り治ることが現実のものとなっています。

一方、放医研ではこれまでに蓄積された重粒子線がん治療における臨床から物理学、生物研究の成果をもとに、国内外の重粒子線治療施設あるいは研究機関、大学等と重粒子線がん治療に関わる研究協定を結んでおり、多くの重粒子線がん治療施設の建設導入についても積極的に協力し重要な役割を果たしてきました。1994年当時は、放医研が世界で唯一の重粒子線がん治療施設でしたが、現在、治療開始間近な施設まで含めると、国内外の重粒子線がん治療施設は11か所となっています。

本号では、今中期計画における重粒子線がん治療研究の臨床的な成果や新たな装置開発を中心とした物理学研究、粒子線生物研究、国内外への普及における最近の成果や活動等を中心にその一部を報告します。放医研は、2016年度より原子力研究開発機構の一部を統合し、新たに国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構として生まれ変わります。その次期中長期計画においても「より強く」「より優しい」重粒子線療法を必要な方であれば、「いつでも」「どこでも」「誰でも」受けられることを目指して、臨床から装置開発、基礎研究まで世界を先導する重粒子線がん治療の総合的でより高度な研究開発を継続して行きます。

重粒子医科学センター長 鎌田 正

患者さんにやさしいがん治療とはどういうものか、と考えると、やはり副作用の少ない治療だと思います。重粒子線治療はこの困難な目標の達成に最も近い医療技術であると思います。

その視点で最も分かり易い成果が得られているのは、肺がんや肝臓がんなどのいわゆる並列臓器(parallel organ)のがんに対する重粒子線治療だと思います。優れた線量分布によって病巣周囲の正常組織の損傷も非常に狭い範囲にとどめることができることに加えて、線量がほぼ0の領域を広く確保できることも大きな利点と言えます。通常のX線による最新の放射線治療では多方向からの照射の集約によって線量分布を良くするため、低い線量が広い範囲に照射されています。これは発がんを含めた長期的な副作用のリスクに繋がる可能性があります。また、肺がんや肝臓がんは一つのがんを治療しても後に二つ目、三つ目のがんができてやすすい病気であることも知られており、重粒子線や陽子線では安全に二つ目、三つ目のがんを治療できる場合も少なくありません。

これらの疾患に対して放医研では、照射回数を減らす治療の短期化にも取り組んできました。末梢の肺がんでは1回照射、肝臓がんでは2回照射(転移性肝臓がんでは1回照射)の治療に取り組み、良好な結果が得られています。さらにこれら以外の多くの対象疾患でも短期化に取り組んできました。その結果、放医研で行っている重粒子線治療の患者さんあたりの平均照射回数は徐々に減少し、2015年度上半期には平均12回以下となっています。

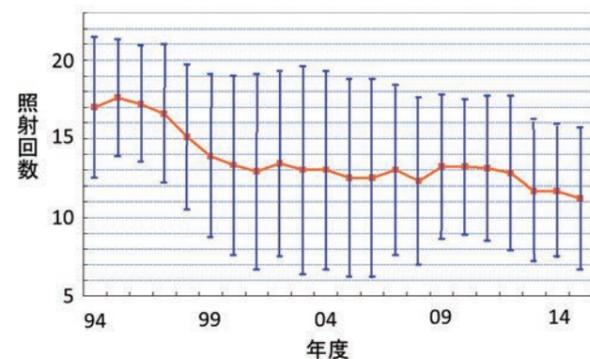


図1:重粒子線治療の平均照射回数の推移

表1:前立腺がん重粒子線治療後の遅発性の副作用

総線量/分割回数	症例数	直腸				膀胱/尿道			
		無し	1度	2度	3度	無し	1度	2度	3度
66.0/20	250 (%)	193 (77.2)	48 (19.2)	9 (3.6)	0	99 (39.6)	107 (42.8)	44 (17.6)	0
63.0/20	216 (%)	181 (83.8)	30 (13.9)	5 (2.3)	0	103 (47.7)	92 (42.6)	19 (9.0)	2
57.6/16	1107 (%)	987 (89.2)	115 (10.4)	5 (0.4)	0	577 (52.1)	488 (44.1)	42 (3.8)	0
51.6/12	576 (%)	551 (95.7)	25 (4.3)	0	0	433 (75.2)	139 (24.1)	4 (0.7)	0
合計	2149 (%)	1912 (89.0)	218 (10.1)	19 (0.9)	0	1212 (56.4)	826 (38.4)	109 (5.1)	2 (0.1)

(図1)。このこと自体、特に現役で仕事をされている患者さんにとっては大変大きなメリットで、この点でも「患者さんにやさしい治療」が実践できていると思います。

短期化のメリットは単に治療期間の短縮だけではありません。前立腺がんにおける治療期間の短期化では、さらに副作用の減少という大変好ましい結果も得られています。重粒子線の生物学的特性は短期化に有利であるという予測はありましたが、それが臨床的に証明されたといえます。表1に示すように20回照射から16回、12回と回数が減るに従って副作用(有害反応)の発生率が低下しています。12回照射はまだ長期観察例が少ないので最終的な頻度を評価するには少し時間がかかりますが、16回照射は長期観察されており、20回に比べて副作用が少ないことは明白です。この16回照射の副作用発生率を他の放射線治療での結果と文献的に比較してみると(表2)、

表2:前立腺がんにおける副作用発生頻度の比較

施設名	照射法	線量/分割回数	患者数	2度以上の副作用	
				直腸	膀胱/尿道
クリーブランド	強度変調	70Gy/ 28回	770	4.4%	5.2%
スタンフォード	定位放射線治療	36.25Gy/ 5回	41	15.0%	29.0%
米国他施設共同	3次元原体	68.4-79.2Gy/ 38-41回	275	7-16%	18-29%
日本陽子線治療施設	陽子線	74.0Gy(RBE)/ 37回	151	2.0%	4.1%
放医研	重粒子線	57.6Gy(RBE)/ 16回	1,107	0.4%	3.8%

特に直腸の副作用が少ないことが分かります。

副作用が少ないことがいかに患者さんにとって良いことか、アンケートによって治療後のQuality of life (生活の質・QOL)を調べた結果が図2です。副作用の出現は明らかにQOLの低下につながる事がわかります。これは副作用が少ない治療が患者さんに優しい治療であることの明確な証明といえます。

副作用を少なくするために、最も有効な方法は正常組織のダメージを少なくすることです。そのためには重粒子線の良好な線量集中度を活用して、なるべく正常組織に高線量が照射されないような治療を行うことが非常に有効な方法ということになります。

放医研では現在、呼吸同期スキャンニング照射の臨床試験を行っています。これは肺がん、肝臓がんのような呼吸で動く病巣をスキャンニングで治療するという放医研で開発された技術を臨床的に検証するものです。これにより、従来の拡大ビーム照射法に比べ、多くの場合により良好な線量分布の形成が可能でスキャンニング照射法の適応が拡大することになります。スキャンニング法のメリットは線量分布の改善だけではなく、コリメータや補償フィルター(患者さん一人ひとりに必要な重粒子線ビームの形等を定める器具)が必要なく、準備が早くできるため、治療開始時期が早められることもその一つです。また、照射室内での放射化が少なくなるので、X線治療より発がんのリスクが小さいという利点が拡大ビーム照射法以上に顕著になります。よって、特に若年者の治療として有力になると期待されます。

さらにスキャンニング法には回転ガントリーの導入を可能にするという大きな利点があります。放医研では、すでにその導入が進んでおり、近い将来回転ガントリーによる重粒子線治療が実施される見込みです。回転ガントリーによる重粒子線治療では、患者さんは不自由な体位で固定されることなく、安定した体位で自由な角度から照射でき、正常組織を避ける意味でも有用になります。さらに一つの体位でいろいろな角度から照射できることは、X線治療における強度変調照射(Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT)のような複数の角度からの照射を組み合わせて、より理想に近い線量分布を形成する照射が重粒子線(Intensity Modulated Particle Therapy: IMPT)で可能になることを意味しています。

最後に、がん治療で最も重要なことはがんを治すことです。やさしい治療を目指す上で気をつけなければならないことは、副作用を減らすことを目的として治癒の確率を下げるような対処を極力避けなければならないということです。しかし、治すためであれば副作用は仕方がない、という考え方もまた正しいとはいえません。治すことを優先しつつ副作用のリスクを下げる、というのが目指すべき目標ですが、そこに近づくためには単純な経験則ではなく根拠となるエビデンスの創出を積み重ねていくことが重要です。その点でも放医研における臨床研究は疾患ごとに外部委員の評価を受けながら進めてきたおかげで、たいへん順調に成果を上げていているといえると思います。

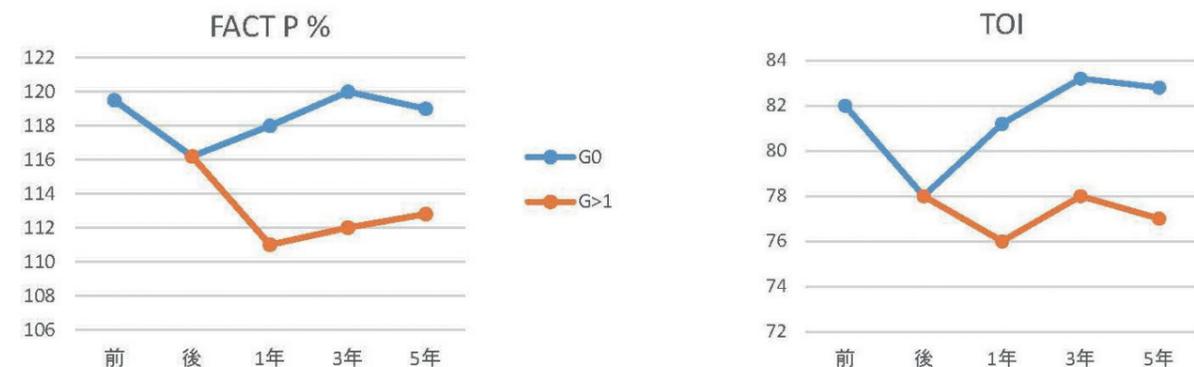


図2:前立腺がん重粒子線治療後のQOL変化

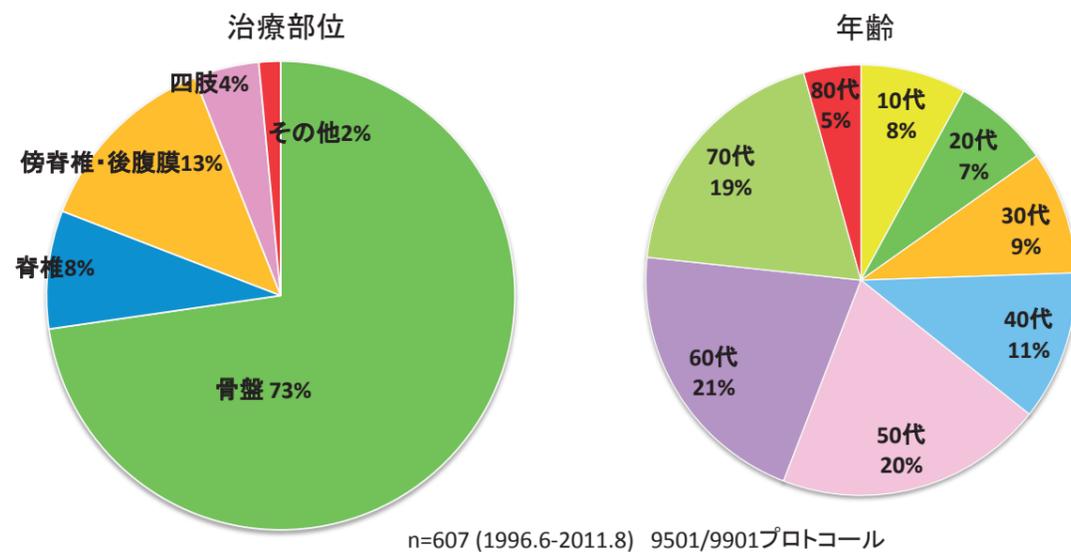
重粒子線治療前、直後、1年後、3年後、5年後の各QOL指標の平均値。FACT-P(Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate)は前立腺がん患者用のQOL調査票の回答値。TOI(Trial Outcome Index)はFACT-P調査票のうち身体症状、活動状況及びその他の心配な点のスコアを総合したものの点数が高いほどQOLが高い(青線は副作用の出いていない患者さん、赤線は副作用の出た患者さん)

まれな悪性腫瘍 一肉腫

日本で2015年の罹患数(1年間で新たに診断される人の数)1位と予測される悪性腫瘍(がん)は、大腸癌です。約13万人が罹患するとされています。肺癌、胃癌も同じぐらいの罹患数と予測されています¹⁾。一方、骨から発生するがんはとてまれな疾患で、骨原発肉腫で年間800人程度、軟部肉腫(筋肉や脂肪組織、血管などの軟部組織から発生するがん)は年間2,000人程度の罹患数です²⁾。骨原発肉腫では、骨肉腫、軟骨肉腫、脊索腫、骨ユーイング肉腫が代表的です。軟部肉腫の種類は多く30種以上あり、脂肪肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫などがあげられます。骨や軟部組織から発生するがんは肉腫と呼ばれ、四肢発生が多いのですが、一部には体幹部発生(脊椎、腸骨など)もあります。肉腫の種類によって、好発年齢(病気にかかりやすい年齢)があり、横紋筋肉腫は小児に、骨肉腫は10代に多く、脊索腫、線維肉腫は中年以降に好発します。このように、一口に肉腫といっても、種類も発生部位も様々で、好発年齢も異なります。重粒子医学センター病院(以下、当院)で治療した部位は、骨盤が最も多く、次いで脊椎となっており、いずれも手術が難しい場所です。年齢は中年以降、60代以上がほぼ半数を占めます(図1)。

肉腫の治療 一治せないものを治せるように

多様性に富む肉腫ですが、治療の大原則は手術による切除です。しかし、中には切除ができない、または切除手術によるデメリットが大きいと診断されるケースもあります。このような症例は主に体幹部(脊椎、骨盤骨など)に発生し、四肢のように簡単には手術できない場所にできた肉腫です。一部の肉腫には抗がん剤が効くものがありますが、それだけでは制御することはできません。体幹部の高悪性度の肉腫で手術ができない患者さんの場合、5年後の生存率は0~10%程度といわれています(表1)。その代表的な例が体幹部に発生した骨肉腫です。体幹部骨肉腫は非常にまれな疾患で、当院の年間治療数は数人程度です。「手術はできない」と言われ、重粒子線治療を行った10~20代の骨肉腫患者さんで、5年以上経過した方を調べると40%が生存し、そのうち78%が学生や教師、クリエイター、事務等の仕事をされ社会復帰し活躍しています。また、結婚して子供を授かった方もいます。このように治療が困難であった疾患が重粒子線治療によって治り、再び社会人として活動できるケースが見られるようになりました。



n=607 (1996.6-2011.8) 9501/9901プロトコール

図1:重粒子線治療患者内訳

表1:体幹部骨肉腫の治療成績比較

	患者数	部位	5年生存率	
			手術	手術できず
MSKCC ³⁾ (1977-1994)	40	骨盤	41%	10% (1/10)
NCBT ⁴⁾ (1978-1995)	40	骨盤	26%	—
ROH ⁵⁾ (1971-1996)	36	骨盤	41%	0%
COSS ⁶⁾⁷⁾ (1979-1998)	67	骨盤	34%	0%
放医研 ⁸⁾ (1996-2009)	78	骨盤+脊椎		33%

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center(スローンケタリング記念がんセンター/米国)
 NCBT: Netherlands Committee for Bone Tumors(オランダ)
 ROH: Royal Orthopedic Hospital(ロイヤル・オーソペデーック病院/英国)
 COSS: Cooperative Osteogenic Sarcoma Study Group(ヨーロッパ)

肉腫の治療 一機能を残せるように

重粒子線治療は、体の機能の維持という点でも優れています。仙骨脊索腫という中年以降に好発する肉腫があります。仙骨を切除すると高度の排尿排便障害や歩行困難となることがあります。このような機能障害は、生活の質を大きく損ないます。重粒子線治療では、切除と同等の治療成績で、かつ機能損失を少なくすることができます。図2は仙骨脊索腫の患者さんのMR I画像です。第2仙椎以下に最大径8 cmの腫瘍を認めます。白い球体部分です。治療後の画像(右側)では腫瘍は著明に縮小しており、腫瘍の厚みは1/3程になっています。図3は、重粒子線治療後10年経過した仙骨脊索腫の60代の方で、写真のように片足立ちもできます。仕事も継続されています。このように、重粒子線治療により機能を温存できる可能性があります。

図4は脊椎の骨肉腫のケースです。脊椎(椎体)の後ろには脊髄があり、脊髄を傷つければ、そのレベルから足側は完全に感覚も動きも失われ麻痺状態となります。大線量を照射すれば脊髄炎となり、やはり麻痺が生じてしまいます。ですので、この場所の腫瘍は治療がとても難しくなります。手術ができないケース(手術をしたら脊髄を傷めてしまうことが予測される)の場合、従来のX線治療では、脊髄を避けることができないため照射線量を増やせず、腫瘍制御も困難でした。重粒子線は粒子線ですので、脊髄の手前でビームを止めることができます。また、高度な照射テクニックを使用し、脊髄を避け

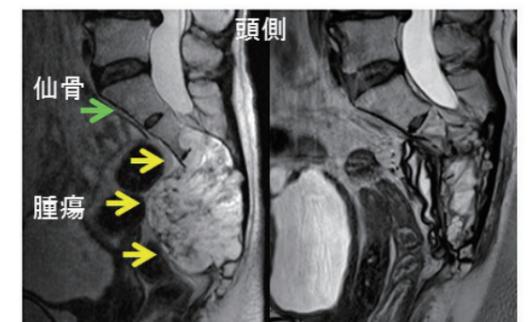


図2:仙骨脊索腫症例
左)重粒子線治療前、右)治療後3年半



図3:仙骨脊索腫重粒子線治療後10年の症例

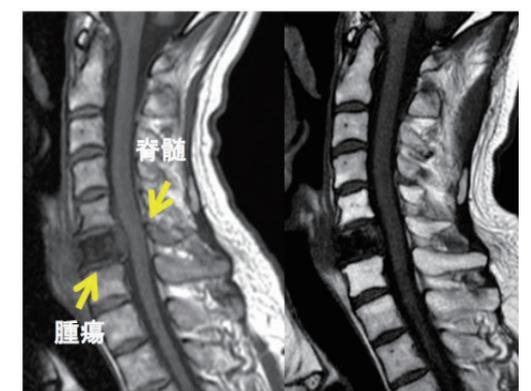


図4:頸椎骨肉腫 左)重粒子線治療前、右)治療後2年

ながら腫瘍に大線量を照射することができます。図4は頸椎のMR I画像です。黒くなっている骨が骨肉腫に侵されている部分です。その後ろ(右側)に細長くみえるのが脊髄です。左側の図は治療前の画像で、脊髄が腫瘍で押されているのがわかります。右側は治療後2年経過のもので脊髄が押されておらず、手のしびれや痛みの症状は改善しました。もし腫瘍が制御できなかつたら腫瘍が脊髄まで及び、四肢麻痺となっていた症例です。治療後、生活に不自由はありませんでした。

世界一の治療数 ー20年間の蓄積

当院で重粒子線治療を行った患者さんの症例数は10,000例を超え、世界の重粒子線治療施設の中では抜きん出て多いです⁹⁾。切除非適応の体幹部肉腫例に対する治療数も世界の重粒子線治療施設の中では1番多く、2015年3月で1,000例を超えました。肉腫の多くは外科手術が第一選択となるため切除非適応症例は少なく、症例の蓄積は容易ではありません。また、肉腫という疾患自体が非常にまれで多様性に富むため、部位×病気の種類(組織型)の組み合わせでは、それぞれの疾患群は少なくなります。そのような中で、先述の仙骨脊索腫について、当院では200例以上の治療経験がある中、これを上回る粒子線治療施設の報告はありません。20年に及ぶ

長期観察からなる治療経験に加え、新しい技術の導入により骨軟部肉腫に対する重粒子線治療は、適応症例の拡大や既存症例の治療成績のさらなる向上を目指しています。また、今までに当院が得た知見を国内のみならず、世界の重粒子線治療施設と共有できるような仕組み作りを目指しています。

参考文献

- 1) 国立がん研究センターHP http://www.ncc.go.jp/jp/information/press_release_20150428.html
- 2) 国立がん研究センター希少がんセンターHP http://www.ncc.go.jp/jp/rcc/01_about/sarcoma/index.html
- 3) A. Kawai, AG. Huvos, PA. Meyers, JH. Healey, *Clin. Orthop. Relat. Res.* 196-207 (1998)
- 4) SJ. Ham, HM. Kroon, HS. Koops, HJ. Hoekstra, *Eur. J. Surg. Oncol.* 26, 53-60 (2000)
- 5) DA. Spiegel, WJ. Richardson, SP. Scully, JM. Harrelson, *J. Bone. Joint Surg. Am.* 81, 848-855 (1999)
- 6) T. Ozaki, S. Flege, M. Kevric *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 15, 334-341 (2003)
- 7) L. Kager, A. Zoubek, U. Pötschger, *et al.*, *P. J. Clin. Oncol.* 15, 2011-2018 (2003)
- 8) A. Matsunobu, R. Imai, T. Kamada *et al.*, *Cancer* 118, 4555-4563 (2012)
- 9) Particle Therapy Oncology Group HP <http://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>

重粒子線がん治療研究施設 HIMAC

HIMAC (ハイマック:Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)は、世界に先がけて建設された重粒子線がん治療、研究のための専用装置です。1994年から治療を開始し、2014年に20周年を迎えました。同年12月にはこれを記念して講演会「重粒子線がん治療のこれまでとこれから」を開催し、2015年8月には研究成果要覧「HIMAC20年の歩み」を発行しました。

HIMACは夜間や週末など治療を行わない時間は、生物・物理工学的実験のための共同利用施設として国内外の研究者に利用されています。共同利用研究は、毎年130以上の課題が外部の専門家による委員会での審議を経て採択され、重粒子線の臨床研究あるいは装置開発においても重要な役割を果たしています。また、基礎生物学から物理・加速器工学、宇宙までより広い分野においても優れた成果をもたらすものとなっています。

HIMACについて知りたい方のために

- 重粒子医学センターホームページ <http://www.nirs.go.jp/rd/structure/rccpt/index.shtml>
- HIMACで働く様々な職種の職員の活動を紹介した「HIMAC物語」。放医研NEWS 2012年5月号No.174 ~ 2014年3月号No.185で掲載しました。 http://www.nirs.go.jp/publication/nirs_news/index.php (ホームページから閲覧できます)



▲ HIMAC 治療開始 20周年を記念して講演会を行いました (2014年12月)

◀ 放医研 NEWS No.185

用語解説

◆ 呼吸同期照射(こきゅうどうきしょうしゃ)

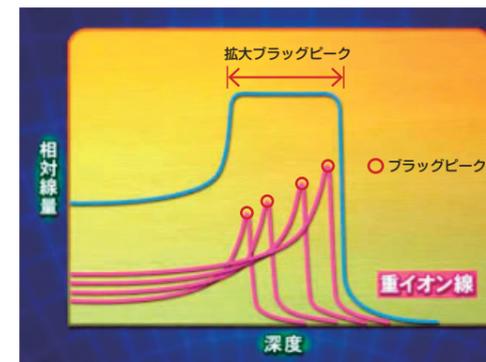
呼吸による臓器の動きに合わせて放射線を照射すること。胸腹部のがんを正確に重粒子線で狙い撃つには、呼吸に伴う周期的な臓器運動が障害になりますが、呼吸の特定のタイミングだけで照射を行うことで狙ったがんを逃さずに治療することができます。これを呼吸同期照射と呼びます。体内のがんに狙いを定めるために利用するCT画像の撮影も同様に呼吸同期で行います。タイミングを取る手段としては、体表の動きをテレビカメラで監視する方法(図)や体内のがんや臓器の位置をX線で監視する方法が利用されます。



呼吸同期照射の一例：背部体表に装着した点光源の運動をテレビカメラで監視しています。

◆ ブラッグピーク

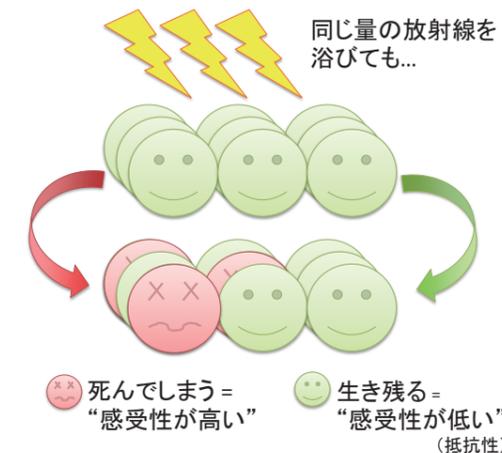
粒子線の特徴的な物理現象の呼び名。加速した重粒子(イオン)を物質中に打ち込む(入射する)と、重粒子は物質にエネルギーを与えて減速し、入射速度に応じた深さで止まります。概ね速度が半分になるとエネルギーの与え方が4倍という割合で増加するので、物質に吸収されるエネルギー(線量)は停止する直前で急激に増大し、ピーク(図：赤線)を作ります。このピークを発見者にちなんでブラッグピークと呼びます。重粒子線の入射速度を調整してブラッグピークを多数重ね合わせることで、ピークの深さだけでなく幅も自由に広げることができます(図：青線)。重粒子線がん治療では、この拡大ブラッグピークを利用してがんを狙い撃ちます。



ブラッグピーク(赤)と拡大ブラッグピーク(青)

◆ 放射線感受性(ほうしゃせんかんじゅせい)

生体や細胞の放射線による影響の受けやすさ。様々な形(方法)で表現されますが、一般的には細胞の生存率を指標として、ある線量の時に生きている細胞の割合や、ある割合の細胞を殺すための線量で表示され、「高い」「低い」で表現されます。同じ量の放射線でも、より多くの細胞死が起こるとき、「感受性が高い」といいます。同じ細胞でも、周囲の環境によって感受性は変化します。例えば、酸素濃度が低い(低酸素)環境では、「感受性が低くなる(抵抗性になる)」ことが知られています。また臓器ごとに対しても、機能障害などを指標としてこの表現が用いられます。



膵がんの現状

我が国のがん全体の死亡率は近年低下していますが、唯一膵がんは男女ともに増加し、2013年の年間死亡数は30,672人、さらに5年生存率は約7%（全体では55~63%）と極めて予後が悪いことが特徴です¹⁾。現在、膵がんに対する唯一の根治治療は手術ですが、手術を行った場合でもその多くが再発し、5年生存率は20%に届きません。さらに手術不能の局所進行膵がんでは、2年生存率が10~20%であり、極めて治療の効きにくいがんであると言えます²⁾。重粒子線は、従来の放射線治療で用いられてきたX線とは異なる物理特性ならびに生物特性をもつことから、従来放射線治療抵抗性とされてきた難治性腫瘍に対しても優れた効果が示されてきました。これらのことから、放射線に感受性の高い臓器に囲まれた治療抵抗性の膵がんに対しても有効性が期待されてきました。

膵がんに対する重粒子線治療の経緯

膵がんに対する重粒子線治療は、切除可能膵がんに対して2000年から術前照射が施行され、その後2004年か

ら局所進行膵がんに対する治療が開始されました(図1)。

(1) 切除可能膵がんに対する術前重粒子線治療

術後の局所再発を制御するため、2003年より8回/2週間の短期で治療をする術前短期重粒子線治療の臨床試験が開始されました。本臨床試験では、総線量30.0 GyEから36.8 GyE/8回/2週間まで26例の治療が行われました。切除例(21例)では5年生存率が52%でした³⁾。X線を用いた術前放射線化学療法との成績では、5年生存率が12~32%であることと比較すると、予後は良好であると思われました。本試験の結果から術前炭素イオン線治療は安全に施行可能であり、術後合併症の頻度を増加させることなく、術後局所再発のリスクを低減し、予後の改善にも寄与することが示されました。さらなる予後の改善を目的として、2012年から切除可能膵がんに対する術前重粒子線治療と抗がん剤ゲムシタピン(GEM)同時併用療法に関する第I相試験が開始され、現在順調に登録中です。

(2) 局所進行膵がんに対する重粒子線治療

2007年から2012年まで切除不能局所進行膵がんに対するGEM併用重粒子線治療の臨床試験が施行されました。72例に治療が施行され、45.6 GyE以上照射された高線量群47例の2年生存率、生存期間中央値*はそれ

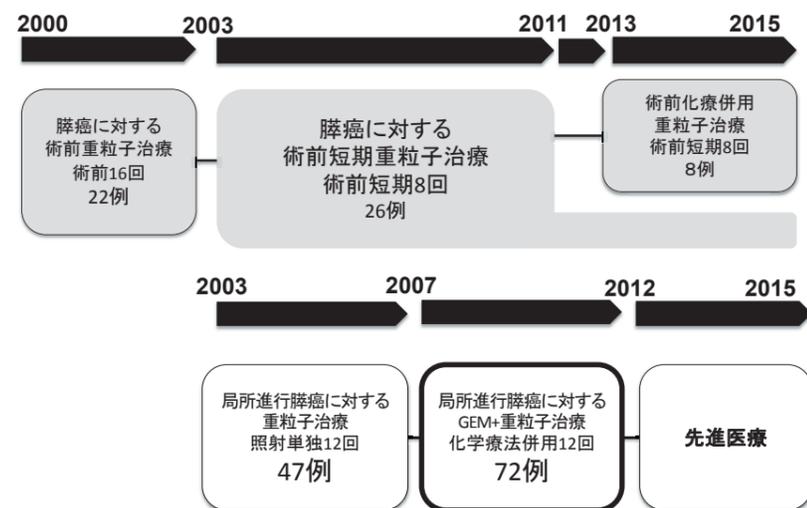


図1: 膵がんに対する重粒子線治療の経緯

2000年から手術可能例に対する術前重粒子線治療が開始されました。2003年から照射回数を8回/2週間の短期にした臨床試験が施行され、現在化学療法併用の術前重粒子線治療の臨床試験が施行されました(上段)。一方、手術不能の局所進行膵癌に対する重粒子線治療は2003年から臨床試験が開始され、2007年から2012年まで化学療法併用の重粒子線治療の臨床試験が、2012年からは先進医療として施行されています。

ぞれ43%、20.8か月でしたが、現在では遠隔転移とされているかたわら、大動脈リンパ節転移のない42例の成績では2年生存率、生存期間中央値はそれぞれ48%、23.9か月と良好な成績でした(表1)。本試験の結果から、高い線量においても化学療法同時併用重粒子線治療は安全に施行可能であり、正常組織障害の頻度を増加させることなく、予後の改善にも寄与することが示されました。2012年4月からは先進医療として治療を行っています。

次世代照射装置を用いた新しい重粒子線治療

局所進行膵がんに対する重粒子線治療の治療成績の解析から、局所制御率がまだ十分でなく、さらなる線量増加が必要と考えられました。従来のブラッグピークを重ねて広げる方法を用いた治療では限界があることから、より腫瘍の形状にフィットした照射を可能としたスキャンニング照射法が期待されました。スキャンニング法は前立腺や頭頸部腫瘍には既に応用されています。身体の中には呼吸に伴って移動する臓器があり、このような臓器は呼吸性移動のある臓器と呼ばれていますが、このように動く臓器に対する治療は困難でした。しかし、このような呼吸性移動のある臓器に対する治療に応用するため、放医研では世界で初めて、呼吸同期スキャンニング照

射法を開発しました。本法と高速スキャンニング法を組み合わせることで、呼吸位相に合わせて腫瘍を正確に照射することが可能となりました。この技術を用い、既に膵がん・肺がんでは臨床試験が開始されています。本法を膵がんに対する治療に用いることで、消化管を通らない背側からの照射を中心に治療することが可能となります。それにより、周囲の臓器の線量を確実に低下させかつ、腫瘍へのさらなる線量増加が可能となり、局所制御率の向上が期待されます。また、重粒子線治療は周囲の消化管の被ばく線量が低いことから、化学療法等との併用が比較的安全に施行可能です。この特性を生かして、現在最も効果的な化学療法である、Nab-PTX+GEMやFOLFIRINOXなどとの同時併用治療により、さらなる治療成績の向上が期待できます。

参考文献

- 1) 公益財団法人がん研究進行財団編: がんの統計 2013
- 2) 日本膵臓学会: 膵癌登録報告. 膵癌 22:29-32, 2007
- 3) M. Shinoto, S. Yamada, S. Yasuda, *Cancer* **119**, 45 (2013)

*生存期間中央値(50%生存期間): Kaplan-Meier法で描出した生存期間において起算日から数えて、生存割合が50%となるまでの期間。例えば、50人の患者さんを対象とする場合、25人目が亡くなった時点が生存期間中央値ということになります。

表1: 局所進行膵がんに対する放射線化学療法報告例

報告者	年	数	照射法	抗癌剤	線量	線量 / 回数	消化管障害 ≥ grade 3	生存期間・率		
								生存期間中央値	1年生存率	2年生存率
Loehrer	2011	34	3次元原体	GEM	50.4 Gy	1.8Gy		11.0か月	50%	12%
Ikeda	2013	60	3次元原体	s-1	50.4 Gy	1.8Gy	2%	16.2か月	72%	-
Schellenberg	2011	20	定位放射線	なし	25 Gy	25 Gy	5%	11.8か月	50%	20%
Ben-Josef	2012	50	強度変調	GEM	50-60 Gy	2.0-2.4 Gy	8%	14.8か月	-	30%
Terashima	2012	50	陽子線	GEM	50.0-70.2 GyE	2.5-2.7 GyE	10%	-	76.8%	-
Sachsman	2014	11	陽子線	Cape	59.4 GyE (RBE)	1.8 Gy E(RBE)	0%	18.4か月	61%	31%
放医研 Phase/II	2015	42	重粒子線	GEM	45.6-55.2 GyE	3.8-4.6 GyE	2%	24か月	79%	48%

放医研の抗がん剤併用重粒子線治療臨床試験の結果を、他の治療法の治療成績と比較しました。他の治療法では2年生存率は12~31%であるのと比較して我々の成績では48%と極めて良好な成績が示されました。

重粒子医科学センター物理学部は、重粒子線治療の適用の拡大と精度の向上を目指して、様々な高度化研究を実施してきました。例えば、体幹部への治療照射を実現した呼吸同期照射技術¹⁾、正常組織の線量をより低減した積層原体照射技術²⁾、線量計算の精度を向上させたペンシルビーム治療計画装置などが挙げられます。

こうした HIMAC で臨床運用の経験および研究開発の成果をさらに発展させるため、より患者さんへの負担が小さい治療を実現する重粒子線治療装置開発を 2006 年度から開始しました。これは患者さんに対し 360 度最適な角度から、腫瘍の日々のサイズ・形状変化に合わせて、高精度かつ短時間で重粒子線照射を行う次世代の装置です。

一方で、2009 年より新しく重粒子線棟の横に 3 室の治療室を備えた新治療研究棟の建設が開始され、研究成果を臨床に応用することが可能となりました。本稿では、この新治療研究棟における研究開発の成果を紹介します。

超伝導回転ガントリー

放射線治療における回転ガントリーとは、患者さんが治療台に寝たまま、任意の角度から放射線を照射するための装置であり、X 線・陽子線治療においては必須となっています。しかし、磁場に対して陽子線より約 3 倍曲がりにくい重粒子線の場合、回転ガントリーのサイズが 3 倍となってしまうため、世界で初めて作られたハ



図 1: 重粒子線棟と新治療研究棟。右下は E 治療室

イデルベルグ大学の重粒子線回転ガントリーは、長さが 25m にもなっています。

我々は重粒子線の回転ガントリーを陽子線並みのサイズとするために、超伝導電磁石を用いた回転ガントリーを開発してきました⁴⁾。図 2 上はその本体で、10 台の超伝導電磁石が円筒形の回転体に固定されています。回転ガントリーで使用できる超伝導電磁石の開発に成功したことにより、長さは約半分になりました。図 2 下は G 治療室です。どの回転角度においても、スキャンニング照射ができるだけでなく、X 線自動位置決めや X 線透視による呼吸同期照射が可能となっています。

スキャンニング照射技術

3 次元スキャンニング照射法は、加速器からの細いビームを使い、腫瘍の形に合わせて塗りつぶしていく照射法です。スキャンニング電磁石で重粒子線を平面方向に最大

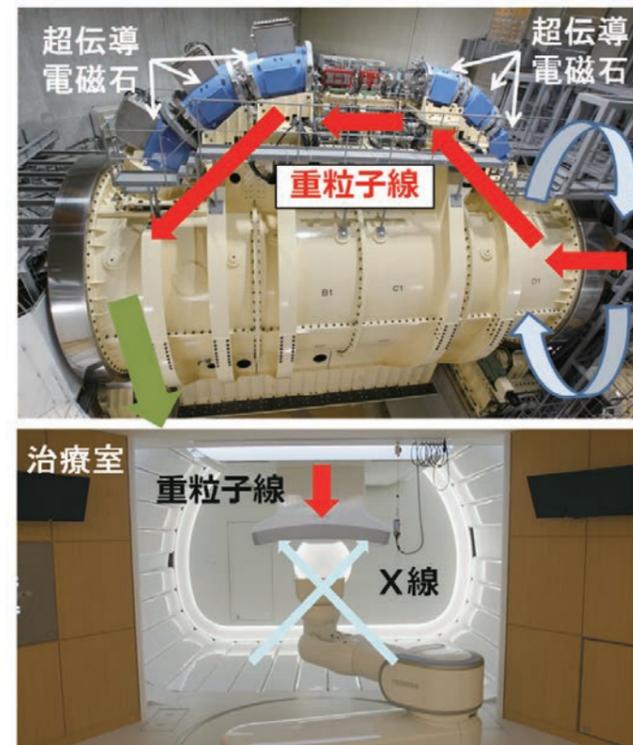


図 2: 超伝導回転ガントリーの回転体(上図)と、G 治療室(下図) 回転体の上に固定された超伝導電磁石を含むビームラインは、回転体とともに 360 度回転します。

100mm/msec の速度で移動させながら、加速器のエネルギーを 200 段階に連続的に変化させることで深さ方向位置も変化させて、標的に照射しています(図 3)。拡大ビーム照射装置と比べると、コリメータや補償フィルタを製作する必要がないため、そのコストを削減できると共に、日々変化する腫瘍の形や位置に対応できるなど優れた特長を持っています。

しかしながら従来の 3 次元スキャンニング照射装置では、呼吸に伴い位置が変動する臓器に照射することができませんでした。一例として、3 次元スキャンニング照射装置で、臓器の動きが比較的小さい呼吸のタイミングだけに照射した場合のシミュレーション結果を図 4 左に示しています。線量分布に不均一なムラが生じていることが判ります。そのために我々は呼吸位相制御リスキャンニング法(Phase Controlled Repainting, PCR)を開発しました⁵⁾。この方法は、1 つの呼吸ゲートで、1 つのスライスに対して何度も重ね塗りをする方法であり、線量分布のムラが平均化され、均一な線量分布が得られま

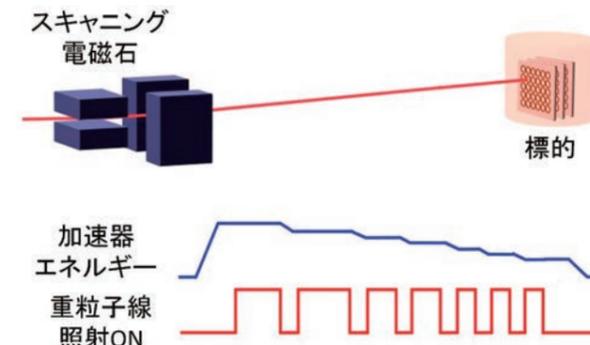


図 3: 3 次元スキャンニング照射の原理図
スキャンニング電磁石で重粒子線を平面方向に掃引しながら、加速器のエネルギーを連続的に変化させることで深さ方向位置を制御しています。

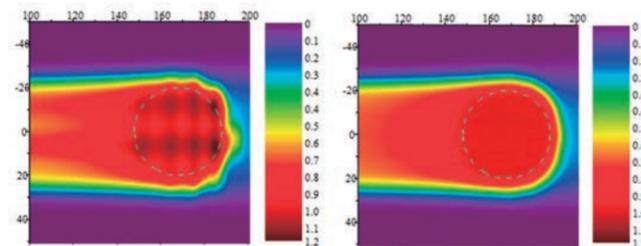


図 4: 位置変動する標的に対する 3 次元スキャンニング照射の線量計算
球標的の位置変動幅が 7 mm 以内の時に照射しています。左図は通常の照射(重ね塗りなし)で、右図は PCR 法(重ね塗り 8 回)を適用した結果です。

す。PCR 法の計算結果が図 4 右です。PCR 法により均一な線量分布が得られることがわかります。

我々は患者さんの 4 次元 CT 画像にもとづく線量計算シミュレーション⁶⁾や可動ファントムを用いた線量分布測定により PCR 法の妥当性を確認するとともに、患者さんに照射する線量分布の検証方法についても研究してきました。図 5 はその一例で、2 次元アレイ電離箱を患者さんの呼吸波形に合わせて移動させながら、患者さんに対する照射と同じ照射を行っています。この測定は、治療開始前日までに実施され、治療計画の計算値と電離箱の測定値との一致を確認しています。これらの成果をもとに、2015 年 2 月より呼吸同期スキャンニング照射の臨床試験が始まり、肺・肝臓などの腫瘍に対し、10 例以上の治療照射が行われてきました。

モーションマネージメント

重粒子線照射前には X 線画像を用いた正確な患者位置決め作業が行われます。治療時間の短縮化には、この位置決め時間の短縮化が重要な課題でした。我々は Graphics Processing Unit (GPU)を用いた高速画像処理システムを開発し、治療計画 CT 画像と X 線画像から、患者位置ズレ量を 10 秒程度で計算できるようになりました。これにより、患者さん 1 人あたりの平均治療時間は従来の半分以下の 12 分程度になっています⁷⁾。これは患者負担の軽減だけでなく、将来の治療人数の増加にも大きく貢献します。

また、従来の呼吸同期照射では体表面の動きを見て重

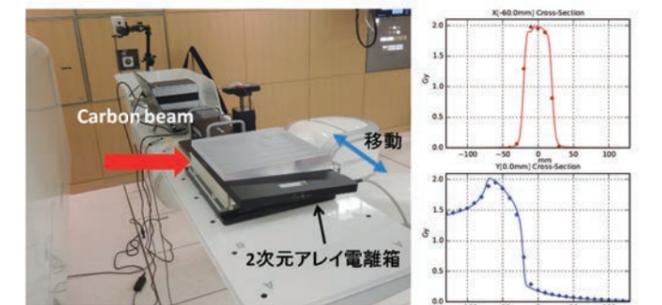


図 5: 呼吸同期スキャンニング照射の QA セットアップ(左図)と測定結果(右図)
測定用の 2 次元アレイ電離箱を可動テーブルの上に乗せて、呼吸波形データに合わせて左右に移動させています。右図は上が横方向、下が深さ方向の計算と測定結果で、それぞれ実線が治療計画の計算値を、●印が測定値を示しています。

粒子線の照射を ON/OFF していましたが、臓器の動きと体表面の動きが必ずしも一致しないケースがあることが知られています。そのため新治療研究棟の治療室には、重粒子線の照射中も X 線によって体内臓器の動きをモニターするための X 線システムも設置されています。この X 線呼吸同期装置は、図 6 に示されているように、治療計画で設定した標的があらかじめ決められた範囲内に来た時だけ、重粒子線照射を ON にします⁸⁾。

我々は、この X 線呼吸同期装置の心臓部であるマーカーレス X 線動体追跡システムを開発しました。これは、標的周辺の画像パターンを認識して標的の移動を追跡することができるもので、金属マーカーを埋め込むことのできない患者さんに対しても、標的の動きを追って照射することが可能です。2013~14 年度にわたって、このシステムの臨床試験を実施し、さまざまな検証・改良を行ってきました。2015 年より始まった呼吸同期スキャンニング照射の臨床試験においては、全例でこの X 線呼吸同期装置が使用されています。

新治療研究棟におけるこれまでの治療人数は、2011 年以来 700 名を超えています。また、2015 年には呼吸

同期スキャンニング照射の臨床試験が開始され、2016 年には回転ガントリーを用いた治療も始まる予定です。今中期計画で当初計画した個々のハードウェアは完成に近づきつつあることから、今後はこれらのハードウェアを組み合わせて、より患者さんにとって負担の少ない治療を実現するために、治療システム全体としての最適化と運用の高度化が重要と考えられます。

参考文献

- 1) S. Minohara *et al.*, *IJROBP* **47**, 1097-1103 (2000)
- 2) T. Kanai *et al.*, *Med. Phys.* **33**, 2989-2997 (2006)
- 3) T. Inaniwa *et al.*, *P.M.B.* **33**, 437-451 (2014)
- 4) Y. Iwata *et al.*, *Phys. Rev. ST Accel. Beams* **15**, 044701 (2012)
- 5) T. Furukawa *et al.*, *Med. Phys.* **37**, 4874-4879 (2010)
- 6) S. Mori *et al.*, *J. Radiat. Res.* **55**, 948-958 (2014)
- 7) S. Mori *et al.*, *J. Radiat. Res.* **53**, 760-768 (2012)
- 8) S. Mori *et al.*, *Br. J. Radiol.* **87**, 20140233(2014)

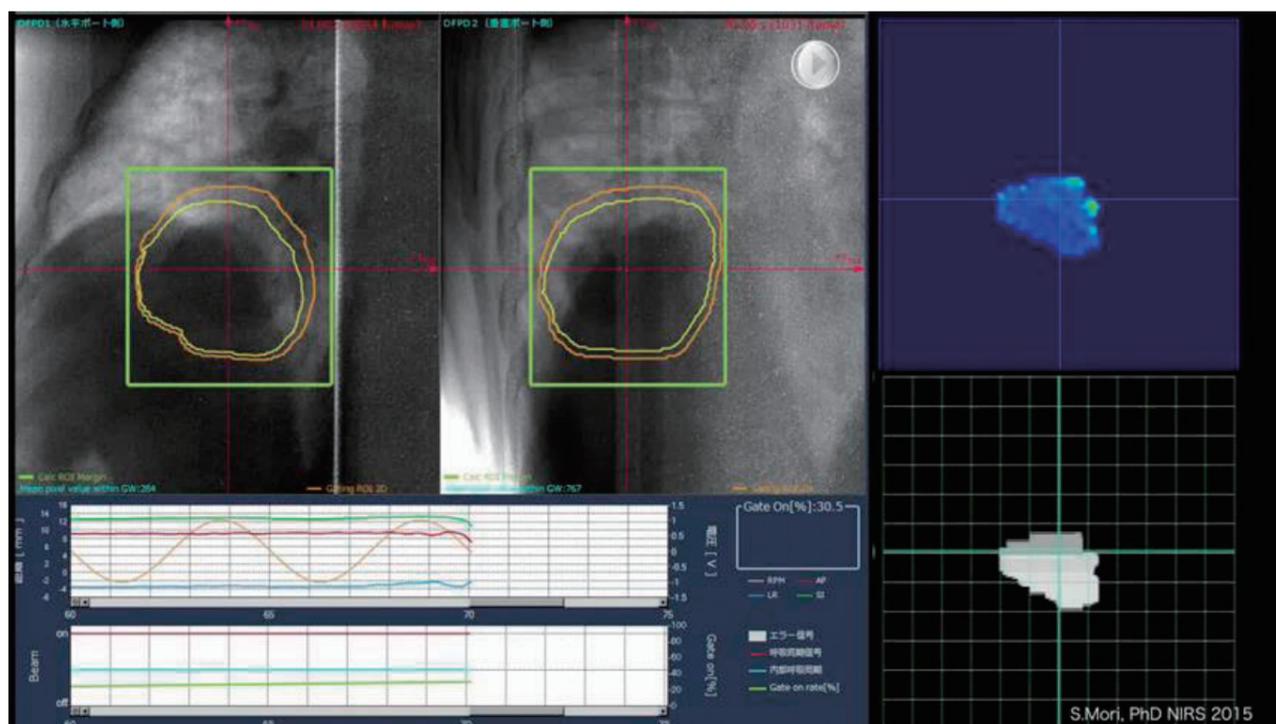
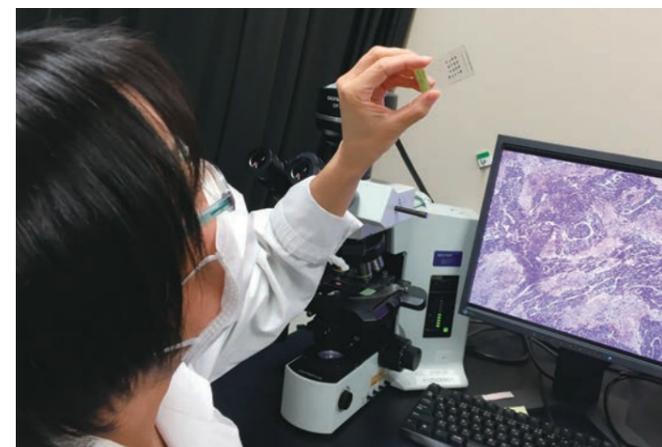


図6: X線呼吸同期装置を用いた呼吸同期スキャンニング照射時の制御画面

左上画面にはX線透視画像上に標的(黄色)と照射範囲(橙色)がリアルタイムに描画されており、左下画面には呼吸波形が、右側画面はスキャンニング照射モニターの出力が表示されています。標的(黄色)が照射範囲(橙色)に入った時にだけ、重粒子線が照射されます。



には計算上約 100 万個のがん細胞が存在します。技術が進んで直径 0.2mm の腫瘍が検出できるようになっても 1000 個以下のがん細胞の塊は見逃されてしまいます。そのため、さらなる発展には治療される時点における個体の変化にも対応できるような、生命現象への深い理解が必要になります。

HIMAC を利用した生物系研究では、重粒子線特有の生物学的効果や、重粒子線治療のための基礎研究が、DNA や培養細胞、マウスなどの実験動物を用いて行われています。ユニークな物理特性を持つ重粒子線は、従来の放射線にくらべて、修復しにくい複雑な DNA 損傷を引き起こすことなどにより、がんを殺

す能力が高いことが知られています。さらに従来の放射線治療で問題となっていた、1) 低酸素領域での低効果、2) がん幹細胞への効果において、高い効果を示すことがこれまでの研究により明らかになっています。さらに化学療法剤との併用も研究が進められており、併用によりがん幹細胞への効果がさらに向上することがわかってきました。

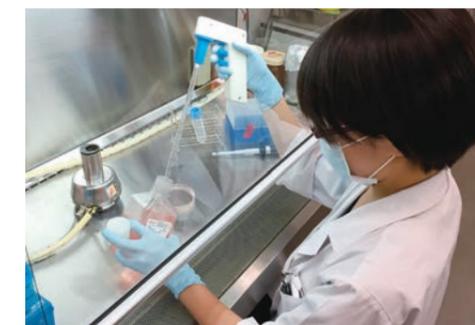
がん治療では 2000 年以上前から転移や治療後の悪性化が問題となってきました。実験動物を用いた最新の成果では、重粒子線のがんに対する免疫応答を効果的に活性化すること、さらに例え照射されたがん細胞が再増殖しても、その治療に対する応答に変化が少ないとする結果が示されています。さらに、転移抑制を目的とした免疫療法についても研究しています。特に樹状細胞療法との併用についても、重粒子線は免疫療法による併用効果を上げることが明らかになってきました。

大きながんは重粒子線で、検出できない小さいがんは併用療法で、がん治療における患者さんにやさしい理想の治療の実現に向け、基礎研究分野も日々発展しています。

大怪我や病気になった登場人物がベットのよう装置に寝るだけで元の元気な状態に戻る……そんな場面ハリウッドの SF 映画などで見たことはありませんか？

子どもの時に映画や漫画で見たヒト型ロボットや携帯端末といった夢の装置が次々に実現し、私達の生活に欠かせないものとなっている現在、治療を受ける人にとってやさしい、この究極の低侵襲治療(身体を傷つけるなどの影響が少ない治療)装置も単なる空想の産物で無くなる日も近いかもしれません。このような“非侵襲”または“低侵襲”の装置の実現には、体深部の診断・治療を体外から行える“光”“音波”そして“放射線”などの利用が欠かせません。本号でも、テクノロジーの急速な発展により放射線を用いた治療において、患者さんの負担を大幅に減らせたことを紹介しています。

それでは、物理学的や化学的な技術がさらに進めば、夢の装置はできるのでしょうか？もちろん、治療される“人”という生命の十分な理解なくしては不可能です。重粒子線がん治療では、決まった場所に決まった量の放射線を当てることができます。1000 回、100 万回測定しても同じ結果を得ることができます。しかし、治療される患者さん一人ひとりの体質に個性があるように、がん細胞にも個性があり、また一人の患者さんでも、疲労や気分によって体調が大きく変わります。そのため、同じ治療をしても、劇的に治る例や効果が低い例があったり、残念ながら有害事象が起きてしまったりすることがあるのです。さらに、技術的な限界や安全性の観点からの限界もあります。例えば、微小転移とされる直径が 2mm 程度の腫瘍は人での診断では検出困難ですが、その中



重粒子線がん治療は、1946年、R. Wilsonにより陽子線のがん治療への応用とともに提案されました。とりわけ、重粒子線は、その高い線量集中性と強い生物学的効果から、近年、根治を目指すがん治療法の一つとして注目を浴びています。この重粒子線がん治療は、カリフォルニア大学ローレンス・バークレー研究所(LBL)において、1960年代にはヘリウム線を用いた世界初の臨床治療研究が、1970年代にはネオン線による臨床治療研究が行われました。LBLでの臨床研究は研究の域を出ることはありませんでしたが、重粒子線が放射線治療のツールとして有効であることを強く示唆しました。

このような先駆的研究、その後の診断技術および加速器技術の急速な発展を機に、放医研は重粒子線がん治療専用の加速器施設の建設を提案しました。折しも、1980年初頭は、悪性腫瘍(がん)が日本人の死因の第1位になった時期であり、政府は1984年、「対がん10か年総合戦略」(1984年～1993年)を策定し、その一環として重粒子線がん治療装置 HIMAC の建設を認めました。1993年10月に HIMAC が完成し、ビーム試験、前臨床試験の後、1994年6月から炭素線による臨床研究が開始されました。その後の臨床研究から、その安全性および有効性が確認され、2003年10月、厚生労働省は「固形がんに対する重粒子線治療」という名称で、放医研での HIMAC による重粒子線がん治療を先進医療として承認しました。

これを機に重粒子線がん治療への期待がますます高まりました。これに応えるべく、放医研は、2004、2005年度の2か年にわたり、全国に普及展開できる「より小型でより安価な重粒子線がん治療施設」の開発を行いました。この普及小型化研究をうけ、2007年2月から群馬大学において普及型重粒子線がん治療装置の実証機の建設が行われ、3年後の2010年3月から治療が開始されました。この普及実証機は、小型入射器(HIMAC 入射器の長さで1/5)、小型シンクロトロン(HIMAC の1/4の占有面積)と3室4ポート(水平ポート2式、垂直ポート2式)で構成され、最大400MeV/uの炭素線に拡大ビーム照射法を適応して治療照射を行います。そのサイズ、コストが HIMAC の約1/3に低減されているにもかかわらず、それまで HIMAC で行われてきた治療照射はすべて可能な設計としました。

一方、実証機の建設と時期を同じくして、放医研では、さらなる高精度、高効率がん治療を目指して、呼吸同期可能な3次元スキャンニング法や炭素線回転ガントリーを要素技術とする「次世代照射システム」の開発を進めました。3次元スキャンニング法は、ビーム利用率100%、異形標的での原体照射、患者コリメータやボラスが不要という大きな利点がある一方、数万点を超えるスポット位置でのビーム制御、線量管理を必要とするため、それまで呼吸同期照射には用いられてきませんでした。そこで、

放医研では、時間的、空間的な高精度ビーム制御法を開発しました。それに伴い、治療計画法の改良、シンクロトロンの直流運転、高速スキャンニング電磁石などの要素技術開発が実現したことから、その臨床応用を目指した新治療研究棟を建設しました。この新治療研究棟では、東日本大震災直後の2011年5月17日から高速3次元スキャンニング法を用いた臨床研究を開始しました。その後、2015年3月から、呼吸位相制御リスキャンニング法を用いた呼吸同期照射治療を開始しました。これらの治療では、自動患者位置決め法を採用したこと、および、患者コリメータやボラス着脱が不要になったことで、患者さん一人当たりの治療室占有時間が12分程度と、それまでの HIMAC 治療の半以下となりました。このことは、患者さんの負担を大幅に軽減できるだけでなく、同じ稼働時間で、治療数を倍以上に増加できることを意味しています。また、3次元スキャンニング照射と回転ガントリーを組み合わせることで強度変調炭素線治療が可能となり、一層の高精度化、短期治療の実現が期待されます。しかしながら、炭素線回転ガントリーを製作する場合、同じ磁場であれば、ビームの曲率半径は陽子線の3倍程度と非常に大きくなり、装置全体も大型化します。これまで稼働している炭素線回転ガントリーは、ドイツのハイデルベルグ大学のものですが、その重量は650トンと非常に大きな装置となっています。そこで、放医研では超伝導技術を導入して炭素線ガントリーの小型化を図り、ハイデルベルグの半以下

の重量を実現しました。

図1に、これまでの放医研での技術開発の流れを簡単に示します。HIMAC でのがん治療患者数は、すでに、10,000名を超えました。その間、拡大ビーム照射法を基本にした呼吸同期照射法、積層原体照射法などの技術開発が行われ、実際の臨床に用いられています。これらの技術をベースにした普及型装置の開発成果が普及実証機です。この開発研究では、施設全体の小型化設計とその要素技術の開発が行われ、HIMAC のビームを用いた試験で実用に耐える技術だけが実証機建設に用いられました。このような手法により、群馬大学での臨床研究および治療が円滑に行われているところです。この普及実証機技術は、九州国際重粒子がん治療センター(SAGA HIMAT)にも応用され、2013年8月から治療を開始しました。また、普及型技術と次世代照射システム技術が相俟って、発展型の普及型装置の開発が行われています。SAGA HIMAT では、3室目に放医研で開発した高速3次元スキャンニング技術に基づいた照射ポートの建設が進められています。さらに、神奈川県立がんセンター(i-ROCK)では、加速器は普及実証機とほぼ同じ(最大エネルギーが430MeV/uに増強)設計が用いられていますが、4室6ポートはすべて高速3次元スキャンニング技術を用いた照射法を採用し、2015年12月に治療を開始しました。加えて、山形大学では放医研のガントリー技術をベースにした小型化超伝導炭素線回転ガントリーを導入する計画となっています。

HIMAC

- ・He (ヘリウム) ~ Ar (アルゴン)
- ・最大 800MeV/u
- ・呼吸同期照射
- ・ワブラー法
- ・積層原体照射

普及実証機@群馬大

- ・C (炭素)
- ・最大 400MeV/u
- ・呼吸同期照射
- ・螺旋ワブラー法
- ・積層原体照射

普及実証機@ i-ROCK

- ・C (炭素)
- ・最大 430MeV/u
- ・呼吸同期照射
- ・3次元スキャンニング法

次世代照射システム

- ・C, O (炭素、酸素)
- ・最大 430MeV/u
- ・呼吸同期照射
- ・3次元スキャンニング法
- ・回転ガントリー

図1: 重粒子線がん治療装置の仕様と技術の展開例

これまでの重粒子線がん治療研究の成果を受けて、放医研の第3期中期計画(2011～15年度)では、この治療が標準的ながん治療の選択肢の一つとして他の病院でも広く受けられるように、幅広い観点での技術展開のための研究開発や、国内外の研究機関との共同研究、研究者・医療関係者の育成など重粒子線がん治療の普及推進に取り組んできました。重粒子線がん治療に強い関心を持つ国内外の延べ50を超える機関と公式の協力関係を締結し、研究情報の交換、専門家及び学生等の交流、人材育成、研究施設・設備の相互利用、共同研究活動などが進められています。

人材育成においては、上記協力機関との共同事業も含め2011～15年度の5年間に医師、放射線技師、看護師等の医療職や医学物理士及びそれを目指す理工系出身者など延べ200人以上を放医研に受け入れました。1週間以内の短期から、数か月～1年を超える長期まで、被育成者の要望に応じた期間と内容のコースを整備しています(人材育成や共同利用研究のあゆみと現状についての詳細は、放射線科学第58巻第02号参照)。

一方、具体的な施設の建設には、技術移転のための知的財産権についての明確な取り決めも必要となります。普及型施設の1号機である群馬大学重粒子線医学研究センター(GHMC)の建設にあたっては、放医研で開発された特許やノウハウなどが群馬大に無償で提供され、放医研の基本設計を基に2010年に治療施設が完成しました(図1)。群馬大以降の治療施設には、それぞれの建設を

請け負った製造業者に対して適切な条件の下で放医研の知的財産権の実施許諾が与えられ、2013年の九州国際重粒子線がん治療センター(SAGA HIMAT)、2015年の神奈川県立がんセンター重粒子線治療施設(i-ROCK)の建設が実現しました(図2、3)。

さらに、国内での施設普及の経験を踏まえ、この5年間は国際展開にも注力してきました。この治療法の導入に関心を持つ国外機関に対し、専門家の派遣、技術指導、人材育成など、必要に応じた支援も行っています。先に挙げた公式協力の相手先機関の半数以上は国外機関です。人材育成においても、受け入れ人数全体の約4/5を外国人が占める状況となりました。さらに国外での重粒子線がん治療の知名度を高めるために、国外機関の協力も得て、まだ本治療法をよく知らない方々を対象とした啓発活動的なセミナー、シンポジウムも継続して行われています。

国際交流にとって、個々の研究者の往来や放医研と国外機関の一対一の協力は基本となる活動です。一方、関連する多くの研究者や組織が一堂に会し、開かれた広範囲の議論を行うことは、重粒子線治療のコミュニティとしてコンセンサスを形成する上で重要となります。放医研では2015年1月にHIMAC20周年記念として14か国173名の専門家等の参加による国際シンポジウムを開催しました。このシンポジウムには、国内4か所、国外4か所の稼働中(当時)の施設だけでなく、建設中の6施設も全て参加(図4)して現状を報告しあうとともに、相互の

治療法や結果を比較しその改良を目指した議論が行われました。また、先行する施設の経験を取り入れようと計画段階の組織も参加して、活発な意見交換が行われました。同種のシンポジウムはその4年前にも開催されていますが、今後、こうした機会を増やしていくことが期待されています。次回のシンポジウムは2016年1月に開催されます。このような活動が継続的に行われることで、重粒子線がん治療の実質的な国際ネットワークが形成されることに繋がります。

さらに、国際展開で重要な取り組みの一つとして国際標準化があります。世界市場では、世界貿易機関(WTO)の協定により、国際規格を基礎とした適合性評価や、政府調達時の基準に国際規格を基礎とすることが求められ、国際標準の獲得は重要な課題です。粒子線治療装置をはじめとする電気技術分野の国際規格は国際電気標準会議(IEC)にて策定されますが、放医研ではIECの粒子線治療装置作業部会および国内対応委員会に委員を派遣し、専門的見地から様々な助言を行うとともに、わが国の意見の取りまとめや他国からのコメントへの対応に貢献してきました。その成果の一つとして、2014年9月に

IEC 60601-2-64(粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項)が発効されました。

現在、国内外でさらなる治療施設の増加が期待されています。より多くの人がこの治療を受けられるよう、以上ご紹介した重粒子線がん治療の普及推進に関する取り組みを今後も継続することで、重粒子線がん治療研究のレベルアップと標準化に貢献していきます。



図3：神奈川県立がんセンター重粒子線治療施設(i-ROCK) (提供：同センター)



図1：群馬大学重粒子線医学研究センター(GHMC) (提供：同センター)



図2：九州国際重粒子線がん治療センター(SAGA HIMAT) (提供：同センター)

● 世界の重粒子線治療施設

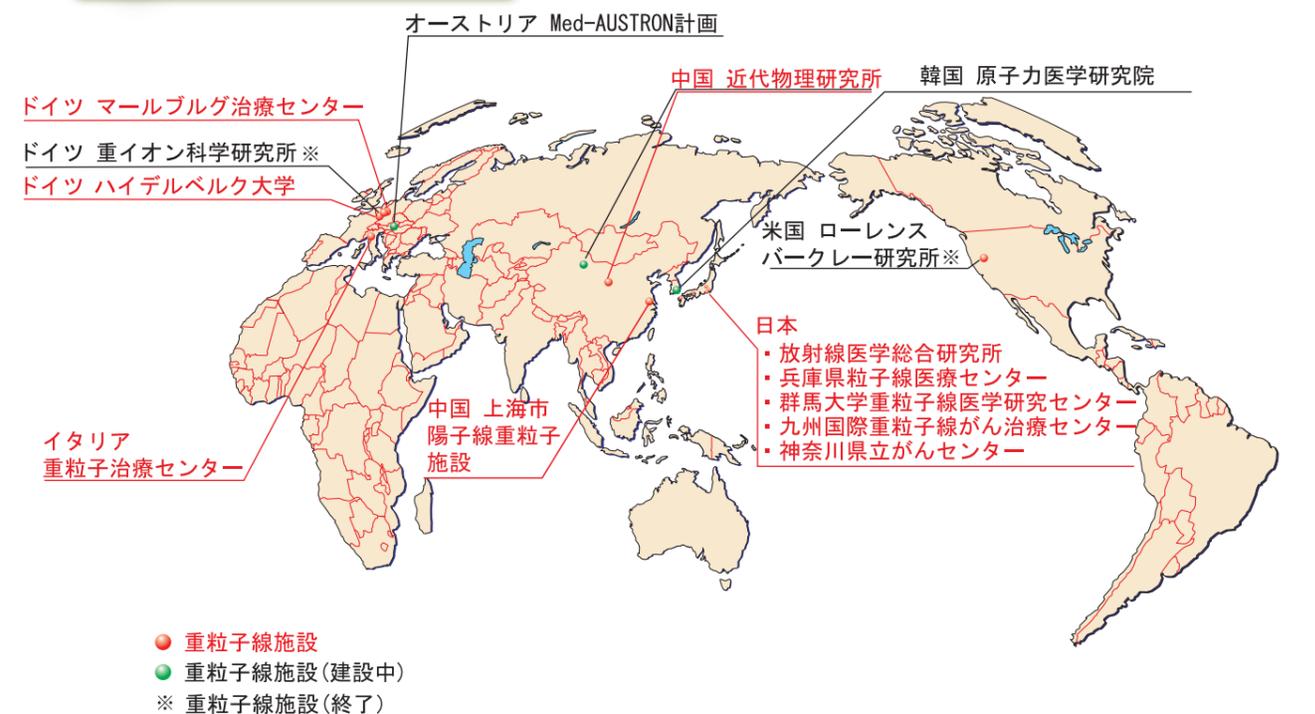


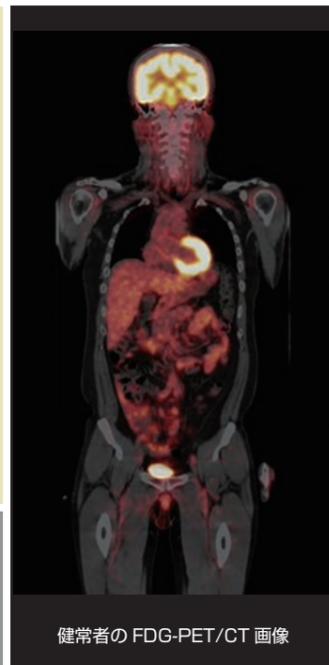
図4：世界の重粒子線がん治療施設(2015年12月現在)

がん細胞を体内から照らし、そして

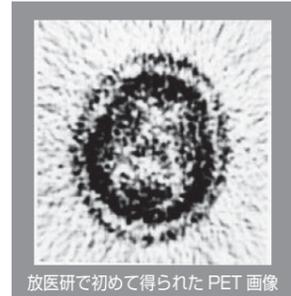
治す



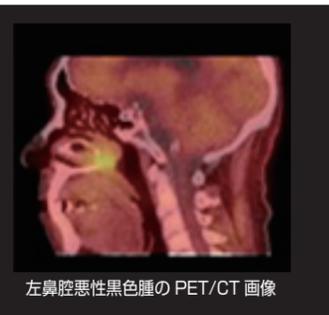
アルツハイマー病患者脳の^[11C]PBB3 MRI/PET 画像



健康者の FDG-PET/CT 画像



放医研で初めて得られた PET 画像



左鼻腔悪性黒色腫の PET/CT 画像

核医学分子イメージング診断から 標的アイソトープ治療へ

私たちの体を成長させ、維持し、動かしている様々な生命現象は、体を構成している分子の活動に他なりません。私たちが悩ませる様々な病気は、それらの分子活動の異常と考えられます。分子イメージングは、そのような体内分子の活動を体外から捉え画像化する技術の開発と、その技術を使った生命科学研究で、核医学のみでなく、磁気共鳴断層装置 (MRI)、超音波、光等を利用した様々なイメージング技術が開発されています。

体の中にあって周囲の細胞と協力しながら生命現象を営んでいた細胞が、何らかの理由によってその協力を断ち無限に増殖するようになったものが「がん」です。がん細胞はもともと自分自身の細胞が変化したものであるため、細菌や寄生虫のような外来生物にのみ効果を発揮する抗生物質のような薬を作ることは難しいとされています。がん治療が重い副作用を伴うことが多いのは、結果的に自分自身をも攻撃してしまうためです。

がんは、大きくなるにつれて、転移したり、さらに悪性を増した細胞に変化したり、周りの組織を壊したりします。がんは、早く見つけ、その性質を明らかにすることで最適な治療を選択することができ、完治を目指すことができます。核医学分子イメージングは、がんが集まる性質を持つ薬剤に体外から検出可能な放射線を出す放射性物質 (RI) を結合させ、これを体内に投与することでがんが集まる RI を検出・画像化する診断技術であり、がんの有無や大きさだけでなく、その性質に応じた情報を得られる点で、他の検査法にはない特長を持っています。

ポジトロン断層撮影 (PET) の中でもっとも普及している FDG-PET では、がん診断に有用であるのみでなく、一般的ながん検診と組み合わせることで、がんの発見率を高

めることができると言われています。国内だけで、現在 357 施設 (2014 年現在、日本核医学会 PET 核医学分科会調べ) が稼働しており、月間 34,000 件以上の検査が実施されるようになってきました。

むろん FDG (ブドウ糖に近い成分の PET 検査薬) は万能ではなく、脳腫瘍や前立腺がんなど苦手とするがんもあります。またがんの特性は、FDG の集積機序であるブドウ糖をエネルギー源として多く取り込む性質ではありません。例えば、がんは増殖が活発であることから血管新生が間に合わず低酸素になっていることが知られていますが、がん細胞は正常細胞に比べて低酸素に耐えられる性質を持っています。さらに、これががんの侵潤や転移、放射線治療抵抗性に関連することから、低酸素がんの検出が重要と考えられています。また、近年ある種のがんに選択的発現するたんぱく分子を標的とする分子標的治療が実用化されつつありますが、標的分子が発現していないがんの場合にはまったく効果がなく、副作用のみが出ることになります。このような分子標的薬の適応の可否を判断するための分子イメージング診断にも注目が集まっています。

核医学分子イメージングでは、がんが集まる性質を持つ薬剤を使います。この性質は、がん選択的薬物送達システム (Drug Delivery System) として利用することができます。すなわち、診断用 RI のかわりに細胞障害性を持つ α 線や β 線を放出する RI を結合させるのです。治療用 RI は、がん細胞に結合すると重粒子線に匹敵する障害を与えられることから、「ナノサイズ粒子線治療用加速器」とも言えます。これらを組み合わせることで、がん細胞に集中的な放射線治療を行うことが可能となるのです。

核医学分子イメージングは、臨床現場での利用のみでなく、医薬品開発においても重要視されています。治療薬候補となる物質が、実際に治したい部位に到達してい

るのか、また標的分子にどれくらい結合しているのかを知る方法は、動物実験の結果から推定するのみでした。しかしながら、実験動物とヒトでは種差があり、動物での結果を鵜呑みにすることはできません。また、高度な精神機能に影響を与える薬物等の場合、ヒトでなければ分からないことも多くあります。核医学分子イメージングを用いることにより、ヒトでの薬物動態を調べることはもちろん、同じ手法で得られた動物実験結果とヒトでの結果を比較することで動物実験の妥当性を明らかにすることもできるようになりました。このような手法は、非常に大きな投資を必要とする医薬品開発を、迅速かつ高効率に進めることができるものとして期待されています。

核医学分子イメージングには、RI 標識薬剤とともに、RI の体内動態を計測するための装置が必要です。PET は、RI の体内分布を 3 次元的に連続して計測し、画像化するための装置の一つです。私たちは、長年にわたって PET 開発研究を行い、世界トップレベルの分解能 (どれくらい小さなものを検出できるかを示す指数) と感度 (どれくらい少ない RI を検出できるかの指数) を持つ PET 装置を開発してきました。PET の開発では、放射線検出器自体の分解能や感度を高めるとともに、多数の検出器をどのように組み合わせるか、それらから集められる膨大な量の情報を高速処理し画像化するためのコンピュータやプログラムをどのように構築するか等、物理学、機械工学、コンピュータ工学、ソフトウェア工学等の総合的開発体制を構築しています。

本邦において分子イメージング分野が立ち上げられて 10 年余り、個々の要素技術の開発体制は出来上がり、今やそれらを用いた実用展開へのステップを歩み出しています。これから生み出される成果が大いに期待されます。

分子イメージング研究センター長 藤林 靖久

分子病態イメージング研究プログラム/吉井 幸恵、古川 高子、佐賀 恒夫
分子イメージング研究センター/藤林 靖久

がんは現在、日本での死亡原因第1位の疾患で、その有効な診断法・治療法の開発が求められています。がんの固形腫瘍内部には酸素が十分に供給されない低酸素領域が存在し、これががんの悪性化に関与していると考えられており、低酸素領域を検出することは、がん治療を行う上で重要となります。これに対し、我々のグループではこれまでに、がんの低酸素領域を可視化することができる PET 用薬剤である放射性 Cu-diacetyl-bis (N^4 -methylthiosemicarbazone) (銅-ATSM、Cu-ATSM) を開発し本薬剤が集積を示す腫瘍内領域の特性について、詳細に研究してきました。その結果、腫瘍内の Cu-ATSM 高集積領域は、様々ながんの悪性病態を示すことが示されました(図1)。また近年、本薬剤を用いた PET 臨床研究が日本を含む世界各国で行われてきており、Cu-ATSM PET イメージングの有用性が認識されるようになってきました。本稿では、放射性 Cu-ATSM PET イメージング法開発における我々の取り組みと本薬剤の展望についてご説明します。

放射性 Cu-ATSM の合成

放射性 Cu-ATSM は、PET 用に使用できる放射性銅の核種を用いて合成します。代表的な放射性銅の核種には、 ^{60}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 等があります。このうち、分子イメージング研究センターでは、実用面での利点が多い ^{62}Cu 、 ^{64}Cu の製造法を確立してきました(分子認識研究プログラム 鈴木ら)。 ^{62}Cu (半減期 9.76 分)については、 ^{62}Cu を随時抽出可能な $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ジェネレーターを放医研で製造し、これを他の PET 施設に配送することで ^{62}Cu -ATSM PET の多施設臨床研究に使用してきました(後述)。 ^{64}Cu (半減期 12.7 時間)については、放医研のサイクロトロンを用い、高純度で実用化に耐えうる量での製造に成功しており、これを用いた前臨床実験に使用しています。

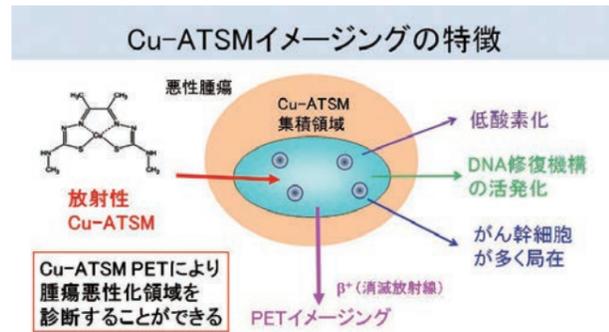


図1: Cu-ATSM イメージングの特徴

腫瘍内 Cu-ATSM 高集積領域の特性

これまでの我々の研究により、Cu-ATSM が集積する腫瘍内の領域は、血管が乏しい低酸素環境で、細胞増殖が緩やかであることが明らかになっています。また、マウス移植腫瘍を用いた検討から、腫瘍内 Cu-ATSM 高集積領域には、高い腫瘍形成能・治療抵抗性・転移能・低酸素耐性などの性質を有するいわゆる「がん幹細胞」が多く局在することが示されてきました(図2)¹⁾。さらに最近、腫瘍内 Cu-ATSM 高集積領域の詳細な生物学的特徴を分析すると、このような領域は、低酸素応答の遺伝子が活発化し

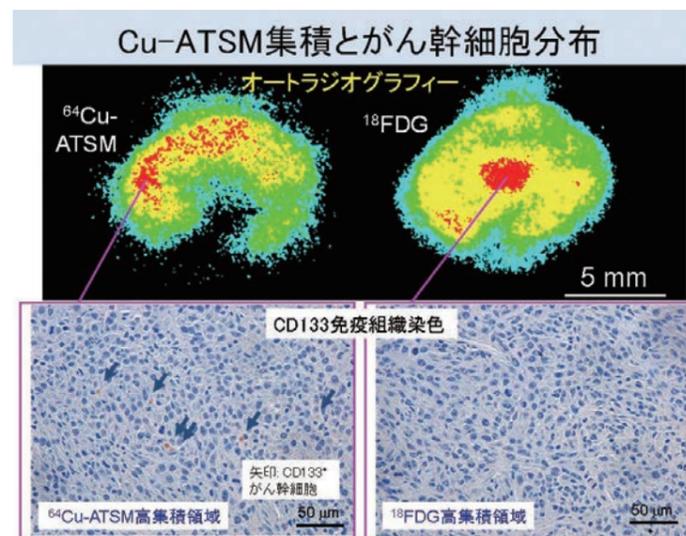


図2: 腫瘍内 Cu-ATSM 集積とがん幹細胞分布の比較検討¹⁾
同一腫瘍内における ^{64}Cu -ATSM と ^{18}F -FDG の分布を比較したオートラジオグラフィ像(上段)。 ^{64}Cu -ATSM 高集積領域と ^{18}F -FDG 高集積領域における CD133⁺細胞の分布(下段)。本モデルにおいて、CD133⁺細胞はがん幹細胞の性質を示しました。

^{62}Cu -ATSM PETを用いた多施設臨床研究

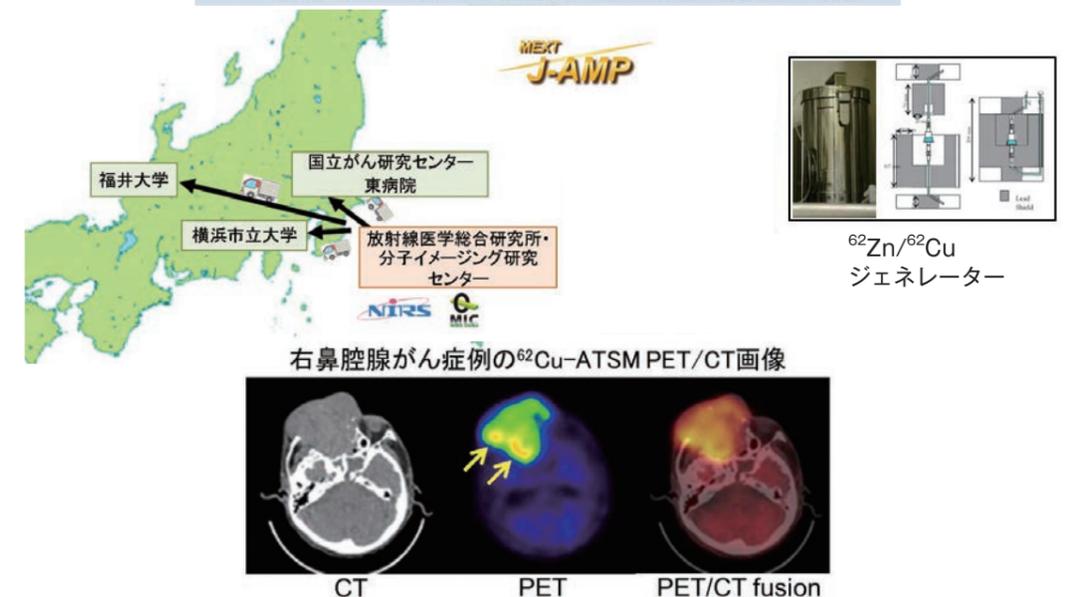


図3: 日本における ^{62}Cu -ATSM PET 多施設臨床研究

ているだけでなく、がんの治療抵抗性に深く関与する DNA 修復機構を司る遺伝子も活発化していることが分かってきました。これらの特性から、腫瘍内 Cu-ATSM 集積領域はがんの悪性挙動に関与すると考えられ、Cu-ATSM PET イメージングはこうしたがんの悪性病態をとらえる手法として有用なことが示されました。

放医研を中心とした Cu-ATSM PET 臨床研究

近年、放射性 Cu-ATSM を用いた PET 臨床研究が世界各国で行われています。日本においては、分子イメージング研究戦略推進プログラム(J-AMP、文部科学省)の支援を得て、放医研で製造した $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ジェネレーターを日本各地(福井大学・横浜市立大学・国立がん研究センター東病院)に配送し、 ^{62}Cu -ATSM PET 多施設臨床研究が行われました(図3)。J-AMP では、頭頸部がん(福井大学)・脳腫瘍(横浜市立大学)・肺がん(国立がん研究センター東病院)を対象に検討が行われました^{2~5)}。これらの臨床研究の結果、Cu-ATSM PET は様々ながん種に対して、適用が可能であり、Cu-ATSM 高集積性の腫瘍は治療抵抗性・転移能が高く、予後が悪いことが示されました。こうした臨床研究からも、Cu-ATSM PET イメージングががんの悪性化領域を画像化していることが示唆されました。

Cu-ATSM の展望

このように、放射性 Cu-ATSM イメージングは、腫瘍内の悪性挙動を描出できることが示されました。得られた画像情報は、がん治療における治療方針決定に有用になると期待されます。また、 ^{64}Cu については、細胞に障害を与える β 線等を放出するため、 ^{64}Cu -ATSM は PET イメージングのみならず、投与量を増やすことで、同時に内用放射線治療用の薬剤としても使用できることが報告されています⁶⁾。そのため、 ^{64}Cu -ATSM を用いた内用放射線治療は、がんの悪性挙動を示す領域を攻撃する治療法としても今後期待されます⁷⁾。

参考文献

- 1) Y. Yoshii *et al.*, *Nucl. Med. Biol.* **37**, 395-404 (2010)
- 2) Y. Sato *et al.*, *Clin. Nucl. Med.* **39**, 1027-1032 (2014)
- 3) K. Tateishi *et al.*, *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **35**, 278-284 (2014)
- 4) K. Tateishi *et al.*, *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **34**, 92-99 (2013)
- 5) H. Fujii *et al.*, *J. Nucl. Med.* **56** supplement **3**, 1395 (2015)
- 6) J. Lewis *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 1206-1211. (2001)
- 7) Y. Yoshii *et al.*, *Nucl. Med. Biol.* **38**, 151-157 (2011)

固形がんは腫瘍体積の増加に伴って不足する栄養や酸素の供給を、周辺の血管から新しい血管を引き込んで確保します。これががんの血管新生と呼ばれ、腫瘍の増殖に加え、周辺組織への浸潤、転移などに深く関与し、治療成績や予後を左右することが知られています。そのためがんの血管新生は重要な治療標的とされ、イメージング法の開発も活発に進められています。代表的な血管新生イメージングの標的として、腫瘍の血管内皮細胞に発現する $\alpha_v\beta_3$ インテグリンが挙げられます。

$\alpha_v\beta_3$ インテグリンは他の細胞やビトロネクチンなどの細胞外マトリックスと呼ばれる細胞の増殖・分化に重要な高分子と結合して機能しますが、細胞外マトリックスのインテグリン結合モチーフとして Arg-Gly-Asp (RGD) のペプチド配列が知られ、この配列を基にした分子プローブが開発されています。直鎖状のペプチドは体内で不安定なため、RGD を含む5つのアミノ酸を環状にした cyclic RGD (cRGD) が開発されました。さらに、体内での安定性を高める等の改良が加えられ、初期に開発されたイメージングプローブですすでに臨床研究が開始されているものもあります。

我々のプログラムでも、フランスの大学と共同で、ポジトロン核種 ^{64}Cu で標識した cyclam-RAFT-c(-RGDfK-) $_4$ (^{64}Cu -RAFT-RGD) を $\alpha_v\beta_3$ インテグリンの PET イメージ

ングプローブとして開発しています。 ^{64}Cu -RAFT-RGD では4つのcRGDが環状のペプチド“RAFT”の片側に存在するため、共同してインテグリンとの結合を強める効果がより大きく、また、標識部位はインテグリンとの結合を妨げないよう、逆側に配置されています。cRGD単独に比べると内在化の割合が高いこと、血中に留まる時間が長く腫瘍への集積量が増えることも利点です。この高い腫瘍集積は、標的アイソトープ治療への展開を考えるとときにはさらに重要となります。

我々はこれまでに、マウスの腫瘍モデルを使って、 ^{64}Cu -RAFT-RGDにより $\alpha_v\beta_3$ インテグリンの発現量を反映したPET画像を得られることを示しています。特に、血管新生阻害剤TSU-68による腫瘍の血管密度減少を捉えられたことは¹⁾、本剤が優れたイメージング剤であり、血管新生阻害剤の効果判定にも有用であることを強く支持します(図1)。さらに腎臓にみられる高い非特異的集積を低減する方法の開発²⁾等、臨床展開に向けた検討とともに、標的アイソトープ治療への展開についても検討を開始しています。

参考文献

- 1) ZH. Jin *et al.*, *Angiogenesis* **15**, 569-580 (2012)
- 2) ZH. Jin *et al.*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **86**, 478-486 (2014)

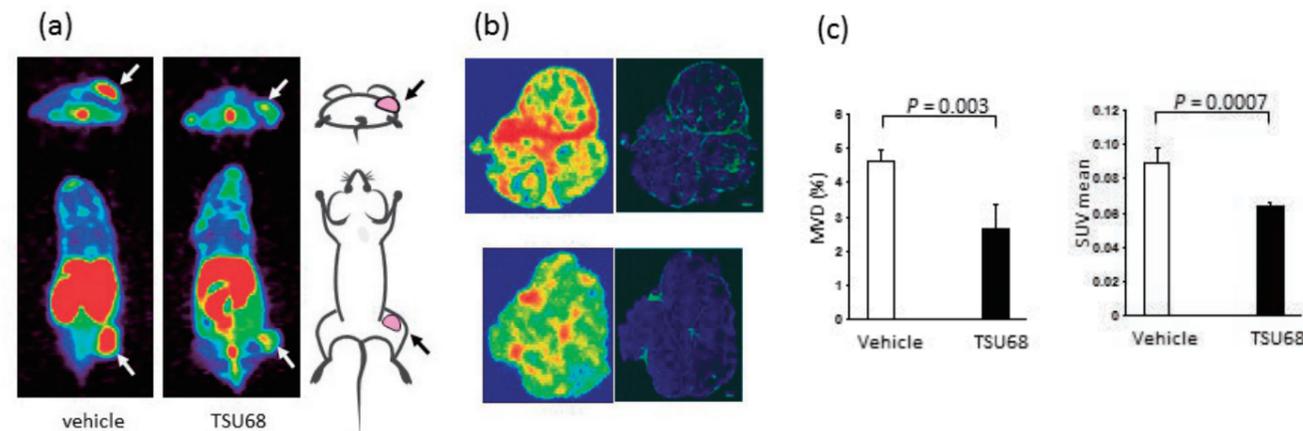


図1：血管新生阻害剤TSU68投与による腫瘍血管密度と ^{64}Cu -RAFT-RGD腫瘍集積の変化

TSU68投与により ^{64}Cu -RAFT-RGDの腫瘍集積は非投与群に比べ減少し、この時、腫瘍内の血管密度の減少も確認されました。
(a) ヒト肝がん細胞移植マウスにTSU68投与14日後の ^{64}Cu -RAFT-RGD PET画像(左：コントロール、中：治療群、右：撮像したマウスの体位を示すイラスト、矢印は皮下腫瘍の位置を示します)
(b) PET撮像後取り出した腫瘍のオートラジオグラフィ(左)と血管(CD31)の免疫染色(右)(上：コントロール、下：治療群)
(c) TSU68投与後の微小血管密度(MVD、左)と ^{64}Cu -RAFT-RGDの腫瘍集積(SUV、右)の変化(白：コントロール、黒：治療群)

膵がんは、予後の悪いがんのひとつでもあり、5年生存率は5%未満と報告されています。そのため、新たな治療法の開発が望まれています。

トランスフェリンレセプター(TfR)は、細胞膜表面に存在するタンパク質のひとつで、鉄の代謝や細胞増殖に関わっています。正常の細胞でのTfRの発現は低いですが、膵がん等のいくつかのがんで発現が高いことが報告されています。藤田保健衛生大学の黒澤良和先生の研究グループが単離したTfRに結合する完全ヒト抗体は、膵がん細胞の増殖を抑える効果があるため、新たな治療法として期待されています¹⁾。

TfRは、膵がん患者の約8割で発現が高いと報告されており、すべての患者で発現が高いわけではないので、抗TfR抗体治療に適した患者さんを選択する必要があります。しかし、これまで抗TfR抗体を利用したPETイメージングプローブの報告はありませんでした。そこで、我々は、黒澤良和先生方と共同で高感度で定量性のよいイメージングプローブの開発を目指し、抗TfR抗体をポジトロン放出核種のひとつジルコニウム-89(^{89}Zr)で標識し、PETイメージングプローブとしての評価を膵がんモデルマウスで行いました²⁾。

黒澤良和先生方が単離した4種類の抗体の中からイメージングに適した抗体を選択するため、TfRの発現が

高い膵がん細胞のひとつMIAPaCa-2細胞への結合能を調べました。その結果、TSP-A01という抗体がもっとも結合能が高く、ヒトTfRを発現していないコントロール細胞には結合しないことがわかりました。次に、MIAPaCa-2とコントロール細胞を皮下移植して腫瘍を形成させたマウスに ^{89}Zr 標識TSP-A01を投与し、体内での挙動を調べたところ、MIAPaCa-2腫瘍には多く集まりましたが、コントロール腫瘍や正常臓器への集積は高くないことがわかりました。PETイメージングを行ってみると、MIAPaCa-2移植腫瘍が明瞭に描出されました(図1)。これらの結果から、 ^{89}Zr 標識TSP-A01は、膵がんのPETイメージングプローブとして有用であることが示唆されました。また、TSP-A01はTfRを発現する腫瘍に特異的に多く集積することから、標的アイソトープ治療への応用も可能と考え、その有用性を膵がんモデルマウスで評価し、その結果についても論文発表しました³⁾。今後の臨床応用が期待されます。

参考文献

- 1) G. Kurosawa *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **105**, 7287-7292 (2008)
- 2) A. Sugyo *et al.*, *Nucl. Med. Commun.* **36**, 286-294 (2015)
- 3) A. Sugyo *et al.*, *PLoS One* **10**, e0123761 (2015)

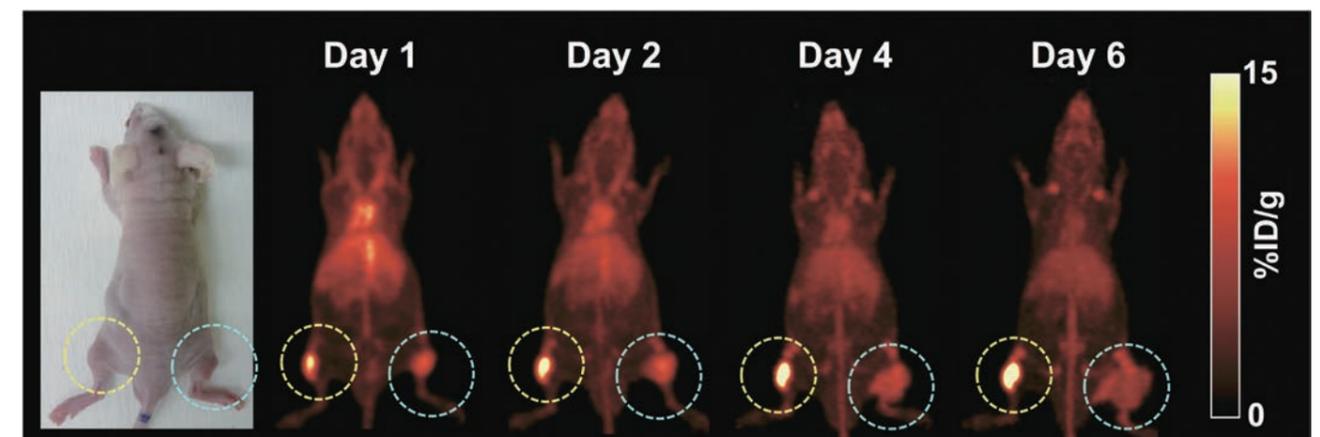


図1： ^{89}Zr 標識TSP-A01によるPET画像

投与後6日までの経時的な画像。黄色丸：MIAPaCa-2、水色丸：コントロール腫瘍。
%ID/g: % injected dose/gramの略で、1グラムあたり投与量の何%があるかを示す単位

がんの治療は原発部位における局所的な治療と、がん腫が全身に転移した状態に対する全身療法に大別されます。近年では局所治療と全身の転移に対する治療を組み合わせて包括的な治療を実施することが主流になりつつあります。RIを用いた標的アイソトープ治療は、根治が難しい転移を持つがん腫の治療に用いられ全身療法の役割を持っています。放射性ヨウ素による甲状腺がんの転移病変に対する治療は健康保険が適用され、多くの患者さんが利用しています。これまでの標的アイソトープ治療用の放射性薬剤は、がん細胞への薬剤送達が生理的機序によるものに限定されており治療の種類も限定されてきました。近年、がん表面抗原に関する研究の進展から抗体などを利用した新たな標的細胞への薬剤送達法が開発され、新世代の薬剤開発が海外で活発化しています。さらに米国にてα線核種である塩化ラジウム-223 (²²³Ra)ががんの骨への転移に対する治療薬として認可され、治療の難しい患者さんの生存期間を延ばすことができる治療法の出現として注目を集めています。この²²³Raの普及を契機とし、国内外で新たな標的アイソトープ治療法の開発研究が進み始めています。放医研もこれまでの分子イメージング研究の蓄積を土台として、標的アイソトープ治療の研究開発への取り組みを始めています。

がん治療における標的アイソトープ治療の役割

厚生労働省の統計によると、がん、すなわち悪性新生物は全死因の29.5%を占め死亡原因の第1位です。がんは特定臓器、リンパ節などを発生母地として局所の病変から始まり、次いで血液やリンパ流に乗り他の臓器へ病変が散布されていきます。がん腫が最初に発生した病変(原発病変)から別の臓器へ届き、その部位でがん病変を形成することをがん腫の転移と呼びます。がん細胞は無限の増殖能を持つ異常細胞で、がん細胞が存在する部位での増殖により発生母地の臓器の機能を大きく損ないます。また、がん細胞による腫瘍形成のため正常な組織の破壊も出現します。がん細胞が生体の正常な機能を著しく損ね、正常組織を破壊することが死因に繋がります。

また腫瘍による組織障害は疼痛など治療が難しい症状の原因になり、がん患者さんの生活の質を損ないます。そこでがんの治療は、がん細胞の増殖の抑制ならびにがんに伴って生じる症状を緩和することが大きな目標となります。

(a) がんの治療の選択肢

がんの治療は原発病変に対する局所治療と転移病変に対する全身の治療に大別されます。一方、いわゆる3大がん治療とは外科療法、放射線治療および抗がん剤を用いた化学療法となります。局所治療は原発病変を手術で摘出する外科治療が代表です。近年では放射線を外から当てる放射線外照射療法も治療効果が高く、一部のがん腫では外科手術と同様に局所治療に用いられます。がん細胞が全身に転移している場合は、多くの病変を同時に手術で摘出することは難しいので、抗がん剤治療など全身に効果が期待出来る治療法を選択します。

近年では外科手術で原発病変を全て削除した場合でも、画像診断では発見が難しいような微小の転移病変が存在することも知られています。そこで、早期のがん腫で転移が明らかでなくても、外科手術後に追加の抗がん剤による全身治療を追加する療法も発展しています。この考え方全てを adjuvant therapy と呼びます。

(b) 全身治療の中での標的アイソトープ治療の位置づけ

全身治療は表1に示す4つの治療が通常用いられます。近年、免疫チェックポイント療法は3大がん治療に次ぐ第4のがん治療法ともいわれています。RIを用いたアイソトープ治療(以下、標的アイソトープ治療)は、根治

表1：主要がん治療の特徴

	抗がん剤	分子標的薬	免疫チェックポイント療法	標的アイソトープ治療
作用機序	タンパク質合成阻害、DNA合成阻害、DNA変性、細胞分裂阻害等	がん細胞特異的な増殖シグナルの抑制等	リンパ球不活性化の解除による免疫機能回復、がん細胞への攻撃	放射線のエネルギー付与によるDNA損傷、DNA鎖切断
治療抵抗性	頻度が高く、レジメ変更を要する	発生する	現在検討中	理論的には認めない

が難しい転移を持つがん腫の全身療法として、第5のがん治療法となりうることを期待されています^{1,2)}。

標的アイソトープ治療概要

(a) 標的アイソトープ治療のがん細胞傷害機序

放射性薬剤から放出される放射線のエネルギーにより、腫瘍細胞のDNAに直接的な損傷を引き起こし細胞傷害を起こします(図1)。これが標的アイソトープ治療の作用機序です。

放射性薬剤の一部は分子イメージングとしてがん細胞の存在を見つける診断目的でも利用されていますが、診断と治療目的では、使用する薬剤の量が大きく異なります。診断の場合は、病気の存在を明らかにすれば良いので投与する薬剤はごく微量となり、治療ではがん細胞傷害を起こすため、大量投与が必要です。例えば、悪性神経内分泌腫瘍の治療に使用する¹³¹I-MIBGという薬剤では、診断用の約100~200倍の量を治療時に投与します。

(b) 放射線核種による治療効果の違いと特徴

従来から使用されているβ線核種は細胞核内にあるDNAの1本鎖の損傷を起こしますが、細胞殺傷効果がそれ程高くありません(表2)。近年使用が開始されているα線核種や将来の治療核種として期待されているオージェ電子放出核種はDNAの2本鎖の損傷を引き起こす頻度が高く、細胞殺傷効果が非常に高くなります³⁾。標的細胞へのエネルギー付与率が高く、治療効果の高さに貢献しています(図1)。DNAの2本鎖を損傷すれば細胞の修復機能が働かず、細胞は死滅します。さらに抗がん剤などと異なり、放射線の持つエネルギーを組織に与え、DNAへの直接的な損傷を作用機序とする点、また、治療

抵抗性が発生しにくい点もアイソトープ治療の特徴と言えます。

(c) がん細胞傷害と周辺正常組織への影響

がん腫の治療で重要なことは正常組織への副作用を抑制しつつ、がん腫への治療効果を最大化させることです。β線核種は放射線の届く範囲(飛程)が数ミリ程度と長く、がん細胞周囲の正常細胞への障害が生じます(図1、表1)。これに対してα線は放射線の飛程が短く、標的細胞周囲の正常組織の傷害が少ない点も利点になります^{4,5)}。

(d) 標的がん細胞への薬剤送達および集積機序

標的アイソトープ治療に使用される薬剤は従来、細胞への生理的集積機序を持つ薬剤に限定され、治療薬剤が極めて限られていました。近年腫瘍細胞の表面抗原に結合する特異的抗体に関する研究の進展により、新たな細胞送達機序の開発が進んでいます。一方核種についてはα線放出核種、オージェ電子放出核種の標的アイソトープ治療への導入により、治療選択肢が増えつつあります。

治療用RIの標的部位への集積は、甲状腺疾患における放射性ヨウ素(¹³¹I)のように標的組織の内在的かつ選

表2：標的アイソトープ治療に利用される放射性核種

	α線	オージェ電子	β線
エネルギー	5-9 MeV	12 eV -24 keV	50-2300 keV
飛程	40-100 μm	2-500 nm	0.05-12 mm
エネルギー付与率	80 keV/μm	4-26 keV/μm	0.2 keV/μm
DNA傷害性	◎	○	△
正常組織障害性	○	◎	△



図1：α粒子、β粒子の移動に伴う電離密度の模式図(左) および各粒子によるエネルギーの強さと飛程の模式図(右)



図2：サイクロトロンによる標的アイソトープ治療用核種製造設備
写真はサイクロトロン棟地下、垂直照射装置。加速された粒子は天井から鉛直方向に供給され、ターゲット（図中囲み）を照射します。装置周囲には冷却装置及びメンテナンス性向上のための遮へい体を備えています。

積的な物質取り込み機構を利用する場合と、悪性リンパ腫におけるセヴァリン(⁹⁰Y)のように抗体等の薬剤送達キャリアを用いる場合に大別されます⁶⁾。

(e) 標的アイソトープ治療用薬剤の合成

標的アイソトープ治療用の放射性核種は、ほぼ全量が原子炉で合成されています。原子炉による核種の製造は一度に大量の放射能が得られますが、我が国では原子炉製造核種の場合は全量を海外から輸入する必要があり、薬剤開発には制約があります。放医研では加速器(サイクロトロン)を利用した治療用放射性核種の製造、並びに標識合成に取り組んでおり、一例として、α線放出核種として高い治療効果が期待されているアスタチン(²¹¹At)に

ついて、遠隔操作で繰り返し製造可能な方法を確立してきました(図2)。

日本における標的アイソトープ治療

現在、我が国における標的アイソトープ治療の保険承認は、¹³¹Iによる分化型甲状腺がん、甲状腺機能亢進症、ストロンチウム(⁸⁹Sr)による骨転移の疼痛緩和、⁹⁰Yによる悪性リンパ腫の3薬剤です(表3)^{7,8)}。

現在悪性神経内分泌腫瘍に対する¹³¹I MIBG治療については、国内で高度先進医療の準備が進んでいます。悪性神経内分泌腫瘍の中でも悪性褐色細胞腫は化学療法の

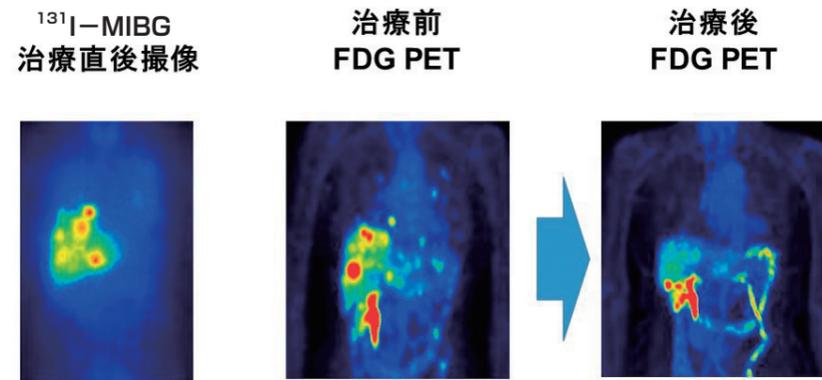


図3：60代女性、悪性褐色細胞腫

治療後に撮像した¹³¹I-MIBG画像では病変部への治療用薬剤の集積を認めました。そこで¹³¹I-MIBG治療を3回施行し、FDG PET画像上では、肺転移病変および大部分の肝転移病変は病変の進行が抑制され治療効果を認めました。

有効性が限られており、標的アイソトープ治療に大きな期待が寄せられています(図3)⁹⁾。

標的アイソトープ治療、今後の展望

標的アイソトープ治療は標的細胞への薬剤の特異的集積、強い細胞障害効果、軽度の副作用など優れた特長を持っています。その一方で、放射線管理が必要なことから実施施設が限定され、治療需要に応えきれない問題点も存在します¹⁰⁾。次の展開はより多くの疾患、またより多くの患者さんのために、より強い効果を発揮し、副作用の少ない治療用薬剤の開発を目指すことです。その中で前項でも述べたα線標識薬剤の新規開発が、一つの重要なテーマとなります。勿論、α線は組織深達度が低いため、本剤のみで全ての病態に対応することは困難であり、将来、α線標識核種と組織深達度の高い核種の混合療法などの開発へ進むものと思われます。近年のトピックスは、α線核種である²²³Ra臨床応用です。²²³Raの投与によりホルモン抵抗性前立腺がん骨転移患者の生存期間が延長するという結果が公表され¹¹⁾、世界中の注目を集めています。事実米国では、この薬剤の販売額が2.09億ドル(約250億円 2014年度)に達し、放射性薬剤初のブロックバスター薬剤となり、開発に弾みがついています。ま

た、骨髄抑制の副作用が非常に少ないことも重要で、副作用軽減の観点からも、α線核種の有用性を示した好例と思われます。我々の研究グループでも、臨床のニーズに即した標的アイソトープ治療用薬剤の新規開発に取り組んでいます。

標的アイソトープ治療は薬剤送達法の開発の進展、およびα線核種の導入により治療法の新規開発が急速に進みつつあります。新規開発薬剤を活用し、治療標的疾患に即した治療法の開発が今後の課題となります。

参考文献

- 1) B. Brans *et al.*, *Eur. J. Cancer* **42**, 994-1003 (2006)
- 2) M. R. Jackson *et al.*, *Clin. Oncol.* **25**, 604-609 (2013)
- 3) A. I. Kassis *Semin. Nucl. Med.* **38**, 358-366 (2008)
- 4) K. E. Baidoo *et al.*, *Clin. Cancer Res.* **19**, 530-537 (2013)
- 5) F. Guerard *et al.*, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **59**, 161-167 (2015)
- 6) J. F. Chatal *et al.*, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **59**, 137-139 (2015)
- 7) S. Kinuya *et al.*, *Ann. Nucl. Med.* **28**, 1032-1038 (2014)
- 8) I. G. Finlay *et al.*, *Lancet Oncol.* **6**, 392-400 (2005)
- 9) K. Yoshinaga *et al.*, *Endocr. J.* **61**, 1171-1180 (2014)
- 10) J. F. Chatal *et al.*, *Lancet* **354**, 931-935 (1999)
- 11) C. Parker *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **369**, 213-223 (2013)

表3：標的アイソトープ治療に利用される放射性核種

	線種	適応疾患	薬剤取り込み機構
¹³¹ I (ヨウ素)	β	分化型甲状腺がん	甲状腺に発現しているNa-I symporterにより取り込まれる
⁸⁹ Sr (ストロンチウム)	β	転移性骨腫瘍 疼痛緩和	骨のカルシウム取り込み機構(カルシウムチャンネル)による取り込み
¹⁵³ Sm-EDTMP (サマリウム)	β	転移性骨腫瘍 疼痛緩和	骨のカルシウム取り込み機構による取り込み
⁹⁰ Y-Ibritumomab (イットリウム)	β	CD20陽性B細胞腫瘍 (リンパ腫)	細胞膜表面のCD20抗原に結合
¹³¹ I-MIBG	β	悪性神経内分泌腫瘍	ノルエピネフリントランスポーターを介してがん細胞に取り込まれる
¹⁷⁷ Lu DOTATATE (ルテチウム)	β	悪性神経内分泌腫瘍	腫瘍細胞表面に出現したペプチド受容体に結合
²²³ Ra (ラジウム)	α	ホルモン治療抵抗性前立腺癌骨転移	カルシウムと同様に骨のカルシウム取り込み機構(カルシウムチャンネル)により骨代謝の亢進したがん細胞へ取り込まれる

PET は、がんの画像検査や生体内の分子を画像化する分子イメージングなどに用いられてきましたが、最近では、新規治療薬を作る「創薬」の過程においても、重要な役割を果たすようになってきました。

PET は、 ^{11}C や ^{18}F のようなポジトロン(陽電子)放出核種で標識した薬物を生体内に投与し、標識薬物の生体内における動態を明らかにする方法です。

生体内に分布した標識薬物から放出されたポジトロンは、周辺の電子と衝突し、消滅します。その時に、 180° 反対方向に発生する一対の消滅放射線を PET カメラで測定し、その分布を 3 次元画像化します。

現在、PET が最も有用なのは FDG-PET 検査で、臨床において、がんの早期発見や再発のチェックに欠かせないツールとなっています。この検査は、標識薬物としてブドウ糖に類似した化合物を ^{18}F で標識した FDG (^{18}F -Fluorodeoxyglucose) を投与し、糖代謝が活発ながんを感度よく検出します。

FDG-PET 検査はがん細胞の活性化状態を反映するため、新規治療法による効果の判定にも広く用いられています。

放医研では、がんや精神・神経疾患の病態解明のための分子イメージングに PET を活用しており、さまざまな疾患の早期診断法や治療評価法に繋がる成果を上げてきました。生体内の特定の分子に結合する標識薬物を開発し、分子プローブとして用いてその分布を PET で可視化します。例えば、2013 年に開発した標識薬物 ^{11}C -PBB3 を用いた PET では、アルツハイマー病を代表とする認知症関連疾患において特徴的に蓄積する異常タンパク質であるタウ蛋白を生体内で検出することを可能にしました¹⁾。この検査は、認知症関連疾患の早期発見や新規治療法による効果判定に利用できる可能性があり、製薬会社などから強い関心が寄せられています。

さて、冒頭で言及しましたように、創薬における PET の利用が拡大してきました。ここでは PET を用いて、ヒトにおける薬物動態や治療効果の予測が行われています。新規治

療薬では、用量や血漿中濃度と治療効果の関係が動物とヒトで異なることがあり、これが創薬の成功率を下げている要因の一つになっています。PET から得られる情報によって、臨床試験における最適な用法・用量を設定することが可能となり、不必要な用量を服用する被験者群を減らすことなどによる試験規模の縮小や開発期間の短縮を通して、被験者の皆さんの利益とコスト削減に大きなインパクトを与えています。

開発候補薬剤の動態を把握するためには、薬剤そのものを標識してヒトに投与し PET で撮像します。この PET 画像は、その薬剤の組織移行性や分布などの薬物動態を反映します。

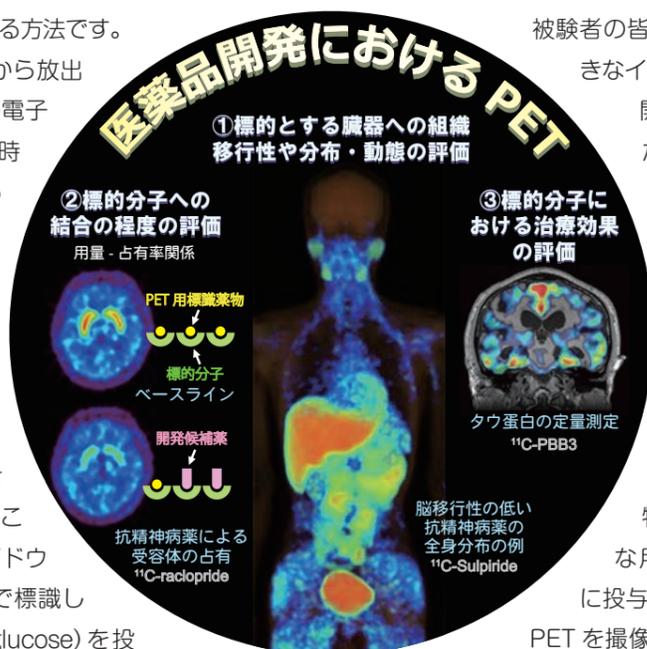
治療効果の予測のためには、開発候補薬剤と標識分子において拮抗する別の標識薬物を開発します。そして、様々な用量の開発候補薬剤を被験者に投与し、開発した標識薬物を用いた PET を撮像します。これにより開発候補

薬剤の用量や血漿中濃度と標識分子への結合の程度(占有率)の関係を明らかにすることができます。標識分子の占有率は治療効果を反映するため、治療効果を得るために最適な用量や血漿中濃度を明らかにすることができます。

ご紹介したように、創薬において PET は大変重要な役割を果たしています。放医研では以前より、これらの創薬における PET 検査の活用の実証を行ってきました²⁻⁵⁾。さらに、PET 用標識薬物の製造基準と非臨床安全性基準、GCP 省令や倫理指針に沿った信頼性の確保の仕組みを構築して PET 臨床試験を進めており、医薬品の開発に貢献しています。

参考文献

- 1) M. Maruyama *et al.*, *Neuron* **79**, 1094-1108 (2013)
- 2) H. Takano & T. Suhara, *Brain Nerve* **65**, 137-143 (2013)
- 3) R. Arakawa *et al.*, *Psychopharmacology* **197**, 229-235 (2008)
- 4) A. Takano *et al.*, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **9**, 539-545 (2006)
- 5) F. Yasuno *et al.*, *Psychopharmacology* **154**, 112-114 (2001)



がん診断や分子イメージング研究に大活躍の PET。PET カメラは年々進化していますが、1975 年の誕生以来変わっていないことがひとつあります。それは CT と同じような筒状の形状であること。これは、シンチレータ(放射線感受部)の厚みによって斜め入射の放射線がうまく検出できないという、従来検出器の特性に一因がありました(図 1(a))。そのため、これまでの PET カメラでは、検出器になるべく垂直に放射線が入射するように、大きな円筒状に検出器を並べていました。しかし、この検出器配置が PET カメラの進化を妨げてきました。

そこで我々は、シンチレータ内の放射線位置を 3 次元的に検出できる depth-of-interaction (DOI) 検出器を世界に先駆けて開発しました。DOI 検出器は、あらゆる方向から入射した放射線も正しく検出できます(図 1(b))。

DOI 検出器は、PET の世界をどのように変えるのでしょうか? 我々が発明した新しい PET カメラを 2 つ紹介しましょう。

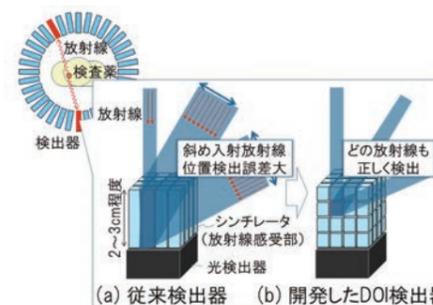
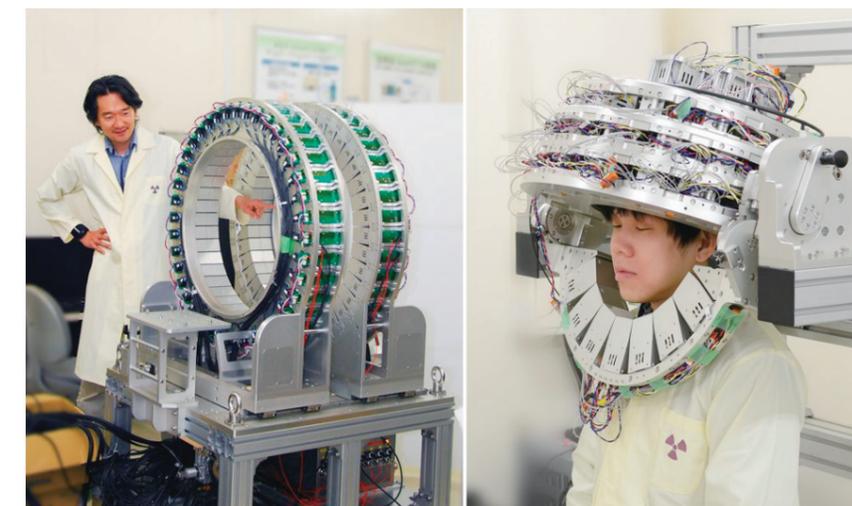


図 1: PET 用放射線検出器の比較

1 つ目は、世界初の開放型 PET カメラ「OpenPET[®]」です(図 2(a))。検出器リングが 2 つに分かれていますが、DOI 検出器によって開放空間が画像化できます。これまでの PET はいわば閉鎖型であるため、PET 診断をしながら治療することは誰も考えてこなかったでしょう。OpenPET[®] の応用例として、粒子線がん治療と組み合わせると、がんの位置を PET で見ながら、かつ、がんの治療ビームがきちんと届いているかもその場で確認できる、未来のがん治療が可能になります。OpenPET[®] は、2012 年にドイツノバーションアワード最優秀賞を受賞するなど、国内外から高い評価を得ています。

新しい PET カメラの 2 つ目はヘルメット型 PET です。頭部に特化した検出器配置によって、PET カメラのさまざまな問題を一気に解決する世界初のアイデアです。企業と共同で実証機を開発しました(図 2(b))。市販 PET カメラと比べ、わずか 1/5 程度の検出器数でも放射線検出効率は約 3 倍です。放射線検出効率が高いほど、診断精度の向上、検査時間の短縮、被ばく量の低減が可能になります。また、検出器の素材は高価なので、検出器数削減は装置の低価格化にもつながります。超高齢化社会を目前にして、PET による認知症の早期診断が期待されていますが、コンパクトなヘルメット型 PET は、認知症 PET 検査の普及に大きく貢献するでしょう。



(a) OpenPET[®] 試作機 (b) ヘルメット型 PET 試作機

図 2: 放医研による進化型 PET カメラの開発例

編集後記

「光陰矢の如し」と言いますが、本当に時間の経つのは速いもので、東日本大震災の対応の真ただ中で始まった第3期中期計画の5年間が終わろうとしています。放射線の人体影響、放射線障害の治療と診断、放射線の医学利用の研究を柱として、1957年に設立された当研究所は、その研究成果や活動を様々な形で世に送り出してきました。「放射線科学」は様々な議論を経て、2012年3月発行から内容もデザインも刷新し、放射線の専門家のみならず広くこれらに関心を持つ研究者を対象とすることを編集方針として、情報を発信することになりました。

この2012年3月発行の55巻第1号は、今中期計画期間で初めて発行された「放射線科学」でした。半年以上遅れての発行でしたが、6月に発行した第2号では、特集「事故後一年」を掲載、第3号もほぼ予定通りに出すことができ、ほっとしたことを覚えています。その後は、2012年5月に設立された福島復興支援本部の活動、2013年4月の人材育成センターの設置と研修棟の完成、ある意味で研究所の放射線影響研究の歴史でもある「水生舎の歴史～昆虫と水生動物の53年の軌跡～」等トピックスを織り交ぜてきました。内容ばかりでなく、時には通常のフォーマットを大きく変えてみるなど、チャレンジングなことも行ってきました。

この2016年2月発行の放射線科学は、第3期中期計画5年間最後の発行であるばかりでなく、独立行政法人並びに国立研究開発法人「放射線医学総合研究所」による発行としての最終号ともなります。今回は特に一般市民の方々にも読んで頂けることを念頭に置いて編集しました。「放射線科学」を担当して5年近く、どうすれば活動内容が、広くかつ正確に伝えることができるのか、また興味を持って読んで頂けるのか、試行錯誤の連続でした。

真の専門家による説明は分かりやすい、と言われるます。放射線は社会でその便利さ故に多く利用されていますが、目に見えず、無色無臭であり、五感で感じとることができません。研究所の果たす役割を正しく理解して頂くためには、職員が真の専門家になること以外はありません。

放射線科学編集委員長

明石真言