

2012.03

Vol.55

第55巻 第01号

放射線科学

Radiological Sciences

特集

- 研究基盤技術の動向と未来
— 遺伝子・細胞から宇宙まで —
- 次世代重粒子線
がん治療システムの現状と将来
— 新治療研究棟における
3次元スキャンニング照射臨床試験の開始 —

「放射線科学」 刷新にあたって

放射線医学総合研究所 研究担当理事 明石 真言

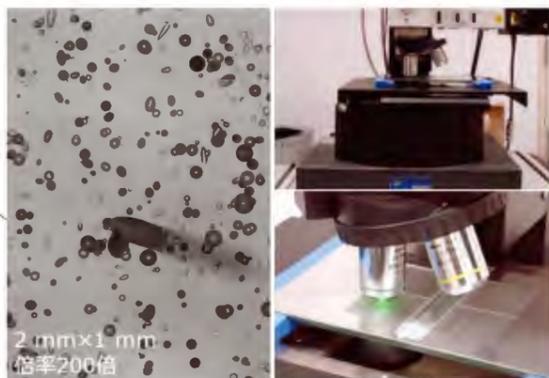
04

特集1

研究基盤技術の 動向と将来

— 遺伝子・細胞から宇宙まで —

研究基盤センター 研究基盤技術部
白川 芳幸・内堀 幸夫・北村 尚・小平 聡・小林 進悟・
安田 伸宏・小西 輝昭・及川 将一・小久保 年章・
石田 有香・荒木 良子

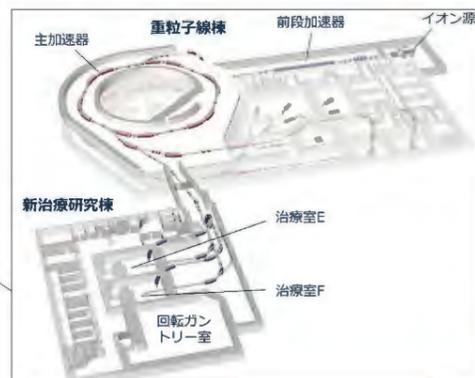


特集2

次世代重粒子線 がん治療システムの現状と将来

— 新治療研究棟における3次元スキャンニング照射臨床試験の開始 —

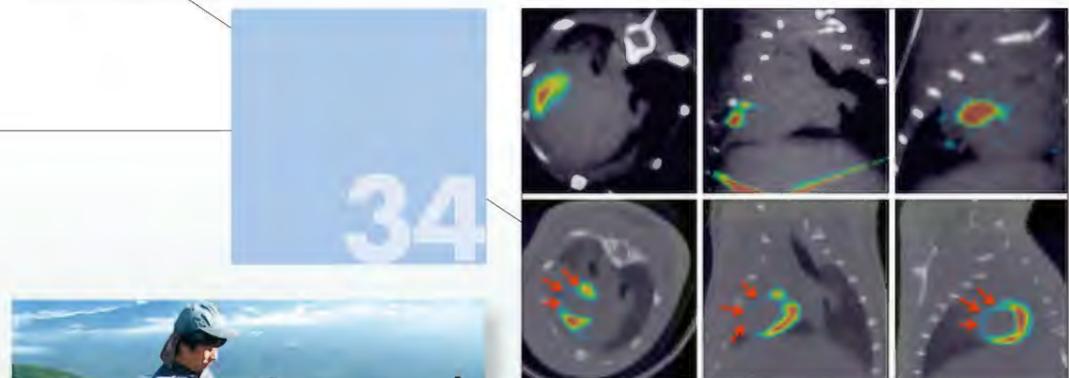
重粒子医科学センター
次世代重粒子治療研究プログラム
白井 敏之・古川 卓司・水島 康太・竹下 英里*・稲庭 拓・松藤 成弘・日向 猛+・古場 裕介・森 慎一郎・熊谷 始紀
物理工学部
片桐 健・岩田 佳之・佐藤 真二・武井 由佳・兼松 伸幸・蓑原 伸一・水野 秀之・高田 栄一・野田 耕司
国際重粒子医科学研究プログラム
久保田 佳樹・松崎 有華・福村 明史・村上 健 *現所属は、群馬大学重粒子線医学研究センター。+現所属は、加速器エンジニアリング株式会社。



最近の成果

ラット心筋梗塞モデルにおける 肝細胞増殖因子を用いた血管新生治療の長期効果

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
犬伏 正幸・金 永男・青木 伊知男・辻 厚至・相良 雅史・小泉 満・佐賀 恒夫
先端生体計測研究プログラム 正本 和人(電気通信大学 先端領域教育研究センター にも所属)
分子認識研究プログラム 小高 謙一



最近の成果

富士山登山道の放射線レベル

— 福島第一原子力発電所事故を受けて —

放射線防護研究センター
規制科学研究プログラム 自然放射線防護研究チーム 保田 浩志・岩岡 和輝・矢島 千秋



06

20

34

37



「放射線科学」 刷新にあたって

独立行政法人
放射線医学総合研究所
研究担当理事 **明石 真言**

放射線医学総合研究所(放医研)が第3期中期計画を迎えるにあたり、従来の「放射線科学」を刷新し、新たな編集方針の下に発行する運びとなりました。

この「放射線科学」は、放医研の機関誌として既に50年近くも親しまれて来ましたが、読者の皆様からは「内容が難しい」という声もたびたび聞かれるようになっておりました。そこで私たちは、放射線科学や放射線医学分野以外の研究者の方や大学及び大学院生の方でもわかりやすく、より広い分野の人にも読んでもらえるようにと、内容を刷新することにしました。

現代社会では放射線が広く利用されています。刷新の目的は「他分野の方にも放射線に関する分野に興味を持っていただきたい」ばかりでなく、「放射線を正しく理解していただく」ということであり、新しくする内容は大きく分けて3つあります。

一つは、放射線に関連する分野での共同開発や共同研究が盛んになるような編集にしたいということです。放医研には医学だけでなく、薬学、物理学、工学、化学、生物学、環境科学など、様々な分野の研究者がおり、毎年何百もの論文が発表されています。特許も第2期中期計画の五年間で出願された数が百件を超えております。放医研が持っている技術、知識、研究成果を他の分野の方と組み合わせることで、もっと国民のために役立てることができるのでは

ないかと考え、この「放射線科学」がその発端になればと思っています。

もう一つはこの分野の研究に興味を持つような学生が増えるような内容にしたいということです。大学では、放射線科学の分野の講座が、年々縮小しています。知識欲の旺盛な大学・大学院時代にこの「放射線科学」を読むことで、放射線を正しく理解し少しでも興味をもっていただき、この分野に進む人が一人でも増えてほしいと切に願っております。

また、今期中期計画は、開始直前の3月11日に発生した東日本大震災による東京電力福島第一原子力発電所の事故の対応から始まりました。放射性物質の放出に対して不安を感じる国民が大勢いらっしゃいます。放医研は、できる限り最近の正確な科学的知見を広めることに尽くしてまいりました。しかしながら、放射線の基本的な部分から誤解されている場合には御納得いただくのに時間がかかりますし、対応できる放医研の研究者の人数は限られております。放射線に対する国民の皆様の御理解には、どうしても、放射線の物理的な側面や放射性物質の化学的側面、放射線生物学の基礎ともなる分子レベルから個体レベルまでの様々な他の科学の分野の方々のご協力が必要になります。そのために放射線科学をお読みいただき、少しでもご関心を抱いていただける内容になれば幸いです。 「放射線科学」刷新に当たり、ここに新ためて御協力と御理解を賜りますようよろしくお願いいたします。



特集1 研究基盤技術の動向と将来 - 遺伝子・細胞から宇宙まで -



研究基盤センター 研究基盤技術部

白川 芳幸・内堀 幸夫・北村 尚・小平 聡・小林 進悟・安田 仲宏・
小西 輝昭・及川 将一・小久保 年章・石田 有香・荒木 良子

独立行政法人放射線医学総合研究所(放医研)は放射線のリスクとベネフィットの両面から研究する国内唯一の専門機関です。リスクに関する研究としては放射線の影響・防護の研究、緊急被ばく医療研究、ベネフィットの研究としては放射線の医学利用研究などが進められています。このような研究を実施していくためには各研究が必要とする共通的な技術、すなわち研究基盤となる技術を1箇所で集中的に開発していくほうが効率的です。

このような考えのもとに平成23年4月1日に研究基盤センター研究基盤技術部が設立されました。研究基盤技術としては、

- 放射線の計測
 - 放射線の発生・照射・分析
 - 実験動物の開発
 - 細胞・遺伝子情報
- を考えています。これらの技術を開発し、研究支援を行っていく組織は、
- 放射線計測技術開発課
 - 放射線発生装置技術開発課
 - 生物研究推進課
 - 遺伝子・細胞情報研究室
- の3課1室から構成されています。
- ここでは各研究基盤技術分野ごとに最先端の研究事例(計測2件、他3件)を紹介したいと思います。



新たな放射線場に対応した計測装置の開発

1.はじめに

福島原発事故により放射性物質が東日本に拡散し、地表や草木に付着しました。これらの放射性物質からは放射線が発生し、人への健康影響が危惧されています。一方、放射線は身体で感じるできませんので、放射線検出器による計測が必要ですが、放射線の種類、エネルギー、強度、あるいは汚染している物の形状等により、様々な検出器が必要となります。

このような新しい放射線環境に対応すべく、既存の、

あるいは、新たに開発された放射線検出器により測定を行い、評価を行っています。

その一つとして、今回の福島原発事故に対応して実施された文部科学省による線量マッピング走行サーベイの際に実施された放射線検出器による計測について、放射線治療などで利用されるX線やガンマ線等の光子から発生する中性子の固体飛跡検出器による検出について紹介します。

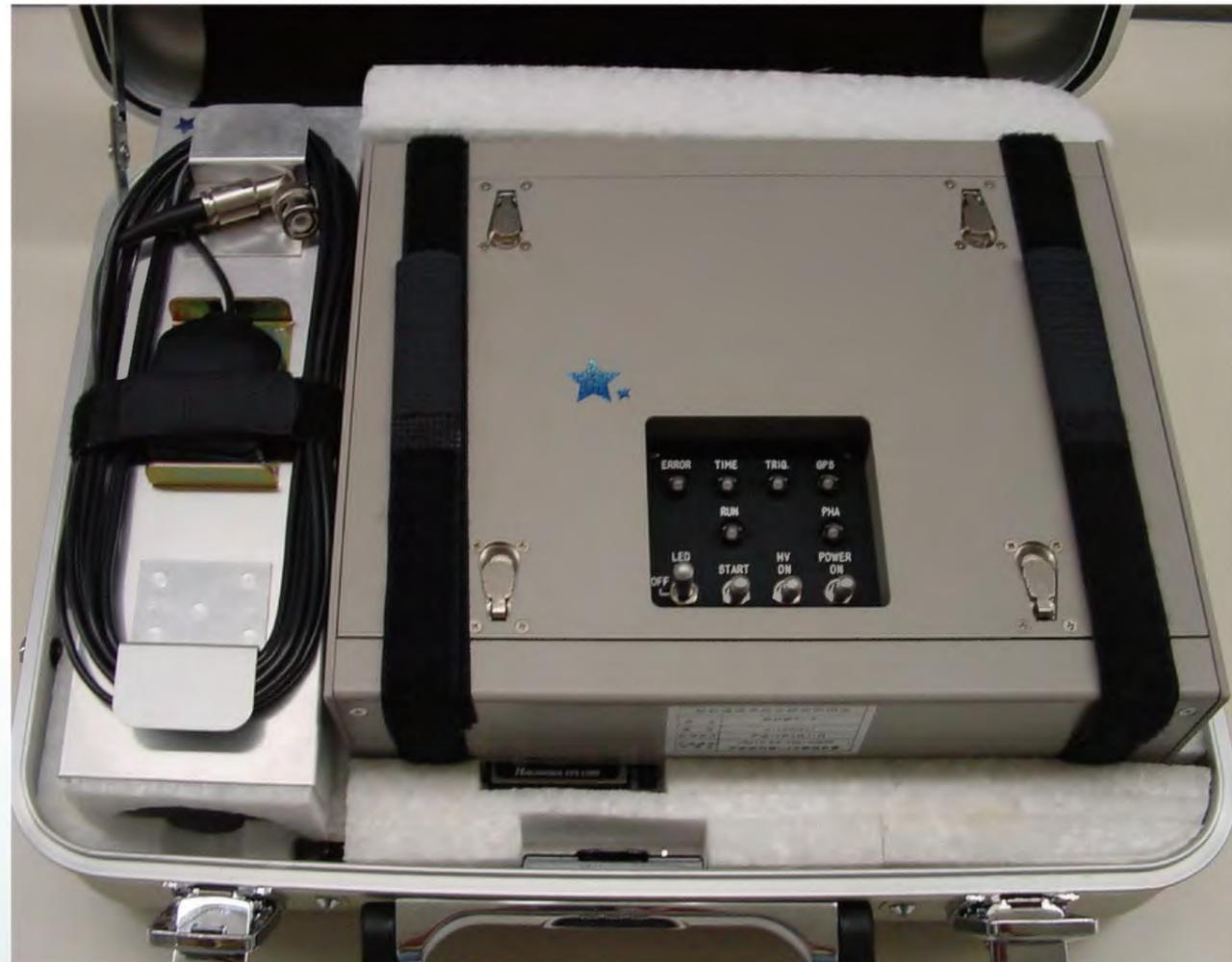


図1: 環境放射線計測用NaI(Tl)スペクトルメータ

2.福島原発事故に対応した計測

2011年6月から7月に文部科学省が主体となり実施された線量マッピング走行サーベイにおいては、京都大学で開発されたKURAMAシステムが主として使用され、車内に設置されたNaI(Tl)サーベイメータによって計測された各走行場所における空間線量率が自動的に記録されました。

一方、放医研チームは、環境放射線評価用に開発されたNaI(Tl)スペクトルメータにより、KURAMAシステムと同時に、環境のガンマ線のスペクトルデータを取得しました。

このNaI(Tl)スペクトルメータは、元理化学研究所に所属されていた岡野真治博士により開発され、企業によって製作されました。直径および長さ2インチのNaI(Tl)のシンチレーターが発する微弱なシンチレーション光を2インチの光電子増倍管で電気信号とし、マルチチャンネルスペクトルメータによりデジタル化して、コンパクトフラッシュメモリに単位時間ごとに記録します。50時間以上の

連続測定が可能のように、単1電池10個により電源が供給されます。また、GPSを搭載しており、計測地点の情報が同時に記録されます。これらのシステムが37cm×27cm×11cmのアルミケース内に収納され、持ち運びが非常に容易です(図1)。このシステムは、航空機環境における放射線測定にも利用され、2001年の太陽フレアの後に発生する宇宙放射線の減少(フォーブッシュ減少)の計測にも使用されました。

このNaI(Tl)スペクトルメータにより、福島県内の各所(20km圏内を含む)を走行している間、計測が行われ、データが解析されました。図2に、この時得られたスペクトルの一例を示します。¹³⁴Cs、¹³⁷Csからのガンマ線による各ピークが確認され、また、⁴⁰K等の自然放射性物質によるガンマ線との比較も可能になりました。

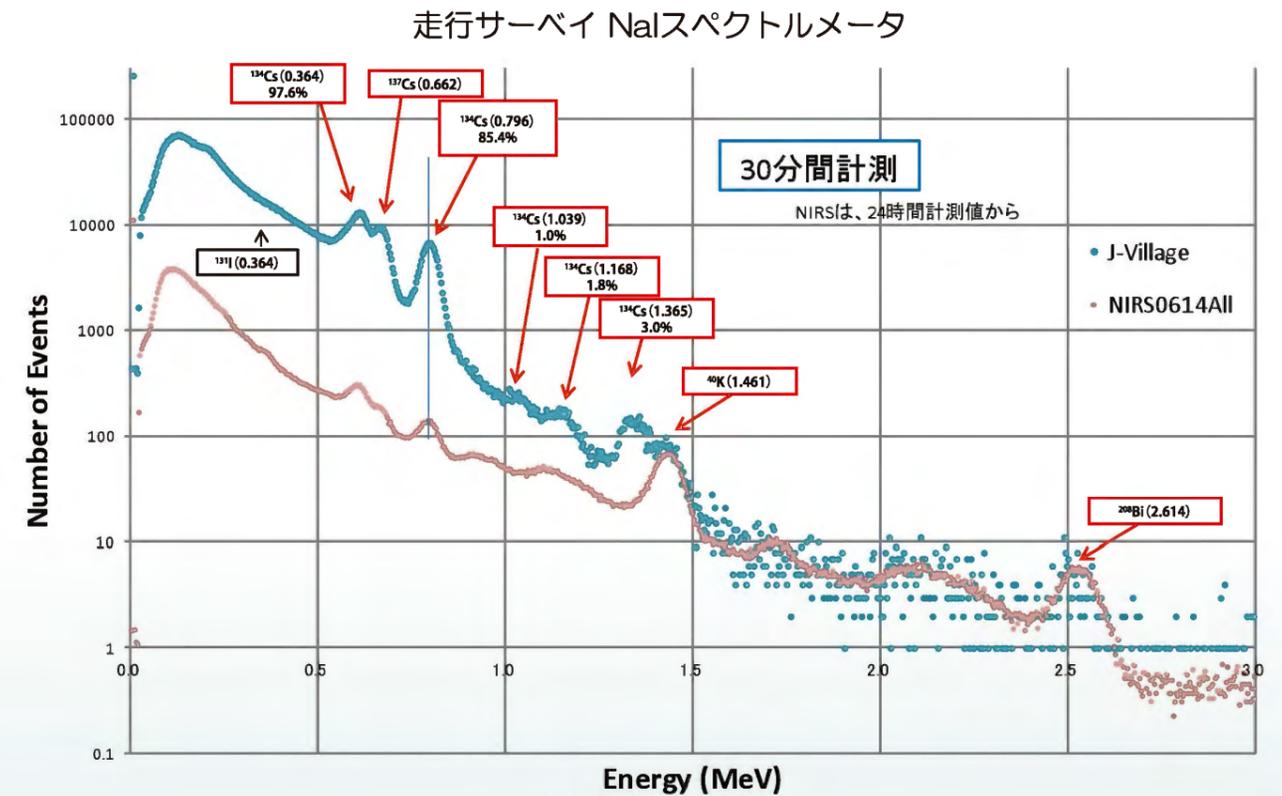


図2: NaI(Tl)によるガンマ線スペクトルJ-Village(福島県楢葉町)と放医研における測定結果 J-Villageは30分、放医研は24時間計測値から30分値に補正。

これらのデータは、文部科学省により放射線検討会において資料として採用され、レポートとしてまとめられ、近日中に公開される予定です。また、2011年12月に第2回目の線量マッピング走行サーベイが実施されていますが、その際研究基盤センターと緊急被ばく医療研究センターにより開発されたラジプロブシステムに電子冷却式ポータブルGe検出器が導入され、より詳細なガンマ線スペクトルデータが得られています。これらも線量マッピング検討会で報告する予定です。

このように、既製の検出器や電子回路系を組み合わせたシステムにより、容易に測定できる体制の構築も重要な業務と考えています。

この他にも、今回の福島原発事故に対応するために、汚染場所を同定するための新しいアイデアによる可視化システムの開発などにも取り組んでおり、特許化・論文化を目指しています。

3. 固体飛跡検出器を用いた中性子計測

中性子線やα線などの重粒子線を計測するためのCR-39プラスチック固体飛跡検出器、X線やβ線を計測するためのルミネッセンス線量計を用いた計測技術を開発しています¹⁾。一般にいろいろな放射線が混在する場では、それらを1つの計測器で全て計測することはできません。このため、これを解決する方法としてCR-39プラスチック検出器とルミネッセンス線量計を組み合わせ、計測する手法が早稲田大学において開発されました。この技術を高度化する研究開発を民間企業や宇宙航空開発研究機構

(JAXA)などと共同で進め、民間レベルでも個人被ばく線量モニタリングサービスができるような実用化研究を推進してきました(図3)。現在、国際宇宙ステーションで活動する宇宙飛行士が宇宙放射線から受ける被ばく線量評価に利用されています。

また、近年問題になっている医療被ばくへの応用も進めています。例えば、医療用リニアックでX線治療する際には、比較的線量の高いX線照射場の中で、中性子が微量に生成することが知られています。これまでの計測技術では、このような2次的に発生する中性子はX線に隠れてしまい正確に計測することはできませんでした。この計測技術を応用すれば、X線による線量をルミネッセンス線量計で、2次中性子線をCR-39プラスチック固体飛跡検出器で、それぞれ独立に計測することができます。また、これらの組み合わせは放射線の全量を与えます。現在、CR-39プラスチック固体飛跡検出器を用いたX線照射場における中性子線量分布の実測を、茨城県立医療大学や民間企業と共同で進めています。

今後、医療分野においては、X線のほかに、陽子線や炭素線治療場で発生する2次粒子線計測へ応用を拡大し、医療被ばくに関連した総合的な線量評価へと展開していくつもりです。

参考文献

- 1) S. Kodaira, et al.: Detection threshold control of CR-39 plastic nuclear track detectors for the selective measurement of high LET secondary charged particles, Radiation Measurements, 46, 1782-1785 (2011)

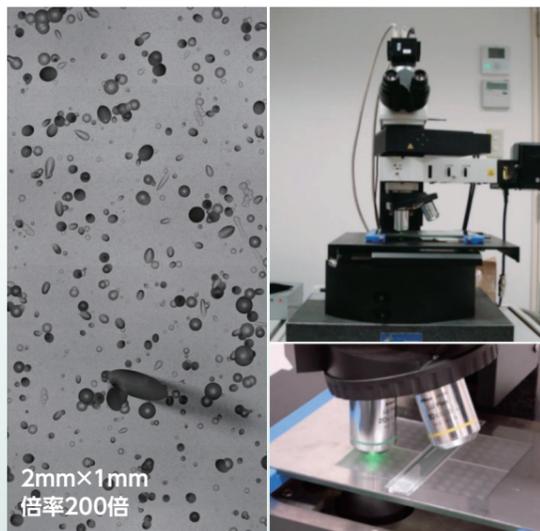


図3: 固体飛跡検出器による放射線計測開発・製品化した高速顕微鏡(右図)を用いて、CR-39に生成した宇宙放射線の飛跡画像(左図)を高速・広領域に撮像し、線量評価を行っている。

高速・高感度サーベイメータの開発

1. はじめに

福島第1原子力発電所の事故以来、多くの方々が放射線測定、特にサーベイメータを使った放射線の測定に興味を持っています。

サーベイメータは空間線量率(マイクロシーベルト毎時、μSv/hと表記)、あるいは表面汚染の計数率(カウント毎分、cpmあるいはmin⁻¹と表記)を簡便に測定する装置です。例えば表面汚染を例にすると、測定手順は、

- ①サーベイメータを対象物から1cmほど離して、毎秒約5cmのゆっくりとした速さで移動させます。
- ②計数率が自然の放射性物質によるバックグラウンドに対して有意に大きくなったと感じた場所で静止させます。

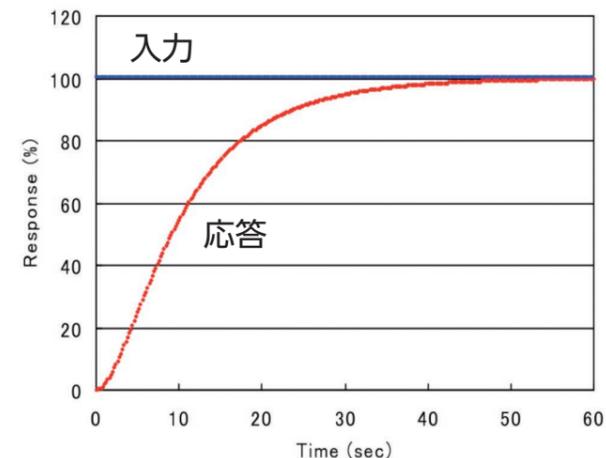


図4: サーベイメータの静止応答
縦軸: 応答、横軸: 時間、100の入力に対して30秒後に95%程度応答している。

③図4のように30秒程(時定数10秒の場合)待ってから指示値を読みます。

この手順を汚染箇所がすべて見つかるまで繰り返します。原子力事故あるいは放射線事故などの緊急時、あるいは日常管理においても多数の箇所を測定する際、多くの時間と労力が必要です。また図5のように移動測定においてはサーベイメータの指示値は静止の最終応答値のわずか10%から20%程度(移動速度に依存)です。これは熟練者ではないと汚染を発見すること自体が難しいことを意味します。

この課題、応答が遅いこと(30秒程)、移動時の感度が低いこと(10%~20%程度)を解決するために、高速・高感度サーベイメータを4年前から開発し、昨年3月に実用化しました。

2. 測定の原理

本原理は電子式体温計の原理に似ています。水銀体温計は本来は10分以上かけて、やっと体温に近づきます。一方、電子式体温計は1分程で結果を示してくれます。これは予測方式を採用しているからです。放射線測定にも同様な考え方を導入しました。

サーベイメータの応答を図4のような一次遅れ系として近似し、応答の特徴を表わす時定数を予め設定し、測定したとします。その出力値を2点用いて、最終応答値を予測する原理を示します。

大きさ N_0 のステップ入力が与えられてからの経過時間を t 秒、1次遅れ系の時定数を T 秒とすると、途中の応答値 N は、

$$N = N_0 (1 - \exp(-t / T)) \quad (1)$$

で示すことができます。経過時間 t_1 秒のときの応答値を N_1 、経過時間 t_2 秒のときの応答値を N_2 とし、予め設定する時定数 T とし、定数 C を

$$C = \exp(-(t_2 - t_1) / T) \quad (2)$$

と定義します。(1)式から

$$N_1 = N_0 (1 - \exp(-t_1 / T)) \quad (3)$$

$$N_2 = N_0 (1 - \exp(-t_2 / T)) \quad (4)$$

となります。但し $t_2 > t_1$ です。この(3)式、(4)式を連立して N_0 について解くと、経過時間 t_1 秒における応答値 N_1 と経過時間 t_1 秒から t_2 秒までの応答変化分 $N_2 - N_1$ に $1 / (1 - C)$ を乗じた項の和と解釈できる次式、

$$N_0 = N_1 + (N_2 - N_1) / (1 - C) \quad (5)$$

が得られます。この式が2点を用いて最終応答値 N_0 を求める予測原理式¹⁾です。この式はサーベイメータを静止した状態で測定しても、移動している状態で測定しても、その時点でサーベイメータを30秒静止させて得られる最終応答と同様な結果を予測することができます²⁾。

3. 基礎実験

図5に示す実験装置に、⁶⁰Co線源(4Bq/cm²、100cm²)をセットします。50cm離れた場所にβ線用プラスチックシンチレーションサーベイメータを置き、線源を5cm/sで動かします。出力である計数値は0.1秒ごとにサンプリングされパソコンに送られます。パソコンには前述の予測原理がプログラムされています。



図5: 実験装置
手前にサーベイメータ、奥に線源が見える。線源は5cm/sで手前にレールに沿って移動してくる。出力は0.1秒、0.5cmごとに収集される。

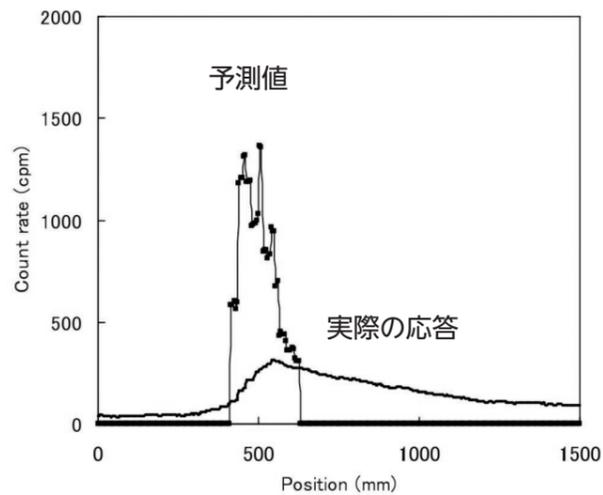


図6: 移動測定時の計数率変化
下が移動応答の結果、パルス状に見えるのが予測結果である。

実験結果の例を図6に示します。サーベイメータ直下に線源を静止させると30秒後の計数率は1242 cpmでした。ところが、線源を奥から手前方向に動かしながら測定すると応答は図に示すように小さくならだらしたのようになってしまいます。それに対して本方法はおよそ1300 cpmを1秒程度で予測しています。

4. 実用化

基礎実験の結果をもとに実用機を試作しました。これを図7に示します。

実用化に当たっては出力を安定化するために予測値を移動平均する機能を設けました。さらに予測値が設定値を超えると汚染警報を出す機能も付けました。測定時間は10倍以上短縮され、小さな応答が予測によって静止時と同様な大きさとなり高感度に感じることができます。素人



図7: 実用機
従来のサーベイメータに予測回路を装着しています。

であっても容易に汚染が発見できます。ただし、仮に静止時にサーベイメータが10000cpmを出力しますと誤差(標準偏差)は100cpmですが、予測方式は測定している時間が短いため誤差はおよそ500cpmになります。

5. 今後について

本方式を利用したサーベイメータは2011年3月に商品化(応用光研工業製SS-A01)しました。今後はより安価に製造するために従来のプラスチックシンチレータから最近開発しました放射線蛍光プラスチック“シンチレックス”³⁾に置き換えていきたいと考えています。

参考文献

- 1) 白川芳幸:サーベイメータの応答性の高速化, RADIOISOTOPES, 54, 199-204 (2005)
- 2) 飯田治三,他:動的予測によるサーベイメータ応答の高速化, RADIOISOTOPES, 57, 351-357 (2007)
- 3) H.Nakamura, et al: Evidence of deep-blue photon emission at high efficiency by common plastic, Euro Physics Letter, 95, 22001 (2011)

マイクロビーム細胞照射装置SPICEの 開発と放射線影響研究への応用

1.はじめに

従来の放射線生物影響研究では、ブロードなビームを用いた放射線照射実験が行われてきました。しかし、個々の粒子が細胞にヒットする確率はポアソン分布に従うことから、細胞1個に放射線が平均で1ヒットするような低線量(低密度)照射では37%もの細胞が照射されていないことになります。したがって、正確な放射線量に対する生物効果を評価できず、ポアソン分布に従った確率的な影響を評価するに留まっています。

マイクロビーム細胞照射装置は、直径を μm オーダーに集束したビームを用いて、狙った細胞に任意の放射線量を照射できる装置であり、全ての細胞に同じ線量の付与が可能なことから、確率的な影響評価を打破し、絶対的な影響評価を可能にする装置として注目を浴びています。更には、照射する細胞を任意に狙い定めることができることから、照射された細胞の近傍の照射されていない細胞にも放射線の影響が現れるというバイスタンダー効果研究にとって

最も有効なツールと期待されています。

放射線医学総合研究所静電加速器棟に設置されているマイクロビーム細胞照射装置(Single Particle Irradiation system to Cells: SPICE)は2003年から開発が開始され、現在に至るまで性能向上に関する技術開発を着実に進めてきました。その結果、3.4MeVの陽子線において、直径 $2\mu\text{m}$ 程度のマイクロビーム形成に成功し、毎分400個程度の細胞に任意の粒子数(1個から設定可能)で狙い撃ちが可能となっており、高い照射精度と高スループットを両立した世界最高レベルのマイクロビーム細胞照射装置となっています。本稿では、当装置とそれを利用した研究について紹介します。

2. 静電加速器棟タンデム加速器システム (PASTA&SPICE)

放医研静電加速器棟では、平成11年3月に最大ターミナル電圧1.7 MVのHVVEE製タンデトロン(Model 4117MC+)を導入し(図8)、平成13年5月から本格稼働を開始して以来、PASTA (PIXE分析用加速器システム: PIXE Analysis System and Tandem Accelerator)

の愛称で、所内外の研究者に広く利用されています。この静電加速器システムは、3 MeV程度の軽イオンを利用するPIXE分析法と呼ばれるNa~Uまで分析可能な元素分析法に主眼をおいて設計されており、イオン源としては $^1\text{H}^+$ 用1基とLiオーブンを備えた $^4\text{He}^{2+}$ 用1基の、合計2基のデュオプラズマトロン型負イオン源を設置しています。本施設には、真空中でPIXE分析を行う「コンベンショナルPIXE分析装置」、大気圧雰囲気下で分析可能な「気中PIXE分析装置」、そして陽子線を $1\mu\text{m}$ 程度まで集束(マイクロビーム)して二次元走査することによって、 μm レベルの高空間分解能で二次元元素分布を取得可能な「マイクロPIXE分析装置」の3本のPIXE分析用ビームラインが設置されています。

また、4本目のビームラインとして、放射線生物影響研究において有効なツールとなる、マイクロビーム細胞照射装置SPICEが設置されています。本装置は、培養細胞(核)の“狙い撃ち”を可能にしたシステムであり、平成20年度からは所外の研究者にも利用されて本格稼働を開始しています。

これら「PASTA & SPICE」では、2010年度において9件の外部利用研究と7件の所内利用研究にマシンタイムを提供するに至っています。

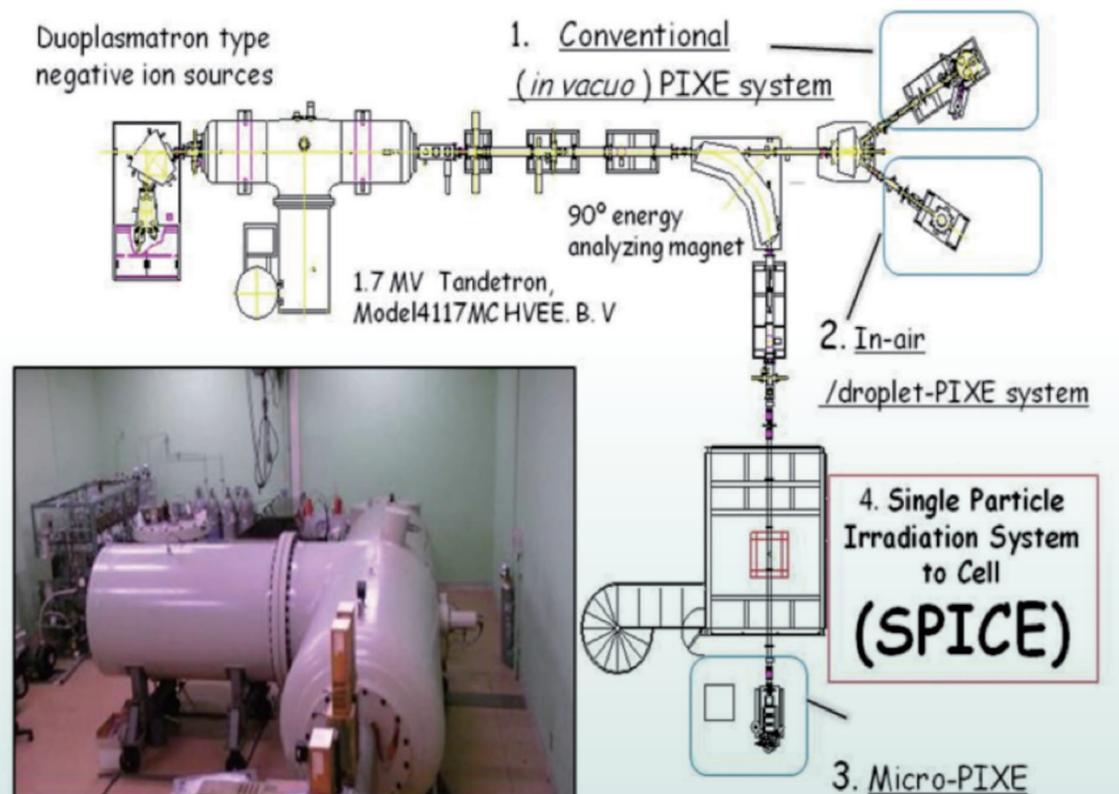


図8: 静電加速器棟の模式図とタンデム加速器の写真

3. マイクロビーム細胞照射装置 SPICEの性能

マイクロビーム形成法は、ビームを直径数ミクロンの穴を通してマイクロビーム形成するコリメータ方式と、四重極電磁石(Qレンズ)を用いてビームを集束するレンズ集束方式の2種類の手法が一般的に広く用いられています。SPICEは後者のレンズ集束方式を用いることによって、コリメータ方式で問題となるエッジ散乱などの成分がない、エネルギーが均一なマイクロビーム形成に成功しています。またSPICEは、標的細胞に対して加速器から輸送されてきた3.4 MeVの陽子線を1個から任意の粒子数を照射することが可能で、90°偏向磁石を用いて垂直上向き方向(細胞底面から細胞上部)に照射できることから、通常の細胞培養と同様の状態で照射実験ができるようになっています。

哺乳類培養細胞の細胞核のみを狙い撃つには、ビームサイズが直径10μm程度の細胞核よりも小さい必要がありますが、ビームサイズも直径2μm以下を実現しています(図9)。

通常の培養細胞照射での照射速度は、毎分約400個程度の細胞核を照射する高速性を持ち合わせており、さらに照射可能な細胞培養面積も5mm×5mm程度であり、細胞皿あたりおよそ数千個の細胞を照射できることから、放射線生物学的な研究にも十分に対応できます。また、1細胞皿(試料)を照射するために必要な①細胞画像の取得、②細胞の位置座標の計算・出力、そして③照射をおよそ10~15分程度で完了できます。

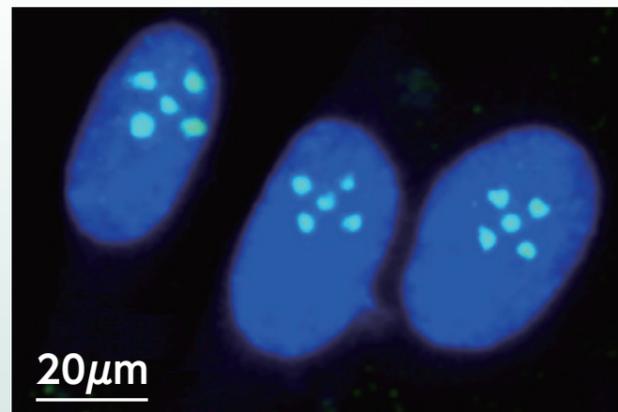


図9: ヒト正常細胞へのマイクロビーム照射
ヒト正常細胞WI38細胞核(青)に3 μm離れた5箇所各箇所
にプロトン500個照射し、DNA二本鎖切断部位(緑)を可視化した。

4. マイクロビーム照射法を用いた ヒト正常・がん細胞間の バイスタンダー効果に関する研究

低線量放射線影響の一種として、また放射線治療における基礎研究として、照射された細胞の近傍にいる非照射細胞にも放射線の影響が現れるというバイスタンダー効果に関する研究が報告されています。この培養細胞のバイスタンダー効果は、細胞膜間情報伝達によるものと、培養液を介した細胞同士が非接触でも起きるものに区別されています。我々は、B.N.Pandey氏(Bhaba Atomic Research Center, BARC, インド)との共同研究として、細胞レベルで個体におけるがんとその周辺正常組織の関係を模擬した、ヒト正常・がん細胞の共培養法を確立し、マイクロビーム照射法を応用することで、がん細胞と正常細胞間の細胞膜間情報伝達由来のバイスタンダー効果の研究を開始しました。

まず、共培養された細胞のうちがん細胞のみを狙い撃つ実験から着手し、同一細胞皿内にヒト肺由来正常細胞WI38とヒト肺がん細胞の2種類の細胞を同時に培養し、がん細胞のみをマイクロビーム照射による“狙い撃ち”ができるような試料調製法を決定しました。がん細胞はCell Tracker Orangeで予め染色を施した後に正常細胞と混合し、マイクロビーム用細胞皿にて培養しました。がん細胞のみ赤色の蛍光を示すため、正常細胞と区別でき、さらにマイクロビームでの照準も可能になりました。図10は、DNA二本鎖切断部位(緑の点)をヒストンタンパク質H2AXのリン酸化を指標に可視化することで、がん細胞の細胞核へのみ正確に照射されたことを証明しています。また、正常・がん細胞の共培養によって、照射されたがん細胞のDNA損傷修復ががん細胞のみを培養した場合より、早いという結果が得られていることから、正常細胞とがん細胞間に何らかの情報伝達が行われていると考えています。

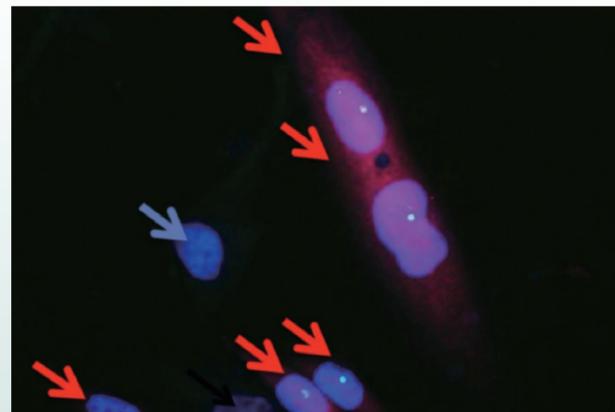


図10: ヒトがん細胞への選択的マイクロビーム照射
ヒトがん細胞A549細胞(赤)のみにマイクロビーム照射を行い、
DNA二本鎖切断部位(緑の点)を可視化した。

5. ゼブラフィッシュ胚を用いたin vivo 放射線影響研究のための マイクロビーム照射法の確立

SPICEは、平成21年度より、培養細胞レベルの研究だけでなく、個体レベルでのマイクロビーム照射実験を可能にするための開発を進めています。香港城立大学のP.K.N Yu教授との共同研究を開始して、ゼブラフィッシュ胚における放射線誘発バイスタンダー効果及び放射線適応応答に関する研究を進めています。

ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)は、飼育が比較的容易であることから、脊椎動物のモデル実験動物として世界でも広く利用されています。また、1日100個程度産卵し、受精から約24時間でほとんどの組織や器官の原基形成が完了することから、その発達期における放射線障害に関する知見を短時間で得ることができると考えられます。

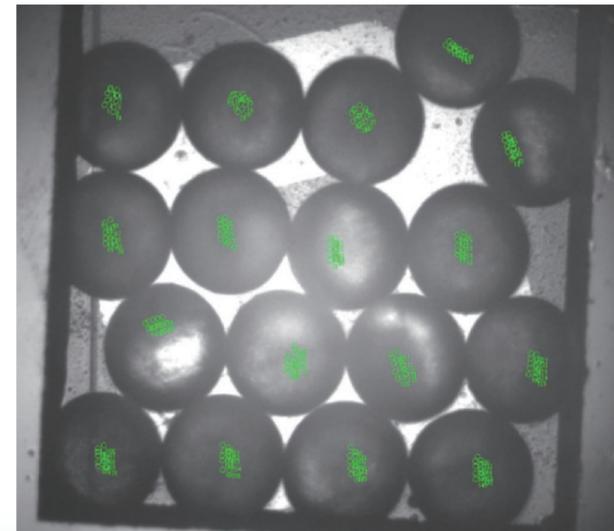


図11: ゼブラフィッシュ胚へのマイクロビーム照射
SPICE試料皿に受精5時間後のゼブラフィッシュ胚が17個固定されています。個々の胚に10箇所(緑色)照射しました。

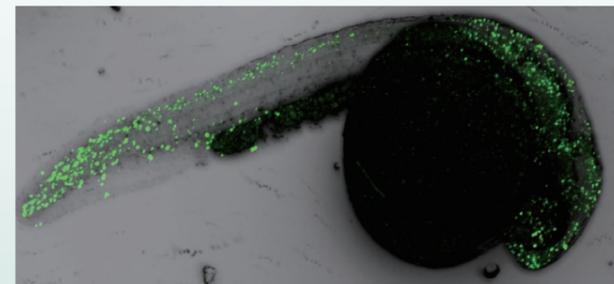


図12: マイクロビームとX線を照射したゼブラフィッシュ胚におけるアポトーシス受精5時間後にマイクロビームを、受精12時間後にX線を2Gy照射し、受精24時間後にTUNEL法を用いて、アポトーシス細胞(緑)を検出しました。

我々は、ゼブラフィッシュ胚を照射試料とし、マイクロビーム誘発放射線適応応答に関する研究を開始しました(図11、12)。まず、受精5時間後に、マイクロビーム照射をし、その後通常の培養条件である28℃に戻し、再度受精12時間後に硬X線を2Gy照射しました。その後、受精24時間後にTUNEL法を用いてアポトーシス細胞量の測定を行った結果、1度目のマイクロビーム照射を行った胚の方が、X線照射のみの場合よりもアポトーシスを示すシグナルの減少が観測されました。これは、1度目のマイクロビーム照射によって、ゼブラフィッシュ胚が放射線に適應する反応を示したことを示唆しています。また、胚のすべての細胞ではなく、マイクロビームによってごく一部の細胞だけにしか照射していないことから、バイスタンダー効果の一つとして放射線適応応答を検出したものと考えています。

バイスタンダー効果と放射線適応応答に関するメカニズム解明に、SPICEは有効な手法であり、今後より貢献できるものと期待されています。

隔離照射容器および搬入出用接続装置を用いた生物隔離照射システムとその活用

1. はじめに

福島原発事故により、これまで意識されていなかった日常生活における放射線被ばくへの関心が非常に高まっています。日常生活でもとりわけ食生活はがん等の重要疾患の要因となり、日本人が欧米に移住すると、発生する腫瘍が胃がんから大腸がんに変化するという報告などが以前より知られています。また最近の報告では、食生活がヒトの腸内細菌叢に影響を与え、その多様性を生み出した証拠として、多種の海藻類を良く摂取する日本人と海藻類を摂取する食環境にない北米人とでは食物(海藻)から獲得した腸内細菌が異なっていることも明らかになっています¹⁾。

一方で、無菌マウスがSPF(特定の病原体がない)やコンベンショナル(CV)マウスに比較し長寿命で慢性病を発症しないと考えられるという研究報告もあり、体内の微生物の存在が生体に大きな影響を及ぼすことが分かっています。また、ヘリコバクターピロリ(胃がんの原因の一つ)やヒトパピローマウイルス(子宮頸がんの原因の一つ)など、ヒトの発がんに関与することはよく知られています(表1)。さらに、放射線分野では緑膿菌の有無が放射線感受性に関係することもよく知られており²⁾、特定の微生物の存在が放射線の生体影響に関与することは十分に想定されます。

表1:微生物と疾患

原因となりうる微生物	疾患
B型肝炎ウイルス C型肝炎ウイルス	肝がん
ヒトパピローマウイルス	子宮頸がん
ヒトT細胞好性ウイルス	成人T細胞白血病
ヘリコバクター・ピロリ	胃がん

(予防ワクチンや除菌すると発生率が低下する疾患もある。)

しかし、食生活にも密接に関係する腸内細菌叢が、放射線被ばく前後で変化することの想定はされつつも、無菌マウスに特定の微生物を感染させたノトバイオームマウスを用いた放射線影響研究や腸内細菌叢に対する網羅的解析は、これまで殆ど行われていませんでした。その原因の一つに、無菌マウスやノトバイオームマウスを厳密に隔離した状態で放射線照射を行うことのできるシステムがなかったことが挙げられます。そこで、放射線被ばくと体内微生物の関係を調べるため、実験小動物の衛生レベルを厳密に保持したまま放射線照射が可能なシステムを開発しましたので、その紹介と活用方法を述べます。

2. 開発したシステムの概要

無菌マウスやノトバイオームマウスの飼育装置としては、チャンバー内の圧が常時調整され、グローブ越しに操作を行うビニールアイソレータを使用しなければなりません。この装置は、物品の正確な搬入出操作に経験を要するため、実験動物や試料等の搬入出を頻繁に行う実験で使用する場合には、簡便な搬入出方法を検討する必要があります。

従来の装置や照射容器では、無菌を保持した放射線照射実験やノトバイオームマウスを用いた動物実験(微生物感染実験)は、動物あるいは環境への汚染リスクがあり、バイオセーフティの観点からも管理された区域からの持出しは困難でした。我々が開発した、①隔離照射容器、②隔離照射容器への清浄空気ガス供給装置、③ビニールアイソレータから物品等の搬入出を簡便にする接続装置(グローブボックス、前後室を含む)、の3種類の装置は、それらの実験操作を可能にするものです。

①隔離照射容器(図13):密閉式のため、動物の収容をビニールアイソレータ内で行うことで、無菌動物やノトバイオームマウスを共同エリアへ持ち出すことができます。給気口から②の装置で清浄な空気を容器内へ供給できる構造となっており、動物は酸欠になりません。圧のかかった空気が直接動物へ当たらないよう、容器内は2層式になっ

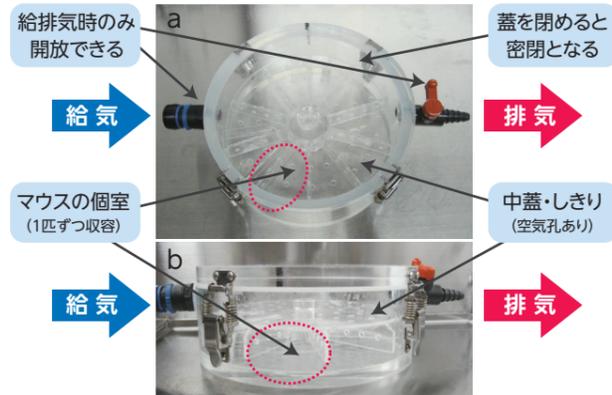


図13:隔離照射容器(a:上から、b:横から) 吸入された空気が容器内を循環しやすい構造になっている。

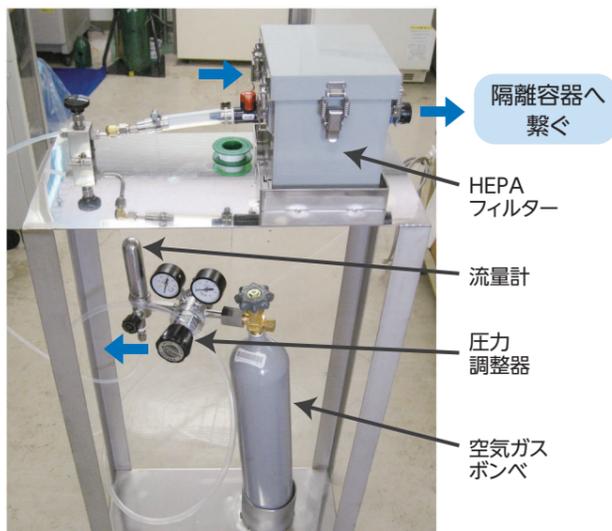


図14:清浄空気ガス供給装置 HEPAフィルターを通した空気を隔離照射容器へ供給できる。

ています。給排気口は給気時のみ開放し、それ以外では密閉を保ちます。

②清浄空気ガス供給装置(図14):隔離照射容器へHEPAフィルターを通した清浄度の高い空気を、適宜供給することができます。

③ビニールアイソレータ接続装置(グローブボックス、前後室を含む;図15):動物の飼育装置であるアイソレータに3連のボックスを接続し、ここを通して物品を搬入します。消毒作用の強い消毒薬によりボックス内と物品表面の消毒を繰り返すことで、アイソレータは衛生状態が保持でき、かつ物品搬入出操作を簡便に行うことができます。また、グローブボックスには、搬入出中にも隔離照射容器へ清浄空気を供給できるように給気口が整備されており、HEPAフィルターを通した清浄空気陽圧が保たれ外気の進入を防ぐ構造となっています(圧力調節可能)。

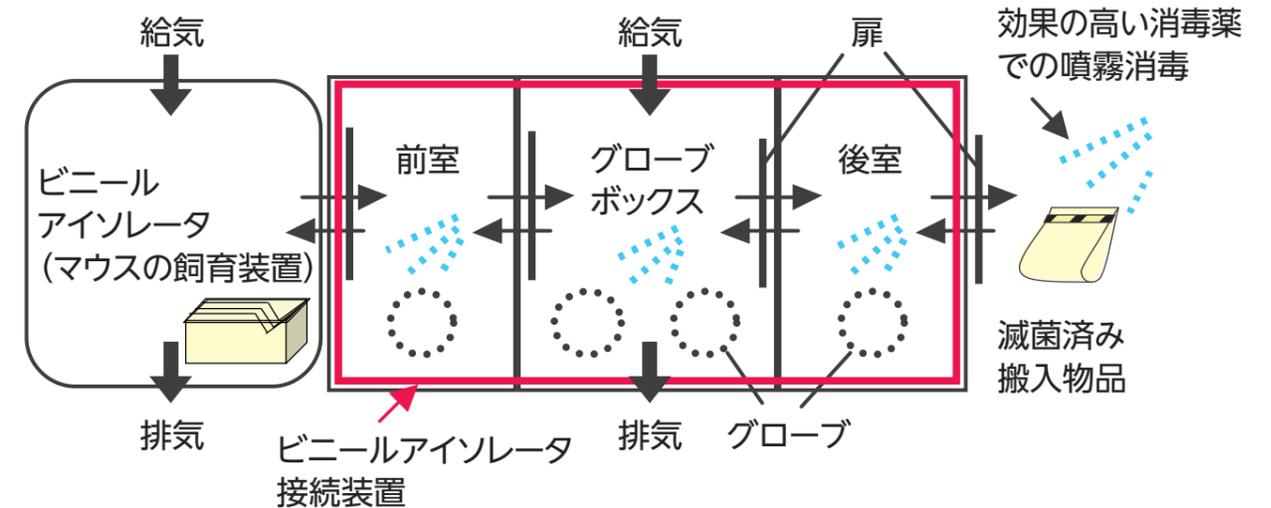


図15:ビニールアイソレータ接続装置の使用方法 噴霧消毒を繰り返すことで、熟練者でなくても簡便に物品の搬入出が可能となる。

3. システムの利用

本システムは以下のような研究に役立てることができます。

1) 微生物と放射線障害(放射線誘発疾患)に関する研究 ウイルスなどの微生物が原因の疾患(免疫系疾患、がん、アレルギーなど)は多数知られていますが、ノトバイオームマウスの放射線照射実験が可能となれば、特定の微生物存在下での放射線障害について様々な基礎的データを得ることができます。

2) 放射線治療時の補助剤の開発に関する研究

腹部へ放射線治療を行うと下痢症状を起こすことがありますが、乳酸菌の放射線防護効果等については僅かに報告があるものの³⁾、現在の臨床現場では放射線による腸内細菌叢の乱れを調べることなく整腸剤が処方されているのが現状です。腸内細菌叢や特定微生物の変化と放射線被ばくの影響を詳細に解析することが可能となれば、より効果的な放射線治療時の補助薬(プロバイオティクス)の開発が期待できます。

3) 汚染動物を用いての放射線研究

研究所では動物実験の内容・目的によって様々な衛生レベルの実験動物が飼育・管理されています。外部機関から動物を導入することも多く、規定した衛生レベルに達していない動物が搬入されたり、実験中に微生物汚染が発生したりすることも十分に考えられます。そのような動物を共同実験エリアへ持ち込むことで汚染拡大のリスクが高

まります。アイソレータで容易に個別飼育でき、その動物を封じ込めたまま照射実験を行うことのできるシステムは、汚染動物でも安全に照射実験を行うことが可能となり、実験を中止する必要もありません。

4. 今後について

各装置は、操作を繰り返しても無菌が保持できることを確認していますが、操作性及び実用性をより向上させるため、小型化、軽量化をめざして改良を加えていく予定です。

参考文献

- 1) Hehemann, J. H. et. al.: Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*, 464,908-912(2010)
- 2) Flynn, R. J.: *Pseudomonas aeruginosa* infection and radiobiological research at Argonne National Laboratory: Effects, diagnosis, epizootiology, control. *Lab. Anim. Care*, 13(2),25-35(1963)
- 3) Monzen, H. et. al.: Effects of Lactic bacteria on immunological activation and radiation damage. *RADIOISOTOPES*, 52,128-135(2003)

確率的生命現象の解析システムの構築

1. はじめに

遺伝学は生命現象の理解において中心的かつ重要な役割を果たして来ました。そしてその研究は細胞株など均一細胞集団を用い、遺伝子破壊などそのほぼ100%の細胞に起こる現象を追いかけることで達成されてきました。しかし、実際の生命現象の多くは、実は不均一細胞集団内で不確実に起きます。臨床の現場が格闘する相手、疾病のほとんどはこれです。例えば、がん細胞はよく理解されてきていますが、「発がん」の瞬間とその機構は長く手付かずのままです。このような確率的(ストカスティック)現象を如何に料理するのか?は生物・医学研究において今後の中心的課題です。その成果は機構研究そして超高感度、超初期診断に決定的に重要です。

2. iPS細胞樹立過程の解析

現在、我々は、これまで不可能と考えられていた不確実過程をサイエンスすることを試んでいます。その流れは、その過程を画像として「捉え(観察)」、続いてその細胞での、その瞬間に誘導されている遺伝子を「取り出し(単離)」、更にこれらの遺伝子を用いて、細胞を特異的に「染め」、効

率的にそれらを「純化」する、から構成されています。結果、現在存在する解析技法(均一細胞系用)を用いることが可能になるとともに、変化の形態観察及びその標識は基礎・応用研究に計り知れない貢献が期待できます。

この解析系の構築をiPS細胞出現を例に進めてきました。iPS細胞は、京都大学山中グループによって発見されたもので、特定の遺伝子を導入することで体細胞から多能性幹細胞を誘導できる驚くべき発見です。その効率は約0.1%で、1,000細胞に1個がES様細胞になります。遺伝子導入後2週間ぐらいでiPSコロニーが得られます。7日間ぐらいでコロニーの赤ちゃんがころうじて確認できるようになります。でも知りたいのは体細胞(この場合線維芽細胞)がいつES細胞様に変化するのか?その転換が決定されているのはいつなのか?ESに変化する線維芽細胞はどれ?その変化ってどんな感じ?などです。しかしながら、これまでは「捉えることは不可能」という前提で研究が進められてきました。我々はこの現象が起こる十分な母集団の体細胞を細胞分裂前後の急な形態変化も追跡できるインターバル(7-10分)で、2週間撮影することを試みました。

培養細胞は、顕微鏡の一視野を越えて移動し、分裂してはまた移動します(図16)。予想以上に移動する個々の細胞を途中で見失わずに追跡を行うためには、広い面積を網羅し、しかも時間密度も高く撮影しなくてはなりません(図17)。

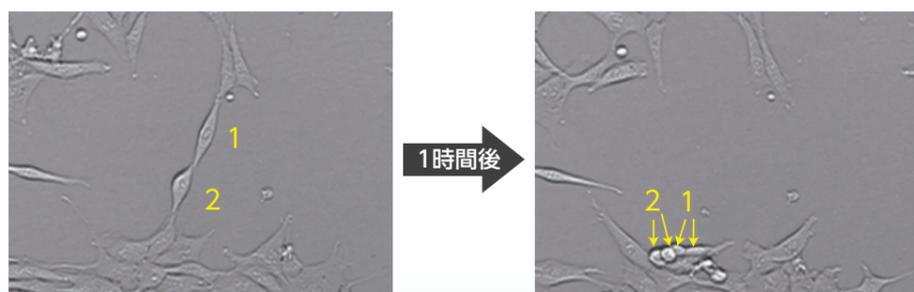


図16: 分裂中の培養細胞
細胞分裂が起きると、細胞追跡は極めて困難。左の写真で1と2で示した細胞は、1時間後はそれぞれ分裂し、右の写真の位置まで動いていた(5分毎に撮影していたため同定できた)。アステック社CCMにて撮影。

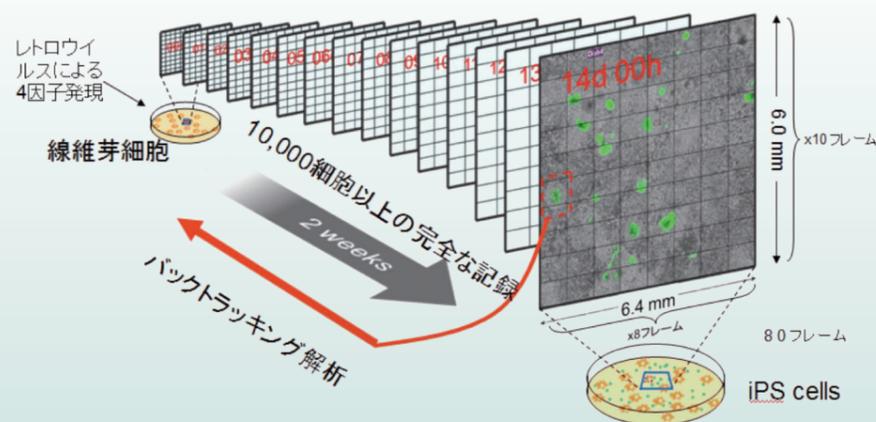


図17: iPS細胞出現過程解析の概要
1実験20万枚/2週間の画像取得にも及ぶ。

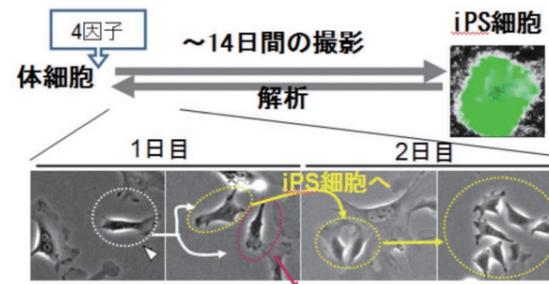
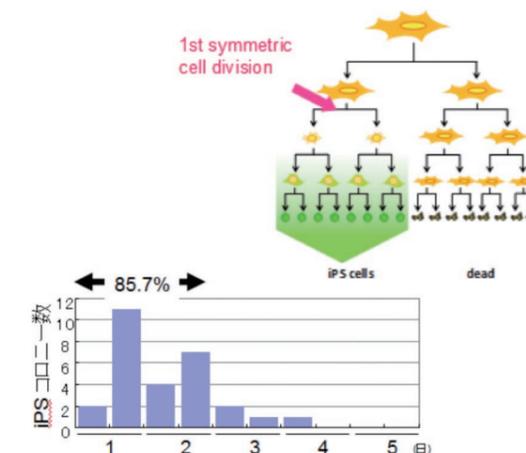


図18: iPS細胞コロニーからのバックトラッキング解析結果
細胞系譜図を作成したところ、iPS細胞の特徴を有する細胞の85.7%は4因子導入後3日目までに出現していた。写真はオリンパス社LCV110による撮影。



更に観察装置の駆動系にも多くの改良が必要でした。朝研究室に行くと、撮影が止まっていることの繰り返しでしたし、更にたとえこれら長期間の画像取得に成功しても、細胞の形態変化が大きいため、既存のソフトウェアで長期間の自動追跡はとても困難でした。1回の実験データが1テラバイトという膨大なデータになりますが、それでもそれを何十回も繰り返し取得し、多くのスタッフの目視による格闘の末、28個のiPSコロニーについてその先祖体細胞にまでたどり着くことが出来ました(ほとんどが途中で追えなくなります)。この様にして得られた観察結果により、上述したほとんどの疑問を明らかにしました。意外にも遺伝子導入後3日以内にほとんどのiPS化が始まっていることが分かりました(図18)。早いものでは数時間で細胞系譜転換が開始されていました。初めて、体細胞から幹細胞への変化を直接捉え、一部の特殊な細胞が選ばれているのではないかとという問題にも一定の答えを与えました。又、形態的不等分裂は見られないこと、線維芽細胞のまま、移動をやめ、一箇所に集まり、接着し、その後徐々に小型化し球形、即ちES様へと変化し、一気にコロニーを形成することが明らかになりました。このコロニー成長の途中で幹細胞マーカーであるNanogの発現が生じ、これもまた、失敗を繰り返す確率的で不確実な現象であることが示されました。

現在、4因子導入後3日目に誘導される遺伝子群の単離にも成功しており、更にこの超初期の細胞の染色、そして分取・回収も試みているところです。これらの遺伝子の中には実際iPS形成に関与する遺伝子も含まれていました。

3. 今後について

既製のタイムラプス細胞観察システムは、2-3週間観察すると、途中で停止したり、培地交換前後で位置ずれを

起こし連続性が途切れるなど、解析の歩留まりが低く、装置部品の耐久性にも問題があることが明らかになってきました。我々は、培地自動交換機能の付加やソフトウェアの改良等、メーカーと共同で解析歩留まりを高めるシステム作りを試みています。

iPS細胞研究では、我々が独自に同定した遺伝子も含め、iPS細胞樹立に重要なファクターが、樹立過程のどのステップに参与しているか、また、ヒストン修飾などの変化にどのように影響するか等も、本システムを用いて解析を行っています。

更に、この技術を含め、iPS細胞化の解析で行ったすべての手法は、放射線や薬剤等による発がんや、発生・分化など、これまで解析が原則不可能であった現象の理解にも有効なアプローチとなります。

参考文献

- 1) Araki R, Jincho Y, Hoki Y, Nakamura M, Tamura C, Ando S, Kasama Y, Abe M. Conversion of ancestral fibroblasts to induced pluripotent stem cells. *Stem Cells*. 2010 Feb;28(2), 213-20.
- 2) Araki R, Hoki Y, Uda M, Nakamura M, Jincho Y, Tamura C, Sunayama M, Ando S, Sugiura M, Yoshida MA, Kasama Y, Abe M. Crucial role of c-Myc in the generation of induced pluripotent stem cells. *Stem Cells*. 2011 Sep;29(9), 1362-70.

以上、各分野ごとに計5件の開発案件を紹介しましたが、放射線リスク、ベネフィット研究をささえる基盤技術といってもその技術自体は極めて高度な、そして独自性の高いものです。多くの論文、多くの特許が出ています。我々の開発は、もともとは放医研の研究者の支援が目的でしたが、すでに所外の研究者、海外の研究者のニーズにも応え、共同研究でより質の高い研究、技術の開発を推進しています。

特集2 次世代重粒子線がん治療システムの現状と将来

— 新治療研究棟における3次元スキャニング照射臨床試験の開始 —

重粒子医科学センター

次世代重粒子治療研究プログラム

白井 敏之・古川 卓司・水島 康太・竹下 英里*・稲庭 拓・松藤 成弘・日向 猛+・古場 裕介・森 慎一郎・熊谷 始紀 *現所属は、群馬大学重粒子線医学研究センター。+現所属は、加速器エンジニアリング株式会社。

理工学部

片桐 健・岩田 佳之・佐藤 眞二・武井 由佳・兼松 伸幸・荻原 伸一・水野 秀之・高田 栄一・野田 耕司

国際重粒子医科学研究プログラム 久保田 佳樹・松崎 有華・福村 明史・村上 健



炭素線を用いたHIMACでのがん治療は、1994年6月21日の開始以来17年目を迎え、これまでに6,000件以上のがん治療を行ってきました。その治療成績は、外科手術に匹敵するとも言われており、さらに、優れた治療効果に加えて、社会復帰が早いなど高いQOLを維持できる治療法として、国際的にも高い評価を得ています。

しかし、さらなる治療成績の向上を目指すことは放医研の大事な使命といえます。特に、治療開始から終了までの間に縮小していく腫瘍や、臓器の動きや形状の変化による影響で位置が日ごとに変わる腫瘍を、正確に照射する

手法の開発は重要な課題です。我々は2006年より腫瘍の呼吸性変動や日々の変動に対応可能な3次元スキャニング照射装置を中心に、次世代重粒子線がん治療システムの開発研究を進めてきました。そして、その成果は図1、図2に示す新治療研究棟において実際の治療装置に活かされました。新治療研究棟には、3つの治療室(E, F, G室)があり、トンネルを通して重粒子線棟の主加速器から炭素線が供給されます。また、重粒子線回転ガントリーを設置できるエリアもあり、超電導技術を応用した回転ガントリー装置の建設を進めています。



図1: 重粒子線棟と新治療研究棟
右写真は新治療研究棟正面玄関。



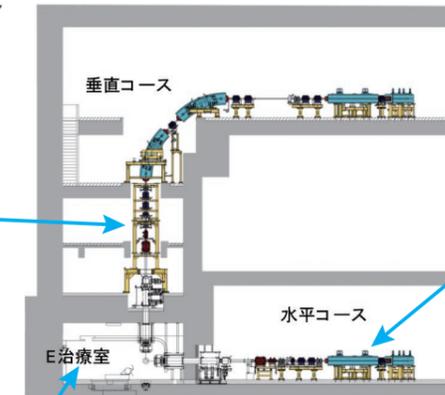
水平ビームライン



垂直ビームライン



垂直照射ライン



垂直コース

水平コース

E治療室



水平照射ライン



E治療室



治療フロア (B2F)

図2: 新治療研究棟E治療室照射ポートの断面図(中心)と各エリアの写真

東日本大震災の影響で若干の遅れはありましたが、新治療研究棟E治療室の整備は予定通り完了し、2011年5月17日にスキャニング照射臨床試験の1例目の患者の治療が開始されました。この患者は骨盤領域のがんの方で、4週間にわたり16回の治療を受けられ、6月10日に完了しました。2例目以降では骨盤領域の他、頭頸部領域の治療も行っており、2011年8月の段階で8名の患者の治療が終了しました。今後は、治療人数が10数名に達するまで臨床試験を継続し、その後に先進医療へ移行する予定です。また、照射が計画通りであることを確認するために、照射によって生じた陽電子放出核種の分布をPET装置で撮像しています。これにより、治療計画に一致した領域に重粒子線が集中していることが確認できています(図3)。

現在の臨床試験は、呼吸性移動を伴わない臓器に対するものですが、今後はX線CT画像の動画を撮影できる4次元X線CTなどの技術と組み合わせることで、呼吸に伴い変動する腫瘍に対する3次元スキャニング照射の臨床研究を進めていく予定です。また、来年度にはE治療室と同じ設備をもったF治療室の運用が開始されます。

本稿では、次世代重粒子線がん治療システムの現状と今後について、3つの側面から紹介しています。1つは、本システムの中心となる3次元スキャニング照射装置です。2つ目は腫瘍に対し、どのように照射するかを計算する治療計画システム。そして3つ目が患者ハンドリングシステムと呼ばれる治療室内の患者に関わる様々な業務をサポートするシステムです。

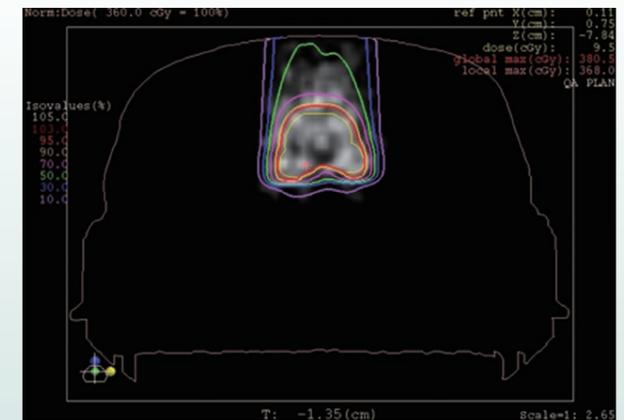


図3: 治療計画システムで計画した線量分布(等高線)と、PETで測定した重粒子線照射によって生じた陽電子放出核種の分布。

変動標的対応3次元スキャンニング照射装置

はじめに

HIMACや国内各地の粒子線がん治療施設で用いられる拡大ビーム照射法では、加速器からの細いビーム(ペンシルビーム)を、散乱体およびワブラー電磁石により腫瘍の断面形状を覆うように広げ、コリメータにより腫瘍の断面形状に合わせてビームを整形します。一方、深さ方向には、リッジフィルターによってビームエネルギーの広がりを制御することにより、腫瘍の厚さに合わせてBraggピークの幅を広げ、ポーラスにより腫瘍の深さ方向先端形状に合わせて整形します。この様子を模式的に示したのが図4(上)です。この照射法は、腫瘍全体を同時に照射できるという特徴があり、放医研ではこれを生かして、呼吸に伴い変動する腫瘍を照射する2次元呼吸同期照射法¹⁾の開発に成功しました。これにより、体幹部の適用部位が大きく拡大しました。しかしながら、拡大ビーム照射法では、照射野を形成するためにポーラス・コリメータ等の製作が必要であり、日々の腫瘍の状態に合わせて照射野を変えていくことは困難でした。

世界的に見ると、ポーラス・コリメータを用いない3次元スキャンニング照射法が、ポールシェラー研究所(PSI、スイス)²⁾、ドイツ重イオン科学研究所(GSI)³⁾をはじめ、複数の施設で臨床に使用されています。これは加速器からのペンシルビームをそのまま使い、腫瘍の形に合わせて塗りつぶすように照射するものです。図4(下)は、それを模式的

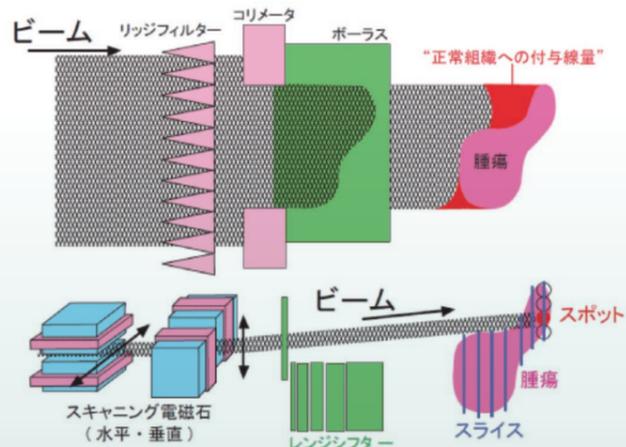


図4: 拡大ビーム照射法(上)と3次元スキャンニング照射法(下)の模式図
拡大ビーム照射法では、Braggピークの幅を標的の最大厚さに合わせるため、手前に余分な照射線量を与えてしまうが、3次元スキャンニング照射法では、3次元的に走査されるため標的のみを照射することができる。

に示したもので、腫瘍を深さ方向に分割(スライスと呼ぶ)し、スライス平面上を塗りつぶした後、次のスライス平面を塗りつぶしていくといった順序で照射します。実際のシステムでは、スライス平面上でのビーム移動は、スキャンニング電磁石で制御し、スライス間の移動は、加速器のエネルギー変更またはレンジシフターで行います。

- 3次元スキャンニング照射法は拡大ビーム照射法に比べて、
- (1) 複雑な腫瘍形状に対応可能
 - (2) ポーラス・コリメータが不要
 - (3) 日々変化する腫瘍の形や位置に対応可能
 - (4) ビーム利用効率が高い

などの優れた特徴を持っています。これにより、さらなる線量の集中と副作用の低減が期待されます。また、ポーラス・コリメータが不要のため、腫瘍の形状が変化しても臨機応変に治療照射が行えます。

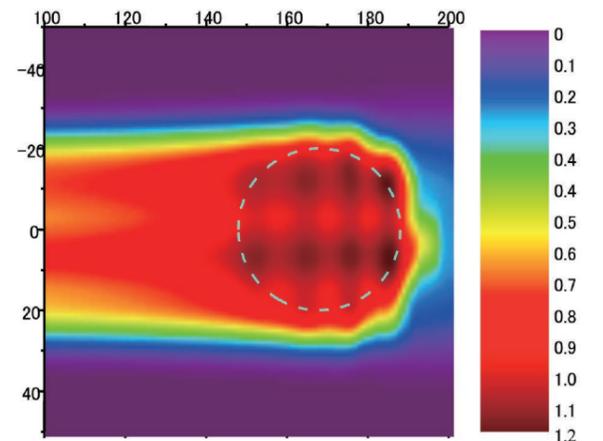


図5: 位置変動する標的に対して3次元スキャンニング照射法を適用した場合の線量分布の計算結果
直径40mmの標的を正弦波状に位置変動させて、変動幅7mm以内の時にゲートをかけている。

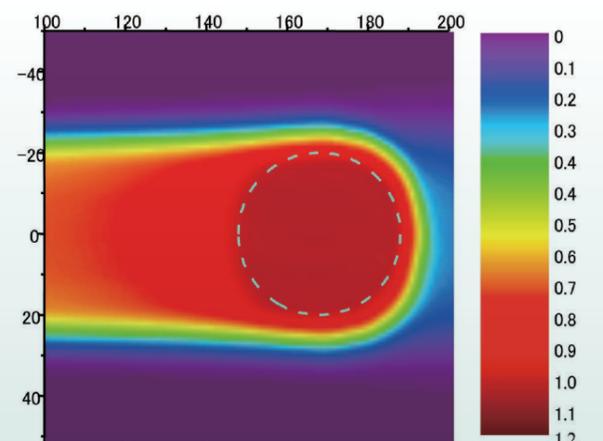


図6: PCR法(リペインティング8回)による線量分布の計算結果
計算条件は図5と同じ。

しかしながら、呼吸に伴い変動する腫瘍を照射することはできず、頭頸部腫瘍のような固定標的にだけ実用化されているのが現状でした。これはスキャンニング照射中に標的が移動すると、異なるスポット位置に線量を与えることになり、線量分布を大きく乱すことになるためです。一例として、3次元スキャンニング照射法に、臓器の動きが比較的小さい呼吸のタイミングだけに照射するゲート照射法を適用した場合のシミュレーション結果を図5に示します。線量分布にホットスポットやコールドスポットが生じることが判ります。

呼吸同期3次元スキャンニング照射法

我々は、3次元スキャンニング照射法においても、拡大ビーム照射法と同様な呼吸同期照射を実現するために、呼吸位相同期リペインティング法⁴⁾(Phase Controlled Repainting, PCR)を提案しました。この方法は、1つの呼吸ゲートで、1つのスライスに対して重ね塗り(リペインティング)をする方法です。各スライスを同じ呼吸位相で何度も塗ることで、線量分布ムラが平均化され、均一な線量分布が得られることが期待されます。この照射法で、8回リペインティングしたシミュレーション結果を図6に示します。PCR法により均一な線量分布が得られることがわかります。

しかしながら、PCR法の実用化には2つの技術的な課題がありました。1つは、スライス毎に必要なとされる照射ビーム量が異なるため、一定の呼吸ゲート内で照射を完了しよ

うとすれば、ビーム強度をスライス毎に変化させる必要がある点です。そのため、HIMACシンクロトロンでのビーム取り出し法を改良し、照射ビーム強度をスライス毎に制御するシステムを開発しました⁵⁾。

2つ目は、PCR法では同じスライス面を何度も照射するために、通常の治療照射に比べて何倍も時間がかかる点です。そのため、下記の3つの手法の導入により、従来の100倍の高速化を実現しました。

- (1) 高速スキャンニングシステム: 10倍
- (2) シンクロトロン運転モードの改良: 2倍
- (3) 治療計画の最適化: 5倍

ここでは(1)と(2)を述べ、(3)は次節で述べます。

(1) 高速スキャンニングシステム

高速スキャンニングシステムの開発においては、従来スポットの移動速度が数mm/msecだったものを、水平100mm/msec、垂直50mm/msecと、これまでの10倍以上の高速化を図りました⁶⁾。これは、スキャンニング電磁石・電源・制御・ビームモニターなど、多くの要素技術の高速化の結果、可能となりました。

(2) シンクロトロン運転モードの改良

シンクロトロンには、ビームを取り出せない入射・加速・減速時間が存在するため、HIMACの場合は約50%がデッドタイムとなっていました。さらに呼吸同期照射では、呼吸のタイミングだけビーム照射を行う必要があり、より効率が低下します。そこで照射中はシンクロトロンのエネルギーを一定に保って、いつでもビームを供給できる擬似直流運転が可能となるように改良しました。図7は実際の治療時の運転波形を示しています。照射が始まると、ビームエネルギーは一定に保たれ、照射システムからの指令に合わせて、ビームがON/OFFされています。

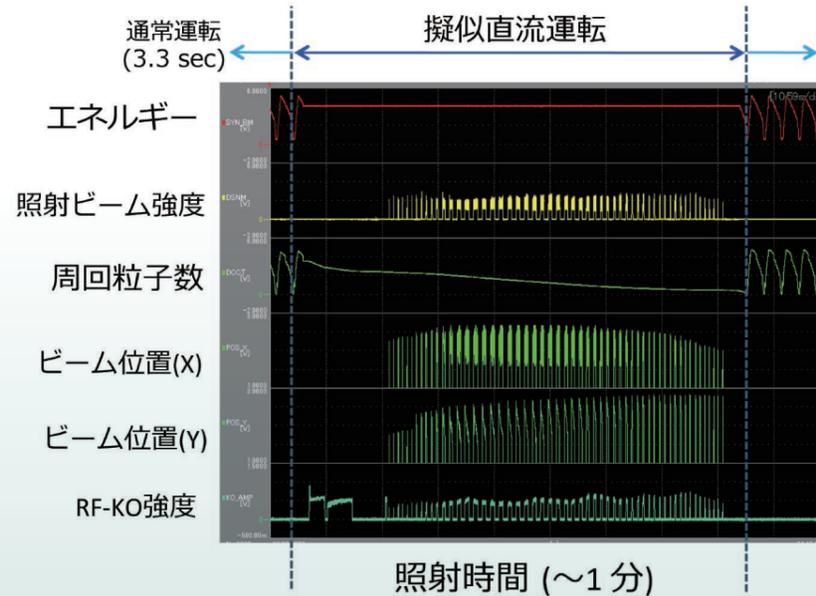


図7: 実際の治療時(〜1分間)の運転波形
スキャンニング照射が始まると、擬似直流運転に移りしビームエネルギーは一定に保たれる。照射ビーム強度、スキャンビーム位置は患者直前の線量計・位置モニターで測定した値。

炭素ビームによる検証

呼吸同期3次元スキャンニング照射法を確立するために、2009年よりスキャンニング照射試験ポートをHIMACの物理汎用実験室に設置し(図8)、炭素ビームを用いた試験運転を開始しました⁶⁾。2010年の新治療研究棟完成後は、E治療室に場所を移してコミッション(性能検証)を継続し、2011年4月には治療開始に向けた第

1段階のコミッショニングを終了しました。その際の主要なパラメータを表1に示しています。

3次元スキャニング照射システムのコミッショニングは、2次元照射、3次元照射と順を追って行われました。図9にはその一例を示しています。これらの検証実験により、スキャニング速度を従来の10倍以上高速化しても良好な線量分布が得られると共に、8回程度のリペインティングで

あれば、図9の条件で照射時間18秒と、現実的な照射時間の範囲で実現できることを示すことができました。

一方、呼吸同期3次元スキャニング照射のコミッショニングは、図10に示すように24本の指頭型電離箱を取り付けた水槽を、3次元的に駆動されるテーブルに載せて行いました⁷⁾。図11に示すように、リペインティングなしの場合、計画線量からのずれは最大30%近くになりましたが、

8回のリペインティングを行うことで、±2.5%以下で計画線量を与えることができることが実証できました。今後は、患者さんの現実的な呼吸波形を使用して、詳細な測定を行うなどして、呼吸に伴い変動する腫瘍に対する3次元スキャニング照射の臨床へとつなげていく予定です。

今後について

2011年5月からの臨床試験では、コミッショニングが終了した表1に示すパラメータが使用されています。今後さらにコミッショニングを進め、来年度の治療ではエネルギーとビーム強度の種類を増やすことで、より患者さん毎に最適化した照射を行い、線量分布の改善や照射時間の短縮化につなげる予定です。

また、上述のとおり、3次元スキャニング照射法の適用部位を増やすために、呼吸に伴い変動する腫瘍に対する臨床試験を準備していますが、並行して、スライス変更レンジシフターのみを使うのではなく、シンクロトロンエネルギー変更と併用するシステムの開発も進めています⁸⁾。両者の組合せの最適化により、照射時間を延ばすことなく、さらなる線量分布の改善が可能となり、適用範囲がさらに広がると考えています。

参考文献

- 1) S. Minohara, et al., Int. J. Rad. Oncol. Bio. Phys. 47, p.1097 (2000).
- 2) E. Pedroni et al., PSI-Bericht, Nr.69, p.1 (1989).
- 3) T. Haberer et al., NIM-A 330, p.296 (1993).
- 4) T. Furukawa et al., Med. Phys. 34, p.1085 (2007).
- 5) S. Sato et al., NIM-A 574, p.226 (2007).
- 6) T. Furukawa et al., Med. Phys. 37, p.5672 (2010).
- 7) T. Furukawa et al., Med. Phys. 37, p.4874 (2010).
- 8) Y. Iwata et al., NIM-A 624, p.33 (2010).

表1:3次元スキャニング照射システムの主要パラメータ (2011年4月コミッショニング終了時)

イオン種	$^{12}\text{C}^{6+}$
ビームエネルギー	290, 350, 400, 430MeV/n
ビーム強度	$1 \times 10^8 \sim 2 \times 10^8$ pps
最大照射サイズ	220mm×220mm
最大SOBPサイズ	150mm



図10:呼吸同期スキャニング照射の試験セットアップ
可動テーブル上のアクリルブロックの中に24本の指頭型電離箱がセットされており、テーブルは、4秒周期で正弦波状に振幅±10mmで駆動される。

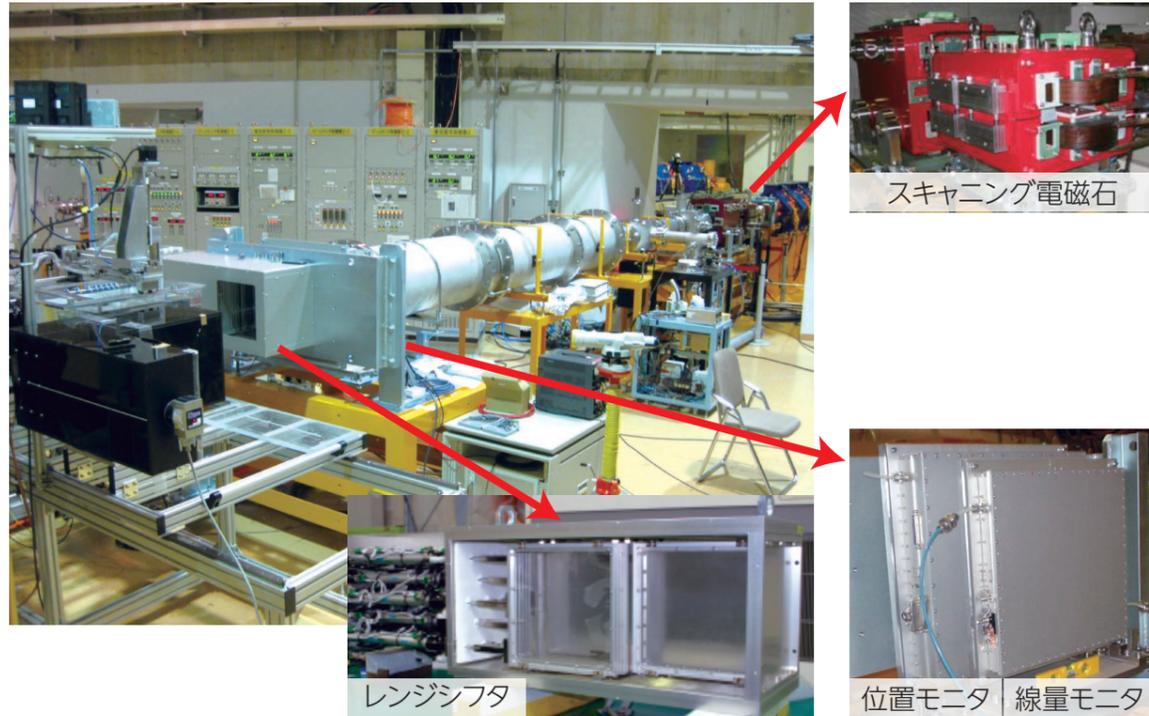


図8:呼吸同期3次元スキャニング照射システムの検証のために、HIMAC物理汎用実験室に設置された試験ポート

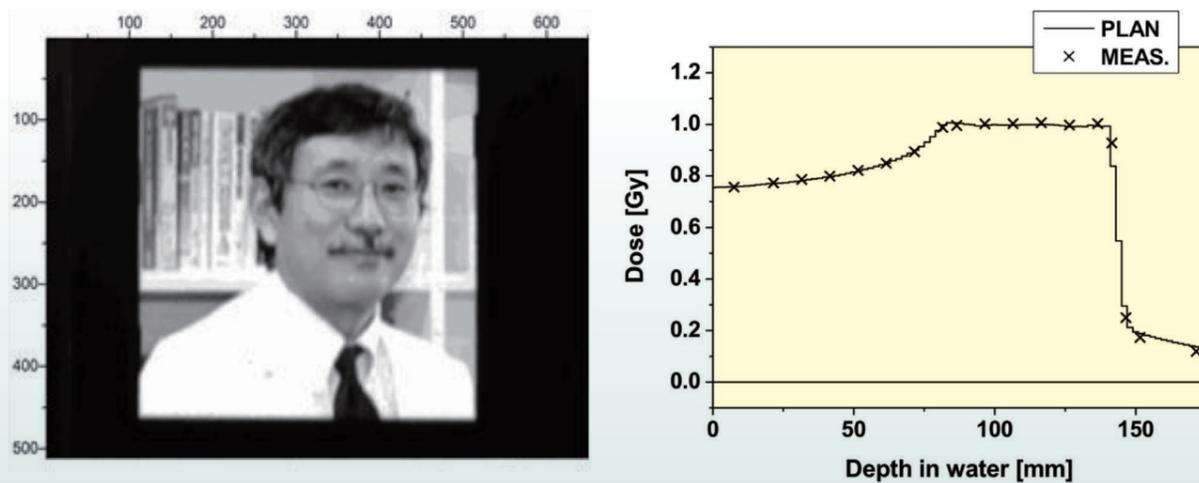


図9:3次元スキャニング照射の例
左図は画像データをもとに、フィルム上に2次元強度変調照射を行ったもの。右図は3次元照射に対する治療計画(PLAN)と測定結果の比較。照射条件は、直径60mmの球型照射野に、3mm間隔のスポット配置で照射を行った。8回のリペインティングを行った場合の照射時間は18秒。

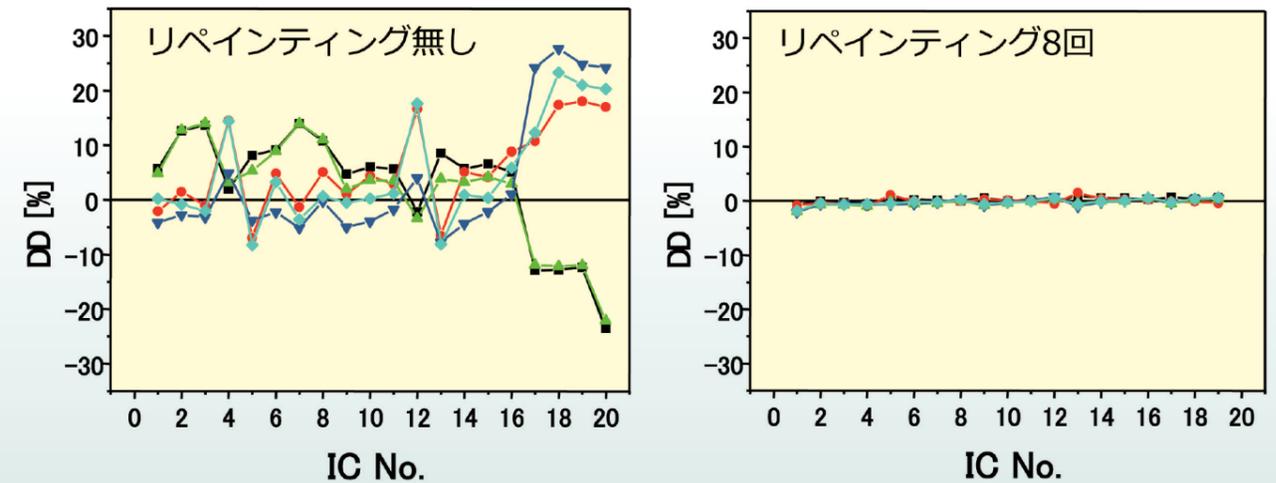


図11:呼吸同期3次元スキャニング照射の測定結果
24本の指頭型電離箱の計画値からの線量エラーを示している。左図はリペインティングなし、右図は8回リペインティングを行っている。測定条件は、直径60mmの球型照射野で、6mmの移動範囲にゲートをかけている。

3次元スキャンニング照射用治療計画システム

はじめに

放射線治療における治療計画とは、診断用CT/MR/PET画像を参考に、治療計画CT画像上で患者に照射する放射線のエネルギー、照射する範囲の形状や方向、線量配分などを決めることをいいます。重粒子線治療のための治療計画が、他の放射線治療用のものと異なるのは、重粒子線がもつ放射線の生物学的効果比(RBE)を考慮にいれる必要がある点です。そのため臨床に使われている製品は少なく、放医研の生物モデル¹⁾を採用した拡大ビーム照射向け治療計画が2種類と、GSIの生物モデル²⁾を採用した3次元スキャンニング照射向けのものがあるだけでした。

しかしながら、前節にあるように3次元スキャンニング照射の高速化を図るためには、治療計画でも最適化機能をもたせる必要があります。また、放医研で拡大ビーム照射法と3次元スキャンニング照射法を併用するためには、放医研の生物モデルに合った、3次元スキャンニング照射向け治療計画システムが必要でした。そのために我々は、シーエムエスジャパン(株)と共同で、治療計画システムの開発を開始しました。これは、ユーザーから見える標的入力や結果表示には市販の治療計画システムをそのまま使用し、本節で説明する線量計算部分を我々が開発しました。

3次元スキャンニング照射用線量計算

スキャンニング照射法では、細く絞られたペンシルビームを3次元的に重ね合わせることで、理想の線量分布に近い分布を実現します。したがって、高精度な線量計算を行うためには、ペンシルビームが付与する線量分布を正確に計算機内に表現する必要があります。そのため、物理線量分布に関しては、ペンシルビームの測定値をベースとしています。図12はそのデータの一例で、3種類のレンジシフターを挿入した場合の平行平板電離箱で測定した深さ方向の物理線量分布(a)と、ピクセル型電離箱で測定した横方向線量分布(b)を示しています。

しかし、ガウス分布のような単純な分布モデルでは、線量の絶対値を再現することが困難であることもわかってきました。これは、主として重粒子線が核破砕反応や大角度散乱を起こし、横方向線量分布に薄く広いテールをもつためです。そこで我々は、ペンシルビームの横方向への拡がりを、3つのガウス分布の重ね合わせとして表現しました³⁾。図13はその一例を示しています。治療計画の最適化は単

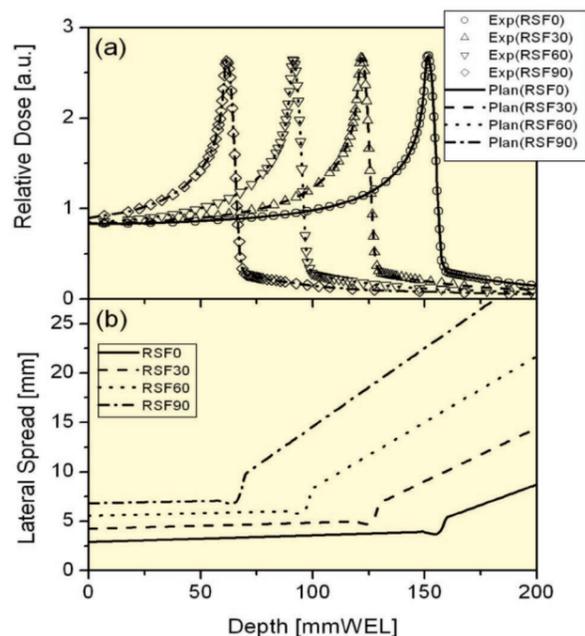


図12: 290 MeV/u炭素線ペンシルビームの、(a)深部積分線量分布、(b)横方向への拡がりを表すガウス分布の標準偏差実践、破線、点線、点破線はそれぞれ、水等価厚0, 30, 60, 90 mmのレンジシフターが挿入された時の値をあらわす。

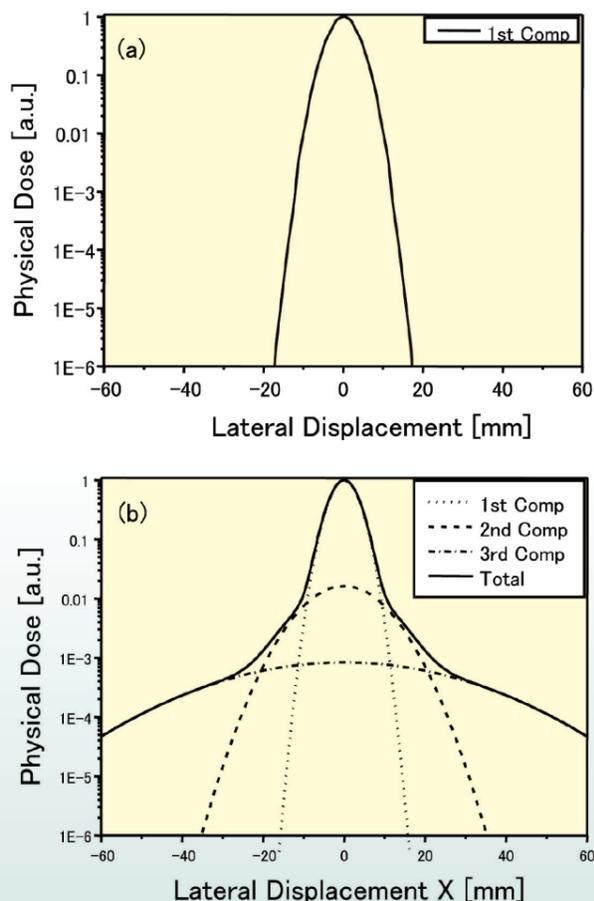


図13: 炭素線ビームの横方向線量プロファイル (a)単一ガウス分布、(b)3ガウス分布の重ね合わせ。

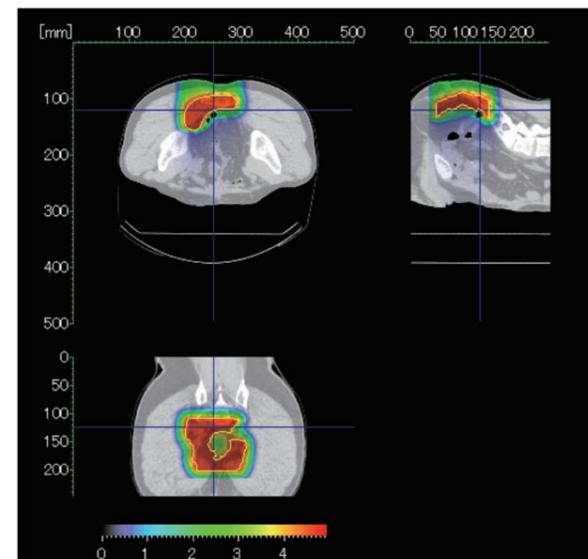


図14: 3次元スキャンニング照射のための治療計画の例

純な分布で行いますが、最後にはより正確な分布で再計算することにより、精度を向上させています。

一方、ペンシルビームの生物効果に関しては、炭素線のRBEだけでなく、炭素線と体を構成する原子核との入射核破砕反応により生じた2次粒子のRBEも考慮にいれる必要があります。これは、2次粒子が炭素線とは異なるRBEをもつためです。このようにして得られたペンシルビームの生物線量分布(物理線量分布にRBEを掛けたもの)を用いて、標的部に与えるべき線量を達成し、周辺の正常組織にできるだけ線量を与えないように、ペンシルビームの配置を最適化しています。図14には治療計画システムで計算した線量分布の一例を示しています。

3次元スキャンニング照射の高速化へ向けて

スキャンニング照射の高速化に向けては、前節のハードウェアの高速化だけでは不十分で、治療計画でも最適化をはかる必要があります。そのために、下記の2つの機能を導入しました。

- (1) 漏れ線量の予測による高速化⁴⁾
- (2) スキャンニング軌道長の短縮⁵⁾

これまでの3次元スキャンニング照射法では、スポット移動時にビームを停止するか、ビームを止めない場合は、移動時の付与線量(漏れ線量)を無視できるぐらいビーム強度を下げざるを得ず、これが高速スキャンニングを困難にしていた原因の1つでした。我々は、これを克服するために、漏れ線量を予測した上で、ビーム強度を下げることなく、スポット毎にビームON/OFFを行わないラスタースキャンニング法を開発しました。これを実現するためには、漏

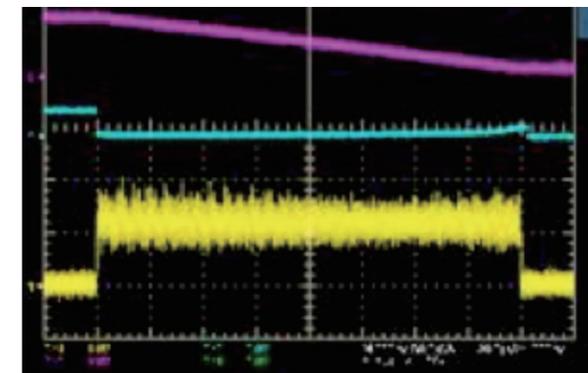


図15: 取り出しビームの時間構造 赤線がシンクロトロン周囲のビーム強度で、黄線が照射ビーム強度を示している。照射ビーム強度の揺らぎが±10%程度に低減されている。

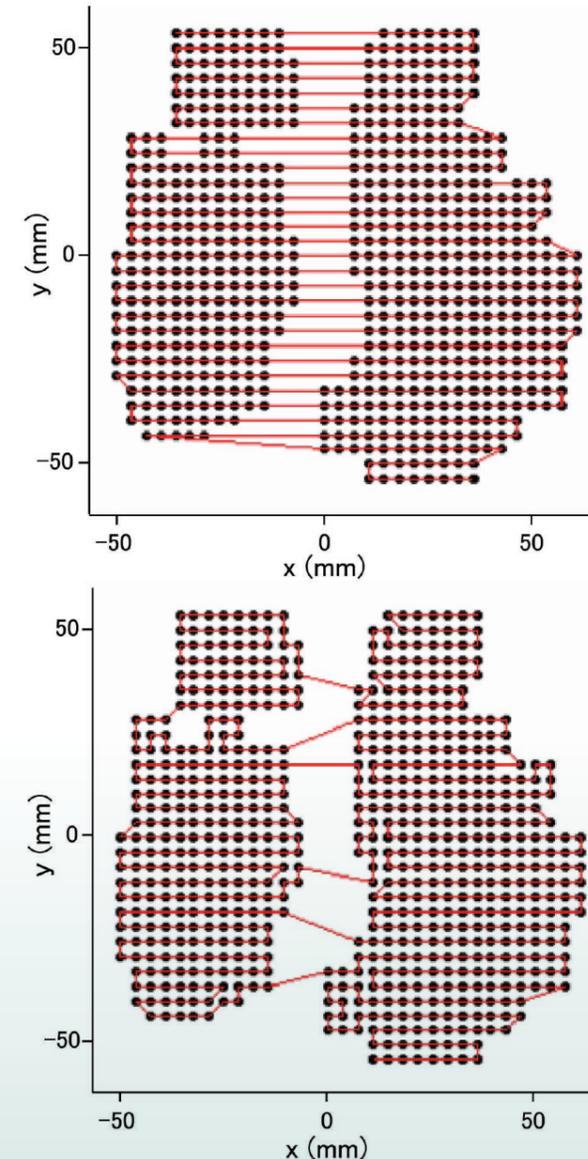


図16: スキャンニング経路の模式図 ジグザグ軌道(上図)と巡回セルスキャン法で最適化した軌道(下図)。黒点が標的を示し、赤線が軌道を示している。

れ線量を治療計画の計算に取り込む必要があり、照射ビームの強度を治療計画が指定する値に制御する必要があります。これに関しては、これまでの開発の成果をもとに、図15に示すように照射ビーム強度の時間変動の大幅な改善と高い再現性を達成しました⁶⁾。

我々のスキャンニング照射法では、スポット移動時にビームのON/OFFをしないため、複雑な形状の標的に対し、スキャンニング軌道をどのように決定するかが非常に重要です。図16(上)のようにジグザグに軌道を選ぶと、照射してはならない領域まで照射してしまうとともに、スキャンニング軌道も長くなってしまい、照射時間が長くなります。この問題を解決するために巡回セールスマン問題を応用して、スキャンニング軌道の最適化を行いました。巡回セールスマン問題とは、世界の多くの都市を回るセールスマンが、全ての都市を一度だけ回って戻ってくるルートのうち最小の経路を求める問題です。初期値として、ジグザグ軌道(図16上)を用いた場合の最適解の一例を図16(下)に示しています。この方法により、正常組織へのダメージを減らしつつ、軌道長を20～30%短くしてスキャンニング照射の高速化を図っています。

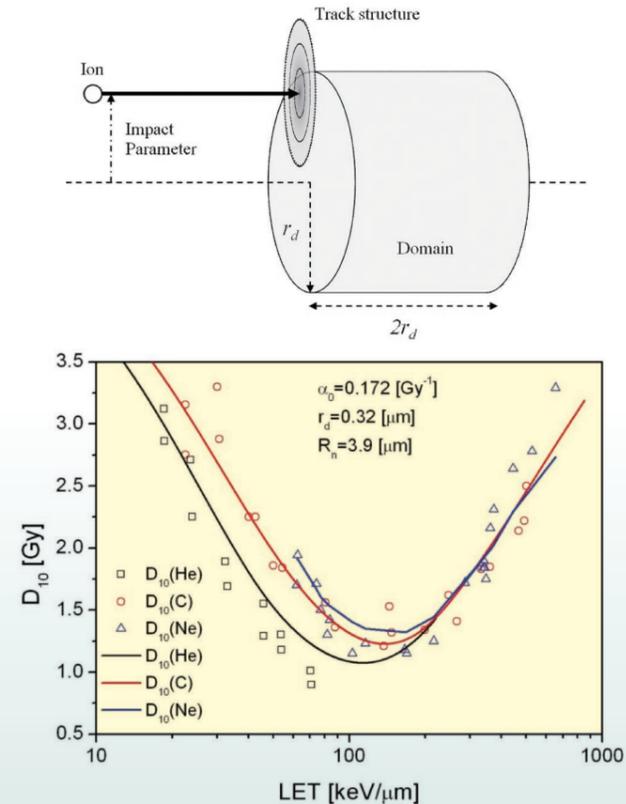


図17: 荷電粒子のドメインへの入射の模式図(上図)と、Kiefer-Chatterjeeのトラック構造モデルを使ってMKMで計算したHSG細胞の10%生存率線量(下図) 3本の線は、ヘリウム(青)、炭素(赤)およびネオン(黒)の計算結果を示し、プロットは、古澤等の細胞照射実験値¹³⁾である。

3次元スキャンニング照射における生物効果

重粒子線治療では、治療ビームが標的に入射すると、その一部は標的内の原子核と衝突し、核破砕反応の結果、様々な2次粒子を生成します。これにより、標的内の治療ビームには様々な核種、エネルギーの粒子が混在しています。近年、モンテカルロ計算コード等の発展にともない、線質情報(各核種のエネルギースペクトル)を精度良く求めることが可能になりました。これを用い核種やそのエネルギーに応じた生物効果を与えることで、より正確に生物線量を予測できると考えられます。しかしながら、必要な全ての核種に対する生物実験データは存在しないため、モデルに従って核種毎の生物効果を予測する必要があります。

そのために我々が採用した生物効果モデルがMicrodosimetric Kinetic Model (MKM)です⁷⁾⁸⁾。MKMでは、放射線に対する細胞の標的を細胞核と考え、細胞核を μm サイズのドメインと呼ばれる微小体積に分割します。このドメイン内の損傷の平均数は、放射線に依らずドメインの吸収線量から直線-2次曲線モデル(LQモデル)で表せ、細胞核の損傷は、内部のドメインの損傷の和に等しいとします。実際には、図17(上)に示すように、ドメインを半径 r_d 、長さ $2r_d$ の円柱と仮定し、Kiefer-Chatterjeeのトラック構造モデル⁹⁾¹⁰⁾によりドメインの吸収線量を計算しています。MKMで決める必要のあるパラメータは α_0 値(LET=0の極限における α 値)、 β 値、ドメインの大きさ r_d 、細胞核の大きさ R_n の4つです。この中で β 値は、放射線の種類によらず定数となるので、HIMACの治療の基準となったヒト唾液腺(HSG)腫瘍細胞のX線に対する β 値 0.0615Gy^{-2} を用いました。他の3つのパラメータについても、細胞照射実験結果を再現するように決定しました¹¹⁾。このときのMKMによる10%生存率線量の計算値と古澤等の測定値を図17(下)で比較しています¹²⁾。これにより、HIMACの現行治療の生物モデルと整合をとりながら、より正確に2次粒子の生物効果を治療計画に反映することが可能になりました。

治療計画システムの検証

治療計画システムの検証は、物理線量分布の検証から開始し(図9)、生物効果を含めた検証も行いました。治療計画システムに実装されているMKM計算コードで予測したHSG細胞の深部生存率分布と、実際に3次元スキャンニング照射装置で測定した結果を図18に示します。図に示すように、MKMの予測値と実験の平均値が、良い精度で一致していることが確認されました。

検証は、実際の患者の治療計画を用いても行われています。図19(上)は図14の線量分布計算値を、水中での線量分布に換算したものであり、この計算値と実際の水中での測定値を比較した結果が図19(下)です。両者がよく一致していることがわかります。

今後について

新治療研究棟における重粒子線治療の開始に向けて、我々は放医研における従来の治療と整合性をとった3次元スキャンニング照射用の治療計画システムを完成させました。今後は、3次元スキャンニング照射の特徴をより活かせるような機能の臨床応用に向けて、研究開発を進めていく予定です。例えば、複数の照射を合わせて最適化を行い、より安全で、正常組織への損傷の小さい線量分布を形成する機能の準備を進めています。

参考文献

- 1) T. Kanai et al., Radiat. Res. 147, p.78 (1997).
- 2) M. Scholz et al., Radiat. Environ. Biophys. 36, p.59 (1997).
- 3) T. Inaniwa et al., Med. Phys. 36, p.2889 (2008).
- 4) T. Inaniwa et al., Med. Phys. 34, p.3302 (2007).
- 5) 古川卓司 他, HIMAC-Report 124 (2007).
- 6) T. Furukawa et al., NIM-A 522, p.196 (2004).
- 7) R. B. Hawkins et al., Int. J. Radiat. Biol. 69, p.739 (1996).
- 8) Y. Kase et al., Radiat. Res. 166, p.629 (2006).
- 9) J. Kiefer et al., Phys. Med. Biol. 31, p.1201 (1986).
- 10) A. Chatterjee et al., Radiat. Environ. Biophys. 13, p.215 (1976).
- 11) T. Inaniwa et al., Phys. Med. Biol. 55, p.6721 (2010).
- 12) Y. Furusawa et al., Radiat. Res. 154, p.485 (2000).

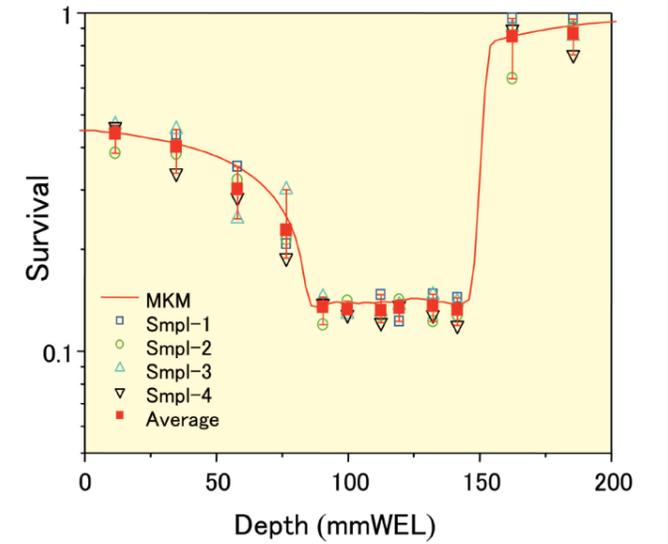


図18: 3次元スキャンニング照射装置によるHSG細胞の深部生存率測定結果 実線がMKMによる予測値で、マークが実験によって得られたHSG細胞の生存率(4回の測定を実施している)。

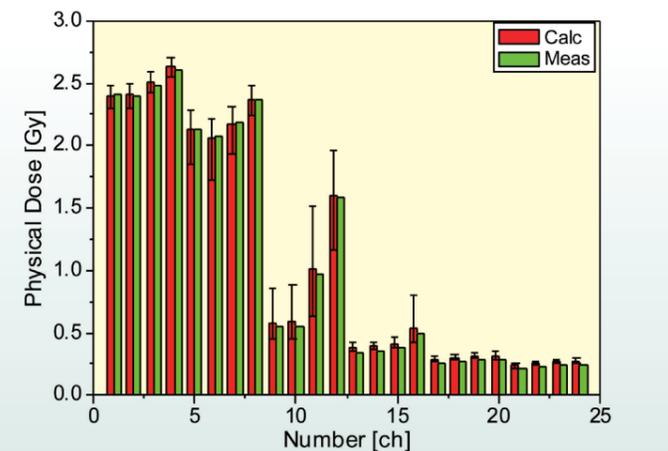
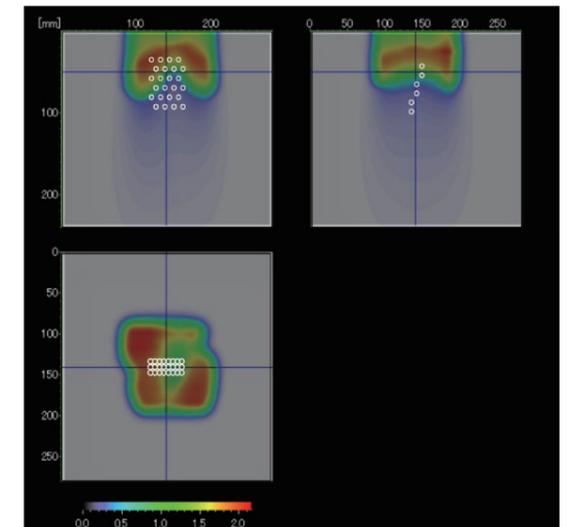


図19: 図14の線量分布計算値をもとに水中での線量分布に換算した線量分布(上図)と、水中での測定結果との比較(下図) 上図の白丸は測定用の24本の指頭型電離箱の設置位置を示しています。

新治療研究棟における患者ハンドリングシステム

はじめに

新治療研究棟の設備は、年間治療患者数1,000人以上を目標として設計されています。この計算の前提条件は、

- ① 治療期間・時間は、現在と同じとする
6時間/日×170日/年=61,200分
- ② 平均照射分割回数を12回とする
- ③ 患者さんの治療室での平均滞在時間を現行より短縮して15分にする

これらの仮定で単純計算すると、1室の年間治療患者数は340人となり、3室あれば年間1000人以上の治療が可能となります。こうした考え方のもとに新治療研究棟は、E、F、G室という3つの治療室をもつことになりました。図20は新治療研究棟地下2階の平面図を示しています。治療室3室以外にも、待合室、CTシミュレーション室2室(SIM1、SIM2)、準備室6室が設けられています(図21、図22、図23)。

上記の3条件のなかで、③の患者さんの治療室での滞在時間を短縮することは重要な課題です。滞在時間の内訳は、

- (1) 患者さんの入室、着替え、固定具装着
 - (2) X線による患者位置決め
 - (3) 重粒子線の照射準備と照射
 - (4) 患者さんの固定具外し、着替え、退室
- からなりますが、(3)に要する時間は5分以内であり、その他の項目の短縮化が鍵となります。

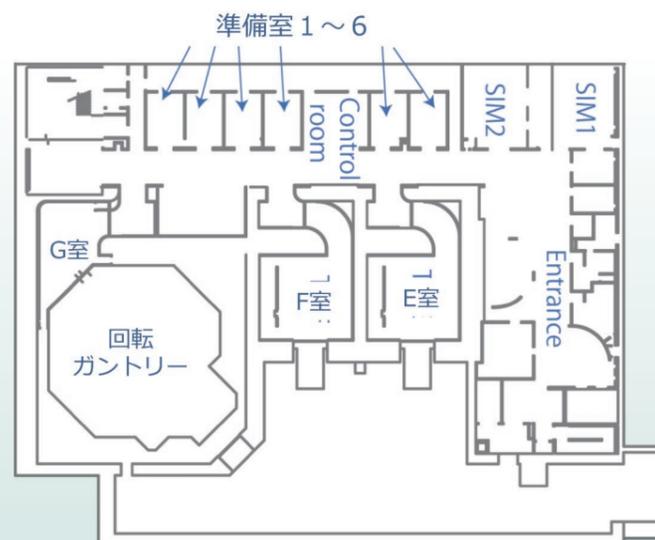


図20:新治療研究棟地下2階の平面図

この中で最も長い時間を要するのは、(2)の患者位置決めです。治療計画は、CTシミュレーション時に取得したX線CT画像をもとに計算するため、治療照射時とX線CT画像の取得時で、患者形状/位置に、変化がないことが前提となっています。しかし、実際には両者に若干のずれがあるため、治療計画時の患者形状/位置に最も近い状況へ、患者位置を調整する「患者位置決め」が行われています。この時間短縮のためには、固定具・治療台などのハードウェア



図21:CTシミュレーション室(SIM2)の内部
右側にあるのがシミュレーションに使用する模擬照射ポートで、左側が治療計画用CT。



図22:治療室(E室)の内部
中央にあるのが水平・垂直の照射ポートで、左側が搬送台車。



図23:準備室の内部

の高精度化と、患者位置決めを支援するソフトウェアの高度化が必要となっていました。

一方、(1)と(4)に要する時間を短縮するために、新治療研究等では治療室ではなく準備室で着替えを行い、搬送台車の上で固定具の脱着を行う予定です。このためには、搬送台車から治療天板ごと患者さんを受け取ることのできる治療台などの整備が必要となります。

患者ハンドリングシステム

我々は、こうした患者に関わる部分の効率化と精度の向上を目指し、患者ハンドリングシステム(Patient Handling System, PTH)の開発を行ってきました¹⁾。患者ハンドリングシステムは、治療室・CTシミュレーション室におけるX線CT撮影からシミュレーション、リハーサル、治療時の患者位置決めに至るまで、患者に関係する様々な作業を、ハード・ソフトの両面から総合的にサポートするシステムです。

図24(左)は情報の流れからみた、新治療研究棟のシステムを表しています。患者の治療情報は、病院情報システム

(HIS)から、重粒子線治療管理システム(TMS)を経由して、3つのシステム(3次元スキャニング照射システム(S-IR)、治療計画システム(TPS)、患者ハンドリングシステム(PTH))に渡されて、実際の治療が行われます。治療データは、DICOM-RT PACSに格納されており、各システムが、データを取得・保存することにより、全体が動作しています。

図24(右)には患者ハンドリングシステムが束ねている各サブシステムを示しています。ここには、X線CT装置、X線撮像装置、ロボットアーム治療台、位置決めレーザー、呼吸同期装置などのハードウェアから、患者位置決めアプリ²⁾、Digitally Reconstructed Radiograph (DRR)作成アプリ³⁾などのソフトウェアまで、様々なモジュールがあり、それらが互いに連携して動作しています。

ロボットアーム治療台

患者ハンドリングシステムのハードウェアの中で重要な役割を果たしているのが、ロボットアーム治療台です。新治療研究棟では、準備室で治療天板に載った患者は、搬

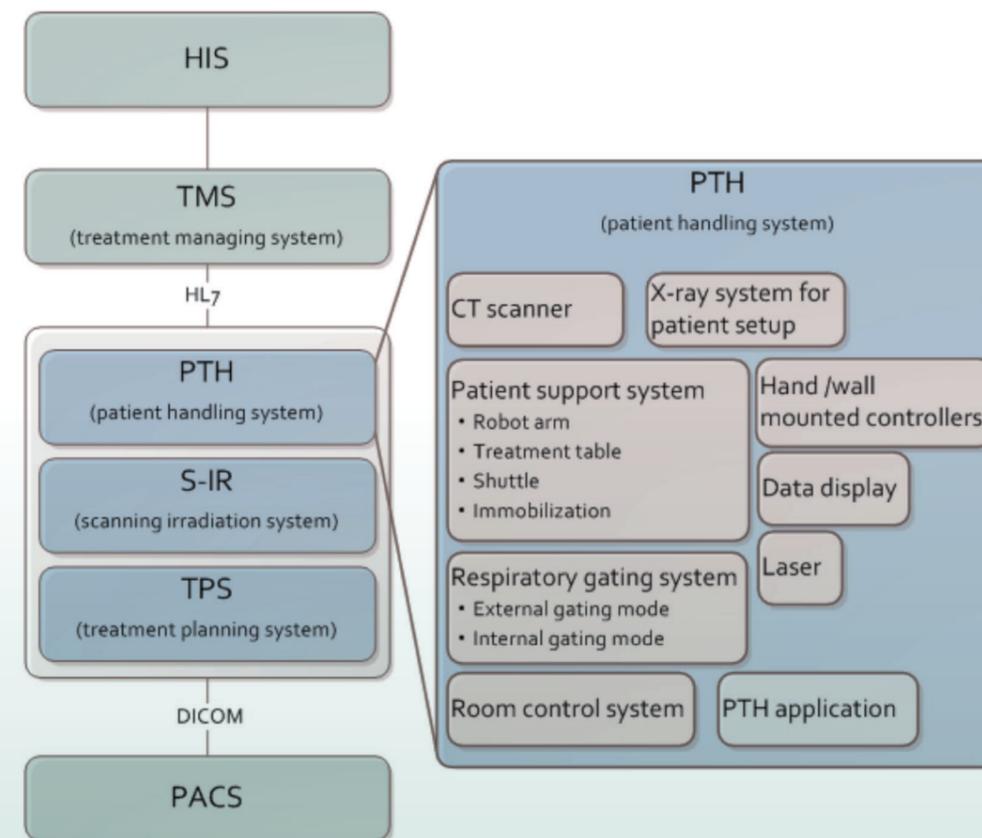


図24:新治療研究棟の各システム(左)と患者ハンドリングシステムのサブシステム(右)

送台車でCTシミュレーション室または治療室へ移動します。入室後、ロボットアームは搬送された治療天板を自動的につかまえ、アイソセンタ位置へ移動します(図25)。X線CT撮影時は、さらにCT撮影位置に治療天板が移動し撮影が行われます(図26)。またシミュレーション後や照射後は、これらの逆の手順で患者は準備室に戻されます。これにより、前述の治療室滞在時間の短縮化を図る計画です。これらの動きを実現するために、治療台は、7軸ロボットアーム機構が治療天板をつかまえる構造となっています。



図25: CTシミュレーション室で、搬送台車から治療天板をつかまえている治療台(上図)と、アイソセンタ位置に天板が移動している状態(下図)



図26: X線CT撮影時の治療台姿勢

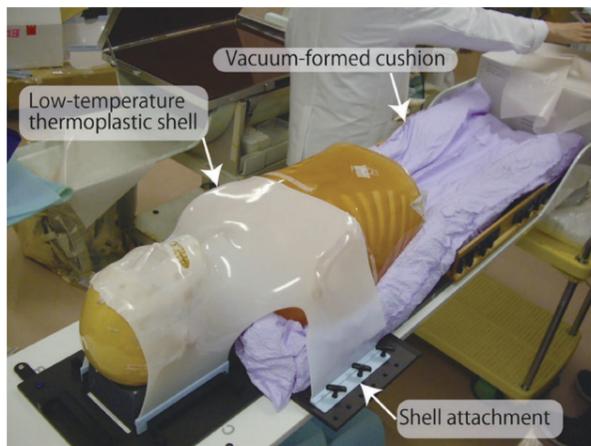


図27: 治療天板上の固定具
アタッチメントにより治療天板上の基準穴に固定されている。

表2: ロボットアーム治療台の主要緒元

対軸方向移動範囲	2400mm
横方向移動範囲	±300mm
回転範囲	-15°~195°
ローリング範囲	±20°
ピッチング範囲	±10°
位置精度	0.5mm
最大荷重	200kg

その主要緒元は表2のとおりです。7軸ロボットアームは、シミュレーション時やリハーサル時に保存された位置決め位置や照射位置情報を取得し、治療室入室後の初期治療台位置として移動することができます。また、図27に示すように、固定具は決まった治療天板上の位置に固定することで、再現性を確保しています。このようにして患者位置決め開始の時点での位置のずれ量をできるだけ小さくすることで、患者位置決めに要する時間の短縮化を目指しています。

X線患者位置決めシステム

CTシミュレーション室、治療室において最終的な患者位置決めは、水平・垂直の2方向からのX線画像を利用で行われます。X線機器は、図28に示されているように、部屋アイソセンタを中心として、水平・垂直ポート内部にフラットパネル検出器 (FPD) が設置され、その対向側にX線管が設置されています。また、治療室には、重粒子線の照射中もX線によって体内臓器の動きをモニターするため、斜めにもX線動画を撮影するためのDynamic FPD (DFPD) が設置される予定です。

患者位置決め作業においては、CTシミュレーション時に

取得したX線撮影画像、または治療計画時に取得したX線CT画像を参照画像として、治療室内の治療体位で撮影したX線撮影画像と比較し、両者のズレ量(3次元空間での並進及び回転)を最小化するように治療台を移動させま

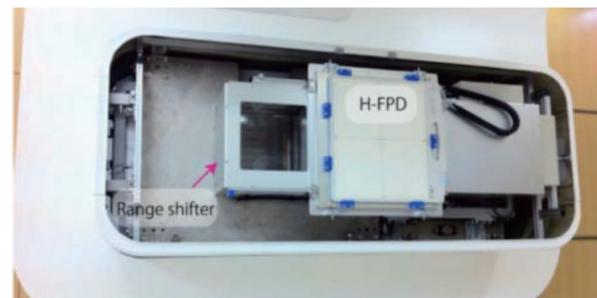
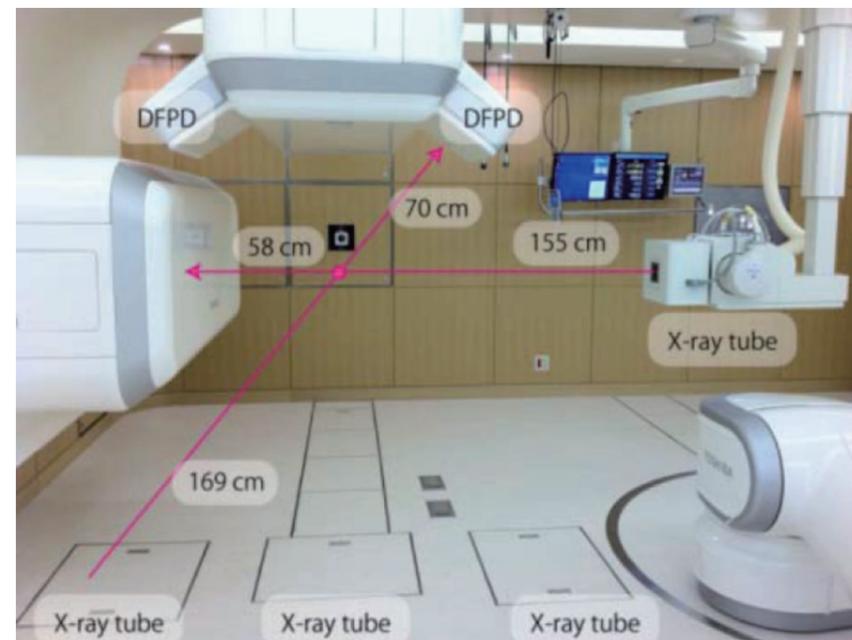


図28: 治療室内のX線機器の配置レイアウト(上図)と照射ポート内部のFPD(下図)
垂直のX線管は、床下に埋められている。



図29: X線位置決めシステムのユーザーインターフェース2)
左側はX線CT画像から作成したDRR像またはリハーサル時等に撮影したX線参照画像で、右側が治療室で撮影したX線画像。

す。図29にその操作画面を示しています。従来、このズレ量の迅速な算出は、経験を要するものでしたが、近年のGraphics Processing Unit (GPU) の性能向上により、画像処理による自動ズレ量計算を、現実的な時間内に終えることが可能になってきました。我々はこうした計算ツールを患者ハンドリングシステムに組み込むことにより、患者位置決めに要する時間の短縮化を図っています。

今後について

新治療研究棟における臨床試験が開始され、患者ハンドリングシステムも実際の臨床に使われるようになりました。その経験を活かし、今後改良を進めていく予定ですが、特に、搬送台車による準備室と治療室の一体的な運用をできるだけ早期に開始し、患者の治療室内滞在時間の短縮化を図りたいと考えています。

また、本稿では触れませんでした。患者ハンドリングシステムの重要な役割として、腫瘍のある臓器の動きのモニタリングがあります。呼吸に伴い変動する腫瘍に対する3次元スキャニング照射の臨床試験に向けて、体外センサーによる観測だけでなく、4次元X線CT⁴⁾やDFPDによる透視X線動画などを組み合わせ、より正確に患者の臓器の動きをモニタリングする技術の開発を進めているところです。

参考文献

- 1) S. Mori, et al., submitted to Int. J. Rad. Oncol. Bio. Phys.
- 2) S. Mori, et al., submitted to Radiotherapy Oncol.
- 3) S. Mori, et al., submitted to Med. Dosim.
- 4) S. Mori, et al., Lung Cancer, 56, p.59 (2007).

最近の成果 ラット心筋梗塞モデルにおける肝細胞増殖因子を用いた血管新生治療の長期効果

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

犬伏 正幸・金 永男・青木 伊知男・辻 厚至・相良 雅史・小泉 満・佐賀 恒夫



先端生体計測研究プログラム

正本 和人 (電気通信大学 先端領域教育研究センター にも所属)

分子認識研究プログラム 小高 謙一

「えっ? 放医研で心臓の研究??」

そう思われた方も少なくないのではないのでしょうか。確かに当センターには、日本人の臓器別3大死因のうち、がんと脳をメインの研究対象としたプログラムはあっても心臓をメインの研究対象としたプログラムはありません。しかし、先日外部評価委員から「心臓の分子イメージング研究は行わないのですか?」とのご意見を頂いたように全国的には強い要望があるため、分子イメージング研究拠点施設として当センターにはその受け皿が有って然るべきと考えています。実際に国立循環器病研究センターや国立成育医療研究センターから研究支援の要請を受けたこともあり、外部資金*も積極的に獲得しながら、心筋再生や心臓移植などの最先端医療について共同研究を実施しています。さらには、血管新生、低酸素、(がん)幹細胞などは悪性腫瘍の進展にも深く関与していることから、将来的にはがんの新しい研究シーズへとつなげ、悪性腫瘍のボトムアップ研究へと発展させることも視野に入れていきます。

さて、研究背景に移りましょう。哺乳類の体は、傷を治す過程で新しい血管を作る力を元から備えており、ゆっくりと進行した心筋梗塞や慢性的な狭心症などでは、血流の不足している虚血心筋へ他の血管から新しい血管が自然と伸びてきて血液を補っていることも珍しくありません。しかし、虚血性心疾患はむしろ急性に発症することが多く、この生来の血管新生の機構が十分に働く前に心筋に致死的な障害が起こってしまいます。そこで、血管新生因子と呼ばれるタンパクの遺伝子を投与することによって虚血心筋で局所的に継続的に血管新生因子を発現させ、心筋に致死的な傷害が生じる前に血管新生を促して、心筋への血流と心機能を回復させようとする血管新生遺伝子治療が考案されました(図1)。ただし、遺伝子治療と言っても、患者の遺伝子を変化させるのではなく、タンパクそのものでは作用時間が短すぎるため、タンパクを一定期間産生し続ける遺伝子を、いわば持続性の薬のように用いるのです。

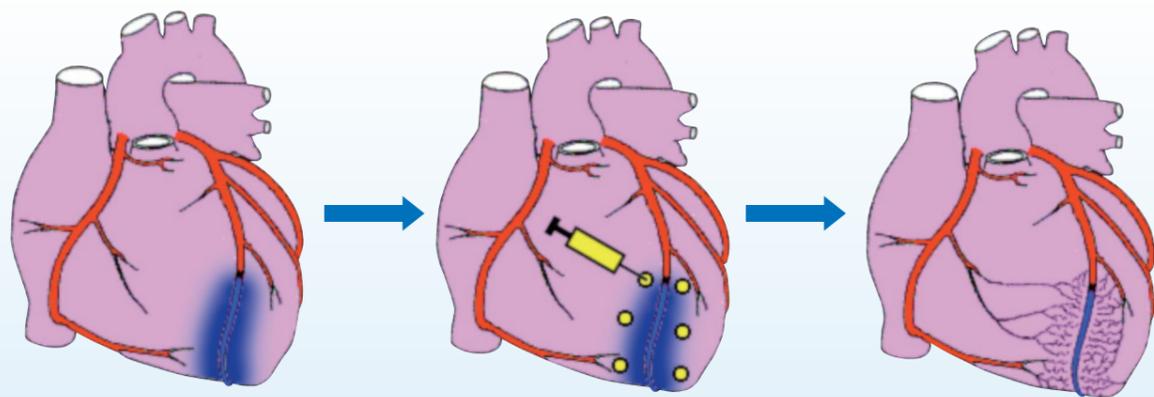


図1: 血管新生遺伝子治療の概念図

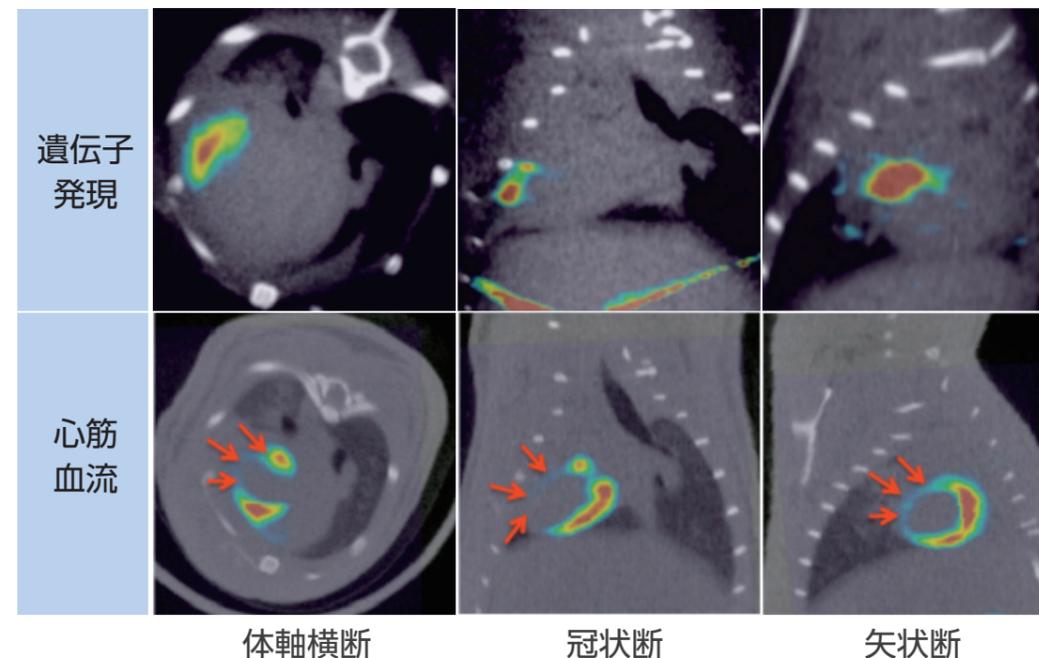


図2: 胸部SPECT/CT融合画像(矢印:心筋梗塞部)

本研究では、ラット心筋梗塞モデルを作製し、日本が中心となって臨床応用を目指している肝細胞増殖因子(HGF)を用いた血管新生治療の長期効果について検証を行いました。まず、運び屋となるアデノウイルスベクターにHGF治療遺伝子とその発現を知らせてくれるNISレポーター遺伝子を入れた治療ベクターを作製し、これを梗塞部の辺縁の心筋に直接注入したラットを治療群とし、空ベクターを注入したラットを未治療群としました。急性期の中に、cine-MRIと呼ばれるイメージング法で心機能を、SPECTと呼ばれるイメージング法で心筋梗塞の大きさと治療遺伝子の発現を調べ、その全てが同じ程度に揃っているラットを治療群と未治療群から6匹ずつ選んで経過観察を行いました(図2)。10週間後に行ったcine-MRIで、治療群の心機能については未治療群と比べて有意な治療効果が見られませんでした。免疫染色という特殊な染色を行った心筋組織標本を作製して顕微鏡で見ると、最も細い毛細血管の数は未治療群と比べて治療群で有意に増加していましたが、もう少し太い細動脈の数には差がありませんでした。さらに二光子顕微鏡という特殊な顕微鏡を使って治療群の新生血管を立体的に観察してみると、赤血球(7-8 μ m)と比べても極めて細い直径2-5 μ mの毛細血管が増加し、それらが不規則なネットワーク構造を呈していることが判明しました(図3)。これらの結果から、HGF遺伝子単独で単回投与した血管新生遺伝子治療では、未熟な毛細血管しか形成されない和我々は結論づけました。

上述のように、本研究の結果はNegativeなものでしたが、Negative研究の価値がPositive研究よりも必ずしも低いわけではないことをここで強調させて頂きます。というのも、HGF血管新生遺伝子治療の動物実験の報告は既に13本あり、その全てがPositiveな結果を示しているのに対して、今回我々は初めてNegativeな結果を報告したからです。虚血性心疾患に対する血管新生遺伝子治療については、HGF遺伝子に限らず、良好な動物実験の結果に後押しされ、多くの臨床試験が急速に進められ、計4000名以上の患者が被検者となったにも関わらず、結局これまで確実な成果はひとつも得られていないという厳しい現実があります。おそらく多くの動物実験で結果が過大解釈され、あまり有効でない血管新生因子や方法まで臨床試験へと促してしまっただけで違いはないと、今となっては考えざるをえません。このような反省に立って、我々は本研究で、1) 対象ラットの病態と遺伝子発現の程度を2群間で均一化することにより個体差による誤差を減らし、2) 治療遺伝子の発現が十分に過ぎ去った10週間後に評価することで一過性の抗アポトーシス効果や抗線維化効果を除外し、3) 組織標本上の毛細血管の数よりも直接的で説得力の高い二光子顕微鏡による微小血管の3次元構造で血管新生を評価した結果、従来よりも正確な(Negativeな)評価ができたと考えています。

それでは血管新生遺伝子治療の未来は暗いのかというと、取り組むべき課題はいくつかあるものの、決して悲観的なものではないと筆者は考えています。まず、臨床試験で十分な治療効果が証明されないのは、標的となる心筋細胞における治療タンパクの濃度が十分なレベルに達していない可能性や、血管新生が完成するまで十分な期間発現が持続していない可能性が考えられます。これらを解決するためには、より導入効率の高い、もしくは、発現がより長期間持続するような新しいベクターや、発現のOn/Offを調節できるような技術の開発が期待されます。また、血管新生は遺伝子発現の連鎖(血管新生カスケード)により様々な血管新生因子の相互作用の結果生じると考えられることから、カスケードの上流に位置し、血管新生に関わる多くの遺伝子の発現を促すことができる遺伝子(マスター遺伝子)を治療遺伝子に選択することが望ましいです。あるいは、複数の治療遺伝子を同時に投与する方法(遺伝子カクテル)によって、より生理的な血管新生が誘導できる可能性もあります。さらには、心筋細胞など様々な細胞に分化することのできる前駆細胞や幹細胞を同時に活用する

ことができれば血管新生への相乗効果が現れ、ひいては血管新生因子の投与量やリスクを減らすこともできるかもしれません。

最後に、本研究の筆頭共著者である金永男先生は、中国の地方大学の医学部を卒業し、苦労を重ねてソウル大学に留学、そこで博士号を取得し、その後北海道大学と放医研で私の研究を支えてくれました。昨年、残念ながら中国に帰国し研究も辞めてしまいましたが、身体障害者の息子を祖国に残し、異国の地で研究者を目指した、彼の情熱と知識と技術なしに本研究は完遂できなかったに違いありません。彼の貢献に心から感謝いたします。

*本研究は、文部科学省より科学研究費補助金基盤研究(B)(18390326, 22390239)の助成を受けたものです。

本研究の成果は、2010 World Molecular Imaging Congressにて発表されポスター賞を受賞し、Gene Therapy誌電子版に掲載されました。

最近の成果 富士山登山道の放射線レベル - 福島第一原子力発電所事故を受けて -



放射線防護研究センター 規制科学研究プログラム 自然放射線防護研究チーム
保田 浩志・岩岡 和輝・矢島 千秋

当チームでは、航空機乗務員の宇宙線被ばく線量評価研究の一環として、2007年度よりNPO法人「富士山測候所を活用する会」の協力のもと、富士山頂及び山麓において宇宙線観測を夏期に実施してきました。このたび、2011年3月11日に発生した東日本大震災に伴う福島第一原子力発電所の事故により、大量の放射性物質が大气へ放出され広く拡散したことから、それらが富士山の放射線レベルに影響を与えているかを実測調査しました。



図1: 富士山登山道での測定風景

測定は、今期の富士山測候所利用開始に先立ち、2011年7月9日(土)の4時半から18時半にかけて行いました。当日の行程は、山梨県側富士山中腹の河口湖登山口(標高2,300 m)から吉田ルートを経て山頂(標高3,720 m)まで上り、富士山東側の須走ルートを経由して五合目登山口(標高2,000 m)まで下山するというもので、早朝から夕

刻まで約14時間、ほとんど登山道を歩き続けながらの測定となりました。測定内容は、ガンマ線の空間線量率(その空間に飛び交う単位時間当たりの放射線の量であり、外部被ばくの目安になります。単位は $\mu\text{Sv/h}$)及びエネルギースペクトル(ガンマ線のエネルギー分布であり、これからガンマ線を放出する原子核の種類がわかる)でした。

ガンマ線の空間線量率は、市販のガンマ線サーベイメータ(アロカ社製TCS-172B)を使用し、登山道を移動中に適宜地表から約1 mの高さの値を測定しました(図1)。その結果、サーベイメータの指示値は、いずれの場所も0.03 ~ 0.05 $\mu\text{Sv/h}$ であり、通常のレベルと変わらないことが確認されました。

ガンマ線のエネルギースペクトルの測定には、NaIガンマ線スペクトロメータ(EMFジャパン社製EMF211)を用い、登山道移動中、1分間隔での自動連続測定・記録を実施しました。その結果、両登山口の六合目より標高の低い場所で放射性セシウム(Cs-134及びCs-137)のピークが検出されました(図2)。ただし、放射エネルギーはわずかで、ごく小さい線量(年間で数 μSv 以下)であると評価されました。

今回の測定で得られたデータについては、GPS地理情報等と照合して詳しい解析を行い、福島第一原発事故で環境に出た放射性物質の拡がりに関する予測の検証に役立てたいと考えています。

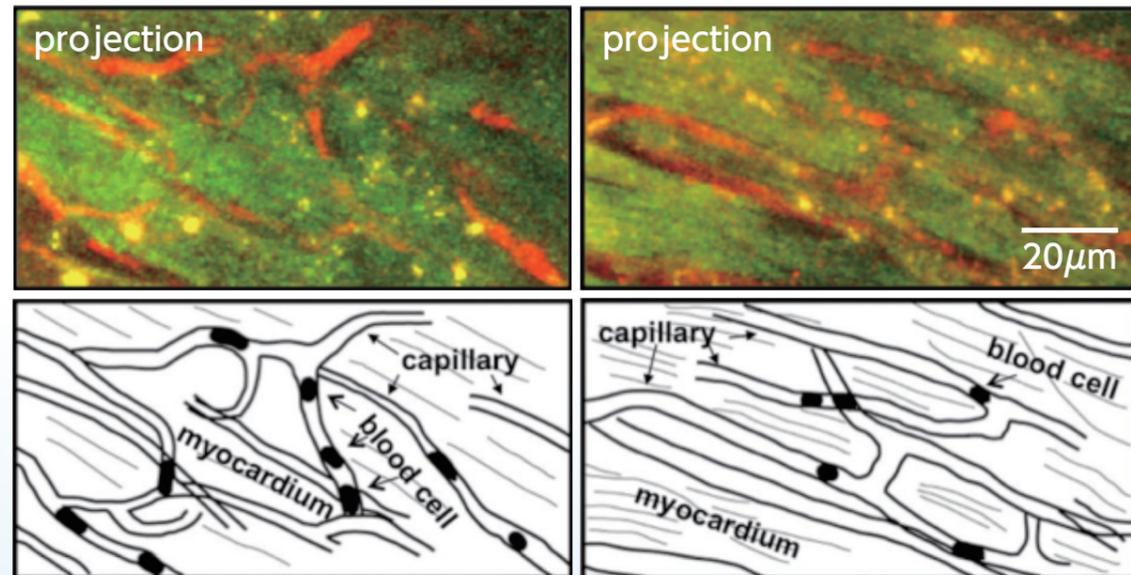


図3: 心臓の二光子顕微鏡画像(赤:血管、緑:心筋細胞)

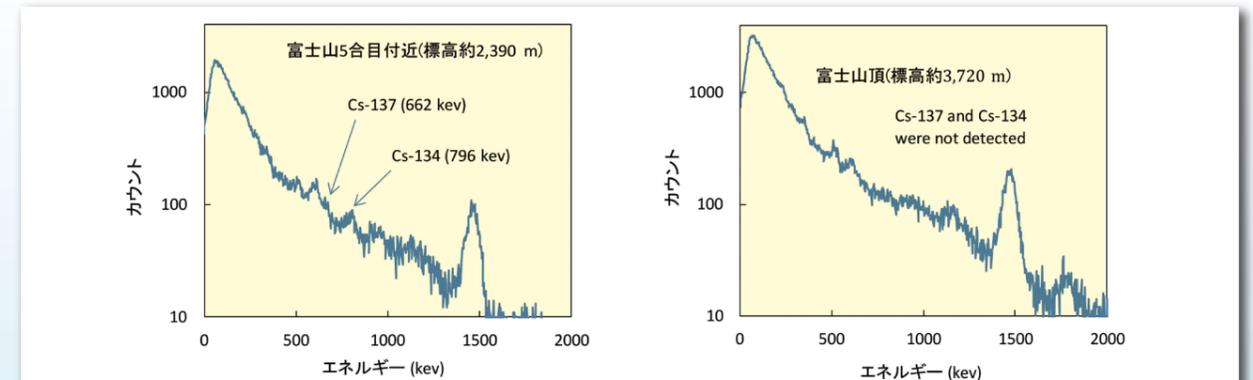


図2: 左は富士山五合目付近(河口湖口、標高約2,390m)、右は富士山頂(吉田方面、標高約3,720m)で測定されたガンマ線エネルギースペクトル(測定時間10分) 五合目付近では原発事故に由来すると考えられるセシウム134、137のピークがわずかに観られるが、山頂では認められない。

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2006年報告書第1巻・第2巻及び2008年報告書第1巻の日本語版を2月13日から有償頒布しています。

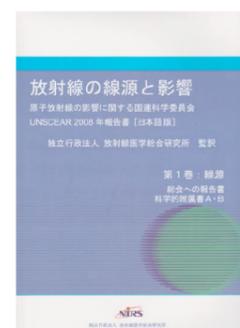
UNSCEARは、放射線の影響に関する情報収集などを目的として国連に設置されている委員会で、その報告書は、放射線防護の国際的な基準の制定に重要な科学的知見を提供しています。

これまでの主要な報告書の日本語版は、放医研の監訳として出版社から刊行されてきましたが、放医研は、放射線防護に対する世界的な取り組みや国内の放射線影響・防護研究の推進に貢献することを目的に、国連と正式に契約し、日本語版(計3冊)を有償頒布することになりました。なお2008年版第2巻については、国連に対して翻訳許可申請中です。

【書籍概要】

書名	放射線の影響 原子放射線の影響に関する国連科学委員会 UNSCEAR2006年報告書[日本語版]第1巻、第2巻
体裁	A4版(第1巻390ページ、第2巻350ページ)
価格	6,500円(第1巻と第2巻セットで。分売不可。本体価格)
監訳・発行	独立行政法人放射線医学総合研究所
内容	(第1巻)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A「放射線とがんの疫学研究」/附属書B「放射線被ばく後の心血管疾患およびその他の非がん疾患の疫学的評価」 (第2巻)附属書C「電離放射線被ばくによる非標的効果と遅発性効果」/附属書D「電離放射線の免疫系への影響」/附属書E「住居と職場におけるラドンの線源からの影響までの評価」

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1巻
体裁	A4版(476ページ)、CD-ROM1枚
価格	4,000円(本体価格)
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A「医療放射線による被ばく」/附属書B「種々の線源からの公衆と作業者の被ばく」



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55巻 第01号

編集委員会

委員長……明石 真言

委員……内堀 幸夫 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 野里 真澄 府馬 正一 山内 正剛

事務局……坂内 忠明

2012年3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 千葉県稲毛区穴川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/>