

2015.02
Vol.58
第58卷 第01号

放射線科学

Radiological Sciences

特集

- 脳とところの分子イメージング
- REMAT活動の今後の展望
～機動性・実効性ある
被ばく医療対応をめざして～

放射線科学 第五十八巻 第一号

2015年2月1日発行 <編集・発行> 池田行雄 放射線医学総合研究所
National Institute of Radiological Sciences
7-265-8595 千葉県千葉市稲佐区4-9-1 電話043(208)3026 Fax043(208)4062



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

ISSN 0441-2540

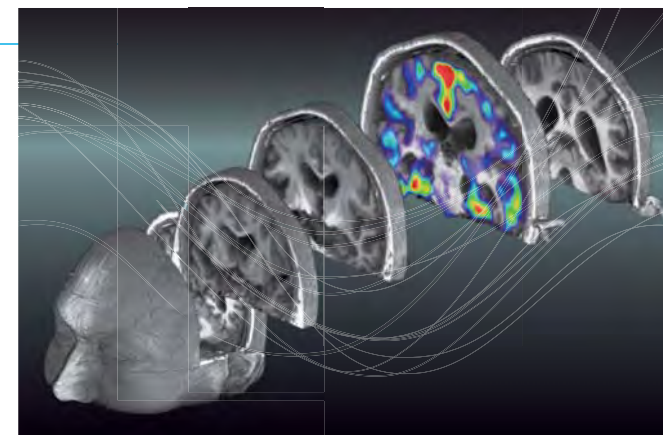
04

特集 1

脳とこころの 分子イメージング

分子イメージング研究センター 分子神経イメージング研究プログラム / 須原 哲也

樋口 真人、南本 敬史、山田 真希子、木村 泰之、島田 斉、佐原 成彦
丸山 将浩、季 颯、前田 純、篠遠 仁、小野 麻衣子、Barron Anna、大西 新、永井 裕司、
堀 由紀子、菊池 瑛理佳、高畑 圭輔



特集 2

REMAT 活動の今後の展望 ～機動性・実効性ある 被ばく医療対応をめざして～

REMAT 部長 / 明石 眞言

- REMAT 医療室 立崎 英夫 / 富永 隆子
- 緊急被ばく医療研究センター 数藤 由美子 / 高島 良生 / 福津 久美子

30



海外派遣報告

アメリカ国立衛生研究所(NIH)滞在記

重粒子医科学センター 先端粒子線生物研究プログラム / 藤田 真由美

海外研修報告

コロンビア大学RARAFマイクロビーム トレーニングコース参加報告

研究基盤センター先端研究基盤共用推進室 / 小林 亜利紗

44



46



連載

橋渡しと連携のための疫学 その5 推測統計と検定の基本的な考え方

研究倫理企画支援室 / 小橋 元

48

特集1

脳とこころの

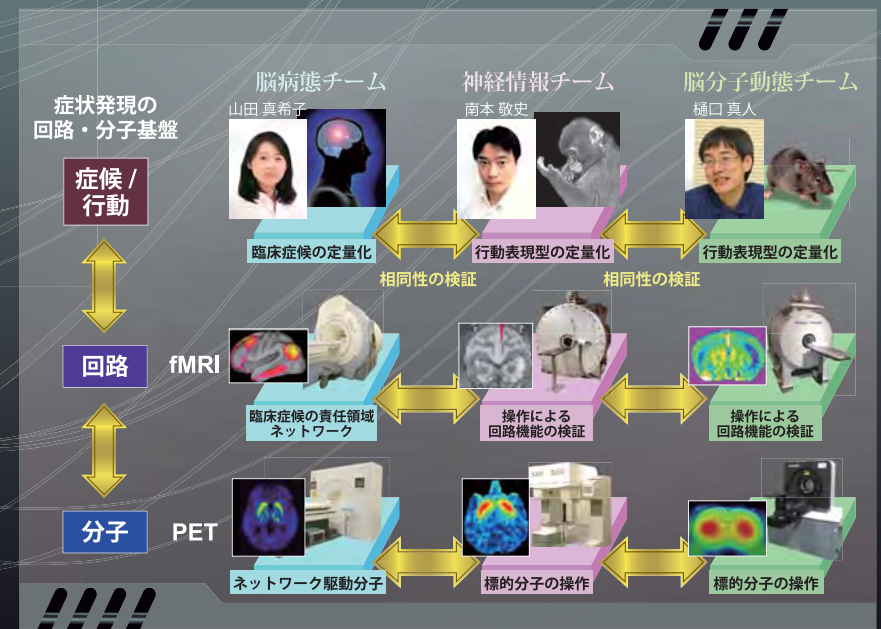


分子イメージング

分子神経イメージング研究プログラムでは、生体では直接アプローチが困難な脳の機能をポジトロン断層撮影 (PET) を中心とした多様なイメージング技術を駆使して解明することを目指しています。特に脳の機能異常としての精神・神経疾患は病気のメカニズムが十分解明されていないものが多く、その治療法を開発する上でもメカニズムの解明は急務となっています。イメージングの手法は脳の研究において遺伝子解析と並ぶ重要な研究手法として位置づけられており、特に脳内の分子を直接可視化できる PET の手法は薬物開発に直結する重要な手段です。精神疾患に関しては診断そのものが症候の組み合わせによってなされている現状がありますが、個々の症候 (たとえば意欲の低下、妄想等) がどのような脳内メカニズムに基づいて発現してくるのかに関しては未解明のままです。

分子神経イメージング研究プログラムでは、ヒト、サル、ネズミの研究をシームレスに連結し、基礎と臨床の双方向の橋渡しを多様なイメージング手法との組み合わせで推進することによって、多様な症候 (意欲の低下、妄想、記憶障害、等) の背景にある神経回路の異常とそれを駆動する分子の異常を、また変性疾患に関しては脳内蓄積異常タンパクと回路の異常との関係を明らかにし、モデル動物でヒトの症候や病理を再現できるモデルを確立、非侵襲的手段を用いて回路の機能を検証することを目指しています。

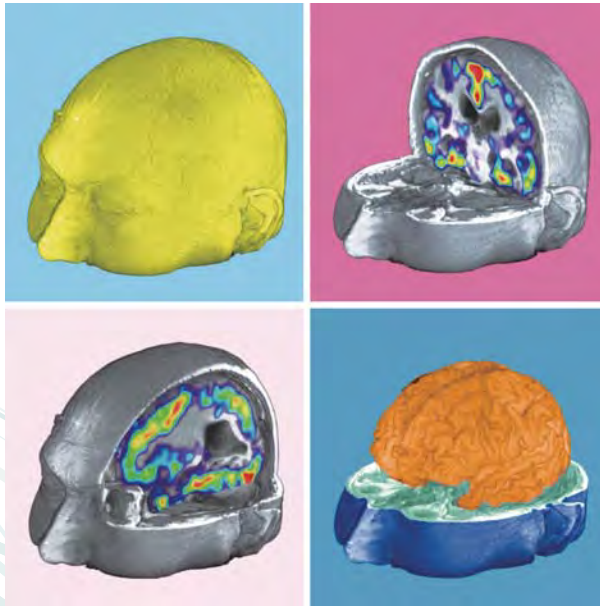
分子イメージング研究センター
分子神経イメージング研究プログラム
プログラムリーダー/須原哲也



分子神経イメージング研究プログラムのシームレスな研究体制

脳病態チーム

須原 哲也
山田 真希子
木村 泰之
島田 斉
高畑 圭輔
伊藤 岳人
北村 聡一郎
丹羽 文俊
篠遠 仁
市瀬 正則
平野 成樹



脳病態チームでは、認知症やうつ病、統合失調症などの精神・神経疾患を対象に、PET や磁気共鳴断層装置 (MRI) を用いて、臨床研究の立場からその病態解明や早期診断法、治療評価法の開発に取り組んでいます。PET はさまざまな放射性薬剤いわゆる分子プローブを用いることにより、脳神経受容体などの脳神経伝達機能の分子指標を生体に定量的に画像化することができるツールですが、これと心理学的、生理学的の計測と組み合わせ、統合的に精神・神経疾患の病態を理解し、病態の分子指標の確立を目指した研究を行っています。

神経変性疾患のタウイメージング

厚生労働省研究班の調査によると、国内の認知症患者は2012年の時点で約462万人にのぼることが判明しています。このうち、約半数はアルツハイマー病患者であると考えられています。認知症患者数はこの数年でも急増していますが、人口の高齢化が進むにつれて、今後ますます増加すると予想されます。

増え続ける認知症は既に大きな社会問題となっていて、認知症の原因を解明し、それに基づく早期診断法、治療法さらには予防法を一刻も早く確立することが求められています。

認知症病態にはβアミロイド (Aβ) 蓄積やタウタンパク (タウ) 病変などが密接に関与すると考えられていて、創薬における標的分子となっています。これらの分子を標的とした治療薬の開発には、PET などのイメージング技術を用いたヒト生体での薬効評価系の確立が不可欠です。既に Aβ を標的とした治療薬は PET による評価系が確立していますが、これまでのところ Aβ 標的薬は期待された効果が得られていません。一方、タウを標的とした治療薬は今までヒト生体における薬効評価系が存在せず、開発が進んでいませんでした。タウは

認知症の原因ごとに異なる複数の構成分子があることなどの要因もあり、ヒト生体におけるイメージング技術による可視化は、今まで確立したものではありませんでした。

我々は、タウを画像化することで Aβ の画像化では十分評価できなかったアルツハイマー病の病勢評価や根本的治療法の開発が可能になると考え、生体脳でタウの蓄積を画像化する PET 薬剤 (PBB3) を開発し、アルツハイマー病の脳内のタウ蓄積を明瞭に画像化することに成功しました (図1) ¹⁾。また、Aβ 蓄積は認知症がより重度になっても、分布や蓄積の程度が変わらないのに

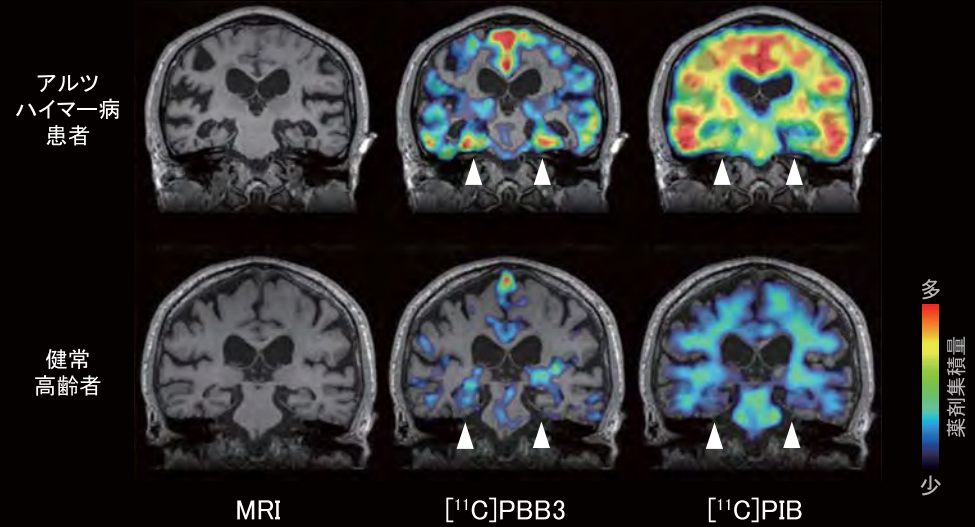


図1：健康高齢者とアルツハイマー病患者のタウイメージング

同じ被験者で [11C]PBB3 (タウを検出) と [11C]PIB (Aβ を検出) の脳内集積を比較しました。アルツハイマー病患者 (上段) では、健康高齢者 (下段) に比べて脳萎縮を認める傍海馬領域 (矢頭) で [11C]PBB3 の集積が顕著に見られました。一方、[11C]PIB は傍海馬領域への集積はあまり見られませんでした。傍海馬領域ではタウは高度に蓄積しますが、Aβ 蓄積は比較的小さいことより、[11C]PBB3 の脳内集積は神経障害に密接に関連するタウ蓄積を反映していることが示唆されました。

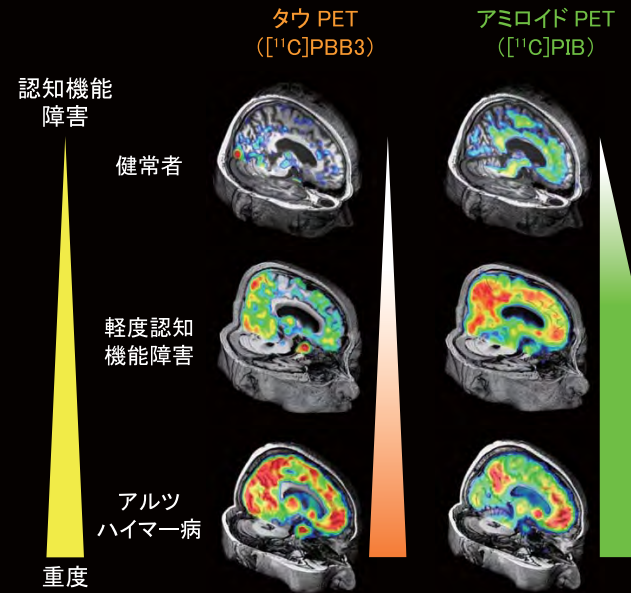


図2：病期の進展とPET画像の変化

[11C]PBB3 (タウを検出) の集積は、認知機能障害が進展するに従い、辺縁系から新皮質に広がります。一方、[11C]PIB (Aβ を検出) の集積は、軽度認知機能障害以降では、病期が進行しても集積量や分布に目立った変化が見られませんでした。

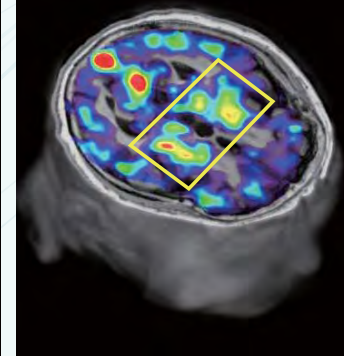


図3：大脳皮質基底核症候群におけるタウイメージング

大脳皮質基底核症候群は、アルツハイマー病とは異なる分子種のタウが神経障害に関連する認知症です。[11C]PIB (Aβ 病変を検出) の集積を認めず、臨床症状と密接に関連する部位 (大脳基底核など、黄色枠内) に [11C]PBB3 (タウを検出) の集積を認めます。

特集1 脳とこころの分子イメージング

対して、タウは脳内の狭い領域から始まって広がっていくことや、タウの広がりと神経細胞死による脳萎縮との関係が深いことも明らかにしました(図2)。

これらの結果からも、Aβよりもタウの方が認知機能の低下と密接に関連していることがうかがえます。さらに、タウがたまる認知症にはアルツハイマー病以外にも大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺などがありますが、今回開発された放射性薬剤は、これらの非アルツ

ハイマー病性認知症におけるタウも描出可能で、その集積は臨床状態と密接に関連する部位に認められることも確認しました(図3)。

我々が開発した [¹¹C]PBB3 は、今後、物忘れや感情の変化といった認知症の症状が脳内のどのような神経回路の異常で起こってくるのか、さらに、どのような条件で症状の進展が止められるかといった研究に極めて重要な手がかりを与えてくれると期待されます。また、タウが神経細胞死を反映していることから、

タウを標的とした治療薬は、認知症の症状が明確になった段階でもそれ以上の神経細胞死を防ぐことにより、認知症の症状の重症化を防ぎ介護の負担を大幅に減少できる可能性があります。タウを標的とした治療薬の開発においても、治療効果を判定する客観的なバイオマーカーの存在は不可欠です。

今後、認知症治療の切り札となり得る抗タウ療法の実現へ向けて、本研究の成果が大きく貢献していくことが期待されます。

精神病症状の発現の分子メカニズムに関する研究

うつ病で認める悲観傾向や統合失調症で認める妄想など種々の精神病症状を、特定の認知機能として捉えその局所脳機能を解析します。そして、抽出された

脳部位におけるドーパミンやセロトニンなどの分子情報と照らし合わせることで、精神疾患の背景にある認知機能、賦活領域、脳内分子の関係を総合的に検証し、精神疾患の

理解へ繋がります。この目的で、まず、うつ病の自己評価バイアスの背景にある分子・神経基盤を明らかにするために、健康者を対象に優越の錯覚の程度を測定し、安静時脳活動と

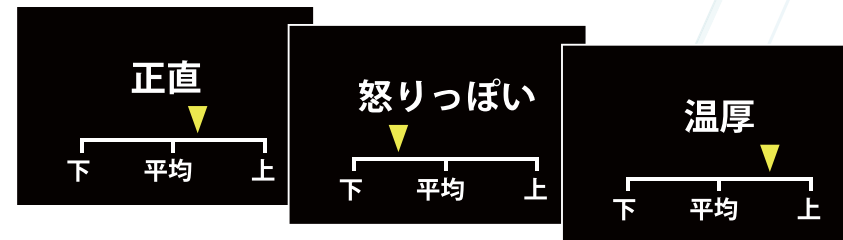


図4：優越の錯覚の定量方法
性格を表す単語(計54個)がパソコン画面上に提示されます。被験者は visual analogue scale 上のカーソル(黄)を左右に動かして、自分は平均よりどれくらい上か下かを答えます。

ドーパミン D2 受容体 (D2R) 結合能を計測しました。

古くから社会心理学領域では、人には「自分は平均より優れている」という思い込み「優越の錯覚」があることが知られています。例えば、知能、技能、望ましい性格など、多くの人が自分は平均的な人より上と答える傾向があることが、多数の心理学研究によって示されてきました。しかし、統計学上集団の大多数が平均より上になることはできないことから、これは誰もが持つ心の錯覚と考えられています。他人より優れていると錯覚することで、人は自分の可能性を信じて未来への希望や目標に向かうことができると解釈されています。過度の優越の錯覚は無謀な行動につながる危険がありますが、適度なレベルの錯覚を持つことは心の健康に重要であることが指摘されています。例えば、中等度の抑うつ傾向がある状態では、錯覚が消失し、自分自身を現実的に捉えてしまう特徴があり、これは抑うつの現実主義と呼ばれています。さらに抑うつが重度になると、自分自身についてネガティブに捉えるバイアスが生じます。

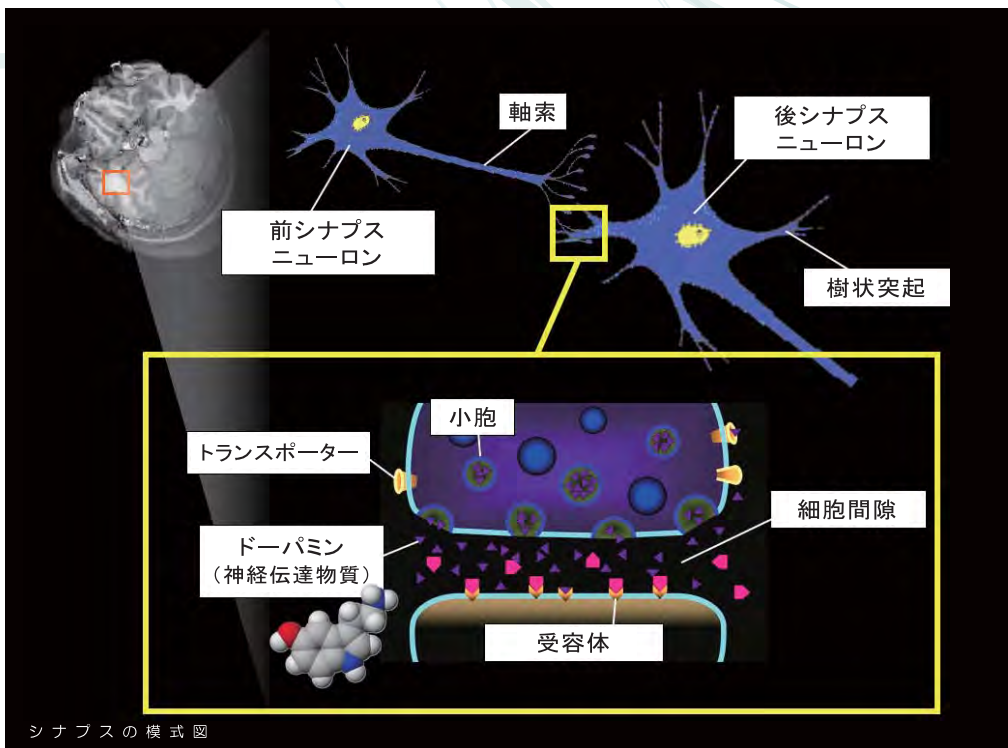
様々な心の現象を脳科学で扱う場合、脳のどの領域が活動している

かを血流の変化を指標として調べる機能的脳イメージング (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) を用いた研究が主流であり、言語や記憶など特定の認知現象に関わる脳機能がこれまで見出されてきました。しかし、認知神経活動の背後にあるはずの分子メカニズムはほとんど明らかにされていません。我々は、fMRI による安静時脳活動と PET を組み合わせることで、優越の錯覚の脳機能と分子機構の相互関係を明らかにしました。

fMRI 撮像中に自分自身について評価してもらうことにより自己意識がどのような脳機能により生じるかを調べた研究からは、自分自身について考えるとき、前頭葉、特に内側前頭前皮質の活動が高まることを調べた研究からは、自分自身について考えると、前頭葉、特に内側前頭前皮質に位置する前部帯状回 (Anterior Cingulate Cortex, ACC) の活動が低い人ほど、優越の錯覚が大きいことが報告されています。ACC は認知制御やエラー検出などの機能を持つことから、ACC の活動が高いと優越の錯覚が抑制されるのだろうと考えられています。興味深いことにこの ACC 領域は、うつ病患者において過活動が認めら

れることが多くによって報告されています。このことは認知制御が働き過ぎていることと優越の錯覚の低下に何らかの関連がある可能性を示唆しています。またうつ病患者では安静時の ACC、腹側内側前頭前野、被殻・淡蒼球、黒質・腹側被蓋野が過活動していることが報告されており、黒質・腹側被蓋野はドーパミン神経の起始核であることから、ドーパミン神経系が優越の錯覚に関わっていることが示唆されます。そこで我々は、同一被験者において、優越の錯覚の程度を認知心理課題で測定し、線条体ドーパミン受容体結合能を PET で、安静時脳活動を fMRI で計測し、これら3つの関係性を検討しました。

パソコン画面上に表示される様々な性格を表すことばに対して、自分はどれくらい平均より優れているか劣っているかを visual analogue scale を用いて答えてもらい、優越の錯覚の程度を定量化しました(図4)。多くの人が、自分は平均より2割ほど優れたところに位置すると評価する傾向があり、その個人差は抑うつ傾向の指標(ベック絶望感尺度)と逆相関します(図5)。すなわち、抑うつの程度が低い人ほど優越の錯覚が高く、抑うつ程度



シナプスの模式図

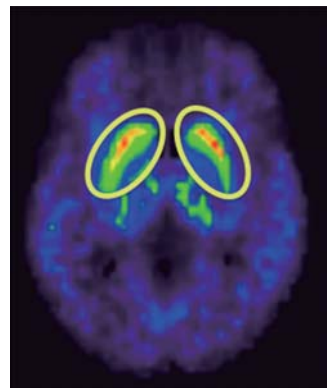
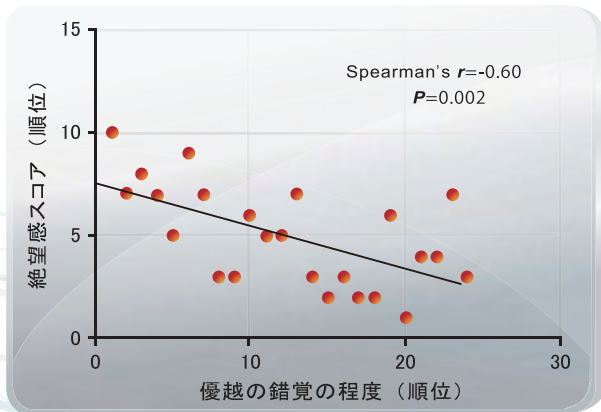


図5：優越の錯覚と抑うつ傾向との相関

図6：線条体におけるD2RのPET画像

が強い人ほど優越の錯覚が低いことを意味します。次に、¹¹C]racloprideを用いて線条体ドーパミン受容体結合能を計測しました(図6)。

さらに、同一被験者に安静時fMRIを撮像し、線条体と機能的ネットワークを有する領域から、線条体のD2R結合能と相関する領域を抽出しました。その結果と優越の錯覚の程度との関連を検討すると、線条体

のD2R結合能はACCと線条体の機能的結合の度合いと相関し、その機能的結合の度合いが優越の錯覚の程度と逆相関することが明らかとなりました(図7)。

すなわち、行動や認知制御に関わる脳内制御機構である線条体とACCの同調性が低い(機能的結合が弱い)と、制御する働きが弱いために優越の錯覚は抑制されにくい状態で、制御機構の同調性が高い(機能的

結合が強い)と、制御する働きが強いために優越の錯覚が抑制されやすい状態と解釈できます。さらに、D2R結合能、機能的結合の度合い、優越の錯覚の程度の3者の関係の因果関係を媒介解析によって検討したところ、「線条体D2R結合能」の程度は「ACC-線条体の機能的結合」の強度に影響を及ぼし、その結果、「優越の錯覚」の程度が決定されることがわかりました(図8)。

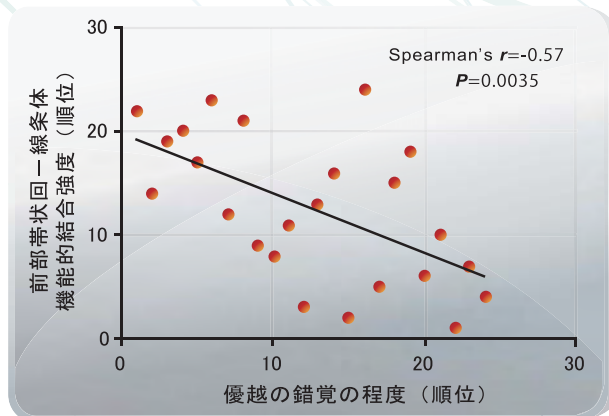
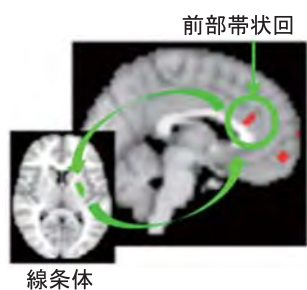


図7：機能的結合強度と優越の錯覚との関係性

このようなfMRIとPETを融合させた新たなアプローチによって、健常者において抑うつ症状が強いほど優越の錯覚が低いことが明らかとなり、優越の錯覚が低い背景には、線条体ドーパミン神経伝達の低下による線条体と前頭葉の機能的結合の強化が関わっていることが見出され

ました²。うつ状態は多様な要因により生じ、また、その症状も多様であるため、その診断や治療は一筋縄ではいかないのが現状です。そのため、抑うつの特定の症状を説明する認知現象の脳内メカニズムの解明は、新たな治療薬や診断技術を開発する上で重要となり、ここで示したような脳機能と神経伝達物質との関連を見出すことは、特定の症状のバイオマーカーの創出や、精神医療における症状を標的とした新たな診断や治療戦略につながる

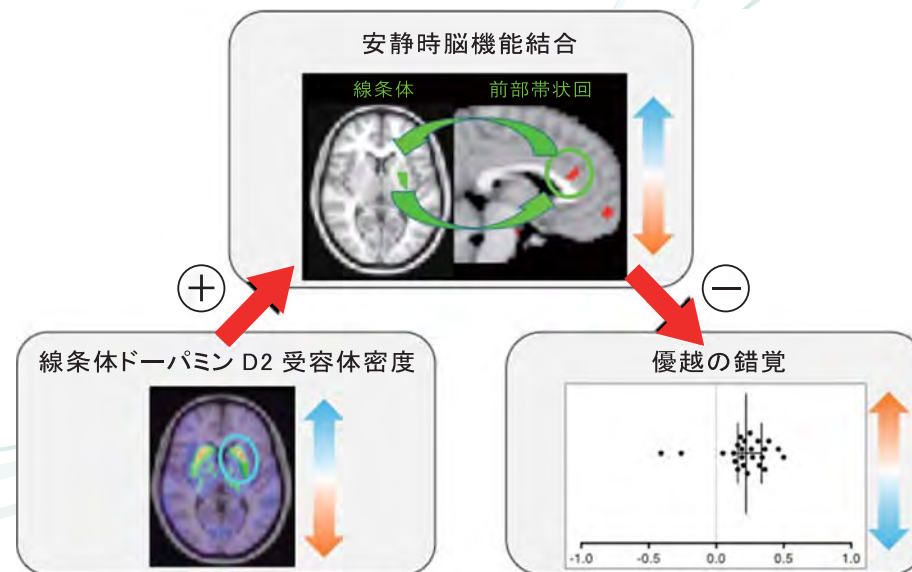


図8：優越の錯覚の脳内機序

精神疾患の病態解明の研究

精 神疾患研究の困難さは、言語的な交流に診断の根拠の多くを依存しており客観的な生物学的指標を欠くことにあります。PETは多様な化合物を用いて、脳内の神経伝達機能の変化を生体で非侵襲的かつ定量的に測定できる方法であり、統合失調症をはじめとする精神神経疾患の病態解明や治療評価への応用が進められています。

統合失調症では、その陰性症状(自閉や感情の平板化)や認知機能障害の背景に前頭前野のドーパミン機能障害があることが多く議論されてきました。ヒトの大脳皮質領域においてはドーパミンD1受容体(D1R)がD2Rに比して密度が高く、大脳皮質におけるドーパミン(DA)神経伝達にはD1Rが主要な役割を果たしていると考えられています。

我々は、未服薬または服薬中断後無服薬の統合失調症患者で前頭前野のD1R結合が有意に低下していることを見だし、さらに前頭前野D1R結合は陰性症状と負の相関を示し、前頭葉機能の指標であるWisconsin Card Sorting Testの成績が不良なほど結合能が低いことを明らかにしました³。これらの事実は、前頭前野でのD1Rが認知

機能に主要な役割を果たしているという動物実験の事実とよく符合し、ヒトにおいて初めて D1R の役割を示すと共に、統合失調症の認知機能障害の分子メカニズムの解明における重要な成果となりました。

一方、線条体外では線条体の 2-8% にすぎない D2R に関して、 $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ を用いて、未服薬統合失調患者の前部帯状回において D2R 結合の有意な低下と陽性症状(幻覚や妄想)との負の相関を見いだしました⁴⁾。この所見は、統合失調症の前部帯状回における、D2R を発現した GABA 介在神経の機能異常と脳内 DA 神経伝達のフィードバック制御機構の異常を反映するものと

考えることができます⁵⁾(図9)。

このように脳内でフィードバック制御機構がうまく機能しなくなることは、統合失調症のストレスに対する脆弱性とも結びつく結果に対する脆弱性とも結びつく結果であり、また前部帯状回は実行機能やその機能異常は陽性症状の発現にも寄与していると推察されます。

また、統合失調症では視床の異常がしばしば指摘されており、視床においては D1R に比して D2R が相対的に多く、特に背内側核や前核で $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ の比較的高い集積が認められます。この点に着目し、我々は統合失調症における視床の下位領域の D2R について検討を

行い、背内側核と視床枕における D2R 結合の有意な低下と陽性症状尺度との負の相関を見いだしました(図10)⁶⁾。

前部帯状回とこれらの視床核は神経線維連絡を有し、統合失調症の死後脳研究では背内側核から前頭前野へ投射神経の減少も報告されており、視床核と前部帯状回における DA 神経伝達の異常は関連していることが想定されます。統合失調症の DA シナプス前機能に関しては、DA の前駆物質である $L-[^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ の取り込みを指標として DA 生成能が測定でき、我々は左尾状核における DA 生成能の亢進と視床における臨床症状との正の相関

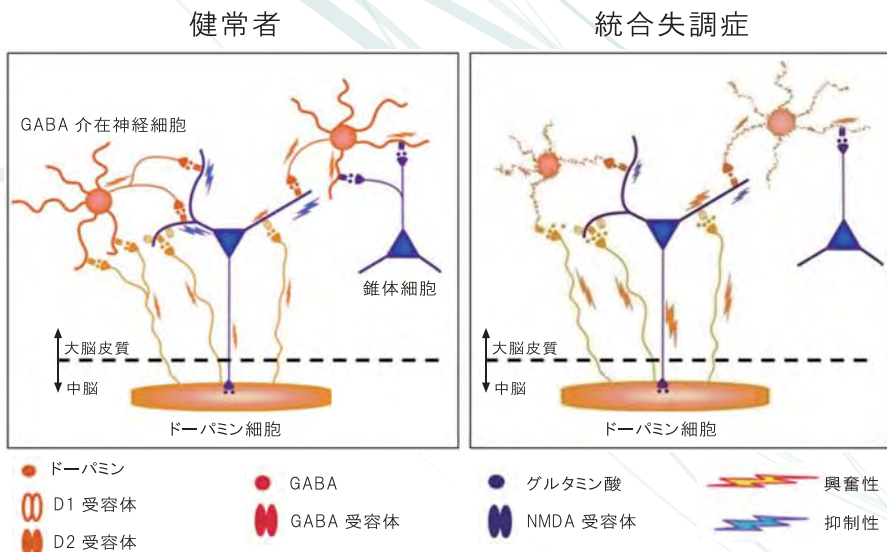


図9：健康者(左)と統合失調症(右)の前部帯状回における神経細胞間相互関係
大脳皮質のグルタミン酸作動性錐体細胞は中脳の DA 神経に興奮性の信号を送り、DA は GABA 介在神経上の D2R を介して GABA の放出を促進して、錐体細胞に抑制性の信号を送るフィードバックループを形成しています。GABA 介在神経には NMDA 受容体を介したグルタミン酸による抑制性 GABA 放出促進回路もあります。統合失調症では D2R を発現する GABA 介在神経に異常が起こり、DA 放出のフィードバックシステムがうまく機能しなくなっていると考えられます⁵⁾。

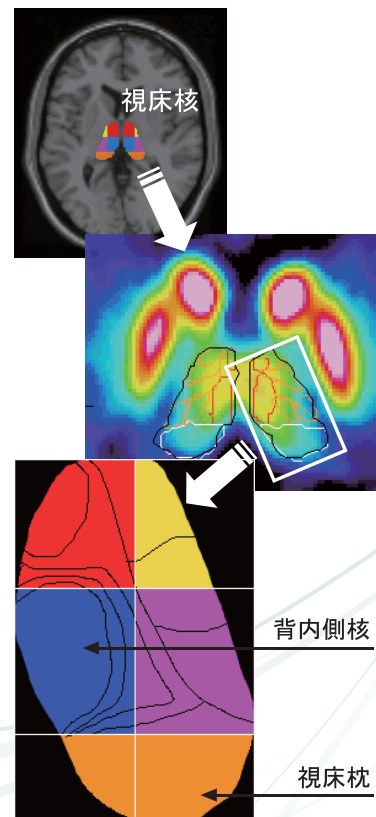
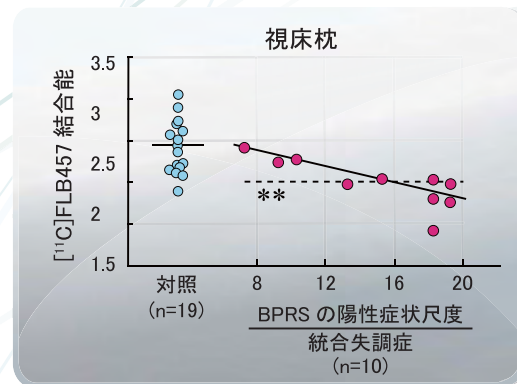
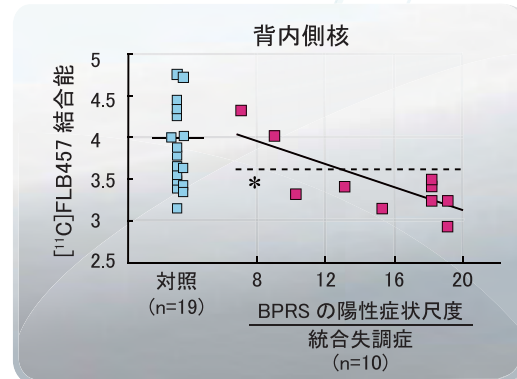


図10：統合失調患者の視床下位領域の D2R 結合と陽性症状尺度との相関
視床の $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ 集積を機械的に分割(左)し、背内側核に相当する領域(右上)と視床枕に相当する領域(右下)の D2R 結合と陽性症状尺度の相関を明らかにしました。



を認めました⁷⁾。また、シナプス前部に発現するドーパミントランスポーター (DAT) に関しては、視床における有意な増加と臨床症状との正の相関を認めました⁸⁾。統合失調症のドーパミンシナプス前機能は、視床において DA 生成能、DAT、共に症状と正の相関を示しており、これは統合失調症の視床における DA 代謝回転の亢進を示唆するものと考えられます。一方、セロトニン

トランスポーターは抗うつ薬の主要な作用点であることや、死後脳を用いた結合実験の結果などから気分障害の病態への関与が想定されています。我々は、 $[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$ を用いて未服薬および服薬中断後無服薬の大うつ病性障害患者と双極性障害患者の視床と中脳でのセロトニントランスポーター結合を調べた結果、中脳では差を認められませんが視床では患者群に

健康被験者に比較して 22% 高い結合を見いだしました⁹⁾(図11)。気分障害でセロトニントランスポーターが増加していることは、抗うつ薬がセロトニンの取り込みを阻害することで効果を発揮することを考慮すると、シナプス間隙におけるセロトニンの再取り込み亢進が示唆されます。

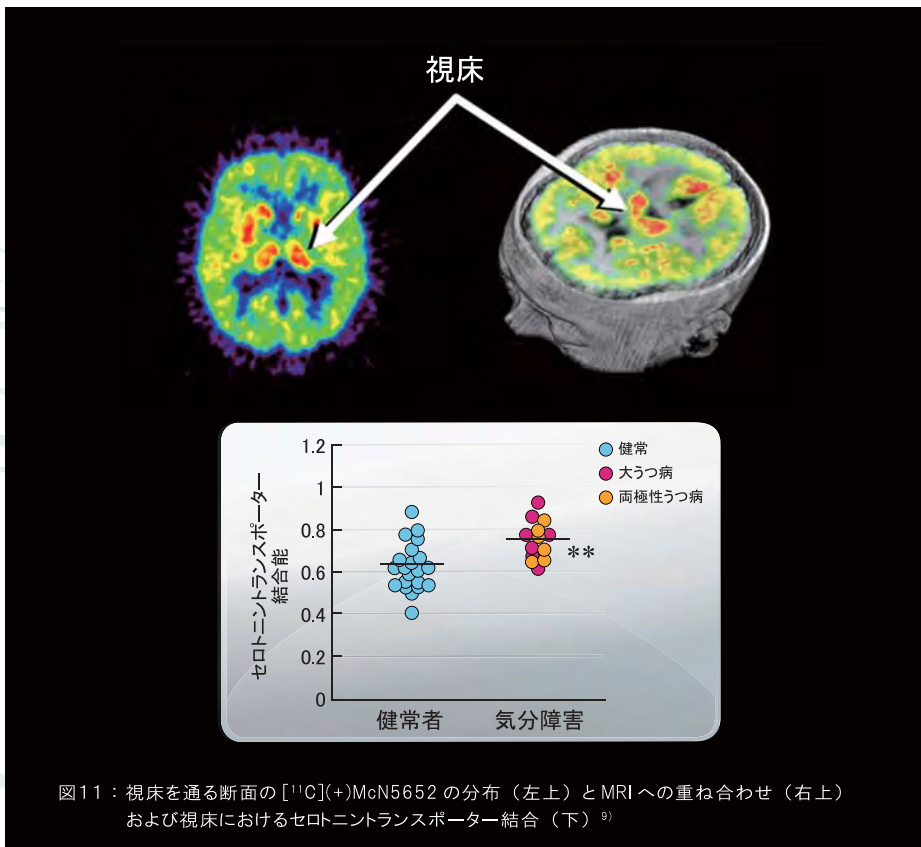


図11：視床を通る断面の $[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$ の分布（左上）とMRIへの重ね合わせ（右上）および視床におけるセロトントランスポーター結合（下）⁹⁾

マイクロドーズ臨床試験

定義	マイクロドーズ臨床試験とは、ヒトにおいて薬理作用を発現すると推定される投与量の1/100を超えない用量又は100 μg のいずれか少ない用量の被験物質を、健康な被験者に単回投与することにより行われる臨床試験をいう。
方法	<ul style="list-style-type: none"> ① ^{14}C等の放射性同位元素で標識した被験物質を被験者に投与し、例えば Accelerator Mass Spectrometry を用いて血液中の濃度を測定し、被験物質の未変化体や代謝物の薬物動態学的情報を得る ② 放射性同位元素で標識しない被験物質を被験者に投与し、高感度の液体クロマトグラフ質量分析計等により未変化体や代謝物の薬物動態学的情報を得る ③ 被験物質を ^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F等のポジトロン放出核種で標識し、Positron Emission Tomography (PET：陽電子放射断層撮影法)を用いて、被験物質の臓器・組織での分布画像を経時的に測定する

は、開発候補薬剤が薬理作用を示す予測用量の100分の1未満かつ100 μg 以下の用量で単回投与する臨床試験で、医薬品臨床開発初期段階においてその分布や薬物動態面から開発候補薬剤をスクリーニングし、絞り込むことを目的とした試験です¹⁰⁾。PETはポジトロン放出核種で標識したごく微量の開発候補薬剤を用いることにより、きわめて安全にその体内動態を測定できるだけでなく、その薬剤が標的臓器に分布しているかあるいは毒性発現

臓器にどれだけ分布するかなどを定量的に測定することができます。また、静脈投与のみではなく、標識化合物を水溶液の形あるいはカプセルに封入する形で、経口投与することも可能であり、消化管からの経時的な吸収過程を調べることもできます。このようなマイクロドーズ臨床試験は欧州医薬品庁が2003年に政策文書を、米国食品医薬品庁が2006年に探索的IND (Exploratory Investigational New Drug) ガイダンスを公表したことによって国際的な

コンセンサスとなり、我が国においては2007年6月に厚生労働省からマイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンスが公表されました(表)。

早期探索的臨床試験

早期探索的臨床試験は米国食品医薬品庁が2006年に探索的INDガイダンスを公表したことから、我が国においてもその考えを導入する必要性が指摘され、先に触れたようにマイクロドーズ臨床試験の

創薬へのPETの応用

医薬品の創製・開発において、臨床試験の成功率が低いことは製薬企業において大きな問題となっています。医薬品候補化合物は、実験動物を用いて詳細に薬の効果、安全性などを検討してようやく臨床試験を行うことができますが、臨床試験に到達した医薬品候補化合物の約90%が途中で開発の中止を余儀なくされているという事実が存在します。その主な原因の一つに、ヒトでの効果や薬物動態が非臨床試験からうまく予測できなかった

ことが挙げられます。ヒトでの効果や薬物動態の予測をより正確に行うことにより創薬の成功率を上昇させるために、これまでの評価法に加え分子イメージング技術を用いた薬物の評価が欧米のメガファーマを中心に積極的に行われており、日本においても分子イメージングの創薬への応用が期待されています。分子イメージングの創薬への応用は、候補化合物を標識しその分布や動態を追跡するマイクロドーズ臨床試験や、薬の標的分子のイメージング

から薬の効果を間接的に評価する方法などいろいろな応用がなされています。ここではマイクロドーズ臨床試験を含む早期探索的臨床試験にふれて、さらにPETを用いた非臨床試験についても紹介します。

マイクロドーズ臨床試験

臨床試験における成功率を上げるためには、ヒトにおいて好ましい体内動態特性を示す化合物を開発候補として選択することがきわめて重要です。マイクロドーズ臨床試験

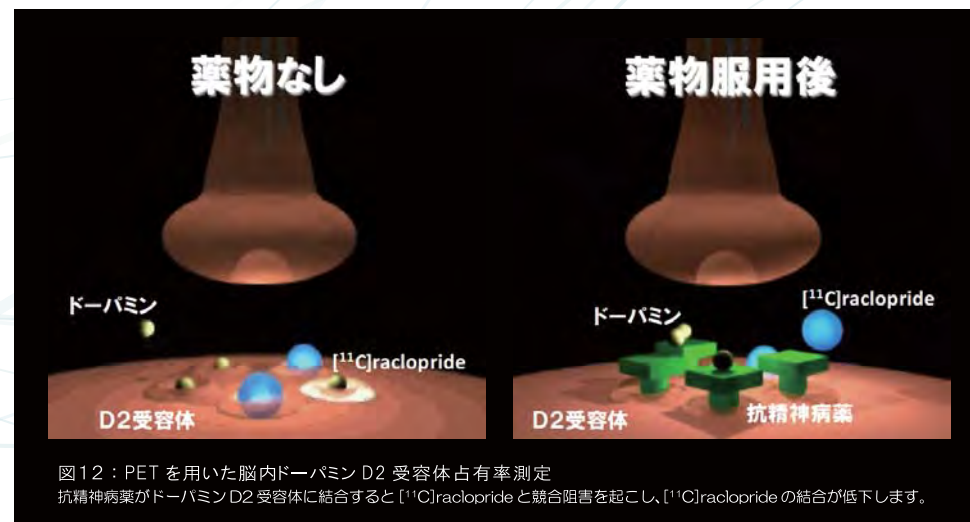


図12：PETを用いた脳内ドーパミンD2受容体占有率測定
抗精神病薬がドーパミンD2受容体に結合すると $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ と競合阻害を起し、 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ の結合が低下します。

ガイドランスが公表され、さらに、それを含む形の早期探索臨床試験の指針の草案が報告されています。早期探索臨床試験は上記のマイクロドーズ臨床試験（早期探索臨床試験Ⅰ型）、単回・準薬効用量臨床試験（早期探索臨床試験Ⅱ型）、単回／反復投与・薬効用量臨床試験（早期探索臨床試験Ⅲ型）に大別できます¹¹⁾。早期探索臨床試験全体としては米国の探索的 IND と同様な目的を持っているといえます。それは上記マイクロドーズ臨床試験が主に分布と動態に主眼をおいているのに対し、早期探索臨床試験Ⅱ型、Ⅲ型は、薬理学的臨床至適用量決定のための初期臨床試験や作用機序検討用の臨床試験を含んでいます。薬理学的臨床至適用量決定のための初期臨床試験の例として、以下に抗精神病薬の作用点である脳内 D2R の占有率の測定法を示します。

抗精神病薬の主たる作用点は、

脳内の D2R 遮断作用であることから、D2R に選択性が高い raclopride を ¹¹C で標識した [¹¹C]raclopride が脳内の D2R を可視化するのにもっとよく用いられています。抗精神病薬の脳内結合の評価は、D2R 受容体に選択的な放射

性リガンドの特異的結合部位での競合阻害の程度を放射性リガンドの結合の変化で評価する方法が用いられています（図12、13）。特異結合部位での受容体密度を反映するとされる結合能（Binding Potential: BP）を指標にして、抗精神病薬の

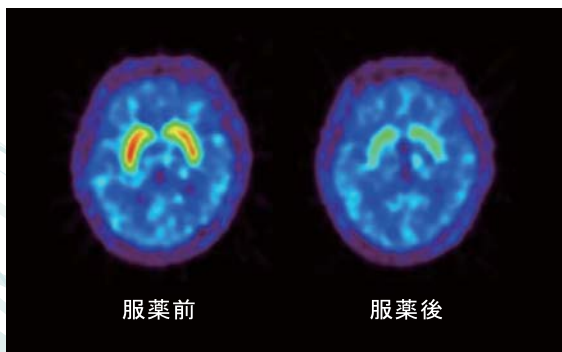


図13：服薬前後のPET画像（¹¹C]raclopride）
抗精神病薬が D2R と結合すると、¹¹C]raclopride と競合阻害を起こし ¹¹C]raclopride の結合が低下し、この低下の割合を定量することによって薬物による占有率が算出可能となります。

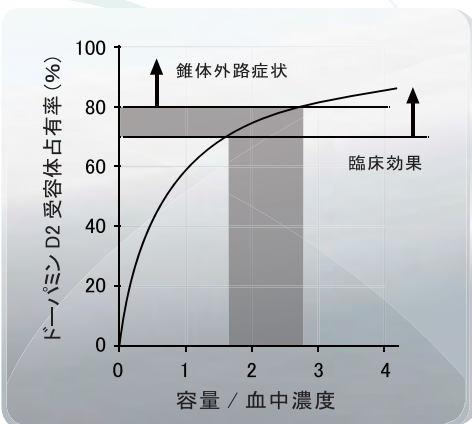


図14：抗精神病薬による D2R 受容体占有率と臨床効果および副作用の関係

抗精神病薬の用量を増すと用量依存的にドーパミン D2 受容体占有率は上昇します。抗精神病効果は占有率がおおよそ 70% を超えると認められ、占有率が 80% を超えると副作用としての錐体外路症状が出現します。

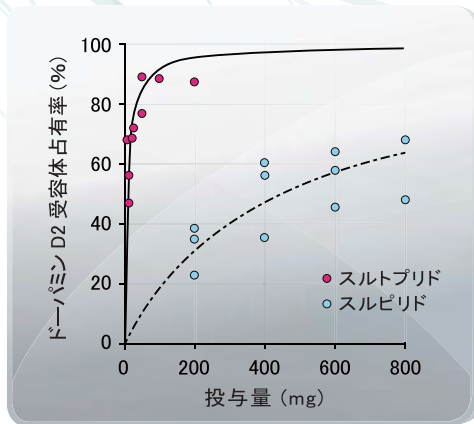


図15：スルピリドとスルプリドによるドーパミン D2 受容体占有率

認められている臨床用量が同じであるスルプリドとスルピリドの2つの抗精神病薬は、スルプリドは少量の服薬で急激に占有率が上昇するのに対しスルピリドは緩徐な上昇曲線を描き、両者の生体での力価が全く異なることを示しています。

占有率 (%) は以下の式で求めることが可能です。

$$\text{受容体占有率 (\%)} = \frac{100 \times (\text{無服薬BP} - \text{服薬BP})}{\text{無服薬BP}}$$

この手法を用いたこれまでの研究では、治療域として線条体で 70-80% の D2R 占有率が報告されており、占有率が 80% を超えると副作用である錐体外路症状が出現することが示されています（図14）¹²⁾。

初期の容量設定がうまくいかなかった例として抗精神病薬スルトリプリドが挙げられます。スルトリプリドはベンザマイド系の抗精神病薬で、

同様の構造を持つ抗精神病薬にスルピリドがあり現在の日本で認可されている臨床用量が両薬剤とも 300-1200mg / 日と同じです。ところが D2R 占有率 70-80% の至適占有率を達成するのに、スルピリドでは 1000-1700mg なのに対し、スルトリプリドでは 25-35mg で十分な D2R 占有率が得られることが明らかになり、過去の容量設定が必ずしも科学的根拠に基づいてなされたものではないことが推察されました（図15）¹³⁾。実際臨床の現場ではスルトリプリドは錐体外路症状を非常に起こしやすい薬として知られており、その一方でスルピリドは臨床用量で副作用を起こしにくい

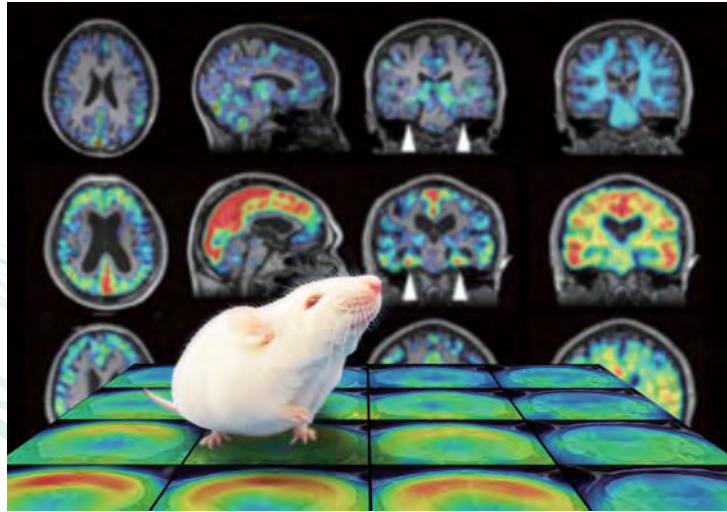
薬として知られていました。このように PET を用いることで新薬の用量設定が効率的にできるようになるだけでなく、既存の薬物の使用法も見直すことができます。また新たな標的に対する新薬で、その標的に適した PET 薬剤が存在しない場合は、新薬の周辺化合物から標識薬剤に適する特性を備えた薬剤をスクリーニングし、新たな標識リガンドを合成することで、多様な標的に対する評価系を短時間に構築することも可能で、実際にそのような経緯で開発された標識リガンドを用いた試験も始まろうとしています。

参考文献

- 1) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*. 79(6):1094-1108 (2013)
- 2) Yamada M, Uddin LQ, Takahashi H, Kimura Y, Takahata K, Kousa R, Ikoma Y, Eguchi Y, Takano H, Ito H, Higuchi M, Suhara T. Superiority illusion arises from resting-state brain networks modulated by dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(11):4363-4367 (2013)
- 3) Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*. 385(6617):634-636 (1997)
- 4) Suhara T, Okubo Y, Yasuno F, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Nakashima Y, Nakayama K, Tanada S, Suzuki K, Halldin C, Farde L. Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 59(1):25-30 (2002)
- 5) Takahashi H, Higuchi M, Suhara T. The role of extrastriatal dopamine D2 receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 59(10):919-928 (2006)
- 6) Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Takano A, Nakayama K, Halldin C, Farde L. Low dopamine D2 receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 161(6):1016-1022 (2004)
- 7) Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T. Regional dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[β-11C]DOPA PET. *Schizophr Res*. 108(1-3):78-84 (2009)
- 8) Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Yasuno F, Kato M, Okubo Y, Suhara T. Increase in thalamic binding of [¹¹C]PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. *J Psychiatr Res*. 43(15):1219-1223 (2009)
- 9) Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y, Okubo Y, Nakayama K, Nankai M, Inoue M, Yasuno F, Takano A, Maeda J, Shibuya H. Serotonin transporter binding in patients with mood disorders: a PET study with [¹¹C](+)-McN5652. *Biol Psychiatry*. 51(9):715-22 (2002)
- 10) 杉山 雄一, 馬屋原 宏, 池田 敏彦, 他. マイクロドーズ臨床試験の実施基盤・第3報 - 早期探索的臨床試験の実施に関するガイドランス(案) - 臨床評価. 34:571-594 (2007)
- 11) 杉山 雄一, 馬屋原 宏, 池田 敏彦, 他. 早期探索的臨床試験(マイクロドーズ試験を除く)実施に関する指針(草案). 臨床評価. 35:633-650 (2008)
- 12) 須原哲也. 分子イメージングによる精神科薬物療法のエビデンス. *精神神経学雑誌*. 109:869-875 (2007)
- 13) Takano A, Suhara T, Yasuno F, Suzuki K, Takahashi H, Morimoto T, Lee YJ, Kusuhara H, Sugiyama Y, Okubo Y. The antipsychotic sulpiride is overdosed—a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulpride. *Int J Neuropsychopharmacol*. 9(5):539-545 (2006)

脳分子動態チーム

樋口 真人
佐原 成彦
前田 純
季 斌
丸山 将浩
徳永 正希
小野 麻衣子
Barron Anna
下條 雅文



精神神経疾患モデル動物の生体イメージング技術を病理・生化学・行動・電気生理などの解析技術と組み合わせることにより、疾患が起こるメカニズムを解明し、診断や治療に直結する薬剤の開発を進めることを目的としています。生体イメージングとして蛍光・MRI・PET など様々な技術を駆使していますが、特に PET はモデル動物とヒトで共通の薬剤と撮影技術を使用できるメリットがあり、同じ指標で双方の病態を比較することで、ヒトの病態メカニズムの詳細を明らかにしたり、よりヒトの疾患に近いモデルを開発したりすることが可能です。

アミロイドとタウの病態仮説に基づくアルツハイマー病の研究

加齢ひいては認知症で脳に蓄積する凝集体はどのよなものか。代表的認知症であるアルツハイマー病では、 β アミロイド ($A\beta$) の凝集体である老人斑が細胞外に蓄積し、タウタンパク凝集体である神経原線維変化が神経細胞の中に蓄積します。凝集体の蓄積と神経細胞死、症状発現を結びつける病態メカニズムとして、アミロイドカスケード仮説が提唱されています(図16)¹⁾。

最新の PET 技術によりこれらの病的プロセスは、カスケードの再上流から最下流まで生体脳で評価可能になりました。アルツハイマー病の病理をモデル化したマウスで PET を行いカスケードの順番を検証することが可能で、また、ヒトとマウスの PET 所見を比較することで、PET が標的分子のどのような状態を捉えているのかを詳しく明らかにすることができます。

$A\beta$ 蓄積を画像化するために、 $A\beta$ 凝集体に結合する PET 薬剤 [^{11}C]PIBが開発されました。しかし、どのようなタイプの $A\beta$ の凝集体に結合するのかは、これまであまり注意が払われてきませんでした。

$A\beta$ の前駆体タンパクであるアミロイド前駆体タンパク (APP) のヒト遺伝子を組み込んだ APP トランスジェニックマウスは、 $A\beta$ 病態のモデル動物となり得ます。我々は、APP23 と呼ばれる APP トランスジェニックマウスを導入し、PET をはじめとする研究に用いてきました。APP23 マウスでは加齢に伴い脳内に多量の老人斑が形成されます。このマウスに PIB を投与して PET を撮ると、老人斑蓄積部位にプローブ集積が観察されますが、集積の度合いはアルツハイマー病患者よりはるかに少ないことがわかりました(図17)²⁾。この理由が老人斑を構成する $A\beta$ の種類の違いによる

のではないかと考え、オートラジオグラフィと免疫染色をヒトと各種モデルマウスで比較して、PIB 結合のもととなる $A\beta$ サブタイプの同定を試みました。その結果、N 末端が切断されピログルタミン化された、 $A\beta$ N3pE というサブタイプによる凝集体に PIB は強く結合し、これがヒトでは多量に蓄積するがモデルマウスでは少量のみ蓄積することがわかりました(図17)²⁾。このサブタイプは強い凝集性と神経毒性を持つ、いわばたちの悪い $A\beta$ で、新たな治療標的となりうる分子種です。これを標的にした新規治療を、PIB で特異的に評価できると予想されます。

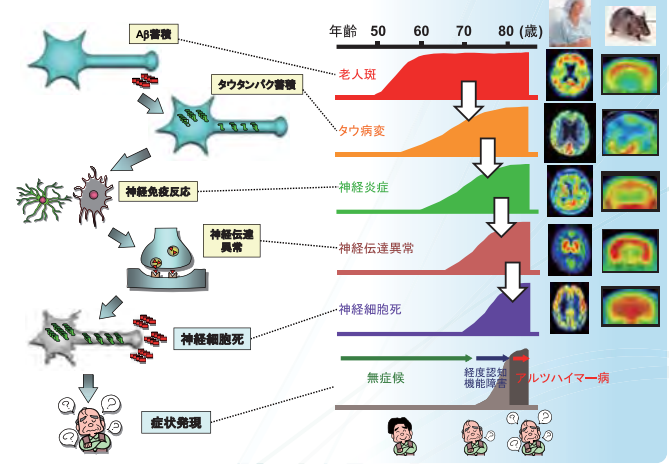
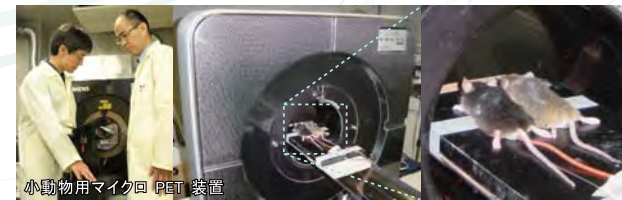
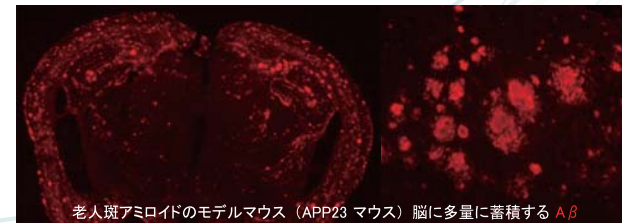


図16: 認知症病態のアミロイドカスケード仮説
 $A\beta$ 蓄積が引き金となり、タウタンパク蓄積、神経免疫反応、神経伝達異常などの病的プロセスが連鎖的に引き起こされ、神経細胞死ひいては症状発現に至ると考えられています。



一方、タウの凝集体に結合する PET 薬剤 PBB3 が、放医研で新たに開発され、ヒトでは PIB と異なり、アルツハイマー病患者の海馬に強く結合することがわかりました(図18)³⁾。海馬ではタウが豊富に蓄積しますが $A\beta$ 蓄積はわずかなので、この所見は PBB3 がタウに選択的に結合することを意味しています。また、患者の海馬では顕著な萎縮が見られるので、タウが蓄積する場所が脳が萎縮するといえます。タウのヒト遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスは、タウ病態のモデル動物となり得ます。

我々は、PS19 というタウトランスジェニックマウスを導入して研究に用いています⁴⁾。PS19 マウスは APP23 マウスと異なり、海馬などが顕著に萎縮します(図18)。これはタウの神経毒性を反映する所見です。この PS19 マウスに PBB3 を投与して PET を撮ると、脳の一部にプローブ集積が認められます(図18)³⁾。スキャン後に脳を摘出して調べると、この部位でプローブはタウ病変に結合している

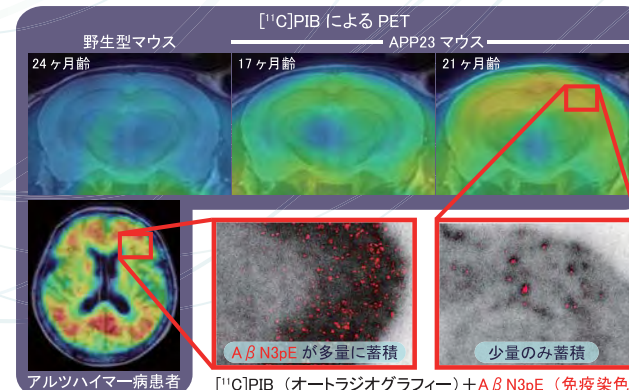


図17: 老人斑 PET が検出する $A\beta$ サブタイプの同定

認知症患者脳に蓄積している $A\beta$ (赤) とタウタンパク (緑)

精神神経疾患におけるグリア細胞の役割解明

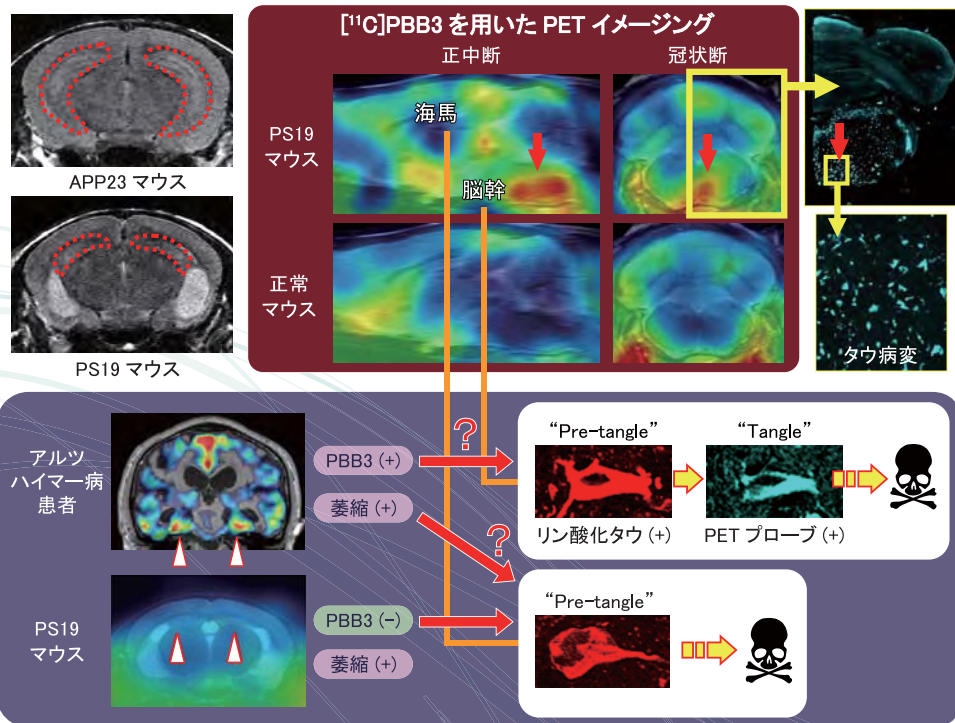


図18：アルツハイマー病モデルマウス

PS19 マウスでは海馬や脳幹にリン酸化タウが蓄積します。PS19 マウスの脳幹ではPBB3 陽性の "tangle" が蓄積した後に、神経死が徐々に進行します。アルツハイマー病患者脳では "pre-tangle" と "tangle" のどちらが強い毒性を発揮するのか、現時点では不明で、新たなモデルを用いた解析が必要とされています。

ことがわかります。ところがプローブ集積が起こる脳部位は脳幹で、萎縮が顕著な海馬ではプローブはほとんど集積しません³⁾。この理由として、脳幹では異常にリン酸化されたタウが "pre-tangle" という未熟な凝集体を経て、プローブが結合する高密度の凝集体 "tangle" を形成し、徐々に神経細胞死が起こりますが、海馬では未熟な "pre-tangle" が蓄積した段階で速やかな神経細胞死が起こると考えられます。アルツハイマー病患者の海馬ではPBB3 陽性のタウ凝集体が溜まって萎縮が起こりますが、PS19 マウスの海馬ではPBB3 陰性の段階でタウ凝集体蓄積

が萎縮を起こすこととなります。ヒトでは pre-tangle と tangle のどちらが強い神経毒性を発揮するのかは現時点で明らかでないですが、今後海馬に tangle を形成して萎縮が起こるような新たなモデルマウスを導入して調べられると考えています。タウ病態に関しては、近年タウがプリオンのように脳内を伝染するという考え方が注目を集めています⁵⁾。タウが蓄積した神経細胞から、病的なコンフォメーションを有するタウが細胞外を伝って健康な神経細胞に侵入し、健康なタウを病的なコンフォメーションのタウに変えてしまうという概念です。アルツハイマー病

では、こうしたタウの伝染・伝播をAβ蓄積が促進するかもしれません。また、タウに対する抗体や、抗体で活性化されたマイクログリアにより、細胞外を拡散するタウを捕捉して伝播を止められる可能性があり、アルツハイマー病以外のタウ疾患でも、同様の病態メカニズムや治療メカニズムは成立するかもしれません。

こうした病態メカニズムと治療メカニズムを検証する上で、モデルマウスを用いた基礎研究は不可欠で、イメージングバイオマーカーを共通の指標として、マウスからヒトへの検証が可能になると見込めます。

脳内には神経細胞のみならず、マイクログリアやアストロサイトなど様々なグリア細胞が存在し、相互にコミュニケーションを行いながら恒常性を保っています。Aβやタウの凝集体が溜まると、神経免疫担当細胞であるマイクログリアが集まってきます。こうしたマイクログリアはトランスロケータータンパク (TSPO) という分子を発現しています。TSPO は、ミトコンドリア外膜上の permeability transition pore (PTP) を構成する分子の一つで中枢のマイクログリアや末梢のマクロファージでも活性化に伴い増加する

ことが知られていますが、脳内ではその他アストロサイトなどでも発現上昇を認めることがあります。TSPO に結合する標識体として古くから用いられているやタウの凝集体が溜まると、神経免疫担当細胞であるマイクログリアが集まってきます。こうしたマイクログリアはトランスロケータータンパク (TSPO) という分子を発現しています。TSPO は、ミトコンドリア外膜上の permeability transition pore (PTP) を構成する分子の一つで中枢のマイクログリアや末梢のマクロ

た (図19)⁶⁾⁷⁾。TSPO の発現増加が各種神経病態においてどのような意味を有するのかを調べるために、我々は免疫染色によるTSPO 発現細胞の解析を実施しました。神経細胞死を伴う脳組織の不可逆的損傷の急性期には、TSPO 陽性マイクログリアとTSPO 陰性アストロサイトが出現し、亜急性期以降に組織修復や瘢痕による置換が進行するにつれてTSPO 陰性マイクログリアやTSPO 陽性アストロサイトが増加することが分かりました⁸⁾⁹⁾。また、神経細胞死を伴わない慢性的な組織病態においても、

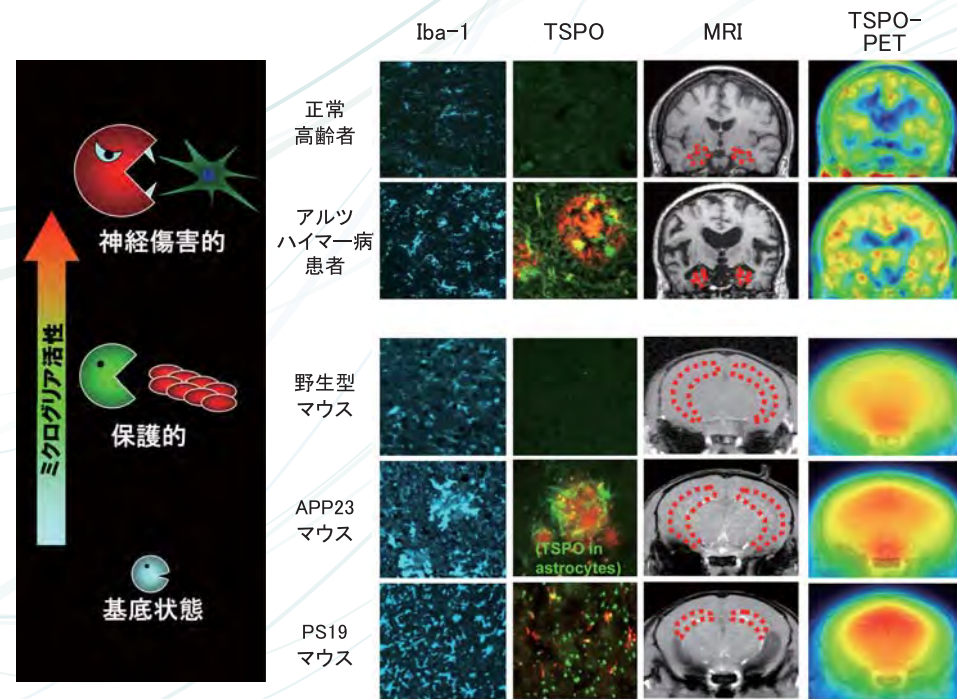


図19：認知症病態におけるTSPO 陽性マイクログリアの画像化とその意義

マイクログリアは毒性因子を除去する保護的な状態と、神経細胞を傷害する攻撃的な状態の2段階で活性化すると考えられ、TSPO は主に攻撃的なマイクログリアで増加します。アルツハイマー病患者やPS19 マウスの脳では、TSPO 陽性マイクログリアが増加して、神経細胞死に加担すると考えられます。これらの病態ではPET 画像でもTSPO 増加が明らかです。APP23 マウスではマイクログリアは増加しますが、TSPO はむしろアストロサイトに増加し、神経細胞死も軽微です。Iba-1：マイクログリアマーカー



TSPO 陰性ミクログリアと TSPO 陽性アストロサイトが目立って認められました^{9,10}。従って、TSPO 陽性ミクログリアと TSPO 陰性アストロサイトは神経傷害に担い、TSPO 陰性ミクログリアと TSPO 陽性アストロサイトは神経保護を促進すると推測されます。

アルツハイマー病アミロイド形成のモデルである APP23 というアミロイド前駆体タンパク (APP) トランスジェニックマウスでは、老人斑周囲に TSPO 陰性ミクログリアと TSPO 陽性アストロサイトが集積します^{9,10}。この所見は老人斑蓄積に伴って、神経細胞死を伴わない緩やかな神経傷害が生じ、これに対する反応としてアミロイドを除去し神経を保護するグリアが増加することを意味すると考えられ、APP23 をはじめとする APP トランスジェニックマウスでは

目立った神経細胞死が起こらないことと合致しています (図19)。

一方、神経原線維変化のモデルである PS19 というタウトランスジェニックマウスでは、生後9ヶ月頃より海馬付近で顕著な神経細胞死が起こりますが、これよりも前の生後3~6ヶ月ですでに TSPO 陽性ミクログリアと TSPO 陰性アストロサイトの増加を認めました (図20)^{4,10}。これはタウ病態初期から細胞傷害性グリアが活性化することを示唆しています。免疫抑制剤 FK-506 によりこのマウスの神経免疫反応を抑えると、タウ蓄積や神経細胞死が減弱することから⁴、TSPO 陽性ミクログリアと TSPO 陰性アストロサイトはタウ病態を加速すると推察されます (図21)。

TSPO は悪玉ミクログリアのマーカーと考えられますが、TSPO 自体がミクログリアの神経傷害性を

促進するのか、あるいはブレーキをかけようとしているのかは今のところ分かりません。TSPO は PTP を介したコレステロールのミトコンドリア流入を制御し、ミクログリアの神経ステロイド産生に関与と言われています。しかしながら、TSPO はこれ以外にも多彩な役割を担うと推測されています。TSPO リガンドである Ro5-4864 を APP・タウ・プレセリン1 のトリプル mutant マウスに投与すると、脳内 Aβ 蓄積が抑制されるのみならず、行動解析で検出される認知機能異常も軽減されます¹¹。このメカニズムを Aβ 凝集体蓄積のない状態ですら明らかにするために、我々は野生型ラットに Ro5-4864 を投与したところ、脳内 Aβ 量が減少し、その際にミクログリアおよびアストロサイトの活性化と、スカベンジャー受容体の増加が認め

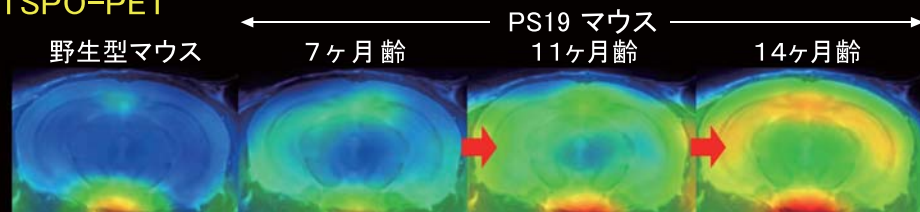
られました¹²。さらに、この効果はステロイド産生に必ずしも依存しないことが分かり、TSPO の多様な機能を反映すると推察されました。将来的に TSPO リガンドによりアルツハイマー病態の治療制御が

実現し、その開発と作用の検証において TSPO の PET イメージングが有用性を発揮すると見込まれます。

一方、精神疾患においても、TSPO は神経ステロイドの産生を介して神経伝達を変化させ、不安や

うつなどの精神症状を増減させると考えられています。これを検証するために、PET を利用して TSPO に結合する薬剤を開発し、正常動物や疾患モデル動物に投与して解析を行なっています。

TSPO-PET



神経細胞内 Aβ 蓄積モデル (APP_{E693Δ})

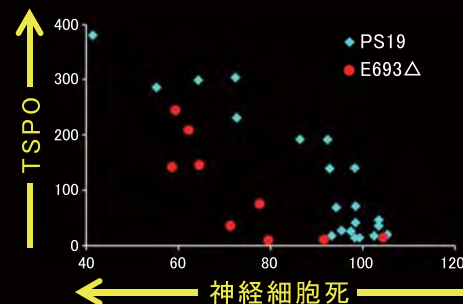
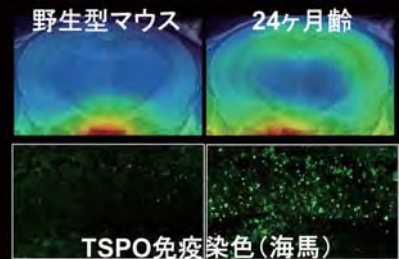


図20：タウと Aβ の神経毒性と、TSPO 陽性ミクログリアの活性化

PS19 マウス海馬では、生後9~12ヶ月で神経死が顕著になりますが、それ以前の時点で TSPO 陽性ミクログリアが PET により検出されます。神経細胞内に Aβ オリゴマーが蓄積する APP_{E693Δ} マウスの海馬でも、TSPO 陽性ミクログリアの増加と神経死が認められますが、PS19 マウスと異なり神経死に続発する形で TSPO 陽性ミクログリアが増加します。

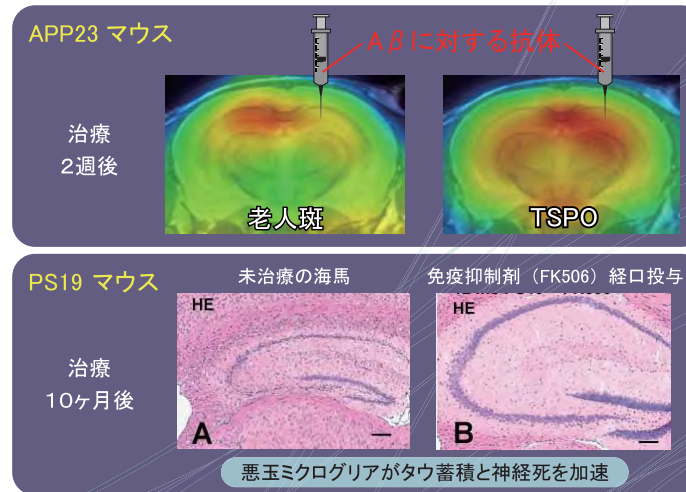


図21：認知症のワクチン療法における TSPO 陽性ミクログリア活性化の可能性

(上段) アミロイドワクチンとして Aβ 抗体を APP23 マウスの片側海馬に注入すると、老人斑は除去されますが TSPO 陽性ミクログリアも増加することが、老人斑と TSPO の PET により示されました。(中段) PS19 マウスに免疫抑制剤を投与すると、TSPO 陽性の悪玉ミクログリアが抑制され、タウ蓄積と神経死も抑えられます。従って悪玉ミクログリアがタウ蓄積と神経死を加速することが分かります。(下段) 上段・中段の結果から、アミロイドワクチンは Aβ を除去する保護的なミクログリアを活性化しますが、同時に悪玉ミクログリアも誘導しうるため、悪玉ミクログリアによりタウ蓄積や神経死が加速される恐れもあります。

神経疾患モデルマウスを用いた表現形と神経伝達に関する研究

ドーパミン・セロトニンなどのモノアミンや、グルタミン酸を介する神経伝達の変調がうつ病や統合失調症を引き起こすという考えが病態仮説として支持されています。モノアミンおよびグルタミン酸神経伝達の変調が

いかなる分子の異常によって起こるのかを調べる目的で、ドーパミン D2 受容体 (D2R) のアゴニストを標識した [¹¹C]メチル-N-プロピル-アポモルフィン ([¹¹C]MNP) を用いて、メタンフェタミンという覚せい剤による脳内のドーパミンの

放出をグルタミン酸神経系がどのように制御しているか検討しました。その結果グルタミン酸神経伝達系のうち代謝型グルタミン酸受容体5型 (mGluR5) の働きを MPEP という薬剤で予めブロックすることにより、メタンフェタミンによる

ドーパミン放出が完全に抑えられることを確認しました(図22)¹³⁾。

mGluR5を予めブロックすることによってドーパミン神経の過剰な興奮が押さえられたことから、mGluR5阻害薬が統合失調症の治療に有効である可能性が示されました。

一方、遺伝子改変マウスの精神神経疾患モデルとしての妥当性は、複数の行動および神経化学的評価を行いマウスの表現型を明らかにすることにより判断されています。この評価系によって攻撃行動の亢進および不安行動の欠如などの特徴的な行動パターンを示したカルシウム-カルモジュリン依存性プロテイン

キナーゼ II α (CaMKII α)ヘテロ欠損マウス(hKO)は、統合失調症や躁病などのモデルになるのではないかと考えられています。そこで、我々はこのCaMKII α hKOマウスの神経伝達物質受容体および神経伝達物質トランスポーター密度を、オートラジオグラフィ法により定量しました。その結果、海馬において様々な受容体密度が変化しており、セロトニン(5-HT)_{1A}受容体密度に関しては脳全体にわたり大きく変動していました¹⁴⁾。特にCaMKII α hKOマウスの海馬における5-HT_{1A}受容体密度は野生型マウスの1/3まで著明に低下しており、

逆に前頭皮質では20%増加していました。これらのことから、CaMKII α 酵素活性の低下は5-HT_{1A}受容体発現量と密接な関係があり、不安行動の欠如や攻撃行動の亢進に参与しているものと推察されました。

さらに、このCaMKII α hKOマウスの5-HT_{1A}受容体について小動物PETを用いて解析を行いました。まず初めに5-HT_{1A}リガンド[¹¹C]WAY100635で評価したところ、*in vitro*の結合パターンとほぼ同じ結果を得ました。一方別の5-HT_{1A}リガンド[¹⁸F]MPPFを用いて同様の実験を行ったところ、

野生型マウスとの海馬の結合能の差がほとんど見られず、一方で前頭皮質の結合能は著明に増加していました。この原因については、[¹⁸F]MPPFと[¹¹C]WAY100635

の*in vivo*結合特性の違いが考えられます。*in vivo*受容体結合法の特有の現象として、リガンド結合は内在性神経伝達物質遊離の増減により変化を受けることが知られています。

[¹⁸F]MPPFは内在性の5-HTの遊離増加により受容体結合能が減少するのに対し、[¹¹C]WAY100635は内在性5-HTの影響を受けにくいことが知られています¹⁵⁾。従って、CaMKII α hKOマウスでは5-HT遊離が慢性的に低下しており、これが[¹⁸F]MPPFの*in vivo*結合増加の原因になっているのではないかと考えられます。この推察はCaMKII α hKOマウスでは抗うつ薬による5-HT神経の自己抑制が起きにくいという報告とも矛盾がありません。こうした*in vitro*および*in vivo*のイメージング解析を通じて、行動表現型の神経化学的基盤を解明する手がかりが得られます。

アゴニスト型放射性薬剤を用いたドーパミン放出量計測の原理

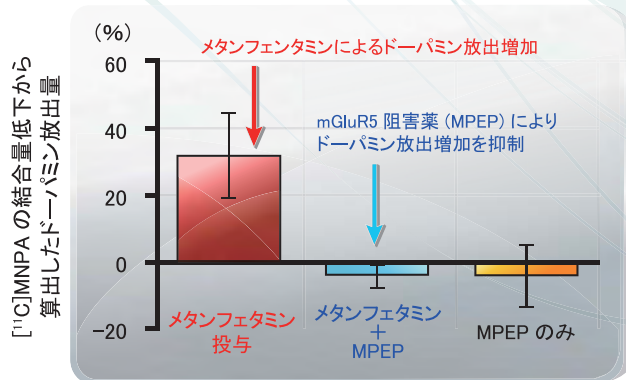
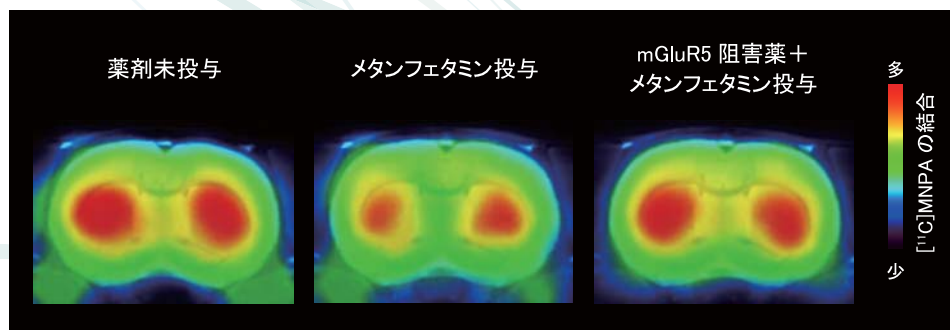
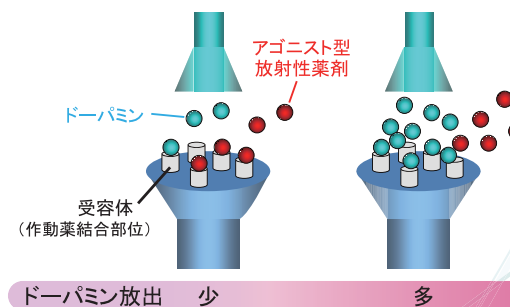


図22：ラット線条体 D2R の PET 画像を利用したドーパミン放出量の計測
メタンフェタミン投与でシナプスのドーパミン濃度が増加すると、受容体結合の競合により PET プローブ結合は減少します。このようなメタンフェタミンの効果は、ほぼ同時に mGluR5 阻害薬である MPEP を投与することで打ち消されます。

参考文献

- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580):353-356 (2002)
- Maeda J, Ji B, Irie T, Tomiyama T, Maruyama M, Okauchi T, Staufenberg M, Iwata N, Ono M, Saido TC, Suzuki K, Mori H, Higuchi M, Suhara T. Longitudinal, quantitative assessment of amyloid, neuroinflammation, and anti-amyloid treatment in a living mouse model of Alzheimer's disease enabled by positron emission tomography. *J Neurosci*, 27(41):10957-10968 (2007)
- Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*, 79(6):1094-1108 (2013)
- Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, Huang SM, Iwata N, Saido TC, Maeda J, Suhara T, Trojanowski JQ, Lee VM. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron*, 53(3):337-351 (2007)
- Lee SJ, Desplats P, Sigurdson C, Tsigelny I, Masliah E. Cell-to-cell transmission of non-prion protein aggregates. *Nat Rev Neurol*, 6(12):702-706 (2010)
- Yasuno F, Ota M, Kosaka J, Ito H, Higuchi M, Doronbekov TK, Nozaki S, Fujimura Y, Koeda M, Asada T, Suhara T. Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia converters measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106. *Biol Psychiatry*, 64(10):835-841 (2008)
- Yasuno F, Kosaka J, Ota M, Higuchi M, Ito H, Fujimura Y, Nozaki S, Takahashi S, Mizukami K, Asada T, Suhara T. Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia converters measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106. *Psychiatry Res*, 203(1):67-74 (2012)
- Maeda J, Higuchi M, Inaji M, Ji B, Haneda E, Okauchi T, Zhang MR, Suzuki K, Suhara T. Phase-dependent roles of reactive microglia and astrocytes in nervous system injury as delineated by imaging of peripheral benzodiazepine receptor. *Brain Res*, 1157:100-111 (2007)
- Ji B, Maeda J, Sawada M, Okauchi T, Inaji M, Zhang MR, Suzuki K, Ando K, Staufenberg M, Trojanowski JQ, Lee VM, Higuchi M, Suhara T. Imaging of peripheral benzodiazepine receptor expression as biomarkers of detrimental versus beneficial glial responses in mouse models of Alzheimer's and other CNS pathologies. *J Neurosci*, 28(47):12255-12267 (2008)
- Maeda J, Zhang MR, Okauchi T, Ji B, Ono M, Hattori S, Kumata K, Iwata N, Saido TC, Trojanowski JQ, Lee VM, Staufenberg M, Tomiyama T, Mori H, Fukumura T, Suhara T, Higuchi M. In vivo positron emission tomographic imaging of glial responses to amyloid-beta and tau pathologies in mouse models of Alzheimer's disease and related disorders. *J Neurosci*, 31(12):4720-4730 (2011)
- Barron AM, Garcia-Segura LM, Caruso D, Jayaraman A, Lee JW, Melcangi RC, Pike CJ. Ligand for translocator protein reverses pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 33(20):8891-8897 (2013)
- Barron AM, Jayaraman A, Lee JW, Hojo Y, Higuchi M, Pike C, Kawato S. Ligand for translocator protein increases hippocampal expression of glial β -amyloid scavenger receptors and reduces β -amyloid in male mice and rats. *Alzheimers Demen*, 9(4):P703 (2013)
- Tokunaga M, Seneca N, Shin RM, Maeda J, Obayashi S, Okauchi T, Nagai Y, Zhang MR, Nakao R, Ito H, Innis RB, Hallidin C, Suzuki K, Higuchi M, Suhara T. Neuroimaging and physiological evidence for involvement of glutamatergic transmission in regulation of the striatal dopaminergic system. *J Neurosci*, 29(6):1887-1896 (2009)
- Yamasaki N, Maekawa M, Kobayashi K, Kajii Y, Maeda J, Soma M, Takao K, Tanda K, Ohira K, Toyama K, Kanzaki K, Fukunaga K, Sudo Y, Ichinose H, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N, Suzuki K, Higuchi M, Suhara T, Yuasa S, Miyakawa T. Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol Brain*, 1:6 (2008)
- Maeda J, Suhara T, Ogawa M, Okauchi T, Kawabe K, Zhang MR, Semba J, Suzuki K. In vivo binding properties of [carbonyl-¹¹C]WAY-100635: effect of endogenous serotonin. *Synapse*, 40(2):122-129 (2001)

神経情報チーム

南本 敬史
大西 新
永井 裕司
堀 由紀子
菊池 瑛理佳



不安や恐怖などの感情が正しく抑制され、やる気みなぎることは、私たちの豊かな精神生活の基本です。感情や意欲など、情動のコントロール機能に不全が生じると精神・神経疾患にみられるさまざまな症候を引き起します。ボジトロン CT (PET) など分子イメージング手法を中心に、霊長類モデル動物の情動に関わる脳情報を解析することで、複雑な脳神経ネットワーク内で情動がコントロールされる仕組みを明らかにし、精神・神経疾患の病態解明や診断・治療法の開発につなげます。

意欲・感情の制御メカニズムとその障害に関する研究

サルを用いたシステム神経科学研究は、行動から推定される特定の認知処理過程と対応する脳部位や神経活動を明らかにすることで、ヒトの脳機能局在から脳内計算機構まで数多くの知見をもたらしてきました。このような正常な行動と処理過程、脳機能との関係性の理解をベースに、精神疾患における症候を生みだす「脳システム障害」についても、システムの理解の延長が

可能ではないか? このような視点で我々はうつ病の中核となる症候である意欲低下をターゲットとし、正常の脳システムが行なう意欲制御の理解と、その障害によって生じると考えられる意欲低下の仕組みの理解について研究を進めています。意欲制御に関して、ある行動を実行する／しないを決めるのは、その行動がもたらす結果がどの程度望ましいか、という価値の予測に基づいていると考えられています。喉が渇いたサルに、報酬のジュースを得るためにコンピュータ画面の指示刺激に従って握っていたレバーを放すという単純な行動を要求すると、サルの拒否行動が報酬の量など

を用いた数式によって記述できることを我々は示し¹⁾²⁾、その数式の生理学的妥当性を示してきました³⁾。この理解を意欲低下に展開するため、ヒト成人で意欲低下を生じることが知られている甲状腺機能低下症に着目し、抗甲状腺薬を定期的にサルに投与することで甲状腺機能低下モデルサルを作成しました。甲状腺機能低下 (Hypothyroidism: HT) 状態において、行動課題を行なわせること、拒否率がコントロール状態に比べ有意に減少しました。ここで拒否率はコントロールでは報酬価値と反比例の関係にありましたが、HT 状態では報酬価値に依存しない、一定の割合で拒否率の上昇がみられ

ました。また、HT 状態での脳脊髄液サンプルを解析したところ、脳内のドーパミンとセロトニンのレベルが低下していることがわかりました。HT 状態においてセロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) を投与すると、報酬価値に依存しない拒否率の上昇が正常状態に回復しました⁴⁾。一方、ドーパミンの前駆体である L-DOPA を投与すると、報酬価値に依存的な拒否率が選択的に回復し

ました。これらの結果は、HT 状態において脳内のドーパミン、セロトニンの低下がそれぞれ報酬価値に依存、または依存しない意欲低下を引き起こすことを示唆します(図23)。今後、このようなドーパミン/セロトニンの脳内レベル減少が意欲制御を変化させる仕組みについて、どの脳部位/ネットワークが関与しているかの特定が急務です。現在のところ、HT 状態とコントロール状態のドーパミン D2 受容体について

PET を用いて定量比較し、前部帯状皮質の一部において選択的に D2 受容体の結合能が増加していることを突き止めています。この脳部位における D2 受容体を介したドーパミン伝達が意欲制御の鍵を握っているものと考えられ、現在解析を急いでいます。また意欲制御の障害が実際のうつ病の患者においても同様に生じているかを検証するために行動課題の検討を進め、意欲障害の診断や治療法の開発につなげます。

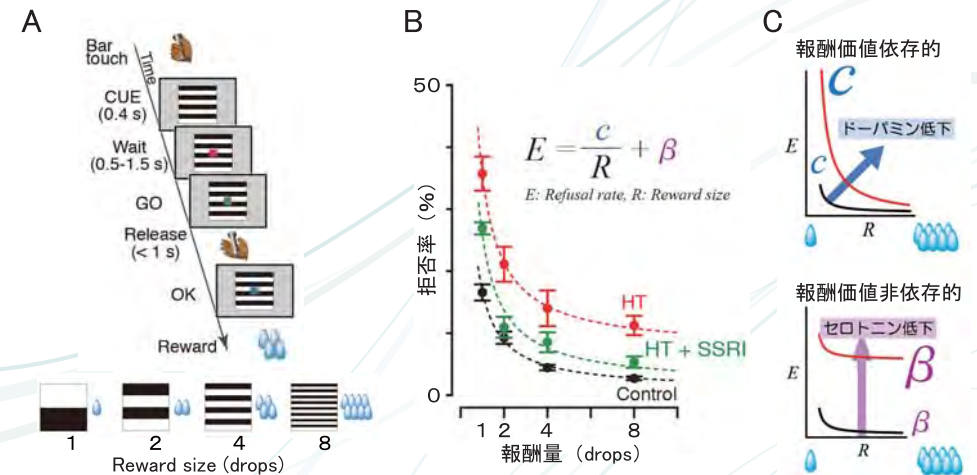


図23：甲状腺機能低下状態とSSRI投与に伴う報酬価値非依存的な拒否率の変動 (A) 報酬量課題。視覚刺激に従って握っている金属バーを放すことが要求されます。(B) 健常コントロール(黒)、甲状腺機能低下状態 (HT, 赤) および SSRI 投与時 (HT+SSRI, 緑) の拒否率と報酬量との関係。(C) 報酬量依存的・非依存的な意欲低下とドーパミン、セロトニンの関係。

精神・神経疾患モデル動物の作出と疾患バイオマーカーの探索

霊長類を中心とした脳機能発達障害のモデル動物を作出し、ヒトの発達障害にみられる症候に類似した振る舞いなどをもとに、モデル評価法を開発しています。また、霊長類モデル動物から得られた知見から、新しい疾患バイオマーカーの探索をめざしています。さらにヒトの精神・神経疾患にみられる PET イメージングを用いた

バイオマーカーを霊長類モデル動物に適用して、症候が出現する機序の理解につなげます。パーキンソン症候モデル霊長類における症候出現メカニズムと PET バイオマーカー パーキンソン病 (PD) は振戦など運動症状が特徴的な神経変性疾患ですが、認知機能障害や抑うつ、アパシーなど非運動症状も認められ

ることがあります。これら様々な症候の背景には、PD の特徴的な病理である黒質線条体ドーパミン神経の変性・脱落が関与していると考えられています。PD モデルサルの症候発現に至る過程において、運動機能の評価として運動量を測定し、ドーパミン神経の脱落の程度の指標であるドーパミントランスポーター (DAT) 密度の PET 測定を



行動課題制御および脳活動記録システム

経時的に実施した結果、運動量の減少が特に外側被殻の DAT 密度と有意に相関していることを見出しました(図 24) 9)。外側被殻は一次運動野の特に上肢の部分に対応した機能をもつ領域からの投射を受けていることから、特定の機能障害の発現にその機能を担う線条体の特定領域におけるドーパミン神経脱落が深く関与することを示唆します。この報告で用いた手法は運動量を他の行動指標(運動・非運動を問わず PD の症状を反映する指標)に置き換えて定量的に測定することで、様々な PD の症候の原因となる脳部位や神経ネットワークを特定することができるため、診断イメージングマーカーの開発や治療ターゲットの特定などへの応用が期待されます。さらに、遺伝子改変技術が利用可能な小型霊長類

(マーモセット)におけるパーキンソン病モデルの PET イメージングでも、運動症候の程度と相関した DAT 密度低下が確認できたことから 9)、遺伝的改変疾患モデル霊長類を用いた病態解析にも展開が期待できます。

統合失調症モデル霊長類作出と評価法の確立

統合失調症は思考や行動、感情を 1 つの目的に沿ってまとめていく能力(統合する能力)が長期間にわたって低下し、幻覚・妄想、ひどくまとまりのない行動などが見られる精神疾患であり、人口の 1% が発症するとされています。統合失調症の病因リスクの一つと考えられている胎児期の母体の感染症(Maternal immune activation: MIA)をモデル化した、MIA モデルラットが確立され、病態研究が進められてきています。

我々の研究グループは MIA モデル動物において海馬シナプス機能に障害が起こっていることを明らかにしました 7)。さらに、このモデル動物における [11C]FLB-457 を用いた PET 解析により、前部帯状皮質におけるドーパミン D2 受容体機能異常という、統合失調症患者での報告と一致した脳病理があることを明らかにしました 9)。また、統合失調症は認知機能を担う大脳皮質が深く関与していると考えられるため、ヒトと同様に大脳皮質が高度に分化した動物種を対象とした研究が重要です。我々は小型霊長類であるコモンマーモセットを用いた MIA 霊長類モデル作出に成功しました 9)。このモデル動物が呈する認知機能障害と PET イメージングによる前頭葉の機能障害の対応づけを通じ、統合失調症の病態研究における新展開が期待できます。

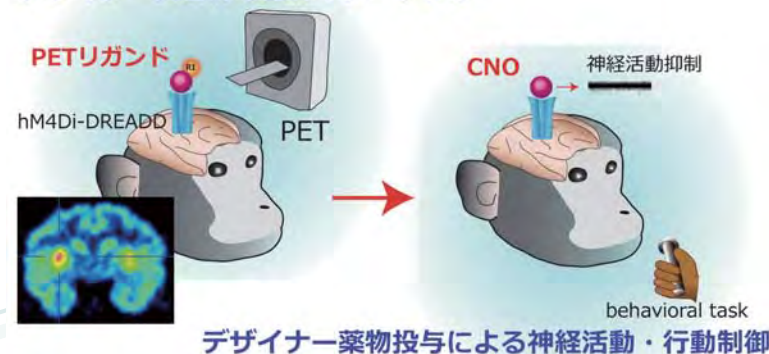
脳内遺伝子発現イメージングと神経活動制御法の応用

私たちの豊かな思考は 1 千億を超える神経細胞が複雑に絡み合った脳神経ネットワークによって支えられています。その思考を生み出す仕組みの理解や精神・神経疾患の病態を探究するためには、複雑な神経ネットワークの中から特定の神経回路をターゲットにし、その状態と機能を照らし合わせる必要があります。実際ヒトの

高次元思考の動物モデルとなりうるニホンサルなどを用いた霊長類研究において、近年のウイルスベクター法の発展により特定神経路の介入・解析が可能となってきました。霊長類を対象にウイルスベクター法を広く用いる場合、導入遺伝子の発現を生体で可視化する方法の確立が急務でした。我々は、神経活動制御法の一つで

ある化学遺伝学的手法(DREADD)に着目し、生きたサルの脳内で人工受容体が発現している状態を PET で可視化することに成功しました 10)。この人工受容体を介し、サルの脳神経細胞や神経回路を薬物で一過性に制御することが可能であるため、今後、病態モデルや治療法の開発に幅広い応用が期待されます。

デザイナー受容体の生体イメージング



デザイナー薬物投与による神経活動・行動制御

参考文献

- 1) Minamimoto T., La Camera G., Richmond B.J., Measuring and modeling the interaction among reward size, delay to reward, and satiation level on motivation in monkeys. *J Neurophysiol.* 101(1):437-447 (2009)
- 2) Minamimoto T., Hori Y., Richmond B.J., Is working more costly than waiting in monkeys? *PLoS One.* 7(11):e48434 (2012)
- 3) Minamimoto T., Yamada H., Hori Y., Suhara T., Hydration level is an internal variable for computing motivation to obtain water rewards in monkeys. *Exp Brain Res.* 218(4):609-618 (2012)
- 4) Hori Y., Nagai Y., Oh-Nishi A., Suhara T., Minamimoto T., A PET study of a primate model of hypothyroidism: dopaminergic dysfunction and low motivation, Program No. 940.09, Washington DC: Society for Neuroscience, (2011)
- 5) Nagai Y., Minamimoto T., Ando K., Obayashi S., Ito H., Ito N., Suhara T., Correlation between decreased motor activity and dopaminergic degeneration in the ventrolateral putamen in monkeys receiving repeated MPTP administrations: a positron emission tomography study. *Neurosci Res.* 73(1):61-67 (2012)
- 6) Ando K., Obayashi S., Nagai Y., Oh-Nishi A., Minamimoto T., Higuchi M., Inoue T., Itoh T., Suhara T., PET analysis of dopaminergic neurodegeneration in relation to immobility in the MPTP-treated common marmoset: a model for Parkinson's disease. *PLoS One.* 7(10):e46371 (2012)
- 7) Oh-Nishi A., Obayashi S., Sugihara I., Minamimoto T., Suhara T., Maternal immune activation by polyribonucleosinic-polyribocytidilic acid injection produces synaptic dysfunction but not neuronal loss in the hippocampus of juvenile rat offspring. *Brain Res.* 1363:170-179 (2010)
- 8) Oh-Nishi A., Nagai Y., Minamimoto T., Suhara T., Neuronal dysfunction in cingulate area in maternal immune activation rodent model of schizophrenia. Program No. 900.05, Washington DC: Society for Neuroscience, (2011)
- 9) 精神病モデル動物の作成方法、大西新・南本敬史・永井裕司・須原哲也・宮川剛・萩原英雄、登録番号：特許第 5277353 号、登録日：平成 25 年 5 月 24 日
- 10) Nagai Y., Kikuchi E., Lerchner W., Inoue K., Oh-Nishi A., Kaneko H., Kato Y., Hori Y., Ji B., Kumata K., Zhang M., Aoki I., Suhara T., Takada M., Higuchi M., Richmond B., Minamimoto T., In vivo PET imaging of the behaviorally active designer receptor in macaque monkeys, Program No. 462.22, Washington DC: Society for Neuroscience, (2014)

なお、本稿の動物実験については、放医研の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書に基づいて実施しました。

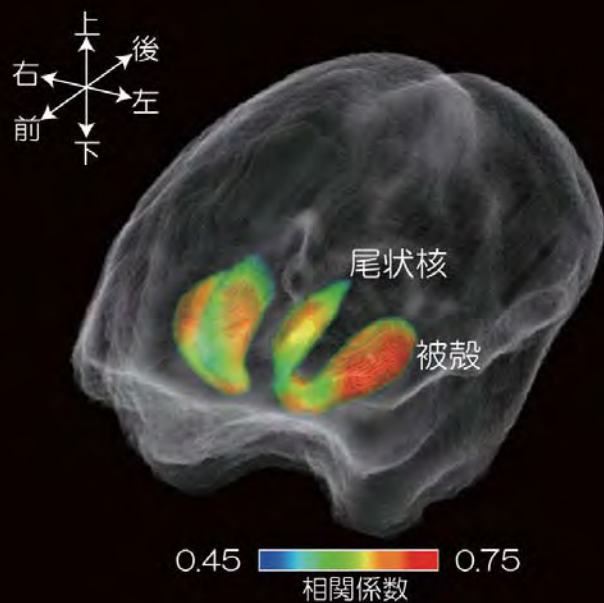


図24：パーキンソン病モデルサルの運動障害に関連するドーパミン作用部位。ドーパミン神経脱落の程度を [11C]PE2I による PET 画像で評価し、それぞれの脳位置における運動障害の進行との関連の強弱を色表示・立体画像化しました。高い関連を示す赤い部位は線条体被殻外側部。(参考文献5から改編)

REMAT 活動の今後の展望

～機動性・実効性ある被ばく医療対応をめざして～

REMAT / 明石 真言



1983年アメリカ合衆国大統領ロナルド・レーガンは、行政命令により国家災害医療システム(National Disaster Medical System、NDMS)を構築を命じました。NDMSは、保健福祉省(Department of Health and Human Services、DHHS)の一部として、自然災害、大きな輸送事故、人的災害、大量破壊兵器、テロリズムを含めて緊急事態が宣言された際に、医療を行うものです。アメリカでは、この様な際に医療を行う専門家の集団、即ち災害医療支援チーム(Disaster Medical Assistance Teams、DMATs)を、このシステムのもとに設置しました。我が国では、1995年1月17日、最大級の自然災害である「阪神・淡路大震災」が起こりました。この阪神・淡路大震災では、初期医療体制の遅れが指摘され、平時の救急医療レベルの医療が提供されていれば、救命できたと考えられる「避けられた災害死」が500名存在した可能性があったと報告されています。この教訓を生かし、厚生労働省は、災害医療派遣チーム、日本DMATを平成17年4月に発足させました。しかしながら、現在DMATはテロや放射線・原子力災害に対しては、活動が求められていません。



放射線医学総合研究所(放医研)は、「防災基本計画」と武力攻撃事態等における国民の保護のための措置に関する法律「国民保護法」で指定公共機関とされており、原子力災害と放射線・核事故並びにテロ発生時には、緊急被ばく医療派遣チームの派遣を含む被ばく医療を提供、支援することが役割として課せられています。また「独立行政法人放射線医学総合研究所法」には、「関係行政機関又は地方公共団体の長が必要と認めて依頼した場合に、放射線による人体の障害の予防、診断及び治療を行うこと。」と定められています。ところが、国により緊急事態と認定されない、もしくは関係行政機関又は地方公共団体の長から依頼がない事象、例えば企業や研究機関、また海外での事故では、活動が規定されていませんでした。企業や医療・研究機関では実際に事故が起こっており、「緊急事態」とは認定されない場合での放射線被ばく事故対応体制が求められていました。

こうした背景を基に2008年、海外での放射線被ばくや放射性物質による汚染事故などが起きた時に、現場で初期医療を支援する、緊急被ばく医療支援チームREMAT(Radiation Emergency Medical Assistance Team)を結成、2009年1月より本格的な活動を開始しました。被ばく医療の分野で支援が可能なチームは世界的にも極めて珍しく、アジア初となります。今までアジアでの活動は、研修を行うことに限られており、このチーム結成により、被ばく医療における放医研の人的・物的資源を積極的に活かした国際的な支援活動することになりました。

REMATは、放医研理事長の命令で派遣されるため、「緊急事態」と認定されないような事象にも対応できる利点を持っています。過去の経験から学んだことを糧に、海外での被ばく事故に備えて、日夜準備に追われていました。ところが、2011年3月11日に起きた東日本大震災により起きた東京電力福島第一原子力発電所事故(以下、東電福島原発事故)が国内であり、派遣第1号となりました。



そして、これを契機に国内派遣体制を含めた新しいREMAT活動が求められる様になりました。また、事故が起これば、その後のfollow-upも必要となります。REMATでは、1954年太平洋上のビキニ環礁での水素爆弾実験による被ばく、JCO臨界事故、東電福島原発事故での作業員の健康診断を実施しています。

REMATは専任職員と放医研の他の部門に所属する専門家から構成されています。今回REMATの活動内容を紹介すると共に、今後の展望についても触れたいと思います。

被ばく医療体制における放医研の役割 —これまでと今後について

REMAT 医療室

●立崎 英夫

1. 東電福島原発事故までの被ばく医療

放医研は、これまでに国内で発生した2つの大きな放射線/原子力事故の際に、被ばく/汚染された方の医療に従事してきました。1つめは1999年に起きた東海村JCO臨界事故で、3名の方が高線量の外部被ばくを受けました。これら3名を受け入れ、線量評価と治療方針の決定をした上で、1名は放医研で引き続き診療を継続し、この方は約3ヶ月で退院しました。血液幹細胞移植の適応のある他の2名は協力医療機関で治療を受けましたが、被ばく線量が高く、残念ながら亡くなりました。2011年の東電福島原発事故に際しては、広い意味での被ばく医療対応として、オフサイトセンターを含む現地での対応をはじめ、本所における患者受入、スクリーニング検査や問診、一般の方や医療関係者からの電話相談、放射線健康影響に関する広報等実に様々な活動を行ってきています。特に事故直後においては、11名の被ばく/汚染された方の合併症の治療、線量評価、除染を行いました。

この他、ロンドンでのポロニウム事件や局所被ばく事故など、小規模の事象、さらに被ばくの可能性がある方の

線量評価に従事してきました。代表的事例を表1に示します。

2. 被ばく医療体制の課題

我が国の被ばく医療体制は、JCO臨界事故以来整備されてきましたが、一方、東電福島原発事故の際には、汚染患者の病院での受入が必ずしも円滑に行われませんでした。そのため、この事故の教訓から、現在原子力規制庁を中心に、被ばく医療体制の見直しが進められています。この一環として、放医研は平成25年度に被ばく医療の体制について現状の分析を行い、以下の提言を行いました。

- ・被ばく医療機関は、「治療が必要な疾病や外傷があれば、汚染の有無、程度にかかわらず患者を受け入れ、必要な治療を行う」こと、これを円滑に行うためには、「全ての病院職員の理解が得られる」ことが大切です。このため、職員全体への教育研修が必要です。
- ・各地域の被ばく医療機関は、「病院の機能やその特徴に応じた役割分担をする」こと、そして、「原子力施設立地道府県および隣接各道府県の災害拠点病院は、最低

1機関は被ばく・汚染患者に対応できること」が必要で、地域によっては医療関係者自体の不足が深刻で、「被ばく医療に係る人材確保および現場医師等の負担を軽減するための方策や財政支援」も必要です。

これらの提言も踏まえて、現在(平成26年10月)国内被ばく医療体制の見直しが進んでいます。

3. 放医研の今後の課題

東電福島原発事故を契機に、被ばく医療の必要性が再認識され多くの関心が寄せられており、放医研自身もより効率的に被ばく医療に貢献していくことが求められています。いくつかの方向性が考えられますが、その中のいくつかの方向性を提示します。

国内の被ばく医療体制においては、各道府県の拠点となる被ばく医療機関で、被ばく・汚染患者の診療能力を高めることが期待されており、放医研はそれらへの支援、助言を確実にやっていく事が必要であり、REMAT(緊急被ばく支援チーム)の充実化を行っています。特に線量評価が可能な施設は、一般の医療機関では皆無に等しく、原子力発電所などの事業者からのサポートも期待できない機能です。一方放医研には、線量評価機能の集積があり、一層のサポート体制の充実を図っていくことが必要です。これは、全国自治体や、被ばく医療機関からの要望も多くあります。

また、幾つもの医療機関や関連機関が関与してくる中で、情報のハブとしての機能が期待されます。原子力災害の時には、国の原子力防災対策本部が、指揮命令系統の中心となりますが、そこへの情報付与も含めて、被ばく医療に関するデータ供給源としての機能、あるいはシンクタンク機能を持つことが望まれます。このためには、平時から、情報を集約する機能を持ち、「放医研に聞けば、(最低限のことは)わかる」という機能の維持が必要です。

さらに、上記のアウトリーチ活動には、その裏打ちとなる実績が必要です。症例数の多くない被ばく医療の分野においては、その分研究領域の役割が大きく、放医研は研究所であり、研究機能が期待されます。

内部被ばくに関する研究など現在の研究方向に加えて、より現場に役立つ、実用研究、開発研究、調査研究の方向性を発展させていくことが必須であり、今後の放医研被ばく医療の重要な業務として期待されます。

放医研の活動のもう一つの柱が、海外展開です。これまで、IAEA、WHOやUNSCEARへの専門家派遣等の多大な貢献があり、また、これらの国際機関とも協力し、主にアジアの被ばく医療担当者を対象に研修コースをほぼ毎年開催してきました。これらの実績に基づき、WHOから2013年9月に協力センター(collaborating center)に指定されました。

アジアでは、放射線の利用は盛んになり、原子力発電に関しては東電福島原発事故後も新たな建設計画が多くあり、被ばく医療の必要性が急速に高まってきています。これに呼応して、韓国や中国では独自の被ばく医療専門機関を持ち、また、東南アジアでも一般的医療レベルが向上しています。このような中で、これまで実施してきたような単なる講義による一方向の情報伝達発信から、双方向の情報交換が必要となっており、ワークショップ等での情報交換や研修等に取り組み始めています。

また、多国間の関係構築に国際機関の枠組により積極的に加わり、そのしくみを利用し、効率化することが望まれます。一方、いくつかの主要医療機関とは、協力協定も絡めて機関間での関係を構築維持していく定常的活動が必要です。特に後者は、成果が短時間に現れにくく、継続的に取り組んでいます。

表1:東電福島原発事故以前の放医研の事故対応

年	事故など	放医研の対応
1986	チェルノブイリ原発事故	帰国者検診
1999	JCO 臨界事故	線量評価、診断治療、住民対応
2000	JR 高槻駅ヨウ素散布事件	消防への指示
2000	電子機器工場 X線被ばく事故	線量評価、診断治療
2001	高校授業中の被ばく事故	線量評価
2001	病院の被ばく事故	線量評価、警察へのアドバイス
2005	低エネルギー X線被ばく	線量評価
2006	英ポロニウム暗殺事件	被災者測定
2007	国立大学被ばく事故	線量評価等
2008	イリジウム盗難事故	広報、行政対応
2008	洞爺湖サミット	Rテロ医療体制対応、現地派遣
2008	四川省地震国際緊急援助隊対応	派遣者健診
2010	横浜 APEC2010	Rテロ医療体制対応、現地派遣、放医研待機

(原子力規制庁「第1回原子力防災課と緊急被ばく医療研究センター・REMATの定期連絡会」資料より改変)



図1:被ばく医療分野で放医研が受け入れたアジアからの医療従事者 (平成26年9月30日現在) 470人(アジア地域以外からの参加者42人を含む)の医療従事者が受訓

REMAT と関係機関との連携

● 富永 隆子

1. はじめに

放医研は、被ばく医療の中心的機関として、自らも被ばく医療を実践することが求められています。また、社会情勢やニーズが変化しており、原子力施設での事故以外にも核・放射線の事故、災害、テロ対策が課題となっています。さらに、2020年の東京オリンピック開催に向けてテロ対策は災害・テロの対応関係機関にとって喫緊の課題となっています。そこで REMAT は、放射線緊急事態で、初動対応を担う消防、警察等の関係機関と緊急被ばく医療、放射線計測、放射線防護の専門家として協力できるように訓練や研修などを行っています。

ここではこれらの関係機関との連携について、これまで行ってきた活動とともに紹介します。

2. 協力協定病院との連携

放医研には被ばく・汚染のある傷病者を受入れる体制がありますが、高線量被ばくや局所被ばくでは、造血幹細胞移植、集中治療、皮膚移植など高度で専門的な医療が必要とされることがあります。このため放医研は6機関7病院(表1)と協力協定を締結してこれらの医療を

REMAT 医療室

提供する体制も構築しています。協力協定病院に放医研から患者を搬送して治療を行う際には、放医研から被ばく医療の支援、助言の他、放医研から専門家を派遣して放射線防護、線量評価を行うことになっています。この専門家派遣は、REMAT が担っており、円滑な連携体制の構築のため、2011年から毎年協力協定病院と訓練を共同して行っています(図1)。

共同訓練では、放射線防護の資機材を協力協定病院に持ち込み、処置室の養生、体表面汚染モニターでの汚染検査、エリアモニターでの監視、放射線安全管理等を



図1:訓練での試料の計測

可搬型 Ge 分析装置を医療機関に持参し、現地でサンプルを測定し、放医研にデータを伝送します。その後、線量評価の結果を現地派遣の医師へ連絡します。

表1:放医研の協力協定病院と協定締結年月日および協定内容

機関名	協定年月日	協定内容
学校法人日本医科大学 ・付属病院 ・千葉北総病院	平成15年7月3日	原子力施設等で発生した放射線被ばく及び放射性核種による汚染を伴った傷病者(以下「傷病者」という。)に対する医療行為に関する協力
学校法人杏林学園	平成17年3月1日	原子力施設等で発生した放射線被ばく及び放射性核種による汚染を伴った傷病者(以下「傷病者」という。)に対する医療行為に関する協力
独立行政法人国立病院機構 災害医療センター	平成18年8月28日	放射線被ばく及び放射線核種による汚染を伴った傷病者(以下「傷病者」という。)に対する医療行為に関する協力
国立大学法人東京大学医学部 附属病院	平成18年8月28日	原子力施設等で発生した放射線被ばく及び放射線核種による汚染を伴った傷病者(以下「傷病者」という。)に対する医療行為に関する協力
国立大学法人東京大学医学部 科学研究所附属病院	平成18年8月28日	原子力施設等で発生した放射線被ばく及び放射線核種による汚染を伴った傷病者(以下「傷病者」という。)に対する医療行為に関する協力
国立大学法人東京医科歯科 大学医学部附属病院	平成23年4月28日	原子力施設等で発生した放射線被ばく及び放射線核種による汚染を伴った傷病者(以下「傷病者」という。)に対する医療行為に関する協力

表2:関係機関との訓練・研修等

日付	内容
2011.1.30	茨城県で行われた放射線テロの国民保護実動訓練に参加
2012.8.23	国立病院機構災害医療センターへの患者搬送、放射線防護等の連携強化、放医研本部との通信訓練を実施
2012.9.5-6	REMAT 車両2台を派遣し、青森県二次被ばく医療機関である八戸市立市民病院で被ばく医療の研修、WBCの校正、計測と汚染患者の対応訓練を実施
2013.9.17	放医研からの患者搬送と東京医科歯科大学での受入れ訓練を実施
2013.11.7	青森県内の3つの医療機関とSCUが開設された青森空港での診療、搬送に対して、放医研からウェブ会議システムを利用して助言等を行い、訓練に参加
2014.2.19	放医研からの患者搬送と日本医科大学付属病院高度救命救急センターでの受入れ訓練を実施
2014.7.31	REMATの車両2台の展示によるREMATの活動を紹介と千葉市消防局特別高度救助隊が実施する放射線事故を想定した救助訓練展示にも専門家としての助言および指導
2014.8.25	放医研からの患者搬送と日本医科大学千葉北総病院での受入れ訓練を実施

行っています。さらに可搬型 Ge 分析装置によって簡易測定を行い、放医研からの後方支援とともに被ばく線量評価を実施し、協力協定病院での迅速な内部被ばくの治療の開始に繋がっています。

3. その他の機関との連携

放医研は、東電福島原発事故時に、注水活動をする消防職員の放射線防護、放射線管理を支援するために総務省消防庁の要請により職員を緊急対応の基地である J-Village に派遣しました。このように放射線防護、計測の専門家が災害現場で活動する初動対応者に帯同して放射線防護等の専門的な分野を担当することでより安全に活動できることが期待されます。

消防との連携としては、千葉市消防局が行った放射線災害での救助の訓練に対して放射線防護の専門家として助言、指導を行いました。この時には放射線防護の機材としてラジプロブシステムを使用していますが、このように専門家との連携だけでなく、資機材を使用した連携も行っています。

関係機関への研修(表2)としては、これまで地域の二次被ばく医療機関、消防、警察、自衛隊等へ放射線の基礎、放射線防護、被ばく医療に関する講義と放射線測定器の使用法、汚染検査、防護装備の着脱等の実習(図2)を含めた研修を行いました。

これらの研修は、テロ対策等の必要性が増していることから、原子力施設立地隣接県だけでなく、それ以外の地域からの依頼も増えています。



図2:実習の風景

防護衣を着用して救助者の汚染検査を行う実習。オーバーオール型防護衣下に、模擬線源を付けて汚染に見立て、GMサーベイメーターで実際に放射線を検知します。

4. 今後の展望

放医研は被ばく医療の中心的機関、国民保護法の指定公共機関として放射線緊急事態に専門家としての活動が期待されています。そのため、被ばくまたは汚染のある傷病者を受入れるだけでなく、医療機関と防災関係者が連携して、相互の活動と役割を理解し、放射線計測や放射線防護を行い、放射線緊急事態が発生した場合には円滑に対応できるように準備しています。そして、初動対応者が安全に現場対応できるようにすることで二次災害を防止し、さらに被害の拡大防止に貢献できることを目指します。

REMATの国内外での展開

● 富永 隆子

1. はじめに

放医研は、被ばく医療の専門機関として、ウラン加工工場臨界事故やタイやパナマでの被ばく事故への専門家派遣など国内外の放射線事故等への対応、国際機関での被ばく医療に関する会合や講習会等への専門家派遣、放医研でのワークショップ開催などを行ってきました。また、被ばく医療は、医療関係者以外に、放射線防護、計測、被ばく線量評価などの専門的な技術と知見が不可欠で、これまで各分野の専門家が連携して活動してきました。放医研の被ばく医療への対応を迅速に開始し、機動的に円滑に活動でき、かつ人材や知見、資機材を最大限に活用できるように、各分野の専門家からなる緊急被ばく医療支援チーム (Radiation Emergency Medical Assistance Team, REMAT) が発足しました。REMAT 発足以来の主な活動を紹介します。

2. 国外への展開

表1: REMATが開催した被ばく医療研修

開催期間	内容
2010.10.6-8	韓国医療従事者向け緊急被ばく医療トレーニングコース
2011.2.28-3.2	アジアにおける原子力災害に対する住民対応
2011.8.26	NIRS-IAEA-REAC/TS 共催:放射線事故の医療対応
2012.3.21-22	アジアにおける原子力災害に対する医療対応
2013.3.11-13	アジアにおける原子力災害に対する医療対応
2012.9.19-21	韓国医療従事者向け緊急被ばく医療トレーニングコース
2013.8.28-29	韓国医療従事者向け緊急被ばく医療トレーニングコース
2013.10.1-4	複合災害時における緊急被ばく医療への対応整備に向けて
2013.12.9-13	緊急被ばく医療対応
2014.8.25-27	韓国医療従事者向け緊急被ばく医療トレーニングコース
2014.11.4-6	アジアにおける原子力災害に対する医療対応

表2: REMATの国際機関等との訓練と実際の活動

日付	内容
2010.6.12-21	ウクライナ キエフ近郊で行われた国際訓練へ参加
2012.7.3	ペルーで発生した被ばく事故に関するIAEA RANET の援助要請に基づいて、医学的対応等の助言
2013.6.19	ペルーで発生した被ばく事故に関するIAEA RANET の援助要請に基づいて、医学的対応等の助言
2013.11.20-22	IAEA 主催の ConvEx の実動訓練で国内から助言
2014.9.3	ConvExの通報訓練で国内から助言

REMAT 医療室

REMAT が開催したワークショップやセミナー(表1)で、特にアジアを中心に各国の被ばく医療を担っている人達と情報共有や意見交換を行ってきました。これは、2001年から緊急被ばく医療研究センターが行ってきた諸外国向けのセミナーを引き継いで開催してきたもので、これまで450名以上がアジア各国から参加しています。万が一の事故時には、円滑な被ばく医療の支援につなげられるように、顔の見える関係の構築も日本でのセミナー開催の目標となっています。今後は、より多くの医療従事者の参加のために、各国でセミナーやワークショップを開催し、被ばく医療が多くて充実することを目指したいと思います。

また、実際の活動(表2)としては、2012年にペルーで起きた被ばく事故で国際原子力機関(IAEA)の「緊急時対応援助ネットワーク(RANET)からの医療支援要請に、放医研の協力協定病院での患者受入れの可能性も検

討し、医学的助言を提供しました。その1年後に再び本事故の医療支援要請がIAEA-RANET からあり、慢性期にある局所被ばくの皮膚障害に対して医学的助言を行いました。このペルーの被ばく事故は、実際にはフランスおよびチリで治療が行われました。

他にIAEAが主催する国際的原子力関連訓練(International Emergency Response Exercise, Convention Exercise, ConvEx)の通報訓練に参加し、シナリオに対して日本国内からの助言などを行いました。

3. 国内での展開

2011年に起こった東電福島原発の事故当時、REMATの国内派遣は規程されていませんでしたが、未曾有の災害に放医研は全所的な対応を行い、2011年3月12日朝には、他の機関に先駆けて第一陣REMATを自衛隊機で現地に派遣しました。この事故対応を契機として、REMATの国内派遣の規程を整備し、国内の原子力災害時の放医研の緊急被ばく医療派遣チームの活動はREMATを中心として活動することになっています。

東電福島原発事故以降、被ばく医療にかかわる教育のニーズが高まり、各地域で被ばく医療の研修会、講習会等が開催されるようになりました。被ばく医療の実践的な研修の指導が出来る人材は少なく、REMATは依頼のあった講習会等へ多くの人材を派遣しています(表3)。

放医研は、武力攻撃事態等における国民の保護のための措置に関する法律(国民保護法)で指定公共機関とされており、放射線・核テロ発生時にも被ばく医療を提供、支援することが役割として課せられています。そこで、国民保護法での関係機関の初動および現地調整所での連携の演練を目的とした「国民保護CRテロ初動セミナー」を開催したり、放射線事故での現場救助の訓練をする機関等に指導、助言などを行っています。さらに、被ばく医療、放医研の活動を広く知ってもらうため、学会やシンポジウムでREMATの車両の展示、活動について情報発信も行っています。

4. まとめ

放射線がかかわる事故・災害は非常に稀な事象ということもあり、被ばく医療を提供できる機関は、日本国内でも数少ないのが現状です。REMATの活動は様々な局面に迅速に対応することが期待され、いざというときに必要なことが行われることが期待されています。そのため普段からREMATに課せられた役割を認識し、その役割を遂行するために必要な知識、技術、情報を身につけ万が一の事故・災害発生時には迅速に対応できるように今後も努力を続けます。

表3: REMATの国内での活動

日付	内容
2010.12.21	静岡県で行われた原子力防災訓練に参加
2010.11.13-14	APECのテロ対策の一環として、REMATが待機
2011.3.12-	東電福島原発事故対応として、大熊町の現地対策本部、福島県緊急被ばく医療調整本部、福島県庁に移設された現地対策本部、J-Village、一時立ち入り支援などに派遣
2012.7.28-29	日本災害看護学会第14回年次大会の組織ブースでREMATのポスターおよび活動を紹介
2012.10.24	北海道原子力防災訓練で救護所のスクリーニングチームとして参加(30km圏内から30km圏外への避難)
2012.12.15-16	滋賀県長浜赤十字病院で開催されたDMAT強化研修で、被ばく医療、放射線防護等の講義およびサーベイメーターの取り扱いや汚染検査、除染等の実習を指導
2013.1.10	千葉県が主催したDMAT強化研修で、被ばく医療、放射線防護等の講義およびサーベイメーターの取り扱いや汚染検査、除染等の実習を指導
2013.2.23	滋賀県高島市民病院で開催されたDMAT強化研修で、被ばく医療、放射線防護等の講義およびサーベイメーターの取り扱いや汚染検査、除染等の実習を指導
2013.2.24	滋賀県高島市民病院で開催された病院職員向けの講習会で、被ばく医療、放射線防護等の講義およびサーベイメーターの取り扱いや汚染検査、除染等の実習を指導
2013.8.22-23	日本災害看護学会第15回年次大会の組織ブースでREMAT車両の展示、活動紹介およびワークショップで被ばく医療での放射線防護、汚染検査等の実技を指導
2013.10.19	福井大学が主催したシンポジウムにREMAT車両を展示し、REMAT活動を紹介

放射線医学総合研究所 バイオドシメトリーの最前線

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生物線量評価研究チーム

● 数藤 由美子

1. はじめに

放射線被ばく事故における緊急時の医療では、患者の予後の予測と治療計画の立案のために、被ばく線量の評価が必要です。線量が1~2 Gyを超えると治療を要するレベルの急性放射線症を発症することが知られています。急性放射線症は、前駆期、潜伏期、発症期、回復期（または死亡）という経過をたどります。線量が高いほど早く症状が現れ、かつ症状が重くなり、また、放射線感受性の高い生体組織から症状が現れます。事故後のできるだけ早い段階で迅速に線量を推定することが急務となります。線量推定には、臨床症状や検査値からの線量推定（症状の種類・強さ・発生時期や血球数の変化）、物理学的線量評価（個人線量計の値、空間線量と行動調査からの推定、電子スピン共鳴法など）、生物学的線量評価（バイオドシメトリー）を用います。

バイオドシメトリーでは患者の末梢血を検査します。生体に強い電離放射線が当たり、遺伝物質の本体であるDNAの損傷が正常に修復されないと、関連する遺伝子・タンパク質の発現に変化が生じ、またDNAが折りたたまれた染色体の構造に異常が生じます。それらの変化と線量の間には一定の数学的関係があるので、予め実験的に検量線を作製しておき、異常観察値を当てはめることで被ばく線量推定が可能です。遺伝子やタンパク質の発現変動は被ばく後の血液採取タイミングの影響を大きく受けるので、被ばく事故での実用性は必ずしも充分ではありません。緊急被ばく医療においては、現在、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、二動原体染色体分析(dicentric chromosome assay, DCA)¹⁾が、国際的に標準化された最も信頼性の高い手法として役立てられています。東京電力福島第一原子力発電所事故においても、緊急作業従事者の患者候補者に対して実施し(2011年)、診断を支えました。¹⁾

2. 染色体分析によるバイオドシメトリーの問題点

バイオドシメトリーのための染色体分析法としては、DCAのほかに、化学的誘導による未成熟染色体凝縮(premature chromosome condensation, PCC)法や小核法が利用されてきました。いずれの方法でも顕微鏡によって染色体異常を検出し、その出現頻度に基づいて線量評価します。近年では顕微鏡システムの自動化による高速化が達成されました。さらに昨年以降、カナダ保健省のR. Wilkins博士らによって、フローサイトメトリーによる染色体異常検出法も開発され、高速化に加えて多検体対応の可能性が広がっています。しかしながら、いかに分析機器による自動化・高速化が達成されようとも、前述のいずれの手法でも、患者の血液検体を入手してから2~3日間の細胞培養を行う必要があるため、血液検体を受け取ってから2日以上経てようやく線量評価できる点は変わりません。緊急被ばく医療の現場からは、もっと早く評価できないものかという声がありました。そこで私たち生物線量評価研究チームは、細胞培養時間が必要な「細胞融合によるPCC法」に着目しました。

3. 細胞融合による未成熟染色体凝縮

細胞融合によるPCC法では、細胞分裂M期にあるチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞とヒト末梢血リンパ球細胞(間期核、細胞分裂G0/G1期)をポリエチレングリコールを用いて融合させます。この刺激によって、ヒト染色体は分裂期に入る前でありながら凝縮し、顕微鏡観察で判別できます(図1-a)。放射線被ばく線量に応じて染色体断片化が起こります(図1-b)。けれども実験手技や染色体断片の判別が難しく、最初の現象報告から40年を経た現在でも、放射線被ばく事故での線量推定には活用されていません。そこで私たちは、細胞融合によるPCC法に蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)法を組み合わせることで、緊急時の大まかな

線量評価に適した検査法を開発し、未成熟凝縮二動原体染色体分析法[prematurely condensed dicentric chromosome (PCDC) assay]と名付けました。²⁾

FISHには動原体とテロメアを識別する2種類のペプチド核酸(PNA)プローブを用いることにしました。PNAプローブは従来のDNAプローブに比べ配列適合性も特異性も非常に高いので、ハイブリダイゼーション時間を従来の約16時間からわずか30分に短縮することができました。染色体断片(動原体無し)と二動原体染色体(動原体の蛍光シグナル2個)とが明確に区別できました(図1-c)。以上の工夫によって、血液検体受け入れから5時間で染色体異常頻度を調べることが可能になりました(図2)。

DNA損傷の修復機構の影響をみるために、この方法を用いて、染色体断片と二動原体染色体の生成頻度について、ガンマ線4 Gy被ばく後の経時変化を調べました。²⁾興味深いことに、染色体断片は被ばく後急激に減少した後に安定し、二動原体染色体は1個/細胞で推移しました(図3-a)。さらに、観察細胞数がわずか50個であっても、染色体断片と二動原体染色体の頻度と線量の間には、それぞれ一定の直線関係と線形二次曲線の関係がみられ(図3-b)、二動原体染色体頻度はポワソン分布をとることが明らかになりました。今後より詳しく染色体異常の生成動態を調べ、また実験手技を改良する必要がありますが、現実の事故においてかかる血液検体入手までの時間のことも考慮すると、PCDC法は緊急被ばく医療における線量推定に実際に有望であるといえます。²⁾

参考文献

- 1) Yumiko Suto, *et al.*, Biodosimetry of restoration workers for the Tokyo Electric Power Company (TEPCO) Fukushima Daiichi nuclear power station accident., Health Physics 105:366-373 (2013)
- 2) Yumiko Suto, *et al.*, Assessing the applicability of FISH based prematurely condensed dicentric chromosome assay in triage biodosimetry., Health Physics (2014, in press)
- 3) Yumiko Suto, *et al.*, Radiation Cytogenetics Gallery, http://www.nirs.go.jp/ENG/core/rem/rem02_1.shtml (研究室ホームページ) (2014年9月16日更新)

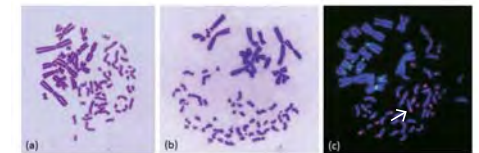
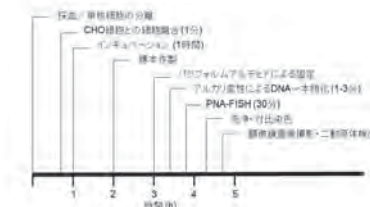
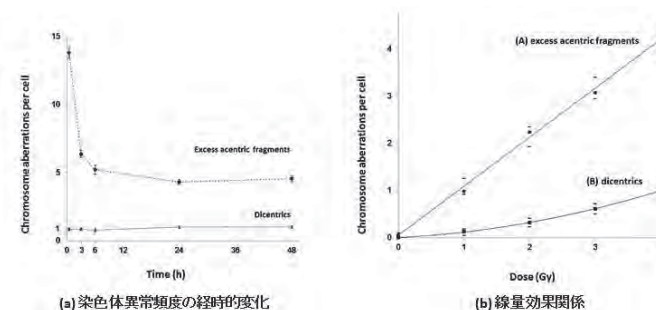


図1: 未成熟凝縮染色体の例

- 線量0 Gy。ギムザ染色により、未成熟凝縮染色体が46本観察されました。(b) (c) ²⁾ ガンマ線2 Gy照射。染色体断片が生じ、染色体断片や二動原体染色体(矢印)が生じています。
- ギムザ染色では染色体数が断片化により過剰となったことが分かります。
- PNA-FISH (赤色: 動原体、黄緑色: テロメア)では断片と二動原体染色体の判別ができます。

図2: PCDC法の流れ²⁾図3: 未成熟染色体異常の頻度²⁾

- 4 Gyガンマ線照射リンパ球の染色体異常生成の動態。
 - ガンマ線照射24時間後の末梢血リンパ球における染色体異常の線量効果関係。
- (A) 染色体断片頻度 $Y = (0.0467 \pm 0.0134) + (1.0410 \pm 0.0315) \times D$, $p > 0.45$
 (B) 二動原体染色体頻度 $Y = (0.0000 \pm 0.0000) + (0.0709 \pm 0.0359) \times D + (0.0444 \pm 0.0121) \times D^2$, $p > 0.95$; Dは吸収線量(Gy)

『放射線モニタリングシステム「ラジプローブ」による REMAT派遣活動での放射線防護』

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 生物線量評価研究チーム

●高島 良生

1. はじめに

REMAT では、大規模災害時など混乱した状況下においても、放射能汚染などの現場の状況を的確に把握して安全を確保した上で、緊急被ばく医療支援などの活動に当たることの重要性が、東電福島原発事故対応を通じての教訓となっています。放射線モニタリングシステムである「ラジプローブ」は、この教訓をもとに、REMAT 活動時に派遣者の活動状況を現地派遣者のみならず後方支援者が把握し、活動の安全に役立てるために開発されました。^{1),2)} ラジプローブのシステム概要を図1に示します。このシステムでは、用途に応じたいくつかの放射線測定器による線量率やスペクトル、位置情報、周辺映像などを取得してリアルタイムに伝送し、離れた場所で監視することを可能としています。災害現場や被ばく医療の現場では、防護服や防護マスクなどの装備をした状態で様々な作業を行う局面が連続することから、計測器を常時監視することや、本部への活動状況の報告

などが困難な場合があります。ラジプローブを導入することによって、放射線管理を離れた場所からバックアップすることが可能になり、現地派遣者がより現場での作業に集中することができるようになりました。ラジプローブは当初、車両に搭載することを前提に開発しましたが、最近、小型化の改良を進めており、開発当初にはなかった活用方法が生まれてきています。今回は REMAT の被ばく医療支援と発災地初動活動支援における携帯型ラジプローブの新たな活用について紹介します。

2. 被ばく医療現場でのモニタリングと遠隔地からの放射線管理支援

被ばく医療の専門施設である放医研の「緊急被ばく医療施設」などでは、放射線モニタリング装置が常設されており、放射能汚染の持ち込みに起因する二次的な汚染拡大や被ばくを早期に発見するための監視体制が整っています。しかし REMAT が派遣される各地の医療機関

で同様な設備があるとは限りません。そこで REMAT が医療機関へ派遣される際には、携帯型ラジプローブを持参し、処置の現場に設置することによりエリアモニタリングを行う運用を始めています。ラジプローブの特徴を活かし、得られた放射線情報は現地で確認できるだけでなく、放医研においても派遣活動を支援するチームが線量やスペクトルの変化を常にモニタリングすることにより、現場がより医療活動に集中できるように放射線防護体制をサポートします。この運用は2013年度からの放医研協力協定病院における訓練にて使用を開始して、現場での実証試験を積み重ねています(P.3 目次2段目の画像参照)。

3. 発災現場でのモニタリングによる救助活動などへの支援

携帯型ラジプローブの可搬性をより活かす方法として、放射性物質運搬時の交通事故や爆破・噴霧装置などによる核・放射線テロを想定した現場活動にあたる初動対応への導入を行っています。具体的には、より短時間に周辺の空間線量率を測定して初動対応者が安全に活動するための警戒区域を設定することや、人命救助などのために現場へ進入する救助隊の安全確保などへの活用です。ラジプローブを救助隊などが携帯して、その情報を現地指揮所で展開することにより、指揮者が活動内容を決定するための手助けとなることが期待さ

れます。2014年7月には、このための試作機を作成し、千葉市消防局にご協力いただき試用・改良を行っています(図2)。

4. まとめ

原子力災害発生時に現地へ派遣される REMAT 隊員の安全確保のために開発したラジプローブは当初の車両への搭載を前提とした防護システムから、ニーズの拡大と装置の改良によって、室内でのエリアモニタリングや災害初動対応者の安全確保、さらには環境モニタリング³⁾などへ応用を広げつつあります。今後もより REMAT 隊員や派遣先での放射線防護に資するシステムへと改良を続ける予定です。

参考文献

- 1) 四野官貴幸, 高島良生, 宮後法博, 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, 放射線医総合研究所プレスリリース: 2011年10月18日
- 2) 宮後法博, 被ばく医療最前線の現場から生まれた革新的放射線モニタリングシステム「ラジプローブ」, 放医研ニュース: 2012年3月号
- 3) Kobayashi S. et al., Radioactive contamination mapping of northeastern and eastern Japan by a car-borne survey system, Radi-Probe., Journal of Environmental Radioactivity, Available online 2 September (2014)



図2: 発災現場での携帯型ラジプローブによる放射線防護の使用想定

スミア試料に付着したプルトニウム化合物の性状評価法

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被ばく評価研究チーム

● 福津 久美子

1. はじめに

放射性物質が飛散した事故では、呼吸を介してこれを摂取することがあります。福島原子力発電所事故においても、環境中に放出された放射性プルームの吸入摂取が起きています。放射性プルームに含まれていた放射性物質の中でヨウ素(¹³¹I)やセシウム(¹³⁴Cs、¹³⁷Cs)のようなγ線放出核種は、体外からでも甲状腺モニタやホールボディカウンタを用いることで体内に摂取した量を計測することができます。ところが、α線しか放出しない核種の場合には、α線の特徴である物質透過力の弱さのために上述のような体外計測法を適用することができません。その代表例が、プルトニウム(²³⁹Pu)です。事故発生直後であれば、まずは吸入摂取の有無を確認するために、鼻腔を綿棒などで拭き取るスミア法が用いられます。従来、吸入摂取の有無を確認するためにしか用いられなかったスミア試料ですが、実は放射性物質の性状評価にとって貴重な試料です。吸入摂取においては、放射性物質の性状(可溶性や粒子径など)が内部被ばく線量の評価や医療措置に少なからぬ影響を及ぼします。ここでは、プルトニウム化合物を例に、スミア試料を用いた性状評価法を紹介します。

2. 性状評価その1: 可溶性の判定

吸入摂取した放射性物質が、体内に速やかに溶け込むかどうか、つまり可溶性であるか不溶性であるかということは線量評価や体内除染法の策定にとって重要な問題です。スミア試料のα線計測ではグロスカウンタ用測定器を多用しますが、スペクトロメータを用いることで核種情報のみならず可溶性の判定に有用な情報が得られることが明らかになりました。¹⁾ 図1に、プルトニウムの可溶性の違いによるスペクトルの差を示します。粒子状物質となった不溶性プルトニウム(²³⁹PuO₂)の状態であれば、スミア試料測定で得られるα線スペクト

ルはシャープなピークを有しており、可溶性である溶液状(²³⁹Pu(NO₃)₄)の平坦なスペクトルとの違いは明瞭です。スミア試料素材に付着したプルトニウムが、溶液状の場合は素材内部まで浸透しやすく、素材による遮蔽を受けるためにこのようなブロードなスペクトルになります。α線の特徴である弱い透過力だからこそ判定できる手法です。定量する際には、注意が必要です。シャープなピークが見られない溶液状物質では、粒子状物質に比べて、検出感が悪くなっています。スミア素材による遮蔽効果は、事前に検討しておく必要があります。グロスカウンタではなくα線スペクトロメータを用いた測定を行うことで、核種同定と定量、そして可溶性の判定と、内部被ばく線量評価に有用な情報を一度に入手することができます。

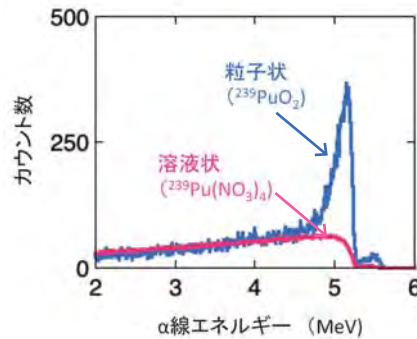


図1: 模擬スミア試料によるα線スペクトルの測定例

3. 性状評価その2: 粒子径の判定

粒子状物質を吸入した場合は、その粒子径も線量評価をするためには重要な因子となります。しかし、吸入摂取事故で粒子径情報があることは稀です。粒子径情報が得られないことを考慮して、ICRP Publ.66²⁾の呼吸気道モデルでは、放射線作業従事者には5μm、公衆には

1μmというデフォルト径を提示しています。このデフォルト径は、most probable、つまり最も確からしいとして提示されているもので、必ずしも最悪の事態を想定するものではありません。図2は、内部被ばく線量を求める際に用いられる線量換算係数と粒子径の関係を作業者の標準呼吸時として示しています³⁾。

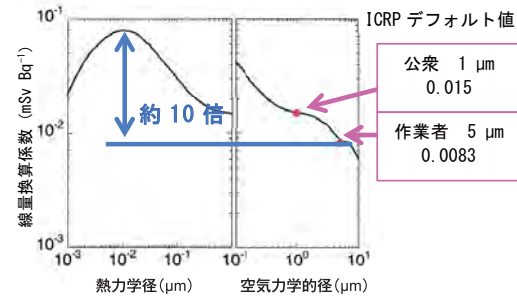


図2: ²³⁹PuO₂吸入時における粒子径別線量換算係数

この図に示すように、デフォルト径より小さい粒子径のときに、線量換算係数は最高値を示します。この例では最大で約10倍の差があります。従って、デフォルト径を適用することが妥当であるか、またはもっと高い線量換算係数を適用すべきなのかといった判断を迅速に行うことができれば、内部被ばく線量の過小評価を避けることができます。簡便かつ迅速に粒子径を評価する方法として、オートラジオグラフィ法による迅速飛跡計測法を検討しました⁴⁾。計測法の流れを図3に示します。従

来のオートラジオグラフィ法の欠点である飛跡計数の煩雑さを、新たな計数ルールの導入で簡便な方法にしました。その結果、²³⁹PuO₂では、10分間のフィルム密着で得られた飛跡像を観察した時に、10本程度の飛跡を持つ粒子は粒子径が5μmであり、複数の飛跡を持つ粒子が確認できない場合は粒子径が5μm以下であると判断できることが明らかになりました。α線スペクトロメータで確認された核種情報から、核種毎の最適なフィルム密着時間を算出し飛跡解析を行うことで、様々な核種に対して粒子径情報を提供することも可能です。得られた粒子径の情報を考慮して内部被ばく線量を評価することで、被ばく線量の過小評価を防ぎ、適切な医療処置のための判断材料を提供することが可能となります。

参考文献

- 1) Fukutsu K., Yamada Y., Akashi M., Numerical Characterisation of Nasal Swab Samples by Alpha Spectrometry. Radiat. Prot. Dosim. 134 (2):87-93 (2009)
- 2) International Commission on Radiological Protection: "Human respiratory tract model for radiological protection", ICRP Publication 66, Pergamon Press (1994)
- 3) Fukutsu K., Yamada Y., Akashi M., Numerical simulation on dose estimation from nasal swab data at nuclear accident. Eazozoru Kenkyu 25 (3):257-261 (2010)
- 4) Fukutsu K., Yamada Y., Rapid estimation of inhaled particle size for internal dose during nuclear emergency medicine. Health Phys. 105 (6):555-560 (2013)

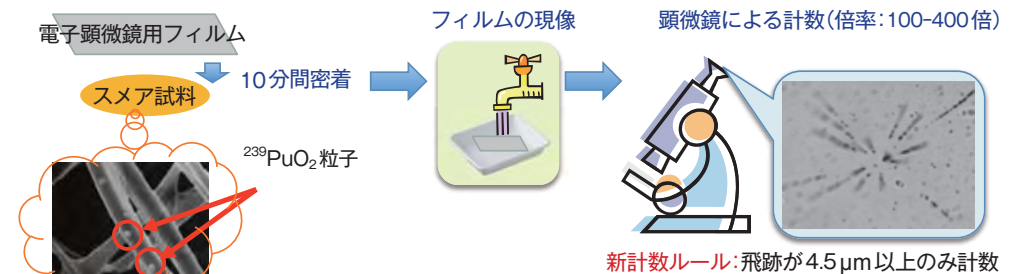


図3: オートラジオグラフィ法による粒子径計測のフロー

海外派遣報告

アメリカ国立衛生研究所(NIH)滞在記

重粒子医科学センター先端粒子線生物研究プログラム／藤田 真由美

1. はじめに

平成 26 年 6 月から約 3 ヶ月間、放医研海外派遣研修員制度を利用してアメリカ国立衛生研究所の David Wink 博士のラボにお世話になりました。その体験を御紹介します。

2. アメリカ国立衛生研究所(NIH)

アメリカ国立衛生研究所(NIH)は、1887 年に設立されたアメリカで最も古い医学研究所で、国立癌研究所、国立精神衛生研究所、国立小児保健発達研究所、国立ヒトゲノム研究所など、それぞれの専門分野を扱う 27 の研究所及びセンターが集まって構成されています¹⁾。本部はワシントン D.C. の中心部から電車で約 20 分のメリーランド州ベセスダ市にあります。政府の機関であるため非常にセキュリティが厳しく、NIH の中に入る為には、ID カードが必要です。ID カードが発行されるまでは毎朝パスポートを提示してセキュリティチェックを受けていました。敷地内でワークショップが行われる時などは、外部から多くの研究者が入るため、セキュリティチェックに 1 時間以上かかることもあります。ID カードとメールアドレスを頂いたときは本当に感動したのを覚えています。とても素敵な環境の研究所で、セキュリティチェックを終えて敷地内に入ると、そこは緑に囲まれた自然豊かな景色が広がり、歩いていると野生のリスやウサギ、鹿の親子に遭遇します(図 1)。



図 1: NIH で遭遇した野生のシカやリス

3. David Wink 博士のラボ

David Wink 博士のラボは、NIH の中心にある臨床セ

ンター、ビルディング 10 (図 2) の地下 2.5 階にありました。地下 2.5 階というと、何とも不思議な感じがしますが、実際



図 2: ビルディング 10

に地下 2 階と地下 3 階の間にフロアがあり、Wink 先生に案内された時に、2.5 階があるって驚いたでしょ? と紹介されたのを覚えています。このメンバーは皆とても親切で、素敵な出会いが沢山ありました(図 3)。同じフロアには、基礎生物の研究者ばかりではなく、化学や物理出身の方、獣医や臨床医も皆一緒に実験をしていて、実験の待ち時間に集まるとは、ホワイトボードを囲みディスカッションするのが日常でした。日本と違いここでは、身分や研究歴など関係なく、何か思いついたら気軽に発言しあい、どんなに突拍子もないアイデアでも躊躇することなく意見を出し合っており、お互い尊重しディスカッションするので、はじめは少し驚きでしたが、思いもよぬ新しいアイデアが生み出されることが多く非常に有意義に感じました。

さて、Wink ラボは NIH の Radiation Biology Branch に属しています。ラボの皆さんは放射線に対する生物応答に非常に興味をもっています。彼らに初めてお会いした際、まず聞かれたのが、あの放医研から来たのでしょうか? 重粒子を照射できるあの放医研でしょ? すごいね! 重粒子線って癌抑制にすごく効果があるって聞けれど、



図 3: Wink ラボの皆さん

ここでは重粒子を照射できる施設がないから、どれだけ良いか研究ができないの! 今後コラボレーションして、今自分が進めている研究について、重粒子の影響を解析したいな! と言われ、放医研が世界で認められていることに改めて感動し、放医研の職員であることを誇りに思うと同時にさらに頑張らねばと思いました。

4. Wink ラボ滞在中に行った研究内容

4.1 癌細胞の浸潤能と放射線

私は、放射線が癌由来細胞株の浸潤能に及ぼす影響について、研究をこれまで行ってきました^{2,3)}。癌の浸潤能とは癌細胞が周りの組織を壊して広がる能力のことです。癌が転移する際、その最初のステップとして、癌細胞は周りの組織へ浸潤し、リンパ管や血管にたどり着く必要があります。そして、血液やリンパの流れに沿って、他の臓器へ転移します。そのため、癌細胞の浸潤能を抑えることは癌を制御する上で非常に重要です。ヒト癌由来細胞株 30 種を用い、X 線 (4 Gy) または炭素線 (2 Gy) 照射後の細胞の浸潤能の変化を解析しました。その結果、炭素線は X 線に比べ、大多数の細胞株の浸潤能の抑制に非常に効果的である事が明らかとなりました。しかし、まれに照射後に浸潤能が上昇する細胞株も存在する事がわかってきました。

4.2 癌細胞の浸潤能と一酸化窒素(NO)

なぜまれに、ある特定の癌由来細胞株では放射線照射後に浸潤能が上昇するのでしょうか。その後の解析から、細胞が産生する一酸化窒素(NO)は、細胞の浸潤能を上昇させること、そして照射後に NO の産生が上昇する細胞株では浸潤能が上昇していることが明らかとなりました⁴⁾。反対に、照射後に NO の産生が減少する細胞株では、浸潤能も低下していました。この研究により、NO の産生変化を、照射後の浸潤応答を予測するマーカーとして、さらにこの研究を進展させたいと思っていました。そこで、癌と NO 研究の第一人者である Wink 先生にお願いし、NO に関する基礎研究の実験手法を勉強させて頂く事にしました(図 4)。

4.3 癌細胞の浸潤能アッセイ系の立ち上げ

NO は非常に不安定なガスで、産生されるとすぐに分解されてしまいます。そこで、NO が細胞に及ぼす影響を調べるために、いかにして長い時間、NO を産生できる環境を作れるかが重要になってきます。Wink ラボの

方々には NO を用いた実験手法のコツや良い材料を色々ご指導頂きました。また、Wink ラボでは、マウスにヒト乳癌由来細胞株を移植した乳癌モデルマウスを用いた実験により、マウスの生体内の NO が、乳癌の転移に及ぼす影響について研究を進めていました。このモデルマウスに NO 放出剤を投与すると脳への転移が上昇し、反対に NO 産生阻害剤を加えると、脳転移を抑制できると論文に発表したばかりでした。転移能の変化と細胞の浸潤能を解析する必要があるため、これから癌細胞の浸潤能のアッセイ系を立ち上げようとしていたところでした。そこで、私の方は、Wink ラボで癌細胞の浸潤能のアッセイ系を立ち上げました。そのアッセイ系を用い、炭素線照射後に NO 産生が減少し浸潤能が低下する細胞株を用い、今度は、NO 量が高い培地にさらしてみました。すると、そのような細胞株でも浸潤能が上昇することが明らかとなりました。すなわち、照射後に浸潤能が低下する機序には、照射後に NO 産生が減少することが重要であると示唆されました。短い滞在期間ではありましたが、今後につながる貴重なデータを得ることができました。



図 4: 細胞実験の様子

5. おわりに

世界へ向けて放医研の研究を進展させたい! と常々思っておりまして。今回、その思いが叶い、短期ではありましたが NIH に滞在する事ができ、今後の研究発展につながる貴重な経験を沢山しました。また、放医研の重粒子が世界でいかに認められているか、そして、自分がそのような環境で日々研究できることの有り難みを改めて感じました。このような機会を与えて頂いたことに心から感謝を申し上げたいと思います。

参考文献

- 1) <http://nih.gov>
- 2) Fujita M, Otsuka Y, Yamada S, Iwakawa M, Imai T., Cancer Sci, 102, 792 (2011)
- 3) Fujita M, Otsuka Y, Imadome K, Endo S, Yamada S, Imai T., Cancer Sci, 103, 677 (2012)
- 4) Fujita M, Imadome K, Endo S, Shoji Y, Yamada S, Imai T., FEBS Lett, 588, 3240 (2014)

海外研修報告

コロンビア大学 RARAF マイクロビーム
トレーニングコース参加報告

研究基盤センター 先端研究基盤共用推進室 / 小林 亜利紗

1. はじめに

X線や粒子線を、スリット、コリメータ、キャピラリなどで成形したり、電磁気力を利用したレンズで集束することにより、マイクロメートルオーダーまで絞り込んだものを放射線マイクロビームと言い、微小領域における化学分析のプローブ、工学材料や生体試料における局所的な放射線影響を調査するツールとして広く活用されています。その中でも、生物試料照射用の放射線マイクロビーム装置は、狙った細胞に任意の放射線量を照射できる装置であり、一つ一つの細胞に同じ量の放射線を与えられるので、低線量(率)領域の精密な放射線影響研究が可能です(図1)。

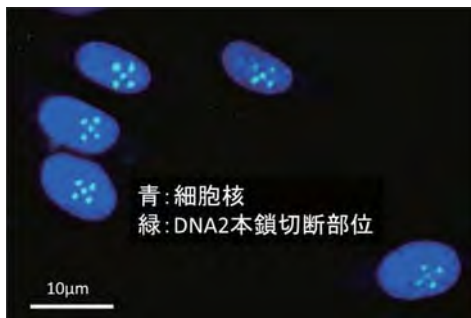


図1: ヒト肺正常細胞(WI-38)へのマイクロビーム狙い撃ち照射

放医研陽子線マイクロビーム照射装置SPICEを用いて細胞核に5箇所ずつマイクロビームを照射しました。緑に光っている部分はマイクロビーム照射によってDNAが切断された箇所であることを示しています。

現在、世界には日本を含め数多くのマイクロビーム施設が存在しますが、米国コロンビア大学 Radiological Research Accelerator Facility (RARAF)¹⁾は、生物試料照射用の放射線マイクロビームの設計と実用化を世界に先駆けて実現し、中性子、ヘリウムイオン、陽子、特性エックス線と、多くの線種のマイクロビーム装置を所有

する世界トップレベルの研究施設です。RARAFは、世界各国から年間40件以上の研究課題を受け入れ、放射線誘発バイスタンダー効果や適応応答をはじめとする低線量影響研究に多くの知見と成果を発表しており、2011年からはマイクロビームの開発及び利用に関心のある研究者、技術者、大学院生を対象に3日間のトレーニングコースを実施しています。このトレーニングコースは、マイクロビーム技術のバイオニアであるRARAFの著名な生物学者および物理学者が講師となって行われ、RARAFが有する先端技術・知識を教材として提供し、受講生自身に今後の研究にマイクロビーム装置をどう活用するか実験企画書(Proposal)を作成させ、マイクロビームを応用した放射線影響研究に必要な知識と実技を身に付けることを最大の目的としています。

私は、放医研の陽子線マイクロビーム細胞照射装置SPICE²⁾を利用する国内外研究者の支援業務に携わっており、マイクロビームを用いた生物研究の知識を深めると共に、英語力を高められる機会でもあることから、2014年度の本トレーニングコースの受講を決意しました。

2. コース内容

RARAFは、ニューヨーク州のアービントンに位置し、周りを緑に囲まれた閑静な高級住宅地の中にあります。トレーニングコースの受講生達は、世界各国の研究者及び大学院生で、彼らは皆、今後の自身の研究にマイクロビームを利用したいと考えており、それに必要な知識と技術を得るために受講したとのこと(図2)。3日間のカリキュラムは、講義、施設見学、実技、実験企画書立案とディスカッションで構成されました。最終日には、各受講生が当施設で実施したいと考える実験の企画書を発表し、講師陣に科学的に意義があると判断され、採択(Approve)が得られれば修了となります。

講義ではマイクロビーム概論、物理学的見地からの

マイクロビームの理解、照射後細胞の生物学的影響の分析方法などを学びました。カリキュラム上、講義の後には必ずディスカッションが組み込まれており、それによって受講生自身が切磋琢磨しながら研究テーマの構想・構築ができるようプランニングされています。ディスカッションは、堅苦しいものではなく、自分の考えを聞いてもらい講師陣や他の受講生からアドバイスを仰ぐというものでした。施設見学では、5.5 MVのシングルエンド型静電加速器(ここからヘリウムイオン、陽子を供給する)を見学し、実際に加速器の立ち上げ作業を行いました。実技では、細胞皿の作り方および細胞培養の手法を学びました。

RARAFでは、ユーザーからの要望に沿って、マイクロビーム装置とその周辺機器について、日々試行錯誤しながら開発を進めており、その中でも私は、マイクロフルイディクスシステム(MicroFluidics System; MFS)⁴⁾に興味を持ちました。現在、SPICEを含む世界のほとんどのマイクロビーム装置は、細胞を薄膜に接着させ、ステージを機械的に動かしたり、電場や磁場によりビームを走査することで細胞への狙い撃ち照射を行っていますが、一方のMFSは、浮遊している細胞をマイクロメーターレベルの細さの流路に通過させながら、細胞一つ一つに狙いを定めて照射するため、流速に合わせて高速な照射を可能にしています。さらに流路の最終部では、照射細胞と非照射細胞を分離して回収することが可能です。このシステムは、血球などの浮遊細胞の狙い撃ち照射や、大量の細胞を取り扱う統計量を必要とする放射線影響研究に非常に有効だと考えました。

本トレーニングコースの最終日には、必死に準備した実験企画書“Relevance of Ca²⁺ and NO in Bystander Effects”を発表しました。これはMFSを利用し、放射線誘発バイスタンダー効果の原因の一つと言われるNO(窒素酸化物)の産生メカニズムと作用について調べたことを企画したものです。講師陣もこれに興味を示し、私は無事に「採択」を頂くことが出来ました(図3)。

3. おわりに

今回は私にとって初めての海外出張で、緊張と不安で



図2: 2014年度トレーニングコース受講生



図3: Proposalを発表している筆者

いっぱいでしたが、海外の研究者や大学院生と英語で論じ合い、研究構想を練った経験はとても楽しく、SPICEのユーザーとの研究打ち合わせなどに生かしていると思います。2015年には、福井県敦賀市にてマイクロビーム放射線応答国際ワークショップ⁵⁾があり、トレーニングコースで会った先生方や受講生の皆と再会するのを楽しみにしています。

参考文献

- 1) <http://raraf.org/>
- 2) T.Konishi *et al.*, Journal of Radiation Research, 54, 736-747, (2013)
- 3) <http://www.raraf.org/courseVideo2.html>
- 4) <http://raraf.org/microfluidics.html>
- 5) <http://www.microbeam-jp.org/iwm2015/>

橋渡しと連携のための疫学 その5 推測統計と検定の基本的な考え方

研究倫理企画支援室 / 小橋 元

1. はじめに

前回、疫学研究においては、標本から母集団の特徴や性質を推測する推測統計を意識して研究デザインをすることが重要であるというお話をしました。今回はもう一步進めて、推測統計において、標本と母集団の統計学的指標がそれぞれどのような意味を持つのか、そして検定の基本的な考え方についてを説明します。

2. 要約統計量と正規分布

量的変量の観測データは、度数分布表、ヒストグラム、分布曲線(ヒストグラムの各柱の上端を滑らかに結んだ曲線)で表して、分布の形状を見ること重要です。分布の中心やばらつき具合を表す指標を要約統計量といいます。分布の中心は代表値で表され、これには平均値(Mean)、中央値(Median)、最頻値(Mode)などが含まれます。ばらつき具合の指標には分散(Variance)、標準偏

差(Standard Deviation:SD)、範囲(Range)、変動係数(Coefficient of Variation:CV)などがあります。これらの意味と求め方を表1に示しました。前回お話しした記述統計においては、これらの要約統計量を用いて、観察した集団の性質を正確に記述することができます。

疫学研究で得られた多くの変量、たとえば身長などの検査データや一般的な試験の点数などの分布は、標本数を増していくと左右対称の滑らかな釣鐘型の正規分布に近似します(図1)。正規分布においては平均、中央値、最頻値はすべて分布の中心に一致します。そのため、平均とばらつき具合を表すSDがわかれば、分布曲線が得られます。そして、任意の変量の値が分布全体のどこに位置するかを、曲線の面積または正規分布表から求めることができます。正規分布においては、平均±SDの範囲内に観測値の68%が含まれます。また、平均±1.96×SDの範囲内には観測値の95%、平均±2.58×SDの範囲内には観測値の99%がそれぞれ含まれます。

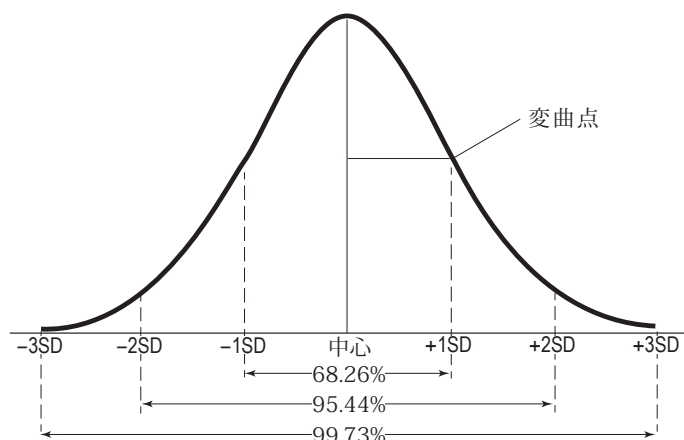


図1: 正規分布曲線

3. 標本の統計量から母集団のパラメータを推測する

推測統計学では、標本からその母集団全体の性質を推測します。標本の要約統計量と母集団の要約統計量とは区別され、それぞれ統計量(Statistics)、パラメータ(Parameter)と呼ばれます。すなわち、標本から母集団を推測することは、統計量からパラメータを推測すること、この作業を統計的推測といいます。

標本の統計量は、表1に示した方法で、標本データを直接計算して求めることができます。一方、母集団のパラメータは、標本の統計量を基にして推測することになります。

もしも同じ母集団から、別々の機会に複数回の標本抽出を行ったとすると、各回の標本平均と標本SDはそれぞれ異なる値になります。母集団の平均は母平均と呼ばれますが、標本抽出回数を増やしていくと、各標本平均の分布は、母平均を中心とした正規分布に近づいていきます。このことは、母集団の分布の形によらず(正規分布ではない偏った分布であっても)常になり立ち、「中心極限定理」と呼ばれます。

一般的な疫学研究では、1回の標本抽出で得られたデータしかありませんので、この標本平均が母平均の分布範囲の中心であろうと考えます。母平均の存在範囲は、標準誤差(Standard Error of the Mean:SEM(SEと略される場合もあります))をばらつきの指標とした正規分布になります。SEMは、母SDを \sqrt{N} で割った値(あるいは標本SDを $\sqrt{(N-1)}$ で割った値)になります。母

SDは、標本SDに $\sqrt{N/(N-1)}$ をかけた値として推定されます。Nが30以上の場合は母標準偏差と標本標準偏差の差がかなり小さくなります。

4. 標準偏差と標準誤差の違い

標本SDは、標本そのもののばらつき具合を示すため、母SDは、推測された母集団のばらつき具合を示すために、それぞれ用いられます。一方、SEMは、母集団の平均値の推定存在範囲を示すために用いられるものです。したがって、研究結果を図表化する際には、その目的に応じて示す指標を適切に選択しなければなりません。

5. 2つの標本集団の有意差検定

2つの標本集団に有意差があるかどうかを検定することは、言い換えれば、それらの標本データが同じ母集団から得られたものなのか、それとも異なる母集団から得られたものなのかを検討することです。同じ母集団から得られたと言えないのは、各々の標本集団から推定される①母平均が異なる場合、②母集団のばらつき具合が異なる場合ですが、今回は①の場合について解説します。

母平均が存在する範囲は、前述したように「標本平均を中心として、SEMを標準偏差とする正規分布」で表されます。すなわち、同様の標本抽出を100回行った場合のうち95回は、標本平均±1.96×SEMの範囲内に存在するだろうと推定されます。この範囲が母平均の「95%信頼

表1: 主要要約統計量

	名称	意味・求め方など
「分布の中心」を表すもの(代表値)	平均値(Mean)	観測値の合計をデータ数で割ったもの
	中央値(Median)	観測値を小さい順に並べた時にその並びの中央に来るもの(データ数が偶数の時は中央の2値の平均値)
	最頻値(Mode)	観測値の中で出現度数が最大のもの
「分布のばらつき」を表すもの	範囲(Range)	観測値の最大のものと最小のものとの差
	四分位数	観測値を小さい順に並べた時に小さい方から25%、50%、75%のところになる値それぞれ第1四分位数、第2四分位数(中央値)、第3四分位数という
	四分偏差	第1四分位数と第3四分位数の差
	分散(Variance)	各観測値と平均値の差を合計してデータ数(母集団の分散の場合はデータ数-1)で割ったもの
	標準偏差(Standard Deviation:SD)	分散の正の平方根。標準偏差が大きいほどデータのばらつきが大きい
	変動係数(Coefficient of Variation:CV)	標準偏差を平均値で割ったもの。平均値の異なるデータのばらつきを表す場合に用いられる

区間(95% Confidence Interval)と呼ばれています。

2群の間に有意差があるかどうかは、両群の母平均の95%信頼区間が重なるかどうかを調べればわかります。両群の95%信頼区間が重ならなければ、100回中95回の確からしさで、母平均の大小関係がそのまま保たれて逆転しない、すなわち、2つの標本集団の大もとになっている母集団は95%の確からしさで異なっていると考えられます。平均値の検定を行い、2つの群に有意水準5% ($p < 0.05$)で有意差があるというのは、このような状態を表しています。

SEMは、上述のように標本SDを $\sqrt{N-1}$ で割ったものなので、標本の例数が大きくなれば小さくなります。有意差検定において、例数の多寡が重要な問題になるのは、このような理屈があるためです。

このような検定ができるのは、標本の統計量から正規分布の性質を利用して母平均が推測できることによります。したがって、この方法は、標本の例数が多くて正規分布に近似できる場合のみに可能です。このような場合をパラメトリックであると言います。

6. 正規分布を仮定できない場合の検定

標本の例数が少なかったり、分布に偏りがあり正規分布への近似が難しい場合は、母集団を正規分布と仮定してそのパラメータを推定することができませんので、上記の方法が使えないことになります。

このような場合はノンパラメトリックであると言い、順位和検定を用います。この検定法は、一つ一つのデータ間の値の差の大きさはまったく考えずに、値の大きい(小さい)順にデータを1列に並べて、各々の群のデータが順位を足し合わせて順位和を求めます(たとえば順位が1番と2番と3番であれば、その順位和は6となります)。標本集団が正規分布に近似できないために、各群のとった値の大小関係がどの程度まれな確率で起こるのかだけを単純に検討するのです。

たとえば、「A群3例、B群4例のデータがあり、A群のデータが1、2、3位を占めた」とします。この場合、両群間には有意差があると言えるでしょうか? というような問題を考えます。A群の順位和は $1 + 2 + 3 = 6$ です。A群の取りうる順位和は ${}_3C_3 = 35$ 通りとなりますが、このうちA群が今回のように順位和が6となる

場合は1通りです。したがって、今回起こった事象は、 $1/35$ の確率であるために、 $p < 0.05$ で有意差がある(片側検定)ということになります。

パラメトリック法の検定が使用可能な例数は、慣例的に1群が10~20例あたりに境界線があるようです。ヒストグラムを描いて直接分布の形を見ても良い方法でしょう。例数が少なめで、パラメトリック法とノンパラメトリック法のどちらを使えばよいかを迷った場合は、ノンパラメトリック法を使うことをお勧めします。ノンパラメトリック法は、パラメトリック法に比べて、本当は母集団には差がないのに検定結果では差があるという結果が出てしまう誤りの可能性を少なくした「頑健な」方法だからです。しかし、明らかにパラメトリック法が適用できる場合にノンパラメトリック法を使ってしまうと、逆に、本当は母集団には差がないのに検定結果では差があるという結果が出てしまう誤りの可能性が増してしまうことになります。

それでは、ノンパラメトリック法を使えば、どんなに少ない例数でも有意差検定が可能なのでしょうか? 1群が3例の合計6例しかない場合には、取りうる順位和の場合が20通りしかありませんので、一番まれな場合であっても $p < 0.05$ にはなり得ません。したがって、有意水準5%で順位和検定を行うためには、最低でもそれぞれ3例と4例の合計7例(片側検定の場合)が必要だということに気がつきます。

7. 最後に

今回は、標本のデータから、その母集団の特徴や性質を推測する推測統計の基本となる正規分布と、パラメトリックな場合とそうでない場合の検定の基本的な考え方を述べました。研究で取り扱う標本データと、最終的に成果が還元される母集団の関係を、いつも対応させて、検定のイメージを作っていただけでしたら幸いです。

参考文献

- 1) 小橋元 他監修. 公衆衛生がみえる. メディックメディア編

2015.02
Vol.58
第58巻 第01号

放射線科学

Radiological Sciences

編集委員会

委員長

明石 眞言

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 2015年2月1日

編集・発行 独立行政法人 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