

2013.10

Vol.56

第56卷 第03号

放射線科学

Radiological Sciences

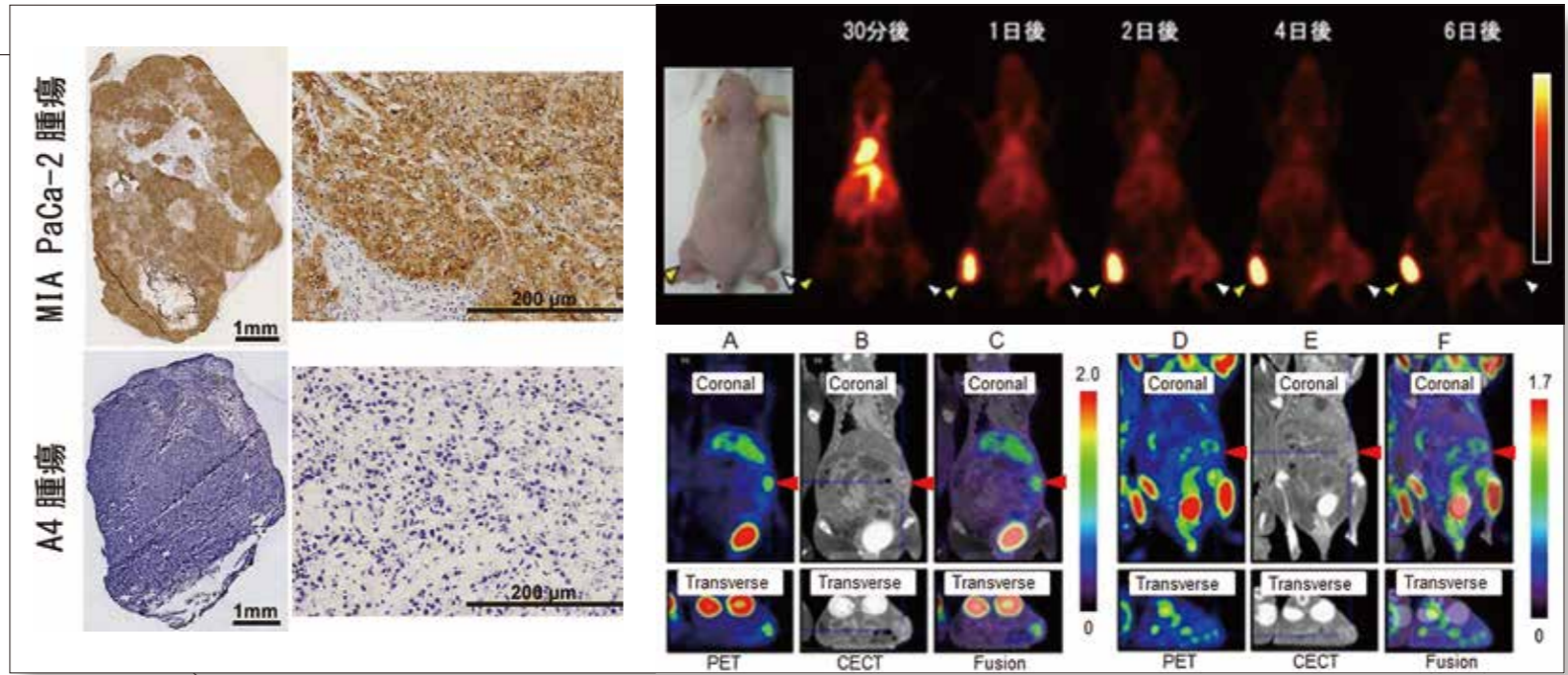
特集

- 分子イメージング技術によるがん等の病態診断研究
- 内部被ばく研究の現状とこれから

特集1

分子イメージング技術によるがん等の病態診断研究

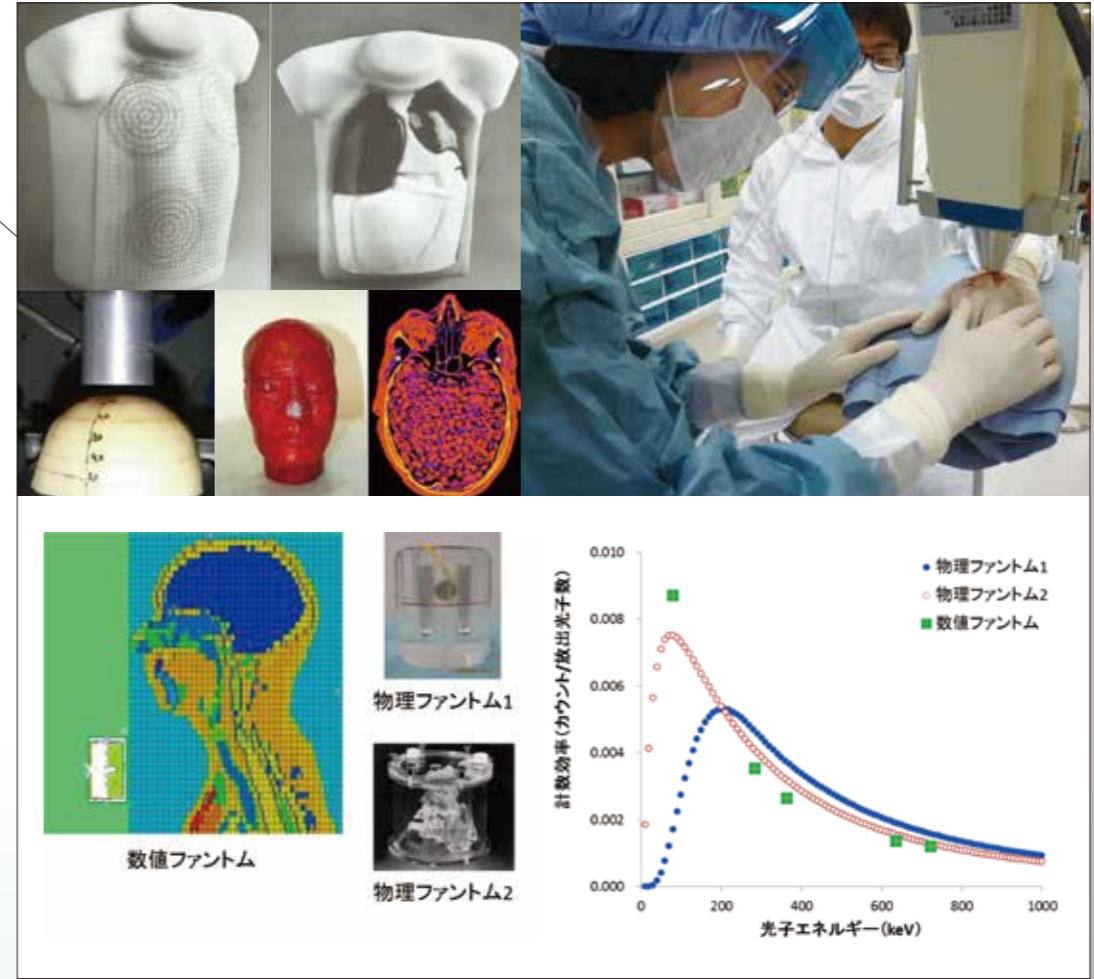
分子イメージング研究センター
 分子病態イメージング研究プログラム
 佐賀 恒夫・古川 高子・辻 厚至・青木 伊知男・
 長谷川 純崇・U Winn Aung・金 朝暉・吉井 幸恵・
 須堯 綾・須藤 仁美・國領 大介・城 潤一郎



特集2

内部被ばく研究の現状とこれから

緊急被ばく医療研究センター長
 明石 眞言
 緊急被ばく医療研究センター
 被ばく評価研究チーム
 仲野 高志・金 ウンジュ・
 徐 素熙・栗原 治・
 松本 雅紀・吉井 裕・
 柳原 孝太・栗野 嗣史・
 伊豆本 幸恵・福津 久美子・
 大町 康・池田 瑞代・
 今村 朋美・宍倉 恵理子
 被ばく共同研究施設運営室
 今関 等・濱野 毅
 REMAT
 医療室
 富永 隆子



連載

橋渡しと連携のための疫学

放射線医学総合研究所
 研究倫理企画支援室
 小橋 元

特集1 分子イメージング技術によるがん等の病態診断研究

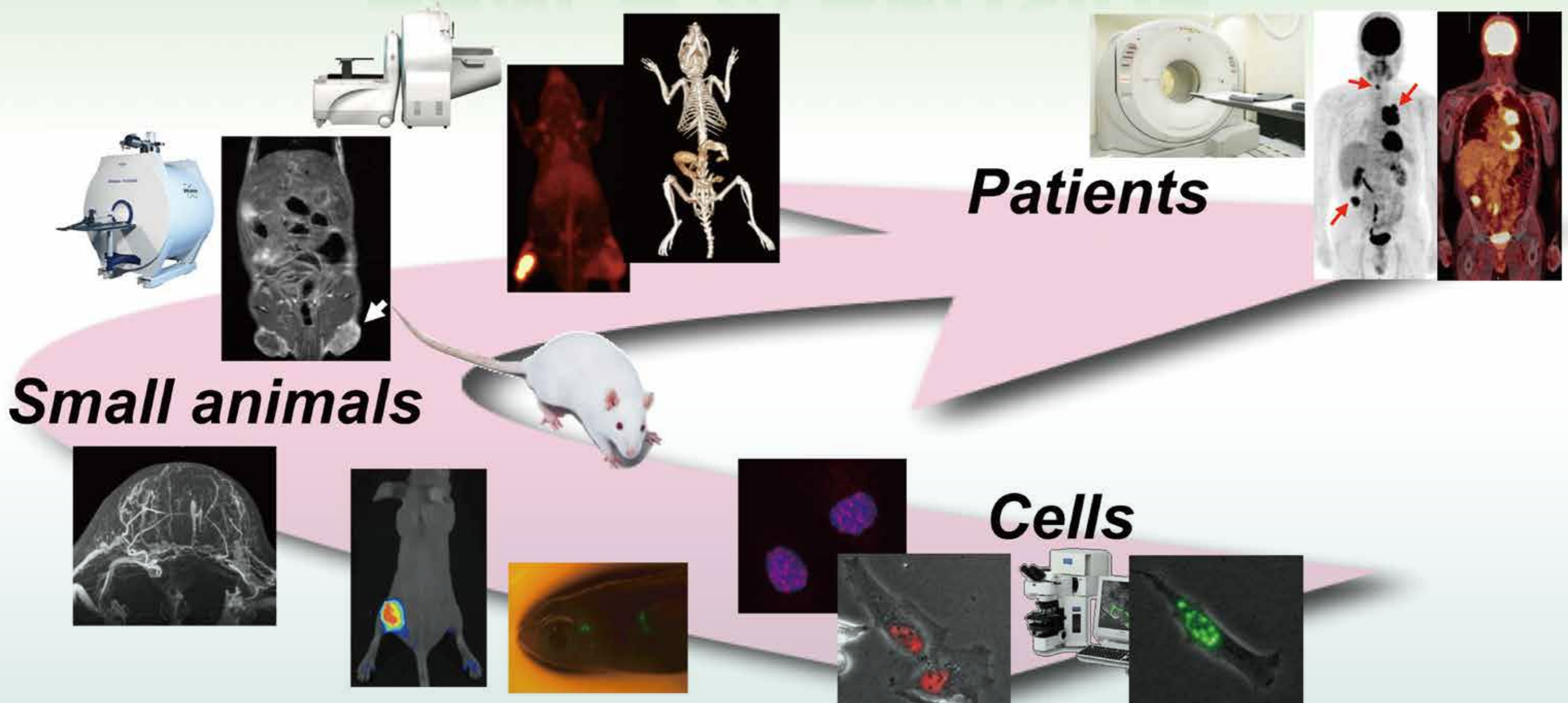


分子イメージング研究センター
分子病態イメージング研究プログラム
佐賀 恒夫・古川 高子・辻 厚至・青木 伊知男・長谷川 純崇・U Winn Aung・
金 朝暉・吉井 幸恵・須堯 綾・須藤 仁美・國領 大介・城 潤一郎

分子病態イメージング研究プログラムでは、分子イメージングによるがん等の疾患の病態診断法を確立し、疾患の診断や治療への貢献を目指して研究を進めています。当研究プログラムは、2006年4月から研究を開始し、今中期計画で二期目を迎えました。現在、PET分子プローブを用いたがんの病態診断に関する臨床研究、多様な疾患モデルと分子プローブを組み合わせた疾患病態イメージングに関する基礎～前臨床研究、がん細胞や新生血管に

発現する分子標的を捉える抗体やペプチドを基盤とする分子プローブの開発とPET/SPECTイメージングおよびアイソトープ治療(内照射療法)への適用研究、MRIを中心とする機能性プローブおよびナノ粒子を基盤とする多機能プローブの開発と病態モデルへの適用研究など、多岐にわたる研究を進めています。本特集では、それぞれの研究分野における研究成果の中から、代表的なものをご紹介します。

BENCH TO BEDSIDE



がんの分子イメージングへの期待と 分子病態イメージング研究プログラム概要

プログラムリーダー 佐賀 恒夫

分子イメージングとは、生体内で起こっている細胞レベル・分子レベルの現象を可視化・定量評価する技術と定義されます。分子イメージング技術の発展とヒトへの応用が進めば、健常人や患者さんの体内で起こっている生理学的および病理学的変化を、体にメスを入れることなく可視化することが可能になります。私たちの研究の主な対象である「がん」においては、細胞ががん化する過程で獲得した様々な性質、がん細胞の局所での増殖、周囲組織への浸潤、さらに遠隔臓器への転移形成と、それぞれのプロセスに特化したがんの微小環境など、がんの発生からその進展に関わる様々な病態を捉えることが可能になれば、がんの早期診断、がんの悪性度や治療に対する抵抗性などがん患者さんの診療に役立つ重要な情報が得られると期待されます。特に、個々のがんの特性を評価できれば、その個性に見合った治療方針を決めることができ、いわゆる個別化医療が大きく進展します。また、分子イメージングに使われる分子プローブは、目的とする標的に特異的にアイソトープなどの診断剤を送達する能力を持っていますので、使用するアイソトープをα線やβ線などの細胞傷害性のもに替えることによって、がん特異的な内部からの放射線治療(内照射療法)も可能になります。

分子病態イメージング研究プログラム

疾患病態イメージングチーム

分子イメージングによる病態診断法の基礎～臨床評価

分子標的診断治療研究チーム

分子標的診断プローブ開発と内照射治療への適用

複合分子イメージング研究チーム

機能性・多機能性プローブ開発と病態モデル評価

図1:チーム構成

私たちの研究プログラムの今中期計画(平成23年度～平成27年度)での研究課題名は、「分子イメージング技術によるがん等の病態診断研究」となっており、三つの研究チーム構成で、以下に示す三つのテーマで研究を進めています(図1、2)。

1. 疾患の病態を捉える分子プローブと病態モデルを組み合わせた基礎～前臨床研究を進め、分子イメージングによる疾患の病態評価法を確立し、その有用性の評価に向けた早期臨床研究を行い、臨床診断における有用性を証明する。

2. 種々の分子標的を特異的に捉える抗体やペプチドを基盤とするプローブを開発し、疾患モデル動物に適用して、核医学(PET/SPECT)診断および内照射療法への応用の可能性を検討する。

3. MRIを中心とする機能性プローブ、ナノ粒子を基盤とする診断と治療に応用可能な複合機能プローブ、およびそれらのイメージング技術を開発・発展させ、病態モデルに適用して、その有用性を実証する。

本特集号では、この三つの研究テーマの中から、代表的な研究成果をそれぞれ担当した研究者から分かりやすく解説いたします。

今中期計画(平成23年4月～平成28年3月)

研究課題名:

分子イメージング技術によるがん等の病態診断研究

研究内容:

がん等の疾患の病態を捉える分子プローブを用いた基礎研究及び臨床研究を推進するとともに、分子標的診断等のプローブや複合機能プローブなどの開発研究を行う

図2:今中期計画の概要

分子プローブを用いた疾患の病態評価研究の概要

チームリーダー 古川 高子

病気はどのように始まるのか、病気が進行するときに何が起こっているのか。これまでの研究により、病気に伴って遺伝子の発現やシグナルの流れ等、様々な生命活動に変化が起こることが分かってきています。では、実際にそのような変化が体の中のどこで、どのタイミングで、そしてどのような強さで起こっているのでしょうか?それを知ることを可能にするのが分子イメージングです。

私たちはがんを中心に、動物モデルを用いて病気に伴って起こる変化を分子イメージングの技術で調べたり、その

ような変化を捉えるための新しい分子プローブを開発したり、また、新規/既存の分子プローブを使って病気に伴う変化をどこまで捉えることができるかなどを調べたりして、そこから得られた情報を診断や予後予測、治療方針の決定など、臨床の場に展開していくための研究を進めています。また、実際に臨床で得られる知見を基礎研究に持ち帰って検討し、その意味するところを明らかにしていく研究も行っています。私たちの研究は多岐にわたりますが、ここではその中から最近のトピックスをいくつかご紹介します。

核酸代謝PETプローブを用いたPET/CT臨床研究

佐賀 恒夫

無制限の細胞増殖能は、がん細胞の持つ基本的な性質です。がん細胞の増殖能は、がんの悪性度の指標であるとともに、治療に伴う増殖能の低下は治療効果の良い指標となります。PETにより治療前後におけるがん細胞の増殖能を定量評価できれば、がん患者さんの予後や治療効果の予測に役立つと期待されます。現在、がんの細胞増殖能のPET診断には核酸代謝PETプローブである¹⁸F-fluorothymidine (¹⁸F-FLT)が広く用いられています。私たちも、重粒子線治療を受けられるがん患者さんを対象に、¹⁸F-FLT-PET/CTの有用性評価に向けた臨床研究を行いました(図3)。肺がん患者さんでの検討では、治療前の腫瘍への¹⁸F-FLT集積の高い患者さんの方が予後が不良であり、¹⁸F-FLTの腫瘍集積が重要な予後因子になり得ることがわかりました¹⁾。

¹⁸F-FLTは臨床的に有用な核酸代謝PETプローブですが、細胞内に取り込まれた後にDNAには入りませんので、¹⁸F-FLTの細胞への集積性はDNA合成の全過程を反映するものではありません。分子イメージング研究センターの分子認識研究プログラムで開発された新しい核酸代謝プローブ¹¹C-4DSTは、基礎実験で細胞内に取り込まれた後にDNAに入ること、担がんマウスでの検討でFLTに優る腫瘍集積性を示すことから、有望な核酸代謝PETプローブだと考えられましたので、放射性薬剤委員会、研究倫理審査委員会の承認を受けて、安全性・薬剤動態の評価のための臨床研究を行い、腫瘍への集積に加え、肝臓、脾臓、骨髄、唾液腺等への生理的集積が確認されました。今年度から、¹¹C-4DST-PET/CTの臨床的有用性の評価に向けて臨床研究を開始する予定です。

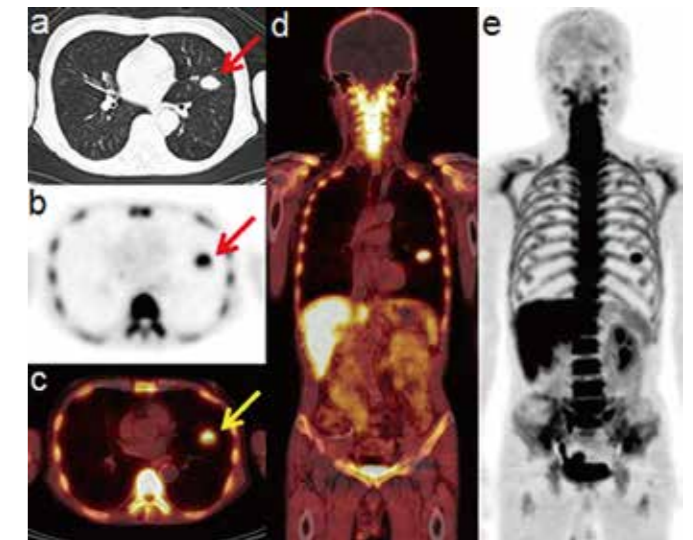


図3:肺がん患者の¹⁸F-FLT-PET/CT画像
a)CT横断層像、b)PET横断層像、c)PET/CT横断層像、d)PET/CT冠状断層像、e)MIP像 肺がん原発巣(矢印)に加え、骨髄、肝臓、尿路への生理的集積を認める

参考文献

- 1) Saga T, et al. PET/CT with 3'-deoxy-3'-[¹⁸F] fluorothymidine for lung cancer patients receiving carbon-ion radiotherapy. Nucl Med Commun 32: 348-355, 2011

発がんイベントを定量的に視るーがんの病態解明に役に立つ分子イメージングー

長谷川 純崇

1. 発がん研究と分子イメージング

がんは、一つの正常細胞がDNAの突然変異等のいくつかの悪性化のイベントを経て最終的ながん細胞になるとされています。その際に、周辺にある正常細胞と様々な生物学的相互作用を起こしながら、がんに至る過程(がん化プロセス)は進んでいきます¹⁾。多くのがんの場合、がんが診断されるまでには多くの年月がかかるとされています。その長い期間の中でがん化プロセスが人知れずゆっくりと生体内で進んでいくわけです。現在、日本人の2-3人に1人が生涯のうちのがんと診断されると言われています。がん化プロセスが進んだとしても、そのすべてが臨床的に診断されるがんになるわけでないことを考え合わせると、おそらく、すべての人の生体内でがん化プロセスが日々進行しているといっても過言ではありません。このがん化プロセスは上記のように多くの異なる種類の細胞が関与しますし、多段階のイベントが同時もしくは連続的に起こる過程であるため、その全貌は非常に複雑です。しかし、このがん化プロセスの解明はがんの効果的な治療法開発に直接結びつく可能性が高いため、非常に重要な研究課題となっています。

がん化プロセスの中で起こる個々のイベントがすべてががん化にとって決定的かどうかは分かっていませんが、それぞれのイベントは理論上、がんの診断や治療および予防のための標的になり得ます。まさにがんをたたくためのアキレス腱になりうるわけです。こうした標的を見つけるためには、生体内で起こる悪性化のイベントを直接的に、かつ、定量的に評価することが重要であり、生体内で刻々と行われているがん化のイベントをその生体を傷つけることなく検出する技術が必要になってきます。いわば、生体内をのぞく顕微鏡のような方法が必要となるわけです。こうした解析に威力を発揮するのが、PETやMRI、もしくは光イメージング等の分子イメージング技術です²⁾。分子イメージングにより生体内で起こる様々な生命現象を外部から分子・細胞レベルで捉えて画像化することが可能となります。こうしたことから、分子イメージングの手法は、生体内で時々刻々と起こっているがん発症につながるイベントの解明にも役立つと考えられています。また、そのイベントや全体の過程を定量的に評価できる点も分子イメージングの利点の一つです。このような実験により得られたデータは、ヒトのがんの新たな早期画像診断法につながる可能性もあります。

2. 放射線発がん

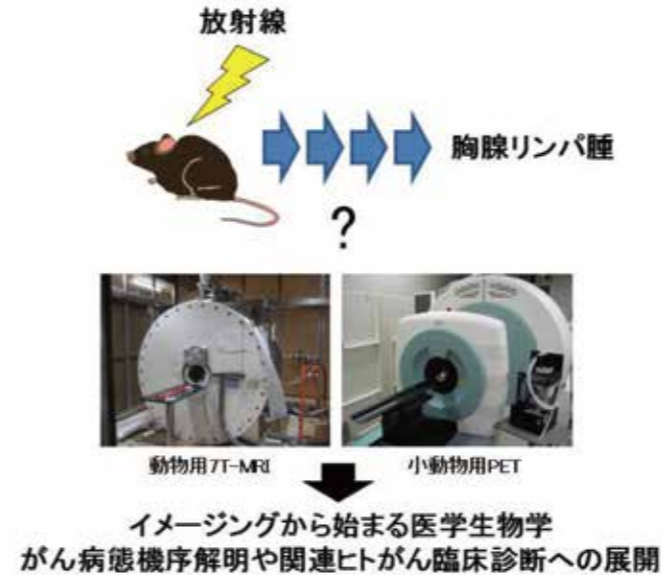
C57BL/6マウスなど特定系統のマウスにX線を全身に

分割照射(1.6グレイ/週、4週連続等)すると数か月潜伏期間において高率に胸腺リンパ腫を発症します³⁾。発症したマウスの臨床症状は多くの点でヒトのT細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)に類似しており、T-ALL発症に關与する遺伝子群の探索や分子メカニズムの解明にもこのモデルが有用であることが示されています。この発がんモデルは1950年代初頭に開発され、それ以来、放射線によるがん発生メカニズムを研究する上では欠かすことのできない動物モデルです。また、放射線発がんのみならず、がん生物学的観点から見ても興味深い現象が観察されており、発がん過程一般を考える上でも重要なモデルと考えられています。

放医研でもこのモデルを用いた研究が長年行われていますが、今までの知見から分割照射中および照射後の骨髄と胸腺の変化が重要であると考えられています。特に、放射線による骨髄障害は胸腺リンパ腫発症にとって決定的なイベントであることが多くの研究から明らかになっています。我々の研究でも、分割照射後に骨髄でのアポトーシスが增加しているマウスでは胸腺リンパ腫の発症が促進することがわかっています⁴⁾。また、以前から知られているように、照射直後に放射線照射を受けていない正常の骨髄細胞を移植すると胸腺リンパ腫の発生が抑えられる、との事実も照射による骨髄障害が胸腺リンパ腫の発生にとって重要であることを支持しています。

3. 放射線誘発胸腺リンパ腫モデルにおける被ばく直後の骨髄・胸腺変化をイメージングで定量評価する

X線照射直後の骨髄・胸腺の変化が胸腺リンパ腫の発生にとって決定的で、その過程を生物学的に評価するために様々な研究が行われています。例えば、骨髄や胸腺の形態および組織の変化を病理組織学的に解析する研究等です。しかし、この解析のためには多くの動物が必要となりますし、そのダイナミックな変化を定量的に解析することは困難です。そこで、我々は、分割照射後の骨髄や胸腺の変化をPETやMRI等分子イメージング手法により定量的に評価することを試みています。今までのところ、分割照射後の骨髄と胸腺の特徴的な変化および骨髄移植による効果がPETやMRIで観察されており、放射線誘発胸腺リンパ腫発症のメカニズムに重要な視点を与える可能性が出てきています。また、今後のヒトへの応用としては、放射線治療に伴う骨髄変化の評価や骨髄移植の効果判定への展開も考えられます。



参考文献

- 1) Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144: 646-674, 2011
- 2) Massoud TF and Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. Genes Dev 17: 545-580, 2003
- 3) Kominami R and Niwa O. Radiation carcinogenesis in mouse thymic lymphomas. Cancer Sci 97: 575-581, 2006
- 4) Hasegawa S, et al. H-ferritin overexpression promotes radiation-induced leukemia/lymphoma in mice. Carcinogenesis 33: 2269-2275, 2012

図4:放射線誘発胸腺リンパ腫モデルを用いた分子イメージング研究

脂肪酸合成を標的としたがん治療における新戦略ーPETを用いた個別のがんにおける治療効果予測法の開発ー

吉井 幸恵

1. はじめに

がんは、日本人の死亡原因の第1位を占める疾患で、その病態解明や、より効果的な治療法の開発が求められています。がんは脂肪酸合成酵素(Fatty acid synthase, 以下FASN)の働きにより、自身の成長に必要な脂肪酸合成を活性化させていることが知られておりますが、逆にその活性を抑えることにより、がんの成長を抑制することも報告されています。また、病理学的研究によれば、FASNの発現量が多いがんほど、その悪性度が高いことも知られています。こうしたことから、FASNの働きを抑える治療(FASN標的治療)は、まだ前臨床段階ではありますが、従来治療法では根治が難しかったFASNを多量に発現するがんに対する追加的な治療法として期待されています。しかしながら、個々のがん毎にFASNの発現量が大きく異なることも知られており、FASNの発現量が少ないがんに対し、本治療を施しても、治療効果が低くなってしまうばかりか、逆に患者に不必要な身体的・経済的負担を強いることになってしまいます。そこで、本治療の効果が奏功しない事象を回避し、患者の無駄な負担を無くすためには、個々のがんにおけるFASNの発現量を治療開始前に把握し、治療効果を予測することが必要であり、その方法の開発が望まれています。

我々は最近、がんにおいて脂肪酸合成の材料として使われることが知られる酢酸に注目し、¹¹C標識酢酸(¹¹C酢酸)を利用したPET(酢酸PET)による画像化を行うことで、がんのFASNの発現量を把握し、FASN標的治療の効果を治療開始前に予測できる新しい方法を開発しました。本

稿では、そうしたPETを用いたFASN標的治療の治療効果予測法の開発研究についてご紹介したいと思います。

また、我々は、FASN標的治療の細胞影響についても詳細に検討し、がんのFASNの働きを低下させることで細胞増殖・仮足形成・遊走・浸潤といったがんの増殖・転移に關係する様々な機能を複合的に抑制できること、すなわちFASNはがん治療の鍵となる治療標的であることをはじめて明らかにしました。本稿では、そうしたFASN標的治療のメカニズムに關する新知見についてもご紹介したいと思います。

2. 酢酸PETを用いたFASN標的治療における治療効果予測法の開発

今回、我々は、FASN標的治療における治療効果予測において、腫瘍の酢酸取り込みが有用な指標になるか明らかにする目的で、ヒト前立腺がん細胞(LNCaP、PC3、22Rv1、DU145)を用い、酢酸取り込みとFASN発現量・FASN標的治療の治療効果との関係につき調査しました。本検討では、FASN分子標的薬であるOrlistatをFASN標的治療に用いました。まず、培養細胞を用いたin vitroでの検討を行い、細胞の酢酸取り込み量はFASN発現量並びにOrlistat投与による細胞殺傷効果と正の相関関係にあることを明らかにしました。

続いて、ヒト前立腺がん細胞(LNCaP、PC3、DU145)を大腿部に移植した担がんマウスを用い、in vivoにおける酢酸取り込みとFASN発現量・FASN標的治療の治療効果との関係についても検討しました。その結果、in vivo

実験でも同様に、FASN発現の高い腫瘍は、放射性酢酸の取り込みが多く、FASN標的治療に対する感受性が高いことが明らかとなりました(図5)。逆にFASN発現の低い腫瘍は、放射性酢酸の取り込みが少なく、FASN標的治療に対する感受性は低いことが示されました。また、酢酸PETを用いることで、これらの腫瘍を非侵襲的に見分けることができることを明らかにしました。このように、本成果から、酢酸PETを用いたFASN活性判別をすることで、FASN標的治療における治療効果予測を行うことができることを明らかにしました。

3. FASN標的治療のメカニズム

これまでに、がんのFASNの働きを抑制することによりがんの成長を阻害できることは分かっていますが、抑制によるがん細胞への影響は、あまりよく分かっていませんでした。そこで、我々は、FASN抑制によるがん細胞への影響について詳細な検討を行いました。本検討では、FASN高発現細胞(LNCAp)を用い、FASNを標的としたshRNAの遺伝子導入により、特異的かつ恒常的にFASNの機能を抑制できるFASN発現抑制細胞株(FASN RNAi LNCAp)を作成し、その増殖・形態・遊走・浸潤といった細胞特性を調査しました。その結果、がん細胞のFASNの働

きを低下させることで増殖のみならず、細胞接着・仮足形成・遊走・浸潤といったがんの増殖・転移に関わる重要な機能を複合的に抑制できることを初めて明らかにしました。こうしたことから、FASNは、がんの進展を抑制する鍵となる治療標的となりうることを示されました。

4. 本研究成果と今後の展望

本研究により、酢酸PETは、個別のがんにおいてFASN標的治療に対する治療効果を事前に予測する有用なツールとなりうることを示されました。また、FASNは、がんの増殖・転移に関わる重要な機能を複合的に阻害する鍵となる治療標的であることを明らかにしました。こうしたことから、酢酸PET画像診断により選抜されたがんに対しFASN標的治療を追加的に施すことで、これまで治療が効きにくかったがんに対し効果的な治療戦略を提案できると考えられます。

本研究の出典

Yoshii Y, et al. Fatty acid synthase is a key target in multiple essential tumor functions of prostate cancer: Uptake of radiolabeled acetate as a predictor of the targeted therapy outcome. PLoS ONE 8: e64570, 2013

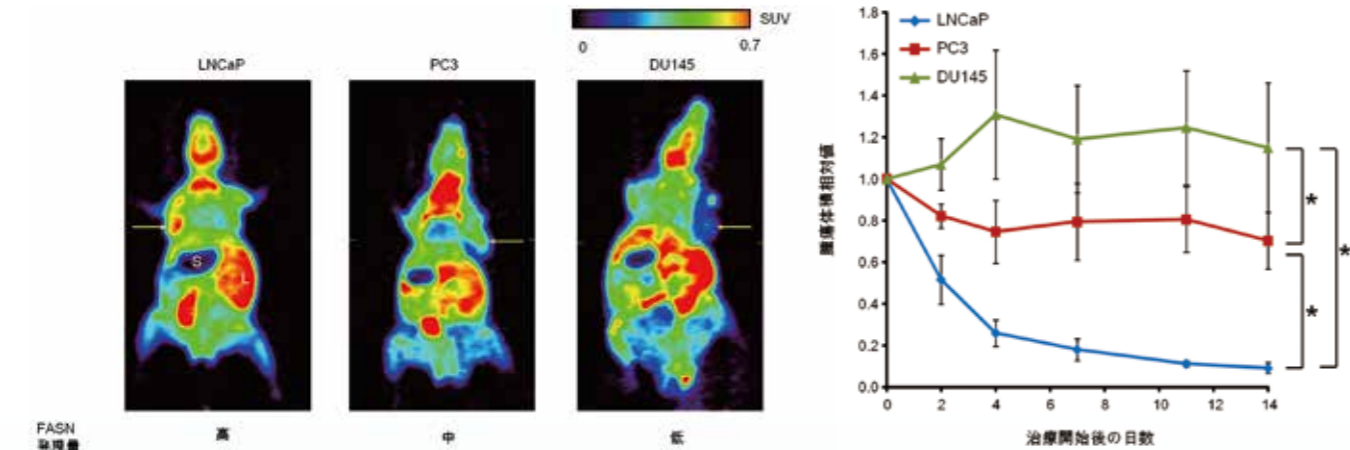


図5: 腫瘍移植マウスに対する酢酸PET(左)とFASN標的治療における治療効果(右) 右図は、各腫瘍における(Orlistat治療群の腫瘍体積/未治療群の腫瘍体積)を求め、治療前との比で示している。*P<0.05 FASN発現の高いLNCAp腫瘍は、放射性酢酸の取り込みが多く、FASN標的治療に対する感受性が高かった。逆にFASN発現の低いPC3, DU145腫瘍は、放射性酢酸の取り込みが少なく、FASN標的治療に対する感受性は低かった。

¹¹C標識2-アミノイソ酪酸(¹¹C-AIB)の腫瘍PETプローブとしてのモデル動物における評価 辻 厚至・須堯 綾・須藤 仁美

¹⁸F-FDGは、糖代謝を反映するPETプローブです。増殖が活発ながん細胞で糖代謝が亢進していることから、がんの画像診断においてステージ判定に広く臨床応用されるとともに、治療効果の判定にも有用といわれています。近年、治療効果判定における¹⁸F-FDG PETの役割は増えています

が、弱点もあります。糖代謝の亢進は、がん細胞だけでなく、炎症細胞にも起こるため、炎症細胞も¹⁸F-FDGの高集積を示してしまいます。治療後に炎症を生じた患者さんでは、¹⁸F-FDGを取り込んだ部分が、残存している活発ながん細胞なのか、炎症細胞なのかを判断することが困難で、治療効

果の判定に苦慮することがあります。そのため、治療効果判定において¹⁸F-FDGの弱点を補うために、炎症細胞への取り込みが低く、かつがん細胞への取り込みが高いPETプローブの開発が望まれています。

アミノ酸は、増殖が活発ながん細胞で必要とされる栄養素で、がん細胞でアミノ酸を細胞内に取り込むためのトランスポーターが高発現していることが知られています。一方で、炎症細胞でのアミノ酸トランスポーターの発現はそれほど高くありません。実際、アミノ酸のひとつであるメチオニンをベースにした誘導体を¹¹C標識したPETプローブ(¹¹C-MET)は、¹⁸F-FDGに比べ、炎症部位への集積が低いことが知られており、放医研でも重粒子線治療の効果判定に利用されています。しかし、¹¹C-METは、体内で代謝を受けるため、腫瘍への集積が¹⁸F-FDGほど高くありません。また、¹¹C-METそのものだけでなく¹¹C-METの代謝物の集積もみているため特異性が高くないという問題点もあります。生体内で代謝を受けない非天然アミノ酸をベースにしたPETトレーサーなら、このような問題点を克服できる可能性があります。そこで、私たちは、生体内で代謝されない非天然アミノ酸のひとつ2-アミノイソ酪酸(AIB)に着目しました。AIBは、主にシステムAと呼ばれるアミノ酸トランスポーターシステムによって、細胞内に取り込まれます。このトランスポーターシステムは、細胞内にアミノ酸を取り込むだけで、排出の働きはありません。そのため、がん細胞に取り込まれたAIBは、そのままがん細胞内に長く留まることが期待されます。過去にAIBの¹¹C標識体(¹¹C-AIB)が標識合成されましたが、反応条件が複雑で収率が低かったため実用的ではありませんでした。しかし、Katoらが、ヒトの診療にも利用できるシンプルかつ高効率な標識合成法を開発しました¹⁾。腫瘍モデルマウスにおいて、¹⁸F-FDG、¹¹C-METと取り込みをPETで比較したところ、¹¹C-AIBはどちらのPETトレーサーよりも腫瘍への集積が高いことがわかりました(図6)¹⁾。そこで、治療効果判定に有用かどうかを評価するために、腫瘍への集積に加え、炎症部位への集積も¹⁸F-FDGと比較しました²⁾。

PET実験の前日に皮下腫瘍の反対側の大腿筋肉内にテレピン油を注射し、急性炎症を誘導したモデルマウスを評価モデルとして使用しました。全てのマウスで炎症が起こっていることを、PET実験終了後に病理標本を作製し確認しました。PET実験は、テレピン油投与24時間後に¹¹C-AIB PETを行い、¹¹Cの十分な減衰のために約6時間待ってから、同じマウスで¹⁸F-FDG PETを行いました。その結果、¹¹C-AIBは、撮像中の間に腫瘍への集積は上がりますが、炎症部位への集積は、反対側の筋肉より少し高いものの、徐々に低下することがわかりました。それに対して、¹⁸F-FDGは、腫瘍への集積よりは低いですが、炎症部位への集積も腫瘍と同様に時間と

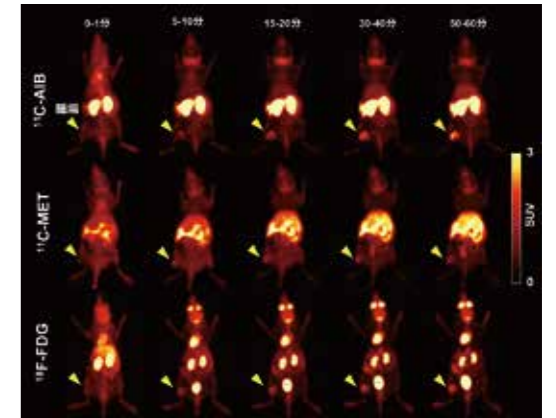


図6: 同一担がんマウスのPETイメージング SUV (standardized uptake value): 放射性薬剤の集積の強さを表す指標の一つ

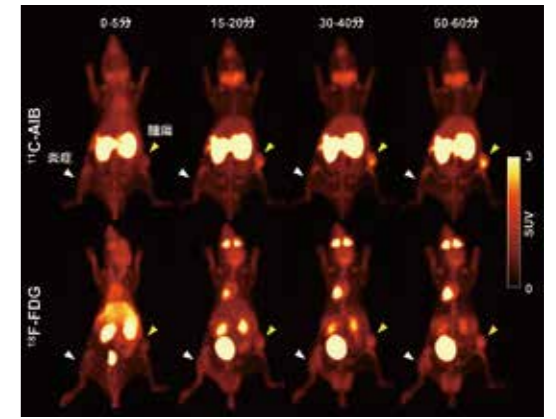


図7: 腫瘍-炎症モデルマウス(同一マウス)のPETイメージング

もに上昇することがわかりました(図7)。そのため、PET薬剤の集積についての腫瘍-炎症比は、¹¹C-AIBでは、時間とともに増加しましたが、¹⁸F-FDGでは、ほぼ一定であり、¹¹C-AIBの集積の方が¹⁸F-FDGよりも腫瘍への選択性が高いことが示唆されました。以上により、¹¹C-AIB PETは、治療効果判定における¹⁸F-FDG PETの弱点を補い、より信頼性の高い治療効果判定ができる画像診断法である可能性が示されました。今後は、治療時の¹¹C-AIBの腫瘍への取り込みの変化を治療モデルマウスを用いて検証し、治療効果判定に有用かどうかをさらに評価していく予定です。

参考文献

- 1) Kato K, et al. An efficient and expedient method for the synthesis of ¹¹C-labeled α-aminoisobutyric acid: a tumor imaging agent potentially useful for cancer diagnosis. Bioorg Med Chem Lett 21:2437-40, 2011
- 2) Tsuji AB, et al. Comparison of 2-amino-[3-¹¹C]isobutyric acid and 2-deoxy-2- [¹⁸F]fluoro-D-glucose in nude mice with xenografted tumors and acute inflammation. Nucl Med Commun 33:1058-64, 2012

分子標的プローブの開発と診断・治療への応用研究の概要

チームリーダー 辻 厚至

がんは増殖や生存に有利になるような様々な分子を高発現していることが知られています。それぞれのがんでどの分子が発現しているかを調べることによって、適切な治療法の選択や予後予測が可能となります。生検標本の免疫染色により、これら分子の発現を検査していますが、侵襲性が高いことやがんの一部しか評価できないという欠点があります。個々のがんで目的の分子の発現が画像で診断できれば、非侵襲的にがん全体の検査ができるようになります。がんで高発現している分子を特異的に認識する抗体やペプチド等をラジオアイソトープ(RI)で標識した分子標的プローブの開発が世界中で盛んに行われています。強いガンマ線を放出するRIを利用するので、体の深部にあるがんで高い感度で定量的な画像診断が可能です。また、がんへの集積が高ければ、これらプローブのガンマ線放出核種を細胞殺傷効果の強いベータ線放出核種に変えることで内照射治療薬として

利用することもできます(図8)。この治療法の優れている点は、画像診断と治療を基本的には同じ薬剤で行うことができるため、個々の患者の画像診断の結果から、個々の患者ごとに治療効果や副作用の予測を行うことも可能なことです。個別化医療に適した治療法のひとつといえます。ただし、この治療法は、原発がんのように大きながんには不向きで、主な対象は、微小転移がんや原発がん治療後に残った微小がんです。放医研では、重粒子線治療を行っており、様々ながんで原発がんに対して優れた治療効果をあげています。しかし、重粒子線は、全身に転移したようながんに対する治療は困難です。そこで、転移がある患者には内照射治療を併用することで、より高い治療効果をあげることに繋がると期待されます(図8)。ここでは、私たちが取り組んでいる抗体やペプチドを利用した分子標的画像診断や内照射治療に関連する研究を紹介いたします。

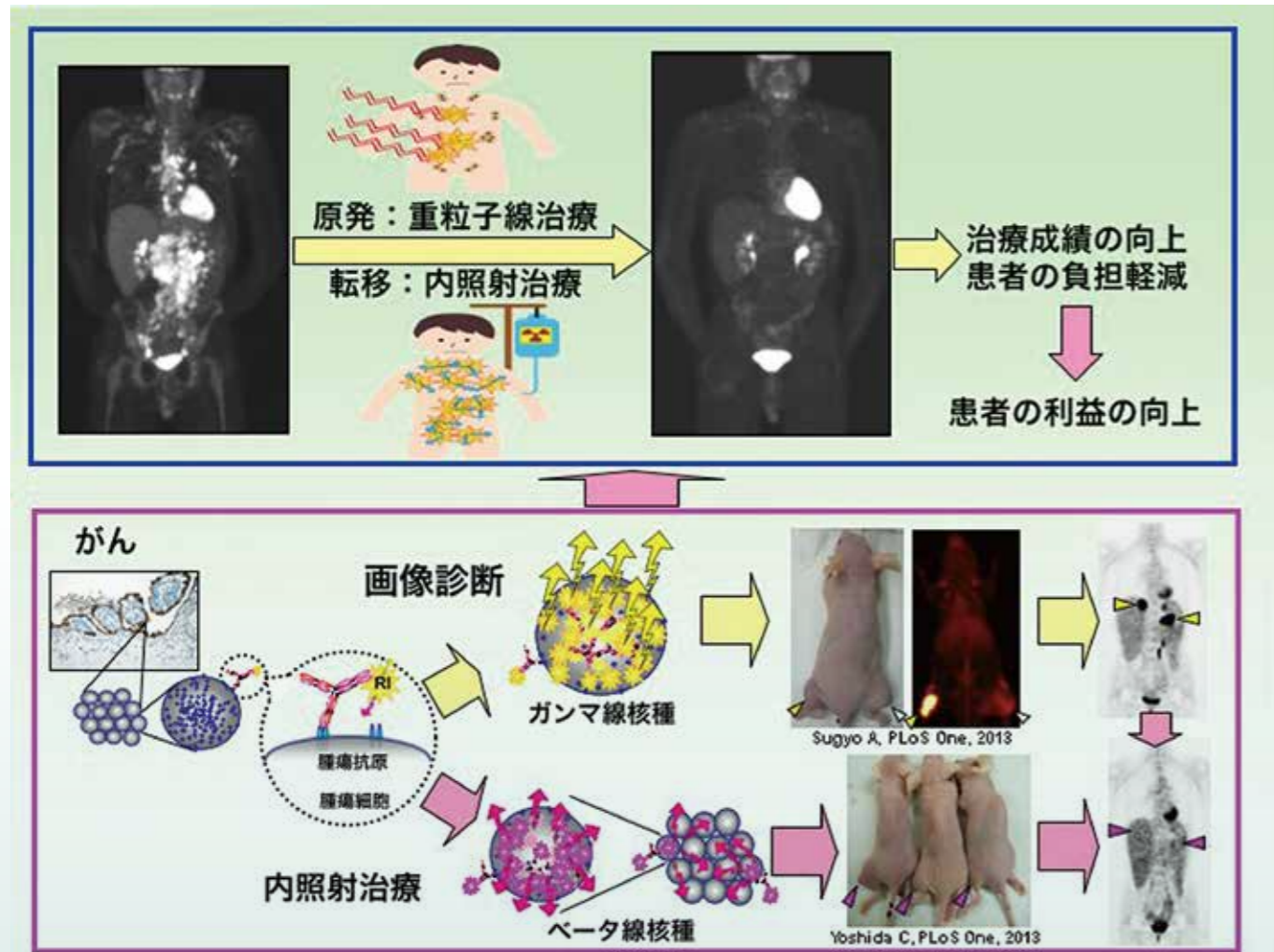


図8:分子標的プローブの診断・治療への応用の原理と内照射治療への期待

⁸⁹Zr標識抗CD147抗体の腫瘍PETプローブとしてのモデル動物における評価

須堯 綾・辻 厚至・須藤 仁美

膵臓がんは比較的好くみられるがんのひとつで、がんによる死亡原因の世界第8位です。世界中で毎年約28万人が新たに膵臓がんと診断され、約27万人が膵臓がんで亡くなっています。治療が難しいがんのひとつで、予後が非常に悪く、5年後の生存率は、わずか6%です。初期の膵臓がんでは、臨床症状がほとんどないため、多くの場合、進行してから発見されます。そのため、診断されたときには、がんが局所に留まっている患者の割合は7%で、ほとんどの患者では転移しています。そのため、特に転移に対する新しい治療法の開発が望まれています。

CD147は、細胞膜上に存在しており、膵臓がんを含む多くのがんで高発現しています。CD147には、多くの機能がありますが、そのひとつにがんの転移に関与しているマトリックスメタロプロテアーゼファミリーや血管新生に関与している血管内皮細胞増殖因子等の発現を誘導する機能があり、がん細胞の転移やがんにおける血管新生を促進しています。そのため、CD147は、治療の標的分子として注目されています。世界中で、CD147に対する分子標的治療薬の開発が進められており、モデル動物や患者での治療効果の評価も行われています。しかし、CD147は、多くの膵臓がんで発現していますが、発現していない膵臓がんもあるため、CD147に対する分子標的治療に適した患者の選択が課題のひとつとなっています。

共同研究を行っている藤田保健衛生大学の黒澤良和教授の元でCD147に対して高親和性を示す完全ヒト抗体が開発されました。この抗体は、ヒトへの治療用抗体として期待されています。⁸⁹Zrは、半減期(78時間)が比較的長く動態の遅い抗体を利用したイメージングに適していることから、近年、欧米で利用が広がっているポジトロン核種のひとつです。我々は、⁸⁹Zrで抗CD147抗体を標識し、膵臓がんモデルマウスを用いて、新しいPETプローブとしての評価を行いました¹⁾。

プローブの評価に適したがんを選択するために、4種類のヒト膵臓がん細胞株(MIA PaCa-2, PANC-1, BxPC-3, AsPC-1)のCD147の発現をウエスタンブロットと蛍光免疫染色で調べたところ、MIA PaCa-2細胞で最も高く発現していることがわかりました。ヌードマウスの皮下に移植して形成させた腫瘍の免疫染色でも高発現していることが確認できました(図9)。そこで、MIA PaCa-2細胞を評価に用いることにしました。またヒトCD147を発現していないマウス由来A4細胞をネガティブコントロールとして用いることにしました。

放射性標識した抗CD147抗体の結合性や体内におけ

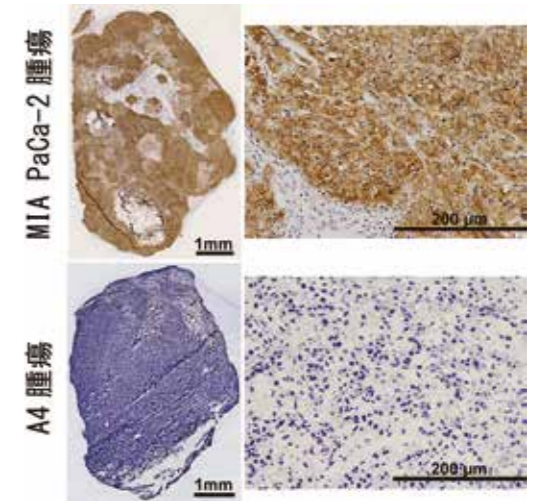


図9:CD147の免疫染色(文献1から転載、一部改変) MIA PaCa-2腫瘍のみに強いCD147の発現を認める。

る分布を培養細胞や皮下腫瘍モデルマウスで評価したところ、MIA PaCa-2細胞に強く特異的に結合することがわかりました。また、細胞膜表面のCD147に結合した後に、速やかに細胞内に取込まれることもわかりました。腫瘍モデルマウスにおいて、MIA PaCa-2腫瘍には高い集積を示しましたが、A4腫瘍への集積は低いこともわかりました。次に、⁸⁹Zr標識抗CD147抗体を投与した皮下腫瘍モデルマウスを経時的にPETイメージングしたところ、投与1日後から、MIA PaCa-2腫瘍を明瞭に描出でき、投与6日後でも高い集積を維持していることが確認できました(図10)。一方、A4腫瘍や正常臓器への集積は低く、時間とともに減少することもわかりました(図10)。次に、より臨床に近いモデルで評価するために、膵臓にMIA PaCa-2細胞を移植し、腫瘍を形成させた同所移植モデルマウスを作成しました。このマウスで、PET/CTを行ったところ、皮下移植モデルマウスと同様にMIA PaCa-2腫瘍を明瞭に描出できることがわかりました(図11)。

今後、膵臓がん患者での検証が必要ですが、⁸⁹Zr標識抗CD147抗体は、CD147を高発現している膵臓がんを高い感度で定量性よくイメージングできる可能性があることがわかりました。また、CD147は、膵臓がん以外のがんで高発現していますので、他のがんへの応用も期待されます。

参考文献

- 1) Sugyo A, et al. Evaluation of ⁸⁹Zr-labeled human anti-CD147 monoclonal antibody as a positron emission tomography probe in a mouse model of pancreatic cancer. PLoS One 8: e61230, 2013

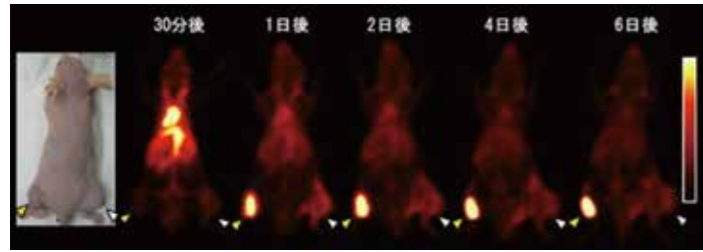


図10:皮下移植モデルマウスの⁸⁹Zr-抗CD147抗体PET画像
抗体投与30分後から6日後まで経時的にイメージング。
黄色矢頭:MIA PaCa-2腫瘍、白色矢頭:A4腫瘍
(文献1、一部改変)
図11(右図):同所移植モデルマウスの⁸⁹Zr-抗CD147抗体PET-CT融合画像
投与4日後にイメージングを実施。黄色矢頭:MIA PaCa-2腫瘍(文献1、一部改変)

⁹⁰Y標識抗c-kit抗体による内照射治療のモデル動物における評価 辻 厚至・須 堯 綾・須藤 仁美

肺がんは、がんによる死亡原因の第1位です。肺がんは大きく小細胞肺がんと非小細胞肺がんに分類されています。小細胞肺がんは、肺がん全体の10-20%を占めるがんで、増殖速度が非常に速く、早い段階でも他の臓器に転移するという特徴があります。化学療法や放射線療法が効きやすいがんで、いったんはがんが縮小するのですが、再発率や転移率が高いため、予後が非常に悪いがんです。生存期間の中央値は約6ヶ月で、2年生存率は、限局型で20-40%、進展型ではわずか2-5%です。そのため、特に転移がんに対する新しい治療法の開発が求められています。

近年、多くの分子標的薬が開発されており、がん患者の予後改善に寄与しています。小細胞肺がんでも他のがんと同様に様々な分子が高発現しています。その中に、c-kitと呼ばれる細胞膜表面にある増殖シグナルを伝える受容体があります。c-kitは、小細胞肺がんの特徴のひとつである速い増殖に関与しており、治療の標的分子のひとつと考えられています。しかし、c-kit阻害剤のひとつであるimatinibは、小細胞肺がんの治療には効果がないと報告されています。このことから、c-kitの機能を阻害するだけでは、小細胞肺がんの治療としては不十分だと考えられます。我々は、c-kitに強く結合する抗体を利用して、細胞殺傷力の強い薬剤や放射性核種を小細胞肺がんに送り届けることで、高い治療効果が期待されるのではないかと考えました。そこで、⁹⁰Yという強いベータ線(最大エネルギー 2.3MeV)を放出する放射性核種を結合させた抗c-kit抗体を作成し、小細胞肺がんモデルマウスを用いて治療効果があるかどうかを評価しました¹⁾。

抗c-kit抗体は、12A8と67A2という2種類を用いました。⁹⁰Y標識抗体による治療実験の前に、これら抗体の特性やがんや正常臓器にどれくらい集積するかを評価するために、ヒトの画像診断でも使われているガンマ線核種のひとつ¹¹¹Inで抗体を標識したものをを用い実験しました。¹¹¹In標識12A8と¹¹¹In標識67A2は、小細胞肺がん細胞に強く特異的に結合しますが、¹¹¹In標識67A2の方が、

¹¹¹In標識12A8に比べ、小細胞肺がん上に発現するc-kitに結合する力が強いことがわかりました。次に、小細胞肺がん細胞を皮下に移植したマウスに、¹¹¹In標識12A8と¹¹¹In標識67A2を投与し、1日後から10日後まで経時的にがんや正常臓器への集積を評価しました。その結果、どちらの抗体も正常臓器への集積は低いものの、培養細胞での評価と同様に¹¹¹In標識67A2の方が、¹¹¹In標識12A8に比べ、がんによく集積することがわかりました。抗体を¹¹¹Inで標識しても⁹⁰Yで標識しても、体内での挙動は、ほぼ変わらないということが過去の研究でわかっています。そこで、¹¹¹Inで標識した抗体の結果から、マウスに移植した腫瘍にどれくらいの放射線を与えられるかを推定したところ、⁹⁰Y標識12A8では、5.8Gy/MBq、⁹⁰Y標識67A2では、9.7Gy/MBqでした。この研究で用いた小細胞肺がんは、X線を15Gy照射した場合、腫瘍がほぼ消失しますが、しばらくすると再び増殖(再発)すること、30Gyの場合は、再発はみられないことが知られています。このことから、⁹⁰Y標識12A8では、2.6MBq以上、⁹⁰Y標識67A2では1.5MBq以上を投与した時に腫瘍縮小効果が得られることが予測されました。そこで、⁹⁰Yで標識抗体を小細胞肺がんモデルマウスに0.74MBq、1.85MBq、3.7MBq投与し、腫瘍の大きさを経時的に測定し治療効果を評価しました(図12、13)。

その結果、どちらの抗体も3.7MBqを投与した場合、腫瘍が完全に消失し、投与後4週間まで観察しても再発はみられませんでした。また、1.85MBqを投与した場合は、⁹⁰Y標識67A2では、一部マウスで再発は見られたのですが、一度は完全に腫瘍が消失しました。一方、⁹⁰Y標識12A8では、増殖の抑制はみられたものの、腫瘍が消失することはありませんでした。予測した効果にほぼ合った結果が得られたといえます。また、マウスでの体内分布から、ヒトに応用した場合のリスクも予め評価することが可能です。小細胞肺がんのような固形がんに対する抗体を利用した内照射療法の場合、投与量を制限する組織(最も放射線の影響を受けやすい組織)は骨髄で、2Gyま

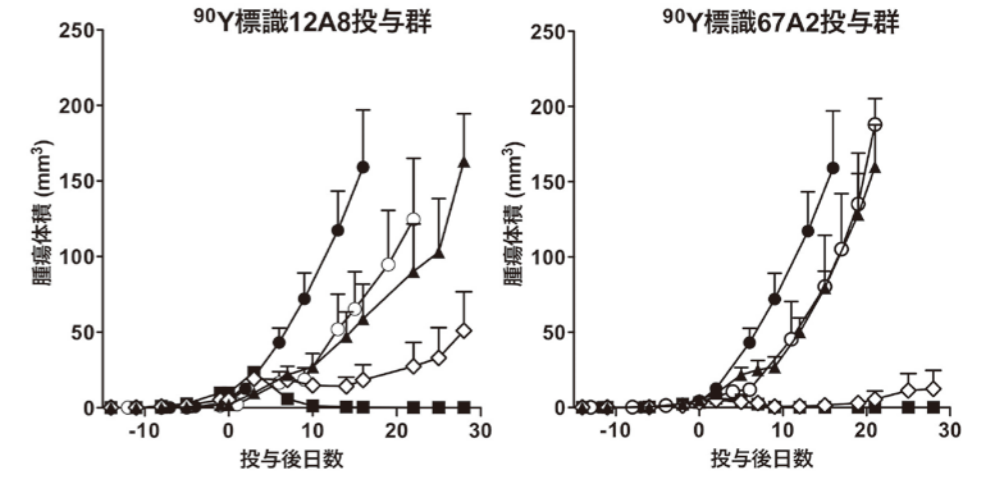


図12:⁹⁰Y標識抗c-kit抗体投与後の腫瘍サイズの経時変化
●:PBS、○:非標識抗体、▲:0.74MBq、◇:1.85MBq、■:3.7MBq
(文献1から転載、一部改変)

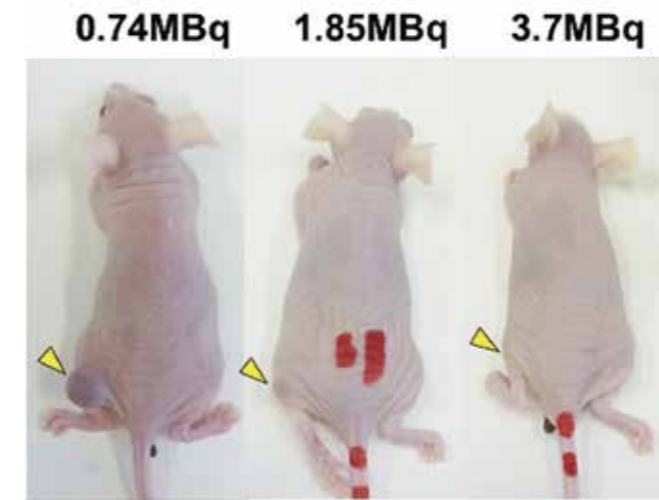


図13:⁹⁰Y標識12A8投与4週後のマウス画像
黄色矢頭:腫瘍

で抑える必要があります²⁾。今回の実験結果より、ヒトに投与した場合の骨髄への吸収線量を推定すると、0.5mGy/MBqと非常に低く、最大で4GBq投与できることが推定されました。しかし、マウスの体内分布からの線量の推定は、ヒトの体内分布からの線量の推定と一致しない場合があるという報告がありますので、臨床応用の前に、ヒトで検証する必要があります。¹¹¹Inは、ヒトの画

像診断で利用されている核種ですので、今回用いた¹¹¹In標識抗体は、ヒトでの検証にも利用できます。また、¹¹¹In標識抗体で、それぞれの患者でがんや正常組織への集積を計測し線量を推定することができるため、個別化医療への応用も可能です。¹¹¹In標識抗体による画像診断の結果を元にリスク(副作用)とベネフィット(治療効果)を評価し、治療方針の決定の判断材料のひとつとして利用されることが期待されます。今後、臨床研究を行い、治療効果と安全性を検証していく必要がありますが、⁹⁰Y標識抗c-kit抗体による内照射治療は、小細胞肺がんの新しい治療法としての利用が期待されます。

参考文献

- 1) Yoshida C, et al. Therapeutic efficacy of c-kit-targeted radioimmunotherapy using ⁹⁰Y-labeled anti-c-kit antibodies in a mouse model of small cell lung cancer. PLoS One 8:e59248, 2013
- 2) Loke KS, et al. Dosimetric considerations in radioimmuno-therapy and systemic radionuclide therapies: a review. World J Nucl Med 10: 122-138, 2011

膵臓がんの診断を目指す同所移植モデルを用いた⁶⁴Cu-RAFT-RGD PET/CECTイメージング研究 U Winn Aung・金 朝暉

1. はじめに

膵臓がんは悪性腫瘍の中で最も予後が悪いことが知られています。がんに関連する死因の主なものの一つであり、発症するとほとんどの場合死につながります。早期診断法と効果的な治療法が望まれています。新しい診断法・治療法の開発や従来法との比較には臨床症例にできるだけ近い動物モデルが必須です。また、インテグリンのような膵臓がん

発現する内因性のバイオマーカーを標的とする、疾患に選択性のあるイメージング剤は膵臓がんの診断に有効な手段となる可能性があります。そこで、私たちは臨床症例に近いと考えられる同所移植膵臓がんモデルを用いて、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに結合するRGDペプチドをベースにしたポジロン放出核種で標識したイメージング剤、⁶⁴Cu-RAFT-RGD、による膵臓がん検出の可能性について検討しました。

2. 同所移植膵臓がんモデルの確立

今回用いた同所移植モデルは、ヌードマウスの膵臓内に膵臓がん組織を外科的に移植したモデル(外科的同所移植surgical orthotopic implantation (SOI))です。まず赤色蛍光タンパク質を発現するよう改変されたヒト膵臓がん細胞株BxPC-3をヌードマウスの背部の皮下に移植し、これが長径約10mmになったところで腫瘍組織を取り出し、細切して2 mm³の小さな塊にしました。この塊の一つを麻酔下で、別のヌードマウスの膵尾部に縫い付けると、術後数日で体外からの蛍光イメージングによって膵臓がんが形成されていることが確認されました。SOIの優れた点は、膵臓がんが同所で早く確実に成長することで、私たちのモデルでは生着率は100%でした。

3. ⁶⁴Cu-RAFT-RGD PET/CECT と ¹⁸F-FDG PET/CECT の比較

上記同所移植モデルを用いて、ポジトロン断層撮影(PET)と引き続いての造影CT(CECT)を行い、⁶⁴Cu-RAFT-RGDと腫瘍イメージングで最も広く用いられている¹⁸F-FDGを比較しました。図14には⁶⁴Cu-RAFT-RGD投与後2時間のPET/CECTと¹⁸F-FDG投与後50分のPET/CECTを比較して示しています。CECTにより腫瘍と周辺の正常組織を見分けることができましたが、PETとCECTイメージを重ね合わせることで、より容易にまた正確に膵臓がんを検出することができまし

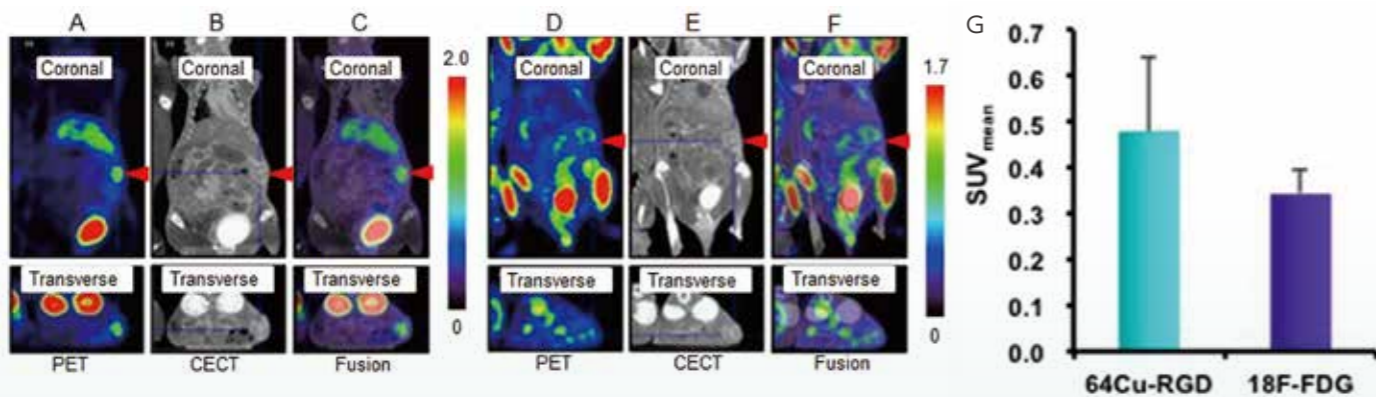
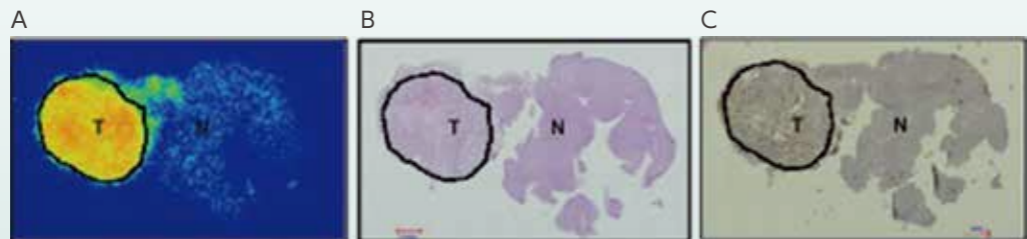


図14:同所移植モデルのPET/CECT。矢頭は移植腫瘍の位置を示す。⁶⁴Cu-RAFT-RGDでは腫瘍がコントラストよく検出され、腫瘍への集積も¹⁸F-FDGに比べやや高い。
A, B, C: ⁶⁴Cu-RAFT-RGD 投与後2時間 D, E, F: ¹⁸F-FDG投与後50分 G: ⁶⁴Cu-RAFT-RGDと¹⁸F-FDGの腫瘍集積

図15:腫瘍と膵臓のオートラジオグラフィ(A), HE染色(B), $\alpha_v\beta_3$ インテグリンの免疫組織染色(C)
T:腫瘍部位、N:正常膵臓



た。⁶⁴Cu-RAFT-RGDは腫瘍への集積が高く、周辺組織とのよいコントラストが得られました。一方、¹⁸F-FDGでは集積が低く、弱いコントラストしか得られませんでした。また、定量的な解析でも、取り込みの指標であるSUV (standardized uptake value)の平均値(SUVmean)が⁶⁴Cu-RAFT-RGDで高い傾向がみられました。

4. オートラジオグラフィや免疫組織染色などによる詳細な検討

⁶⁴Cu-RAFT-RGD PET/CECTの後、膵臓がんと周辺の正常な膵臓組織のオートラジオグラフィ(ARG)、ヘマトキシリンエオジン染色(HE)、免疫組織染色(IHC)を行いました。ARGから⁶⁴Cu-RAFT-RGDが腫瘍にのみ集積していることが、HE染色から腫瘍組織には悪性度の指標となる核の異型性の強いがん細胞が存在することが、また、IHCからがん細胞は正常の膵腺房細胞に比べて $\alpha_v\beta_3$ インテグリンの発現が高いことが確認されました(図15)。

5. おわりに

今回の同所移植モデルを用いた包括的な検討により、⁶⁴Cu-RAFT-RGDが膵がん細胞に発現する $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに特異的に結合することで、¹⁸F-FDGよりすぐれた膵臓がんの検出能力を発揮し、膵臓がんの診断に応用できる可能性が示されました。

なお本稿の内容はMolecular Imaging誌に掲載されます。

複合機能プローブの開発と病態モデルへの適用研究の概要

チームリーダー 青木 伊知男

1. はじめに

複合機能プローブとは、複数の機能を併せ持つイメージング・プローブのことで、大きく分類すると、①標的性(Targeted)、②反応性(Activatable or responsive)、③マルチモーダル(Multimodal)、および④セラノスティクス(Theranostics)などを併せ持つプローブや造影剤をいいます。本研究チームでは、前臨床モデルへの適用を中心に、主に高分子やナノ粒子技術による薬剤送達システム(Drug delivery system: DDS)を用いて(図16)、高磁場MRIや蛍光・発光イメージングなどのイメージング手法を高精度化させることで、放射線医学に資する研究開発を行っています。

2. 複合機能プローブ

①標的性(Targeted)プローブとは、特定の臓器、組織、細胞などに集積させるように設計されたプローブで、がんの標的化においては、高分子プローブの欠点である肝臓での捕捉を回避し、長い血中滞留性を保持した直径100 nm前後のナノ粒子が、腫瘍血管のEPR効果(Enhanced permeability and retention)により集積する「受動的標的化」¹⁾の技術を確立しています。また、ナ

ノ粒子や造影剤に、例えばcRGDを付加し、腫瘍の新生血管内皮細胞に結合させる「能動的標的化」についても検討を進めています。標的性プローブの開発については、低分子薬剤、抗体、ナノ粒子とそれぞれのサイズにより異なる技術的問題が生じるため、いかに標的組織への特異性を向上させるかが今後の開発の鍵となります。

②反応性(Activatable or responsive)プローブとは、生体組織の環境に反応して信号を変化させるプローブのことで、蛍光・発光イメージングにおいて、pH、酸素濃度などに反応する多様なプローブが開発されており、既に標準的な研究ツールになっています。断層撮像が可能なMRIにおいても、酵素に反応して信号が上昇する造影剤、pHやCa²⁺濃度に反応して信号が変化するものなどが報告されています。本チームでは、温度に反応して信号が変化するナノ粒子(PEG化リポソーム)の開発を行い²⁾、また腫瘍内の低pHに反応して、低酸素領域と一致する信号上昇が得られるナノミセルの共同開発を進めています(最先端研究開発支援プログラムの項で詳述)。

③マルチモーダル(Multimodal)プローブとは、PET/SPECT、MRI、蛍光・発光、CT、超音波など数多くの生体イメージングの複数で検出が可能なプローブの

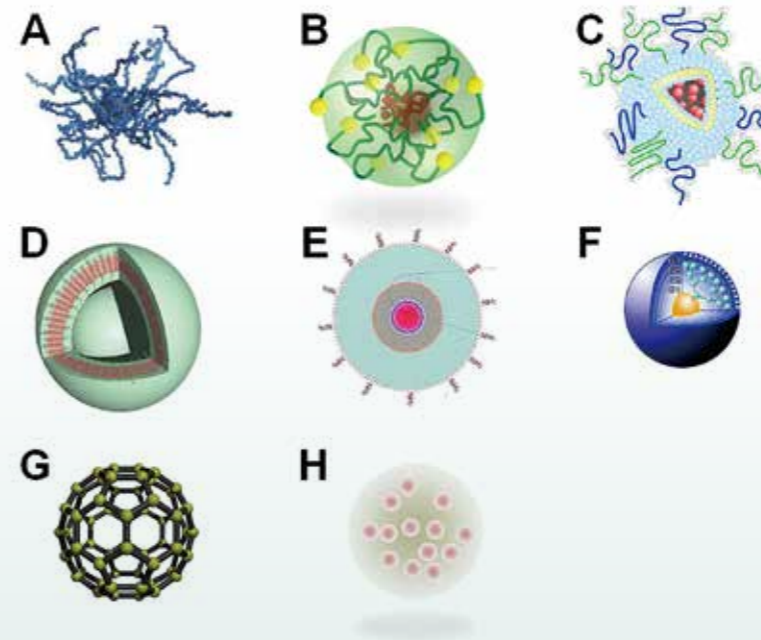


図16:薬剤送達システム(Drug delivery system: DDS)に使用される多様な高分子やナノ粒子
A:カルボキシルデキストランで被覆した酸化鉄微粒子(提供:Fabian Kiessling, German Cancer Research Centre)。臨床で使用されMRIでは主に信号低下を生じる。PEGで被覆したタイプは、腫瘍への受動的集積が期待できる。
B:プラチナなど疎水性の抗がん剤をコアとしたナノミセル(提供:片岡一則・東京大学大学院工学系研究科)。臨床研究が進められており、またMRI造影剤を搭載したタイプは、低磁場環境で劇的な緩和能上昇を示す。
C:41度以上になるとポリマーが疎水化しリポソームを崩壊させ、内包された抗がん剤を放出する温度感受性リポソーム(提供:河野健司・大阪府立大学)。
D:非常に長い血中滞留性を持つ中空性キャリアPICsomeは、親水性のポリ・イオン複合体から構成され優れた膜透過性を持つ(提供:岸村顕広・九州大学大学院工学系研究科)。
E:有機色素の100倍近い蛍光特性を持つ量子ドットにシリカで被覆し、MRI造影剤を担持させた複合プローブ。
F:規則的な分子構造を持つ dendrimer に、薬剤や造影剤を担持可能(提供:シグマアルドリッチ社)。
G:炭素の構造体フラーレンにPEGを担持して水溶液中で分散化させ、さらにMRI造影剤を内包あるいはPEG末端に担持させることで造影効果を得る。光や超音波照射で活性酸素を発生させる効果を持つ(提供:Paul Kent, Oak Ridge National Laboratory)。
H:多様な薬剤を中空領域に内包したPLGAナノ粒子は、生分解性を持つナノ粒子としての有用性が期待される。

ことです。各生体イメージング法は、それぞれに長所と短所があり、単一の手法が、それ以外の全てに取って替わる可能性は低く、むしろそれぞれの長所を生かし短所を補うべく、PET-MRIに代表される複合装置の開発が進んでいます。マルチモーダル・プローブの開発は、これら複合装置の利点を最大限に生かすための鍵となると考えられます。本チームでは、ナノ粒子にMRI造影剤と蛍光プローブを併せ持つプローブを数多く開発しており³⁾、またSPECTプローブとの複合化にも取り組んでいます。

④セラノスティクス(Theranostics)とは、診断(診断法・診断学:diagnostics)と治療(治療法・治療学:therapeutics)を合わせた造語で、日本語訳は未だ確立していませんが、診断的治療あるいは診断連携治療、という意味になると思われます。個々の患者の、その時々病状に応じて診断を行い(この診断は、病名を付ける意ではなく、変化する病態を逐一把握するという動的ニュアンスを含みます)、その結果から治療を変化させるという意味に使われ、テーラーメイド医療(個別化医療)の概念と密接に関連します。その実現には、病態を分子・細胞レベルで把握するための手段として、分子イメージング、薬理遺伝学的手法、バイオセンサーなどの手法が活用され、個々の病態の微小環境や分子的な特徴を踏まえた治療のための手段として、分子標的治療、ナノ医療、イメージガイド治療などに関連します。セラノスティク・プローブとしては、例えば、治療薬剤と造影剤が結合した化合物があります。我々は、ニトロキシルラジカルという造影剤に抗がん剤を結合させたセラノスティク・プローブを開発しました⁴⁾。また、ニトロキシルラジカルは酸化還元状態によって信号が変化するため、反応性プローブとしての役割も持っています⁵⁾。あるいは、後述のナノミセル・プローブは、ダハプラチンという抗がん剤を内包したナノ粒子にMRI造影剤と蛍光プローブを結合したもので、薬剤分布を確認しながら治療を進めることができます⁶⁾。

3. 「ナノ・ラジオロジー」コンセプト

将来の放射線医学と生体イメージングを考える際、これら複合機能プローブ、とりわけナノ粒子技術を活用したセラノスティクスは重要なキーワードになると考えられます。その技術の延長線上には、「ナノ・ラジオロジー(ナノ・放射線医学)」という新しいコンセプトが成立すると考えています。これは、高線量の放射線が被ばくした組織の迅速な評価イメージング、低線量で生じる組織の酸化還元状態等を指標とする評価、放射線治療後の迅速な組織変性の判定と追加あるいは複合的治療を実施するためのイメージ

ング、放射線治療の際に重要な正常領域の防護と効果の増大化など、これまで放医研の多くの研究領域で取り組んできた課題に、ナノ粒子技術に立脚する「DDSと生体イメージングの融合」が貢献できることを意味します。具体的には、高線量照射後の酸化還元反応を捉えるプローブ⁷⁾や水分子拡散の変化を定量化する分子拡散イメージング技術、フリーラジカルに対する抵抗性を反映しうる低分子造影剤、放射線照射による細胞周期の変化を反映する機能性マンガン造影剤⁸⁾、腫瘍に増感剤を特異的に運搬するナノDDS技術、など多くの基盤技術を開発・報告してきました。これら要素技術のさらなる高度化と、研究分野を超えた連携により、DDSと生体イメージングの融合が、放射線医学に新しい視野と革新を提供すると信じ、更なる研究開発に取り組んでいます。

参考文献

- 1) Maeda H and Matsumura Y. Tumoritropic and lymphotropic principles of macromolecular drugs. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 6: 193-210, 1989
- 2) Kono K, et al. Multi-functional liposomes having temperature-triggered release and magnetic resonance imaging for tumor-specific chemotherapy. Biomaterials 32: 1387-1395, 2011
- 3) Bakalova R, et al. Designing quantum dot probes. Nat Photonics 1: 487-489, 2007
- 4) Zhelev Z, et al. Nitroxyl radicals for labeling of conventional therapeutics and noninvasive magnetic resonance imaging of their permeability for blood-brain barrier: relationship between structure, blood clearance, and MRI signal dynamic in the brain. Mol Pharm 6: 504-512, 2009
- 5) Zhelev Z, et al. Imaging of cancer by redox-mediated mechanism: a radical diagnostic approach. Mol Biosyst 6: 2386-2388, 2010
- 6) Kaida S, et al. Visible drug delivery by supramolecular nanocarriers directing to single-platformed diagnosis and therapy of pancreatic tumor model. Cancer Res 70: 7031-7041, 2010
- 7) Zhelev Z, et al. Nitroxyl radicals as low toxic spin-labels for non-invasive magnetic resonance imaging of blood-brain barrier permeability for conventional therapeutics. Chem Commun (Camb) 53-55, 2009
- 8) Saito S, et al. Manganese-enhanced MRI (MEMRI) reveals cell cycle alteration in vivo. Cancer Res 73: 3216-24, 2013

放射線医学に貢献する放射線応答性バイオマテリアルの開発 城 潤一郎

1. はじめに

放射線治療の高度化のために、照射する放射線の線量および範囲の最適化が積極的に行われ、一定の成果が得られています。このような放射線物理学に基づく改良に加えて、より低線量での治療効果を実現し、見えない放射線照射部位を可視化できる技術開発も放射線治療の高度化に必要不可欠となっています。

我々は、放射線照射によって起こる現象を分子レベルで解釈し、それを我々の専門である生体材料(バイオマテリアル)学、薬剤送達技術(DDS)、および生体イメージング技術と有機的に融合することによって、治療効果の増強および放射線照射部位の生体内評価を実現する技術を創出できないかと考えています。例えば、放射線増感剤、抗がん剤、あるいは診断薬をがん組織へ送達できる、バイオマテリアルからなるナノ粒子(ナノDDS)を開発、これと放射線治療とを併用することによって、より低い線量で効果の高い放射線治療を提供することができます(國領の項参照)。

2. 放射線応答性バイオマテリアルの開発

現在、我々は、生体内で使用可能な材料を用いて、放射線照射によって構造や物性が変わる素材、“放射線応答性バイオマテリアル”の開発に注力しています。放射線応答性バイオマテリアルは、DDSあるいは生体イメージング技術へ応用することで、放射線に反応して構造変化し、担持した薬剤を放出するDDS担体や、放射線に反応して構造変化し、シグナルが変化する分子イメージング・プローブを創製することができます(図17)。本項では、放射線応答性バイオマテリアルのDDSおよび分子イメージング技術への応用を目的とする、放射線応答性ハイドロゲルの開発について紹介します。

ハイドロゲルは、水溶性高分子の鎖同士を架橋する(つなぎとめる)ことによって得られた、水を大量に含むゼリー状の3次元構造体で、水溶性の薬剤を内包し、徐々に放出(徐放化)できるDDS担体です。このハイドロゲルへ刺激応答性を付与することによって、刺激部位特異的な薬剤放出が可能となります。これまでに、温度、pHなどの刺激によって薬剤の放出挙動を制御した研究は数多く行われてきました。しかしながら、放射線によって薬剤の放出を制御できるハイドロゲルの開発研究は、国内外を通じてありませんでした。

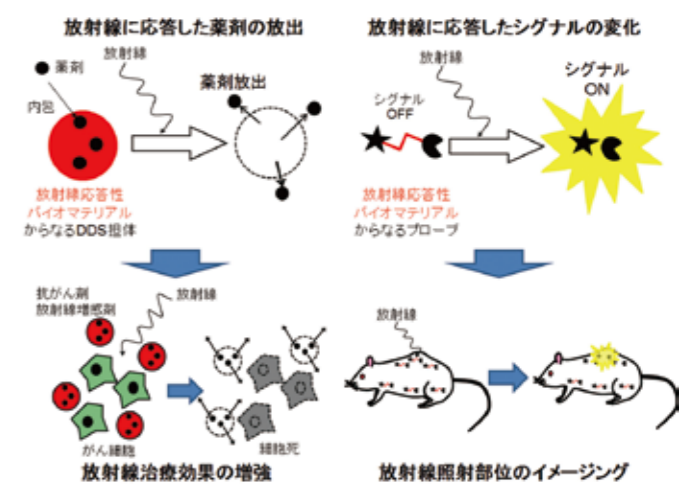


図17:放射線応答性バイオマテリアルのDDSおよび分子イメージング技術への応用

今回、我々は、放射線に反応する材料としてDNAに注目しました。DNAは、遺伝情報を次世代に伝えるという生物にとって重要な構成要素です。一方で、材料学的見地では、糖、塩基、およびリン酸基の1ユニットが整然とつながった水溶性高分子と捉えることもできます。さらに、DNAは、放射線による直接電離あるいは水の分解により生じるラジカルによって損傷、切断されることが知られています。そこで我々は、DNAを放射線応答性バイオマテリアルと捉え、ハイドロゲル(DNAハイドロゲル)を形成させることによって、DDSあるいは分子イメージングへ応用できないかと考えました(図18)。

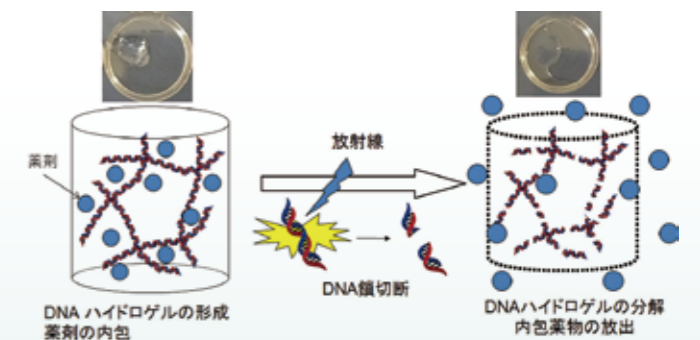


図18:放射線応答性ハイドロゲルのデザイン

作製したDNAハイドロゲルは、放射線照射により分解し、分解の程度は、DNAハイドロゲルの架橋度、放射線の線量、および線質に依存することが明らかとなりました。また、ラジカルスカベンジャーを用いた検討により、DNAハイドロゲルの分解が、水の放射線分解によって産生される

ヒドロキシルラジカルによるDNA鎖切断を介したものであることが明らかとなりました。さらに、このDNAハイドロゲルへ抗がん剤、放射線増感剤、診断薬、ナノ粒子などの薬剤を内包でき、内包された薬剤が放射線照射によって放出されることも確認されています¹⁾。今回開発したDNAハイドロゲルは、放射線増感剤あるいは抗がん剤を内包することで治療効果の増強に貢献し、放出によってシグナルが変化する診断薬を内包することによって、生体イメージングによる放射線照射部位の評価が可能となります。

放射線応答性バイオマテリアルは、上記のような放射線治療の高度化に貢献するだけでなく、放射線応答メカニズムを利用した線量評価など、放射線基礎研究にも貢献

することが期待されます。また、放射線応答性バイオマテリアルは、副作用の問題で実用化には至っていない放射線増感剤の再利用をもたらし、医薬品業界への波及効果も高いと考えられます。放射線医学に貢献するバイオマテリアルは、まだまだ開発の余地が残されています。放射線照射によって起こる現象を注視し、新たな機能性バイオマテリアルを積極的に創出していきたくて考えています。

参考文献

- 1) 城潤一郎, 青木伊知男 & 佐賀恒夫 放射線応答性ハイドロゲルの開発～薬剤送達システムを活用した新しい放射線治療技術へ～放射線科学 56: 37-38, 2013

放射線・ナノDDS併用治療実現のための基礎研究
國領 大介

1. はじめに

がん治療において、重要な治療法の一つである抗がん剤による化学治療の副作用を低減するため、近年、急速に進歩したナノ粒子技術を用いたナノ薬剤送達(ナノDDS)治療が注目されております。本チームでは、MRI画像や蛍光画像において、リポソーム、高分子ミセルなどのナノ粒子の体内動態や外部刺激による粒子の崩壊の可視化、ならびにその治療効果についての前臨床研究を行ってきました。さらに、治療効果をより向上させるための手法として、ナノDDS治療と放医研でこれまで臨床研究が実施されてきた重粒子線治療を始めとした放射線治療を併用した「放射線・ナノDDS併用治療」ともいべき、新しい治療法を提案すべく、前臨床研究に取り組んできました。ここでは、温度上昇に反応して粒子が変化する温度応答性リポソームを使用したこれまでの研究成果と今後の展望について紹介いたします。

2. 高磁場MRIを用いた温度応答性リポソームの可視化

温度応答性リポソームは、ナノ粒子の一種であるリポソームを構成する脂質二重膜に、40℃程度の温度に応答し

て物性を变化する高分子素材¹⁾を使用しており、熱を加えることにより、加温した部位に内包した薬剤を放出させることができます²⁾。我々は、この温度応答性リポソームにMR造影剤、蛍光色素、および抗がん剤を封入し、また肝臓での吸収を回避し、腫瘍へ受動的に集積させるために、高

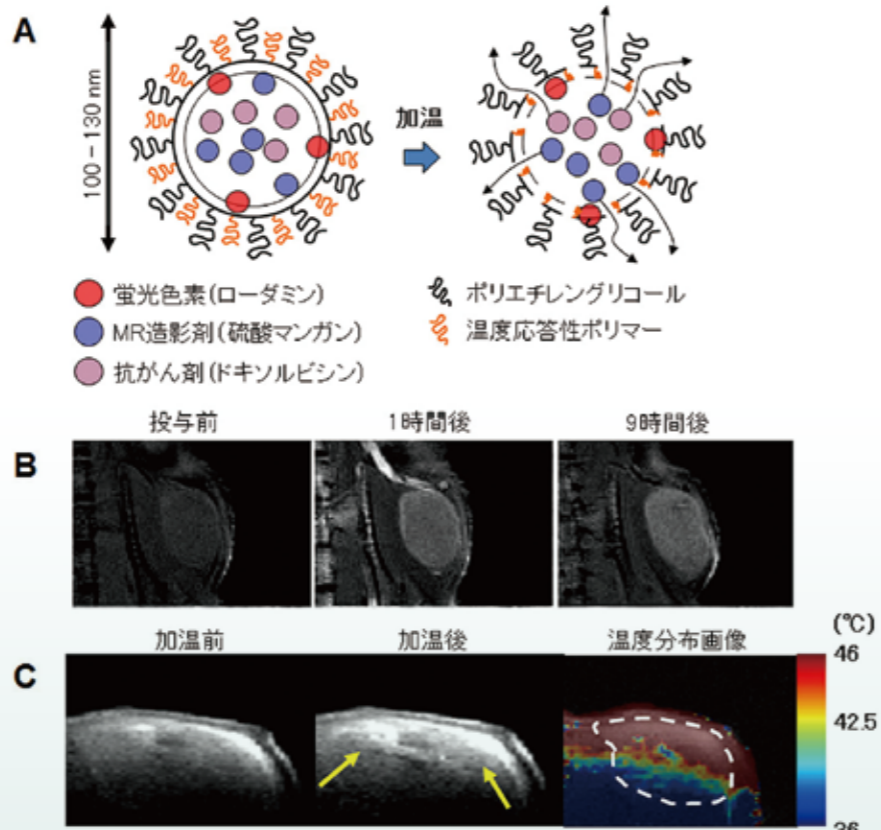


図19: (A) 温度応答性リポソームと加温による変化の概略図、および前臨床実験結果。(B) 温度応答性リポソームの投与前～投与9時間後までのMR画像。(C) 局所加温前後のMR画像と、MR温度分布画像の例。信号強度が上昇した部分(黄矢印)の温度が42℃以上になっていたことが確認できた。

分子素材であるポリエチレングリコール(PEG)を使用したマルチモーダル温度応答性リポソームを開発しました(図19A)。この温度応答性リポソームを、皮下に腫瘍細胞を移植したモデルマウスに投与し、前臨床用高磁場MRIにより体内の様子を確認したところ、腫瘍に長時間にわたり集積している様子が確認できました(図19B)。

温度応答性リポソームが腫瘍に集積した後、高磁場MRI内で腫瘍局所を42℃以上で15分間加温したところ、加温後のMR信号強度が上昇したことが分かりました(図19C)。これは、温度応答性リポソームが温度上昇に反応して変化し、内部に封入していたMRI造影剤が放出されたと考えられます。このことから、信号変化が起きた範囲では、温度応答性リポソームが変化し、MRI造影剤とともに封入していた抗がん剤も放出されることで、治療効果の向上が期待できます。また、MRI温度分布画像化法³⁾を用い、加温中の温度変化を捉えることも可能であり、これらの画像を比較することにより、ナノ粒子の集積の有無、加温範囲の可視化を行うことができ、治療できた範囲を可視化できるとともに、治療できなかった範囲への追加治療が可能になり、より有効な治療を施行できると考えられます。

3. 放射線(重粒子線)とナノDDS併用治療

化学療法における副作用を改善するナノDDS治療に加え、放射線・重粒子線治療を併用することにより、治療効果の向上が期待できます。また、将来、低分子抗がん剤を中心とする化学療法から、ナノ粒子を用いた標的性の高いナノDDS治療に替わった際の相乗効果や問題点を前臨

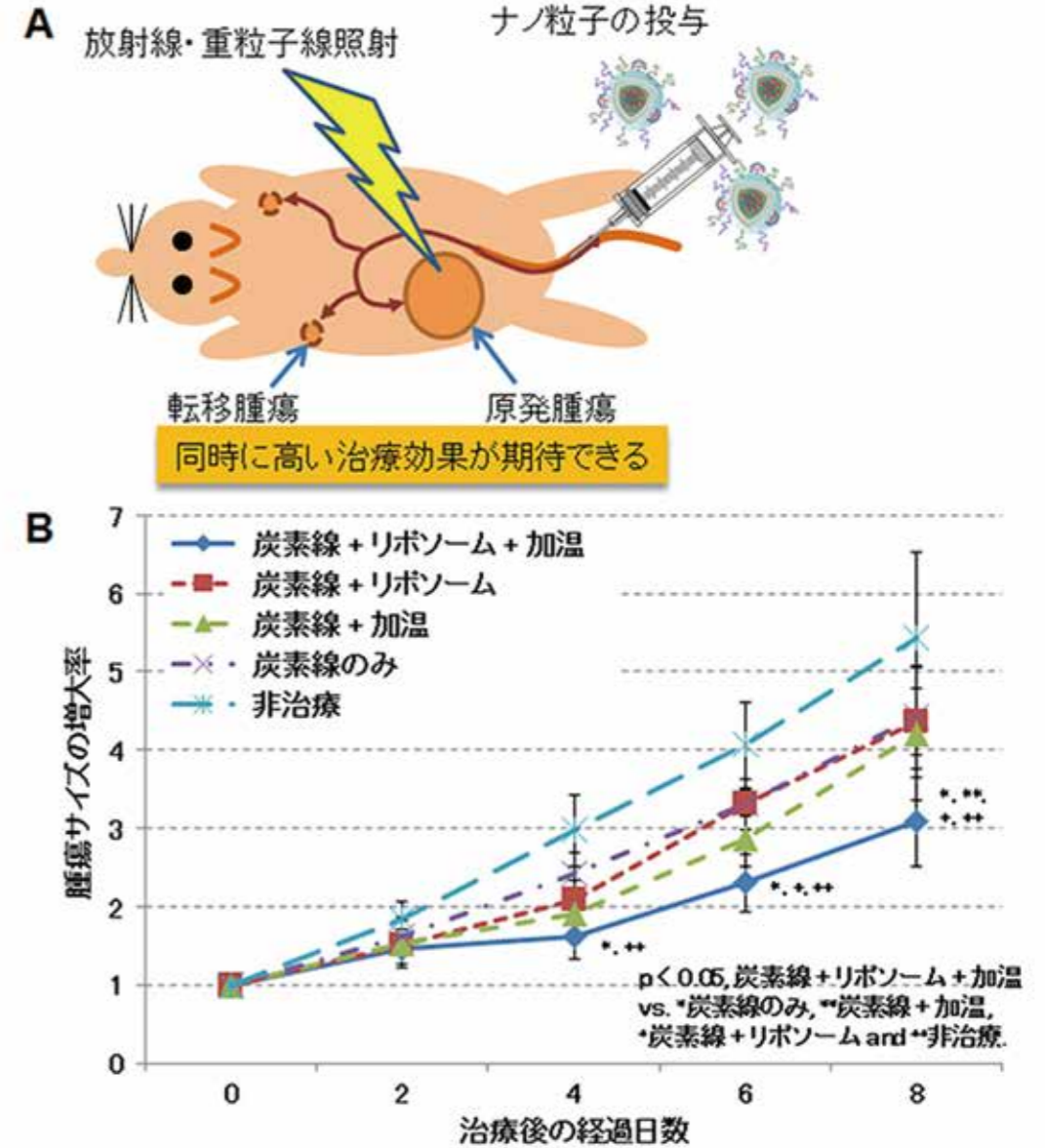


図20: (A) 放射線・ナノDDS併用治療 (B) 担がんマウスでの治療効果

床レベルで検討することは重要であります。そこで、我々は、放医研で基礎・臨床研究が進められている重粒子線治療と、これまで研究を行ってきたナノDDS治療を組み合わせ、放射線(重粒子線)・ナノDDS併用治療」ともいべき、新しい治療法の提案のための基礎的検討を実施しております(図20A)。皮下腫瘍モデルマウスの腫瘍部位に炭素線(5Gy)を照射後、尾静脈より温度応答性リポソームを投与しました。さらに、今回は温度応答性リポソームを使用したことから、リポソーム内部の抗がん剤を局所で放出させるために、投与した2～3時間後に腫瘍局所を加温(42.5℃、10分)しました。その結果、設定した対照群に比べ、腫瘍サイズの増大速度を抑制できました(図20B)。このことから、放射線(重粒子線)治療とナノDDS治療を組み合わせることにより、より治療効果を高めることができると考えられます。

4. 今後の展望

今回紹介いたしました放射線(重粒子線)・ナノDDS併用治療の基礎的検討では、重粒子線の照射も、ナノ粒子の投与も単回でありましたが、臨床においては、複数回の照射ならびに投与も想定され、より高い治療効果が期待されます。

さらに、画像診断等で見えている腫瘍に対して高い治療効果を得られる放射線・重粒子線治療に加え、微小な転移腫瘍など、画像では見えていない微小な腫瘍に対しても、薬剤を送達できる可能性を有するナノDDS治療を併用することにより、原発性腫瘍と同時に転移性腫瘍も治療できる可能性が広がります(図20A)。今後、研究を継続し、更なる相乗効果の検討とともに、生じた問題点を解決していき、「放射線・ナノDDS併用治療」が有用な治療法として発展するよう、研究を進めていきたいと考えております。

最先端研究開発支援プログラムにおける「ナノ薬剤送達システムの創製」への取り組み ～ナノバイオ技術と分子イメージングとの融合へ 青木 伊知男・國領 大介・城 潤一郎・辻 厚至・佐賀 恒夫

最先端研究開発支援プログラムは、2009年9月の総合科学技術会議で30課題が決定され、2010年3月から開始された内閣府が主導する研究開発プロジェクトです。その目的としては「新たな知を創造する基礎研究から出口を見据えた研究開発まで、様々な分野及びステージを対象とした、3～5年で世界のトップを目指した先端的研究を推進することにより、産業、安全保障等の分野における我が国の中長期的な国際競争力、底力の強化を図るとともに、研究開発成果の国民及び社会への確かな還元を図る(内閣府)」とあるように、国際競争力強化と社会還元を目指しています。我々は、ナノ粒子に関する世界で最先端の技術を持つ東京大学大学院・工学系研究科・医学系研究科の片岡一則教授のプロジェクト「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション(ナノバイオFIRST)」に参画し、分子イメージング技術とナノバイオテクノロジーと融合させることで新しい価値を生み出そうとしています。ナノバイオFIRSTでは、「ナノ診断システム」「ナノ薬剤送達システム」「ナノ治療システム」「ナノ再建システム」という4つの課題に対して、医学・工学・企業の各分野から参画し、3つの大学、3つの研究独法、6つの企業が連携して研究開発を進めています。我々は、「ナノ薬剤送達システム」を中心に、東大工学部・医学部と密に連携しながら、「見えるナノ粒子」の開発を中心に、高度なナノ粒子技術とイメージングを土台とした新たな複合機能プローブを開発しています。これまでに、幾つかの有望な新

参考文献

- 1) Aoshima S, et al. Synthesis of thermally-induced phase separating polymer with welldefined polymer structure by living cationic polymerization. I. Synthesis of poly(vinyl ether)s with oxyethylene units in the pendant and its phase separation behavior in aqueous solution. J Polym Sci, Part A: Polym Chem 30: 2407-2413, 1992
- 2) Kono K, et al. Effect of poly(ethylene glycol) grafts on temperature-sensitivity of thermosensitive polymer-modified liposomes. J Control Release 80: 321-332, 2002
- 3) Ishihara Y, et al. A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift. Magn Reson Med 34: 814-823, 1995

技術が生まれましたので、本稿では、途中経過ながら概要を記します。ナノバイオFIRSTの詳細は、下記のURLをご参照下さい。

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/nanobiof/index.html>

1. ナノミセル抗がん剤を可視化する

ミセルとは、分子内に親水性部分と疎水性部分とを併せ持つ両親媒性物質を、水中で自己会合した生成した粒子です。ミセルの中で、ナノサイズ(通常は10-150 nm程度)の粒径を持つものをナノミセルといい、ブロック共重合体を利用したナノミセルでは、プラチナなど疎水性抗がん剤を核として粒子を生成可能です。ミセルは、高精度に粒径の揃った粒子設計が可能で、本研究で開発された造影ナノミセルでは、間質系が発達しナノ粒子の送達が困難とされる膵臓がんへの集積と治療効果が観察されました。また、抗がん活性を押さえた診断用のミセルも開発し¹⁾、改良を続けています。

2. がんへの集積度を上げ、微小がんの診断に向けた要素技術 ～SPIO-PICsome

近年、静電相互作用を利用したポリイオンコンプレックス型ベシクルPICsomeが、岸村らによって開発されました²⁾。脂質膜で構成されるリポソームは膜内外の物質交換が制限されるのに対し、PICsomeは外界と低分

子が自由に交換できる特徴があり、また極めて長い血中半減期と腫瘍への受動的集積が生じます³⁾。我々はPICsome内にMRI造影剤の超常磁性酸化鉄微粒子(SPIO)を内包することで高感度のMRI造影剤が得られることを報告し、数ミリの腫瘍の検出が可能になりました⁴⁾。

3. 核医学イメージングとMRIの両方で検出できるマルチモーダル・ナノミセルの開発

強いガンマ線を出すラジオアイソトープを利用する核医学イメージングは、高感度に全身を検索することに適していますが、解像度が低いという欠点があります。そこで、解像度が高いMRIでも検出できるマルチモーダル・ナノミセルの開発に取り組みました。東京大学で合成されたマルチモーダル用のナノミセルを臨床でも利用されている¹¹¹Inというガンマ線放出核種、およびMRIの造影剤として利用されているGdで標識することに成功しました。腫瘍モデルマウスにおいて、核医学イメージングとMRIの両方で腫瘍を明瞭に描出することにも成功しました。今後の臨床応用が期待されます。

4. 悪性度の高いがんを見分けるナノミセル造影剤の開発

現在、低pHなどの腫瘍環境に応答して信号が変化する「反応性ナノミセル・プローブ」の開発を行っています。MRIは、核医学イメージングと比較して検出感度が低いという問題点がありますが、ナノDDSを活用した造影剤の集積化や高濃度化によって、その欠点を克服しつつ、さらに反応性や機能性を付与することで、より有用なプローブになるように開発を続けています。

5. まとめ

これまで3年半に渡って取り組んできた最先端研究開発支援プログラムにおける生体イメージングに関する研究成果を紹介しました。これらの技術のいくつかは、臨床応用が可能であると考えられ、今後、さらなる改良および実用化への取り組みを継続したいと考えています。今後のがん治療の一部あるいは大部分で、副作用の大きな低分子型抗がん剤からナノ粒子や抗体医薬などに置き換わってくると想像されます。その際、当然の流れとして、放射線治療も、これら高分子・ナノ粒子型抗がん剤と併用されることとなります。その際、放射線治療と上手く相乗効果が出るように、あるいは組み合わせによって全く新しい医療技術や価値が生み出されるように、放射線治療における中長期戦略にも本成果は活用できると考えています。

参考文献

- 1) Mi P, et al. Gd-DTPA-loaded polymer-metal complex micelles with high relaxivity for MR cancer imaging. Biomaterials 34: 492-500, 2013
- 2) Koide A, et al. Semipermeable polymer vesicle (PICsome) self-assembled in aqueous medium from a pair of oppositely charged block copolymers: physiologically stable micro-/nanocontainers of water-soluble macromolecules. J Am Chem Soc 128: 5988-5989, 2006
- 3) Anraku Y, et al. Size-controlled long-circulating PICsome as a ruler to measure critical cut-off disposition size into normal and tumor tissues. Chem Commun (Camb) 47: 6054-6056, 2011
- 4) Kokuryo D, et al. SPIO-PICsome: Development of a highly sensitive and stealth-capable MRI nano-agent for tumor detection using SPIO-loaded unilamellar polyion complex vesicles (PICsomes). J Control Release 169: 220-227, 2013

特集2 内部被ばく研究の現状とこれから



緊急被ばく医療研究センター長 明石 眞言

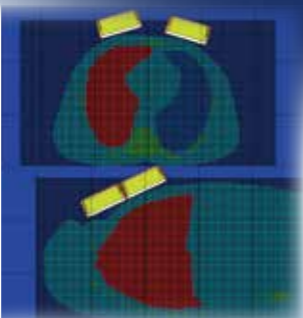
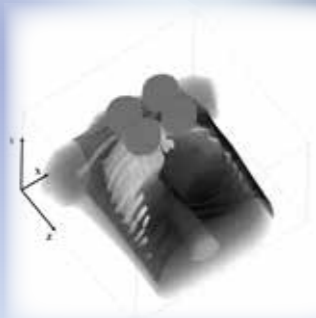


ポロニウム (Po) は1898年に Curie夫妻により発見された放射性核種であり、微量ではありますが自然界にも存在するため、自然界からの被ばくの一要因となっています。Poには、安定型が存在せず、特に α 線と極微量の γ 線を放出する ^{210}Po は2006年に殺人事件で使用され一躍有名になりましたが、それ以前の1954年にはロシアで、大量の ^{210}Po 吸入による死亡事故が起きています。しかしながら、このPoを含めて放射性核種の体内動態や内部被ばく時の治療に関しては、研究はあまりないのが現状です。

アクチニドとは、原子番号89のアクチニウムから103のローレンシウムまでの15の元素

の総称であり、トリウム、ウラン、プルトニウム、アメリシウム等が含まれます。このうちウラン、プルトニウム及びトリウムは核燃料として使われ、原子力基本法に基づき、政令で核燃料物質と定義されています。放医研は、国内で唯一のアクチニドを用いた動物実験研究が可能である研究施設をもち、他の施設ではできないアクチニドの内部被ばく治療研究に取り組んできました。

この稿では、アクチニドを中心とした内部被ばくモニタリング、線量評価とそのモデル、毒性ならびに除染治療に関する実験研究等について、この約3年間における研究の現状を紹介します。



1. 内部被ばくモニタリング

1-1. 放医研における体外計測装置—内部被ばく線量評価の精度向上を目指して—

被ばく線量評価研究プログラム 被ばく評価研究チーム 仲野 高志・金 ウンジュ・徐 素熙・栗原 治

1. はじめに

放医研では、万一の放射線被ばく事故において患者の被ばく線量評価をいつでも速やかに行えるように、様々な設備を維持管理し、訓練・研修会を実施しています。また線量評価の精度向上と迅速化を目的とした研究開発も行っています。本稿で紹介する体外計測装置は、体内に残留する放射性核種から放出されるγ線やX線の一部を、被検者の近傍に配置した放射線検出器で測定することにより、体内に取り込まれた放射性核種と放射エネルギーを推定するための装置です¹⁾。ここでは、放医研が保有する体外計測装置を紹介するとともに、現在取り組んでいる研究開発や話題について述べたいと思います。

2. 放医研の体外計測装置

代表的な体外計測装置には、ホールボディカウンタ(Whole-Body Counterを略してWBCとも呼ばれる)、甲状腺モニタ、肺モニタなどがあり、これらは測定対象とする放射性核種の体内分布を考慮して使い分けられます。例えば、放射性セシウムは、体内に取り込まれると全身の筋肉に分布すると考えられているので、全身を測定視野としているWBCを使った計測が適しています。以下に、放医研の装置について紹介します。

●簡易型WBC

現在、放医研には、4台の仕様の異なる簡易型WBCがあります(図1)。主力は立位式WBCの2台です。どちらも被検者の前面に置かれた支柱の部分に大型のNaI(Tl)シンチレーション検出器が縦に2台収められています。また、シャドーシールド(WBC周囲からの放射線が検出器に直接入射しない遮へい体の構造)を採用しているため、短時間で体内放射能を定量することができます。昨年度に導入したCanberra社製FASTSCANTM²⁾は、現在、福島県において、住民の方々の測定に最も多く使用されているWBCの機種です。他の簡易型WBCには、椅子式とベッド式のWBCがそれぞれ1台ずつあります。これらは、立位式に比べると遮蔽体が少なく検出器が小さい場合もあるので検出限界値などの点で劣りますが、立位での測定が難しい被検者には適しています。ベッド式WBCは、2011年6月に、放医研で先行して実施した福島県民の方々を対象とした内部被ばく検査に活用されました。なお、簡易型という名称は、後述する精密型と比較して、短時間に多数の被検者を検査する、いわゆるスクリーニングに特化した装置を指しています。

●精密型WBC

放医研の精密型WBC(図2)³⁾は、厚さ20cmの鉄室内に設置されており、自然放射線の影響が少ない環境下での測定を行うことができます。放医研の主力の精密型WBCは、Ge半導体検出器6台を検出部に備えています。簡易型に比べると測定時間を要しますが、例えば、体内¹³⁷Csの検出限界値は30分間測定で約10Bq以下です。この精密型WBCの隣には、体軸方向に移動可能な大型NaI(Tl)シンチレーション検出器2台を有するWBCが併設されています。このWBCは、トトロラスト患者の測定や1986年に起こったチェルノブイリ事故で活用した伝統的な装置であり、放医研では古くからヒューマンカウンタと呼ばれています^{4,5)}。

●甲状腺モニタ

甲状腺モニタ(図3)は、主に、甲状腺に集積する放射性ヨウ素を測定することに特化した装置です。本装置は、前述した福島県民の方々の内部被ばく検査にも活用されました。

●肺モニタ

現在稼働中の肺モニタ(図4)は、Ge半導体検出器4台(片肺2台ずつ)を検出部に備えた装置です。従前までは、NaI(Tl)とCsI(Tl)を重ねた構造のホスウィッチ検出器を備えた肺モニタが使われていました。肺モニタの主な測定対象核種は²³⁹Puや²⁴¹Amなどのアクチノイド核種であり、これらの核種から放出される低エネルギーのX線やγ線を計測する必要があるため、これに適した特殊なGe半導体検出器を備えています。

●ファントム

体外計測装置の効率を求めるための大型の線源をファントムと言います。ファントムは、測定対象となる人間の全身や臓器・組織の形や大きさを模擬しています。放医研では、WBCにはBOMABファントム⁶⁾、甲状腺モニタには2種類の首ファントム⁶⁾、肺モニタには2種類の胸部ファントム⁶⁾(図5)を用いて体内放射エネルギーの算出や機器の性能点検及び研究開発を行っています。



図1:簡易型WBC

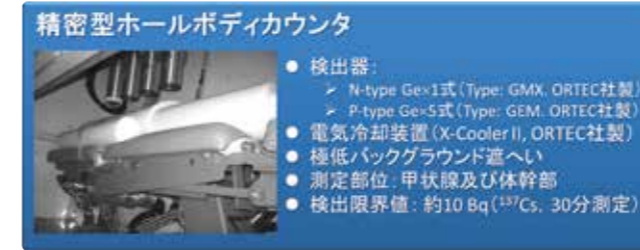


図2:精密型WBC



図3:甲状腺モニタ



図4:肺モニタ



図5:ファントム

3. 研究開発

前述した体外計測装置などを用いて、より正確な体内放射能を定量するための研究開発に取り組んでいます。体外計測法は、装置の校正に使用する物理ファントムと被検者との相対測定を基礎としていますが、両者の形状や重量密度の違いにより、少なからず誤差を生じることになります。そこで数値ファントムを活用した体外計測装置の校正手法の開発及びその汎用化を目指して研究を進めています。その一例として、甲状腺計測における数値ファントムの適用例を図6に示しました。甲状腺計測に用いる装置の校正には、人の頸部及び甲状腺を模擬した物理ファントムが用いられます。この目的の物理ファントムには数種類ありますが、材質や形状の違いにより、使用する検出器の計数効率に差を生じます。

そこで、国際放射線防護委員会(ICRP)が近年公開した人体数値ファントム⁷⁾を用いてシミュレーション計算を行い、どの物理ファントムがより人体に近いと判断するために計数効率を比較しました。その結果、物理ファントム2が人体の応答に近いことがわかりました。

その他、WBCによって小児を測定するための検討を、実験と数値シミュレーションの両方のアプローチから試みています。実験では、形状を自在に変形することの可能な物理ファントム(図7)⁸⁾をWBC内に様々な姿勢で配置し、最適な測定条件などを調査しています。

4. おわりに

東京電力福島第一原子力発電所の事故を受けて、福島県を中心に、一般の方々を対象とした内部被ばく検査が今もなお続けられています。福島県のHPIによれば、2011年6月27日から2013年5月末までのWBCによる検査を受けられた方々は、延べ13万人に達しています⁹⁾。幸いにも、放射性セシウムによる預託実効線量は、ほぼ全員が1mSv未満との報告がなされています。この結果は、検査を受けられた方々に、大きな安心を与えるものと思います。

一方で、今後の内部被ばく検査については、幾つか懸案事項も指摘されています。例えば、福島県内に導入された数多くのWBCの今後の維持管理や校正、検査の頻度、測

定の標準化などが具体的な項目として挙げられています。こうした社会からの要望に確実に応えるためにも、今後の研究開発に取り組んでいきます。

参考文献

- 1) ICRU, ICRU Report 69 (2003)
- 2) キャンベラジャパンHP
(URL: http://www.canberra.com/jp/products/invivo_fastscan.asp)
- 3) Suzuki, T., Nakano, T., Kim, E., Radiation Protection Dosimetry 127, 297-302 (2003)
- 4) 前田武, 放射線科学 38, 456-463 (1995)
- 5) 前田武, 高野裕之, NIRS Technology 2, 43-51 (2008)
- 6) BOMABファントムについては, ANSI/HPS N13.35-1999、首ファントムや胸部ファントムについては, ICRU, ICRU Report 48 (1992)
- 7) ICRP, ICRP Publication 110 (2009)
- 8) Kovtun, A.N., Firsanov, V.B., Fominykh, V.I., Isaakyan, G.A., Radiation Protection Dosimetry 89, 239-242 (2000)
- 9) 福島県HP
(URL: http://www.pref.fukushima.jp/imu/wbc/20130628wbc_joukyou.pdf)

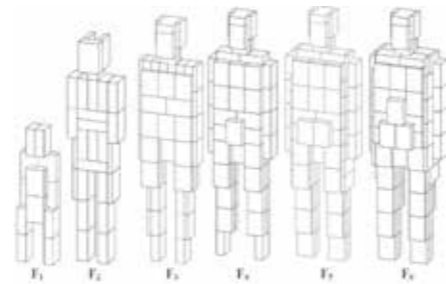


図7: 形状可変型WBC用ファントムとその設置例

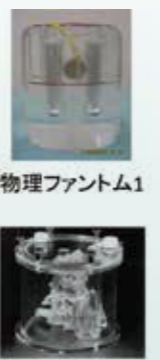
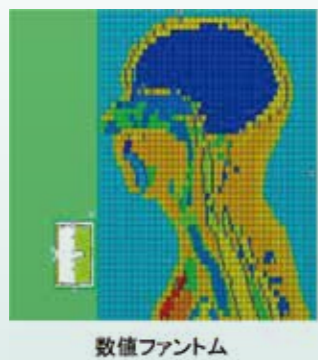
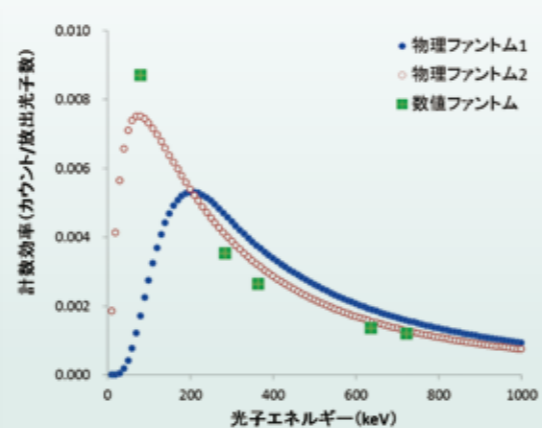


図6: 数値ファントムの適用例(甲状腺計測)



1-2. アクチニド核種を対象としたバイオアッセイ法

被ばく評価研究チーム 金 ウンジュ・栗原 治

1. はじめに

放射性核種による内部被ばくの線量評価を行うためには、まず体内の放射性核種の同定とその量を知る必要があります。この方法には、被検者を直接測定する体外計測法と被検者から採取された生体試料(主に尿と便)の放射線計測を行うバイオアッセイ法の2つがあります。体外計測法は、被検者への負担が小さく、比較的短時間で結果を得ることが可能ですが、透過力が高く、十分な放出率のγ線を放出する放射性核種にしか適用できません。一方、物質中の飛程が短いα線やβ線しか放出しない放射性核種では、バイオアッセイ法を行います。特に、プルトニウムを初めとしたアクチニド核種を対象としたバイオアッセイ法は、内部被ばく線量評価の観点から重要です。これは、アクチニド核種の多くはα放射体であり、少量の体内への取り込みであっても、α線の放射線加重係数(W_R=20)が高いことや生体内での残留時間が長いといった理由で、内部被ばく線量が高くなる傾向があるからです。本稿では、アクチニド核種を対象としたバイオアッセイ法について、当チームで行っている技術開発の状況と併せて紹介します。

2. バイオアッセイ法の概要

バイオアッセイ法は、尿、便等の生体試料中のアクチニド成分を分離して、その放射能を測定する方法で、生体試料の放射線計測を行えるようにするには、事前に幾つかの化学処理が必要になります。採取した生体試料は、先ず有機物分解を行います。この方法には、蒸発濃縮、乾式・湿式灰化、共沈などの幾つかのやり方があります。次に、陰イオン交換法な

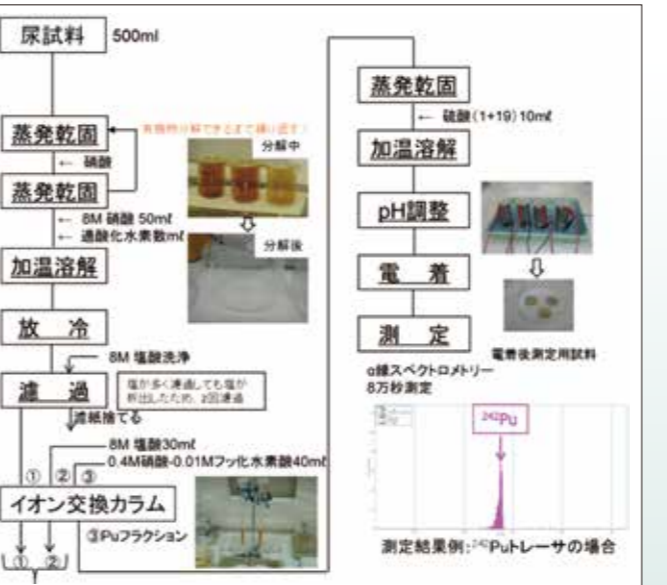


図8: 尿中Pu成分用分析工程

どにより、対象とする放射性核種を分離します¹⁾。その後、蒸発乾固や電着などの方法により、α線やβ線の放射線計測に適した試料を作成します。試料測定には、高純度Ge検出器、液体シンチレーションカウンタ、ガスフローカウンタ、α線スペクトロメータが用いられており、近年は誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)²⁾もよく用いられています。

バイオアッセイ法では、より正確な定量を目的とするか、事故のような緊急時により迅速な定性を必要とするかなど、目的によって生体試料の採取法または前処理を含む化学分析過程を工夫する必要があります。一例として、尿中プルトニウムの標準的な分析フローを図8に示します。実験動物の組織試料と比較すると、人の尿は量が多いことに加えて、沢山の有機物が含まれるため、前処理過程からα線計測まで数日間を必要とします。通常、バイオアッセイ法による線量評価で内部被ばく線量評価を行うには、体内汚染後4-5日間の全量を採取して、その全量に対して速やかに評価を行う必要があります。さらに、アクチニド等による内部汚染に伴う事故時は、その治療方法を速やかに決定するため、より迅速な線量評価を必要とします。そのために、後述するようなバイオアッセイ法の迅速化が不可欠です。

3. バイオアッセイ法の迅速化に向けた検討

図9には、現在検討中の尿中プルトニウムの分析フローを示しています。先ず、従前の方法で最も時間を要していた有機物分解処理については、密閉型マイクロ波有機物分解装置(図10)により行うことを検討しています。この装置の長所としては分解時間を大幅に短縮できることとですが、短所としては試料の許容量に制限があることです。現在、使用している装置では、専用の密閉容器に試料を2g(酸化剤10mlを含む)以上入れることはできません。そのため、尿試料の減容を図るため、アクチニド核種をシュウ酸塩(またはリン酸塩)などの共沈剤で抽出する方法を検討しています。本法により、これまで約2日間要していた有機物分解処理を、半日程度に短縮化できると見込んでいます。

また、放射線計測ではα線スペクトロメトリ法³⁾を従来まで用いていましたが、ICP-MSを併用し、これにより体内汚染のスクリーニングを目的とした対象核種の定量を行います。ICP-MSは、α線スペクトロメトリ法に比べて感度が高く、迅速に結果を得ることができます。例えば、内部被ばくモニタリング評価レベルが20mSv(体内摂取量: 620Bq)、対象核種が²³⁹Pu(タイプM)の場合、体内へ取り込んでから1日後の24時間尿中の²³⁹Pu濃度は

0.145Bq/dであり、α線スペクトロメータ(効率:30%、測定時間:1000秒、回収率:70%の場合)の検出限界:0.09Bq/l)による測定で充分です。しかし、評価レベルが1mSvだと想定すると、0.007Bq/d程度までの²³⁹Puを測定する必要があり、同じくα線スペクトロメータによる測定では、その測定時間を30000秒まで伸ばす必要がありますが、ICP-MSでは、数分で測定できる濃度です⁴⁾。しかし、ICP-MSで核種同定できない場合はイオン交換樹脂カラムを多段化することも視野に入れて検討を進めています。図11は被ばく医療共同施設に設置されている放射性物質測定装置の種類を示しています。



図11: 被ばく医療共同研究施設に設置されている放射性物質測定装置

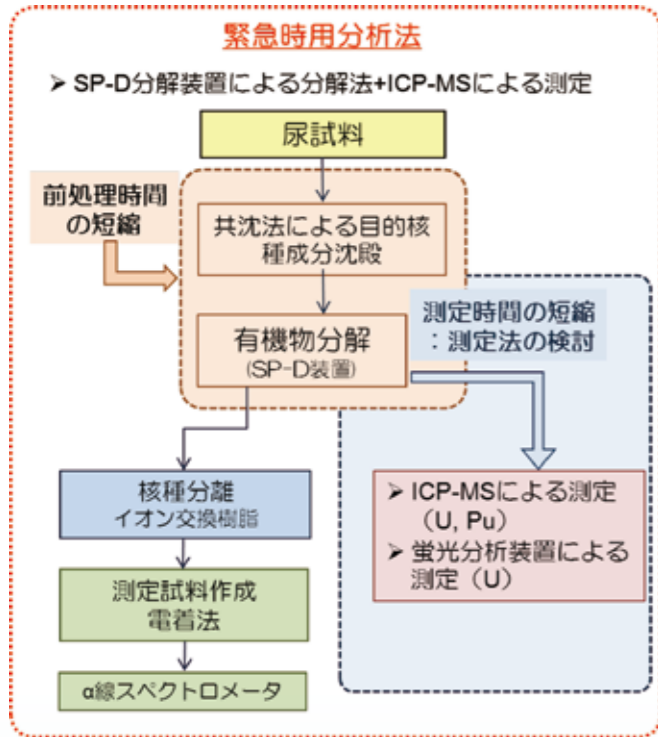


図9: バイオアッセイ法の緊急時用フロー
SP-D装置: 密閉型マイクロ波有機物分解装置



図10: 密閉型マイクロ波有機物分解装置

4. 今後の予定

当グループでは、バイオアッセイ法の迅速化に向けた分析手法を確立するために、Pu成分を含む尿中のU成分、便中のPuまたはU成分の定量用分析工程について整備を行っており、今後は、多量の生体試料の処理法を含む手法についてマニュアルの作成を行っていく予定であります。また、MOX燃料物等による内部汚染事故にそなえて、単一核種以外に、複合核種に対する系統分析法の検討をおこなっています。さらに、化学分析過程においてのスキルアップのために、他機関との相互比較等を行う予定です。

参考文献

- 1) Lehto, J., Hou, X., Chemistry and Analysis of Radionuclides, WILEY-VCH, ISBN: 978-3-527-32658-7
- 2) Wyse, E. J., MacLellan, J. A., Lindenmeier, C. W., Bramson, J. P., Koppennaal, D. W., Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 234: 165-170 (1998)
- 3) Bouvier-Capely, C., Ritt, J., Baglan, N., Cossonnet, C., Applied Radiation and Isotopes 60: 629-633 (2004)
- 4) Lariviere, D., Cumming, T. A., Kiser, S., Li, S., Cornett, R. J., Journal of Analytical Atomic Spectrometry 23: 352-360 (2008)

2. 内部被ばく線量評価モデルの最近の動向

被ばく線量評価研究プログラム 被ばく評価研究チーム 松本 雅紀

1. はじめに

内部被ばくは、放射性核種の吸入または経口摂取、あるいは創傷部からの侵入で生じます。内部被ばく線量評価とは、体内に摂取されてから体外へ排泄されるか、または、放射性壊変によって安定核種になるまでの体内挙動を通じて、各器官(臓器・組織)が一定期間に受ける被ばく線量を予測することです。

例えば、吸入摂取の場合、放射性物質の付着した粒子の一部は呼吸気道の壁面に沈着し、残りは呼気により体外へ排出されます。そして沈着したものは、吸収により血中に移行するものと、粘液纖毛運動により消化管に移行するものの二つの経路があります。消化管に移行したものと経口摂取した放射性物質は、一部は吸収されて血中へ移行しますが、残りは直接便中に排泄されます。血中に入った放射性物質は元素の性質によって全身または特定の臓器に運ばれると同時に、一部は尿または便として排泄されます。図12には、放射性核種の体内挙動を模式化したモデルを示します。

放射性物質が蓄積した器官(線源器官)で放出された放射線のエネルギーは、その器官や周りの器官(標的器官)に吸収されます。光子などの透過性放射線の場合、例えば肝臓は、肝臓で放出された放射線エネルギーのみではなく、肺や胃腸管内容物で放出された放射線エネルギーの一部も吸収していることとなります(図13)。

内部被ばく線量評価を行う上で、放射性核種の媒体となる粒子の大きさや化合物の化学形も重要な情報となります。例えば、粒子の大きさは、呼吸気道への沈着割合に影響するので、モデルに反映させる必要があります。一方、個人の体格や代謝についても、内部被ばく線量評価への影響因子となります。しかし、これらの情報をすべてモデルに取り入れることは現実的ではないので、まずは取り決めた標準的な条件を用いて内部被ばく線量の算定を行います。図14に、内部被ばく線量算定のフローを示します。

2. 内部被ばく線量評価モデルの現状と今後の見通し

ICRPは、放射線防護に係る様々な勧告とともに、内部被ばく線量評価に必要なモデルや数値データを刊行物に公開しています。内部被ばく線量評価に用いる代表的な数値データには、線量係数や残留量・排泄率(モニタリングデータ)があります。現在、日本の法令等はICRP Publication (以下は単にPubl.と省略) 60 (1990年)の

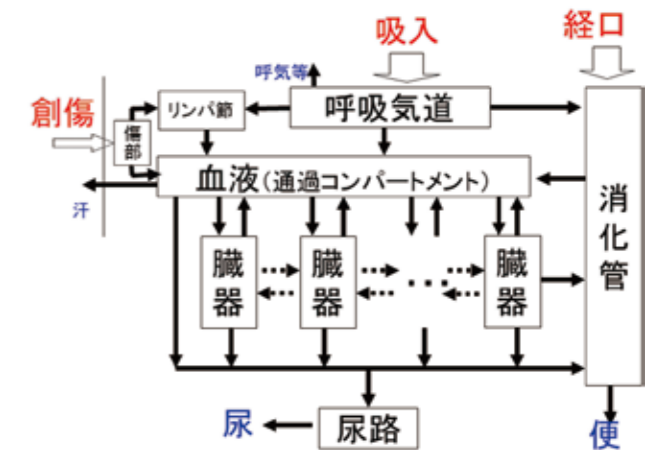


図12: 放射性物質の体内挙動(概念図)

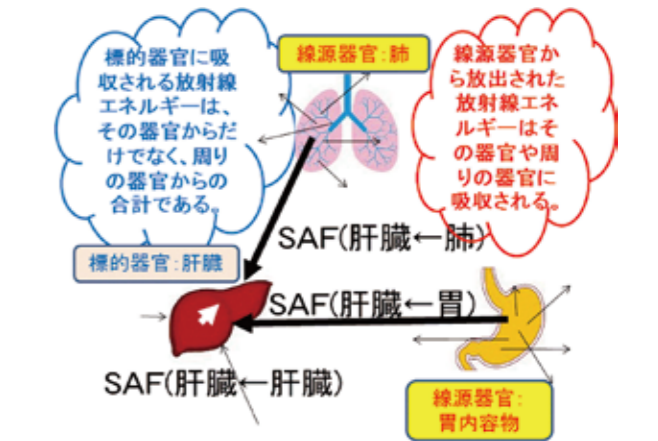


図13: 放射線エネルギーの体内輸送(概念図)
SAF: 比吸収割合

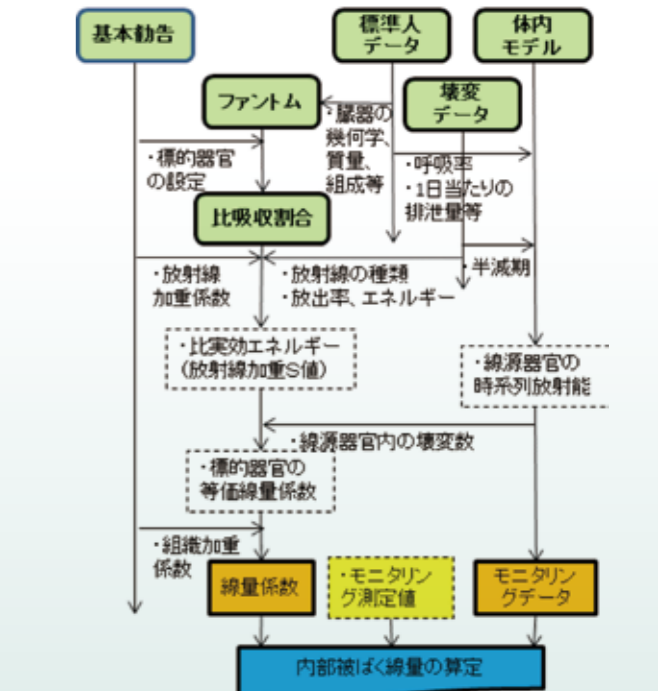


図14: 内部被ばく線量算定までのフロー

勧告に基づく実効線量を取り入れています。線量係数は、作業員についてはPubl.68に、公衆構成員についてはPubl.72に数値データが、また残留量・排泄率は作業員についてPubl.78にデータおよびグラフが掲載されています。

ICRPは2007年にPubl.103の基本勧告を刊行するとともに、最新の知見に基づく内部被ばく線量評価モデルの見直しが行われています。図15には、内部被ばく線量評価に関連するICRP刊行物の変遷をまとめました。以下は、内部被ばく線量評価モデルの主な改訂点について概略を述べます¹⁾。

- 実効線量の導出:Publ.103において更新された組織加重係数が適用されます。また、後述する男女別の数値ファントムの適用に伴い、等価線量の計算は男女別に計算することになる見込みです。実効線量は、男女平均の等価線量に、更新した組織加重係数を乗じて和をとることにより算出します。
- 標準人の解剖学的データ:Publ.23から更新されたPubl.89が適用されます。Publ.89では、女性や子供の臓器質量などのデータが拡充されています。

- 壊変データ:Publ.38から更新されたPubl.107が適用されます。
- ファントム:Publ.110のボクセルファントムが適用されます。同ファントムは、CT等により得られた人体の断層画像を基に作成されており、成人男性と成人女性の両方があります。現行は、米国核医学会で提案されたMIRD型ファントムが使われています。
- 比吸収割合(SAF):比吸収割合は、線源器官で1個放射線が放出された時に、標的器官1kgに吸収される割合を表すデータです。まだ刊行されていませんが、Publ.110のファントムに基づく計算データが適用される見込みです。現行は、MIRD型ファントムに基づくオークリッジ国立研究所の計算データが使われています(ORNL/TM-8381/V1-7,1987)。
- 体内モデル:コンパートメントで表現された体内モデルを数値的に解くことで、各器官の線量評価期間の総壊変数が得られます。最新の知見に基づき、呼吸気道モデルと、いつかの元素に対して組織系動態モデルの見直しが行われています。

3. 緊急被ばく医療への課題

内部被ばくを伴う緊急被ばく時も、まずはホールボディカウンタなどの計測値から標準人の条件を用いて内部被ばく線量の算定を行います。現行の内部被ばく線量評価モデルに準拠した体内残留量・排泄率のグラフィックデータベースを放医研ホームページ上で公開し(<http://www.nirs.go.jp/db/anzendb/RPD/gpmdj.php>)、線量評価支援ソフトMONDAL(図16)を作成しています。ただいま、ICRPによるモデルの改訂に対応するための更新の準備を進めています。

また、状況によっては体内除染剤などの治療が行われるなど、患者個人に合わせた影響因子を取り入れた線量評価を行う必要があるかと思えます。あるいは、米国放射線防護審議会が提唱している創傷モデル(ICRP Report No.156, 2007)などを組み合わせる事態もあるかもしれません。このような場合には線量係数などの適用の範囲を理解しつつ、線量算定方法の流れをさかのぼって個別に計算することになります。そのような場合にも対応できるよう、今後も取り組んでまいります。

参考文献

- 1) ICRP, "Draft Report for Consultation - Occupational Intakes of Radionuclides Part 1", (http://www.icrp.org/docs/Occupational_Intakes_P1_for_consultation.pdf) (2013/7/12アクセス)

3. 内部被ばく線量評価研究

3-1.アクチニド体外計測に係る数値シミュレーション相互比較試験: 内部被ばく線量評価の精度向上を目指して

被ばく線量評価研究プログラム 被ばく評価研究チーム 徐素熙・栗原治

1. はじめに

事故で放射性核種を体内摂取した場合に行う内部被ばく線量計測法の一つとして、体外計測があります。体外計測法とは、被検者の体内にある放射性核種から壊変に伴い放出されるγ線やX線の一部を、被検者の近傍に配置した放射線検出器によって計測する方法です¹⁾。体外計測に用いる代表的な装置としては、ホールボディカウンタ、肺モニタ、甲状腺モニタなどがあり、測定対象とする放射性核種の体内での分布を考慮して最適な装置が選択されます。一方、これらの装置を用いて目的とする体内の放射能を定量するには、「校正」と呼ばれる作業が必要になります。校正とは、人体の形状や身体組織での放射線の透過特性を模擬した物理ファントムに既知量の線源を収め、実際の被検者に見立てて測定することにより、体外計測装置の検出効率を決定することです。物理ファントムは、被検者個人の体格や放射性核種の実際の体内分布などを忠実に再現して製作するのが理想です。しかし、これはコスト的にも大変困難であり、結果として、物理ファントムを基準とした体外計測法には少なからず誤差を生じることになります。この問題を解決するため、計算機上で装置と物理ファントムをモデル化し、数値シミュレーションによって校正を行う方法が試みられています²⁾。計算機上であれば、ファントムの形状は自由に設定することが可能です。近年では、計算機の処理速度が飛躍的に向上したことから、人のCT画像などから構築された精密な数値ファントムを用いた研究も多く報告されています。また、その一環として、体外計測法に用いる数値シミュレーション技術の向上を図るために、欧州線量評価研究グループ(EURADOS)³⁾主催の国際間での相互比較試験が過去に数回行われています。ここでは、筆者らが参加した前回(2009~2011年)と今回(2012年~現在も進行中)の相互比較試験の概要を中心に紹介します。

まとめ、参加者間の結果の比較やその相違についての要因解析などを行います。筆者らが参加した前回と今回の相互比較試験では、いずれもアクチニド核種の体外計測を題材としています。具体的には、前回ではウランが肺に残留した場合に行う肺モニタの校正、今回は頭骨中の²⁴¹Amを測定するゲルマニウム半導体検出器の校正に関する内容でした。

前回の相互比較試験で題材となった肺モニタの校正についてですが、数値シミュレーションの計算体系としては、肺モニタの検出部となる4個のゲルマニウム半導体検出器を、物理ファントム上に配置したものになっています(図17)。この物理ファントムは、肺モニタの校正標準として世界的にも利用されているもので、開発した研究所の名前に因んでリバモアファントム(図18)と呼ばれています。リバモアファントムは米国男性の胸部をモデルにして製作されており、その内部にある肺や肝臓などの臓器がアクチニド核種を含む線源となっています。数値シミュレーションに使用されたリバモアファントムの数値データは微小な体積要素(ボクセル)で与えられており、1ボクセルの大きさは

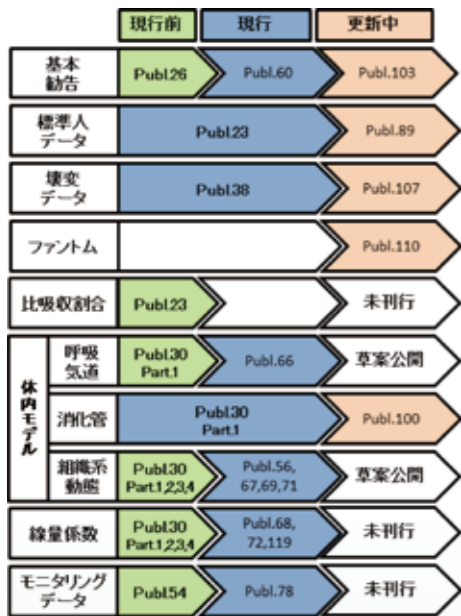


図15:内部被ばく線量に関するICRP刊行物の変遷



図16:内部被ばく線量評価支援システムMONDAL3

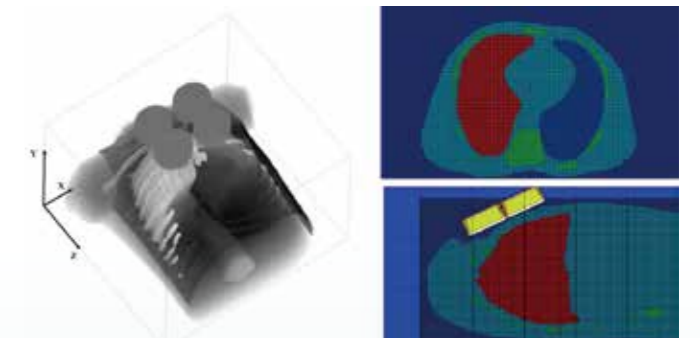


図17:数値シミュレーションの計算体系

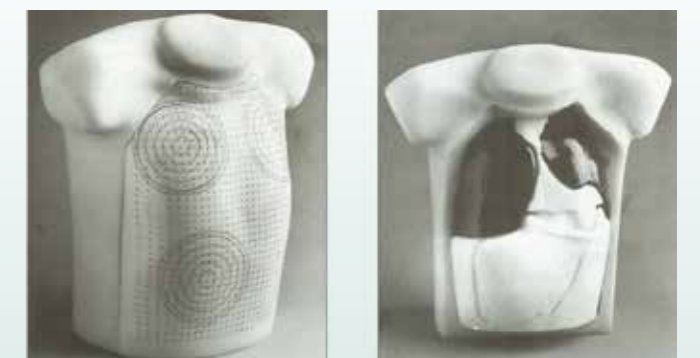


図18:リバモアファントム

2. 相互比較試験の内容

相互比較試験では、主催者から提供される検出器の構造や配置、ボクセルファントムの数値データなどの情報に基づき、参加者が各自で数値シミュレーションを行い、検出器の応答関数や検出効率などを計算し、それらの結果を主催者に提出します。主催者は参加者からの結果を取り

2mm角、ファントム全体のボクセル数は約850万個にも及びます。また、各ボクセルには、対応する組織の識別番号が与えられています。筆者らは、米国ロスアラモス国立研究所で開発された汎用放射線輸送コードであるMCNP (A General Monte Carlo N-Particle Transport Code)⁴⁾に上記の計算体系を組み込み、様々な検出器配置での検出効率を計算しました。因みに、リバモアファントムが、全身カウンタの校正用ファントムと比較して人の形状をより精密に再現している理由は、アクチニド核種から放出されるγ線やX線は一般的にエネルギーが低いために、人体による遮へい効果が大きいからです。例えば、²³⁹Puから放出される主な特性X線のエネルギーは20keV程度ですが、1mmの軟組織によって約1割減弱します。したがって、肺モニタの校正においては、肺の前軟組織厚の違いに応じた検出感度を評価することが重要になります。このため、リバモアファントムには厚さの異なる胸部プレートが付属しています。

今回の相互比較試験は前回と同様な内容ですが、数値シミュレーションの対象は頭部を模擬した物理ファントムです(図19)。頭部や膝の体外計測は、骨に移行しやすく、低エネルギーの光子しか放出しない核種(例えば、²⁴¹Amや²¹⁰Po)の全身骨中の放射能の評価に適した方法とされています。



図19:頭部ファントム

3-2.傷口のアクチニド汚染検査法 —現場で・迅速に—

被ばく線量評価プログラム 被ばく評価研究チーム 吉井 裕・柳原 孝太・栗野 嗣史・伊豆本 幸恵
運営企画ユニット 被ばく医療共同研究施設運営室 今関 等・濱野 毅

核燃料関連施設の作業現場や今後見込まれる東京電力福島第一原子力発電所の廃炉作業では、内部被ばくによる体への負荷が高いアクチニド核種による創傷汚染への対応も、万々に備えて検討しなければなりません。

プルトニウムを初めとしたアクチニド核種のほとんどはα線を放出します。しかし、α線の物質中の飛程は短く、アクチニド核種により汚染した創傷部位に血液等が付着している場合は、α線を検出することが困難です。また、α線

3. 結果と今後の展望

前回と今回の相互比較試験ともに、欧州を中心とした約20名の参加者があり、前回の試験の結果については論文⁵⁾に報告されています。同論文には著者らの計算値も示されており、十分な精度で実験値を再現できていることが確認できました。相互比較試験は回数を重ねる度に難度が増して行きますが、著者らの技術を磨くためにも、今後も参加していきたいと思えます。

最後に、本研究の今後の展望について述べたいと思います。著者らのチームでは、被ばくや汚染を伴う患者の線量評価を行うことをミッションとしています。アクチニド核種による体内汚染は少量でも内部被ばく線量が高くなる場合があります。正確な線量評価を期すためにも、その基礎データとなる体外計測や採取された様々な生体試料の放射線計測を精度良く行うことが重要です。本紙で紹介したように、数値シミュレーションは体外計測法の精度向上に欠かせないツールであり、特に物理ファントムでは対処が困難な創傷汚染部位の測定などに有効に活用できると考えています。また、こうした数値シミュレーションの技術を、緊急被ばく医療の現場で迅速に活用するための具体的な検討を進める予定です。

参考文献

- 1) ICRU Report 69, Direct determination of the body content of radionuclides, ICRU (2003)
- 2) Kinase, S., Takagi, S., Noguchi, H., et al., Radiation Protection Dosimetry 125: 189-193 (2007)
- 3) EURADOS, <http://www.eurados.org/>
- 4) MCNP, <http://mcnp.lanl.gov/>
- 5) Broggio, D., Bento, J., Caldeira, M., et al, Monte Carlo modeling for in vivo lung monitoring of enriched uranium: Results of international comparison. Radiation Measurements 47: 492-500 (2012)

の一部を検出できたとしても、核種の同定、すなわち、そのα線がどの核種から放出されたのかを見定めるのは難しいと予想されます。すなわち、傷口がどのような核種で、どれくらい汚染されているかを診断することは困難なのです。プルトニウム汚染の場合は自発的に放出される特性X線を測定する方法もありますが、特性X線の放出率が数%程度と低いため、測定には数十分間以上の時間を要します。こうした課題を解決するために、私たちは蛍光X線分析法



図20:想定される診断の様子

を用いた評価法を新たに開発すべく、基礎的な検討を行っています(図20)。

蛍光X線分析について簡単にご説明しましょう。どのような元素も、原子核と、そのまわりの電子からなるわけですが、電子は決まった軌道上にしか存在できません。これに外部からX線を入射すると、内側の(比較的エネルギーの低い)軌道にある電子が別の、よりエネルギーの高い軌道に移動させられます。これは、エネルギーの低い軌道に穴が開くことを意味しています。このような状態は非常に不安定で、外側の、エネルギーの高い軌道から電子が落ちてきて安定化します。このとき、あまったエネルギーが蛍光X線として放出されるのです(図21)。この蛍光X線のエネルギーは元素ごとに異なります。このため、X線を入射して、放出されてきた蛍光X線のエネルギーを分析することによって元素分析をすることができます。しかも、自発的に放出される特性X線と違って、照射線量に応じて検出感度が向上します。

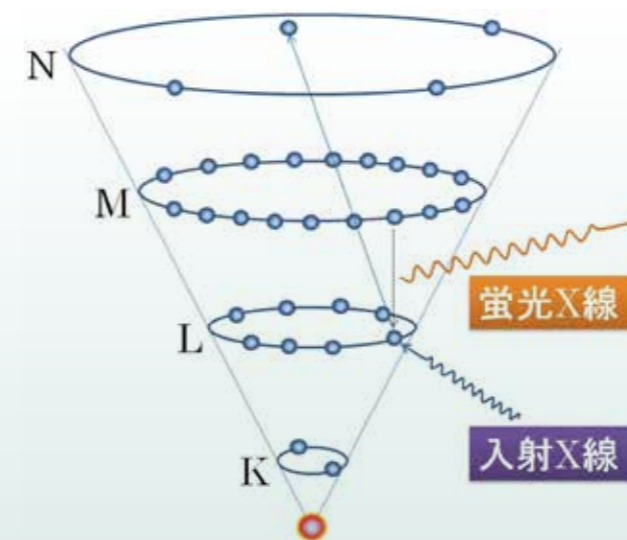


図21:蛍光X線分析の概念

この方法は、微弱とはいえX線を傷口に当てるのですから、検査そのものによって患者に被ばくを与えることになります。事故時の応用には、まだ解決しなければならない問題もあり、この方法の実現には、「低い被ばく量で感度よく分析する」ことが必要になります。すなわち、検査による被ばく量と検出感度の関係を明らかにする必要があります。なお、蛍光X線分析法を人体に適用した例としては、骨に集積した鉛を検出して慢性的な鉛暴露との関係を調査した例がありますが¹⁾、皮膚や傷口に適用された例はありません。

そこで、本研究では、非放射性の鉛を使った創傷部汚染モデルを作り、蛍光X線分析法によってこれを分析する方法について検討を行いました。

傷口に非放射性の鉛が付着したモデルとして、鉛白塗料(白色油絵の具、鉛を60%含んでいる)をエポキシ樹脂で固めた試料を作りました。濃度は、0, 2, 5, 10, 15, 20 ppm(1ppmは1gあたりに1μgの物質が含まれている状態を表します)の6種類です。これらを測定したときの信号強度の変化から、検出下限を得ることができます。蛍光X線分析器としては、アワーズテック株式会社の100FAという装置を用いました。この装置は可搬型で、どこにでも運んで行って測定できるのが特徴です。われわれが注目しているのは、検出感度と被ばく量の関係なので、この分析器で傷口を分析した場合に傷口の組織がどれくらい被ばくするかについても計測しました。蛍光X線分析に使われるX線はエネルギーが低く、被ばく量を測定するためには特別な測定器が必要です。放医研では、かつてX線非破壊検査によって手を被ばくした患者の被ばく量評価を行ったことがあります²⁾。今回は、このときに用いた低エネルギーX線用の検出器を用いて、検査による傷口の被ばく量について調査しました。

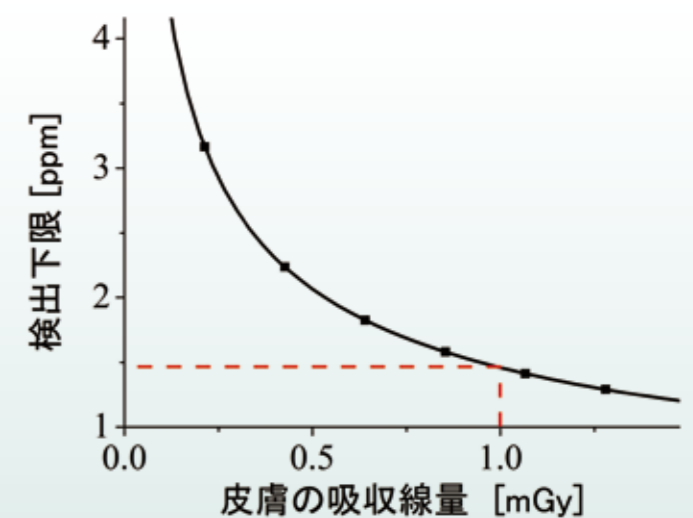


図22:被ばく量と検出下限の関係

得られた被ばく量と検出下限の関係を図22に示します。このように、被ばく量を上げれば検出下限が下がり(すなわち精度良く計れる)、被ばく量を抑えようとする検出下限があがる(精度が下がる)ことがわかります。これは、医師が診断のよりどころとする重要な情報です。すなわち、状況によって「被ばく量を上げてでも精度よく測定したい」場合もあれば、「そこまで精度は必要ないので被ばく量を下げて測定したい」という場合もあります。このときに、このようなカーブがあれば精度と被ばく量の関係を一目で確認できるので、医師が「これくらいの被ばく量、精度のところで測定してくれ」という指示を出せるわけです。

たとえば、皮膚の吸収線量が1mGy(皮膚の被ばく量が1mSvであることに相当します。作業員の皮膚被ばく年間限度の500分の1に当たります)のとき、検出下限はおよそ1.5ppmです。鉛とプルトニウムでは、蛍光X線が放出される割合が異なるので単純比較はできませんが、もし、これと同量のプルトニウムが検出できたとすると、その放射能は約300Bqとなります。過去の事故例では、傷口に付着したプルトニウムは3,000Bq程度、あるいはそれ以上ですので、この方法で十分分析可能ということになります。なお、このとき、測定時間は30秒ほどでした。

3-3.体内除染剤による内部被ばく線量低減効果の評価

被ばく線量評価研究プログラム 被ばく評価研究チーム 栗原 治・金 ウンジュ・松本 雅紀・福津 久美子・大町 康

1. はじめに

プルトニウムに代表されるアクチニド核種の多くは α 放射体であり、また、体内に長期間にわたり残留するため、また実効線量係数が大きいことも多く、少量の体内汚染であっても内部被ばく線量が高くなる場合があります。万一、線量限度を大きく超えるような内部被ばく事故が発生した場合、患者の内部被ばく線量を低減させることを検討する必要があります。諸外国では、アクチニド核種による体内汚染事故に際し、キレート剤を初めとした体内除染剤による治療経験が豊富にあります¹⁾。キレート剤の“キレート”とはギリシャ語でカニのはさみを意味します。体内に残留するアクチニド核種は、キレート剤と結合することにより、尿中への排泄が促進されます。一方、被ばく医療の立場からは、キレート剤の効果を定量的に、より具体的には、内部被ばく線量の低減量として評価する必要があります。内部被ばく線量は、放射性核種が体内に取り込まれてから一定期間(職業人では50年間)に亘る将来の線量を含めて評価を行います。こうした内部被ばく線量を計算するための方法は、国際放射線防護委員会(ICRP)によって提案されていますが、その基礎となる

これほどの短時間で傷口の元素分析を行う方法はほかにありません。

以上のように、蛍光X線分析法を用い、傷口に付着したプルトニウムを現場で迅速に定量評価できる可能性が示されました。装置は市販のもので、前述のとおり30秒程度の検査時間で十分な感度が得られるので、実用化は技術的には可能だといえます。本法は被検者に追加の線量を与えることになるため、社会的な問題をクリアしなければなりません。作業の方々の方々の安全・安心のため、実用化を目指した基礎検討をさらに進めていきたいと思います。

参考文献

- 1) Nie, L. H., Sanchez, S., Newton, K., Grodzins, L., Cleveland, R. O., Weisskopf, M. G. In vivo quantification of lead in bone with a portable x-ray fluorescence system -methodology and feasibility. Phys. Med. Biol. 56, N39-N51 (2011)
- 2) Suzuki, T., Matsumoto, M., Kim, E., Yajima, K., Akashi, M., Fujimoto, K. Dose Estimation of a Soft X-ray Exposure Incident. Health Physics. 91, S35-S38 (2006)

放射性核種の体内動態モデルは、標準とされる人の代謝を仮定しています。したがって、体内除染剤による修飾がある場合にはICRPのモデルをそのまま用いることは適当ではなく、個人の代謝を反映した内部被ばく線量評価を行う必要があります。

2. キレート剤投与モデル

ここでは、プルトニウム体内汚染時に適用するキレート剤投与モデルについて紹介します。まずは、プルトニウムとキレート剤が、それぞれ単独でどのような体内動態を示すかについて簡単に説明します。なお、プルトニウムの体内汚染時には、Ca-DTPAやZn-DTPAと呼ばれるキレート剤が一般的に使用されます。

プルトニウムの体内動態は、図23に示すモデルで記述されます²⁾。同モデル中の沢山の箱はコンパートメントと呼ばれ、放射性核種はコンパートメント間に結ばれた矢印の方向に移動することを意味します。各コンパートメントは必ずしも解剖学的な区画に対応するものではなく、体内での放射性核種の移動を数学的に表現するために決められたものです。

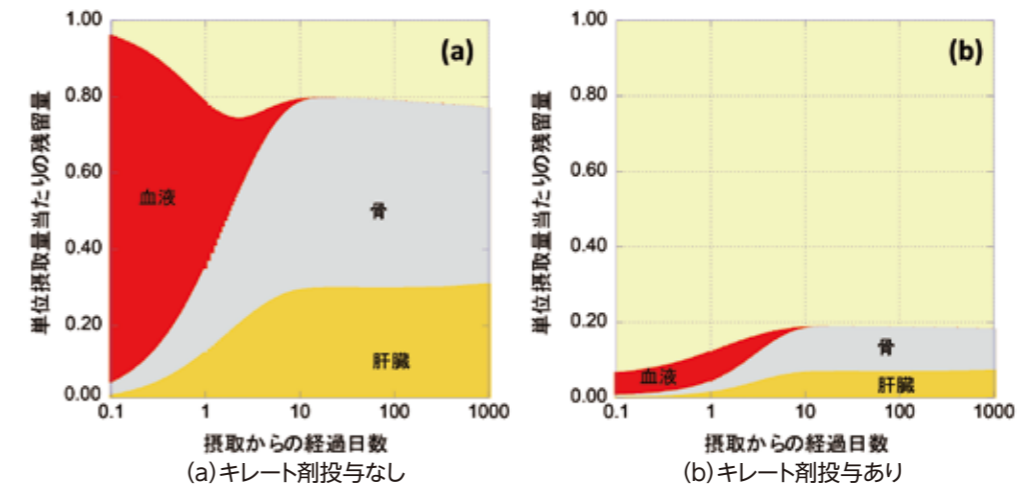


図24:プルトニウムの体内動態(血液注入)⁷⁾

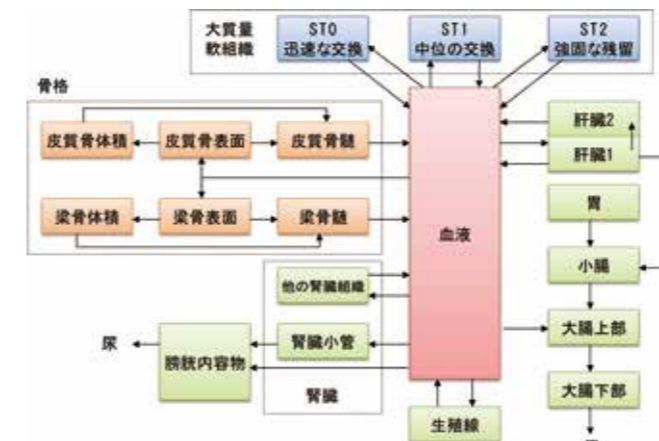


図23:プルトニウムの体内動態モデル²⁾

図24 (a)には、1 Bqの²³⁹Puを血液コンパートメント(図23)に初期値として与えた時のモデルの計算値を、いくつかのコンパートメント中の残留量の時間変化として示しています。血中の²³⁹Puは急速に減少し、ほぼ全量が数日中に肝臓や骨に移動しています。キレート剤は血中にあるプルトニウムにしか作用しないため、キレート剤の効果を得るには早期の投与が必要であることが同図から解ると思います。図25 (a)には、²³⁹Puを硝酸塩として吸入摂取した時の計算値を同様に示しています。肺中のプルトニウムは血中に徐々に移行していきますが、血中の²³⁹Pu量は前述のとおり急速に減少していきます。

一方、キレート剤単独の体内動態モデルは、プルトニウムと比べて非常にシンプルです。Statherらは、¹⁴Cで標識したDTPAをボランティアに投与(静注)した実験により、図26に示す血液、細胞外溶液(Extracellular Fluid)及び尿の3コンパートメントから成るモデルを提案しています³⁾。同研究によれば、DTPAの血中での残留は、半減期がそれぞれ1.4分間(60%)、14.3分間(20%)、95分間(20%)の3つの指数関数で記述できるとし、24時間以内に投与量の99%が尿中に排泄されると報告しています。

キレート剤投与モデルは、前述のプルトニウムとキレート剤の両方の体内動態モデルの合成になると考えられます。Jamesら⁴⁾は、プルトニウムの体内動態モデルにおいて、キレート剤によって影響を受ける経路の移行速度を調節することにより、キレート剤投与によって生じる複雑な尿中排泄の経時変化を再現しています。一方、Baileyら⁵⁾

は、プルトニウムの体内動態モデルにある血液コンパートメント内に、キレート剤とプルトニウムの複合体に相当するコンパートメントを追加したモデルを提案しています。その他にも、いくつかのモデルが提案されています⁶⁾。

Jamesらと同様なアプローチで、キレート剤の効果シミュレーションした結果を図24 (b)及び図25 (b)に示しました⁷⁾。ただし、計算の仮定として、摂取直後から0.1日間は²³⁹Puとキレート剤は完全に同伴し、以降はプルトニウム単体の体内動態モデルに従うとしています*。図27には、キレート剤の効果時間(0.1日)はそのまま、キレート剤の投与時期を変化させたときの預託実効線量係数の低減率を示しています。同図から、キレート剤の効果を得るには早期投与が有効であることや、血中への吸収が非常に遅い酸化物の吸入摂取では効果が低いことなどが解ります。これらはあくまでも試算に過ぎませんが、キレート剤の効果について、これまで得られている知見を説明する材料になります。

3. キレート剤の線量低減効果

キレート剤による線量低減効果は、キレート剤の投与時期に加えて、体内汚染の状況やアクチニド核種の化学形などの要因が複雑に絡み、一概には言えません。典型的な効果の程度についてはGrappinら¹⁾が報告していますが、最も効果のある創傷汚染で2割弱、吸入汚染では数%程度かそれ以下となっています。他方、硝酸プルトニウムの吸入摂取事例において、長期的なキレート療法により線量をほぼ半減させたとするJamesら⁴⁾の報告もあります。

効果を評価する上で難しいのは、キレート剤を投与しなかった場合に受ける線量を、キレート剤投与による修飾を受けた個人モニタリングデータ(排泄物中の放射能濃度や体内の残留放射能)から推定しなければならない点です。このためには、同データをなるべく多数取得し、前述したキレート剤モデルとの比較検証やモデルパラメータの最適化などを行う必要があります。

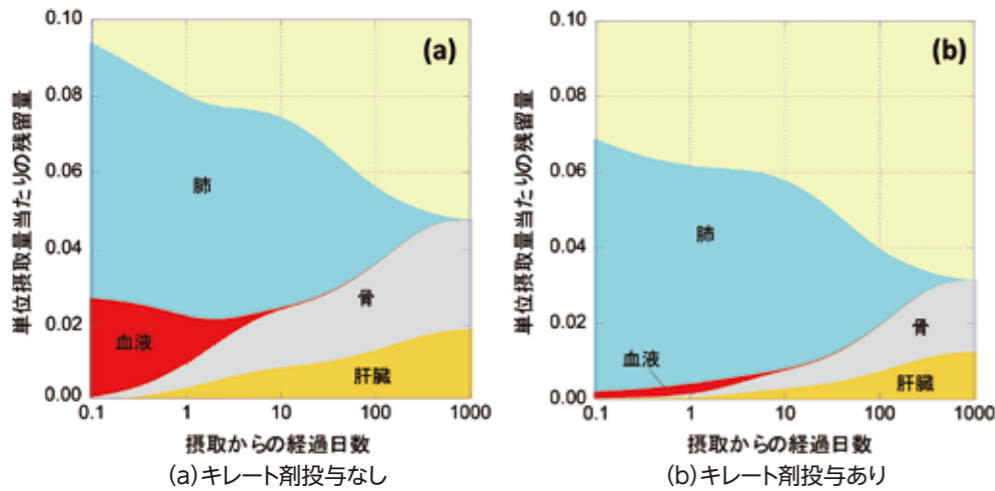


図25:プルトニウムの体内動態(吸入摂取:硝酸プルトニウム)⁷⁾

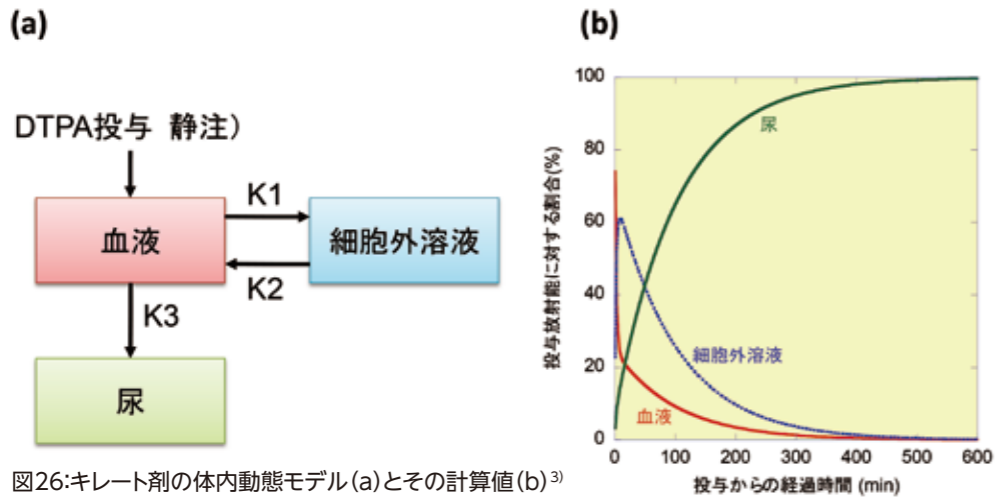


図26:キレート剤の体内動態モデル(a)とその計算値(b)³⁾

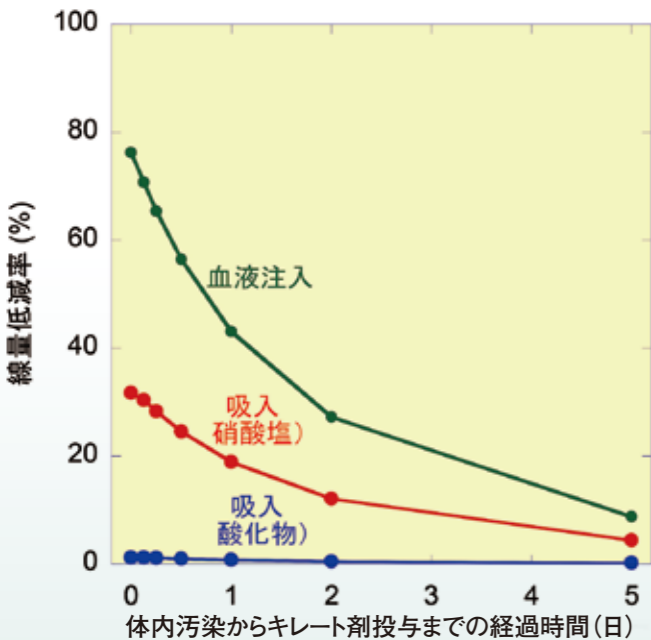


図27:キレート剤による線量低減効果(試算)

4. 今後の展望

幸いにも、我が国においては、体内除染剤が必要とされるほどの深刻な内部被ばく事故はこれまで発生していません。しかしながら、諸外国の研究を参考に、キレート剤投与に伴う様々な課題について取り組む必要があることは言うまでもありません。本稿で紹介したキレート剤投与モデルにおいても、血中におけるキレート結合の割合やその安定性、キレート剤が影響するアクチニド核種の代謝経路、遅い時期に投与したキレート剤の効果などの未解明な点が多く残されており、今後の研究で明らかにしていければと思います。

参考文献

- 1) Grappin, L., Bérard, Ph., Ménétrier, F., et al., Radioprotection 42: 163-196 (2007)
- 2) ICRP, Publication 67, 1993.
- 3) Stather, J. W., Smith, H., Bailey, M. R., et al., Health Physics 44: 45-52 (1983)
- 4) James, A. C., Sasser, L. B., Stuit, D.B., et al., Radiation Protection Dosimetry 127: 114-119 (2008)
- 5) Bailey, B. R., Eckerman, K. F., Townsend, L. W., Radiation Protection Dosimetry 105: 509-512 (2003)
- 6) Breustedt, B., Blanchardon, E., Bérard, Ph., Health Physics 99: 547-552 (2010)
- 7) 第2回原研-サイクル機構合同安全研究成果報告会講演集, JAERI-Conf 2004-013 (2004)

※図23に示すPu体内動態モデルにおいて、キレート剤による修飾を受けると考えられる経路(血液→ST0、ST0→血液、血液→膀胱内容物)の移行係数を、Statherらが導出したDTPAの移行係数に変更して計算をしています。

4. アクチニド内部被ばくによる毒性ならびに除染治療に関する実験研究の現状とこれから

被ばく線量評価研究プログラム 被ばく評価研究チーム

大町 康・池田 瑞代・今村 朋美・宍倉 恵理子・金 ウンジュ・栗原 治

私たちは今中期計画において、放射線被ばく事故時の外傷又は熱傷などの複合障害や複数の放射性核種による内部被ばくの治療に特化した研究の一環として、アクチニドを中心とした放射性物質による体内汚染時の体内動態や除染治療に関する研究に取り組んでいます。

近年の原子力技術の展開(原子力施設の解体、放射性廃棄物処分、輸送、燃料加工、再処理技術研究等)、災害やテロ等、多様な放射線被ばくが想定されています。過去5年間についてみると、国内ではアクチニド汚染事故が複数発生しています。燃料加工事業者において、法令報告レベルではなかったものの、二酸化ウラン粉末を作業者が吸入するというものであり、その原因として作業におけるチェック漏れ等のヒューマンエラーが関係しているとされています。絶対安全というものがない中、万が一の汚染事故の際への対応のための研究が必要な理由です。そして、実際の事故では、ウランやプルトニウムによる単一の汚染ばかりではなく、複数の核種による複合体内汚染が想定されるため、こういった被ばくシナリオへの対応を目指した研究が必要です。

このような背景のもと、国内で唯一のアクチニドを用いた動物実験研究が可能である被ばく医療共同研究施設において、研究に取り組んでいます。具体的には、マウスやラット等の実験動物にアクチニド等を投与するという実験系で、アクチニド等の曝露評価(体外計測・バイオアッセイなどによる)や臨床生化学や病理組織学的解析などの毒性評価手法によって、アクチニド等の体外排泄促進効果やそれらの毒性低減化を示す除染治療物質について調べています。今中期計画期間では、まず可溶性ウランの創傷汚染について、そして可溶性ウランと可溶性プルトニウムの混合曝露について、それぞれ体内動態・毒性と除染剤の効果の研究するという流れで研究を進めています。本稿では、この約3年間における研究の現状について紹介し、今後について展望を述べたいと思います。

1. ウラン創傷汚染モデル動物を用いた研究

ウランは地球の誕生以来存在する天然放射性核種ですが、その反応性から原子力発電所の燃料として加工され用いられています。原子燃料サイクルにおいては、ウラン鉱石は精錬(八酸化三ウラン精鉱)、転換(粉末八酸化三ウランをガス状の六フッ化ウラン)、濃縮(²³⁵U濃度の

濃縮)、再転換・成型加工(六フッ化ウランを化学処理し二酸化ウラン)され、また、再処理の過程ではせん断・溶解(硝酸)後、トリブチルリン酸(TBP)等の有機溶媒を用いてウラン、プルトニウムが分離され、硝酸ウラン溶液の脱硝による酸化ウランが成型加工されます。これらの加工や再処理過程はほとんどが自動化されてはいるものの、一部においては人間が作業をせざるを得ない工程があり、汚染のリスクはゼロとはいえません。また、原子力規制委員会において原子力施設の規制基準が検討されていますが、その中で「設計基準事故を超え、重大事故に至るおそれのある事故」として爆発、火災、臨界が挙げられています。万一、汚染事故が起きた場合には、作業者がウランの吸入や皮膚・創傷汚染による内部被ばくをする可能性がでてきます。

化学物質や金属は(ナノサイズでの曝露を除いては)、溶解した状態、すなわちイオンの形で体内に移行します。可溶性ウランの場合はウラニルイオン(図28)の形で体内に移行し、主に腎臓や骨に蓄積すると考えられています。

核燃料物質として用いられるウランは²³⁸Uや²³⁵Uであり、²³⁹Puや²³⁸Puと比べると比放射能が低く、ウランの急性毒性としては、放射線による毒性ではなく化学毒性である急性腎障害が問題となります。ウランを体内に取り込んだ場合には、晩発的な影響リスクの低減とともに、この急性期の腎障害を低減する目的で、速やかにウランを体外排泄する必要があります。この除染治療に際しては、ウラン摂取量の推定に加えて、臨床的な障害の程度を評価・予測することが重要になります。

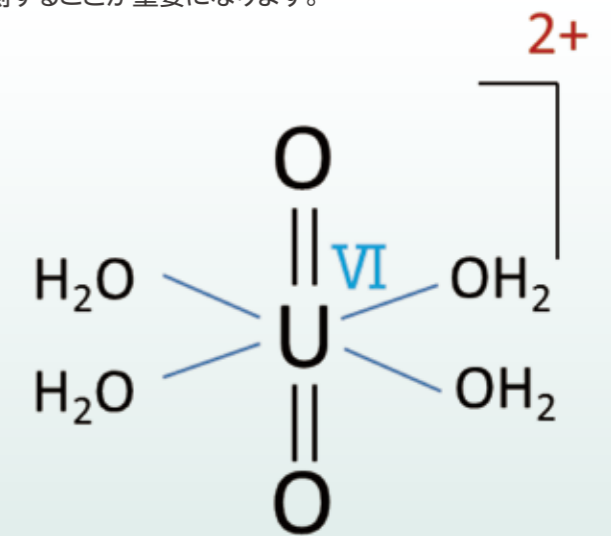


図28:ウラニルイオン

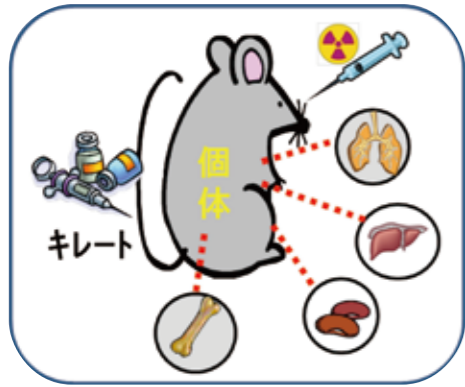


図29:動物実験による検証

私たちは、ウランの創傷汚染を模擬した実験モデルとして、マウス、ラットに急性腎障害を誘発する用量の硝酸ウラン溶液 ($^{235}\text{U}/^{238}\text{U}$ 比:0.19%の劣化ウラン)を筋肉内投与し、標的臓器である腎臓・骨や尿をはじめとする生体試料におけるウラン濃度を調べるとともに、腎障害の病態を臨床生化学・病理組織学的に解析することにより、除染剤による腎障害抑制効果を調べています(図29)。

1.1 マウス・ラット創傷汚染時のウラン体内動態

マウスは20~30gと小型であるので、核燃料管理区域内の限られた飼育スペースで実験を行う上では、多数の動物を一度に扱えること、除染剤の必要量がラットの場合と比べて極少量ですむこと、様々な遺伝子改変マウスが入手できるためメカニズム研究がしやすいことなどの利点があります。一方、体が小さいために、血漿や尿など得られるサンプルの量が少なく、多面的な解析を行うにはラット(体重300g程度)の方が適していること、また、投与したウランの1匹あたりの総量が少ないために、臓器や血液・尿中のウランの動態を解析する上では高感度検出法が必要である、といった課題もあります。詳細は本特集の別稿に述べられていますが、検出に係る課題を解決するために、分析試料の前処理に多検体自動処理が可能なマイクロ装置とICP-MSを用いたHTSシステムを導入・確立し、対応ができるようにしました。

マウスに軽度の腎障害をおこす量(0.6mg/kg)の硝酸ウランを筋肉内投与し、経時的に臓器、血液・尿中のウラン量を調べてみたのが図30です。筋肉内投与後、ウランは速やかに体内に移行し、そして毒性標的臓器である腎臓(主に近位尿細管の上皮細胞内)にもすみやかに沈着することがわかります。このような動態の特徴は、ラットでも同様であることがわかっています¹⁾。そして一端細胞内に取り込まれたウランを排泄することは難しいこともわかっています。つまり硝酸ウランの創傷汚染では、腎臓に沈着する前にウランを体外排泄することがキーとなり、すなわち、いかに早く除染剤を投与するかが重要なポイントとなります。

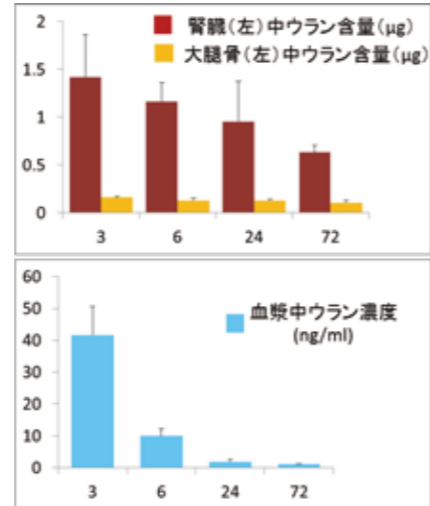


図30:マウスに筋肉内投与した際の、ウランの体内動態(時間経過)

1.2 除染剤の効果研究

燃料加工作業等において、万が一ウランの創傷汚染が発生した場合、事業所内の診療所での除染剤の投与までには30分程度要するといわれています。キレート剤は早いほど効果が期待できますが、このような作業の実態を鑑みて、私たちはウラン投与の30分後というタイミングで候補物質を処置し、腎臓中ウランの沈着抑制作用、尿中ウラン排泄促進効果の解析とともに、ウラン投与3日後に顕在化する腎障害の低減作用を調べています(図31、32)。

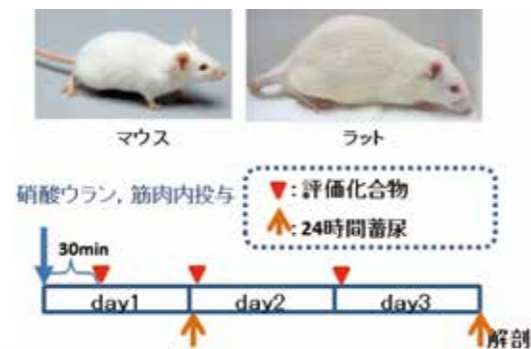


図31:除染効果評価実験の概要
マウスを用いた効果の有無を見るスクリーニング実験では腎臓と尿のウラン濃度と病理解析を主軸にしています。



図32:マウス実験作業風景
防護衣を着用し、投与等の処置はフード内で行います。

治療物質の探索においては、大きく3つの攻め方を行っています。i)新規合成化学物質、ii)既存医薬品の適応外使用、iii)新たな治療標的の探索、です。新規合成化学物質については、海外研究機関から提供されたものをいくつか評価しましたが、残念ながら明らかな効果を示す物質の発見には至っていません。ここでは上記、ii、iii)についての研究の現状を紹介します。

1.2.1 既存医薬品の適応外使用

ビスフォスフォネート(以下、BP。図33)は、骨粗鬆や悪性腫瘍による高カルシウム血症の治療薬ですが、第1世代BP製剤であるエチドロネートがウランの除染効果を示すことが実験的にわかっています。米国のNational Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP)はそのNCRP REPORT No.161(2008年)に「放射性核種に汚染した人の取り扱い(Management of persons contaminated with radionuclides)」の中で、放射性核種の除染方法を取り上げていますが、そこでは、エチドロネートがウラン高レベル曝露における除染剤選択における検討候補薬剤として記載されています。

BP誘導体は、図33に示す通り化学構造としてリン酸基を有しています。ウラニル化合物がリン酸基、カルボキシル基及び水酸基と親和性が高いという性質に基づき、BP誘導体とウラニルイオンがキレート結合し、そして腎臓を介して尿中に排泄されと考えられています。私たちは、現在医療機関で広く用いられている第3世代BP製剤2種類について除染効果を示すかどうかを先に述べたマウスの実験系を用いて調べました。その結果、これら薬剤がエチドロネートと同様な体内ウランの除染作用を有し、さらに尿生化学的ならびに病理組織学的にも急性腎障害を軽減させることが示されました(図34)。第3世代BPは多くの医療機関で臨床使用されているため、適応外使用の候補となりうると考えられます。

一般化した構造式

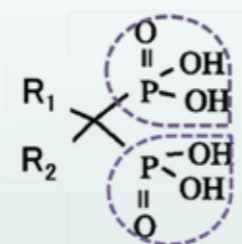


図33:BP誘導体の化学構造
点線で囲んだ側鎖がリン酸基

エチドロネート(E)

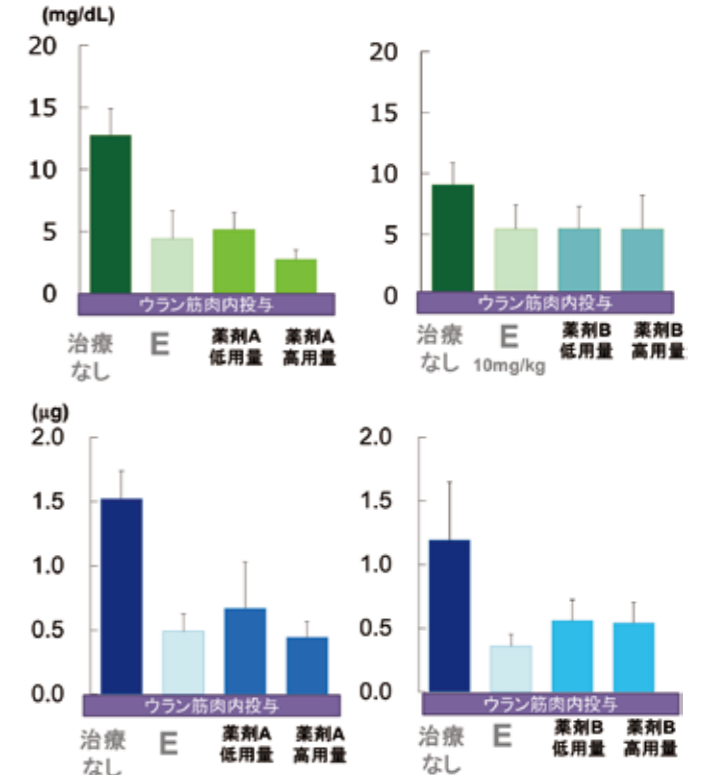
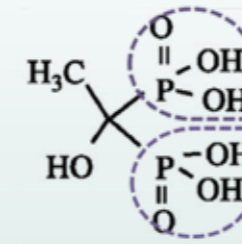


図34:第3世代BP(薬剤A、B)の尿中タンパク質-腎障害の指標-(上図)ならびに腎臓中ウラン濃度(下図)の抑制効果。
E:陽性対照薬のエチドロネート。

もう一つの適応外使用の候補として、尿アルカリ化剤について検討を行っています。前出のNCRP REPORT No.161をはじめ国内外の除染剤の使用に関するガイドライン等では、ウランの除染剤として炭酸水素ナトリウム(重曹)をあげています。しかし一方で、実験治療の分野では長らく、「動物実験ではその除染効果があることは支持されない」とされてきました²⁾。ラットを用いた過去の検討では、ヒトでの臨床投与量を体重換算した用量(およそ100mg/kg)を用いています。私たちも追試を行い、この程度の投与量では効果がないことを確認しています。

ところで、炭酸水素ナトリウムによるウラン除染治療にあたっては、「尿がpH8~9に達するまで重曹2錠を4時間毎に経口投与する。」という付記事項があります。私たちは、ラットの尿を経時的に採取し、尿pHをしらべたところ、ヒト臨床投与量から換算した用量程度だとラットの尿アルカリ化はおこなわないことを確認しました。そこで日中の尿pHが8程度となる炭酸水素ナトリウム用量をしらべ、それを試したところ、炭酸水素ナトリウムには顕著なウラン腎沈着抑制作用とともにそれに基づくと考えられる急性腎障害抑制効果があることがわかりました。現在、これらのデータを取りまとめているとともに、同様の尿アルカリ化を効能とする医薬品でも同様の効果があるかどうかについて検討を加えているところです。

1.2.2 新規治療標的の探索

ウランは腎臓の近位尿細管上皮細胞に沈着することで、上皮細胞が障害を受け、壊死を起こす(図35)ことで腎障害がおこると考えられています。金属や化学物質は細胞に取り込まれる際には、チャンネルやトランスポーターを介して行われると一般的に理解されています。しかしながら、ウランが尿細管上皮細胞にどのようなチャンネルあるいはトランスポーターを介して取込まれるのか、という機構についてはほとんどわかっていません。取り込み機構が明らかとなれば、例えばウランの標的細胞への沈着阻害というアプローチによる予防・治療法が考えられます。

過去のウランに関する文献を網羅的に調査したところ、ウランと塩化第二水銀をラットに同時投与するとウランと水銀の腎沈着量がいずれも減少するという奇妙な知見がありました。塩化第二水銀は、腎臓の尿細管を毒性標的とする無機水銀の一種ですが、腎臓取込みには有機アニオントランスポーターの一種であるOAT1が関与することが近年の研究でわかっています(図36)。私たちは、ウランについても同じ取込み機構が使われている可能性を考え、そこでまず手始めに、OAT1を阻害することがよく知られている痛風治療剤の一種であるプロベネシド(図37)が、ウラン腎障害を修飾するか否かについてマウスを用いて調べてみました。

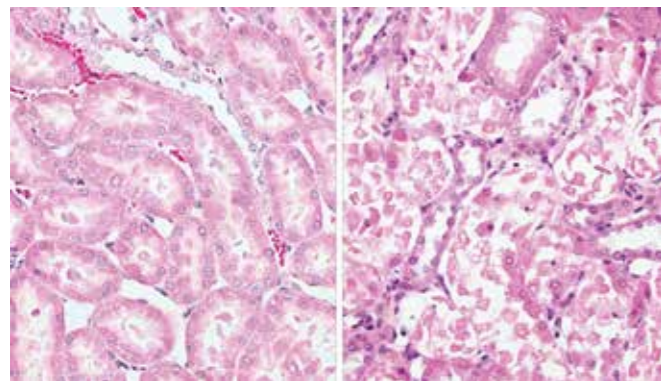


図35:正常な腎臓尿細管(左)とウランによる尿細管障害(右)の顕微鏡写真
障害を受けた細胞では、青く染まる核を失い、剥離・脱落を起こしています。

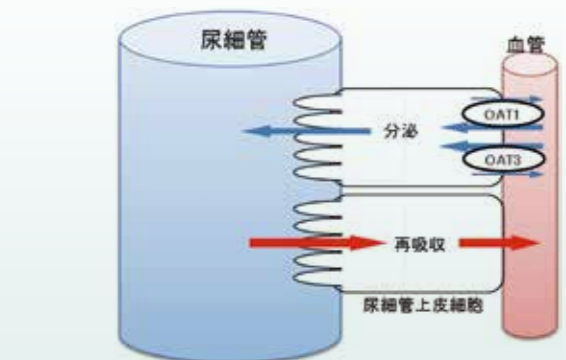


図36:尿細管上皮細胞におけるトランスポーターの概念図
血液からOATを介して尿細管上皮細胞にとりこまれ、尿中へ分泌(排泄)されるという経路があります。

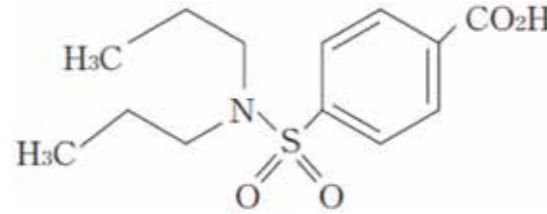


図37:プロベネシドの構造式

その結果、プロベネシドはウランの腎臓への沈着を有意に抑制するとともに、腎障害が軽減されるという結果が得られました。今後、トランスポーターの阻害によるものか否かなどの機構についてより詳しく調べていきたいと考えています。

1.3 腎毒性バイオマーカー

ウラン体内汚染時の治療を考える上で、ウラン誘発腎毒性をより鋭敏に検出できる指標があれば曝露評価に先んじて、治療方針の決定を行うことができます。近年、特に医薬品開発分野では、従来の腎毒性マーカーである血中尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cre)よりもより鋭敏な指標(バイオマーカー)が検討されており、7つの尿中バイオマーカー(Kim-1、アルブミン、 β_2 -ミクログロブリン、クラスτεリン、TTF3、シスタチンC、総蛋白)が医薬品の承認審査を行うアメリカの食品医薬品局(FDA)、欧州医薬品庁(EMA)、日本の医薬品医療機器総合機構(PMDA)においてその適格性が確認されています。私たちは、それら有用性が報告されている各種腎毒性関連マーカーについてウラン内部被ばくにおける有用性について検討を行いました。

その結果、高用量のウランではウラン投与1日後に腎臓を顕微鏡で観察すると、尿細管という尿の元の原尿から体に必要なものを再吸収したり、不要なものを尿に分泌したりする管状の組織の上皮細胞(尿細管上皮細胞)が壊死を起こしているのが認められます。この時期の尿検査では、正常では尿細管で再吸収され尿中にほとんど出ないアルブミンと β_2 -ミクログロブリンが、尿中に有意に増加することから、腎障害が検出されます。そして、ウラン投与3日後では尿中のアルブミンとともに尿中のKim-1も有意に増加しましたが、非常に強い障害を誘発するウランの投与量では増加量がそれほど小さくなることもわかりました。これらのマーカーの変化は、血清BUNやCreが増加する用量よりもかなり低い用量から腎障害を検出できることなど、鋭敏な指標であることが確認できました。尿中アルブミンや β_2 -ミクログロブリンは尿細管障害を反映した蛋白再吸収不全を意味すると考えられ、ウラン誘発腎障害のような急性尿細管障害の病態では重篤度に応じて尿中排泄量が増加します。一方、Kim-1は障害に反

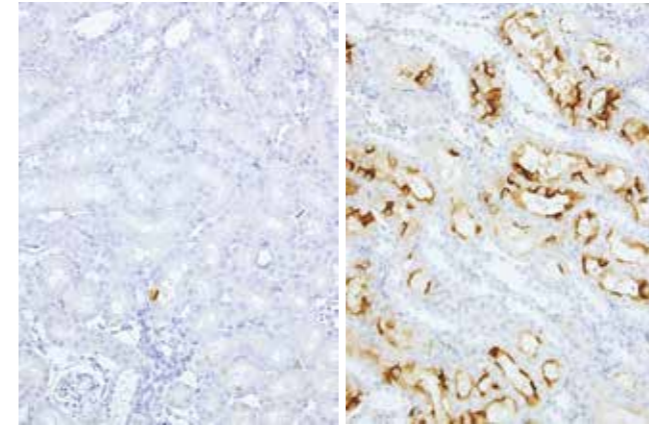


図38:正常(左)とウラン処置(右)腎臓におけるKim-1の発現
障害によりKim-1(茶色に発色)が尿細管の管腔側に発現しているのがわかる。これらが尿中に排泄されてゆく。

応して尿細管上皮細胞で誘導・産生されたもの(図38)が尿中に排泄されるものであり、つまり産生するものとなる細胞が壊死・脱落してしまうと尿中排泄量は減ると考えられます。このように、それぞれのマーカーの特性を理解した上で評価することにより、複数のマーカーの変動パターンを調べることで、障害の程度をより詳しく考察できるものと考えられます。

この他にも、新たな腎毒性マーカーが見いだされてきているとともに、近年では、腎障害の早期検出のためのバイオマーカーとして尿中蛋白だけでなく、尿をはじめとする生体試料中のRNA等の応用に関する検討も進められています。このような研究動向もフォローしつつ、それらの応用についても視野に入れて取り組んでいきたいと考えています。

2. 複数核種による汚染と除染への取り組み

東京電力福島第一原子力発電所事故においては、多数の住民、緊急作業員および東電作業員等が、放射性ヨウ素や放射性セシウムによる内部被ばくをしました。この未曾有の災害の中で、幸いにしてこれまでのところ、治療が必要なアクチノイド内部被ばくは発生していません。しかし、今回のような原子力発電所事故では、燃料加工工場における単一核種の被ばく事故とは異なり、ヨウ素やセシウムあるいはストロンチウムやアクチノイドといった複数の放射性核種による複合汚染というシナリオを想定しなければいけないことを改めて強く認識させられました。複合汚染における各核種の体内動態が単一汚染におけるそれと同じなのかどうか。また、除染剤の処方も単一汚染におけるそれで副作用なく効果を発揮するのかどうか、ということを実験的に確認する必要があると考えています。

そこでまず手始めに、社会的な要請も大きい放射性セシウムと、アクチノイドを同時期に摂取した場合のそれぞれ

の動態や、除染治療剤の適正な処置について調べることを目的に、 ^{137}Cs の体内動態を評価する計測手法を確立し、そしてプルシアンブルー等による除染効果をマウス、ラットを用いて検討しました。

図39に私たちが構築したマウス、ラット用のホールボディカウンターを示します。NaIシンチレーションカウンターを対向に設置し、測定対象物を両側から挟み込む形で測定を行います。遮蔽ボックスを含めるともともとは ^{239}Pu や ^{241}Am の体外計測用に用いられていたものであり、検出器の交換などにより複合核種の汚染実験にも応用が可能です。なお、糞や尿は通常のGe半導体検出装置で測定を行っています。

図40に、ラットに ^{137}Cs を経口投与し、その2分後にプルシアンブルー(以下、PB)あるいはその類似化合物を投与し、4日後まで体外計測した結果を示します。PBは著効を示すことがわかります。また、類似化合物もPB程ではないですが、明らかな効果があることが確認できます。さらに、セシウムの生物学的半減期は生物種の体表面積に相関し、マウスで1.2日、ラットで6.5日であるという過去の報告と概ね合致し、マウスでは2~3日、ラットでは4~5日であることを確認しています。このシステムでは1000Bq程度の ^{137}Cs を内部被ばくした動物を1、2分で感度よく計測ができるため、限られた時間の中で複数の動物を処理する上でとても有効です。今後この評価システムを用いて、アクチノイド等との複合曝露について種々の検討を進めていければと考えています。

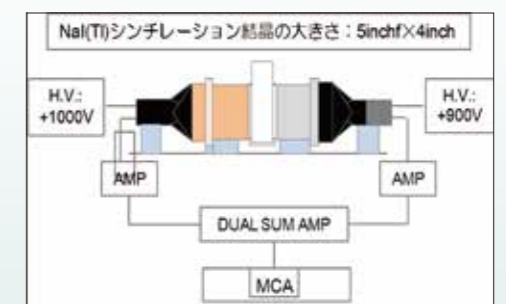


図39:小動物用ホールボディカウンター
装置全景(上図)と検出器構成(下図)
ラットはプラスチックホルダーに入れて測定。
MCA: Multi channel analyzer

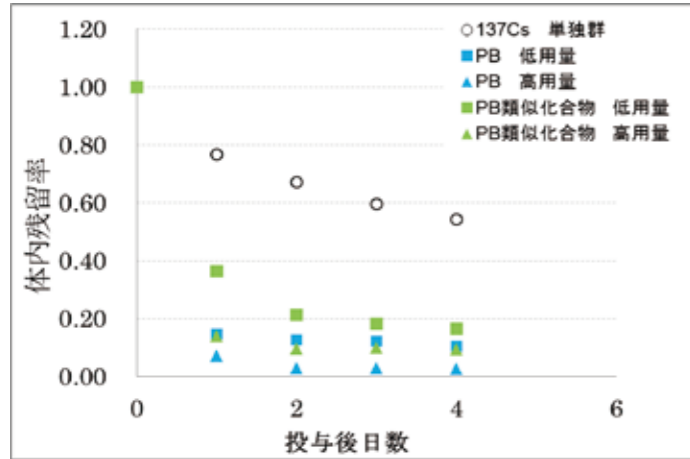


図40:ラットにおける¹³⁷Cs経口投与後の体内残留率の推移
¹³⁷Cs投与直後を1として表示。



図41:グローブボックス型飼育フード
動物の飼育等の処置はグローブ越しで行います。

3. 今後に向けて

今回は主にウランを中心とした汚染の評価や除染治療の基礎研究を紹介しました。中期計画3年目以降では、プルトニウムを用いた実験が本格化することになりますが、これまでに²³⁹Puを扱った動物実験を行うための環境整備と取扱作業訓練、そして小規模実験に着手しています。²³⁹Puを扱う際には基本的にグローブボックス(図41)内で行う必要があり、グローブ作業の習熟や実験準備がカギとなります。このような技能を身につけるために、グローブ作業の練習や実際の実験作業を通じたOn the job training(OJT)による人材育成についても取り組んでいくところです。

現在、福島第一原子力発電所の復旧、廃炉に向けた作業が進められています。作業にあたっている方は年齢や体質(持病の有無など)は様々です。また、タイベックスーツを着用しての長時間の作業では脱水に陥る可能性があるなど、実際の現場では内部摂取核種の体内動態等に対して様々な影響要因が潜んでいます。昨年の低線量放射線影響研究に関する検討会の報告書(「低線量・低線量率放射線影響研究分野における研究推進方策」(平成24年7月31日))においても、核燃料物質による創傷汚染、内部被ばくが想定されることから、アクチニドをはじめストロンチウム等による内部被ばくの迅速かつ、より正確な線量評価法の開発が期待されています。これは同時に、その様な汚染事故が起きた場合の除染治療についても同じことが求められていると私たちは認識しています。今後も、動物実験を用いた検討で、被ばく医療の臨床治療のニーズに応じることができる知見の集積を目指していきます。

参考文献

- 1) Fukuda S, Iida H, Ikeda M, Yan X, Xie Y. Toxicity of uranium and the removal effects of CBMIDA and EHBP in simulated wounds of rats. Health Phys, 89: 81-88. 2005.
- 2) Henge-Napoli MH, Archimbaud M, Ansoborlo E, Metivier H, Gourmelon P. Efficacy of 3,4,3-LIHOPO for reducing the retention of uranium in rat after acute administration. Int J Radiat Biol, 68: 389-393. 1995.
- 3) 山田久陽. 腎毒性の評価法. 日薬理誌 133:154-157.2009.

5. 内部被ばくの治療

REMAT 医療室 富永 隆子

はじめに

最近の放射線事故による内部被ばくとしては、2013年5月24日の(独)日本原子力研究開発機構(JAEA)大強度陽子加速器施設J-PARCハドロン実験施設で発生した放射性同位体の漏洩事故¹⁾で作業員が内部被ばくしたことは記憶に新しい。さらに国内の内部被ばくの事故をみると2011年2月8日に三菱原子燃料株式会社転換工場管理区域内におけるウラン飛散事故²⁾による作業員の内部被ばくや、2000年の硝子会社で8名が天然ウランを吸入する事故³⁾が発生しています。幸いにもいずれの事故もキレート剤等による治療は必要となりませんでした。緊急被ばく医療として、このような内部被ばくの事故に備えることも重要な放医研の役割です。

内部被ばくの治療

内部被ばくでは、被ばくによる急性障害が発生することはありません。そのため、内部被ばくの治療の目的は、放射性物質の吸収の抑制あるいは排泄の促進による被ばく線量の低減と発がんなどの確率的影響の低減となります。その治療法は、重金属中毒の治療に準じたキレート剤、阻害剤、利尿剤等の投与です。これらの薬剤は国内での製造販売が承認されており、放医研でも備蓄している薬剤です(表1)。しかしながら、これらの薬剤を放射性物質による体内被ばくの治療に用いることは、“off-label”の使用(適応外使用)となり、この問題は日本に限らず世界各国での課題となっています。

なお、治療の適応の判断は明確な指標がないため、推定摂取量、治療の副作用、患者の年齢、全身状態、放射性物質の摂取からの経過時間などを考慮して治療の是非が決定されますが、この治療の決定において最も重要なのは、被ばく線量と健康影響の度合いとなります。国際放射線防護委員会(International Commission on Radiological Protection; ICRP)では、臓器の吸収線量が100mGyを超えないことが目安とされており、米国疾病管理予防センターと米国エネルギー省(Centers for

表1:放医研で備蓄している治療薬

品名	一般名	対象核種等
ラジオガルダーゼ	プルシアンブルー	フェロシアン化第二鉄 体内からCs-137を体外に排泄させる
アルロイドG	アルギン酸ナトリウム	ラジウムの消化管吸収を抑制する
ヨウ化カリウム丸	ヨウ化カリウム	放射性ヨウ素が甲状腺に蓄積するのを抑える。また、放射性ヨウ素の内部被ばくの治療剤
バル筋注100mg	ジメルカプロール	体内に取り込んだ鉛、水銀、ポロニウム、金などの重金属を排出させる
メタルカプターゼ	ベニシラミン	体内に取り込んだコバルト、銅、金、鉛などの重金属を排出させる
デスフェラル	メシル酸デフェロキサミン	体内に取り込んだ鉄を排出させる
ジトリペンタートカル静注1000mg	CaDTPA	ウランやプルトニウムなどの超ウラン元素を体外に排出させる
アエントリペンタート静注1055mg	ZnDTPA	

Disease Control and Prevention; CDC、Department of Energy; DOE) から発表されている”Guidebook for the Treatment of Accidental Internal Radionuclide Contamination of Workers”では、預託実効線量20 - 200 mSvでの治療開始を推奨しています。また、米国放射線防護審議会(National Council of Radiation Protection and Measurements; NCRP)のNCRP Report No.161では、治療の判断の基準として、Clinical Decision Guides (CDG)という新しいアプローチを提唱しています⁴⁾。このCDGは、それぞれの核種毎に米国エネルギー省、ICRP、NCRPなどによる緊急時の被ばく線量限度の指標をもとにした確率的影響の低減すべきレベルと骨髄と肺の荷重吸収線量による確定的影響の回避すべきレベルによって求められています。

プルシアンブルーとジエチレントリアミン5酢酸 (diethylene-triamine-pentaacetic acid, DTPA) の製造販売承認

プルシアンブルーは放射性セシウムの内部被ばくに対し使用される薬剤であり、DTPAはウランやプルトニウムなどの超ウラン元素の内部被ばくに対して使用されるキレート剤です。プルシアンブルーは2010年に、DTPAは2011年に国内で医薬品として製造販売が承認されています。プルシアンブルーは、タリウム中毒の解毒剤として使用されてきた歴史があり、日本国内でもタリウム中毒の治療に使用されたことがあります。2013年2月に放射性セシウムの体内除去剤としての使用以外にタリウムの解毒剤としての使用が追加で認可されました。これらの薬剤は、製造販売が承認されてから日が浅く、タリウム中毒の症例数は少なく、放射性セシウムの内部被ばくの使用例は限られており、特にDTPAは超ウラン元素に限定されて認可されているため、一般の医療機関ではほとんど常備されておらず、原子力施設や被ばく医療施設、地方自治体でも備蓄はほとんどなされていないのが現状です。

おわりに

内部被ばくの治療は、明確な指標がなく、薬剤を投与する場合も“off-label”での使用となるが多いため、核種毎に治療法を確立することと、新たな体内除染剤の開発は、緊急被ばく医療の臨床、研究分野の課題です。また、プルシアンブルーとDTPAは、その使用がかなり限られているため、日本国内で常備しているのは放医研の他、少数の原子力施設の関係機関のみです。大規模な原子力災害や放射線テロの発生を懸念すると、このような緊急被ばく医療にのみ使用するような特殊な薬剤については、国家備蓄などの対応を検討する必要があります。

参考文献

- 1) 日本原子力研究開発機構: 大強度陽子加速器施設J-PARC/ハドロン実験室における放射性物質の漏えいについて(第二報). 原高機構(J)第023号(2013) Available at: <http://www.nsr.go.jp/activity/bousai/trouble/data/20130618-2.pdf>. Accessed July 12, 2013.
- 2) 三菱原子燃料株式会社: 転換工場管理区域内におけるウラン飛散について. MSR-11-020(2011) Available at http://www.nsr.go.jp/archive/nisa/genshiryoku/files/110506_MNF.pdf. Accessed July 12, 2013.
- 3) 原子力安全委員会: 放射性物質及び放射線の関係する事故・トラブルについて. 原子力安全委員会 放射線障害防止基本専門部会 2002.
- 4) National Council on Radiation Protection and Measurements: Management of persons contaminated with radionuclides: Handbook, NCRP Report No. 161. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, Maryland (2008)

連載 橋渡しと連携のための疫学



放射線医学総合研究所
研究倫理企画支援室 小橋 元

【その2】包括的同意によるデータバンキングについて

はじめに

今回は、疫学研究にはさまざまな段階があることと、橋渡し研究の重要性について述べました。基礎医学的な新規発見や技術は、人に適用されることが一つの大きなゴールですが、そこに至るまでには、人を対象とした疫学研究の積み重ねによって、安全性や有効性のエビデンスを確立していく必要があります。一連の研究は、必ずしも全てを、一人の研究者や一つの研究グループが行う必要はありません。むしろ、複数の技術の組合せや、異分野間の共同こそが重要です¹⁾。たとえていえば、駅伝競争で最大パフォーマンスを出すためには、さまざまな能力、個性のあるランナーの絶妙な組合せと上手なたすきリレーが求められるといった感じでしょうか。

近年は、ITの発達とともに、様々な領域で巨大な容量のデータ(ビッグデータ)が生まれています。予防医学、疫学研究においても、ビッグデータを活用していくことは、今後の大きな課題です。

今回は、新しい時代の疫学に関する話題として、ビッグデータの集積と活用のための包括的同意とデータバンキングについてのお話です。

1. 包括的同意によるデータバンキングとは

病院における診療では、医療記録、検査・画像データを含む診療情報、血液、尿、生検検体などの生体試料が発生します。これらの個人情報・試料を研究に利用する場合には、原則的には情報の持ち主である患者さんに、研究内容等の必要な説明を行い、協力、すなわちデータ提供の同意をいただく必要があります。しかしながら、将来に行われる研究に関しては、同意をいただく時点では、その詳細が分からないために十分な説明が不可能です。一方、将来研究計画が固まった時点では、患者さんはすでに治療を終了しているために、再び同意を取得することが困難な場合がしばしばあります。そのような場合の多くは、①研究倫理審査委員会(IRB)の承認を経て、②研究内容の公開を行い、③同意撤回の自由を保障することを条件に、研究遂行が

許されることになります。もしも情報の収集時点で、それが将来の研究に利用されることが分かっているならば、「研究内容は特定しないが、将来計画されるさまざまな研究に対して、①②③の条件のもとに、この情報を使用するが、それでよろしいか」との説明で、同意を得ておくという方法があります。これを包括的同意といいます。この場合、データや検体の保存期間は特定されず、永続的に保存(バンキング)されます。包括的同意によるバンキングにおいては、遺伝子解析研究用の採血を追加で行ったり、手術、生検、剖検で生じた検体から遺伝子解析を行うことが多く(生体試料のバンクということでバイオバンクと呼ばれます)、そのような場合は、研究倫理指針上、説明と同意や情報管理等に関する特段の配慮が要求されます。

2. なぜ今、包括的同意が必要なのか ～研究倫理の側面から

臨床・疫学研究の倫理指針は、診療・保健事業の一環もしくは法令に基づく場合には適用されません。すなわち、IRBでの審査は不要ということになります。しかし、中には判断が難しいケースもあります²⁾。従来は、医療情報を集計・解析するためには、紙カルテやX線写真を探してきて入力するという骨が折れる作業が必要でしたが、近年は、医療情報システムの進歩により、電子カルテ端末や画像データベース等から容易に解析用のデータベース作成が可能です。そのため、最初は診療・保健事業の一部としてのデータ収集で始まったものが、数年後にはそれをベースに複数の研究が遂行されるということも珍しいことではありません。ですから、大学や研究センターの病院など、将来ほぼ間違いなく研究に利用されることが分かっている場所では、「将来の研究利用を前提に前向きに診療データを集めています」ということをあらかじめ患者さんに説明して、包括的同意を取得しておくことは、もはや時代の要請といえるでしょう。このような背景もあって、2011年には国立がん研究センター、2012年には国立循環器病研究センターと国立国際医療研究センターで、それぞれ包括的同意による

バンキングが始まっています³⁻⁵⁾。さらに、これらを含めた6つの国立高度専門医療研究センター(ナショナルセンター)において、共通プラットフォームによる連邦型の「ナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク」の構築が進んでいます⁶⁾。

3. 放医研での取り組み

放医研では、2011年に研究倫理企画支援室が、国立がん研究センターと国立循環器病研究センターより情報収集を行うと同時に、重粒子医学センター病院内にワーキンググループを作り、包括的同意・検体収集・管理(データおよび血液検体のバンキング)システムの概要と具体的検討課題の提示・検討を行い、所内の協力メンバーの確保と病院スタッフの理解を得てきました。2012年には、その結果を受けて、包括的同意体制整備準備室が発足しました。ここでは、放医研メディカルデータバンク(MDB)(仮称)の設立に向けて、説明・同意文書案の作成、説明と同意に関わるスタッフ(病院で診断書作成等の事務作業を補助するスタッフである医療クラークを予定)の研修を行いました。現在考え荒れているMDBの流れを図1に示します。

残された課題は、①MDBのデータ・検体利用規程と手順書の策定、利用委員会の整備、②説明マニュアルの作成・整備、③血液検体の小分け・保存、データ管理検体利用委員会

業務等を行う専任スタッフと作業場所の確保、④責任と権限が明確な体制づくり等です。重粒子医学センター病院を受診する患者さんの中には重症の方も含まれ、治療が決定した時点ですぐに冷静に説明を理解できる方ばかりではない可能性があります。包括的同意によるデータバンキングに関して、がん治療や臨床研究などと混同せずに理解してもらっているかどうかについては、この事業が始まった後も継続して慎重に評価していく必要があるでしょう。遺伝子解析用の採血についての説明も必要で、様々な患者さんがいることを考えると、いくら研修を充実させても医療クラークだけに全てを任せることには不安があり、詳細な説明や、万が一のトラブル対応のためのMDBの推進に責任を持った専任スタッフ・部門が必要となります。また、検体の小分け・保存、データ管理または集計解析、検体利用委員会事務局などの業務も、MDBの推進には欠かせません。

4. 放医研メディカルデータバンクで何ができるか

放医研MDBが実現すれば、様々な研究が可能になります。以下にその一部を示します。

①重粒子線治療の予後に関する要因の総合的解析: 同じがん種、進行度の患者さんたちに同じプロトコルで治療しても、再発や転移を起こす方とそうでない方がいま

す。MDBでは治療情報に加えて、患者さんのがんの画像データ、血液(遺伝子)、生活習慣等の情報(看護師の問診票を構造化して作りこむことで可能になります)等を利用することにより、一つ一つの要因の予後との関連はもちろん、複数の要因の交互作用解析までが可能になります。そして最終的には、個別化(テーラーメイド)治療のための貴重なデータが得られます。

②発症に関連する要因の探索と解明: 地域・職域コホートと組み合わせると症例・対照研究が可能です。MDBとコホート集団とであらかじめ血液試料や生活習慣データ等の項目を合わせておけば、交絡要因の調整も容易です。また、放医研には、稀少ながんが全国から集まり、一定の症例数が得られますので、他の施設では実施困難な研究にも非常に有利です。

③共同研究による治療法の効果比較・QOL比較: 同様のバンキングを行っている国内外の施設との共同研究により、治療法の効果やQOL比較が可能になります。必要な交絡要因を集めて、たとえば傾向スコア解析のような適切な方法を用いることで、科学的根拠としても信頼性の高い結果を得ることが可能です。

④遺伝子マーカーと機能画像の相互関連解析: 従来、それぞれが単独の研究において解析されていた複数の要因を、同一の患者集団において相互関連をみるのが可能になります。さまざまな領域の研究者がコラボレーションすることで、病態解明への大きな手掛かりを得ることができそうです。

⑤その他: 2次がんの前方視的観察研究においても、従来の放射線治療・線量データに、遺伝子や生活習慣を加えることができるため、より詳細な発症要因解析が可能になります。また、重粒子線照射野周辺のデータ、画像、生体試料を組み合わせることで、従来より一歩進んだ緊急被ばく医療研究も可能になります。

5. おわりに

包括的同意によるデータバンキングは、研究倫理の側面から必要なだけでなく、橋渡し研究、研究所内・所外の連携、新たな研究シーズ創出のために、非常に重要なシステムであるといえます(図2)。上述のアイデアは、MDBの大きな可能性のうちの一部にすぎません。これから皆様のアイデアと熱意を結集して、未来の「橋渡しと連携」を生み出す基盤を一緒に作っていきたいと思います。

参考文献

- 1) 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
- 2) 医療そのものと研究の切り分け. いざ、研究倫理審査委員会へ. 尾藤誠司著. 健康医療評価研究機構, pp.34-38, 2008
- 3) 医療イノベーション推進を目指した国立がん研究センター等バイオバンクの設立と運用. 国立がん研究センターホームページ [平成25年7月20日検索]、インターネット<URL: http://www.ncc.go.jp/jp/research_promotion/research/01_kanai.html>
- 4) バイオバンク それは、未来の医療のために. 国立循環器病研究センターホームページ [平成25年7月20日検索]、インターネット<URL: http://www.ncvc.go.jp/biobank/>
- 5) みんなでつくる未来の医療. バイオバンク. 国立国際医療研究センターホームページ [平成25年7月20日検索]、インターネット<URL: http://www.ncgm-icc.jp/dtd/biobank/index.htm>
- 6) ナショナルセンター バイオバンク ネットワーク プロジェクト. ナショナルセンター バイオバンク ネットワーク プロジェクトホームページ [平成25年7月20日検索]、インターネット<URL: http://www.ncbiobank.org/outline.html>

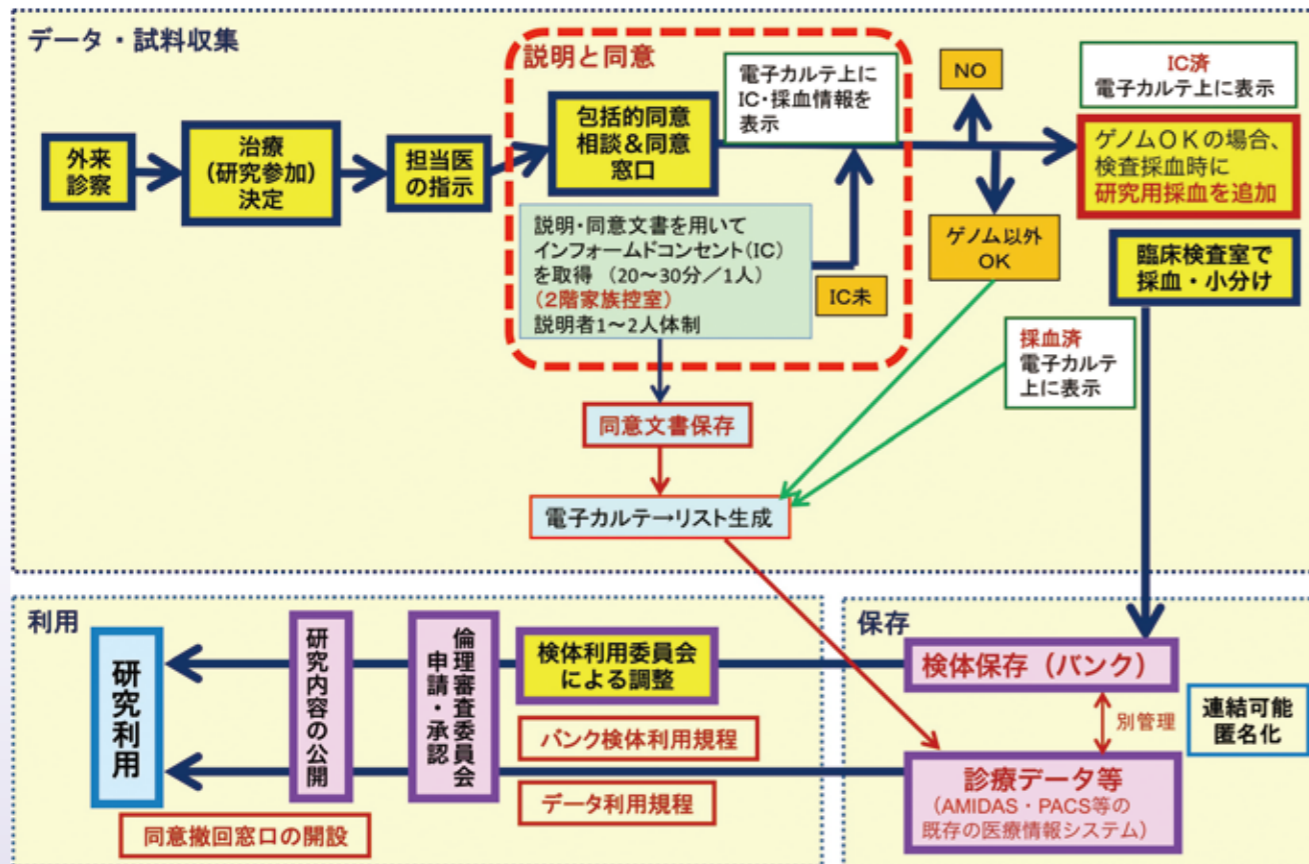


図1:放医研 メディカルデータバンクの流れ(2013年7月現在の案)

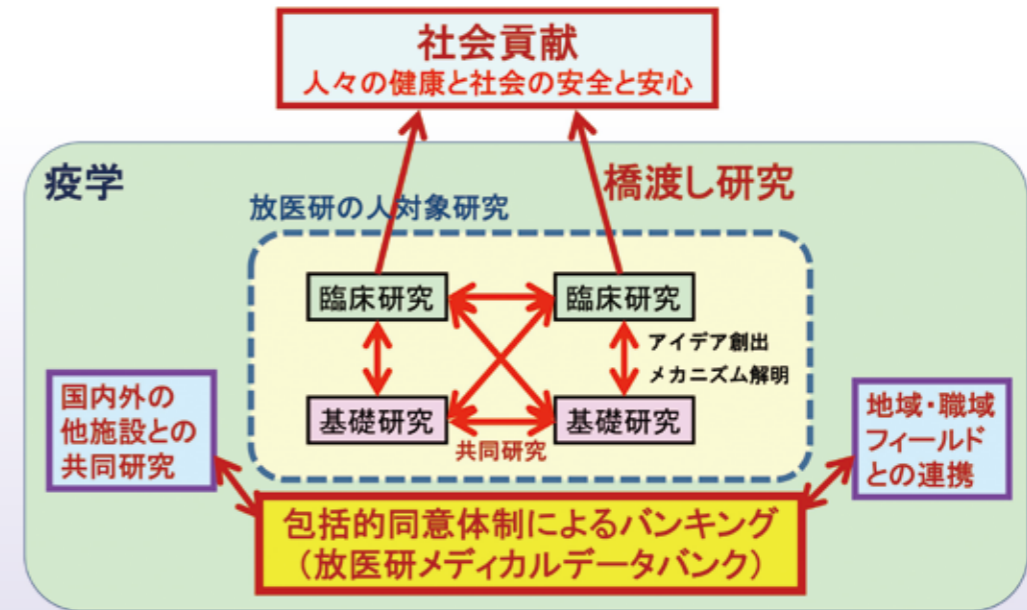


図2:包括的同意体制によるバンキングと疫学、橋渡し研究

UNSCEAR 報告書の日本語版を有償頒布しております。

～日本の放射線影響研究と防護研究の促進のために～

独立行政法人放射線医学総合研究所(理事長:米倉義晴、以下、放医研)は、原子放射線の影響に関する国連科学委員会(以下、UNSCEAR)の2008年報告書第2巻及び2010年報告書の日本語版を7月5日から有償頒布しています。

UNSCEARは、放射線の影響に関する情報収集などを目的として国連に設置されている委員会で、その報告書は、放射線防護の国際的な基準の制定に重要な科学的知見を提供しています。

今回は、前回2012年3月に有償頒布を開始した2006年報告書、および2008年報告書第1巻の日本語版に続き、UNSCEAR2008年報告書 第2巻および2010年報告書の日本語版を作成いたしました。放医研はこれまで刊行された主な報告書の日本語版に関しては、放射線医学総合研究所(放医研)の監訳として出版社に委託・発行してきましたが、UNSCEAR等国际機関の取り組みへの寄与、及びわが国の放射線影響研究や放射線防護研究の促進に役立てるために、前回と同様に国連と正式な契約を締結し、日本語版を発行することになりました。有償頒布は以下のアドレスからお申し込み下さい。

<https://www.nirs.go.jp/unscear/index.html>

【書籍概要】

書名	放射線の線源と影響 原子放射線の影響に関する国連科学委員会 UNSCEAR2008年報告書[日本語版] 第2巻
体裁	A4版(第2巻 313ページ)
価格	2,625円(税込送料別)
監訳・発行	独立行政法人放射線医学総合研究所
内容	原子放射線の影響に関する国連科学委員会による総会への報告書/附属書C「事故時における放射線被ばく」/附属書D「チェルノブイリ事故からの放射線による健康影響」/附属書E「ヒト以外の生物相への電離放射線の影響」 ※2008年報告書第1巻は昨年より既に有償頒布しております。

書名	原子放射線の影響に関する国連科学委員会 UNSCEAR2010年報告書[日本語版]
体裁	A4版(17ページ)
価格	525円(税込送料別)
監訳・発行	独立行政法人放射線医学総合研究所
内容	原子放射線の影響に関する国連科学委員会第57回会合での討議 科学的報告書:低線量放射線の健康影響の要約/A「放射線誘発がん」/B「放射線被ばくの遺伝性影響」/C「放射線関連の非がん疾患」

【今回の出版物のポイント】

- ・2008年報告書第2巻は、放射線事故の影響、チェルノブイリ事故の健康影響、ヒト以外の生物への影響の課題を取り扱っているため、今回の東電福島原発事故の影響を予測する上に重要な内容です。
- ・2010年報告書についても、現在原発事故で問題となっている低線量放射線の被ばくの影響の概要をまとめています。

本件の書籍の有償頒布に関するお問い合わせ先:

独立行政法人 放射線医学総合研究所

(担当部署名)研究基盤センター 情報基盤部科学情報課

電話 043-206-3485 Fax.043-290-1112 E-mail:kagakujuhoka@nirs.go.jp

放射線科学 Radiological Sciences 第56巻 第03号

編集委員会

委員長……明石 真言

委員……大町 康 加藤 悠子 兼松 伸幸 小久保 年章 下川 卓志

数藤 由美子 田中 薫 野里 真澄 府馬 正一 山内 正剛

事務局……坂内 忠明

2013年10月15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 千葉市稲毛区穴川4-9-1 電話 043(206)3026 Fax.043(206)4062

本冊子はグリーン購入法に基づく基本方針の判断の基準を満たす紙を使用しています。

This brochure uses paper that meets the policy standards based on the Green Purchasing Law.



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