

2014.06
Vol.57
第57卷 第02号

放射線科学

Radiological Sciences

特集

- 国際オープンラボラトリー
国際共同研究の有用なモデルとして
- 人材育成
～放医研の知の蓄積を社会に還元～

放射線科学 第五十七卷 第二期

2014年6月20日発行 <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5043(206)3026 Fax043(206)4062



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

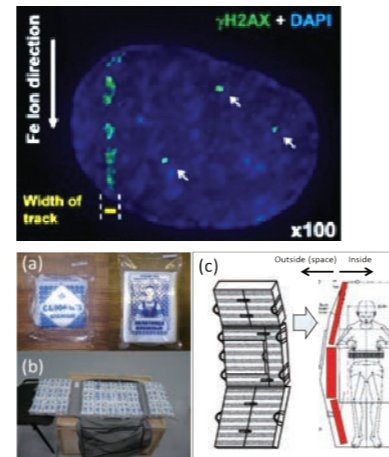
04

特集 1

国際オープンラボラトリー 国際共同研究の 有用なモデルとして

国際オープンラボラトリー
サイエンティフィックセクレタリー／岡安 隆一

- 宇宙放射線研究ユニット／
内堀 幸夫・小西 輝昭・小林 亜利紗・北村 尚・小平 聡・小林 進悟
- 放射線応答モデル研究ユニット／松藤 成弘
- 粒子線治療分子標的研究ユニット／藤森 亮
- 粒子線線質研究ユニット／古澤 佳也・平山 亮一



特集 2

人材育成 ～放医研の知の 蓄積を社会に還元～

人材育成センター センター長／酒井 一夫
教務室／笠井 清美



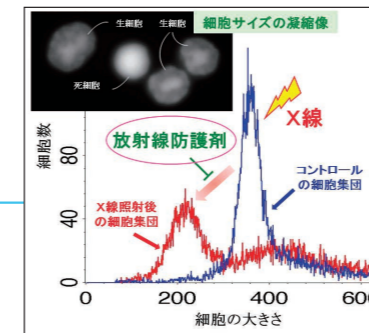
18



最近の成果

Novel Screening Method of Radioprotectors and Its Application Possibility 放射線防護剤開発のための新規スクリーニング法と その応用の可能性

重粒子医科学センター 国際重粒子医科学研究プログラム／関根(鈴木) 絵美子

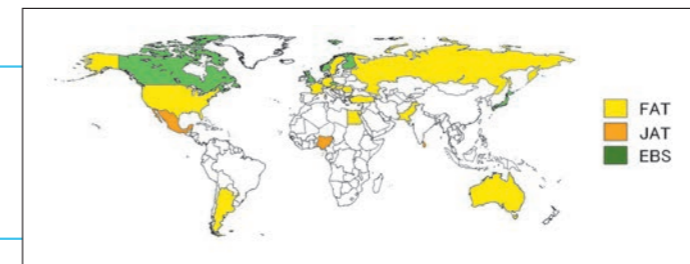


30

留学報告

IAEA 事故・緊急事態対応センター(IEC)での研修

REMAT 運営企画室／稲生 浩子



32

連載

橋渡しと連携のための疫学 その3 橋渡しの対岸を意識すること

研究倫理企画支援室／小橋 元

38

書評

ここが知りたい認知症の画像診断 Q&A

企画部広報課／坂内 忠明

42

特集1

国際オープンラボラトリー 国際共同研究の有用なモデルとして

国際オープンラボラトリー・サイエンティフィックセクレタリー／岡安 隆一

2014年1月29日 成果報告会にて



**NIRS International Open Laboratory
Second Term Final Report Meeting**
放射線医学総合研究所・第二期国際オープンラボラトリー
成果報告会

Featuring presentations by 5 NIRS IOL distinguished scientists and 4 unit leaders

January 29th (Wed), 2014
2014年1月29日(水)
9:00 - 17:30

NIRS Auditorium, 2F Research Building
for Charged Particle Therapy
推進棟 2階大会議室

Admission Free: Open to everybody
(No registration required)
入場無料 (事前登録不要)

NIRS Five Distinguished Professors
Prof. Tom Hei (Columbia Univ., USA),
Prof. Marco Durante (GSI, Germany),
Prof. Anders Brahme (Karolinska Institute, Sweden),
Prof. Penny Jeggo (Univ. of Sussex, UK),
Prof. Jac Nickoloff (Colorado State Univ., USA)

NIRS 2nd term IOL unit leaders
Yukio Uchihori, Yoshiya Furusawa,
Naruhito Matsufuji/ Takeshi Murakami,
Akira Fujimori

放医研：第2期国際オープンラボラトリーの総決算として、5人の著名外国人研究者を迎えて、各ユニットリーダーと共に成果報告会を行います。どうか奮ってご参加ください。

★ Contact: IOL Planning Office, National Institute of Radiological Sciences
043-382-3711, rskayasa@nirs.go.jp

Tea, coffee, and soft drinks will be provided.
(飲み物が出ます！)

International Open Lab. Planning Office (L-128): Ext. 2647/2646
International Affairs Office: Ext. 2237



放射線医学総合研究所(放医研)国際オープンラボラトリー(International Open Laboratory: IOL)は2008年の11月にその第1期(2011年3月終了)の活動を始め、これまで5年数か月、多くの国際共同研究活動を推進してきました。世界的に活躍している外国人と共に研究をすることで質の高い研究をすること、また放医研のさらなる国際化に寄与することを大きな目的としています。

第2期IOLでは明石真言(現研究担当理事)ディレクターの下、4ユニットが選択され、5人の著名外国人研究者が放医研の4人のユニットリーダーと親密に協力し国際共同研究を展開しています。

これらの5人の研究者は学問的に優れているばかりでなく、国際学会の会長他の重職を担い、国際影響力も大きく、放医研の研究活動が彼らを通して多く世界に広まっています。その例として放医研IOLの活動はコロラド州立大学や、ドイツ重イオン研究所のホームページのみならず、欧州原子核研究機構(CERN)や、米国のChordoma Foundation等でも紹介されています。IOLの各ユニットは海外より多くの研究者を長期・短期で招へいし、国際共同研究に従事するとともに、1年に数回はワークショップ等の会合も持っています。例として2012年には世界的に著名な放射線生物学者である米国コロンビア大学Eric Hall名誉教授を招待して特別ジョイントワークショップを開き、全国より多くの出席者を得て、放射線医学・放射線防護等に関して活発な議論を戦わせることができ、多くの収穫を得ました。なお平成25年度は第2期IOLの最終年度であり、各ユニットで外国人研究者7名を含む8名の専門家による国際評価を行い、ほとんどのユニットが最高評価S(Excellent)を受けました。その後には5人の外国人著名研究者を迎えて、成果発表会を行い、有用な成果報告することができました。なお外国の大学・研究所との共同出版等、より詳しいIOLの活動に関しては放医研ホームページの国際オープンラボラトリーのセクションを参照してください。

この様にして、放医研IOLは放医研のみならず、日本全体での国際共同研究の良いモデルとして、ユニークな例を提示してきました。今後もこのような活動が全国に浸透していくことが強く望まれます。



宇宙放射線の影響の理解を目指して —新たな放射線場への挑戦—

宇宙放射線研究ユニット (Space Radiation Research Unit)

●内堀 幸夫・小西 輝昭・小林 亜利紗・北村 尚・小平 聡・小林 進悟

1. はじめに

IOL宇宙放射線研究ユニット(Space Radiation Research Unit: SRRU)は、2008年から開始された第1期IOLから、米国コロンビア大学 医学部放射線腫瘍学科及び放射線医学研究センター教授のTom K. Hei博士を著名外国人研究員(Distinguished Visiting Scientist)として招き、Hei教授の研究室の若手研究者を招へいし、放医研の若手研究者とが協力して、放医研の施設(HIMACやSPICE等)を利用して、重粒子線や陽子線を含む宇宙放射線による生体への影響を研究してきました。さらに、第2期IOLでは、Hei教授の研究室の出身研究者(ポスドク経験者等)が主宰する他機関の若手研究者等の招へいによる研究も強化し、中国北京大学、復旦大学、中国科学アカデミーの离子束(イオンビーム)生物学重点実験室、香港城市大学等から、若手研究者が放医研に滞在し、精力的な研究を行いました。また、Hei教授との複数回の打合せを基に研究テ-



図1:宇宙放射線研究ユニット(SRRU)のメンバー

SPICEマイクロビーム照射施設を利用して実験している北京大学、復旦大学、香港城市大学からの招へい若手研究者と、放医研側の研究者・技術者。



図2:2013年5月に開催された国際重粒子線シンポジウム(HITSRS2013)

宇宙放射線と重粒子線治療の研究者221名(うち、外国人128名)が参加しました。

マを設定し、ドイツ国航空宇宙センター(DLR)の若手研究者を短期間招へいしました。第2期の3年間に、計11人が計19回滞在しました(図1)。

またこの第2期期間中において、“Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium 2013”を開催し、宇宙放射線科学分野のみならず、重粒子線がん治療分野の専門家との合同国際シンポジウムを開催しました(図2)¹⁾。

2. 方法と成果

これらの海外若手研究者と放医研の若手研究者の共同研究により、高い線エネルギー付与(LET)を持つ、宇宙放射線による生体への影響のメカニズムを確認するために、生物細胞における放射線損傷を様々な条件で調査しました。例えば、宇宙環境下における放射線被ばくとして、少数ではありますが非常に高いLETをもつ重粒子線がごく一部の細胞にのみ照射されることが予想されます。このような条件下においては、照射された細胞とその周辺の照射されていない正常細胞との間で細胞間情報伝達機構による細胞応答としてバイスタン

International Collaboration on Biological Studies

Low dose effect	Bystander effect
<p>T. Konishi & A. Kobayashi, NIRS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studies on cell cycle regulation to low dose radiation exposure using microbeam. - Development of proton microbeam irradiation system, SPICE 	<p>Dr. G. Yang, Peking Univ</p> <p>Radiation induced targeted and non-targeted effects between cancer stem cells and cancer cells.</p>
<p>Dr. J. Wang, Chin. Aca. Science.</p> <p>Activation of the NRF2 Antioxidant Response in Cells With Cytoplasm Targeted By Proton Irradiation.</p>	<p>Prof. P. KN. Yu, City Univ. Hong Kong</p> <p>Studies of non-targeted radiation effects through microbeam irradiation of embryos of Danio rerio.</p>
<p>Heavy ion effect</p> <p>Dr. C. Baumstark-Khan, DLR-Inst. Aerospace Med.</p> <p>Cell death bypass mechanisms in DNA damage response of mammalian cells after exposure with heavy ions relevant for Space radiation environment.</p>	<p>Prof. C. Shao, Fudan Univ.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Roles of DNA repair and MAPK pathway in the bystander responses induced by organelle target irradiation - HZE particle irradiation-induced signals and its downstream cell responses.

図3: SRRUでのバイスタンダー効果等に関する国際共同研究

ダー効果が知られています。バイスタンダー効果に対する細胞応答の研究は、宇宙環境における宇宙飛行士への宇宙放射線のリスクの推定に重要な知見となります。さらには、ガンマ線や陽子線のような低LET粒子や鉄までの高LET重粒子との混合場放射線被ばくにおいては、適応応答(事前の照射による障害の軽減効果)等、放射線に対する生物応答メカニズムの理解が非常に重要となります。

これらの研究のために、マイクロビーム照射装置であるSPICE²⁾を利用し、主として低線量放射線影響、バイスタンダー効果、重粒子線の生物効果の三つのキーワードを軸に共同研究を展開しました(図3)。

その中でも、バイスタンダー効果研究については、細胞レベルのみならず、個体レベル(in vivo)についても研究を行いました。受精5時間後のゼブラフィッシュ胚(受精卵)に対して、マイクロビームを用いて胚のごく一部(1%以下)の細胞にのみ照射し、その5時間後に2度目の照射として高線量の硬X線を照射しました。1回目のマイクロビーム照射の有無については、受精後25時間後の胚におけるアポトーシス細胞数を測定すると、マイクロビーム照射を行った方がアポトーシス細胞数が少ないという結果を得ました。これは、ごく一部の細胞のみしか照射していないにもかかわらず、胚全体として

アポトーシス細胞数が減少したことを示しました。つまり、照射細胞と非照射細胞(バイスタンダー細胞)間におけるバイスタンダー効果由来の放射線適応応答を個体レベルで検出したことを意味します。また、放射線適応応答を示すために必要なマイクロビーム照射量は、陽子線200個程度(約300 μ Gy相当)でした。さらに、この放射線適応応答に窒素酸化物(NO)ラジカルが寄与していることを明らかにしました³⁾。一般的にバイスタンダー効果は、照射細胞の近傍にいるバイスタンダー細胞への負の効果として知られていますが、我々は、ゼブラフィッシュ胚以外にもがん細胞と正常細胞間およびがん細胞とがん幹細胞間におけるバイスタンダー応答として、バイスタンダー細胞の存在が照射された細胞の損傷修復を促進するといった、レスキュー効果を確認することができました¹⁾。

さらに、宇宙環境における放射線の計測を行うために、ロシア国科学アカデミー生物医学問題研究所(IBMP)の協力を得て、国際宇宙ステーション(ISS)や人工衛星における線量測定実験を実施しました。これは、放医研で準備した線量計パッケージ(ガラス線量計や輝光発光ルミネセンス線量計と、固体飛跡検出器(CR-39)をケースに収納した物)をロシアのプログレスロケット等で打ち上げ、ISSのロシアモジュール等に

数ヶ月設置した後にソユーズ等の帰還機により地上に回収し、放医研にて解析を行いました。

これらの実験の内、Protective Curtain実験では、含水物質を用いた宇宙放射線防護の手法の実証を行いました。水は二次的な放射線が発生する割合が金属素材よりも小さく、さらに中性子線の遮へい効果にも優れています。入浴設備が無いISSで身体を拭くために大量に常備されているウェットタオルに着目し、これらを板状に積み重ねて作成した遮へい体(厚さ6.3 g/cm²)をISS内に設置し、その前後での放射線量の変化を計測しました。この結果、ウェットタオル遮へい体(図4)による線量低減割合は37 ± 7%(線量当量値)であることを実証しました⁴⁾。

また、サイクロトロンでの陽子線照射場において、新し

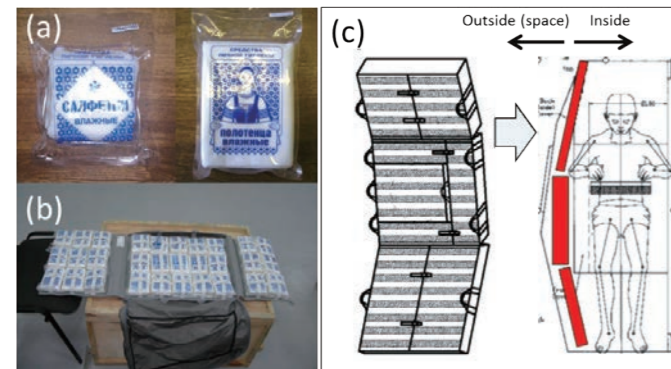


図4: 含水物質を用いた宇宙放射線遮へい効果実験

ISSに搭載されているウェットタオル(図中a)とそれを4枚積層しボード状に組み上げ(図中b)、ISS船内に配置します(図中c)。作成したボード全体の重量は67 kgで、平均的な厚さは6.3 g/cm²。

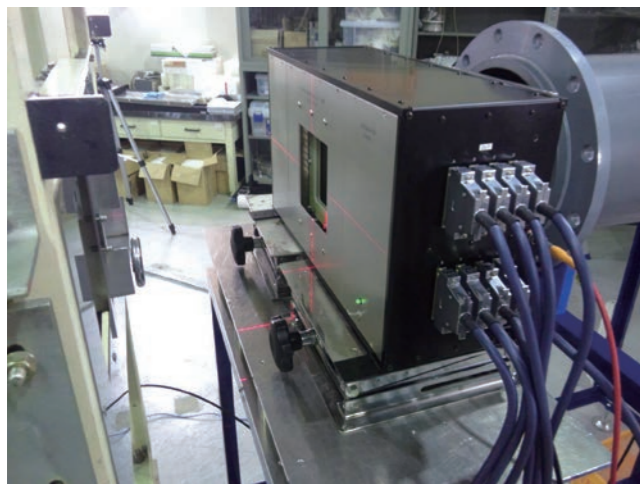


図5: サイクロトロンでの均等照射場作成の様子

写真左から入射するビームに対し、マルチピクセル電離箱(中央)を用いて均一性の測定を行いました。

い照射場の構築を実施しました。具体的には、広く均等な照射野を生成するために、電磁石等を調整し、様々な検出器(マルチピクセル電離箱やマルチチャンネルシンチレーション検出器等)を利用して確認しました(図5)。これにより、宇宙環境用の放射線検出器の校正に利用するだけでなく、最新のプロセッサ等の電子部品の放射線耐性の実験、あるいは生物細胞等への照射実験を実施できるようになりました。

3. まとめと今後

このように、物理あるいは生物研究により、宇宙放射線の宇宙飛行士への影響研究に多くの知見をもたらすとともに、国際共同研究を大きく拡張することができ、当該分野における放医研のプレゼンスを高め、若手研究者に国際共同研究に浸る環境をもたらす、世界で活躍する人材の輩出に役立ったと考えられます。

今後、新たな放射線影響研究の知見を得られるよう、これらの共同研究をさらに推進し、放医研のグローバル化に貢献していきたいと考えています(図6)。



図6: Tom Hei教授とSRRUのメンバー、および、中国およびドイツからの関連研究者

参考文献

- 1) Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium 2013, J. Radiat. Res., 55:Supplement 1 (2014)
- 2) Konishi T. *et al.*, SPICE-NIRS Mircobeam: a focused vertical system for proton irradiation of a single cell for radiobiological research., J. Radiat. Res., 54:736-747 (2013)
- 3) Choi VWY. *et al.*, The threshold number of protons to induce an adaptive response in zebrafish embryos., J. Radiol. Prot., 33:91-100 (2012)
- 4) Kodaira S. *et al.*, Verification of shielding effect by the water-filled materials for space radiation in the International Space Station using passive dosimeters, Adv. Space Res., 53:1-7 (2014)

粒子線の生物・臨床効果の理解を目指して —修復を考える—

放射線応答モデル研究ユニット(Radiation Response Model Unit)

●松藤 成弘

1. はじめに

放射線応答モデル研究ユニットは、村上健国際重粒子医科学研究プログラムリーダーをユニット長とし、スウェーデン・カロリンスカ研究所のAnders Brahme先生(図1)を著名外国人研究員に招いて立ち上げました。Brahme先生はX線による強度変調放射線療法(Intensity-Modulated Radiation Therapy: IMRT)を提唱された方として世界的に高名ですが、粒子線治療にも大きな興味を持たれており、多くのユニークなアイデアを提案されています。本ユニットは炭素線治療の生物・臨床効果に関するモデルの精度をより上げていくことを目標としました。



図1: Anders Brahme博士

2008-2010年の第1期に続いて採択された2011-2013年の第2期で最も着目したのは「時間」の要素です。ご承知の通り、放射線治療は正常組織へのダメージを軽減するために分割照射、即ち必要な放射線量を数回~数十回に分割し、数日~数週間かけて少量ずつ照射していく手法が取られることが一般的です。放射線治療計画では、一度の照射ごとに腫瘍に均一な臨床効果が得られるよう線量分布の設計を行っています。現在放医研で用いられている生物効果モデル・MKM (Microdosimetric Kinetic Model)¹⁾では、非常に高い精度で一度の炭素線照射の生物効果を予測することが可能です。そこで、一度の照射の延長として全体の効果も説明可能か、また一度の照射でも時間が伸びたりした場合の影響を明らかにする研究を実施しました。本稿ではその成果を中心に紹介したいと思います。

2. 方法

分割照射下での生物効果には修復(repair)、再酸素

化(reoxygenation)、再増殖(repopulation)、再分布(redistribution)といった要素がいずれも時間依存的に影響すると考えられています。これらはしばしばその頭文字をとって4 Rと呼ばれます。この中で今回私達は修復に着目しました。放射線で細胞に生じた損傷の修復について、現象論的な考え方として潜在的致死損傷修復(PLDR: Potentially Lethal Damage Repair)と亜致死損傷修復(SLDR: Sub-Lethal Damage Repair)があります。PLDRは細胞活動が抑制された場合に致死的な損傷の一部が修復されるもの、SLDRは照射で生じた軽微な損傷が修復される前に次の照射を受けてSLDが積み重なることで致死的な損傷に転じてしまうものです。共に炭素線の様な高LET放射線ではその作用は非常に限定的とみなされており、これが無視できる場合には、少なくとも修復の観点では複数回照射の生物効果は1回照射の延長線上で取り扱うことが可能になります。そこでまず、ヒト由来の培養細胞・NB1RGB、HFL-Iに対して炭素線を24時間間隔で1~4回照射してその生存率を調べ、PLDRやSLDRの影響があるのか調べました。

また一方、MKMでも修復の考慮を試みました。MKMでは放射線照射によって細胞に生じる損傷を修復可能と不可能なものに分け、修復可能な損傷についてはその修復や蓄積について経時的な変化を以下のように取り扱います。

$$\text{LD: } \frac{dN}{dt} = \lambda \frac{d\varepsilon}{dt} + an + bn^2$$

$$\text{SLD: } \frac{dn}{dt} = \kappa \frac{d\varepsilon}{dt} - (a + c)n - 2bn^2$$

ここで N はLD数、n はSLD数、ε は微視的なエネルギー付与量、λ、κ、a、b、c は各ルートの係数です。実際に計算するためにはこれら係数を定める必要があります。そこで、同じくヒト由来のHSG細胞を材料として時間間隔を様々に変えた炭素線の二分割照射実験を

通じて必要な係数を決定し、損傷のダイナミックな変化を予測することを試みました。

3. 成果

図2に分割照射実験の一例を示します。図中の線は1回照射の生存率曲線をそのまま2~4回に当てはめた場合の予測になります。実験結果は一回照射の単なる繰り返しよりは明らかに抵抗性であることがわかりました。

そこで、PLDRとSLDRの影響を考慮した以下のようなn回分割照射の生存率モデル S_n を考え、適用してみました。

$$\log S_n = -n\{\gamma(ad + \beta d^2) + \beta d^2 h_n(\theta)\}$$

dは吸収線量、 α 、 β は1回照射の生存率曲線に対応する係数、 γ 、 $h_n(\theta)$ はそれぞれPLDR、SLDRの度合いを示す係数です。

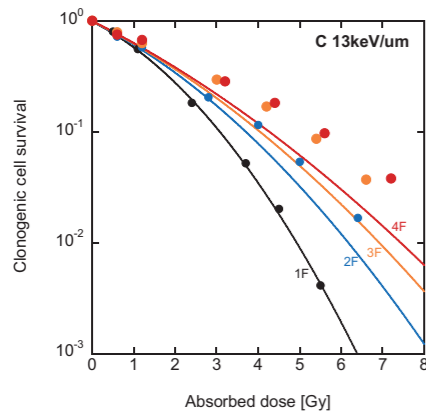


図2: 290 MeV/n炭素線1~4回照射によるNB1RGB細胞の生存率曲線²⁾

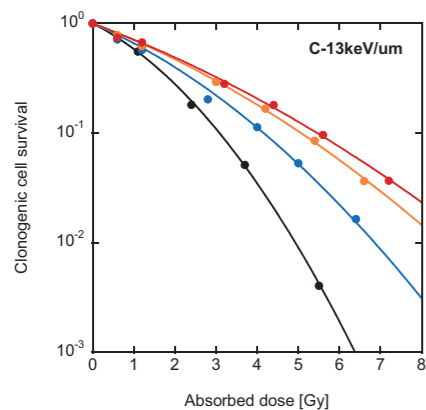


図3: 図2の実験結果に対して修復を考慮したモデルを適用した生存率曲線²⁾

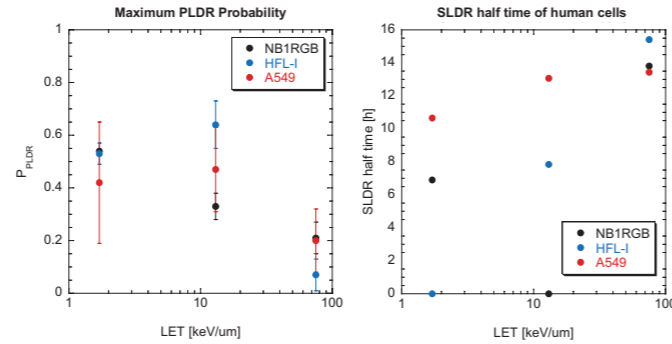


図4: PLDR頻度(左)とSLDR時定数(右)のLETの依存性

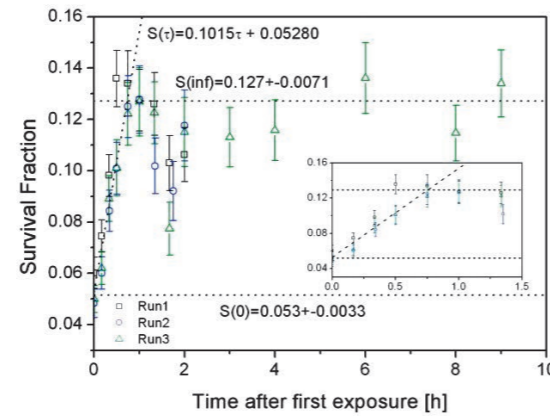


図5: 炭素線二分割照射によるHSG細胞生存率の分割時間依存性³⁾

その結果、図3に示すように分割照射の生物効果を精度よく再現することが可能になりました²⁾。また、PLDR、SLDRの係数のLET依存性をみたところ、高LET放射線を照射した場合ほどPLDRの頻度は低下し、SLDRに要する時間が長くなるといった、損傷がより修復されにくくなる傾向が確認されました(図4)。

一方、MKMで修復を考慮するために必要な係数を定めることを目的とした二分割照射実験の結果を図5に示します。

この初期SLDRの様子から係数の値を決定し、損傷数の経時的な変化を取り扱うことを可能としました³⁾。図6は一例として、二分割照射で照射間隔が0.5 h(実線)、1.0 h(破線)とした場合のSLD、LD数の経時変化をみたものです。照射間隔が長いほど修復が作用する余地が生じ、結果として致死性損傷が低下する、換言すれば抵抗性を示す傾向が確認できます。

先述の通り、MKMは現在の炭素線治療計画に組み込まれています。ルーチンの治療計算ではこれら損傷の変化は取り扱っていませんが、この研究の結果にもとづいて修復の影響を予測してみました。図7は同じ線量

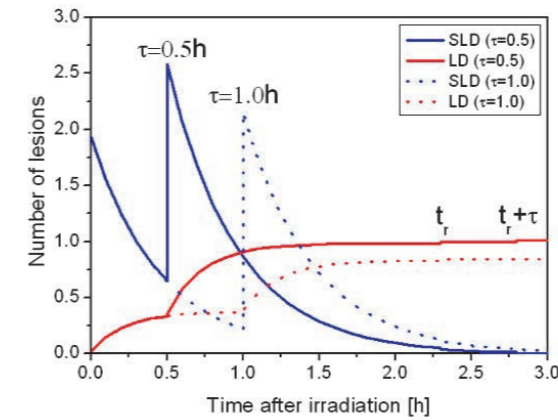


図6: 二分割照射における損傷数の経時変化³⁾

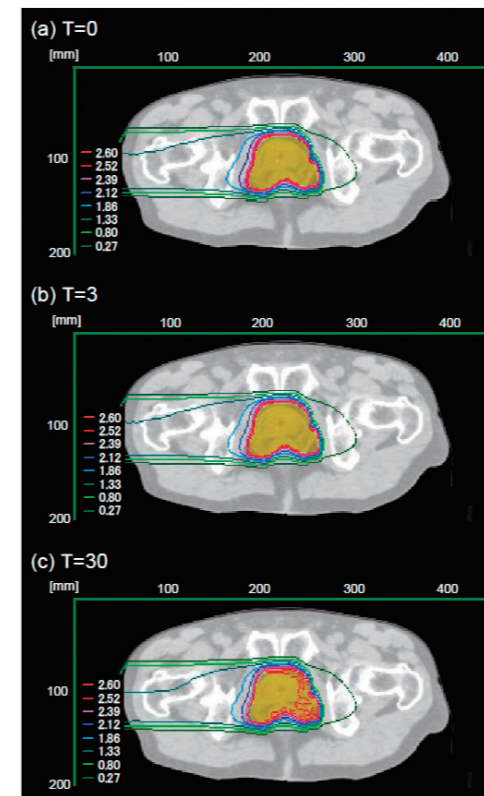


図7: 線量分布に及ぼす照射時間の影響³⁾
図中左側から炭素ビームが入射

2.65 Gy(RBE)を(a)瞬時、(b)3分、(c)30分で照射した場合の影響をシミュレーションしたものです。

瞬時、3分では影響がみられませんが、30分になると入射側での修復の影響が顕在化し、分布が一様でなくなる様子わかります。

4. まとめと今後

本ユニットでの研究を通じて、炭素線治療下における4 Rのひとつ、修復について大きく知見を深めることが

出来ました。臨床の場での応用には更に検証や議論を重ねる必要がありますが、将来の生物学的に最適化された炭素線治療へと繋がる道のひとつを確立できたものと考えています。

本ユニットをスタートする際、高名なBrahme先生との共同研究ということで興奮する反面不安も抱いていたことを思い出します。実際に研究活動を実施して、Brahme先生の気さくな人柄と旺盛な好奇心、そして研究に対する真摯な姿勢に深い感銘を受けました。また、双方で開催したワークショップなどを通じて幅広いネットワークを培えたことは極めて大きな財産となりました。Brahme先生は放医研の次世代PETにも強い関心を示されるなど、IOLの枠内に留まらない広がりを持たれたことは大きな収穫であったと思います。今後もBrahme先生をはじめとする方々と共同研究を実施していく予定です。

一方、中には体調を崩す方や本国での事務手続きで苦労があった方など、予期せぬトラブルもありました。その度、IOL運営室、国際室をはじめとする所の多くの方々に厚いサポートを頂きました。この場を借りてお礼申し上げます。最後にこのような機会を与えて頂いた辻井博彦・明石真言歴代IOLディレクター、またユニットメンバーとして貴重な時を共有した村上健、鈴木雅雄、稲庭拓、和田麻美、Anders Brahme、Bengt Lind、Annelie Meijer、Johanna Kempe、Ming Chew Tsuei、Marta Lazzeroniの各氏、また山谷泰賀TLをはじめとする次世代PETチームの方々に厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) Kase Y. *et al.*, Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams., *Radiat Res.*, 166, 629 (2006)
- 2) Wada M. *et al.*, Modeling the biological response of normal human cells, including repair processes, to fractionated carbon beam irradiation. *J. Radiat. Res.*, 54, 798 (2013)
- 3) Inaniwa T. *et al.*, Effects of Dose-Delivery Time Structure on Biological Effectiveness for Therapeutic Carbon-Ion Beams Evaluated with Microdosimetric Kinetic Model., *Radiat. Res.*, 180, 44 (2013)

著名外国人研究者との共同研究と今後の研究の展開

粒子線治療分子標的ユニット (Particle Therapy Molecular Target Unit)

● 藤森 亮

「粒子線治療分子標的」ユニットは、第2期IOLを構成する4つのユニットの中のひとつとして2011年に設立されました。このチームは、岡安隆一博士(旧粒子線生物研究グループ)とPenelope Jeggo教授(英国サセックス大学)の国際共同研究(第1期IOL)が基になっています。2011年には、新たに米国コロラド州立大学のJac Nickoloff教授を招き、以来3つの国際機関にまたがる連合チームとしてスタートしました(図1)。当チームの研究課題は、重粒子線がん治療に関連する細胞・分子メカニズムの解明です。電離放射線、特に重粒子線に対す



図1: 粒子線治療分子標的ユニットの著名外国人研究者(著者とJeggo氏、Nickoloff氏)

るがん細胞の感受性を決定する様々な因子の同定、言い換えれば、粒子線治療において重要な「分子標的」を明らかにすることを目的としました。

Distinguished scientist(著名外国人研究者)として当ユニットの研究をご指導いただいたJeggo教授およびNickoloff教授は、放射線科学の世界的権威です。こうした著名な研究者との研究交流を通じて、放医研の重粒子線加速器(HIMAC)と優れた炭素イオン線治療の名がますます世界に知られるようになり、その国際普及・発展を助けることが期待されます。私にとって両教授が、蛍光染色法やゲノム解析など近年大いに発展した新しい科学技術をいち早くご自分の研究に取り入れていたことは魅力であり、自らも貢献して得られるその共同研究の成果を、医学応用のみならず発展的に世界の基礎生物学分野の研究者と共有できる「きっかけ」になるようにと、期待に胸を躍らせました。

この研究がいよいよ始まろうとした矢先の2011年3月11日、我々は東日本大震災を経験しました。この予期せぬ事態に予定されていた多くのスケジュールが影

響を受け、IOLもその例に漏れず、当初5月頃に予定されていたキックオフ・ミーティングが同年10月に延期されたのでした。多忙な日程にも関わらず内外の全ての関係者が放医研に集い、重粒子線を用いた研究について実りある議論が出来たことは深く印象に残りました。

2011年の春より、7人の招待研究者および17人の学生(のべ60人以上)を受け入れてHIMAC共同利用研究を遂行し、両大学からの教授たちによる研究セミナーも随時開催されました。また、コロラド州立大学から多くの大学院生が訪れて、加藤宝光博士(コロラド州立大学)の指導のもとに生物照射実験が行われ、様々な粒子線に関する多くの研究成果を残しました(図2)。

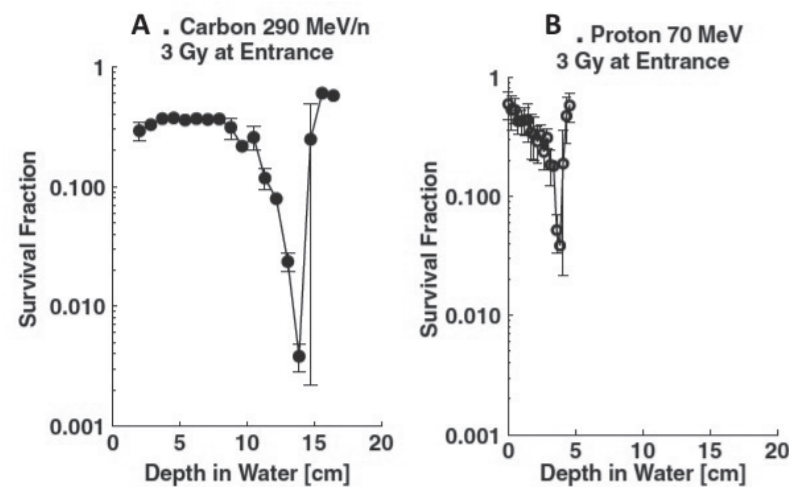


図2: 細胞のコロニー生存率で示された粒子線(A:炭素 B:プロトン)によるブラッグピーク¹⁾

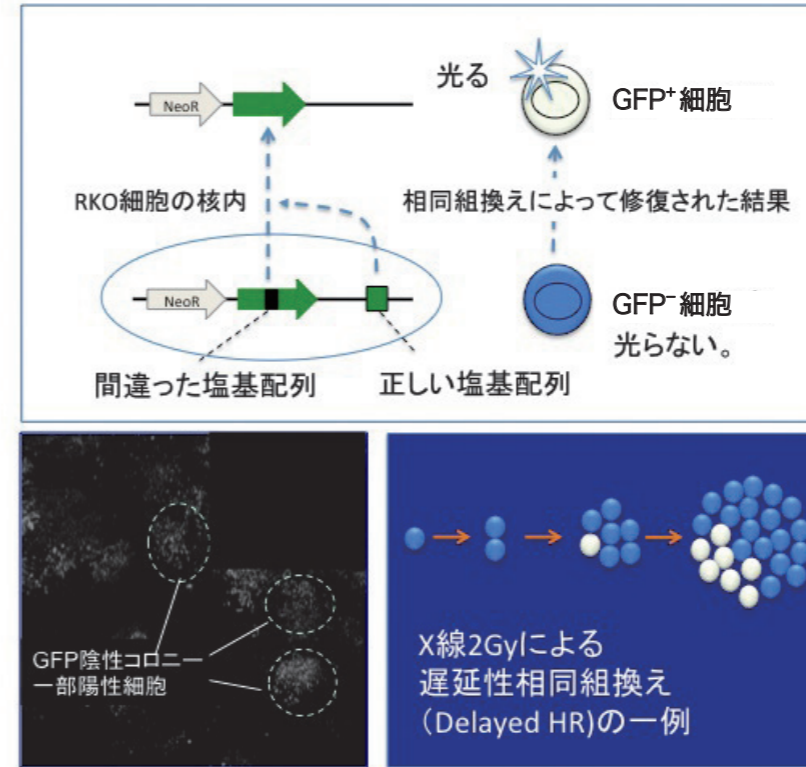


図3: RKO-GFPシステムによる放射線誘導性遅延DNA組換えの検出

2年目(2012年)は、指名研究員としてChirs Allen博士(コロラド州立大学)を招待しました。同博士は8か月間日本に滞在し、X線および炭素や鉄の粒子線が引き起こす遅延細胞死や突然変異の研究を行いました。大腸がん由来のRKO細胞に、クラゲの蛍光蛋白遺伝子(GFP)を人工的に組み込んで、そこでのゲノム遺伝子の変化を観察する実験系が用いられました。これは、2つの非活性型GFP遺伝子の間で相同組換えが1回起きると活性型のGFP遺伝子が新生し、緑色蛍光を放つ変異細胞が出現するという仕掛けです(図3)。電離放射線が照射された細胞では突然変異の頻度が増加するので、DNA二本鎖切断修復の過程にも似ていますが、それは少し違い、この組換え現象は遠隔のゲノムDNA損傷によっても誘導されます。興味深いのは、組換え頻度の亢進が細胞分裂の世代を超えてしばらく維持されることです。RKOのシステムは、ストレスを経験した細胞が分裂しながらどのようにゲノム安定性を失うかを調べるための良いモデルであるといえます²⁾。このような現象は「遅延性ゲノム不安定性」と呼ばれますが、その分子メカニズムはまだ明らかになっていません。今後タイムラプス顕微鏡やセルソーティングシステムなどの最新の技術を駆使することにより、研究がますます加速す

ると考えられます。

中島菜花子博士は重粒子線照射によって生じるDNAクラスター損傷をかつてない微細なレベルで観察し、粒子線の飛跡に特徴的なDNA損傷と二次的に生じた電子線(デルタ線)により生じるDNA損傷では、後者が非相同組換えによってより速やかに修復されることを明らかにしました³⁾。博士はサセックス大学のJeggo研究室に赴き、高解像度共焦点レーザー顕微鏡を使った細胞免疫学的解析をくり返し行いました。この研究はJeggo教授の指導の下に英国サセックス大学の柴田淳史博士(現群馬大学)との共同研究として行われたものですが、トラック構造のシミュレーションに関して、放射線応答モデル研究ユニット(松藤成弘ユニットリーダー)による専門的助言が不可欠でした(図4)。また、矢島

浩彦博士はDNA二本鎖切断の相同組換え修復において初期段階の「リセクション(DNA端の単鎖化)」に重要なCtIPタンパク質のリン酸化が、高LET放射線を照射した細胞により顕著に誘導されることを見いだしました。博士は、さらに粒子線の飛跡に沿った単鎖DNA蛋白(RPA)の挙動の観察を行い、高LET放射線による複雑な損傷に対して、細胞が選択的に相同組換え経路を選択する制御機構の可能性を示しました⁴⁾。

細胞における放射線の分子標的を明確にすることは、放射線治療の発展にとって重要なことです。局所制御の物理学的アプローチ(荷電粒子線特有のブラッグピーク)こそ、一般的な放射線治療に対する粒子線がん治療のアドバンテージですが、分子標的が明らかにされれば、それを生物学的局面からさらに強化するものになります。近年の腫瘍生物学者は正常細胞に欠如する腫瘍細胞特有の標的分子、これを介した放射線分子応答に着目してきました。我々は、細胞のASPM遺伝子が放射線によって転写抑制をうけることと、同遺伝子をノックダウンするとがん細胞株の放射線感受性をさらに増感させられることを示しましたが、その治療標的分子としての有望性は海外の複数のグループが独立に報告したASPM遺伝子の腫瘍選択的発現が根拠になっていま

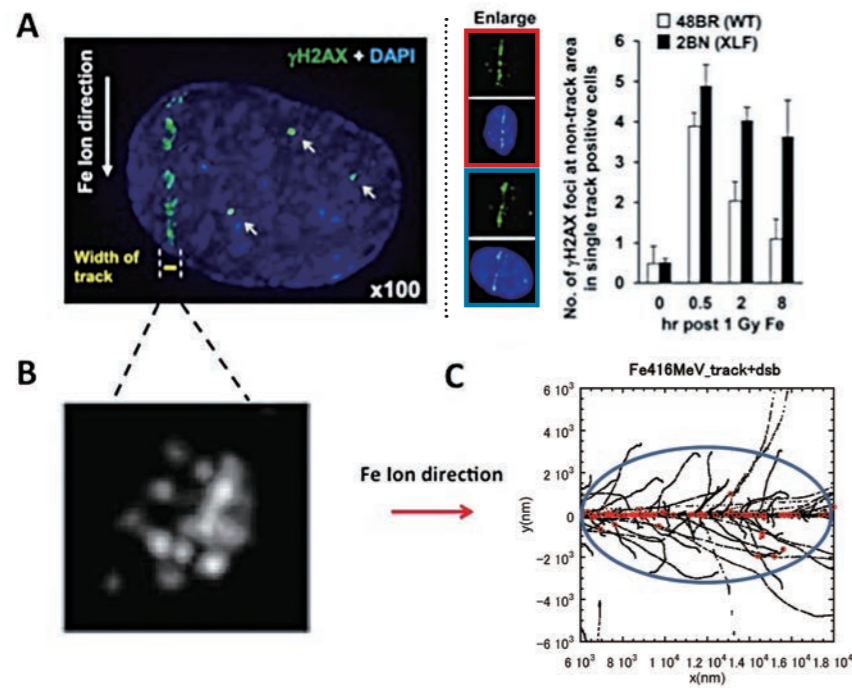


図4:トラック構造の詳細な顕微鏡解析とシミュレーション

す⁵⁾。また、コロラド州立大学では、がん細胞のPGE2受容体の発現が放射線誘導性の再増殖(放射線治療抵抗性の原因のひとつ)に寄与することが報告されました⁶⁾。この現象は不死鳥にちなんで「Phoenix rising」と呼ばれています。幸い、被ばくによるPGE2リガンドの分泌に対して合成阻害薬(インドメタシン)の効果が期待できるようですが、DNA損傷からのシグナル伝達はカスパーゼ3に依存するので、「Phoenix rising」によるがん細胞の再増殖はその遮断によってより根本的に予防できると考えられます。また、低酸素状態で「Phoenix rising」効果が減少することなどが、粒子線線質研究ユニット(古澤佳也ユニットリーダー)の指名研究員であるWalter Tinganelli博士によって明らかにされました。

最後になりましたが、外国人招へい研究者と当ユニットの人的交流、ユニット間の情報交換を円滑にし、当ユニットの研究活動を最後までご支援下さいました岡安隆一サイエンティフィック・セクレタリーをはじめ、ディレクターの皆様のご温情に感謝いたします。

参考文献

1) Genet SC., Maeda J., Fujisawa H., Yurkon CR., Fujii Y., Romero AM., Genik PC., Fujimori A., Kitamura H., Kato

TA., Comparison of cellular lethality in DNA repair-proficient or deficient cell lines resulting from exposure to 70 MeV/n protons or 290 MeV/n carbon ions., *Oncol. Rep.*, 28:1591-6 (2012)

2) Allen C.P., Fujimori A., Okayasu R., and Nickoloff J.A., Chapter9 "Radiation-Induced Delayed Genome Instability and Hypermutation in Mammalian Cells", *Stress-Induced Mutagenesis*, Springer Science+Business Media, New York (2013)

3) Nakajima NI., Brunton H., Watanabe R., Shrikhande A., Hirayama R., Matsufuji N., Fujimori A., Murakami T., Okayasu R., Jeggo P., Shibata A., Visualisation of γ H2AX foci caused by heavy ion particle traversal; distinction between core track versus non-track damage. *PLOS ONE* 8:e70107 (2013)

4) Yajima H., Fujisawa H., Nakajima NI., Hirakawa H., Jeggo PA., Okayasu R., Fujimori A., The complexity of DNA double strand breaks is a critical factor enhancing end-resection. *DNA Repair*, 12:936-946 (2013)

5) Kato T., Okayasu R., Jeggo PA., Fujimori A., ASPM influences DNA double-strand break repair and represents a potential target for radiotherapy, *Int. J. Radiat. Biol.*, 87:1189-95 (2011)

6) Huang Q. *et al.*, Caspase 3-mediated stimulation of tumor cell repopulation during cancer radiotherapy., *Nature Med.*, 17:860-867 (2009)

A: 左図:正常細胞(48BR)のG0/G1期に、鉄イオン線を照射して、30分後の細胞に免疫染色を施した結果。リン酸化ヒストンH2AXは緑色、核は青色で示される。トラック(重粒子線の飛跡)におけるリン酸化ヒストンH2AXのフォーサイとは異なり、トラック外のフォーサイ* (小さな3つの矢印)にはクラスター損傷が見られない。右図:正常細胞(48BR)とXLF欠損細胞(2BN)のそれぞれに鉄イオン線が照射されたときにトラック外に生じるこのような「単純な」フォーサイを時系列で観察した結果(写真は上から2枚ずつが、48BRと2BNそれぞれの例)。2BNには照射から8時間経過してもフォーサイが残存しており、「単純な」DNA損傷が非相同組換え修復(NHEJ)によって修復されることがわかった。*斑状になっているもの(フォーカス)
B: トラック構造に特徴的な「複雑な」フォーサイの高解像度撮影。Applied Precision DeltaVision RT Olympus IX70顕微鏡のデコンボリューション技術が用いられた。
C: 鉄イオン線の細胞への照射において、鉄イオンの通過によって生じるDNA損傷のシミュレーション。鉄イオンの飛跡は黒、DNA損傷の分布は赤で示されている。青い楕円は細胞の核の大きさに相当する。

粒子線がん治療の改良を目指して —低酸素細胞を標的にする—

粒子線線質研究ユニット (Particle Beam Quality Unit)

●古澤 佳也・平山 亮一

1. はじめに

重粒子線はブラックピークとよばれる独特な放射線の線量分布を形成し、患者体内の深さによって“放射線の量(Gy)”が変化し、共に線エネルギー付与(LET)として表される“放射線の線質”も変化します(図1)。生物学における重粒子線の特徴は、LET依存的に変化する生物学的効果比(RBE)と酸素増感比(OER)です。

RBEはX線やγ線と比べた重粒子線の生物学的な効

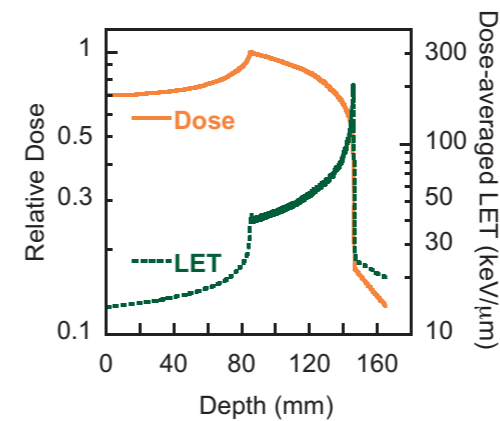


図1:炭素線SOBPビームの線量分布とLETの深さ方向に対する変化

炭素290 MeV/nの粒子線を治療ビームにするためリッジフィルターを用いて6 cmにブラックピークを拡大させています。

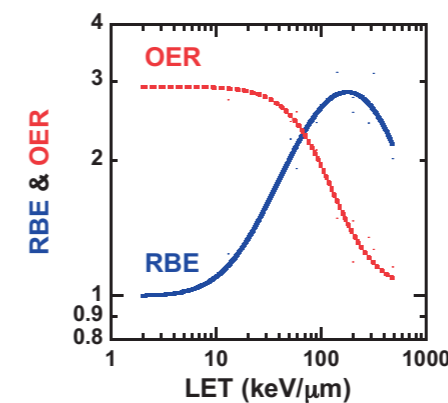


図2: RBEとOERのLET依存性

10%の細胞が生存する線量(D₁₀)の線量比からRBEやOERは計算されています。
(RBE = D_{10, X-rays}/D_{10, ions}, OER = D_{10, hypoxic}/D_{10,oxic})

果の“強さ”を表す指標で、この値が大きいと従来の医用LINAC治療装置から発生するX線を用いた放射線治療と比べ、必要な照射線量は少なくて済みます。重粒子線治療ではRBE値が大きい領域、つまりLETの値が数十~数百 keV/μmの領域を利用しています。

OERは酸素による放射線の効果が増強される割合を示す指標で、低LET放射線であるX線やγ線は特に酸素の力を借りて効果を増強しています。しかし、がん組織の中には酸素が十分行き渡らない領域があり、この領域では酸素の増強効果が小さく、生物効果が十分でなくなるため、生き残ったがん細胞が再増殖して再発の原因になると考えられています。一方、LET値の高い重粒子線では酸素による影響は小さく、酸素の少ないがん組織に対しても強い生物効果を生じさせることができます。

重粒子線が体内を進むと、その深度によってLETが変化し、これに伴ってRBEが上昇しOERは減少します(図2)。

RBEやOERの変化は細胞の種類、細胞致死や突然変異といった生物学的エンドポイントによっても異なり、さらに重粒子線の種類によっても異なるなど、普遍的な値ではありません。よって、がん組織中で均一な効果を得るためには、体表面から病巣の深さごとの放射線の線質(LET値)と細胞の種類を考慮し、そこに与える放射線量を制御して照射する必要があります。

当ユニットでは、過去にドイツ重イオン研究所(GSI)の治療用炭素イオンビームとの施設間比較¹⁾を行った経緯から、共同研究者としてGSIのMarco Durante教授(図3)を著名外国人研究員として招きユニットを形成し



図3:ドイツ重イオン研究所(GSI)の生物物理部長のMarco Durante教授
国際放射線研究連合(ICRR)の会長でもあり、放医研での勤務経験もあります。

ました。

このユニットは酸素濃度を変化させ、LET 依存的に OER がどのように変化するかを重粒子線がん治療装置(HIMAC)から供給される炭素線を用いて明らかにすることを目的としました。そのためGSIからWalter Tinganelli博士を研究員としてユニットに加え、重粒子医学センター次世代重粒子治療研究プログラム実験治療研究チームと共同で研究を行いました。

2. 方法

OERのLET依存性を調べるため、今まで我々が使用していたチャイニーズ・ハムスター細胞由来であるCHO細胞を用いました。純窒素、純二酸化炭素および空気を混合させた低酸素ガスを細胞の入った低酸素照射容器(図4)に流し込み、培養液中の溶解酸素を追い出すことによって、低酸素環境を作りました。

3つのガスを調整することで、0、0.15、0.5および2%酸素含有の低酸素状態(大気中では20%)を作り、炭素線およびシリコン線照射後にコロニー形成法にて細胞生存率を求め、90%の細胞が死滅する線量すなわち10%の細胞が生存する線量(D₁₀)からOERを算出しました。

3. 成果

各酸素濃度におけるOERのLET依存性を図5に示します。低LET領域では大きな酸素効果が観察され、その値は約3となっています(低酸素によって3倍の放射線抵抗性が観察された)。細胞内の酸素の含有量が少し変化するだけで、生物効果が大きく変化する事が観察されました。高LET領域になるに従って酸素濃度の影響は小さくなり、低酸素による放射線抵抗性も小さく、且つがん細胞の放射線感受性は高い値で安定してきています。このことから、がん組織に含まれる低酸素領域に対しても炭素線が有効であることが証明されました。しかし、シミュレーション結果ではLETが300 keV/μmもある高LET放射線では、酸素効果は現れませんが、実験結果では酸素効果が若干観察されました(OERが1にはならない)。

4. まとめと今後

図5に示したように、酸素濃度のわずかな違いでもOERが大きく異なることから、放射線治療における低酸素細胞を標的とした治療を行う場合には、がん組織の中に含まれる低酸素領域の詳細を検知する新たな技術が必要となります。がん組織中の微小環境(酸素濃度や血流分布など)や細胞の機能(増殖能力の程度など)が

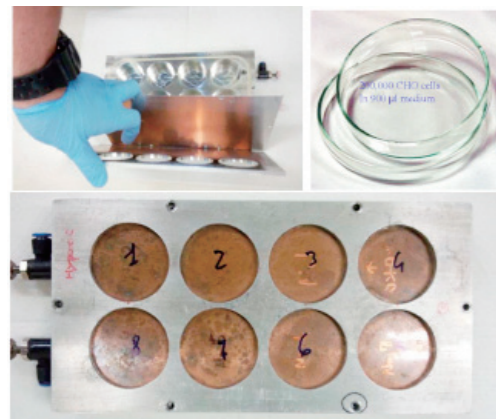


図4:低酸素照射容器

CHO細胞をガラスシャーレ上に培養させ(右上)、低酸素照射容器(下)に封入し、低酸素ガスを照射容器に1時間ほど流し込み、そのままX線、炭素線(LETは30~300 keV/μm)ならびにシリコン線(LETは300 keV/μm)を照射しました。

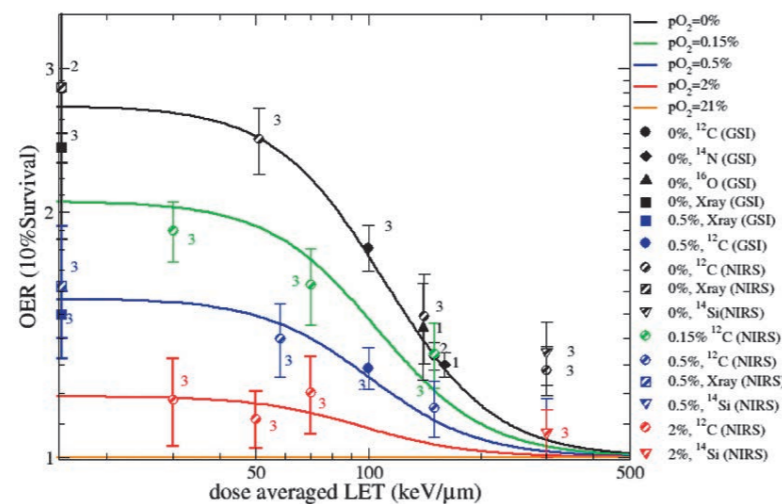


図5:低酸素ガスの酸素濃度を变化させた場合のCHO細胞致死におけるOERのLET依存性

図のプロットにはGSIで行われた実験もプロットされており、数字は繰り返し実験の回数を表しています。ラインはシミュレーションモデルによって計算されたLET-OER曲線。高LET領域ではシミュレーション結果と実験結果が相関していません。

画像診断できるようになると、その領域を狙い撃ちし、さらに高度な放射線治療ができるものと考えております。また、高LET領域で観察された実験データとシミュレーション結果の相違については、放射線生物学的に非常に興味深いものです。今後、重粒子線の核破砕によって発生した二次粒子の生物影響や重粒子線の飛跡に沿って二次的に発生するδ線の生物影響等も考慮した放射線の線質と生物効果の研究が重要であると考えています。

本研究を遂行するにあたり、Durante教授ならびにTinganelli博士に加え、GSIのScifoni博士、IOLスタッフの金子由美子さん、水村由香さん、岡安隆一サ

イエントフィックセクレタリーや重粒子医学センター次世代重粒子治療研究プログラム実験治療研究チームの尾崎匡邦さん、山下慶さん、李恵子さん、松本孔貴さん、鶴澤玲子さん、亀山則子さん、仲田一美さんのご協力に感謝します。

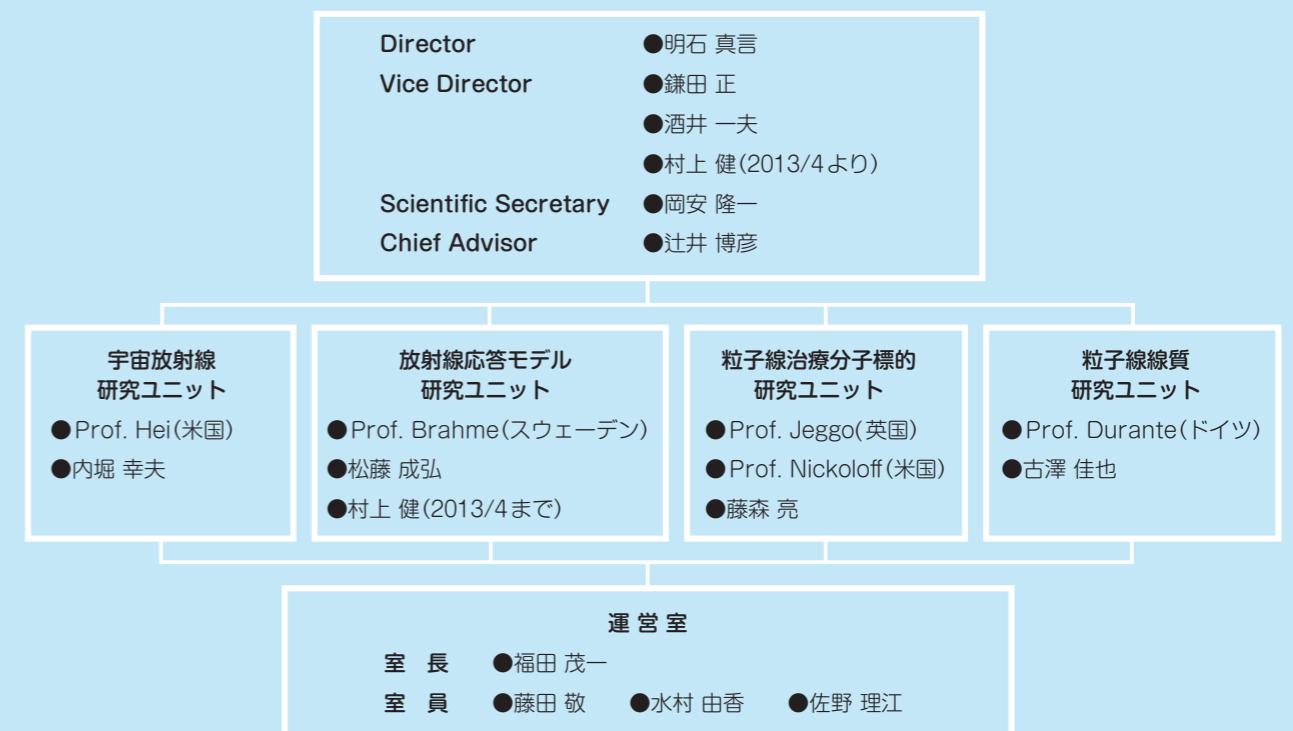
参考文献

- Uzawa A., Ando K., Koike S., Furusawa Y., Matsumoto Y., Takai N., Hirayama R., Watanabe M., Scholz M., Elsässer T., Peschke P., Comparison of biological effectiveness of carbon-ion beams in Japan and Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 73(5):1545-1551 (2009)

謝 辞

IOLの出発に際して特にご尽力いただいた辻井博彦 前理事(第1期IOLディレクター)、丹羽太貫京都大学名誉教授(第1期IOL副ディレクター)に心より感謝します。また、IOL活動にはかなりの部分に寄付金が使用されています。張榮發総裁はじめ、放医研に貴重な寄付をしてくださった一人一人の方々から感謝いたします。

第2期国際オープンラボラトリー 全体組織図 (2011.4 - 2014.3)



特集2

人材育成 ～放医研の知の蓄積を社会に還元～

人材育成センター センター長／酒井 一夫
教務室／笠井 清美

放射線医学総合研究所(放医研)の正門を入ると右手にガラス張りの3階建の新しい建物が見えます。2013年3月に竣工した研修棟です。「放射線取扱施設であることを感じさせない透明感と開放感」が評価されて、2013年度の千葉市都市文化賞を受けました。この建物には、3つの講義室と大小7つの実習室があり、様々な研修に対応できるように設計されており2013年5月に使用を開始しました。

2013年4月、人材育成事業に関する組織の面でも変化がありました。基盤技術センターの中にあった人材育成室が、理事長直轄の「人材育成センター」として独立し、放医研における人材育成事業を統括する部門として位置付けられました。

ここでは、放医研が実施してきた研修・人材育成事業についてその歩みを振り返るとともに、幅広く展開している現状についてご紹介します。



新研修棟 —— 平成25年3月29日竣工

- ・事務室、教材作成室
- ・研修生ロッカールーム2室、ロビーなど
- ・講義室3室
- ・実習室(放射線管理区域5室、一般区域2室)

1. 放医研における人材育成ことはじめ

人材育成部門は、放医研設立2年後の1959年に「養成訓練部」として設置され、翌1960年に本部棟とRI棟(放射性同位元素(Radioisotope)を使用した研究を行う施設)を用いて研修を開始しました。研修課程の増設に従い、1964年には講義室2室、非密封RI用などの実習室を持つ研修棟が完成し(図1)、それ以降50年弱にわたってこの建物を使用して研修を行うこととなりました。「養成訓練部」発足後最初に実施された研修は、設立の翌年1960年1月に実施された「第1回放射線防護短期課程」でした(図2)。この課程は放射線及びRIを利用した研究など、もしくは安全管理に従事する方を対象とし、放射線の利用と防護に必要な基礎知識と技術を身に付ける事を目的としていました。短期とは名付けられていますが、物事にじっくりと取り組む時代でもあったか、研修期間は8週間でした。現在行われている研修が、最も長いものでも10日間であることを考えると、十分に「長期」です。もっとも養成訓練部で行った研修に「長期」研修はありません。病院部や研究部で行われている、レジデントや学生に対する年単位の研修を長期としての命名であったかもしれません。研修期間はその後1965年に7週間、1978年に5週間と短縮されました。研修期間が短くなってから講習名の「短期」が無くなるのはおもしろく感じます。

この放射線防護課程は初期の研修事業では中心的な研修であり、1970年代後半には年に4回開講され、受講

者数は年間120人に上りました。学生だった筆者がこの課程を受講したのもこの頃です。測定器の使い方を始めとして、ベータ線の飛程やら動物へのRI投与やら、毎日のように実習があり、たくさんのレポートを書いた覚えがあります。5週間の講習期間は和気藹々であったように思います。この放射線防護課程、および次章で述べる放射線医学系統の研修は、放射線基礎医学の研究室などから新人教育の一環と位置づけられていたようで、研修生の中には後にこの分野の重鎮と成られたかたも多数いらっしゃいます。ちなみに筆者の受講した回で放医研に関連したかたをみますと、まず当時の放医研新入職員が1人いましたが、このかたは後に放医研の理事を経て京都大学の教授になられました。筆者は研修の10年以上後になって放医研に就職しましたが、後からもう1人が放医研に移ってきて驚きました。人材育成部門に異動になって過去の名簿を見る機会があり、さらにもう1人が放医研職員となっていたのに気づいてまた驚きました。研修時には所属がバラバラだった同期生4人が後に同僚となったことになり。他にも大学教授になられたかたが何人かいらっしゃいます。研修生の所属から想像するに、放射線の医生物学利用を目指したかたがかなりいらっしゃったように思います。ところで、当時研修終了時に記念植樹をしたはずだと思い、研修棟の周りを見てみましたが、いくつかの木に年代を書いた札があるものの、自分の年代の木は残念ながら見つかりませんでした。このように研修生を集めていた放射線防護課程も、1990年代後半になると応募者が減り、2000年代



図1:旧研修棟完成
開所式と旧研修棟の正面玄関



図2:1960年 最初の講習
「第1回放射線防護短期課程」開講式の様子

では講習期間3週間で年1回開講、受講者数も20人台に落ち込みました。この応募者減少は医生物学研究における生体物質トレーサーとしてのRI使用の減少を反映していると思われます。それでもこの研修は現在も継続中で、2013年には第116回目を開催しました。現在では非密封RI取り扱いの講義と実習のある10日間コース(放射線防護課程)と、主として密封RIの取扱を学ぶ5日間コース(放射線影響・防護基礎課程)との2種類で、研修期間はぐっと短くなっています。放射線防護課程、放射線影響・防護基礎課程とも、現在ではマウスなどの生物材料を用いた実習を行っていません。

おもしろいことに、受講者の減少と時代の流れとともに開講期間を短くしてきたとは言っても、必ずしも短い方が良いとも言えないようで、現在でも5日間コースよりも10日間コースの方が人気があります。放射線の安全な利用と管理のためには、基礎知識と技術をしっかり身

につける必要があるとの認識があるようです。これまで、社会の要請に従い、さまざまな研修を開設し、また終了してきていますが、人材育成部門の開設当初から現在まで続いている研修はこの放射線防護課程のみです。

2. より広く

人材育成部門では放射線防護課程以外にも時代時代によって様々な研修を実施してきています(図3)。まず、放射線医学の基礎研究を行っている放医研の特徴を生かした研修の柱のひとつとして、放射線の医学利用に関する技術者養成のための研修を行ってきています。がん治療への放射線の利用、放射線診断・核医学の増大を反映して、まず、1961年に医師・歯科医師を対象とした放射線利用医学短期課程(6週間)、次いで1964年に放射性薬剤の製造・供給管理などの従事者対象に放射性薬剤短期課程(4週間)が開講されました。次に免疫学、分子生物学、細胞工学分野での利用が拡大したことを反映して、医生物学分野の研究者等を対象に1965年にRI生物基礎医学短期課程(6週間)が開講しています。

医学分野の最初の研修として開講した放射線利用医学基礎課程は、開講当初は放射線治療と診断の両方をカバーしていましたが、核医学検査の急激な進展にあわせてその専門の研修としてカリキュラムを見直し、1974年から名称を核医学課程と改めました。1981年からは

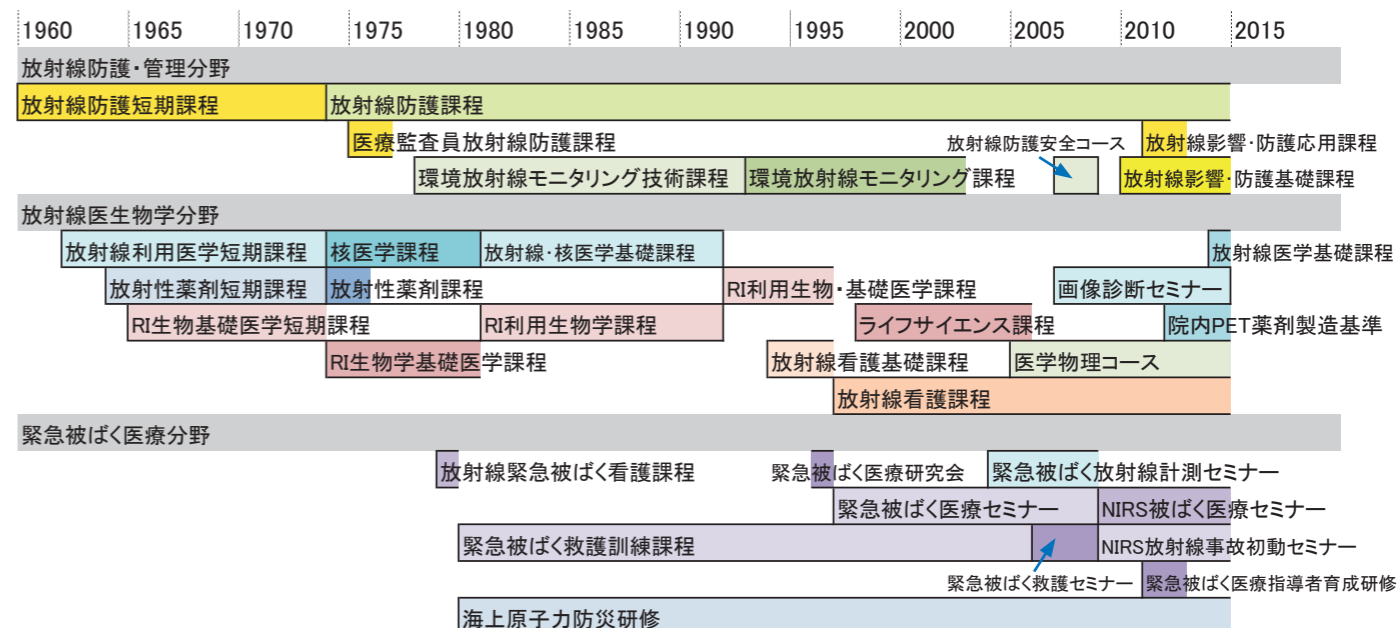


図3:放射線利用専門家に対する研修の変遷、社会人対象の研修

中性子治療や重粒子線治療等の台頭を受けて放射線治療を講義内容に含め、名称を放射線・核医学基礎課程と改めています。この課程は1991年で終了し、医師のみを対象とした研修会は、この後しばらく開設されませんでした。開設されるのは後述する2013年度の産業医向け研修を待つこととなります。

一方、医生物分野の研究者向けの講習会であるRI利用生物・基礎医学短期課程は名前を変え、講習期間を短縮しながら、2005年のライフサイエンス課程の修了まで実施されました。ライフサイエンス課程は3週間コースで始まり、最後は9日間でした。基礎医学・生物分野での生体物質トレーサーとしてのRI利用の拡大と、その後に続く、その地位を蛍光物質に譲る経緯を反映しているのでしょう。RIの方が蛍光物質よりも定量性に勝りますが、特別な管理を必要とする放射線管理区域内で実験する必要があるという制約があります。蛍光物質ではRIとは異なり特段の施設を必要としないことと多色

での染め分けが可能なることから、RIに替わって利用されるようになりました。現在では医生物分野でのトレーサーとしては蛍光物質が主流となっています。

生物基礎医学系でのRIの利用量の低下とは対照的に、近年の医療の高度化の波の中で医療分野での放射線、RIの利用は増え続けています。治療分野ではがん本体への線量集積に精度を増した強度変調放射線治療や陽子線治療、線量集積に加えてがん細胞への致死効果が高い重粒子線治療やホウ素中性子補足療法放射線等が開発され、がん治療のうち放射線治療の割合が増えて来つつあります。診断分野ではCT検査や放射性医薬品を用いる核医学検査が急速に増大しています。さらに放射線透視下での血管内治療が増えています。このような情勢の中で、医師以外の医療職にもより細分化された専門知識が求められるようになってきました。放射線を用いた医療の従事者への研修として、看護師を対象に1994年に「放射線看護課程」(5日間)が、医学物理の専門家を

養成する目的で2005年に「医学物理コース」(5日間と9日間)が、2006年に「治験関係者のための画像診断セミナー」が開始されました。これらの3研修とも現在まで続いています。

まず放射線看護課程ですが、このコースは年に5回開催され、毎年全国から150人前後の受講者を集める需要の高い研修です。5日間のコースの中で、放射線の物理学と生物学の基礎知識に加えて、放射線医療の基礎、放射性薬剤の知識、放射線治療や診断における看護のポイント、放射線防護などについての講義と病院の設備などを使っての実習(図4左上)、さらには患者・家族のメンタルケアまで幅広い内容となっています。講師は所内のそれぞれの分野の専門家と病院看護課に加えて、国立がんセンターや大学病院などにもお願いしています。受講生の所属は、先にも述べたように、北海道から沖縄まで分布し、放射線科などの放射線を扱う部署や病棟に新たに配属された方他、新しく放射線医療部門を立ち上げる病院などからの組織的派遣も見受けられます。日本人の長寿化に伴いがん患者数が増大する中でがんの放射線療法の比重が増え、また放射線診断の件数も飛躍的に増加しています。その中で看護師の放射線教育の重要性は増えています。こうした情勢の中で、公益社団法人日本看護協会が認定しているがん看護専門看護師制度の中に、2010年にがん放射線療法看護認定看護師が資格認定されました。また、2012年5月には日本放射線看護学会が設立されています。

医学物理コースは放射線を用いた医療が適切に実施されるように医学物理の専門家として働く医療職を育成するためのコースです。医学物理士は主として大学や研究機関などの臨床現場で働く理工学系の研究者を対象に、医学放射線学会が1987年に認定を始めた資格です。2002年から学会の定める資格要件を満たす臨床放射線技師にも門戸を開いたことから認定者数が増えました。医学物理士の養成にも力を入れている放医研の理工学部が中心となって、医学物理コースがこのタイミングで開設されました。5日間コースは座学が中心ですが、9日間コースでは診療の無い日曜・休日を利用してリニアックや治療シミュレータなどの病院の施設を実習に用いています(図4右下)。現在では医学物理士の資格は一般財団法人医学物理士認定機構が認定しており、放医研のコースも10点が機構から認められています。

2006年に開設された治験関係者のための画像診断セミナー(現在は画像診断セミナーと改称。2日間)は画像診断の基礎研究を行っている分子イメージング研究センターが中心となって実施しています。この研修は1964年からほぼ10年にわたり開催されていた放射性薬剤短期課程の後継と言えるでしょう。医生物学、薬学、工学の研究者などを対象に、PET(Positron emission tomography)を中心とした放射性医薬品を用いた最新の画像診断技術を学ぶコースです。この研修会には一般社団法人日本核医学会認定医(専門医)資格更新制度に関する学術集会認定3点、核医学専門技師認定申請・更新のための研究会・研修会認定5点が付与されています。

医療分野での放射線利用拡大に伴い、その利用技術のみでなく、職業被ばくおよび医療被ばくの低減など放射線防護に関する知識の重要性が増しています。放医研の医療分野の研修ではこの分野にも力を入れていて、放射線防護・職業被ばくなどの講義や実習が取り入れられています。

放医研の研修の目標のもうひとつの大きな柱である放射線による人体の障害の予防に関する研修として、1980年頃に相次いで開設された緊急被ばく医療関連の研修があげられます。名前は違いますが2009年に開講し、現在も継続中のNIRS被ばく医療セミナーとNIRS放射線事故初動セミナーがこの流れを受け継いでいます。NIRS放射線事故初動セミナーは1979年に開講した緊急被ばく救護訓練課程(2006年からは緊急被ばく救護セミナー)の後継研修で、放射線事故現場で被災者の救急活動にあたる消防署救急隊員などを対象にした研修です。救助の実際について、座学の他に救急車などの機材を汚染から守るための養生訓練を行ったり、事故現場からの搬送を机上演習と実習で学んだりする内容となっています(図4左下、図5)。一方の放射線事故等の被ばく患者を受け入れる医療者側の研修は1996年に緊急被ばく医療セミナーとして始まり、前述した2009年開始のNIRS被ばく医療セミナーに受け継がれました。これらは被ばく患者を受け入れる医療施設側において、医師、看護師、診療放射線技師がチームとして動けるように訓練するための研修です。この研修でも座学の他に患者受け入れの机上演習、除染訓練、内部被ばく推定のためのホールボディカウンターによる測定デモ



図4:研修の様子

左上: X線撮影時の散乱線による被ばく実習:放射線看護課程
左下:汚染事故対応実習:NIRS放射線事故初動セミナー
右上:被ばく患者受入実習:NIRS被ばく医療セミナー
右下:リニアック治療での吸収線量測定実習:医学物理コース



図5: NIRS 放射線事故初動セミナーでの研修の様子
上: 机上演習(講義室2)
下: ゾーニング実習(実習室1)

教員に向けて1週間の研修を行っていました。近年では2011年と2012年に文部科学省の原子力人材育成イニシアティブ助成の元で岐阜大学の協力を得て、教育学部の主として物理専攻の教員の卵に向けて、3日間にわたって「放射線のリスクコミュニケーション」と題して放射線の基礎物理、生物影響・リスク、医学利用の講義と施設見学などの研修を行いました。学生たちの教育への熱意を感じた講習会でした。さらに2012年からは、中学校および高等学校の理科教員向けに2日間の研修を行っています。この研修会でも「授業に役立つ」事を心がけたカリキュラムとし、さまざまな放射線測定装置の原理と使い方、自然放射線を利用したの実習などに加えて放射線のリスクコミュニケーションの講義も行っています。受講される教員の方々の尽きぬ探求心に刺激されて、講師陣としても大変に楽しい研修会です。この研修は2014年から教員免許更新講習としても文部科学省に認められました。忙しい教員の方々に放射線についての講習を受講して頂く動機となることを期待しています。

学生向けとしては1995年に当時の科学技術庁所轄の研究所で始まった先進的科学技术体験宿泊プログラムであるサイエンスキャンプに協力しました。これは現在もJSTを中心として多省庁が協力して継続しています。放医研は夏休みの3日間に全国の高校生を受け入れています。その他サイエンス・パートナーシップ・プログラム事業やスーパーサイエンスハイスクール、地元の千葉市教育委員会などに協力して、中学、高等学校への講師派遣や所内での講演会、所内見学などを行っています。派遣講師らは毎回、線量の極小さい放射線源から放射線サーベイメータなどの測定器など、ちょっとした大荷物を携えて出向いています。さらに、東電福島第一原発事故の後には、福島県教育庁の依頼により2012年から約160人の医療関係の職を志望する高校生を受け入れて放射線医学に関する1日研修を行いました。福島県同様に東日本大震災の被災県である宮城県からも、2013年に宮城第一高校生の研修を受け入れました(図6)。これらの高校生の研修感想文がそれぞれの主催者から送られてきており(図7)、研修を楽しんで頂いた様子が伝わり、大変に我々の励みと成っています。また、同じく2013年には対象を小学生にまで広げ、福島県と地元千葉市の小学6年生数組を親子で招待して、サイエンスキャンプを開催しました。始めは緊張していた小学生

ンストレーションなどを行っています(図4右上)。これらの研修は、被ばく事故に対応する放医研の組織であるREMATが中心となって開催しています。これらの被ばく医療関連研修では2000年頃に応募者が急増し、それぞれ年間200人を超えています。これは核燃料加工施設JCOで1999年に起きた臨界事故の影響でしょう。2011年3月11日の東日本大震災に引き続いて起きた東京電力福島第一原子力発電所事故(東電福島第一原発事故)以来、NIRS被ばく医療セミナーとNIRS放射線事故初動セミナーで応募者が急増したのも、JCO事故後と同じ構造です。これに関しては5章でも述べます。

3. 次世代へ

若い層の理科離れが久しく言われています。放医研では学校における理科教育支援として若い層への直接的研修と理科教員に対する研修の両面から放射線教育に協力してきました。教員向けとしては、古くは1969年から当時の科学技術庁の依頼を受けて、高等学校理科

が、千葉市科学館の見学から帰ってきたときには仲良さそうに大変貌していたのが印象的でした。小学生相手は初めてでこちらも緊張しましたが、子ども達の適応力の高さと吸収の早さに驚嘆させられました。この小学生のサイエンスキャンプについては、主催した福島復興支援本部の山田氏のコラムも参照してください。

これらのごく若い方の実習には、新しい研修棟に造った放射線管理区域に入らずに低レベルのRIを使った実習を行うことのできる実習室を使用しています(図9中段右、実習室3)。放射線管理区域への出入りには時間がかかっていたこともあり、この実習室の利用により実習の効率は格段に改善しました。ただ、これらの学校関係の研修は授業に差し支えない時期に行う必要があるため、どうしても夏休み期間などに集中してしまいます。このため多くの研修を受け入れることができないことから、地元の千葉市や空間の放射線レベルの高い地域か



図6: 宮城第一高校研修での放射線の遮蔽実習
(図9中段右、実習室3 制限数量以下RI 実習室)

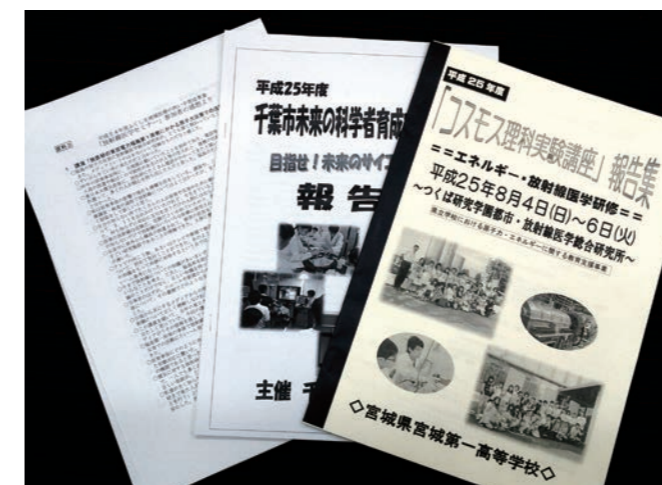


図7: 中高生の感想文集

らの申込を優先しています。ちなみに、2014年度の長期休暇中は、既に予約で満杯状態です。

学生向けとしてはもうひとつ、原子力イニシアティブ助成により2011年から京都大学放射線生物研究所などと協力して、基礎医学・生物系の学生および大学院生向けに「放射線生物へのイザナイ」を開催しています。名前の通り、若い方たちに放射線生物学のおもしろさを伝えて、この分野の研究者を増やす試みです。放医研の開催する研修の中で、生物実習を実施している数少ないもののひとつです(図8)。

学生向けの研修では、参加者に対して旅費を援助できる各種助成金が大きな助けになっていることを申し添えたいと思います。

4. 実習・演習—放医研の人材育成の特徴

放医研の研修では実習や演習に力を入れていて、ほとんどの研修でカリキュラムの3分の1から半分程度が実習および演習に当てられています。実際に自分の手を動かして学ぶことにより、知識が具体的になり、より身につけやすくなると考えているからです。放射線は五感では感じられませんが、線量計を用いればごく微量でも計測できます。この場合、特に測定装置を自分で動作させて放射線を計測してみることが放射線への理解を深めることにつながります。また、霧箱を用いて放射線の軌跡を可視化するデモンストレーション(図9右上)もほとんどの研修で行っています。アルファ線、ベータ線、ガンマ線の軌跡の違いを実際に目で見ることにより、それぞれの特性を理解しやすくなるようです。特に、実際に建物内で捕集した天然の放射性物質であるラドンからのアルファ線軌跡の観察は高校生から社会人まで、好評



図8: 放射線生物へのイザナイでの生物実習

を博しています。

研修棟には非密封RIを使用できる放射線管理区域内実習室(図9、緑色部分)があります。また、いろいろな核種、いろいろな強さの密封RI線源が使用できます。放射線を測定する装置も、電離箱式、GM計数管式、NaIシンチレーション式などのサーベイメータや、ガンマ線スペクトロメータ、液体シンチレーションカウンタなど様々な種類を備えています。これらを組み合わせて、研

修の目的に応じていろいろな実習を企画しています。たとえば、ほとんどの研修ではGMサーベイメータの扱い方とそれを用いた放射線遮蔽の実習(図6)を行います。NIRS放射線事故初動セミナーではさらに事故現場で救助などの活動を安全に行うのに必要な、RI汚染のスクリーニング実習や強めのガンマ線源を用いたゾーニング実習(図5下、事故現場などで空間線量率の高い区域を縄張り等によって明確にする実習。図9中段左、



「福島と千葉の小学生交流サイエンスキャンプ」を開催して

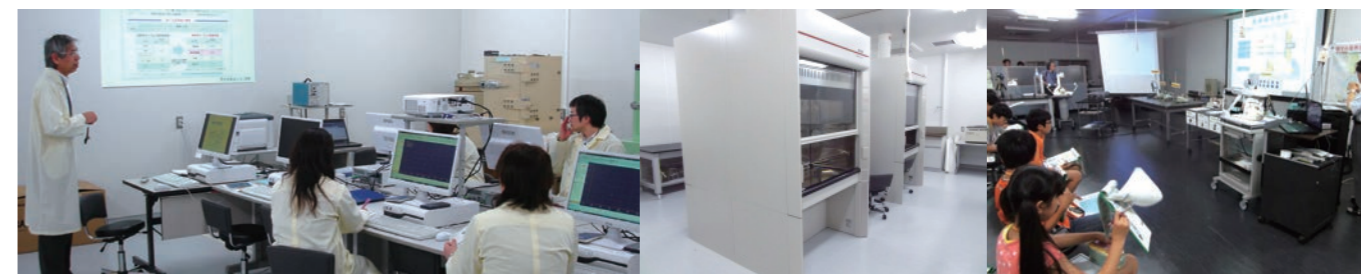
福島復興支援本部
長期低線量被ばく影響プロジェクト
山田 裕

これまで高校生のサイエンスキャンプ等はありませんでしたが、放射線に関する基礎的な知識は、小学生の頃からぜひ学んでいただけたらと考えていました。東日本大震災では、地震や津波に加えて、東電福島第一原発事故が起こり、被災された方々は大変困難な生活されてこられたかと思えます。放医研は災害当初から事故対応に協力しており、福島の再生と復興に密接に関わっていきたくと考え、そのひとつとして福島の小学生を招いてサイエンスキャンプを開催することを計画しました。はるばる千葉まで来られるわけですから、福島と千葉の小学生が机を並べて共に参加することにより、お互いの理解を深めていただけたらと考え、交流サイエンスキャンプにしました。また、保護者と子供と一緒に放射線の基礎知識を学ぶ機会と、親としての観点から放射線に対する気持ちなどについて意見交換できる機会を提供できたらと考え、保護者同伴としました。このような催しは初めてでしたので、福島県教育庁や千葉市教育委員会に何度も足を運び、多くのアドバイスを受けながらプログラムの準備や参加者の公募を進めました。

キャンプは、7月28日から30日の日程で、福島市

から6組の小学6年生家族と福島県教育庁の先生1名、および千葉市から7組の小学5、6年生家族が参加しておこなわれました。放射線に関する基礎的な授業、霧箱の作製と放射線の軌跡の観察、千葉市科学館の訪問、重粒子線がん治療施設の見学、画像診断装置を使った実習、宇宙に関する講演会、放射線に関するクイズ大会、光るメダカの見学など、盛りだくさんの内容になりました。夕食を兼ねた交流会では、若手研究者のウィットに富んだ司会のもと、福島県出身の職員も交えて楽しい時を過ごしました。このような充実したプログラムを行うことができたのも、放医研の各部やセンターの協力のおかげです。

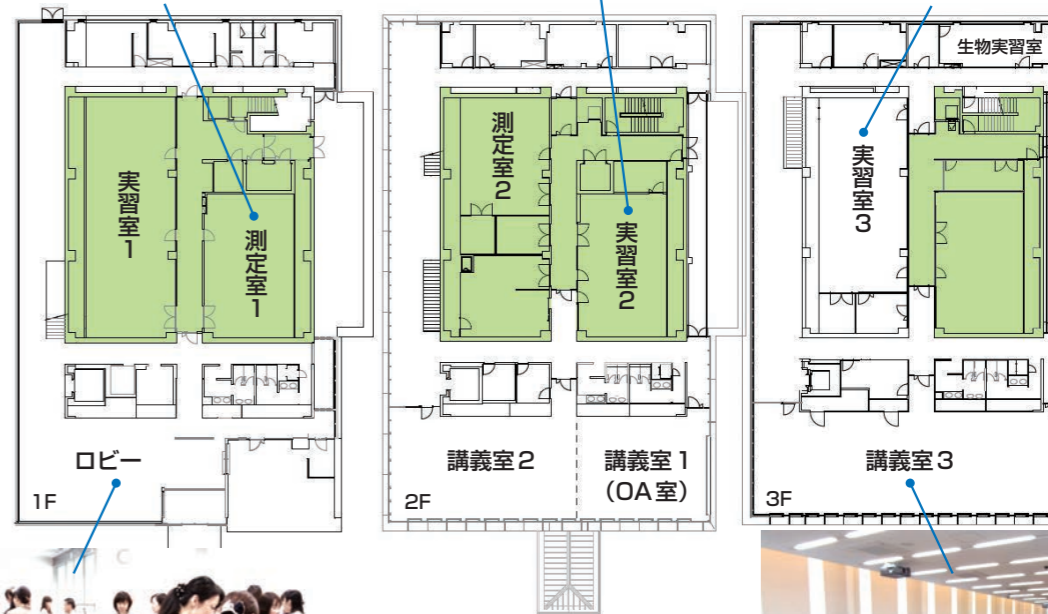
最終日の発表会では、「知らない人達と交流して、勉強したりクイズをしたり見学をしたりして、いい経験になりました」、「子供と同じ勉強ができたのはとても良かった」、「いろんな事を吸収してこれからの生きる力となればと思う」といった感想をいただきました。このような感想や小学生と保護者の方々の笑顔に逆に励まされました。今回のキャンプの経験を踏まえてより良いキャンプに改善し、小学生の交流サイエンスキャンプをさらに継続、発展させていきたいと考えています。



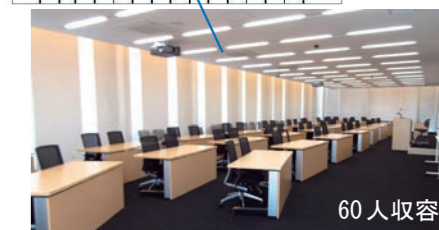
ガンマ線スペクトロメータを使った実習の風景:
保健師等向けリスクコミュニケーション研修

非密封RI用フード

自然放射線の測定、霧箱のデモンストレーション:小学生サイエンスキャンプ



1階ロビーでの交流会:
放射線看護課程



60人収容

図9:新たな研修棟の内部とそこを利用した実習風景
黄緑色の部分は放射線管理区域

実習室1を使用)を行っています。放射線防護課程でしたら、遮蔽実習をさらに深めて、物質ごとの遮蔽効果の計算や、遮蔽効果における散乱線の影響を調べたりします。非密封RI取扱実習室はフードを備えており(図9中段、実習室2)、非密封RI取扱を学ぶ放射線防護課程で主に使用しますが、福島第一原発事故後に汚染水が話題になっていることから、事故後に新設した自治体向け研修などでトリチウムなどに関する実習でも使用しています。

放射線看護課程や医学物理コースなどの医療系の研修では、実習用の機器を用いた実習ばかりで無く、実際の医療機器を用いた実習も行っています。たとえば放射線看護課程でのX線診断装置を用いた散乱線による被ばく線量を計る実習(図4左上)や、医学物理コースでの

がん治療用の高エネルギーX線発生装置であるリニアックを用いた吸収線量測定実習(図4右下)などです。特殊なものとしては、第2章で触れたようにNIRS被ばく医療セミナーで、実際の被ばく患者を受け入れる除染施設や内部被ばくを調べるホールボディカウンターを用いたデモンストレーションを行っています。被ばく医療の専門機関ならではの実習だと思います。

NIRS放射線事故初動セミナーとNIRS被ばく医療セミナーでは、机上演習を取り入れています。全国から集まった研修生が小グループに分かれ事故対応のシミュレーションを行い、結果を発表します(図5上)。お互いの立場、設備などの違いによるさまざまな対応が発表され、思いがけない発見があります。後で行う現場出動や患者受入の総合実習と並んで役に立つようです。

5. 東電福島第一原発事故対応

2011年3月11日の東電福島第一原発事故直後、放医研では一般の方々からの放射線の健康影響を心配する問い合わせが多く、臨時にもらった健康相談電話もつながりにくい状況が続きました。この事態は前例のない大きな放射線事故であったことによる不安感によることももちろんですが、一般の方の放射線に関する知識の少なさもこれに拍車をかけていたと思われます。放射線教育の重要性を痛感させるできごとでした。また、福島第一原子力発電所の20 km圏内などから避難してきた方々を受け入れる医療機関などからも多くの相談が寄

せられました。本来原子力発電所の周辺で被ばく患者を受け入れるはずの初期被ばく医療機関が津波の被害などで機能しなかったことや、原発から放出された煙状の放射性物質の流れである放射性プルームのために、想定よりも広い範囲で放射性物質の沈着が起きたことなどが原因ではありますが、通常の医療機関では被ばく患者や汚染の可能性のある方を受け入れるための知識に自信が持てないことが伺えました。

こうした事態を受け、人材育成部門では、2011年から研修受け入れ人数を倍以上に増やしました(図10)。まず通常の6倍の受講希望者が殺到したNIRS被ばく医療セミナーでは、それまで年1回開催であったものを2011年には2回の研修を追加開催しました。2012年と2013年には、さらに定員を20人から30人に増やし、年3回の講習を行いました。NIRS放射線事故初動セミナーは2012年から事故対応の実情を学ぶために講習期間を1日増やして4日間とし、さらに1回の追加を行い、年2回の開催としました。このほか、2011年の秋には一般の方への放射線の健康影響の説明に当たる保健師さん等への放射線の基礎知識に関する臨時一日講習会を放射線防護研究センターの協力を受けて開催しました。この講習には応募が殺到したため、4回に分けて講習会を実施しました。この頃から一般の方々へのリスクコミュニケーションの重要性が脚光を浴びるようになり、2012年には環境省からの委託を受け、被災地自治体の保健師などに対して放射線の基礎知識とリスクコミュ

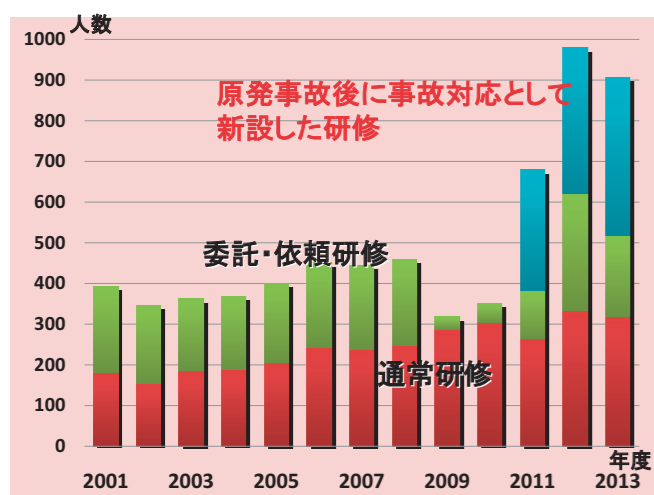


図10: 研修受講者数の推移



図11: ロールプレイ: 保健医療関係者等に対する放射線の健康影響研修(リスクコミュニケーション)

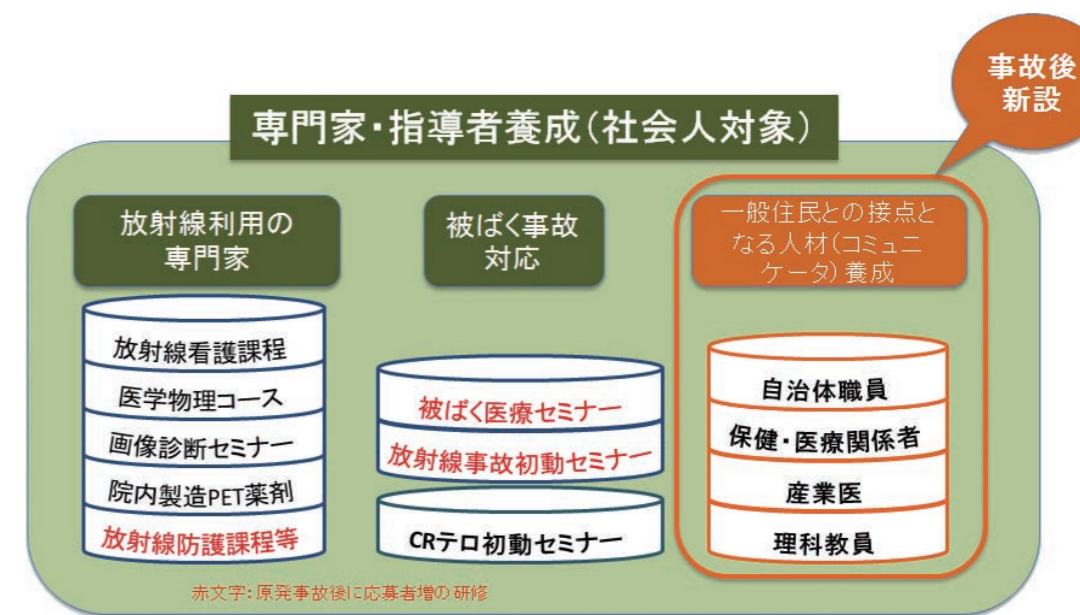


図12: 社会人対象の研修事業概要

ニケーションの研修を開催しました。ここでは一般の方に放射線リスクを伝えるときのポイントとなる知識として、外部被ばくと内部被ばくの線量推定の考え方、リスクの伝え方などを中心にロールプレイ(図11)を含む実践的な研修を行っています。

一方、測定する必要がある食材などの検査が激増した自治体から測定方法や住民への説明の仕方に関する質問が多く寄せられたことから、2012年から環境放射線などの測定に従事する自治体職員向けに、ガンマ線スペクトロメータ(図9中段左測定室1。上段左のこれを用いた実習風景は前述の保健師等向けリスクコミュニケーション研修)などの測定器の使い方等を中心とする研修も開始しました。事故後に新設した研修などを図12に纏めています。これらの原発事故後に開始した研修以外の従来から行ってきた研修でも、講義内容などに原発事故に対応した内容を盛り込む改訂を行っているものがあります。前章で述べたように、実習を重視したカリキュラムでは受入可能な人数は限られてしまいます。したがって、いずれの研修でも、地元に戻ったときに地域の指導的役割を担える方を養成するというのが放医研での研修のコンセプトです。これらの原発事故対応の研修はしばらくの間継続する予定であります。

6. そして未来へ

前述したように放医研では東電福島第一原発事故後

の研修需要の急増を受けて、人材育成部門を強化して対応してきました。新研修棟では放射線管理区域内に大小複数の実習室を備えていて、いくつかの実習を同時並行で行う事ができます。これを利用して、受講生を少人数グループに分けての密度の濃い実習を試みています。このような研修形態は、グループごとにアドバイザーを配置する必要があり、手間がかかり人手を要します。事故後に急増した研修への応募及び講演会の需要は、事故後3年を経過してやや落ち着きを取り戻しつつあります。これからは、実習などの自発学習を中心とした高密度で、より細やかな研修を、社会のニーズを睨みつつ行っていきたいと考えています。

おわりに

放医研における人材育成事業につき黎明期から現在に至るまでの歴史の中で、研修の対象や内容がいかに展開してきたかを概観しました。その時々々の要請に応じてその規模や内容が変化してきたことが分かります。

研修事業・人材育成事業は、放医研が培ってきた技術、研究活動を通して蓄積してきた知識を広く社会に還元する大切な機会であると考えます。今後も、放医研内外の協力を得つつ、社会のニーズを反映した事業を展開したいと考えています。

放射線防護剤開発のための新規スクリーニング法とその応用の可能性

Novel Screening Method of Radioprotectors and Its Application Possibility

重粒子医科学センター 国際重粒子医科学研究プログラム / 関根(鈴木) 絵美子

がん治療において放射線治療を選択する患者は、米国や英国で60%前後にのぼります。日本においては現在約30%の患者が放射線治療を選択していますが、近年、増加傾向にあります。こうした背景より、放射線がん治療において正常組織での放射線障害を低減するような有効な放射線防護剤の開発が望まれています。

放射線(特にX線やγ線)による生物作用の約80%は、水の電離で生成したフリーラジカルが引き金となって細胞障害が生じる間接作用です。このフリーラジカル生成を化学的に制御することにより放射線の生物作用の制御が概ね可能となります。そこで我々は、フリーラジカル消去活性を有する抗酸化物質によって、放射線に対する細胞応答を制御するような放射線防護剤を提案しています。また、我々は、最近、放射線防護効果の評価を目的として、微量かつ多数の候補化合物の中から効果の高いものをスクリーニングできる系を確立しました¹⁻³⁾。本法は、放射線によりラット胸腺細胞にアポトーシスが誘導されて細胞サイズが縮小する現象⁴⁻⁵⁾を利用して、化合物の放射線防護効果を短時間で客観的に判定できるスクリーニング法です。

ラットから摘出した胸腺より単離した胸腺細胞を10%ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に懸濁し実験に使用しています。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。この胸腺細胞にX線2 Gyを照射し数時間培養すると、胸腺細胞の縮小、核の濃縮が観察されます(図1)。胸腺細胞は放射線感受性の高い細胞であり、このような反応が数時間で起こるので、細胞の縮小が一定して起こる初期の反応に注目することで、短時間での測定・評価が可能となりました。

本稿では、既存の抗酸化物質として、緑茶の成分である(+)-カテキン、ウコンの黄色色素であるクルクミン、

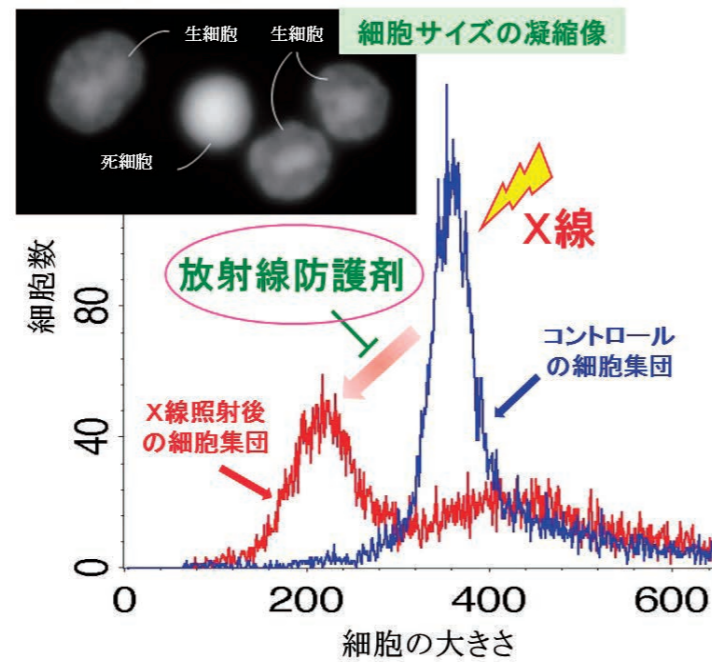


図1:スクリーニング法の概念図

横軸が細胞サイズを、縦軸が細胞数を示しています。コントロールの胸腺細胞(非照射、薬剤非添加)に対して、胸腺細胞にX線照射をすると、細胞が凝縮して、細胞サイズがおよそ半分になります。この性質を生かし、このピークの移動を阻害するような放射線防護剤をスクリーニングできます。

ブドウの果皮に含まれるレスベラトロール、水溶性ビタミンであるビタミンC、脂溶性ビタミンであるビタミンE、コーヒーに含まれるカフェイン酸、玉ねぎ等に含まれるケルセチン、抗酸化能を保有する代表的な放射線防護剤であるアミフォスチン、システアミン、システインに関しての検討について紹介します(図2)。検討の結果、(+)-カテキン(1 mM)、クルクミン(10 μM)、レスベラトロール(100 μM)、カフェイン酸(100 μM、1 mM)、ケルセチン(1 mM)、システアミン(1 mM)において放射線防護効果が示されました。

次に、これらの放射線効果修飾能を定量化するために、Radio-modification Factor (RMF) 値を以下の式で定義しました。

$$RMF = \frac{\text{化合物添加サンプルの細胞死(照射あり-照射なし)}}{\text{DMSO添加サンプルの細胞死(照射あり-照射なし)}}$$

RMF値が1より小さければ放射線防護効果が、1より大きければ放射線増感効果があると判定できます。この式により計算すると、上記の放射線防護効果のあった化合物では、RMF値が、(+)-カテキン(1 mM)で0.4、クルクミン(10 μM)で0.5、レスベラトロール(100 μM)で0.2、カフェイン酸(100 μM、1 mM)で0.1、0.1、ケルセチン(1 mM)で0.1、システアミン(1 mM)で0.3でした。このRMF値が小さいほど強い放射線防護効果

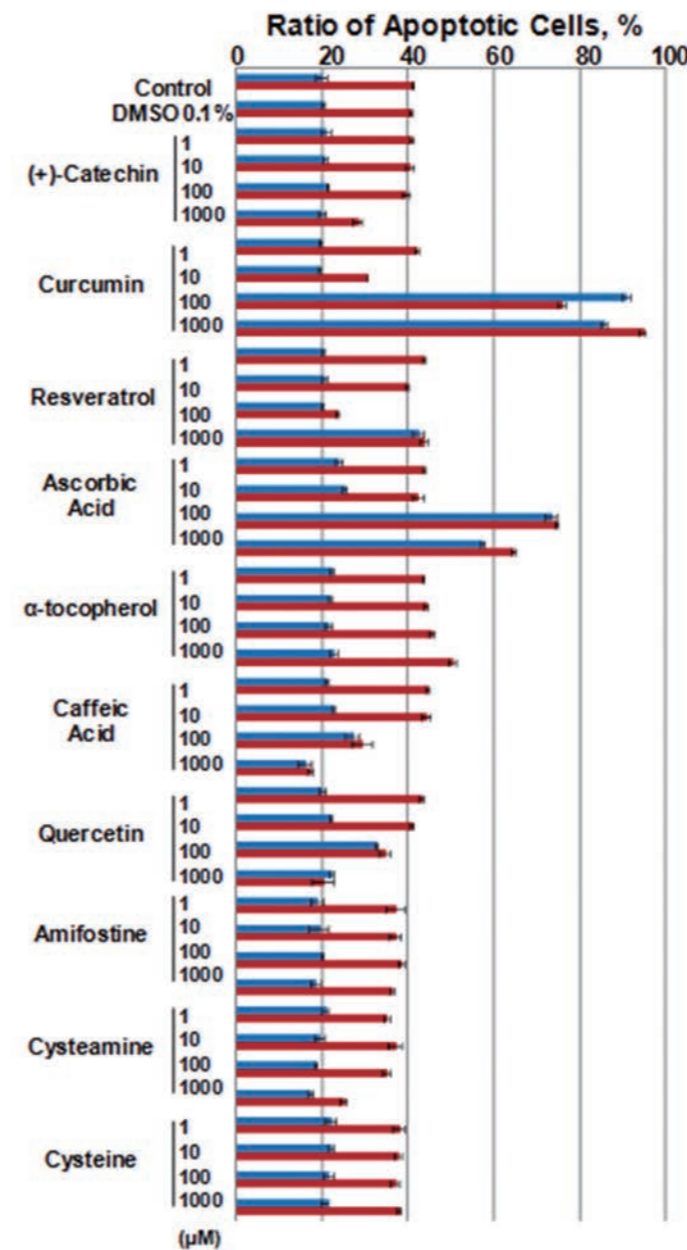


図2:抗酸化物質の放射線防護効果のスクリーニング

青いバーが非照射のサンプル、赤いバーが照射したサンプルを示しています。青いバーの死細胞率がコントロールより多ければ毒性を、赤いバーの死細胞率がコントロールより少なければ放射線防護効果を示しています。

を示しているといえます。ちなみに、抗酸化標準物質として知られている水溶性ビタミンEであるトコロックス1 mMのRMF値は0.4でした。

この結果を受け、有望であった化合物に化学修飾を加えてフリーラジカル消去活性を増強し、また細胞や動物などの生体での活性を向上させた化合物を新たに合成しています。脂溶性であるか水溶性であるか、pHや酵素濃度の影響を受けるかなどを考慮に入れ、正常組織特異的に放射線防護する化合物を設計しています。また、将来的にはドラッグデリバリーシステム(DDS)との組み合わせや、磁気共鳴画像(MRI)との組み合わせなどの応用に発展させていきたいと考えています。このスクリーニング法を用いて、今後は、これらの新規化合物について放射線防護効果を検討していくとともに、個々の化合物のRMF値とフリーラジカル消去活性や他のエンドポイントで見た生物効果との相関関係についても検討していく予定です。重粒子線治療においても、フリーラジカルの制御により、より一層がん治療の高度化が見込まれると考えております。この研究が、放射線障害の進展機序および制御を解明することに少しでも寄与し、新しい創薬へ結びつくことを望んでいます。

この研究は国際重粒子医科学研究プログラム村上健プログラムリーダー、先端粒子線生物研究プログラム(今井高志プログラムリーダー)の松本謙一郎チームリーダー、下川卓志チームリーダー、中西郁夫主任研究員、上野恵美准研究員、日本薬科大学薬品物理化学分野の安西和紀教授らとの共同研究による成果です。

参考文献

- 1) PCT/JP2013/002032 PCT出願 "Screening methods, kits, and analytical program"
- 2) 特願2012-72619 "スクリーニング方法、スクリーニングキット、および解析プログラム"
- 3) Sekine-Suzuki E. *et al.*, *Anal Chem.* 85(16):7650-7653 (2013)
- 4) Ohyama H. *et al.*, *Radiat Res.* 1981 Feb;85(2):333-339
- 5) Ohyama H. *et al.*, *Radiat Res.* 1985;101:123-130

IAEA 事故・緊急事態対応センター(IEC)での研修

REMAT 運営企画室 / 稲生 浩子

1. はじめに

この度、私は平成24年度放医研海外研修派遣制度により2013年4月21日から11月30日までの約7ヶ月間、ウィーンにあるInternational Atomic Energy Agency (国際原子力機関: IAEA) のDepartment of Nuclear Safety & Security(原子力安全・セキュリティ局: NS)に属すIncident and Emergency Centre(事故・緊急事態対応センター、IEC)で研修する機会を頂きました。放医研では、東海村JCO臨界事故から2年後の2001年以降、自らが有する緊急被ばく医療の知見や経験、最新の情報等を世界に向けて発信するとともに、アジア等の被ばく医療従事者の育成に貢献するため、緊急被ばく医療に関する国際ワークショップ、シンポジウム、トレーニングコースを積極的に開催してきました。これらの国際事業については、現在REMAT(2013年3月1日付で緊急被ばく医療研究センターから分離)がその任務を担っています。私は2006年以降、これらのプロジェクトに従事して参りましたが、中にはIECと協力して開催したのも数多くあり、IAEAという大きな組織の中でIECは個人的にはとても身近に感じていた部門のひとつでした。今回、私が研修を受けたIAEAとIECの概要と、実際に業務で携わったResponse and Assistance Network(RANET)の事業についてご紹介します。

2. IAEAについて

東西冷戦下の1953年12月、当時の米国大統領アイゼンハワーが国連総会で行った「Atoms for Peace(平和のための原子力)」の演説を契機に、「原子力の平和利用は、核兵器の拡散防止と共に世界レベルで管理していくべきである」という気運が世界中で高まります。こうした中、1957年7月、IAEAは「原子力の平和利用推進と軍事的利用の防止」を目的に、国連機関のひとつとして設立されました。なお、アイゼンハワーの演説以降も

「2つの核の巨人」と称された米国と旧ソ連の核実験は継続され、1954年3月、ビキニ環礁で第五福竜丸事件が発生します。日本国内では「人々の健康と放射線」に軸を置いた総合的な研究の必要性と重要性が認識されるようになり、IAEAと同じ1957年7月、当時の国立研究所として放射線医学総合研究所(放医研)が誕生しています。

IAEAの業務は、「IAEA憲章」に謳われている通り、主に原子力の平和利用に関する分野と、原子力の軍事的利用を防止するための保障措置の分野に分けられます。前者の平和利用には、推進技術支援とともに原子力・放射線の安全利用や原子力・放射線に係る災害、事故、事件等の緊急時対応も含まれ、後者には検査等が該当します。これらの活動は、事務局長以下、管理運営局(Dept. of Management)、原子力エネルギー局(Dept. of Nuclear Energy)、保障措置局(Dept. of Safeguards)、技術協力局(Dept. of Technical Cooperation)、原子力科学・応用局(Dept. of Nuclear Science and Applications)、原子力安全・セキュリティ局(NS)の6部門が担当しています。IECは原子力安全・セキュリティ局に属し、原子力・放射線が関わる事故事象対応時のIAEAの危機管理部門として機能しています(図1、図2)^{1~4)}。

3. IAEAの緊急時対応とIECの役割

大規模な原子力・放射線事故は、国境を越えて甚大な被害と影響を引き起します。1986年4月に発生したチェルノブイリ原子力発電所事故を契機に、IAEAは同年9月の総会で国際的な事故通報システムと国際的な支援体制確立を目指した「Convention on Early Notification of a Nuclear Accident(原子力事故早期通報条約)」⁵⁾と「Convention on Assistance in the Case of a Nuclear Accident or Radiological Emergency(原子力事故及び放射線緊急事態における援助条約)」⁶⁾を採択し、原子力・放射線緊急事態が発生した場合の締結国とIAEAの義務を定義しました。これらの中で、締

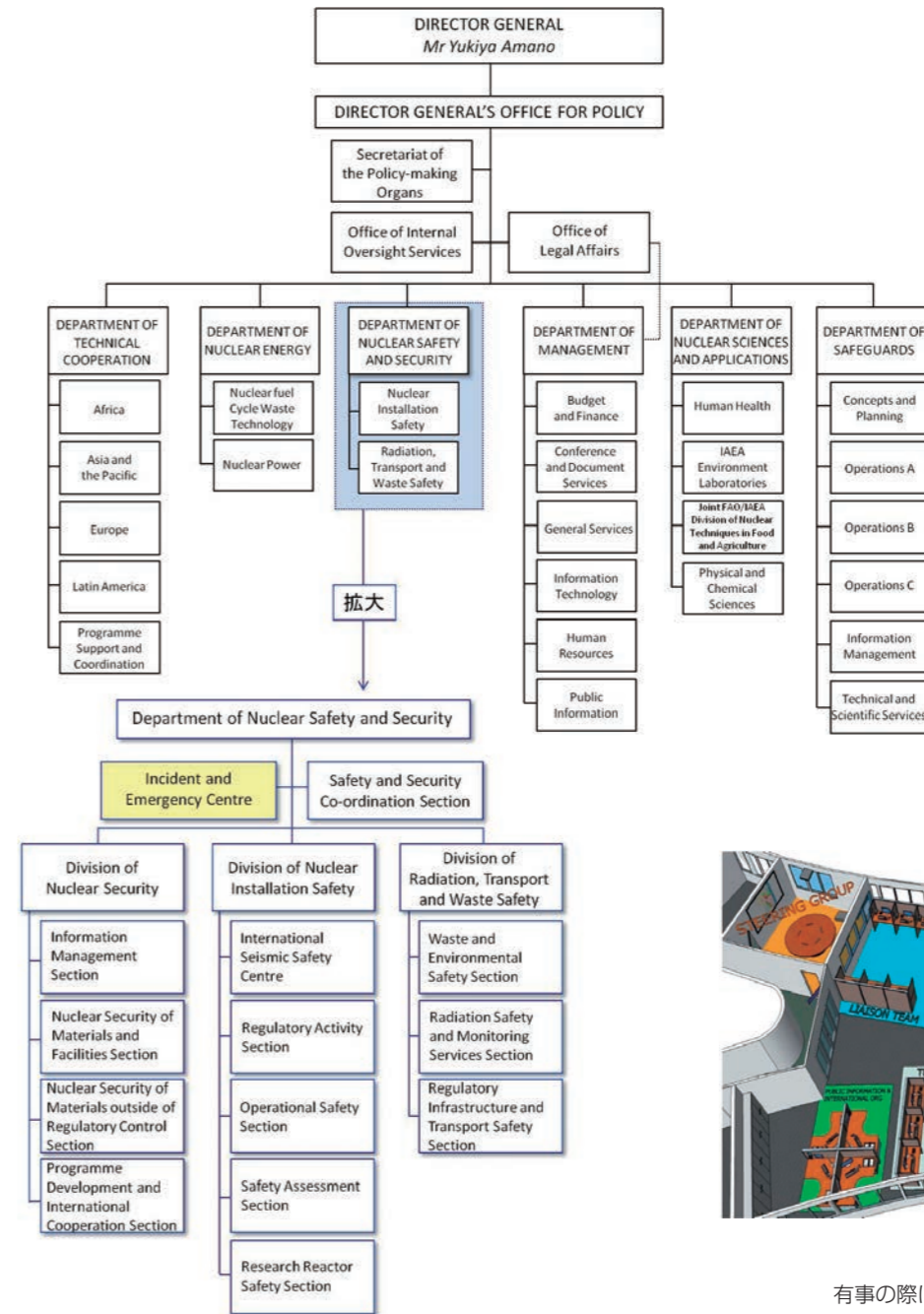


図1: IAEAとNSの組織図^{1)~4)}

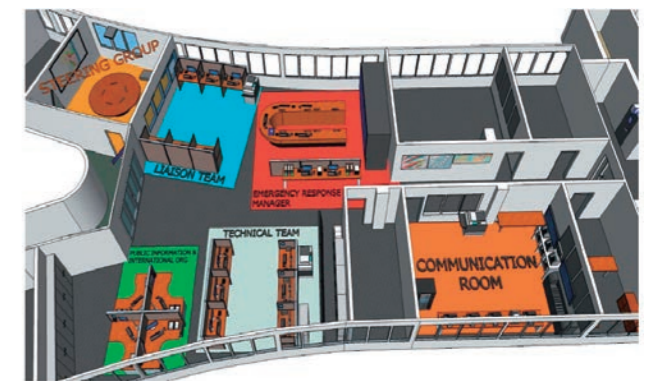


図2: IEC見取り図²⁾

有事の際にはこの場所が対策本部となります。全ての情報がここに集まり、検証され、世界に向けて発信されます。

結国は広範囲に影響を及ぼす当該事象が発生した場合、IAEA等に対してその旨を通報する義務を負い、専門分野の援助が必要な場合にはIAEAを通じて国際的な援助を求めることが出来ます。一方、IAEAは事故、事件、テロ、自然災害等の要因を問わず世界中で発生する原子力・放射線緊急事態に対応するため、平時より24時間体制で世界中からの原子力・放射線緊急事態発生の一報を受信し、即応可能な危機管理部門を設置します。有事の際には、IAEAは当該国から情報収集し、それらを検証し事態の予測を進め、加盟国および国際機関等に対し

て(1)迅速な原子力・放射線緊急事態の周知、(2)事態に関する公式な情報交換や情報提供、(3)当該国からの要請に基づく国際支援調整、(4)世界に向けての迅速且つ的確な情報発信(広報活動)を行います。IECはこうしたIAEAの緊急時対応活動の中核として機能し、IAEA内の対応要員への研修や、システムの維持等も行っています。このほか、平時には各種マニュアルや安全基準の発行および改定、人材育成のための教材開発、加盟国の緊急時対応体制を強化するための各種講習会や訓練等の評価も第三者の立場で行っています^{1~3)}。

4. RANETとRANET/福島CBCワークショップ

IAEAは既出「Convention on Assistance in the Case of a Nuclear Accident or Radiological Emergency」に基づき、発災国等からの援助要請に応えるための国際ネットワークとして、2000年にEmergency Response Network(ERNET)を設立しました。その後、このネットワーク機能の実効性を高めるため、2006年に現在のResponse Assistance Network(RANET)がスタートし、IECがRANETの運営・運用を担っています。RANETの運営要領は数年毎に見直され、現在は2013年9月1日に発効された第3版が最新となっています。現行RANETが提供する援助専門分野には、①原子力施設に関する分析評価と助言(NAA: Nuclear Installation Assessment and Advice)、②放射線線源の捜索と回収(SSR: Source Search and Recovery)、③放射線測定(RS: Radiation Survey)、④環境サンプリングと分析(ESA: Environmental Sampling and Analysis)、⑤放射線影響に関する評価と助言(RAA: Radiological Assessment and Advice)、⑥除染(DE: Decontamination)、⑦医療支援(MS: Medical Support)、⑧線量評価(DA: Dose Assessment)があります。これらの専門分野の中から援助が可能な国は、貢献する分野を選択するとともに、現地支援チーム(FAT: Field Assistance Team)、現地以外からの支援活動をするチーム(EBS: External Based Support)、複数国から成る現地もしくは現地外支援チーム(JAT: Joint Assistance Team)のいずれの

チームとして活動するかも併せて選択し、RANETに登録します⁷⁾。2014年2月23日現在、世界23ヶ国がRANETに登録していますが(図3)、日本は現在、放射線測定、環境サンプリングと分析、放射線影響に関する評価と助言、医療支援、線量評価(前出③④⑤⑦⑧)の5分野でEBSとして登録しており、放医研、日本原子力開発機構(JAEA)、広島大学がその協力機関として参加しています。

実際に2010年以降、IAEAは放射線事故が発生した当事国から受けた各種専門的支援要請に対しては、RANETを通して対応にあたっています(図4)。原子力・放射線事故は他の事象に比べて発生頻度が非常に稀ですが、毎年数回必ず世界中のどこかで発生しており、自国内で対応できる国が少ないのが現実です。一方、図3に示すように、環太平洋およびアジア地域からの参加登録は、日本、オーストラリア、スリランカ、パキスタン、トルコの5ヶ国、このうち医療支援を可能としている国は日本のみです。特に医療支援分野を可能としているRANET登録国は、世界に目を向けても少なく、FAT、EBSの別を問わずエジプト、フランス、ハンガリー、日本、ロシア、スロベニア、アメリカと限られているのが現状です(2013年9月現在⁸⁾)。こうした点からも、放医研が国際社会に対して貢献できる点や果たすべき役割は大きいと感じます。

東京電力福島第一原子力発電所事故(東電福島第一原発事故)をうけ、2012年12月15日から17日にかけて福島県郡山市で「原子力安全に関する福島閣僚会議」が開催されました。この会議の場で、「緊急事態の準備及び対応の分野における協力に関する日本国外務省と国際原子力

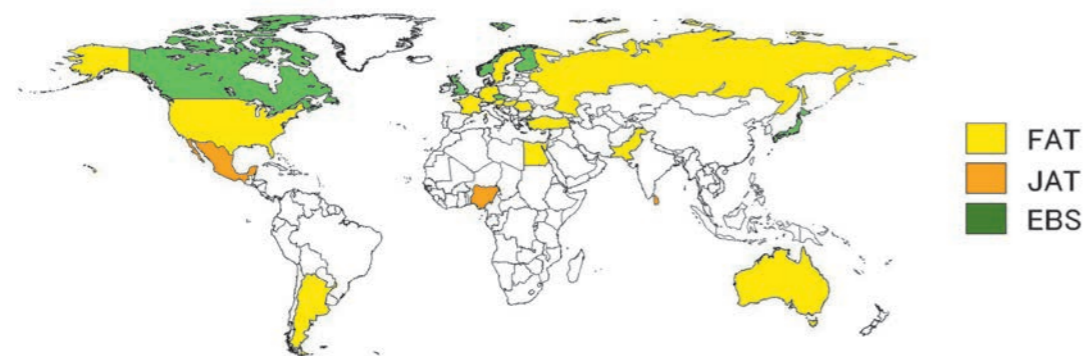


図3: RANET登録国の分布(2014年2月23日現在、IEC提供)

原子力・放射線事故等による緊急時対応には、距離の近さを生かした支援が必要なケースも考えられます。現在空白部分が多いアジア地域でも、今後福島で開催されるRANETプロジェクト等を通じて登録国の増加が期待される一方、緊急被ばく医療、および原子力・放射線に関する技術や知見を持つ日本が果たすべき役割が大きいことも改めて感じられます。

要請国	概要	対応年月	RANET対応国	支援分野
ベネズエラ	産業利用線源からの過剰被ばく	2010年6月	フランス アルゼンチン	線量再構築 生物線量評価 医療支援
ベネズエラ	産業利用線源からの過剰被ばく	2010年7月	フランス	医療支援
ホンジュラス	線源喪失	2010年10月	メキシコ	紛失線源捜査・回収 線量再構築
ブルガリア	産業利用線源からの過剰被ばく	2011年6月	フランス	線量再構築 医療支援
ブルガリア	産業利用線源からの過剰被ばく	2011年6月	フランス	医療支援
トリニダード・トバゴ	過剰医療被ばく	2012年1月	アメリカ	医療支援
ペルー	産業利用線源からの過剰被ばく	2012年1月	フランス	線量再構築 生物線量評価 医療支援
ペルー	産業利用線源からの過剰被ばく	2012年1月	フランス アメリカ	医療支援
カンボジア	治療用小線源の回収	2012年2月	オーストラリア	紛失線源捜査・回収 線量再構築

図4: RANETの対応実績(2010年~2012年2月)

大規模な原子力事故よりも、産業や医療利用された線源等による事故が現実的に多いことが分かります。被ばく医療を考える上では、こうした事象への対応も重要です。

機関との間の実施取決め」が日本の外務省とIAEAとの間で署名交換されました。この中で、IAEA緊急時対応能力研修センター(CBC: Capacity Building Centre)設立に対する支援と、CBCで行う様々な活動(原子力又は放射線の緊急事態の準備及び対応の能力強化を目的とした研修事業、資機材等の保管とアジア太平洋地域等における緊急時利用等)への支援が、日本のIAEAに対する緊急時対応への協力の一環として取り決められました^{9,10)}。私はIECでの研修の中で、CBCの開設準備からその後福島で開催された2回のRANET/CBCワークショップの準備と開催業務に従事しました。特に、CBC開設と重なった第1回目のワークショップの準備では、多くの参加チームが原子力・放射線事故への対応で各国が実際に使う計測機器等を持参し臨んだため、資機材輸入に伴う税関手続きや参加者のビザ手続き、事務所開設に付随する様々な手配など、幾つもの複雑な行程を同時に行うことが求められました。しかし、これらの業務を遂行する上で、放医研でこれまで従事してきた海外向けワークショップの経験や、REMAT発足前に同様に行われていた海外派遣チーム用資機材の税関手続きの記憶、東電福島第一原発事故への対応時に放医研がどんな資機材が必要で準備していたかを思い起こすなど、これまで放医研で培った全ての業務経験が非常に役立ちました。

2013年5月28日から31日に開催された第1回目のワークショップでは世界18ヶ国から40名以上が、10月

7日から11日に開催された第2回目にはアジア地域7ヶ国から20名以上の参加者が集い、環境モニタリングやマッピング等のフィールドワークや、各国毎の測定結果の比較などを行いました^{11,12)}。第1回目のワークショップは、RANETが行う実際の現地支援活動を意識し実施された初めてのもので、規模も非常に大きく、主催者・参加者皆にとって全てが初めての経験でした。このため、大人数の参加者や関係者と資機材を移動させてのフィールドワークでは、当初プランニングやマネジメントの部分で混乱することもありましたが、自己の主張をする人よりも、時間が無い中で確実に全体を動かしていこうと同じ方向を見ながらお互いの状況を慮って協力しあう参加者が多かったことが印象的でした。主催者側としては、大変な時こそユーモアを忘れないよう心掛けましたが、困難な状況を共有しお互い笑いあえる人々との間には、信頼してフィールドワークのチームリーダーを任せたり、最後のサーベイを協力しあう構造が自然とできあがりました。

実際に現地の支援活動に至った場合、技術面での能力の高さだけでなく、派遣チームの人的な成熟度やコミュニケーション能力なども重要になるのではないかと感じました。

5. ウィーンの色

さて、仕事以外の話題にも少しだけ触れたいと思います。私がウィーンで最初に出会った旬の食材は、「Spargel」と呼ばれる茹でた「白アスパラ」でした。日本の筍のように、ウィーンでは春を告げる野菜として親しまれており、同じく茹でたジャガイモとオランダズソース*と一緒に頂くのが一般的です。麗らかな春の街の市場やスーパーには、太く立派な白アスパラの束と白アスパラの絵が描かれたパック入りのオランダズソースが並んで山積みされ、キッチン用品店ではSpargelを茹でる専用鍋まで販売されます。また、ウィーンは白ワインが有名です。特に9月中旬頃になると「Sturm」と呼ばれる若い白ワインが登場します。Sturmは、18世紀後半にゲーテやクリンガー等を中心にドイツで起こった文学運動「Sturm und Drang」でもお馴染みの「嵐」(英: Storm)という意味の単語ですが、その名の通り、存分に楽しんだ翌日頭の中に「嵐」を巻き起こすというどぶろく酒です。Sturmはウィーン市街北部に位置するカーレンベルグという小高い山の周辺に集まるホイリゲ(ワイン造り酒屋兼酒場)で気軽に味わうことができます。日本の酒蔵には新酒入荷時に青々とした杉玉を軒先に掲げる習慣がありますが、ウィーンでも同様の習慣があり、その時期になると杉などの枝を重ねた「Sturmはじめました」のサインがホイリゲの入口に登場します。広々としたのどかな葡萄畑に囲まれたホイリゲで夕日を眺めながら頂くSturmは格別です。皆さんも9月にウィーンを訪れる機会がありましたら是非お試しになってはいかがでしょうか。また、ウィーンではドイツ同様ビールも人々の間では身近に楽しまれており、オーストリア産のビールも数多く存在します。天気の良い週末の公園などではオーストリア産



図5:ウィーンのオクトーバーフェスタ
IECの同僚とその家族と共に参加した。

のビールを片手にのんびり寝転がる人々が多く見られます。ここ数年では、9月末に映画「第三の男」に登場したプラター遊園地の特設テントで、本番ミュンヘンさながらのオクトーバーフェスタが開催されており(図5)、女性は可愛らしいディアンドル、男性は革の半ズボンやフェルト地のジャケットなど、沢山の人がオーストリア民族衣装を身にまとい、プレツェルやソーセージ、豚のロースト、ザウワークラウトなどと共に、「Ein Prosit(乾杯の歌)」を大合唱しながら地元のオーストリアビールを楽しんでいます。

*バターと卵黄のベースにレモンの酸味が加わったクリームソース

6. おわりに

今回のIECにおける研修では、国際機関が行う大規模なワークショップの準備・運営をOJTで学ぶ機会を頂きました。また、本部で行う紙面上のアレンジだけでなく、2度開催されたワークショップの場にも実際に主催者側として赴き、参加者の反応や現場の状況に直に触れる機会を得たことも貴重な経験となりました。私は、今後放医研が国内外に対して実施していく研修事業に役立つ発見をしたいと思い、海外研修制度に応募しましたが、研修的要素を含んだ第2回目のワークショップは特に参考になる点が多く、様々な場面を通じて、研修は講師と受講者の双方で作りに上げていく「Live」だという、研修の原点も再認識することができました。講師陣が既存のプログラムや実習計画に固執せず、常に参加者の反応を確認し、各国から集合した参加者の持つ知識の差や特長、チーム毎の理解度や日々の習熟度等を丁寧に把握しながら、その後のプランに反映させていた点も、とても印象的でした。また、物事を指導する際のベクトルの向きについても考える機会を頂いたように感じています。同ワークショップでは、指導側が参加者に対して時に大声を張り上げ、即興の「緊急事態」を作り出すことで、受講生に緊張感を与えながら短時間で答えを出させるという場面が多く見られました。その際、講師は受講者が出す回答に対して「それは何のために必要か?その目的から考えて本当に必要な答えか?」を繰り返し問いかけ、必要な技術や知識を提供するのではなく、参加者自身に緊急度や現場のニーズを分析させながら、専門知識の中から本当に必要な情報だけを短時間で導き出すプ

ロセスの習得を重視しているように感じられました。当初自分が持つ専門知識を時間をかけて順番に並べることで精一杯だった参加者も、研修の最後には苦悶の表情を見せながらも、頭をフル稼働し「考えぬく」という行程を楽しむように変化していました。学んだ知識は忘れる可能性が高い一方、物の考え方は一度身につければ忘れ難く、不測の課題が生じた場合でも対応が可能な応用力となって役立ちます。今回のワークショップを通じて感じた「脳髓で理解させ行動に移らせる」指導手法は、今後我々が取り組む様々な研修事業の中でも参考となる要素ではないかと感じました。

沢山の外国や日本の方々と共に、東電福島第一原発事故を契機に始まった国際的な大きなプロジェクトへ取り組むに当たり、国際機関で働くひとりの日本人として、また放医研職員として当初どのように取り組んでいけばよいか悩んだ事もありましたが、最終的に行き着いたのは「自分は国際機関の人間で、たまたま日本人なだけ。世界各国やIEC、日本、福島がみんなhappyになれる良い解決策を放医研の勤務経験を生かして探してみよう」でした。また、IAEAでは研修での様々な経験を通じて、本音で話ができる多くの友人を得ることができたことも、私にとっては大きな財産となりました。こうした貴重な経験をさせて頂いたことに、海外研修の機会を与えて下さった理事長、理事を始めとする諸先生方、そして放医研の皆さんに心より感謝するとともに、お世話になったIECを始めとするIAEA各部門の皆さん、福島県、JAEA、外務省、ウィーン日本代表部の方々に御礼を申し上げたいと思います。



図6: Karlsplatzのクリスマスマーケットにて
仕事を通じて出会ったIAEAの友人達と季節の買い物を楽しむ。

参考文献

1) IAEA Orientation for DIPLOMATS 2013 The IAEA in

- Overview, International Atomic Energy Agency, Vienna (2013)
- 2) IAEA Report on Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency in the Light of the Accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant, International Atomic Energy Agency, Vienna (2013)
- 3) IAEA Nuclear Safety & Security
<http://www-ns.iaea.org/default.asp>
- 4) IEC Information Newsletter No. 46. Q4-2013
http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Newsletters/IEC-IB_46_Q4.pdf
- 5) Convention on Early Notification of a Nuclear Accident
<http://www.iaea.org/Publications/Documents/Infcircs/Others/infcirc335.shtml>
- 6) Convention on Assistance in the Case of a Nuclear Accident or Radiological Emergency
<http://www.iaea.org/Publications/Documents/Infcircs/Others/infcirc336.shtml>
- 7) IAEA Response and Assistance Network: EPR-RANET 2013
http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/EPR-RANET_2013_web.pdf
- 8) The IAEA Response and Assistance Network (RANET), International Conference on Topical Issues in Nuclear Installation Safety, 21-24 October (2013)
<http://www-pub.iaea.org/iaemeetings/cn205/presentations.aspx>
- 9) 外務省ホームページ: 原子力安全に関する福島会議(結果概要)
http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/atom/fukushima_2012/gaiyo_1217.html
- 10) 外務省ホームページ: 東京電力福島第一原子力発電所事故を受けた福島県と国際原子力機関との間の協力に関する覚書の署名「緊急事態の準備及び対応の分野における協力に関する日本国外務省と国際原子力機関との間の実施取決め」
http://www.mofa.go.jp/policy/energy/fukushima_2012/pdfs/fukushima_iaea_en_07.pdf
- 11) IAEA Workshop in Fukushima Prefecture Strengthens Agency's Emergency Response Network
<http://www.iaea.org/newscenter/news/2013/ranet3.html>
- 12) IAEA Emergency Preparedness and Response Capacity-Building Workshop Held in Fukushima Prefecture
<http://www.iaea.org/newscenter/news/2013/fukushimaworkshop.html>

橋渡しと連携のための疫学 その3 橋渡しの対岸を意識すること

放射線医学総合研究所 研究倫理企画支援室 / 小橋 元

1. はじめに

橋渡し研究(Translational research)は、医学・公衆衛生学研究を促進しその成果を効率よく社会に還元するために、2003年の米国医学研究所の臨床研究円卓会議において提唱されました。そこでは①基礎研究で得られた疾患メカニズムの知見を診断・治療・予防の新技術へと発展させ、ヒトにおける最初の臨床試験・介入疫学研究につなげる研究と、②それらの臨床試験等の結果を日常診療・治療、健康政策決定等につなげる研究、の2つの研究領域が示されました¹⁾。

橋渡し研究自体は、このような特定の研究領域を指すものですが、元来「橋渡し」、すなわち「研究を最終的に疾病の予防や治療、あるいは健康増進のための具体的な対策の提示と実践に役立てる段階にまでつなげていくこと」は、医学・医科学研究には当たり前求められる考え方です。そもそも医学・医科学研究は、臨床現場や社会のニーズからアイデアが生まれるものなので、研究成果の社会への還元という目標がブレることはあまりないと思います。しかし、疫学研究の段階が異なる複数の研究計画を組み合わせる展開し、大きな目標に向かって確実に進めていくような場合には、「橋渡しの対岸にあるもの」、すなわち研究対象とする疾病の特徴と、予防に用いる危険要因とが十分にイメージできていることがとても重要になってきます。例えば、罹患率が低いが一度かかると予後が悪い疾病と、罹患率が高いが早期発見ができれば治療可能な疾病とでは、今後とるべき対策が異なり、研究で力を入れるべきポイントも当然異なるはずで

今回は、基礎研究から臨床研究までの様々な段階で使える、基礎的な知識を解説したいと思います。

2. 疾病頻度

集団における疾病の発生率には罹患率、累積罹患率、有病率(有病割合)の指標があります(図1)。それぞれが疾病の特徴と対象集団の特徴を反映します。

(1) 罹患率と累積罹患率

罹患率は一定期間にどれだけの疾病者が発生したかを示す指標で、発生率の一種です(発生率には罹患率、死亡率、致命率などが含まれます)。罹患率と累積罹患率とは分母のとり方が異なります(図2、3)。

累積罹患率は、ある対象集団を一定期間追跡することにより計算されます。途中で追跡不能となった被験者は脱落例として解析からは除外します。この指標は、実際には、被験者と研究者の結びつきが強く脱落例が少ない臨床試験(無作為割り付け介入研究)などで用いられます。

一方、罹患率は、分母に人年法が用いられるため、観察研究によく見られる脱落例など、観察期間が異なる例も含めて計算することが可能です。従って、累積罹患率に比べて、被験者あるいは観察対象者のデータを有効に

罹患率	=	$\frac{\text{一定の観察期間内に新発生した患者数}}{\text{危険暴露人口} \times \text{一人一人の観察期間の総和 (人・年)**}}$
累積罹患率	=	$\frac{\text{一定の観察期間内に新発生した患者数}}{\text{危険暴露人口} \times \text{観察開始時点での人数}}$
有病率	=	$\frac{\text{集団のある一時点における疾病を有する者の数}}{\text{集団の調査対象全員の数}}$

図1: 疾病頻度の求め方

- * 危険暴露人口(population at risk): 病気にかかりうる危険(リスク)を持った集団のこと。例)子宮がんの場合…女性
- ** 人・年法: 追跡期間中に対象者が転出、死亡、拒否などで観察集団から脱落したり、逆に転入などで入ってきたりすることで追跡。偏り(follow-up bias)が生じるため、罹患率の分母には、観察された対象者数と各対象者についての観察期間を同時に考慮に入れて、人・年(person-year)が用いられる。

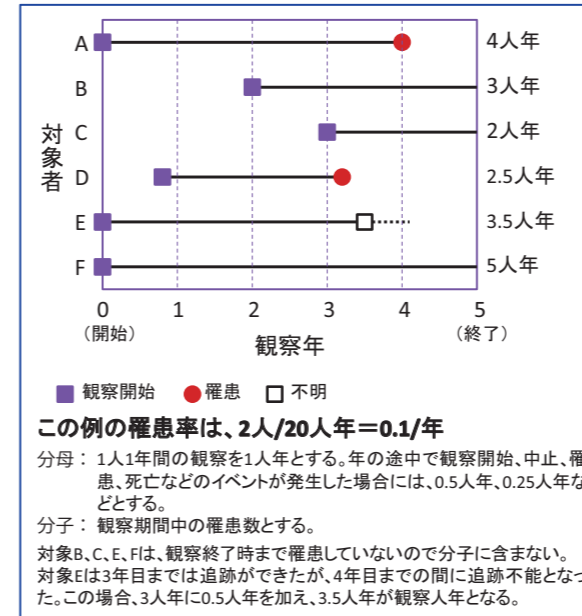


図2: 人年法を用いた罹患率の測定と計算の例¹⁾

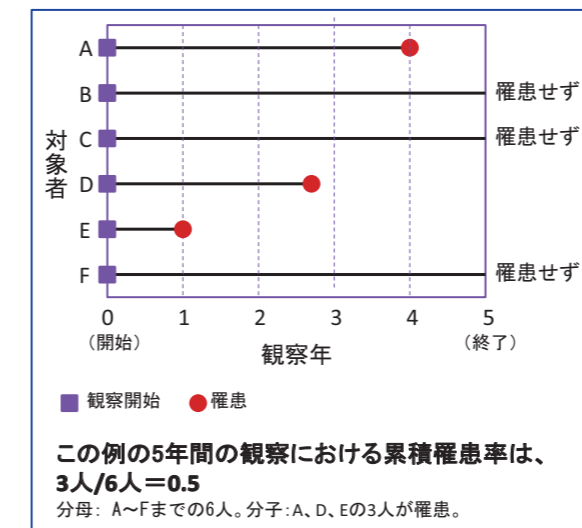


図3: 累積罹患率の測定と計算の例¹⁾

使えることとなります。

罹患率は、その時点におけるその疾病へのかかりやすさ(リスク)を表します。罹患率が上がる時には何かそのウラに隠された原因(危険要因(後述))がある場合が多く、罹患率は疾病と危険要因との因果関係を探る場合に有用な指標といえます。

(2) 有病率(または有病割合)

有病率は、ある一時点において、疾病を有している人の割合です(図4)。

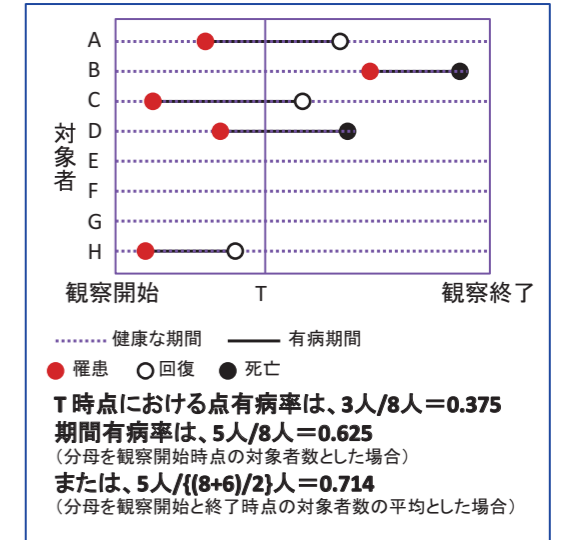


図4: 有病率の測定と計算の例¹⁾

有病率により、ある時点での患者数を評価できます。有病率は、罹患率が同じであっても罹病期間が長ければ高くなります。かかったらすぐに死亡する(あるいはすぐに治る)疾病と、一度かかったらなかなか治らないがそれで死ぬことはほとんどない疾病を考えると、仮に同じ罹患率であっても、有病率は後者において高いことは容易にイメージできるでしょう。有病率は、主に高血圧、糖尿病、結核などの慢性疾患の統計に、年間病床利用率や平均在院日数などと併せて用いられます。集団の健康問題の大きさを測り、その対策を立てる際など、行政面で有用な指標ともいえます。

罹病期間がほぼ一定である場合には、罹患率と有病率との間に、「有病率=罹患率×平均罹病期間」という関係が成り立ちます。そのため罹患率がわからない場合でも、急性伝染病のように平均罹病期間が比較的一定なものであれば、有病率を平均罹病期間で割ることにより、罹患率を概算することができます。しかし、衛生状態の改善や治療法が進歩した場合は、罹患率を低下させると同時に、予後を改善し平均罹病期間を延長するために、かえって一時的に有病率の増加をもたらす、罹患率と有病率が比例しないという結果を招くことがあります。また、生活習慣病のように平均罹病期間のばらつきが大きいものでは、この式はまったく使えないこととなります(例えば30年前にかかっているのに治療を続けている糖尿病と、1年前にかかった糖尿病とがまったく同じ重みで計算されてしまうためです)。

(3) 致命率

致命率は、ある疾病にかかった人が、その疾病で死亡する割合です。ある疾病にかかったときそれが原因で何%が死亡するかを示すことから、疾病の重篤度を表す指標といえます。比較的短時間に死亡または治癒の転帰が明らかになる疾病では、罹患から死亡までの期間は問題になりません。しかし、死亡までの期間が長時間にわたる場合は24時間以内致命率、1か月以内致命率、1年以内致命率のように期間を明示せねばなりません。有病期間に対して十分に長い観察期間を取れば、致命率、罹患率、死亡率の間には、「致命率＝死亡率／罹患率」の関係が成り立ちます。

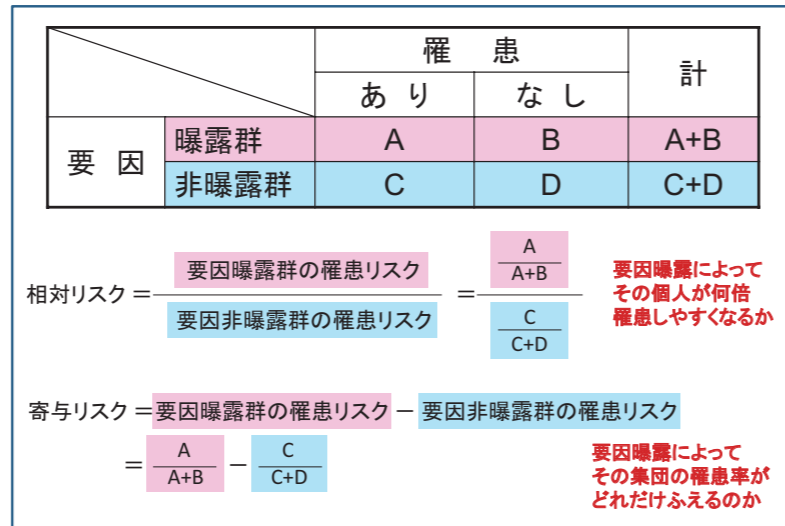


図5：相対リスクと寄与リスク

3. 危険要因とリスク

多くの疾病は複数の遺伝的要因と環境要因の影響を受ける多因子疾患と考えられます³⁾。すなわち、疾病罹患においては複数の要因が加重してその原因となるのです。これらの要因一つ一つの影響は大きくはなく、単独で疾病の原因となるほどではないために、「危険要因」と呼ばれます。危険要因には、放射線や化学物質のような外部環境要因はもちろん、生まれ持った遺伝的体質や、喫煙や飲酒、高塩分食や睡眠不足のように自らが選択する生活習慣、さらには家族・友人関係や職場の人間関係などのソーシャル・サポートまで、すべての要因が含まれます。これらの危険要因の曝露(または危険要因の保有)が個人や集団の疾病罹患に及ぼす影響は、相対リスクと寄与リスクの指標を用いて評価します(図5)。

相対リスク(Relative risk: RR)は、「危険要因に曝露した群の罹患リスク」の「曝露していない群の罹患リスク」に対する比です。これは、「危険要因に曝露した場合、それに曝露しなかった場合に比べて何倍疾病に罹患しやすくなるか」、すなわち、危険要因曝露と疾病罹患の関連の強さを表す指標となります。

寄与リスク(Attributable risk: AR)は、「危険要因に曝露した群の罹患リスク」の「曝露していない群の罹患リスク」に対する差です。これは、「危険要因への曝露によって罹患のリスクがどれだけ増えたか」、すなわち、危険要因曝露が集団に与える影響の大きさを表す指標

となります。

例えば、ある危険要因への曝露によって、疾病Aの罹患リスクは1人/10万人から3人/10万人へ、疾病Bでは100人/10万人から300人/10万人へそれぞれ上昇した場合、相対リスクは両疾病において、ともに3.0と変わりませんが、寄与リスクは疾病Aが2人/10万人、疾病Bが200人/10万人と大きく異なります。これは、研究により、高い相対リスクをもつ危険要因が解明されて、その曝露をあまねく防ぐことができた場合、社会全体で疾病予防の恩恵を受ける人数は疾病の罹患率に比例するというを示します。

しかし、疾病予防の意義には、症状の重篤性、有病期間、治療費、QOL(Quality of Life:生活の質)、危険要因除去に関わる費用対効果など、罹患率以外に様々な要因が関係します。そのため、公衆衛生政策領域においては、より複雑な価値判断が求められることとなります。

4. 予防医学の3段階

米国のレベルとクラークは、疾病の自然史の観点から予防医学の3段階を提唱しました⁴⁾。一次予防は疾病にならない健康な体と環境作り、二次予防は疾病を早く見つけて早く治すこと、三次予防は罹患後の合併症や後遺症の予防やリハビリテーションです。疾病の自然史と予防医学の3段階との関係を図6に示します。

疾病の予防には、一次予防が重要であることはいうま

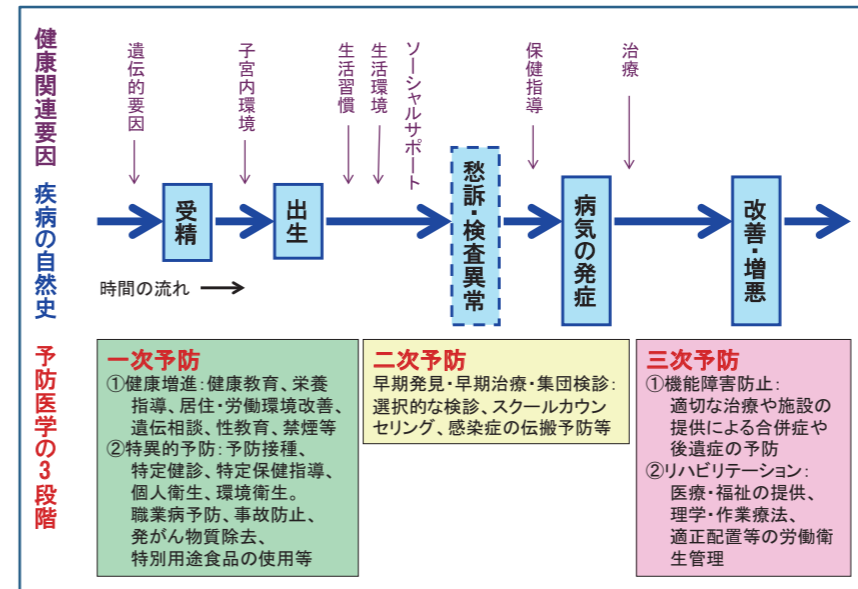


図6：疾病の自然史と予防医学の3段階

でもありません。しかし、多くの疾病は多因子疾患であるため、危険要因の一部に一律な介入を行うだけでは予防効果は不十分です。そのため、より早期の段階で体質的なハイリスク群のスクリーニングを行い、このグループに特異的な介入を加えることで少しでも効果的に罹患率を低下させる戦略が考えられます。

一方、二次予防の早期発見・早期治療は、それにより生命予後の改善や後遺症の予防、QOLの改善等が望める疾病において有効といえます。疾病の早期発見には、集団検診と精密検査との組み合わせによる診断精度の向上はもちろん、スクリーニングにかかる費用と効率も重要ですが、ここには前述した罹患率による寄与リスクの大小も影響します。

罹患中の治療や治癒後のリハビリも、悪化するのを予防するという考え方から広義の予防と解釈することができます。また、予防医学を生涯の視点、さらには生殖や世代交代・継承の視点から大きくとらえると、一次予防には本人へのアプローチのみならず、親の妊娠中や育児中の家族の生活習慣への介入や、両親への遺伝カウンセリング、思春期における健康教育なども含めて考える必要があります。これは成育医療の概念をさらに拡大してとらえたものと言えます⁴⁾。

5. おわりに

前述したように、橋渡しの対岸にある対策を講ずべ

き疾病の多くは多因子疾患ですが、メカニズムが異なる複数のサブグループを含む一種の症候群であるともいえます。

現在は同じ診断名で同じ予防や治療が行われているものであっても、将来は必要に応じてさらに詳細な分類が行われて効果的な対策が提案されなければなりません。たとえば、子宮頸癌では、大昔は腺癌と主にヒトパピローマウイルス感染による扁平上皮癌とがひとくくりに扱われていましたが、現在では病理組織学的分類により予防対策も治療も異なっています。また、糖尿病も、現在は病因・病態が異なるI型

とII型に分けられて、それぞれ異なる予防と治療が行われています。

今後は、顕微鏡的な病理組織学的診断に加えて、検査技術の進歩による機能的診断、分子生物学的診断等の導入、さらに罹患前の危険要因曝露状況を適切に評価することで、詳細な診断が可能となるでしょう。その詳細な診断に則り、効果的で適切な予防や治療の遂行が求められることとなります。

今回は、疾病の頻度と危険要因、そして予防医学の段階についての基本的な事項を解説しました。今後、分子生物学や情報技術などをはじめとした新しい技術の発達・普及とともに、疾病予防の考え方も進歩していく必要があると強く感じています。

参考文献

- 1) Sung NS., Crowley WF Jr., Genel M., et al., Central challenges facing the national clinical research enterprise. JAMA 2003;289, 1278-87.
- 2) 小橋元. 疫学. NEXT 公衆衛生学(第3版). 村松幸, 中山健夫 編. 講談社サイエンティフィック, pp.26-36 (2010)
- 3) 志渡晃一, 小橋元 著. 病気の予防と健康. 三共出版 (1998)
- 4) 東あかね. 予防医学. これからの公衆衛生学 社会・環境と健康(第2版). 田中平三 編. 南江堂, pp.3-5 (2013)
- 5) 小橋元. 母子保健. 公衆衛生がみえる. 医療情報科学研究所 編, メディックメディア, pp.192-221 (2014)

ここが知りたい認知症の画像診断 Q&A

Product Details 松田 博史 (著), 朝田 隆 (著)
 出版社 harunosora (2013年9月) 単行本(ソフトカバー)208頁 3,456円(税込)
 ISBN-10:4990736400 ISBN-13:978-4990736408

企画部広報課 / 坂内 忠明

本書が執筆された背景には、「まえがき」にも書かれているように、予備軍まで含めると認知症の患者が800万人を超える状況があります。それにもかかわらず、認知症専門医は2,000名に満たない状況です。従って、専門でない多くの医師が認知症の患者さんを診療せざるを得ないという状況があります。本書は、認知症の診断を専門とする人はもちろん、そうでない医療関係者にも、画像診断を通して認知症を理解していただくという狙いがあるかと思えます。

著者らは、過去にも認知症の画像診断に関する書籍を執筆しています。筆頭著者である松田博史氏が「見て診て学ぶ認知症の画像診断」を執筆されたのが2010年ですが、本書はそれからの数年間の発展について加筆しただけではなく、画像診断の基本的な部分を抜粋し、Q&Aの形をとることにより、より実践的な説明となっています。

本書は、「Part.1 認知症の診断プロセス」、「Part.2 ここが知りたい画像読影 疾患編」、「Part.3 ここが知りたい画像読影 テクニック編」、「Part.4 ここが知りたい画像読影 MRI編」、「Part.5 ここが知りたい画像読影 SPECT編」、「Part.6 ここが知りたい画像読影 MIBG編」の6つのパートからなっており、「Part.1 認知症の診断プロセス」を除いてはQ&A形式でまとめられています。

「Part.1 認知症の診断プロセス」では、問診や検査上の着目点が簡潔にまとめられており、各テーマ毎、各診断毎に総論とポイント、よくある質問、その答えがわかりやすくまとめられています。

「Part.2 ここが知りたい画像読影 疾患編」ではアルツハイマーやレビー小体病などの概要、病理、症状、診断、治療が簡潔に説明されており、それが診断画像ではどのように見えるかを紹介しています。そして、あまり見ることのないクロイツフェルト・ヤコブ病のMRI画像も掲載されています。

「Part.3 ここが知りたい画像読影 テクニック編」で

は、「この判断をしたいけど画像でわかりますか?」「この病気と推定されるけど、画像をみるとなんか違う」、「検査では正常なんだけど画像になんか出てる」等、実際に遭遇しそうな状況についてどのような見方があるのか、どのような考え方があるのか、豊富な画像を用いて紹介しています。

「Part.4 ここが知りたい画像読影 MRI編」「Part.5 ここが知りたい画像読影 SPECT編」及び「Part.6 ここが知りたい画像読影 MIBG編」ではそれぞれの検査方法の特徴を解説するとともに、それに用いられる画像統計解析法や実際に画像診断の際のポイントとなる事項を紹介しています。MRIでは2012年に処理過程が大幅に改善された脳容積測定を行うためのフリーソフト「VSRAD」の紹介、SPECTではeZISの紹介があります。

巻末には略語の一覧と認知症疾患医療センターの一覧、索引が完備されており、専門でない人への配慮が感じられます。

放医研では、まだ研究段階ではありますが、脳神経の活動に関するPET薬剤を多数開発しています。世界的にもPET-CTの研究開発が進んでおり、そう遠くない将来、実用化が期待されます。本書が何度か改訂された頃、認知症の画像診断についてのPET-CT編が加筆されることを期待しています。

2014.06 Vol.57 第57巻 第02号

放射線科学

Radiological Sciences

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 / 加藤 悠子
 兼松 伸幸 / 小久保 年章 / 下川 卓志
 数藤 由美子 / 野里 真澄 / 藤森 亮 / 府馬 正一
 山内 正剛 / 吉本 泰彦

事務局

企画部広報課

発行日 2014年6月20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