

Radiological Sciences

放射線科学

2008.03

Vol.51

第51巻 第3号



放医研シンポジウム

「放射線の環境影響を考える」

ISSN 0441-2540



▲ラドン実験棟



▲静電加速器棟



▲ガンマ線照射施設・中性子線源室



▲廃止された旧第1ガンマ線棟付近の跡地

Contents

- 04 **放医研シンポジウム**
「放射線の環境影響を考える」
放射線防護研究センター 環境放射線影響研究グループ 吉田 聡
- 18 **研究レポート**
「放射線で誘導される生物効果の
バイスタンダー効果の線質依存性」
重粒子医科学センター 粒子線生物研究グループ 鈴木 雅雄
- 28 **研究レポート**
「マイクロドーズ臨床試験の論理的・社会的意義 (3)」
—被験者内部被ばくについての考え方—
分子イメージング研究センター 運営企画ユニット 栗原 千絵子
- 36 **放射線の知識**
「中性子線照射に関する物理的な側面」
(1)中性子の基礎知識(その1)
基盤技術センター 研究基盤技術部 平岡 武、高田 真志
- 41 SR Salon Photograph
三井 正紀
- 42 随想
市川 龍資
- 43 編集後記

放医研シンポジウム

「放射線の環境影響を考える」

第2回 放射線防護研究センターシンポジウム報告

放射線防護研究センター
環境放射線影響研究グループ グループリーダー
吉田 聡

はじめに

平成19年12月17日と18日の2日間、放射線防護研究センター主催の標記シンポジウムが放医研内で開催され、総数130名の参加者によって熱心な議論が展開されました。

これまでの環境放射線（能）研究の多くは、ヒトへの影響の評価を最終的な目標に設定していました。しかしながら、環境問題に対する関心が世界的に高まる中、放射線が環境そのものに与える影響を評価することが国際的な重要課題となりつつあります。国際放射線防護委員会（ICRP）、国際原子力機関（IAEA）、国連科学委員会（UNSCEAR）等の国際機関で、この問題に関する議論と合意形成のための努力が進められています。

図1に示す通り、ICRPは、人を守るための防護体系においては環境も十分に守られているはず、と言う立場をとってきました。これは、急性致死線量を見る限り、生物の中で人を始めとする哺乳類が最も感受性が高い

うデータに基づいたものです。ICRPは現在もこの立場を変えていませんが、環境問題に取り組む重要性を認識して国際的な議論を先導しています。2003年に刊行されたPublication 91は、ヒト以外の生物種の防護に対するICRPの基本姿勢を示した重要なものです。その後、環境防護タスクグループが組織され、2005年には新委員会として第5委員会（Committee 5: protection of the environment）が設立されました。そして、先頃発行されたICRP新勧告には、「環境の防護」の章（第8章）が設けられました。

我が国ではこの問題に関する議論は始まったばかりです。放医研では、前中期計画の「放射線等の環境リスク源による人・生態系への比較影響研究」の中で関連研究を進め、平成18年度からの第2期中期計画では「放射線安全・規制ニーズに対応する環境放射線影響研究」の中に「環境生物・生態系に対する放射線の影響に関する研究」を立ち上げ、本格的な取り組みを開始しています。本シンポジウムでは、これら放医研の取り組みをご紹介します。

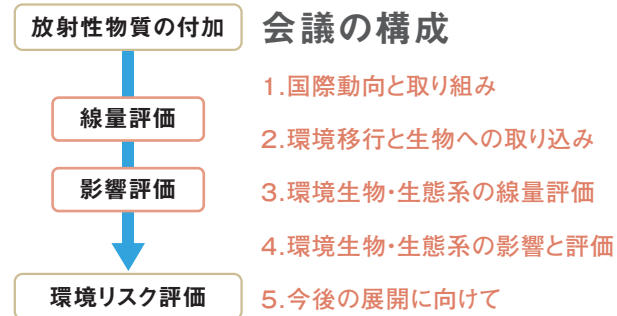


図2: 環境リスク評価を目指した今回のシンポジウムの構成

すると共に、所内外の研究者により国際的な動向から今後の課題まで幅広く議論する事を目的としました。

環境中の生物・生態系に対する放射線のリスク評価を最終目標とすると、そのためには、線量評価と影響評価に関連する情報の蓄積が必要となります。本シンポジウムでは、この流れを念頭に置いて、図2に示すような5つのセッションについて26件の講演と2件の特別講演が行われました。以下、各発表の内容に簡単に触れながら各セッションでの議論を紹介します。

第1日目は、関連分野の国際動向から線量評価までを取り扱いました。

1. 国際動向と取り組み

このセッションは、放射線の環境影響研究と環境防護に関する国際機関の動向と欧米の評価モデルを紹介し、我が国が取り組むべき課題をおおまかに把握する事を目的としました（座長：米原英典氏）。

はじめに、ICRP第5委員会の委員である酒井一夫氏（放医研）より「放射線の環境影響に関する国際機関の動向」と題する講演がありました。ここでは、ICRP、IAEA、UNSCEAR等の国際機関で放射線の環境防護が扱われるようになった経緯と現在の活動状況が紹介されました。これらはセミナー開始に当たって参加者が共通の認識を持つために有効でした。前述の通りICRPの2007年勧告においては、環境の防護が独立した章として取り上げられています。このこと自体は画期的ですが、ようやく第一歩が踏み出されたところと言えるようです。現在検



図1: 環境の放射線防護に関する最近のICRPの取り組みの流れ

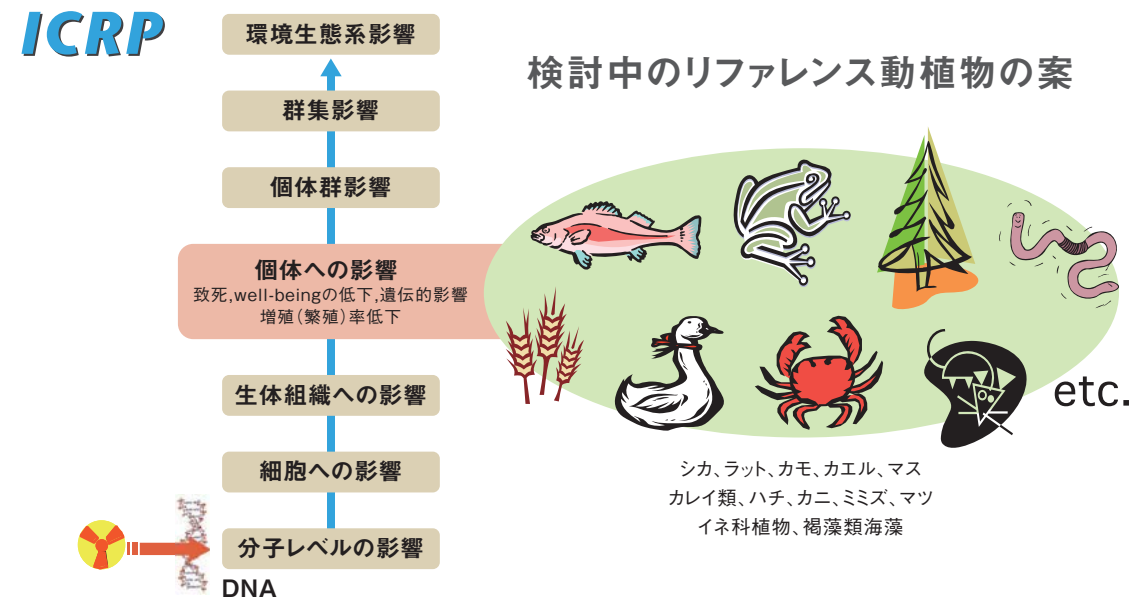


図3: 放射線影響のレベルとICRPが提案するレファレンス動植物

討中の12種類のレファレンス動植物(図3)についても、基本的な考え方が紹介されました。これは、概念的な数値的モデルであって、実際にその生物を守るために用いられるわけでは有りません。これに関するICRPの新しい報告書のドラフトが、2008年3月末までの予定で、パブリックコメントに供されています。講演の中では、今後我が国で研究を進めるのにあたって留意すべきキーワードとして、日本特有の環境及び生物、生態系影響の指標、フィールドと実験室の連携、が挙げられました。

続いて、川口勇夫氏(放医研)より「欧米での生物線量評価モデルの動向及び日本環境への適応の検討」と題する講演がありました。欧米では、環境生物リスク評価への関心の高まりを受けて、各国が独自に生物線量評価モデルを作成しています。IAEAでは、放射線安全のための環境モデリング会議(EMRAS)に生物線量評価モデルワーキンググループ(BWG)を設立し、各モデルの比較検証を行っています。川口氏はこれに参加しており、これまでの比較では、環境生物の内部被ばく線量よ

りも外部被ばく線量の評価で、より大きなモデル間の相違が見られた事などが紹介されました。また、日本において環境リスク評価を実施するための予備的な検討として、EMRAS-BWGにも参加しているRESRAD-BIOTA(アメリカ)とERICA(EU)の2つのツールについて、日本及びアジア特有の環境である水田環境を仮定して比較検討を行い、日本に対する適用可能性について検討した結果が報告されました。スクリーニング目的には既存のモデルが利用可能であるが、一方で、日本独自のデータベースを整備して、日本の環境が欧米のものに比べて極端に感受性が高くないことを担保する必要があると結論されました。

2.環境移行と生物への取り込み

環境生物・生態系の線量評価のためには、放射性核種が環境中でどのように動いて、生物の生活媒体にどの程度蓄積し、それが生物にどの程度取り込まれるのか

という情報が不可欠です。ここでは、これら放射性核種の環境挙動について、これまでの知見を概観し、線量評価の基礎としての利用方法を議論しました。また、放射線以外の化学物質の事例を学びつつ、今後の課題を整理しました(座長:武田洋氏)。

吉田聡(放医研)は、代表的な放射性核種の陸上生態系での移行と分布について、これまでの環境放射能研究の中で得られた知見を放医研の成果を中心に概観しました。すなわち、セシウム、ヨウ素等について、土壌中での移行と分布、生物への取り込みと生体中の分布、生態系内での分布について順に紹介しました。その上で、環境の放射線防護を念頭に置いた場合の課題を議論しました。これまでの環境動態研究は、最終的にはヒトの被ばく線量評価を目的としていました。したがって、ヒトに至る経路にある生物の情報はあるものの、それ以外の経路についてはほとんど研究がありません(図4)。例えば、土壌からミミズ、さらにミミズを食べるモグラへの移行等はこれからの研究課題となります。データの収集に関しては、これ以外にも、生態系内での循環、および安定元素分析の活用が重要です。また、より信頼の置ける線量評価に向けて、生態系内や個体内での偏在、季節変化、生物のライフサイクルとの関係、化学形態等の情報が必要と考えられます。

渡部輝久氏(放医研)からは「海産生物への移行と分布」に関する講演がありました。放射性核種の生物への濃縮現象を表現する濃縮係数について、これまでのデータベースを概観し、近年IAEAから刊行された新たな知見を網羅した改訂版についても紹介がなされました。その上で、海産生物への放射性核種の濃縮について幾つかの事例が紹介されました。これまでのデータは主にヒトの消費に関わる海産生物の可食部位を対象とするものですが、多くの放射性核種は可食部のみならず内臓等非可食部位に、時に高度に蓄積されます。さらにある生物種は特定の放射性核種を特異的に濃縮する場合もありま

す。これらの現象は海産生物の被ばく線量に大きく関わる可能性があり、生物の放射線影響評価の枠組みを構築するためには、より広範な生物種に関して、また体内での分布に関しても、詳細なデータの精査・収集が必要であると結論されました。

内田滋夫氏(放医研)は「環境移行パラメータの利用に向けて」と題する講演において、これまでに得られている環境移行パラメータを日本の環境影響評価に利用する場合の課題についてまとめました。すなわち、これまで人の防護のために蓄積されてきた環境移行パラメータについて概観した後、人以外の生物に対する線量評価に必要なパラメータとの比較検討が行われました。そして、日本の環境で、少なくとも欧米と同様の生物線量評価を実施するために今後行うべき環境移行パラメータ研究についての提言がなされました。内田氏は、日本の環境中の土壌、農作物、河川水等について、多元素分析の手法を利用しながら幅広いデータの収集と移行パラメータの算定を行っています。これらの結果はデータベースとして整備されつつあり、我が国の環境生物の線量評価の際にも基礎データとして利用可能と考えられます。IAEAでこれまでに整備されている移行パラメータ集は欧米のデータを元にしたものです。現在、アジアの環境を反映した改訂作業が進んでおり、これにも大きく貢献しています。

通常、環境中の放射線の影響は、その他の種々のストレスに比べると非常に小さいと考えられます。従って、環境放射線のリスクは、化学物質等の環境負荷因子と一緒に論じる事が重要です。また、化学物質等で行われている影響評価の手法を学ぶ事は、今後の放射線環境影響研究を進めるために不可欠です。そこで今回は、国立環境研究所の2名の研究者に講演をお願いしました。

まず、柴田康行氏(国立環境研究所)より「化学物質の環境動態と放射性炭素測定の実用」と題する講演がありました。膨大な数の化学物質利用にともなう環境への

環境挙動研究の対象

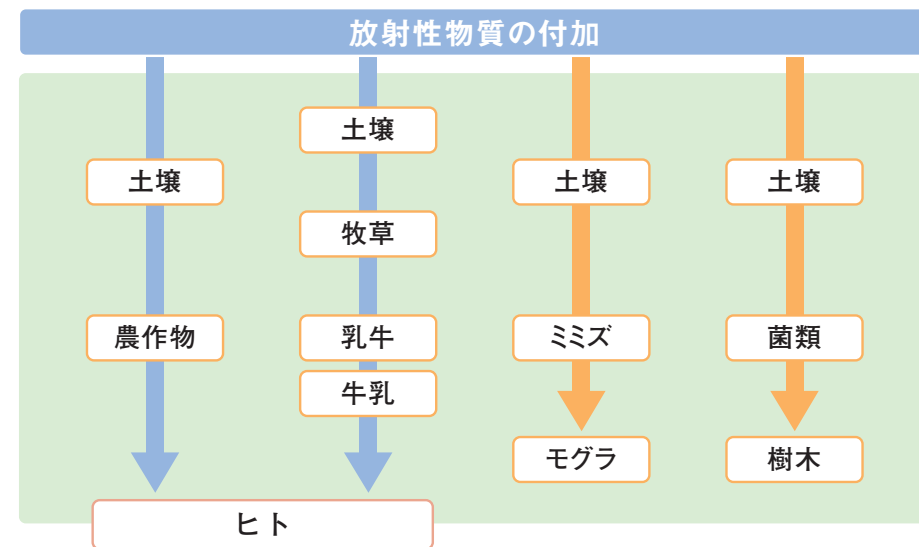


図4: 環境挙動研究の対象: ヒトに至る経路とそれ以外の経路

負荷の実態を把握し、人や野生生物の暴露状況を明らかにして、毒性情報と組み合わせるリスク評価を行うために、また、環境基準や排出基準などの適合状況を把握し、規制や政策の効果を確認するために、精緻な環境モニタリングの実施が必要です。講演ではこうした流れの実情が紹介されました。その後、化学物質のモニタリングを目的とした最新の分析技術開発、すなわち、加熱脱着を利用した自動高頻度測定装置の開発、多次元ガスクロマトグラフ法と高分解能飛行時間型質量分析法を組み合わせた化学物質の一斉分析手法の開発、宇宙線の影響で作られる放射性炭素 ^{14}C を用いて環境中の化学物質の発生源の特定・追跡を行うための同位体利用分析手法の開発等について紹介がありました。

鈴木規之氏（国立環境研究所）には「化学物質の曝露評価の概念と今後の方向」についてご紹介頂きました。化学物質の曝露評価の1つの特徴は、対象物質が通常多数にわたり、かつ各物質の持つ影響の多様性を考慮しなければならない点にあります。また、曝露量分布は、曝露の地理的環境濃度の分布を反映しており、これを受けて開発された地理情報システムを利用した評価モデルが紹介されました。一方、酵母やオオミジンコを用いたバイオアッセイによる監視手法についても紹介がありました。評価の枠組みは完成されたわけではなく、今後はさらに、人あるいは生態系全体の中でハイリスクを受ける可能性のある集団やケースに着目した新たな体系の構築を進めていくことが必要とのことです。これは放射線の影響評価に関しても重要であり、化学物質と放射線に共通する未解決の課題は数多くありそうです。

3.環境生物・生態系の線量評価

生物の生活媒体に存在する放射性核種からの外部被ばく、および、生物内に取り込まれた放射性核種からの内部被ばくを評価するための適切な方法論と今後必要な研

究について議論することを目的に、4つの講演が行われました（座長：吉田 聡）。

久松俊一氏（環境科学技術研究所）より「森林内哺乳類のバックグラウンド被ばく線量評価の試み」の紹介がありました。一般的な環境における天然放射線（能）によるバックグラウンド被ばく線量は、被ばく線量の制限値を決める上で重要と考えられますが、データは乏しく、評価手法も確立されていません。このため、久松氏らは、森林生態系に着目し、小型及び中型ほ乳類を指標生物として選び、それらの線量評価手法の確立を目的とした研究を開始しています。青森県六ヶ所村の森林環境中のガンマ線線量率、ラドン濃度、生息するほ乳類の体内放射能濃度を求め、被ばく線量を評価するための研究の概要が紹介されました。ガンマ線線量率とラドン濃度は、森林内に百葉箱様の施設を設置して計測されました。ほ乳類の体内放射能濃度は、ヒメネズミとモグラ（ヒミズ）をワナで捕獲し、臓器別の放射性核種濃度を定量するという地道な研究によって求められています。被ばく線量に寄与する核種が整理され、今後は森林内での食物連鎖を考慮した研究が必要である事などが紹介されました。

木名瀬 栄氏（日本原子力研究開発機構）より「マウスファントムの内部被ばく線量評価」と題する講演がありました。これまでのマウスの内部被ばく臓器線量評価は、回転楕円体などで表現された簡易幾何形状動物ファントムと点減衰核法などによる簡易計算の組み合わせにより、経験的に行われてきました。ICRPで検討されているレファレンス動植物についても同様の手法が導入されています。しかし、この手法は放射性核種が特定の臓器に特異的に集積する場合などは大きな誤差を生じる可能性があります。近年、コンピュータ技術などの発達により、高分解能画像データをもとに構築したボクセルファントムやボクセル幾何形状を評価対象にする計算コードが開発されたため、ヒトのみならずマウスのような小動物についての信頼性の高い線量評価が可能になってお

り、木名瀬氏はこれをベースにした研究を進めています。マイクロCT画像データを利用して構築されたボクセルマウスについて、モンテカルロ計算により、光子および電子の臓器吸収割合が評価されました。マウスとヒト間の相違についても検討され、ベータ線放出核種については、臓器重量の相違に大きく影響され、ヒトとマウス間において大きな相違が生じること等が示されました。

占部逸正氏（福山大学）は「環境モニタリングデータを使用した環境生物の線量評価の試み」と題する講演の中で、過去に得られた環境放射線モニタリングデータをもとに、ERICA アセスメントツールを使用して動植物の放射能と被ばく線量評価を行った結果を紹介し、この方法を我が国の環境影響評価に適用する際の有効性と課題を議論しました。1980年前後の各原子力発電所周辺で得られた環境放射線データを参考にし、セシウム 137 とプルトニウム 239 (+240) を対象とした評価が行われました。環境は、淡水、陸上、海水の三つで、得られるデータから任意に選択した生物およびヨモギ、マツ、ホンダワラについて、ERICA アセスメントツールの第三段階を用いて核種濃度と被ばく線量が推定されました。動植物中の核種濃度と被ばく線量について、用いるパラメータや算出方法の違いによって結果が異なることが具体的に示されました。

武田 洋氏（放医研）は「生態系への線量評価法に関する一案」と題した講演の中で、放医研で行われている生態系影響評価研究を紹介すると共に、生物個体ではなくて生態系の線量を評価するための新たな概念を提案しました。すなわち、人体への線量評価に用いられている「実効線量」と同じ概念で、対象となる生態系全体への被ばく量を表す単位として、また、発現する生態系影響にできるだけ対応する被ばく量の単位として「生態学的実効線量」が提案されました。この実効線量は、まず対象とする生態系内で選定した複数の標的生物への吸収線量を算出し、これに放射線の種類による影響の差を考慮して

荷重（放射線荷重係数）を行い、さらに標的生物種間の放射線感受性の差を相対値として荷重（生物種荷重係数）したのち、すべての標的生物種を加算して得られるというものです。この提案は全く新しい概念であるため、多くの議論を生みました。人体と各臓器の関係を生態系とその構成生物に置き換える考え方は、分かり易い一方で問題点も抱えているようです。結論は持ち越しましたが、生態系という新しい対象についてその評価方法を濃密に議論する機会を与えて頂きました。



写真1:特別講演を終えた長沼 毅博士(右)と座長の保田浩志氏

第1日目の半ばには、長沼 毅氏（広島大学）より「極限環境生物学からみた生命生存の原理」と題する特別講演を頂きました（座長：保田浩志氏）。本シンポジウムの趣旨に合わせて、宇宙空間での放射線被ばくで始まった講演は、極限環境の例を挙げながら海底へと向かいました。そして海底火山帯に生息するチューブワームが登場します。この動物は何も食べない代わりに、火山ガス成分を栄養源とする化学合成独立栄養細菌を体内共生させ、そこから栄養をもらっています。すなわち「殺生せずに生きられる動物」というわけです。そして、実はこの化学合成独立栄養にこそ、地球型炭素生命の原理が隠されていると述べます。地球生物は炭素化合物 (CH_2O) がベースであり、炭素の還元端はメタン (CH_4)、酸化端は二酸化炭素 (CO_2) です。もし、地球で水素過剰になれば CH_2O は CH_4 になり、逆に酸素過剰なら CO_2 になって終わるので、 CH_2O は維持されません。しかし、実際には水素も酸素も絶えず再生されているので、 CH_4 と

CO₂の間で炭素が廻り、有機物あるいは生命体 (CH₂O) が維持されると言うわけです。最後に、太陽系の惑星の環境に言及し、木星の第二衛星エウロパには地球と同様に「火と水」があるので、生命もあるだろうと結びました。環境生物影響を考える際に、極端な例から学ぶものは多いはず、というのが講演依頼の趣旨でしたが、それを越えて、地球の隅々そして宇宙にまでも出かけて行こうとする長沼氏の探求心と哲学を持って科学する姿勢に感銘しました。

第2日目は、環境生物・生態系の影響に話題の中心を移し、現在行われている研究と今後の課題を議論しました。

4.環境生物・生態系の影響と評価

生物個体や群集を用いた具体的な研究例が、放医研の取り組みを中心に紹介されました(座長:久保田善久氏)。

渡辺嘉人氏(放医研)は「放射線高感受性植物における影響解析」と題する講演で、生物の種による放射線感受性の違いの意味について植物に焦点を当てて議論しました。放射線照射による植物個体の致死線量には植物種間で1000倍もの幅があることが示されています。多くの植物種が放射線高抵抗性を示す一方で、針葉樹などには哺乳動物と変わらない程に感受性が高い特異的な種もあります。渡辺氏は、これまでに発表されている植物のデータを用いて、感受性が不明な植物への影響をDNA量で推定できる可能性を示しました。また、放射線高感受性植物のモデルとして日本産の針葉樹であるスギおよびカラマツ由来の培養細胞を用いて得られつつある研究結果が紹介されました。これらの培養細胞は植物の細胞としては放射線感受性が極めて高く、0.5 Gy程度の放射線照射によって細胞増殖の低下およびアポトーシス様細胞死の増加を起こすことが確認されています。

中森泰三氏(放医研)は「土壌動物を用いた土壌環境の診断に向けて」と題する講演で、生態系の中での土壌

の重要性を示しつつ、代表的な土壌動物としてトビムシを用いた影響評価試験を紹介しました。トビムシは、化学物質の毒性試験に用いられる生物の一つであり、これを用いる事は放射線の影響を他の環境負荷物質と比較する上でも有意義です。基本的な評価指標として、致死、成長速度、および繁殖率を用いた評価結果が紹介された後、遺伝子発現を指標にする新たな手法の有用性が述べられました。放医研で開発された網羅的遺伝子発現解析手法であるHiCEP(High Coverage gene Expression Profiling)を用いる事により、遺伝子情報のバックグラウンドがない環境生物においても遺伝子発現を切り口にした研究が可能である事が示されました。

石川裕二氏(放医研)は「メダカ胚に対するX線照射の非致死的影响」と題する講演を行い、生きた胚において、放射線で誘発された脳細胞死を一過性に観察できることを紹介しました。すなわち、照射24時間後、切片を作成することなく、丸ごとの胚をアクリジンオレンジ染色し、蛍光顕微鏡下で脳におけるロゼッタ状の死細胞集団を数えることによって、発達神経毒性の程度を簡便迅速に定量する方法が開発されました。この定量法を利用した結果、メダカ胚の個体死線量(LD50)の約1/10にあたる2 Gyで有意な脳細胞死が引き起こされる事が明らかとなりました。これは、非致死レベルの影響を検出・評価する手法として有望です。最近メダカのゲノム解析が終了し、マウスなどに匹敵する現代的モデル脊椎動物として活用されるようになってきました。環境影響評価の分野でもより積極的に活用されるべき材料といえます。

湯川雅枝氏(放医研)は「ストレス負荷によるメダカ体内の元素バランスシフト」と題する講演を行いました。バランスシフトとは生体に与えられたストレスが生体必須元素のバランスを変化させる事を示し、この変化によって放射線等の影響を評価しようとするものです。メダカを対象に、X線照射、塩水飼育、金属負荷というス

トレスをかけ、血液および体内臓器中の元素濃度変化を観察することを目的とし、微量な試料中の多元素同時測定が可能な粒子線励起X線分析法(PIXE)が適用されました。17 GyのX線照射により、血液や臓器中のリン濃度が上昇する事が示されました。X線照射後、約2週間の飼育を継続しても平常への回復は十分ではありませんでした。バランスシフトは、ストレスごと臓器ごとに異なり複雑な様相を示すことがPIXE法を用いて見出されました。

坂下哲哉氏(日本原子力研究開発機構)は「線虫の学習行動と放射線影響」についての研究を紹介しました。生物の行動に注目した新しい影響評価手法であり、非致死線量の影響が評価できる事に加えて、生態系全体への間接的な影響を考える上での手がかりを提供するものといえます。線虫には、温度、味覚、嗅覚、運動など様々な学習パラダイムがあります。その中でNaClの味覚に対する化学走性学習が研究の対象とされました。線虫はNaClに誘引される性質(化学走性)がありますが、餌である大腸菌がなくNaClを含んだ寒天培地上に数時間置くと、化学走性が低下してNaClを忌避するようになるということです。この行動の変化が化学走性学習です。ガンマ線の影響を調べたところ、化学走性学習の能力は、比較的高線量(約550 Gy)の放射線を照射しても影響を受けないが、学習中に照射した場合のみ、放射線が照射直後の学習行動を著しく変化させること等が見出されました。学習行動の変化のメカニズムも解明が進んでいます。

石井伸昌氏(放医研)は「細菌群集に対する放射線の影響」についての講演を行いました。細菌に対する放射線影響のこれまでの研究は、単離された培養可能な菌を対象に行われていました。しかし、環境中の細菌の多くは培養が困難であり、自然の微生物生態系に対する影響を評価するためには新たな手法の開発が望まれていました。ここでは、細菌の16S rRNA遺伝子配列を標的とした変性剤濃度勾配ゲル電気泳動法(DGGE)を用い、土壌

細菌群集のガンマ線に対する影響評価を行った結果が紹介されました。水田土壌に1 Gy/day(総線量5 Gy)のガンマ線を連続照射したところ、バンドパターンに明らかな変化が生じることが見出されました。すなわち、細菌の致死線量よりはずっと小さいと考えられる線量で細菌群集に変化が生じたということです。生態系の影響を丸ごと検出する手法の一つとして期待されます。



写真2:特別講演中のGARNIR-LAPLACE Jacqueline博士

第2日目の半ばには、GARNIR-LAPLACE Jacqueline氏(フランス放射線防護核安全研究所:IRSN)より「環境放射線防護:EU欧州原子力共同体資金プロジェクトおよび独自資金プログラムENVIRHOMによるフランス放射線防護核安全研究所(IRSN)での研究」と題する特別講演を頂きました(座長:府馬正一氏)。環境の放射線防護への取り組みは欧米が先行しています。特にヨーロッパは一連のプロジェクトによりデータ収集とデータベースの整備が進み、ICRP等の議論を先導しています。GARNIR-LAPLACE氏は、それらの活動の中心的存在の一人です。ここでは、国際的な取り組みの流れを概観した後、特に、EU欧州原子力共同体資金プロジェクトと、IRSN独自の研究について紹介がありました。FASSETプロジェクトは、放射性物質の環境影響評価のための枠組みを構築し、ヒト以外の生物種の放射線生物学に関する知見の収集に用いられるFASSET放射線影響データベース(FRED)を作成しました。2007年初頭に終了したERICAプロジェクトは、放射性物質の環境リスク評価と管理のための総合アプローチとツー

ルの開発を継続しました。また、現在の PROTECT プロジェクト内では、生態系リスク評価と管理のアプローチに関して、放射性物質に対するものと化学物質に対するものとの間に共通性をもたせることも議論されています。一方、IRSN は、独自の研究として、慢性低レベル被ばく状態のデータ収集を行っています。これが ENVIRHOM であり、放射性核種への慢性低レベル被ばく、および生物の様々なレベルで誘導される反応に関する知見を収集中です。私たちは、これら先行する研究と防護の取り組みに学びつつ、日本で取り組むべき研究を選び出していく必要があります。

5. 今後の展開に向けて

最後のセッションでは、ヒト影響研究との連携及び最新の研究手法の導入を念頭に関連研究を紹介しました(座長: 藤森 亮氏)。また、今後の課題として特に、放射線の線質、複合影響、生態系影響、及び生態リスク評価に焦点を当てて議論を行いました(座長: 酒井一夫氏)。

ヒト影響研究との連携

根井 充氏(放医研)は「放射線ストレスに対する遺伝子応答」と題する講演を行いました。前のセッションで議論した通り、環境生物について、遺伝子応答を利用した放射線影響研究が開始されています。一方で、遺伝子応答はヒトを対象とした影響研究の中でより古くから扱われています。根井氏は放射線生物影響に関連する遺伝子応答の基礎と最新の研究を紹介しました。哺乳類細胞における遺伝子の放射線応答は、DNA 修復関連因子がセンサーとして DNA 損傷を検出することから始まります。センサータンパク複合体は細胞内情報伝達系を介して転写因子を制御し、細胞周期調節やアポトーシス等に機能する遺伝子の発現を調節します。放射線に応答して活性化される転写因子のうち、p53 は低線量放射線の

放射線防護の観点からも重要な転写因子です。根井氏らは、p53 の多機能性を説明し得る機構として、種々の転写因子との協調的相互作用が重要と考えて研究を進めています。ここでは、p53 の標的遺伝子 GADD45 および p21 遺伝子の放射線応答において、p53 以外の転写因子も必要であることが示されました。

石井直明氏(東海大学)は「環境ストレスの寿命決定のメカニズム」についての講演を行いました。石井氏は生物個々の寿命は放射線などによる環境ストレスによる傷害の量とそれに対する防御能力のバランスによって決められている可能性があるとし、これを証明するために線虫を用いた研究を進めています。環境ストレスである放射線や活性酸素が寿命に与える影響とそのメカニズムの解明を目指しており、特に内的なストレスであるミトコンドリアからの活性酸素が老化の速度を加速することを明らかにしています。講演では、耐性幼虫という状態の線虫に放射線を照射すると寿命が変化する事、酸素にホルミシスの効果がある事等の興味深い知見も紹介されました。また、古い組織が枯死していく植物の寿命はどの様にして定義するべきかといった疑問も投げ掛けられました。生物影響のメカニズム研究のために環境から単離された線虫ですが、環境生物という立場に戻しても、得られている、あるいは得られると期待される情報は非常に多く、有用であると考えられます。

安倍真澄氏(放医研)は「遺伝子発現を軸とした技術と展開」と題する講演で、自ら開発した網羅的遺伝子解析手法である HiCEP を紹介しました。トランスクリプトーム解析とよばれる転写物総体の解析手法について、最新技術を概観し、それらの中での HiCEP の特徴が示されました。この手法は、予め個々の転写物のシーケンス情報を必要としません。この特徴を活かして、遺伝子情報が解明されていない環境生物に広く適用する可能性が示されました。放医研では前述の中森氏の発表のように、トビムシ等への応用が始まっています。潜在的

には生態系を構成する膨大な数の全生物種が研究対象である「環境科学」においては、ブレイクスルーとなる可能性を秘めている技術です。

新しい技術の利用

黒川 顕氏(奈良先端科学技術大学院大学)は「メタゲノムインフォマティクス: ヒト腸内フローラのメタゲノム解析」と題する講演を行いました。環境中の細菌は極めて多様であり、これら細菌の持つ遺伝子群で満たされている環境は、巨大な遺伝子プールととらえることができます。この環境中の遺伝子プールを解析する極めて有効な手段の1つが、細菌叢を培養に依存することなく丸ごとゲノム解析する「メタゲノム解析」です。シーケンス速度の向上、コストの低下など、新たなシーケンス技術の開発は日進月歩で、第4世代の高速シーケンサーが登場するに至り、いよいよメタゲノム解析時代に突入したとのことです。現在世界で実施されているメタゲノムプロジェクトの多くは、環境中の細菌叢を対象としています。これらの環境のメタゲノミクスとともに興味深いのが、ヒトの共生細菌叢を解析するヒトメタゲノムプロジェクトで、黒川氏は現在取り組んでいる腸内フローラのメタゲノム解析研究を例にしてメタゲノム解析におけるバイオインフォマティクスに関して論じました。腸内フローラは生物が受けるストレスを解析する指標としても利用可能と思われます。

丸山耕一氏(放医研)は「GFP トランスジェニックメダカを使った放射線影響研究」と題する講演を行いました。小型魚類は初期胚操作が容易です。このため、トランスジェニックフィッシュの作出が盛んにおこなわれており、現在までに、疾患モデルとしてのメダカ、環境ホルモンを検知出来るメダカなどが開発されています。丸山氏らはグロビン遺伝子の上流域を GFP リポーター遺伝子につけたトランスジェニックメダカを構築しています。このメダカは生きてままで血球、血流、血管形成が

観察できるため、例えば初期胚に放射線などの有害因子を作用させた場合に形成される微細な血栓の観察が可能になっています。現在、放射線の影響を観察出来るメダカ系統の開発を進めており、この系が確立されれば、メダカが受けているストレスを光という物差しで量ることが可能となります。生物が受ける線量ではなくて影響そのものを検出するセンサーとしての応用が期待されます。

今後の課題

岩橋 均氏(産業技術総合研究所)は「酵母を指標とした各種放射線のトランスクリプトーム解析」と題する講演で、ゲノミクスやプロテオミクスのような所謂 OMICS 技術を用いた環境ストレス生物影響研究を紹介しました。岩橋氏は、これまで、生物種として、酵母、イネ、メダカ、ラット、ヒト細胞を対象とし、ストレスとしては、温度、圧力、放射線、化学物質等を用いて、解析を行って来ました。今回は特に、酵母細胞を指標とした放射線のトランスクリプトームによる影響評価について、他の環境ストレスとの比較も交えながら紹介がなされました。照射実験には、重粒子線、熱中性子線、速中性子線、ガンマ線等の異なる種類の放射線を用いており、明らかに生菌数に影響のある 20 Gy 前後の線量を選択して約 6000 種類の遺伝子についての DNA マイクロアレイ解析を行っています。これまで放射線の線質の違いに関するデータはほとんど無く、国際的にもこれから議論されるべき重要な課題です。農業と重金属などの複合影響についても研究成果が紹介されました。

GILBIN Rodolphe 氏(フランス放射線防護核安全研究所: IRSN)は「放射性物質と化学物質混合物の環境毒性的影響: 水生プランクトンでの実験およびモデルアプローチ」と題する講演を行いました。原子力施設周辺の水圏生態系に影響を与え得る因子は、金属の様な化学的なもの、温度や塩分変化の様な物理的なもの、少量の放射性核種に関連した放射線的なもの、と多岐にわた

ります。通常は、これら個々の原因物質の環境影響を考えた管理がなされています。しかし、複数の物質が同時に存在する場合の環境影響は部分的にしか解っていません。GRIBIN 氏らは、モデルと制御条件下での実験の二つのアプローチを通じて、化学物質と放射性物質の混合物曝露によって誘発されるプランクトン（単細胞藻類とミジンコ）個体群動態の攪乱について研究を進めています。幾つかの原因物質の組み合わせで、影響が単なる足し合わせとは異なること（相乗性または拮抗性）が紹介されました。また、半減期の異なる（放射能が異なる）2つのウラン同位体を用いることで、ウランの金属毒性和放射線毒性を別けて評価する手法も紹介されました。ウランの場合は金属毒性の方がより重要であることが示されました。

府馬正一氏（放医研）は「モデルを用いた生態系影響評価」について紹介しました。生態系は多様な生物種から構成され、それらの間には複雑な相互作用が存在します。従って、単一生物種の影響試験の結果のみから、生物間相互作用に起因する間接影響も含めた生態系影響を適切に評価することは困難です。このため、数理モデルやモデル実験生態系を利用した影響評価が必要です。府馬氏はこれらのレビューを行うと共に、放医研での研究を紹介しました。最初に取り組んだのは、生産者としてのユーグレナ、消費者としてのテトラヒメナ、分解者としての大腸菌の3種の微生物が共存する水圏微生物生態系（川端マイクロコズム）です。これまでに、モデル生態系中の生物の個体数が有害因子の負荷によって変化する程度を定量化するための影響指数を開発し、放射線と他の有害因子の影響を比較する事も可能となっています。また、実験を再現するためのモデル生態系個体群動態シミュレータ（SIMCOSM）が開発され、個体群・群集動態の数理解析が行われています。現在は、より多くの微生物で構成されるモデル生態系、および、藻類、ミジンコ、小魚類等で構成される水槽型のモデル生態系の

開発と利用を開始しており、実環境により近い状態での影響評価と機構解析が可能になりつつあります。

松田裕之氏（横浜国立大学）は「生体リスクにおける予防原則と順応的管理について」と題する講演をしました。環境政策には、欧州中心の未実証段階で対策を講じる「予防原則」と米国中心の不確実性を考慮した「順応的管理」の国際的対立がしばしば見られます。しかし、実際は予防原則には順応的な事後検証が必要であり、また順応的管理は必然的に予防的リスク管理となるという視点が必要とのことです。例えば、化学物質などで室内飼育実験などを根拠に定められた環境基準についても、予防原則に基づく安全率を考慮した基準を設けつつ、その基準の妥当性を野外調査等で事後検証し、必要に応じて順応的に基準を見直すことが可能ということです。松田氏は、横浜国大 COE「アジア視点の国際生態リスクマネジメント」を率いて、予防原則と順応的管理を両立させた環境健康政策を構築してリスク管理の理念と基本手順を確立し、更に、さまざまなアジア等途上国の具体的な環境リスク管理問題に応用することを目指した研究を行っています。放射線の環境リスクに関しての議論は始まったばかりですが、将来的には、放射線が数あるリスク源の中の一つとして普通に議論されるようになればと考えます。

おわりに

環境影響に関する研究には学際的な取り組みが不可欠です。特に今回は、放射線以外の環境負荷物質を交えた議論、及びヒトを対象とした放射線影響研究の知見と最新の研究手法の導入を強く意識し、それぞれの分野の第一人者の方々にご講演をお願いしました。2日間に非常に多くの内容が盛り込まれた強行軍とも言える日程でしたが、最後まで中身の濃い議論をすることができました。今回の異分野の交流から新しいものが生まれ、将来は放

NIRS 独立行政法人 放射線医学総合研究所
第2回放射線防護研究センターシンポジウム

12月17日(月) 9:15-17:45

国際動向と取り組み
酒井一夫(放医研) 川口勇生(放医研)

環境移行と生物への取り込み
吉田 聡(放医研) 渡部輝久(放医研) 内田滋夫(放医研)
柴田康行(国環研) 鈴木規之(国環研)

特別講演1
長沼 毅(広島大) 極限環境生物学からみた生命生存の原理

環境生物・生態系の線量評価
久松俊一(環境研) 木名瀬栄(原子力機構)
占部逸正(福山大) 武田 洋(放医研)

放射線の環境影響
を考える

平成19年12月17日(月)-18日(火)
放射線医学総合研究所 重粒子治療推進棟2階大会議室

主催：(独)放射線医学総合研究所
参加費：無料・事前申込不要

12月18日(火) 9:15-17:45

環境生物・生態系の影響と評価
渡辺嘉人(放医研) 中森泰三(放医研) 石川裕二(放医研)
湯川雅枝(放医研) 坂下哲哉(原子力機構)
石井伸昌(放医研)

特別講演2
GARNIER-LAPLACE Jacqueline (IRSN)
環境の放射線防護—フランスIRSNの取り組み

今後の展開に向けて
根井 充(放医研) 石井直明(東海大) 安倍真澄(放医研)
黒川 顕(奈良先端大) 丸山耕一(放医研) 岩橋 均(産総研)
GILBIN Rodolphe (IRSN) 府馬正一(放医研) 松田裕之(横浜国大)

お問い合わせ
(独)放射線医学総合研究所 企画部 国際・交流課 研究推進係
TEL:043-206-3024 FAX:043-206-4061 E-mail:kokukou@nirs.go.jp
URL:http://www.nirs.go.jp

シンポジウムのポスター

放射線の環境影響研究によって他分野の課題の一端が解明される事も期待したいと思います。

放射線の環境防護の動きは、これまでの人間中心の (anthropocentric) な考え方に生物中心の (biocentric) あるいは生態中心の (ecocentric) な考え方を導入していく過程といえます。これらの考え方は一定ではなく、国や地域、あるいは個人の倫理観によっても異なります。従って、環境が十分に保護されている事を判断する明確な基準を設定する事は非常に難しい作業です。これをふまえた上で、ICRP は、まずは、損なわれると人間にまで影響が及ぶような環境を想定した防護の方向性を示そうとしています。身近な自然と共存しつつ生きてきた我々日本人にとっても、この考え方は理解しやすいものと考えられます。世界中、特にアジアにおけるエネルギー供給が逼迫する中、放射線を含めた環境影響研究は、現在のみならず次世代以降の人々の生活と、場合によっては生存にまで関わる重要課題です。今後の発展を願うと共にあらためて責任の重さを痛感した次第です。

最後になりましたが、演者、座長を始め参加して頂いた方々、企画、運営にご協力頂いた方々の全てに感謝申し上げます。また、日本放射線影響学会、日本保健物理学会、日本アイソトープ協会にはご後援を頂きました。

尚、本稿は、著者 (吉田) の記憶とメモ、及びシンポジウム要旨集からの部分的な引用によって構成されています。内容に誤りや実際の議論と異なる部分があれば、それらは全て著者の責任です。また、本シンポジウムのプロシーディングがまもなく印刷されます。必要な方はお問い合わせ下さい

連絡先: 放射線医学総合研究所・企画部・広報室
TEL: 043-206-3026

12月17日(月) 9:15-17:45		12月18日(火) 9:15-17:45	
9:15 - 9:20	開会の辞	米倉義晴 (放医研理事長)	
9:20 - 9:30	シンポジウムのねらい	吉田 聡 (放医研)	
1) 国際動向と取り組み	座長: 米原英典 (放医研)	4) 環境生物・生態系の影響と評価	座長: 久保田善久
9:30 - 10:00	放射線の環境影響に関する国際機関の動向 (ICRP, UNSCEAR等)	9:15 - 9:30	放射線高感受性植物における影響解析
10:00 - 10:30	欧米での生物線量評価モデルの動向及び日本環境への適応の検討	9:30 - 9:45	土壌動物を用いた土壌環境の診断に向けて
10:30 - 10:45	休憩	9:45 - 10:00	メダカ胚に対するX線照射の非致死的影響
2) 環境移行と生物への取り込み-1	座長: 武田 洋 (放医研)	10:00 - 10:15	ストレス負荷によるメダカ体内の元素バランスシフト
10:45 - 11:10	陸上生態系における移行と分布	10:15 - 10:30	線虫の学習行動と放射線影響
11:10 - 11:35	海産生物への移行と分布	10:30 - 10:45	細菌群集に対する放射線の影響
11:35 - 12:00	環境移行パラメータの利用に向けて	10:45 - 11:00	休憩
12:05 - 13:15	昼食	特別講演	座長: 府馬正一
特別講演	座長: 保田浩志 (放医研)	11:00 - 12:00	Environmental radiation protection - Researches in IRSN under EU and ENVIRHOM projects
13:15 - 14:15	極限環境生物学からみた生命生存の原理	12:00 - 13:00	昼食
環境移行と生物への取り込み-2	座長: 武田 洋 (放医研)	5) 今後の展開に向けて	座長: 藤森 亮 (放医研)
14:15 - 14:45	化学物質の環境動態と放射性炭素測定への応用	[ヒト影響研究との連携]	根井 充 (放医研)
14:45 - 15:15	化学物質の曝露評価の概念と今後の方向性	13:00 - 13:25	放射線ストレスに対する遺伝子応答
15:15 - 15:30	休憩	13:25 - 13:55	環境ストレスによる寿命決定のメカニズム
3) 環境生物・生態系の線量評価	座長: 吉田 聡 (放医研)	[新しい技術の利用]	石井直明 (東海大)
15:30 - 16:00	森林内哺乳類のバックグラウンド被ばく線量評価の試み	13:55 - 14:25	遺伝子発現を軸とした技術と展開
16:00 - 16:30	マウスファントムの内部被ばく線量評価	14:25 - 14:55	メタゲノムインフォマティクス
16:30 - 17:00	環境モニタリングデータを使用した環境生物線量評価の試み	14:55 - 15:15	GFPトランスジェニックメダカを使った放射線影響研究
17:00 - 17:30	生態系への線量評価法に関する一案	15:15 - 15:30	休憩
17:30 - 17:45	討論	[今後の課題]	座長: 酒井一夫 (放医研)
17:45 - 19:00	懇親会	15:30 - 16:00	酵母を指標とした各種放射線のトランスクリプトーム解析
		16:00 - 16:30	Ecotoxicological impact of radioactive and chemical substances in mixtures: experiments and modelling on aquatic plankton
		16:30 - 16:50	モデルを用いた生態系影響評価
		16:50 - 17:20	生態リスクにおける予防原則と順応的管理について
		17:20 - 17:40	総合討論
		17:40 - 17:45	閉会の辞
			高橋千太郎 (放医研理事)

シンポジウムのプログラム

研究レポート

「放射線で誘導される生物効果のバイスタンダー効果の線質依存性」

重粒子医科学センター 粒子線生物研究グループ
生物物理研究チーム 主任研究員
鈴木 雅雄

1.はじめに

原子力エネルギー利用や放射線廃棄物を源とする環境放射線に対する人体への放射線影響、宇宙空間環境あるいは高高度飛行における宇宙船・航空機内での人体に対する放射線影響、がんの放射線治療や診断における医療被曝に関わる放射線影響などは、今後ますます大きな問題の一つになることが予想される。このような放射線源に対する人体への影響を考えた時の最大の関心事は、放射線の低線量（率）照射の生物影響であり、特に粒子放射線に対してはその低フルエンス照射の生物影響である。このような放射線照射環境では人体の組織は、放射線が直接照射された細胞と非照射細胞との混合細胞集団によって構成されていることが想定され、細胞集団に対する生物影響はこれまでその混合細胞集団を一つの被曝集団として解析し、もたらされる生物影響は放射線を受けた細胞に起因するものであり、非細胞は現れた生物影響に寄与しないものであるとする大前提のもとに解釈さ

れてきた。しかしながら、近年標的細胞に対する粒子線の照射位置と照射個数をより精密に制御した粒子放射線マイクロビームを用いた照射実験によって、直接イオンビームを照射した細胞から二次的・三次的な何等かのメカニズムによってその近傍に存在する非照射細胞（バイスタンダー細胞）にも同様の影響が生じる（バイスタンダー効果、図1）ということ仮定しなければ説明の付かない生物影響研究の実験結果が報告されてきている。しかしながら放射線誘発バイスタンダー効果の誘導機構については、まだまだ不明な点が多く、現在は世界各国それぞれの研究室で断片的な状況証拠が集められているのが現状である。さらにそれら研究の大多数が²³⁸Puから放出される低エネルギーアルファ粒子を利用した照射実験やヘリウムイオンマイクロビームを利用した照射実験によるものであり、現在 HIMAC でがん治療に用いられている炭素イオンのようなヘリウムよりも原子番号の大きな核種のイオンビームによる低フルエンス照射の生物影響研究やバイスタンダー効果研究は現段階で非

常に限られているのが現状である。ここでは、HIMAC を利用した重粒子線の確率的低フルエンス照射実験と日本原子力研究開発機構高崎量子応用研究所の TIARA (Takasaki Ion Accelerators for Advanced Radiation Application) を利用した炭素イオンマイクロビーム照射実験から明らかになった重粒子線誘発バイスタンダー効果の実験データを紹介しますと共に、高エネルギー加速器研究機構のシンクロトロン放射光を利用した単色 X 線マイクロビームによって誘導される生物効果のバイスタンダー効果の実験結果と合わせて、バイスタンダー効果の放射線線質依存性について現段階で判っている実験的事実を紹介したい。なお、ここでは生体に出来るだけ近い状態として、隣同士の細胞が密に接触し、ギャップジャンクションを介した細胞間情報伝達機構を介して行われるとされるタイプのバイスタンダー効果に焦点を当てた実験成果のみを紹介するが、他の異なるメカニズムによっても放射線誘発バイスタンダー効果が誘導されることは数々の研究成果として明らかになっている。それ

らに関しては、総説¹⁾⁻⁹⁾としてまとめられているのでこちらも合わせて参考にさせて頂ければ幸いである。

2.HIMACで加速された低エネルギー重粒子線ブロードビームを利用した“確率的な照射”実験

プルトニウムから放出されるアルファ線を利用した低フルエンス照射に対する生物影響研究で、最初に注目を集めた研究である Nagasawa & Little の実験では、²³⁸Pu から放出されるアルファ線（エネルギー 3.7MeV）が確率的に細胞集団の中の 1% 以下の細胞にヒットするような照射条件において、その細胞集団中の 30% の細胞核に姉妹染色分体交換（SCE）が観察された¹⁰⁾。また、gap junction チャンネルタンパク質粒子 connexon を構成するタンパク質 connexin 43 を介した細胞間情報伝達が遺伝子発現におけるバイスタンダー効果の担い手であるとする研究成果^{11), 12)}から、ギャップジャンクションを介した細胞間の情報伝達がバイスタンダー効果誘導機

接触した細胞同士のバイスタンダー効果の概念

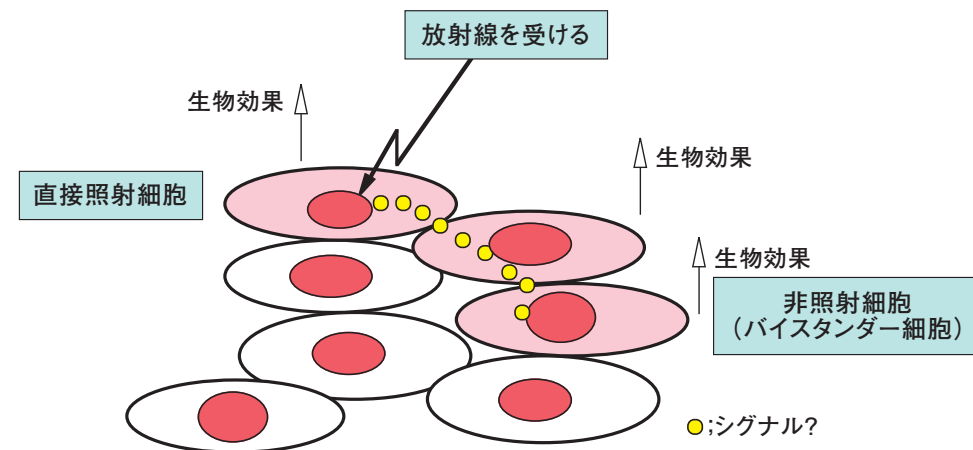


図1：接触した細胞同士に生ずる生物効果のバイスタンダー効果の概念図。何等かのメカニズムによって、直接放射線の照射を受けていない近傍の細胞（バイスタンダー細胞）にも生物影響が及ぶ。

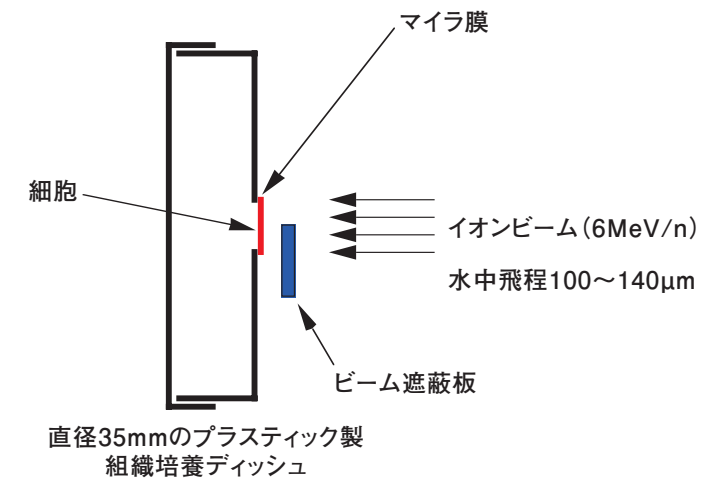


図2：低エネルギーイオンビーム細胞照射法。直径35mmのプラスチック製組織培養ディッシュに中央に直径6.5mmの穴を明け、厚さ2.5µmの薄いマイラフィルムを張って培養細胞をディッシュの内側から接着させてその反対側（ディッシュの外側）からイオンビームを照射する（35mmの組織培養用プラスチックディッシュの上蓋は、照射中はフィルムによって半閉鎖状態にし、中の細胞が乾燥しないようにする）。イオンビームのエネルギーが低いため、ディッシュの細胞面前方にビーム遮蔽板を置いて細胞面を半分隠すことによって、全細胞集団の中の半分の細胞のみにイオンビームを直接ヒットさせることが出来、結果として残りの半分はイオンビーム照射時は直接イオンビームのヒットを受けない“バイスタンダー”細胞となり、この照射方法で本研究課題の目的達成が可能となる。イオンビームの照射は、放射線医学総合研究所重粒子がん治療装置(HIMAC)の中エネルギーイオンビーム照射室で行った。

構に強く関与していることが考えられている。

生物効果のバイスタンダー効果がヘリウムよりも原子番号の大きな核種のイオンビームで誘導されるのか否かを明らかにする目的で以下のような実験を HIMAC の中エネルギービーム照射で利用可能な低エネルギーのイオンビーム（炭素、鉄）を用いて行った。この実験方法の重要なポイントは、イオンビーム照射時に、直接イオンビームを照射される細胞集団の中に同時にイオンビームの直接照射を受けない細胞集団を共存させ、バイスタンダー細胞を作り出すところにある。用いるイオンビームのエネルギーが核子当たり 6MeV と低いため、サンプル細胞面の一部分を遮蔽板で覆い隠すことによりその領域の細胞をイオンビームの直接ヒットから除外することが可能となる（図2）。このような照射法を用いて、ヒト皮膚由来正常線維芽細胞における細胞致死と *HPRT* 遺伝子座を標的とした突然変異誘発を以下に示す照射条件でそれぞれ調べ、バイスタンダー効果誘導の有無を検証した。

① 細胞付着面全体に一定数のイオンを照射

② 細胞付着面全体を照射したサンプルと非照射のサンプルを照射後一対一で混合

③ 細胞付着面の半分のみを照射

④ 半分のみを照射し、同時に細胞間情報伝達阻害剤を併用

なお、③の照射法において前述のように、同一細胞付着面に照射された細胞と直接照射されないバイスタンダー細胞を共存させることが可能となり、遮蔽板を置いたときと置かないときの照射条件での現れる生物効果を比較することによって、バイスタンダー効果誘導の検証が可能となる。

上記の低エネルギーイオンビーム細胞照射法の4つの照射プロトコルに従って炭素または鉄イオンビームを照射して、コロニー形成法を用いてヒト皮膚由来の正常細胞の増殖死に対する生存率を求め、それぞれを比較することによって低エネルギーイオンビームによる細胞致死効果のバイスタンダー効果を検証した。得られた結果を図3に示す。細胞生存率は、炭素イオンの場合①と③の条件でほぼ等しく、②の条件で前者より有意に高かつ

た。この結果は、③の条件で実際にイオンビームのヒットを受けていない細胞も何等かのメカニズムによって細胞死に導かれた事を明確に示すものであり、バイスタンダー効果が誘導されている、と考える。また、③の照射条件で同時にギャップジャンクションを介した細胞間情報伝達を遮断した場合（④）は、細胞生存率は②の条件の場合とほぼ同レベルまで上昇することがわかった。この結果は、接触した細胞同士の情報伝達が、観察された細胞致死効果に対するバイスタンダー効果のメカニズムに重要な意味を持っていることを示唆するものである。一方、鉄イオンの場合は、②、③、④の条件で生存率はほぼ等しく、①の条件より有意に高かった。この結果から、鉄イオンでは炭素イオンの結果とは異なり、正常細胞の細胞致死効果にバイスタンダー効果が起こらないか、起こっても炭素イオンに比べて小規模であることが判った。

次に、細胞致死効果同様、4つの照射プロトコルに従って、6チオグアニン耐性クローンを検出する方法で

ヒト皮膚由来の正常細胞の *HPRT* 遺伝子座における突然変異誘発効果のバイスタンダー効果を検証した。得られた結果を図4に示す。突然変異誘発頻度は、炭素イオンの場合細胞致死同様①と③の条件でほぼ等しく、②の条件で前者より有意に低いというものであった。この結果は、③の条件で実際に炭素イオンビームのヒットを受けていない細胞も何等かのメカニズムによって突然変異に導かれた事を明確に示すものであり、バイスタンダー効果が誘導されている、と考える。また、③の照射条件で同時にギャップジャンクションを介した細胞間情報伝達を遮断した場合（④）は、突然変異誘発頻度は著しく抑制されることが判った。以上の結果は、接触した細胞間の情報伝達が、観察された突然変異誘発効果に対するバイスタンダー効果のメカニズムに重要な意味を持っていることを示唆するものである。一方、鉄イオンの場合は、③の照射条件で②の照射条件よりも高い誘発頻度は示さず、④の照射条件と同レベルであった。これは、細胞致死同様鉄イオンでは、正常細胞の突然変異誘発効果にバ

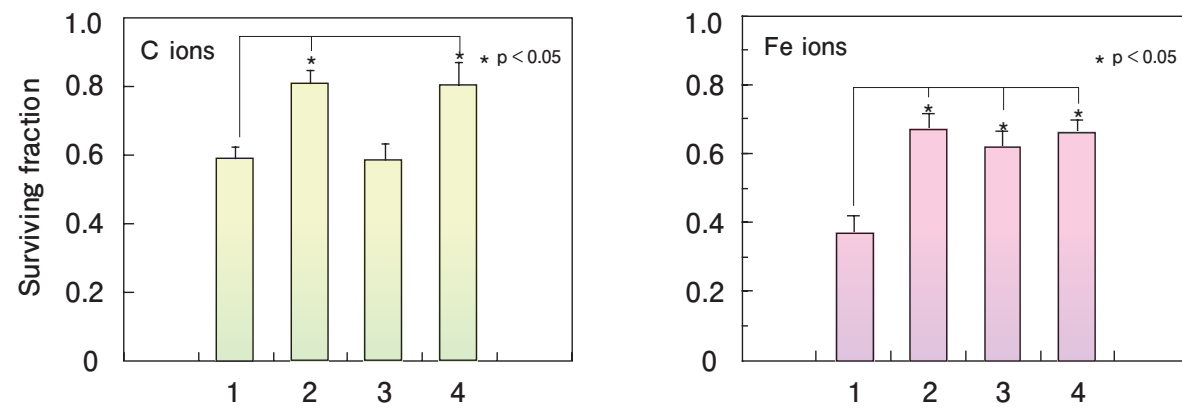


図3:低エネルギーの炭素及び鉄イオンビームを、1; サンプル細胞面全領域照射、2; サンプル細胞面全領域照射した細胞と非照射の細胞を照射後一対一で混合、3; サンプル細胞面半分のみを照射、4; ギャップジャンクションを介した細胞間情報伝達阻害剤を併用しサンプル細胞面半分のみを照射（細胞間情報伝達阻害剤として、 γ -isomer of hexachlorocyclohexaneを用いた）、の4種の照射プロトコルに従って照射した時のコロニー形成で検出したヒト皮膚由来正常線維芽細胞の細胞致死効果。左が炭素イオン、右が鉄イオン。実験データは、4~5回の独立した実験の平均値とそのstandard errorを示す。

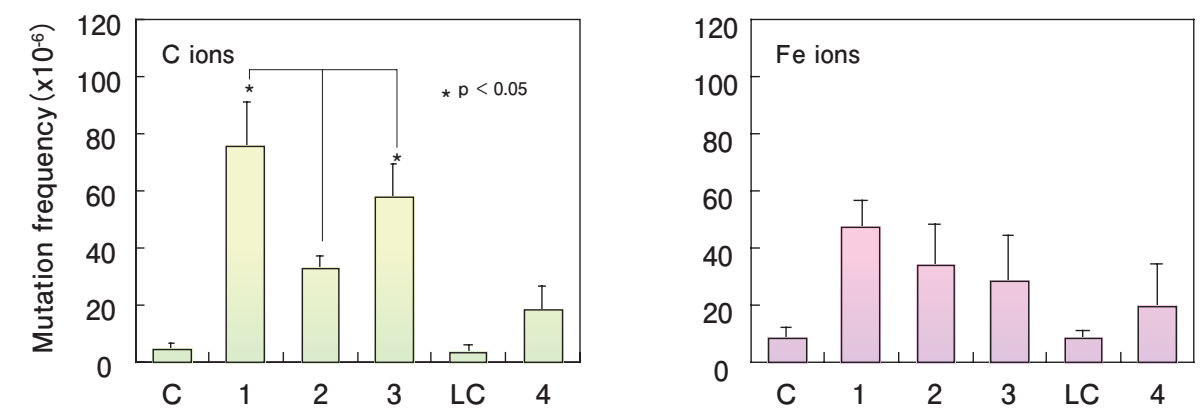


図4:低エネルギーのイオンビームを細胞致死効果（図3）と同様の4種の照射プロトコルに従って照射した時の6チオグアニン耐性クローンの出現で検出したヒト皮膚由来正常線維芽細胞の*hprt*遺伝子座における突然変異誘発効果。C; は非照射コントロール、LC; は細胞間情報伝達阻害剤を添加した非照射コントロールを表す。左が炭素イオン、右が鉄イオン。実験データは、4~5回の独立した実験の平均値とそのstandard errorを示す。

イスタンダー効果が起こらないことを示唆している。

先に示した細胞致死効果と同様、ギャップジャンクションを介した細胞間情報伝達が突然変異誘発効果における粒子線誘発バイスタンダー効果の有力なメカニズムの一つであることは、これまでに報告されている²³⁸Puから放出されるアルファ粒子やヘリウムイオンマイクロビームを利用した生物効果のバイスタンダー効果誘導メカニズム研究の結果と同様である。また異なる生物学的エンドポイントである細胞致死効果と突然変異誘発効果においてその生物効果のバイスタンダー効果誘導メカニズムが共通している可能性が示唆される。次に炭素イオンビームが直接ヒットして生じた突然変異と直接ヒットではなくバイスタンダー効果によって生じた突然変異でのDNAレベルの損傷の質的な違いを明らかにす

る目的で、生じた突然変異クローンを単離し、DNAを抽出して標的とした*HPRT*遺伝子座のエクソン領域の欠失を多重PCR法によって検出し(図5)、直接ヒットを受けた突然変異クローンに生じたDNA損傷とバイスタンダー効果によって誘発された突然変異クローンに生じたDNA損傷の違いを調べた。得られた結果を表1にまとめた。Partial deletion、total deletionのどちらかの欠失を持ったクローンのうち、①の条件では、partial deletionが55%でtotal deletionが45%であり、③の条件では、partial deletionが35%でtotal deletionが25%であった。一方、③の照射条件で同時に細胞間情報伝達を遮断した場合(④)では、partial deletionが33%でtotal deletionが32%であり、total deletionが若干増加した。また、no changeが③の条件で40%、④の条件で

35%であった。これらの結果から、バイスタンダー効果によって誘導された突然変異では、誘発突然変異クローンのDNAレベルの損傷として、大きな領域の欠失ではなく、点突然変異のような欠失を伴わない変化が主な損傷であることが推察できる。

3. マイクロビーム放射線を利用した“ねらい打ち照射”実験

粒子線マイクロビームを利用した生物影響研究では、英国のGray Cancer Instituteの研究グループと米国のコロネビア大学の研究グループが、ヘリウムイオンマイクロビームを用いて、世界の研究をリードしている^{13)~24)}。しかしながらヘリウムよりも原子番号の大きな核種のイオンのマイクロビームを利用した生物影響研究は、重粒子線の加速器を必要とすることやより重い核種のイオンビームのマイクロビーム化の困難さ等の理由から、ヘリウムイオンマイクロビームを利用した生物影響研究ほど進んでいない。この分野では日本原子力研究開発機構高崎量子応用研究所のTIARAが世界の研究をリードしている。イオンビームの細胞サンプルへの照射位置や個数の制御等の点でより高精度の照射実験が可能となるマイクロビームを利用した研究は、低線量・低フルエンス照射の生物影響研究には非常に強力な武器となる。そこで、我々の研究グループでは、より詳細な重粒子線誘発バイスタンダー効果の研究を行うためにマイクロビームを利用した研究を進めている。その中で、高LET放射線である炭素イオンマイクロビームと低LET放射線であるX線マイクロビームを用いた実験結果を以下に紹介し、マイクロビームによって誘導される生物効果のバイスタンダー効果とその線質依存性について議論したい。

ここで用いた細胞試料、生物学的エンドポイントは、『2.HIMACで加速された低エネルギー重粒子線ブロードビームを利用した“確率的な照射”実験』と同様であ

る。マイクロビーム照射は、日本原子力研究開発機構高崎量子応用研究所TIARAサイクロトロンで加速された220MeV炭素イオンマイクロビーム(細胞照射位置での推定LET=103keV/μm)と高エネルギー加速器研究機構放射光実験施設に設置されている単色X線マイクロビーム(5.35keV)照射装置を用いて行った。細胞照射法は、直径36mmの照射用シャーレ面上にコンフルエント状態に培養した細胞に対して図6に示すような16×16=256点の格子状に照射点を設定して行った。各照射点に対して、炭素イオンマイクロビームは直径20μmのビーム面積に8個のイオンを照射するように、単色X線マイクロビームは20μm×20μmのビーム面積に0.4Gy相当の線量を照射するように、それぞれ計画した。この照射方法により、計算上全細胞数の0.08-0.18%のみに放射線が照射されることとなる。また、同一照射野にマイクロビーム照射細胞と非照射細胞(バイスタンダー細胞)を共存させることが出来、全細胞集団の生物効果を評価

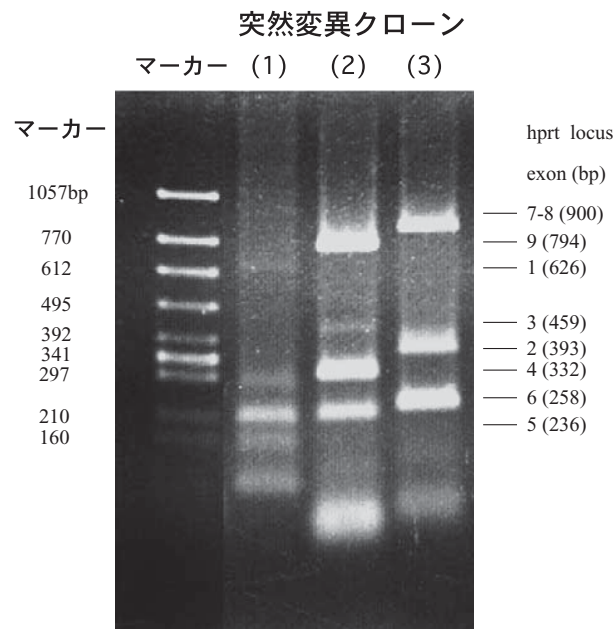


図5:炭素イオン照射で誘発した突然変異クローンよりDNAを抽出し、ヒトhprt遺伝子座の9個のエクソンを8個のエクソン領域として多重PCR法によって増幅し、電気泳動法で増幅した各エクソン領域の欠失を解析した代表例。エクソン領域の欠失のカテゴリとして、電気泳動の結果増幅したすべてのバンドが消失しているものをtotal deletion、一部分のバンドが消失したものをpartial deletion、バンドの欠失が認められないものをno changeとした。

表1.炭素イオンを種々の照射形態で照射したときヒト正常細胞に誘発された突然変異クローンにおけるhprt遺伝子座のエクソン領域の欠失パターンの多重PCR法による解析

照射方法	No change	Partial deletion	All deletion
非照射コントロール	100%	0%	0%
サンプル細胞面全領域照射	0	55	45
サンプル細胞面半分のみを照射	40	35	25
細胞間情報伝達阻害剤を併用し半分照射	35	33	32

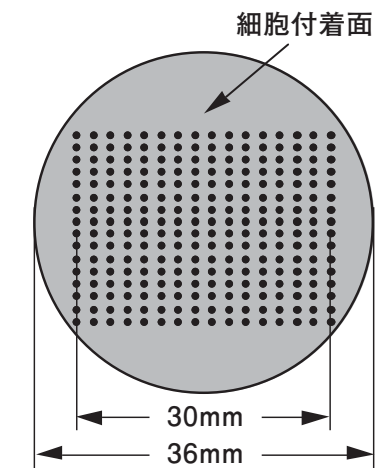


図6:マイクロビームの細胞への照射法。細胞付着面上の16×16=256点の格子状に設定した各照射点に対して、炭素イオンマイクロビームは8個のイオンを、単色X線マイクロビームは0.4Gy相当の線量をそれぞれ照射した。炭素イオンマイクロビームの照射は、日本原子力研究開発機構高崎量子応用研究所TIARAサイクロトロンで加速された220MeV炭素イオン(細胞照射位置での推定LET=103keV/μm)を用いて行った。単色X線マイクロビームの照射は、高エネルギー加速器研究機構放射光実験施設で得られる単色X線マイクロビーム(5.35keV)を利用して行った。

してバイスタンダー細胞への生物効果を推定することによってバイスタンダー効果の有無の検証が可能となる。得られた結果を細胞致死効果（図7）と突然変異誘発効果（図8）に分けて示す。炭素イオンマイクロビームでは、照射群の細胞生存率は、81 - 94%であった。また、照射時にギャップジャンクション特異的阻害剤を併用した場合は、生存率は100%前後であった。一方、放射光単色X線マイクロビームでは、照射単独群およびギャッ

プジャンクション特異的阻害剤併用群いずれの場合も生存率は100%前後であった。突然変異誘発頻度は、炭素イオンマイクロビームではコントロールに対して約6倍高い突然変異の誘導が観察された。また、照射時にギャップジャンクション特異的阻害剤を併用した場合は、細胞致死効果と同様に突然変異誘発頻度はコントロールレベルまで減少した。一方、単色X線マイクロビームでは、照射単独群およびギャップジャンクション特異的阻害剤

併用群いずれの場合も突然変異誘発頻度はコントロールレベルであった。今回得られた結果のうち炭素イオンマイクロビームにおいて、細胞致死および突然変異の生物効果は炭素イオンが直接ヒットした細胞のみに現れ、非ヒット細胞には起こらない、と仮定すると、イオンが照射された細胞が0.08 - 0.18%しか存在しない細胞集団に生ずる結果として説明することが出来ず、非照射細胞の一部にも二次的・三次的な何らかのメカニズムによって生物効果が誘導されたと考えることが必要となる。このことにより、炭素イオン照射された細胞集団において細胞致死および突然変異誘発効果にバイスタンダー効果が誘導されたと結論する。また、ギャップジャンクション特異的阻害剤を併用した実験結果から、観察されたバイスタンダー効果の誘導にはギャップジャンクションを介した細胞間情報伝達機構が密接に関与していることが示唆される。さらに、単色X線マイクロビームの結果と合わせて、このような生物効果のバイスタンダー効果の誘導には、放射線の線質依存性が存在することが示唆される。

線のエネルギー付与構造に纏わる線質の異なる放射線間において、また粒子放射線でも加速される核種やエネルギーの異なるイオンビーム間において、生物効果のバイスタンダー効果が異なることが判った。このことから、低線量・低フルエンス照射に対する細胞応答に放射線の線質依存性が存在することが示唆される。

放射線誘発バイスタンダー効果の誘導メカニズムについては、まだまだ不明な点が多く、それぞれの研究室で断片的な状況証拠が集められている段階だが、今後マイクロビームを利用した放射線生物影響研究がより発展することによって、そのメカニズムがより鮮明になってくることが期待出来る。そこで得られた研究成果は、環境レベルの低線量（率）放射線に対する生物影響の評価・防護や放射線の医療への利用、特にがんの診断や治療に対して、それらの高度化の理論的な裏付けとなる基礎研究成果となることが期待出来ると思われる。

5.謝辞

この研究を実施するに当たっては、HIMAC、日本原子力研究開発機構、高エネルギー加速器研究機構の各実験施設の担当者の方々のサポートがあって初めて実行することが可能となった。特に、前半のHIMAC中エネルギービーム照射室での低エネルギーイオンビーム照射実験は、放射線医学総合研究所基盤技術センター安田伸宏博士の献身的なサポートのもと実行された。また、後半のマイクロビームを利用した研究は放射線医学総合研究所重粒子医科学センター古澤佳也博士との共同研究として行った。さらに、生物実験全般に重粒子医科学センター鶴岡千鶴さんの多大な協力を受けて行った。この場を借りて、深く感謝の意を表します。この研究は、文部科学省科学研究費補助金（課題番号18310042）のサポートを受けて行われた。

4.まとめ

これまでのところ、ヘリウムイオンマイクロビームや²³⁸Puから放出されるアルファ粒子を利用した研究から細胞レベルの生物効果のバイスタンダー効果誘導の実験的証拠が報告されている。本研究で得られた結果より、ヘリウムイオンよりも原子番号の大きな核種（炭素）のイオンビームによっても、ヒト正常細胞の細胞致死効果と突然変異誘発効果にバイスタンダー効果が誘導されることが明らかになった。さらに接触した状態の細胞集団におけるギャップジャンクションを介した細胞間情報伝達機構が炭素イオンで誘導されるバイスタンダー効果の誘導メカニズムとして重要な役割を担っていることが明らかになった。しかしながら、電磁波放射線と粒子放射

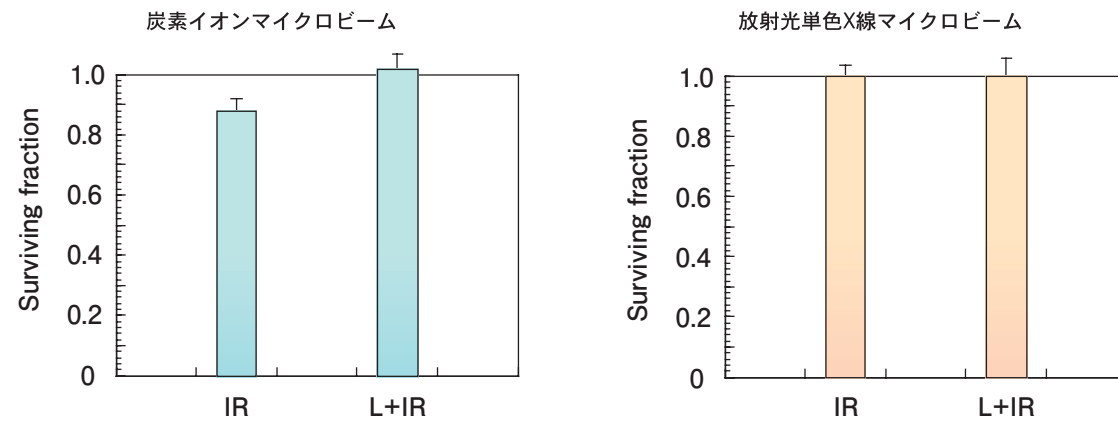


図7: マイクロビーム格子状照射に対するヒト正常細胞の細胞致死効果。左側は炭素イオン、右側は単色X線の結果を示す。IRはマイクロビーム単独照射群、L+はギャップジャンクション特異的阻害剤併用群を示す。

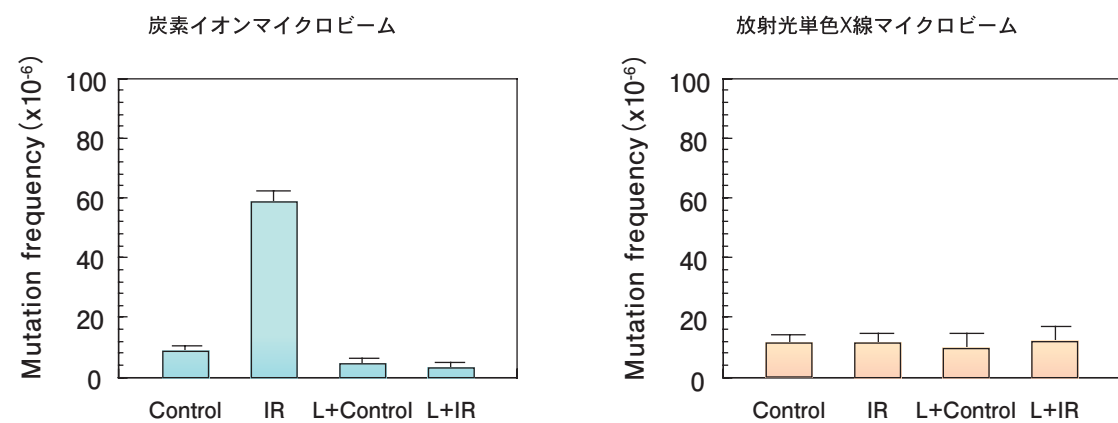


図8: マイクロビーム格子状照射に対するヒト正常細胞の突然変異誘発効果。左側は炭素イオン、右側は単色X線の結果を示す。IRはマイクロビーム単独照射群、L+はギャップジャンクション特異的阻害剤併用群を示す。

6.参考文献

- 1) 松本英樹、林幸子、金朝暉、畑下昌範、加納永一、ストレス応答研究の新展開—放射線誘発バイスタンダー効果—、放射線生物研究、**36**、87-99、2001.
- 2) 小林泰彦、マイクロビームによる細胞局所照射の試み - 紫外線から重粒子線まで。放射線生物研究、**37**、67-84、2002.
- 3) 前澤博、鈴木雅雄、マイクロビーム放射線の利用と生物作用の特色、放射線生物研究、**37**、316-333、2002.
- 4) 小林克己、宇佐美徳子、放射光 X 線マイクロビーム照射装置を用いた研究の展望、放射線生物研究、**39**、191-200、2004.
- 5) K.M.Prise, M.Folkard and B.D.Micheal, A review of the bystander effect and its implications for low-dose exposure. *Radiat. Prot. Dosim.*, **104**, 347-355 (2003).
- 6) W.F.Morgan, Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation : I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects *in vitro*. *Radiat. Res.*, **159**, 567-580 (2003).
- 7) C.Mothersill and C.B.Seymour, Radiation-induced bystander effects-implications for cancer. *Nat.Rev. Cancer*, **4**,158-164 (2004).
- 8) N.Hamada, H.Matsumoto, T.Hara and Y.Kobayashi, Intercellular and intracellular signaling pathways mediating ionizing radiation-induced bystander effects, *J. Radiat. Res.*, **48**, 87-95 (2007).
- 9) H.Matsumoto, N.Hamada, A.Takahashi, Y.Kobayashi and T.Ohnishi, Vanguard of paradigm shift in radiation biology : Radiation-induced adaptive and bystander responses. *J. Radiat. Res.*, **48**, 96-106 (2007).
- 10) H.Nagasawa and J.B.Little, Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. *Cancer Res.*, **52**, 6394-6396 (1992).
- 11) E.I.Azzam, S.M.de Toledo, T.Gooding and J.B.Little, Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles. *Radiat. Res.*, **150**, 497-504 (1998).
- 12) E.I.Azzam, S.M.de Toledo and J.B.Little, Direct evidence for the participation of gap junction-mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from alpha-particle irradiated to non-irradiated cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 473-478 (2001).
- 13) O.V.Belyakov, A.M.Malcomson, M.Folkard, K.M.Prise and B.D.Micheal, Direct evidence for a bystander effect of ionizing radiation in primary human fibroblasts. *Br. J. Cancer*, **84**, 674-679 (2001).
- 14) O.V.Belyakov, M.Folkard, C.Mothersill, K.M.Prise and B.D.Micheal, Bystander-induced apoptosis and premature differentiation in primary urothelial explants after charged particle microbeam irradiation. *Radiat. Prot. Dosim.*, **99**, 249-251 (2002).
- 15) K.M.Prise, O.V.Belyakov, H.C.Newman, S.Patel, G.Schettino, M.Folkard and B.D.Michael, Non-targeted effects of radiation : bystander responses in cell and tissue models. *Radiat. Prot. Dosim.*, **99**, 223-226 (2002).
- 16) O.V.Belyakov, M.Folkard, C.Mothersill, K.M.Prise and B.D.Micheal, A proliferation-dependent bystander effect in primary porcine and human urothelial explants in response to targeted irradiation. *Br. J. Cancer*, **88**, 767-774 (2003).
- 17) K.M.Prise, M.Folkard and B.D.Micheal, Bystander responses induced by low LET radiation. *Oncogene*, **22**, 7943-7049 (2003).
- 18) C.Shao, V.Stewart, M.Folkard, B.D.Micheal and K.M.Prise, Nitric oxide-mediated signaling in the bystander response of individually targeted glioma cells. *Cancer Res.*, **63**, 8437-8442 (2003).
- 19) C.Shao, M.Folkard, B.D.Micheal and K.M.Prise, Targeted cytoplasmic irradiation induces bystander responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 13495-13500 (2004).
- 20) H.Zhou, M.Suzuki, G.Randers-Pehrson, D.Vannais, G.Chen, J.E.Trosko, C.A.Waldren and T.K.Hei, Radiation risk to low fluences of a particles may be greater than we thought. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 14410-15515 (2001).
- 21) H.Zhou, G.Randers-Pehrson, C.A.Waldren, D.Vannais, E.J.Hall and T.K.Hei, Induction of a bystander mutagenic effect of alpha particles in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 2099-2104 (2000).
- 22) S.G.Sawant, G.Randers-Pehrson, C.R.Giard, D.J.Brenner and E.J.Hall, The bystander effect in radiation oncogenesis : I. Transformation in C3H10T1/2 cells *in vitro* can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells. *Radiat. Res.*, **155**, 397-401 (2001).
- 23) H.Zhou, G.Randers-Pehrson, M.Suzuki, C.A.Waldren and T.K.Hei, Genotoxic damage in non-irradiated cells : Contribution from the bystander effect. *Radiat. Prot. Dosim.*, **99**, 227-232 (2002).
- 24) S.A.Mitchell, G.Randers-Pehrson, D.J.Brenner and E.J.Hall, The bystander response in C3H 10T1/2 cells : The influence of cell-to cell contact. *Radiat. Res.*, **161**, 397-401 (2004).

研究レポート

「マイクロドーズ臨床試験の倫理的・社会的意義(3)」
-被験者内部被ばくについての考え方-

分子イメージング研究センター
運営企画ユニット 客員研究員
栗原 千絵子

はじめに

本稿連載第1回¹⁾では、厚生労働省により「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス(案)」がパブリック・コメント募集のため公表されるに至った背景、第2回²⁾ではガイダンス案の内容と課題について、それぞれ概説した。今回第3回(最終回)は、医学研究の被験者の内部被ばくについて考察する。「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」における内部被ばくに対する考え方の概要は第2回で示した。この考え方は、今後同ガイダンスに追加または補完的なガイダンスとして出される「探索的臨床試験」における内部被ばくに対する考え方においても、ほぼ同じであると予想される。さらに薬事法上の「治験」(新薬承認申請を目的とする臨床試験)として実施される「マイクロドーズ臨床試験」「探索的臨床試験」でも、これ以外の臨床研究でも、臨床試験である以上、基本的な考え方は同じである。本稿は、これらの背景にある考え方について検討するものである。

なお、筆者の専門領域は「生命倫理」、とりわけ人を対象とする医学研究の倫理原則や管理システムを扱う「研究倫理」であり、放射線防護については勉強を始めたばかりの「初心者」であるので、本稿では、一般的な生命倫理・研究倫理の観点から、放射線防護の体系における医学研究の被験者保護システムを中心に概観する。

加えて、本稿は放射線防護の専門的な知識を反映した体系的な考察としては未だ不十分である。そこで、(独)放射線医学総合研究所放射線防護研究センターに呼びかけることで、より専門的・体系的な考え方をまとめるプロジェクトが「被験者内部被ばくについての考え方」研究会(仮称)として2008年初頭に発足した。本稿後半では、このプロジェクトの活動についても紹介する。

1.研究倫理と放射線防護

研究倫理の枠組みは、過去に行われた非倫理的な人体実験や逸脱事例に対する調査・分析に基づき、医学の進歩に必要な「人を対象とする研究」を適正に実施するための倫理原則・倫理規範として形成され、近年、各国で急速に法制化が進んでいる。研究倫理規範として国際的に共有される原点は、ナチス・ドイツの医師らによる非倫理的な人体実験を裁く判決文に示された「ニュルンベルク綱領」(1947年)であり、ここに、同意原則、危険の評価と管理の原則などが明記されている。これをもとに世界医師会が医学研究に適用しやすい倫理原則をまとめたのが「ヘルシンキ宣言」(1964年初版、2000年第6版)³⁾である。ここに未成年者や疾患等により同意能力を欠く者についての意思決定代行の原則、研究から独立した倫理委員会による審査の必要性などが加えられた点がニュルンベルク綱領からの主たる変化である。近年の改訂では、研究者の利益相反関係の開示、ネガティブな結果を公表する倫理的責務など、研究倫理をめぐる国際的な論争の成果も反映されている。この他、米国で世界に先駆けて人を対象とする研究についての法律がつけられるのに先立ってまとめられた「ベルモント・レポート」(1979年)⁴⁾も、国際的に広く知られ、活用されている。ここでは、「研究」と「診療」の概念とその区別の明確化、「人格の尊重」「善行」「正義」という生命倫理の三原則の明確化が行われた(表1)。このうち「善行」の原則から導かれる「リスク・ベネフィット評価」の方法論は、本稿で後述する放射線防護の体系における被験者保護のためのリスク評価の基盤をなすものである。

一方、放射線防護の体系は、筆者にとっては未だ一步を踏み入れたばかりの未知の領域である。それでも、第二次世界大戦中の広島・長崎の原爆投下、戦後の核実験やチェルノブイリその他の原子力発電所の事故など「負の遺産」を抱える一方、原子力の平和利用を推進する国

際的なイニシアチブによって、過去の事実とその影響に対する調査・検証を積み重ねて築き上げられてきたことを伺い知ることができる。複数の国際機関や各国内の組織が医学研究の被験者の内部被ばく評価の方法論や考え方を明示しているが、本稿では、国際的に高く信頼され日本でも最も頻繁に参照される「国際放射線防護委員会」(ICRP: International Commission on Radiological Protection)の勧告⁵⁾における考え方を紹介する。

表1 ベルモント・レポートにおける原則

診療と研究の区別	
<ul style="list-style-type: none"> ●診療(practice) <ul style="list-style-type: none"> ・患者の診断・治療・予防を目的とする行為 ・目の前の患者の益を最優先する ●研究(research) <ul style="list-style-type: none"> ・仮説を検証し一般化できる知識を生み出すことを直接の目的とする行為 ・将来の患者の益を直接の目的とする*1。 	
生命倫理の三原則	
原則	原則の適用
<ul style="list-style-type: none"> ●人格の尊重(respect for person) <ul style="list-style-type: none"> ・個人の「自律性」「自己決定権」の尊重 ・弱くなった自律性は保護する 	<ul style="list-style-type: none"> ○インフォームド・コンセント ○意思決定の代行(代諾) ○威圧の排除
<ul style="list-style-type: none"> ●善行(beneficence) <ul style="list-style-type: none"> ・害をなしてはならない ・益を最大化し、害を最小化する 	<ul style="list-style-type: none"> ○リスク・ベネフィット評価
<ul style="list-style-type: none"> ●正義(justice) <ul style="list-style-type: none"> ・機会分配の公平性 	<ul style="list-style-type: none"> ○研究参加の機会分配の公平性 ○研究の被験者の選択の公平性

*1: ヘルシンキ宣言では、目の前の患者の益を優先しなければならない、とされている。

文献4を著者にて解釈・補完の上作成

2.リスク・ベネフィット評価の基本と応用

研究倫理におけるリスク・ベネフィット評価と、放射線防護における被験者保護のためのリスク評価の考え方は、「基本」と「応用」であると表現できる。

研究倫理では、「ベルモント・レポート」に示される、「研

究」と「診療」の区別を明確にすることが第一に求められる。人を対象とする研究は、診療(診断・治療・予防行為)を伴うもの(「治療的研究」,「被験者本人に直接益のある研究」)と、これを伴わない純粋な研究目的のみで行われる研究(「非治療的研究」,「被験者本人に直接益のない研究」)。健康な被験者を対象とする第I相試験が典型例)に大別される。治療的研究では、診療行為におけるリスク・ベネフィットと、研究行為が追加されることによるリスク・ベネフィットを、区別して検討することが重要である。リスク・ベネフィット評価の基本は、研究という目的が加わることによって、追加的なリスクがどの程度加わるか、そのリスクを正当化できるだけのベネフィットがあるか、を比較考量することである。この「ベネフィット」は、第一義的には被験者本人のベネフィットであるが、副次的に、被験者の母集団のベネフィットについても考慮する。当然ながら、本人のベネフィットは、母集団のベネフィットよりも大きく見積もらねばならない。母集団のベネフィットは、当該被験者集団を対象にすることで得られる科学的知識の増大というベネフィットである。これは、「個の倫理」と対立する「集団倫理」であり、科学的知識が増大することによって社会全体が得るベネフィットとして解釈されることもある。しかし、社会的なベネフィットという概念は、経済効率など、比較考量の軸が異なる領域も含む場合もあり状況によって範囲が様々なので、これを考慮する際には明確な定義が必要である。研究倫理の原則についての国際的な議論の中で、「社会性」という判断基準が示されるようになったのは、比較的最近の傾向である。

「非治療的な研究」では、被験者本人の直接のベネフィットは無いことが前提である。このため、被験者の母集団のベネフィットが相当に大きいこと、その研究が必要不可欠であることなどが求められる。特に、小児や同意能力を欠く人、妊婦などの特別な保護を必要とする被験者を対象とする「非治療的な研究」は、その者たち

を対象としなければ有効な知識が得られないことが前提条件であり、リスクが最小限であることが求められる。

この考え方を「基本」として、放射線防護の体系における被験者保護のためのリスク評価の考え方（ここではICRP Publication 62⁵⁾）では、リスクの水準を被ばく線量によって分類し、それぞれに対応する「社会的ベネフィット」の水準を示した点に特徴がある。ただしICRP 勧告における「社会的ベネフィット」は、概ね上記の研究倫理の議論で時おり言及される経済効率なども含むものではなく、主として疾患の治療法の開発などを指していることに留意すべきである。以下にその内容を概説する。

3.ICRP勧告における被験者リスク評価⁵⁾

(1) 確定的なリスクの種類としきい値

ICRP 勧告では、まず、放射線によるリスクの特性、タイプ、大きさを明確にすべきことを述べている。放射線の生物学的影響は、確定的(deterministic)なもの、確率的(stochastic)なものに分類される。この分類の詳細は、原子放射線の影響に関する国連科学委員会(United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation:UNSCEAR)、ICRP によって示されてきた。放射線の影響による細胞の損傷によって臓器や組織の機能が失われ、臨床的に観察可能な病的な状態、組

織の機能損失をもたらす、機能回復を困難にすることがある。被ばく線量が上がるにつれて害のリスクは上昇するが、臓器・組織の種類によって、あるところで平衡に達する。障害が現れ始める線量をしきい値、厳密には臨床的影響のしきい値と呼ぶ。線量に対応した害の確率はS字型の曲線を描く。感受性の高い臓器に対する確定的な影響とそれぞれのしきい値は表2のようである。また、細胞核内の染色体やDNAの変化が長期的な影響をもたらす可能性もある。重要なことは、治療的な目的を伴わない研究では、いかなる場合も、この確定的影響を及ぼすしきい値に到達してはならない、ということである。

(2) 被験者内部被ばく線量の推定と評価

内部被ばくの影響は、放射性物質の代謝や体内動態により異なる。個々の臓器に吸収される放射性物質の線量計算は、ICRP Publication 30 (ICRP, 1981)において米国核医学会のミルド委員会(Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee)の提唱した方法により推定する。代謝や動態、個別の臓器への吸収について、ポピュラーな放射性医薬品についての情報はICRP 刊行物に示されてきた。新たな診断薬・治療薬については動物実験で体内の代謝・動態を調べ、これを人間に外挿するプロセスが必要となる。

内部被ばく線量の推定値が得られたら、次に、これをリスク分類の三つ(二番目が二段階に分かれていること

を考慮すれば四つ)のうちのどこにあてはまるか、また、これに対応する「社会的ベネフィット」の水準は何か、について検討する。表3は、世界保健機関(WHO)の提案を受けその後の研究成果も反映しICRPで提案したリスク水準の分類である。表に示すのは、正常な成人についてのものであり、年齢、性、疾患の種類などにより変化する。

リスクとは、当該線量の被ばくによってもたらされる、①致死的な種々のがんの発生率、②致死的ではない種々のがんの重み付けをされた発生率、③子孫に起こりうる重篤な遺伝性疾患の発生率、これら①②③の合計で表される不利益のことである。

子どもが対象者である場合はこの不利益は成人の2~3倍、50歳以上の高齢者が対象者である場合はこの不利益は若い成人の場合の1/2から1/10であるとみなす。重篤な、または末期の疾患に罹患している患者の場合はこの不利益はさらに低くなる。

(3) リスク分類I~IIIの概説

リスク分類のIは、100万分の1未満のリスクであり、対応する被ばく線量は0.1mSv(100μSv)未満である。これは一般公衆が数週間で受ける自然放射線よりも低い被ばく線量であり、居住地域により様々に異なる一般公衆の年間被ばく線量よりもかなり低く、普通の人々が無視できると考えられるレベルである。このため、いかな

る研究であっても(社会的ベネフィットがどんなに小さなものであっても)、その研究が何らかの新しい知識を生成すると期待されるのであれば、被ばく線量評価の点からは正当とみなされる。

リスク分類のIIは、100万分の1から1万分の1のリスクであり、対応する被ばく線量は、0.1mSvから10mSvである。放射性同位元素を扱う作業員であればいかなる業務でも年間に受けるはずの合計の被ばく線量であり、一般公衆が様々な被ばく線源から受ける年間の合計被ばく線量でもある(ラドンのような極端に被ばく線量の高い線源については除く)。この類型は、一般人が何らかの懸念を示すが状況次第で様々なベネフィットがあることにより受け入れる可能性があるレベルとされ、判断が困難である。このため、以下のIIa、IIbに分けることが判断の補助になる。

IIa(100万分の1から10万分の1のリスク、0.1-1mSv)は、「minor」なリスクであり、公衆が管理された線源によって受ける被ばく線量であり、「intermediate」なベネフィットが必要である。健康上のベネフィットに結びつく知識の生成が期待できることで正当とみなしうる。

IIb(10万分の1から1万分の1のリスク、1-10mSv)は、「intermediate」なリスクであり、作業員が年間に受ける典型的な被ばく線量であり、「moderate」なベネフィットが必要である。

リスク分類のIIIは、1万分の1を超えるリスクであり、1000分の1までが限度とされつつも、これを超えることもありうる事が示唆されている。対応する被ばく線量は10mSvを超える。これは作業員の年間被ばく線量よりも大きく、被ばく線量の高い地域に住む人々が受ける年間被ばく線量のうち高い領域でもある。一般人が継続的にまたは繰り返し受けることを許容しうるかどうかの境界線上にある線量である。このような研究は、相当なベネフィットがある研究でなければならない。被験者本人のベネフィットを期待する治療的研究ではリスクのレベ

表2 成人の精巣、卵巣、レンズ、骨髄に対する確定的な影響のしきい値の推定値⁵⁾

	しきい値		
	1回短時間被ばくで受けた全線量当量または等価線量(Sv)	多分割または遅延被ばくで受けた全線量当量または全等価線量(Sv)	多分割または遅延被ばくを多年にわたって毎年受けたときの年線量率(Sv y ⁻¹)
精巣	一時的な不妊	0.15	NA*
	恒久的な不妊	3.5-6.0	NA
卵巣	不妊	2.5-6.0	6.0
レンズ	検知可能な混濁	0.5-2.0	5
	視力障害(白内障)	5.0	>8
骨髄	造血細胞の減少	0.5	NA

*:not applicable(しきい値は全線量でなく線量率に依存するため数値を提供できない)

文献5より

表3 リスクの分類と対応するベネフィットの水準⁵⁾

リスクの水準	リスクの分類	対応する被ばく線量の範囲(成人)(単位:mSv)	社会的ベネフィットの水準
trivial	I(〜10 ⁶ 以下)	<0.1	minor
minor to intermediate	IIa(〜10 ⁵)	0.1-1	intermediate to moderate
	IIb(〜10 ⁴)	1-10	
moderate	III(〜10 ³ 以上)	>10 ^a	substantial

^a治療的研究ではない場合には、確定的影響のしきい線量よりも低く維持する
文献5より

ルが相当高くても正当とみなされる場合もあるが、非治療的研究においては、臓器の機能低下などの確定的な影響を及ぼしうる線量しきい値よりは低いものにしなければならない(表3脚注)。

(4) リスク分類I~IIIに共通する事項

いずれの場合にも、同じ被験者が繰り返し研究に参加することが無いことを、研究申請者、倫理委員会がそれぞれの立場で確認すべきである。

また、主任研究者が研究全般に責任を持つのに加えて、必要な被ばく線量の計算・測定ができる資格を有する医学物理学者、放射線の試験薬を取り扱う資格を有する薬剤師が研究チームに含まれていること、倫理委員会には、申請される研究に応じた核医学・放射線防護等の専門家が入っていることが、必要である。

4. 被験者内部被ばく評価の仕組み: 米国と英国の例

上述のように被験者の内部被ばくを評価し、放射性同位元素の使用を伴う研究の実施可否を判断するための仕組みとして、欧米先進諸国では、これを専門に評価する審査委員会が、多くの場合は通常の研究審査委員会とは別個に置かれている。米国型は法律に位置づけられた専門委員会が複数置かれる形式、英国型は国に一つの委員会が置かれる形式であり、多くの先進諸国はこのいずれかの形式をとっている。以下に米国、英国の制度を概観する。

(1) 米国の制度

米国ではFDA(米国医薬品食品局)の管轄する行政規則21Code of Federal Regulations(CFR)361.1⁶⁾に基づき、FDAが「放射線医薬品研究委員会」(Radioactive Drug Research Committee: RDRC)のメンバーを承認する。RDRCの審査を必要とするのは、放射性同位元素を使う、直接的な治療・診断等の目的を持たない、または、

医薬品の有効性・安全性の評価を目的とする、基礎的な科学的知識を得るための研究である。RDRCは、通常の研究審査を行うIRB(institutional review board)とは別に個々の研究計画を審査し、FDAに対して種々の報告書を提出することが義務づけられている。

FDA医薬品評価研究センター(CDER)の腫瘍用医薬品部門の主任科学政策アドバイザーOrhan Suleiman氏の米国核医学会での発表によれば⁷⁾、2006年7月の時点で74のRDRCが存在し(2003年には84あったが、10は研究申請がなく取り下げられた)、2003年には284プロトコルが審査対象となり、2797人の被験者が研究参加した(1プロトコルの平均被験者数は10人)。審査数上位8委員会で実施された研究は1委員会につき12~31件(計161件)、被験者数は154~266人(1692人)、全RDRCに対するこれら8委員会の被験者数の割合は5.5~9.5%(計61%)であった。2003年のPET研究は218件、被験者数1756人(平均8人/1計画)、このうちFDAに対する新薬臨床試験実施許可申請であるIND(investigational new drug)の申請を行ったPET研究は8件、496人の被験者(平均62人/1計画)であった。2003年に行われた研究の領域別実施割合は、神経受容体:45%;がん:12%;糖尿病:12%;心疾患:9%;その他:22%(運動、疼痛、肥満、鍼、人工器官、GI、肺疾患、聴力、骨機能、等、それぞれ2%未満)であった。小児を対象とし放射性同位元素を扱う臨床試験は表4に示すように減少し、非常に稀である。筆者による別の調査によれば、2004年に行われた1件の研究は、小児を対象とし本人に直接ベネフィットのない放射性同位元素を用いる研究として、FDAに設置された「被験者保護諮問委員会」でも審査対象とされ、プロトコルが公開され話題を呼んだ。

いずれにしても、こうした枠組みがあることによって、実施されている研究の全体像が社会に公開され、データが蓄積しうる状態になっていることは望ましいことである。

表4 米国で実施された小児対象の放射性同位元素を扱う臨床試験⁸⁾

Year	Pediatric/ Total Studies	Pediatric/ Total Subjects
1976	3/18(16.7%)	39/531(7.3%)
1981	12/224(5.4%)	58/2099(2.8%)
1986	8/207(3.9%)	80/2310(3.5%)
1991	9/245(3.7)	80/2833(2.8%)
1996	6/243(2.5%)	32/1958(1.6%)
2001-2003	0	0
2004	1study	4subjects

文献8より

(2) 英国の制度

英国では、1978年の法律⁸⁾によって、放射性医薬品を人体に投与する医師・歯科医師は保健省の証書(certificate)が必要とされ、同法に基づき保健大臣に意見具申する諮問委員会として放射性物質投与諮問委員会(Administration of Radioactive Substances Advisory Committee: ARSAC)(<http://www.ncrponline.org/>)が設置された。これはEU指令⁹⁾の要請に基づく。委員会は年に2回の開催であるが、メンバーは一年中を通して証書発行のための意見具申を行っている。申請者向けのガイダンス文書¹⁰⁾と申請書式はARSACのホームページからダウンロードできる。

証書の発行はARSACの意見に基づき保健大臣が決定するが、手続き実務はARSAC Support UnitおよびARSAC Secretariatが行う。ARSAC Support Unitは年間1300件の申請を受け付けている。委員会は構成員の専門領域により複数の下部組織に分かれている。委員は自分の病院からの申請を審査対象とできない。

5. 日本の現状と今後の展望

日本では、放射性同位元素を用いる研究の被験者保護についての考え方、研究審査体制は明確になっておらず、「治験」においてはGCP省令に基づく通常の治験審査委員会、これ以外の臨床研究では「臨床研究に関する倫理指針」に準じた通常の倫理委員会で審査が行われているのが現状である。こうした中、研究計画から独立して、放射性標識化合物を用いた臨床試験の被験者の内部被ばく線量の評価を行うことを主たる事業内容として、日本薬物動態学会の有志により2005年に設立されたのが、有限責任中間法人医薬品開発支援機構(APDD)(<http://www.apdd-jp.org/index.html>)である。同法人は2006年に、内部被ばく線量の計算、評価をする「放射線内部被曝評価委員会」と、この結果をもとに放射線による科学的安全性を審査し、合わせて倫理審査を行う「中央倫理審査委員会」の二つの諮問委員会を設置した。これら委員会が実際に活動を開始するのは、マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンスの施行前後となるであろう。その審査のスキームは図1のようであり、治験の場合は規制当局への届出、臨床研究の場合は実施施設への依頼を行うよりも前の段階で審査する、事前コンサルテーションのような位置づけである。

また、上述したような内部被ばく線量の評価は、一定程度方法論が確立しているため、一定水準の専門家が評価にあたればさほど困難ではない。しかしながら、薬物代謝・分布が明らかでない新規の薬剤や、新規の放射線同位元素を扱う場合の評価、高い線量を要する研究の実施可否の判断には、高度な知識と判断基準が求められる場合もある。さらに、放射線医学を専門としない医学・薬学の専門家や医学・薬学の非専門家も研究実施や研究審査に関与する場合のために、欧米にあるような考え方の整理されたガイダンス文書があれば役立つと思われる。これは、一般社会に対する説明

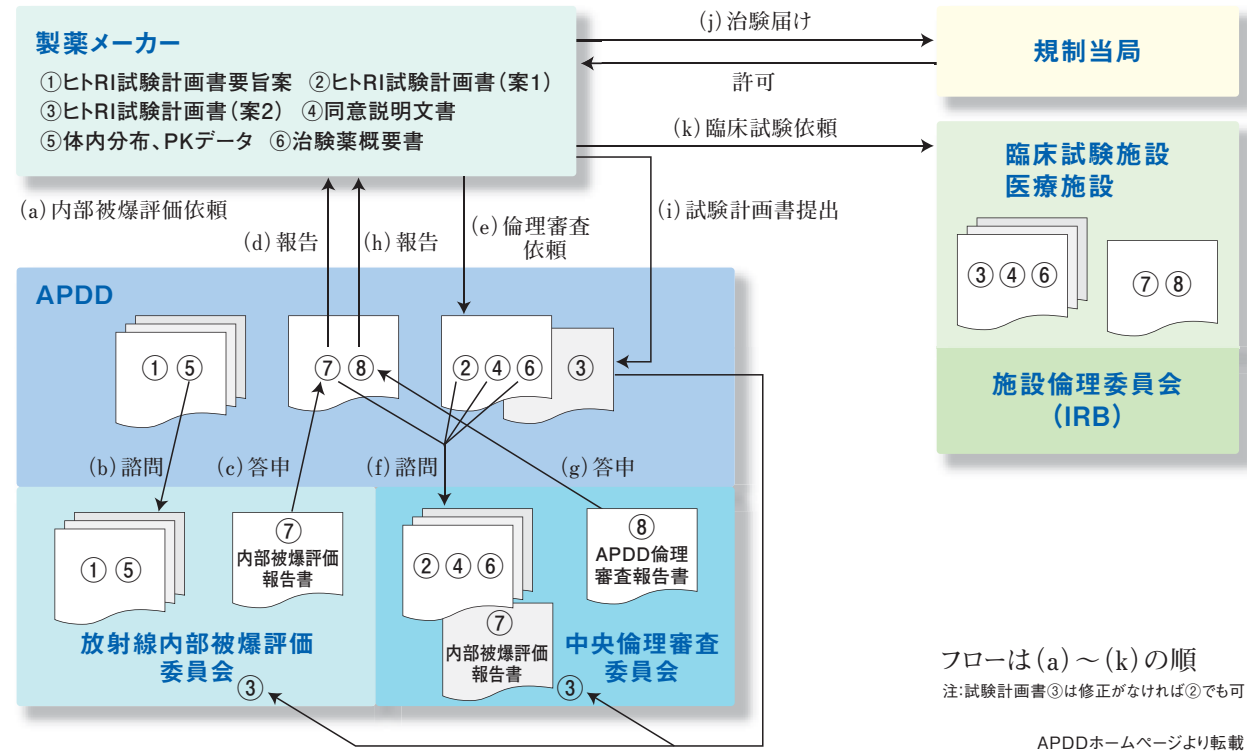


図1: APDDにおける被験者内部被曝評価のスキーム

責任としても重要である。

このような必要性から、冒頭で述べたような「被験者内部被曝についての考え方」研究会(仮称)を2008年初頭に立上げ、2008年内に学術論文等の形式で考え方をまとめることを目標に活動を開始した。メンバー構成は表5に示すように、放射線医学総合研究所の放射線防護を使命とする部門と、研究開発を使命とする部門の共同作業であり、そこに、内部評価を行う委員会として既に名乗りをあげているAPDD、国内で放射線医学総合研究所と並び国の政策課題として分子イメージング研究を進める理化学研究所分子イメージングプログラムからも、参画している。この研究会でまとめる「考え方」は、これら三つの事業体で共有し、かつ、国内の主だった放射性同位元素を用いる臨床研究の実施機関でも共有するものとなることを望みたい。

そのためには、国内外の研究機関での研究・審査の実施状況や機関における規則等について情報収集し、より広範な研究機関で合意しうる考え方を見出していく必要がある。また、種々の国際機関・研究機関における疫学調査結果や勧告についてもあらためて情報収集し、これらの情報を整理して理解しやすい形で公表することも必要であろう。研究会は、純粋な有志による活動であり、

公的な位置づけや研究助成によるものではない開かれた活動なので、読者の方々の参画、ご意見・ご教示をいただけることを、心から願っている。

謝辞

本稿は、2007年10月1日(独)放射線医学総合研究所放射線防護センター規制科学グループが開催した「第4回規制科学ダイアログ・セミナー」での質疑応答を機に、放射線防護センター長・酒井一夫氏に、マイクロドーズ臨床試験のガイダンス案に関する意見をいただく機会を得て、その際に上記メンバーが参集して開催された会合によって発足した研究会の活動報告の第一報である。酒井氏には、本稿執筆にあたり重要な専門知識のご教示・ご指導をいただいたことに、心より、深く感謝する。また、メンバー各位にも貴重な情報提供と協力をいただいたことに敬意を表する。

参考文献

1) 栗原千絵子. マイクロドーズ臨床試験の倫理的・社会的意義 (1): 指針作成の背景. 放射線科学 2008 ;

表5 「被験者内部被曝についての考え方」研究会(仮称)メンバー構成

氏名	所属・職位等	専門領域
放射線防護		
酒井 一夫	(独)放射線医学総合研究所 放射線防護研究センター センター長	放射線生物学、放射線防護
武田 洋	同 環境放射線影響研究グループ 水生生態系影響研究 チームリーダー	放射線防護、環境放射能
米原 英典	同 規制科学総合研究グループ グループリーダー	放射線防護、規制科学、環境放射能
赤羽 恵一	同 重粒子医科学センター 医療放射線防護研究室	放射線防護、医学物理
研究開発		
須原 哲也	同 分子イメージング研究センター 分子神経イメージング研究グループ グループリーダー	精神医学、分子イメージング
高橋 和弘	(独)理化学研究所 分子イメージング研究プログラム 分子プローブ機能評価研究チーム	放射薬学、分子イメージング
池田 敏彦	有限責任中間法人医薬品開発支援機構 理事	薬物動態学
研究倫理		
栗原千絵子	(独)放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 運営企画ユニット 客員研究員	生命倫理学、規制科学(薬事)
事務局		
三枝公美子	同 分子イメージング研究センター 運営企画ユニット 主任研究員	分子生物学

51 (1) : 28-31.

- 栗原千絵子. マイクロドーズ臨床試験の倫理的・社会的意義 (2): 指針案の公示と今後の課題. 放射線科学 2008 ; 51 (2) : 22-29.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki : Ethical principles for medical research involving human subjects. [Available from : http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html 日本医師会訳は、以下 : http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html]
- 津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子 (訳). ベルモント・レポート. 臨床評価 2001 ; 28 : 559-68. [原本 : The Belmont Report. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. 1979]
- International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 62 : Radiological Protection in Biomedical Research. Adopted by the Commission in November 1992. Annals of the ICRP Pergamon Press Ltd. 1993
- Code of Federal Regulations Title 21, Volume 5, Part 361 : Prescription drugs for human use

- generally recognized as safe and effective and not misbranded : Drugs used in research : Sec. 361.1 : Radioactive drugs for certain research uses.
- Suleiman OH. The Radioactive Drug Research Committee (RDRC) : A 2006 Update. In : Society of Nuclear Medicine, San Diego, California June 3-7, 2006
 - Regulation 2 of the Medicines (Administration of Radioactive Substances) Regulations 1978 (MARS Regulations 1978)
 - Article 5 (a) of Council Directive 76/579/Euratom では、診断、治療、又は研究を目的として放射性同位元素を人に投与する場合にこれを承認するシステムが適用されるべきことを加盟国に要請している。
 - Notes for Guidance on the Clinical Administration and Use of Sealed Radioactive Sources. Administration of Radioactive Substances Advisory Committee March 2006

放射線の知識

「中性子線照射に関する物理的な側面」

(1) 中性子の基礎知識(その1)

基盤技術センター 研究基盤技術部
放射線発生装置利用技術開発課 研究員
平岡 武
放射線計測技術開発室 主任研究員
高田 真志

このシリーズを始めるに当たって

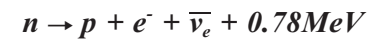
放医研では1960年代の前半から中性子の臨床試行を目的とした生物照射実験が開始された。線源はVan de Graaff加速器により加速された2.8 MeV重陽子をBe Targetに衝突させて発生した平均エネルギー2.03 MeVの中性子であった。生物の基礎研究に数年遅れて、初めての臨床試行が1964年に行われた。ビームのエネルギーが低いことと、十分な線量率を得るためにTSD(標的・表面間距離)が20 cmと短いため、深部線量分布は同じTSDで $5 \times 5 \text{ cm}^2$ の照射野の150kV X線とほぼ等しい。従って、悪性黒色腫など表在性腫瘍が治療対象になった。1972年までこのビームで12名の臨床試行がなされ、1975年にスタートしたサイクロトロンによる平均エネルギー13 MeVの本格的な速中性子線治療に移行した。高LET放射線治療も1994年に開始された重粒子線治療により、速中性子線治療の役目を終えた。

1999年9月の東海村のウラン加工工場で発生した臨界事故により、中性子の影響研究が再び注目され、放医研でも中性子線の影響研究が開始された。専用中性子線源となる静電加速器(通称NASBEE)が導入され、4.0 MeVの重陽子による ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$ 反応による平均エネルギー2.5MeVの中性子線の生物照射実験が開始されている。このような状況の中、中性子照射をこれから試みる研究者、特に生物ユーザが、実際に中性子照射をするときに役立つ解説を試みた。シリーズの内容は中性子の基礎知識、中性子線源、組織等価物質、線量測定法、中性子の線質、放医研に於ける中性子源、などを予定している。

はじめに

物質の原子核を構成している核子である中性子は単独で存在する自由な状態では不安定な粒子であり、その平

均寿命は 886.7 ± 1.9 秒(約15分)、半減期は約10分で、陽子、電子および反電子ニュートリノに崩壊する。



中性子の質量は陽子と電子との質量より0.00084u(uは原子質量単位)すなわち、約0.78MeV大きく、崩壊によって、このエネルギーが陽子、電子、反電子ニュートリノに分配される。しかし、陽子の質量数は大きく約1keV程度のごくわずかのエネルギーしか分配されず、大部分は電子と反電子ニュートリノに与えられる。

中性子は原子核を構成している素粒子の一つであり、物質に入射した中性子は電荷を持たないために原子核のクーロン力に影響されずに、直接にその核と弾性散乱、非弾性散乱を起しながら、そのエネルギーを消費する。しかし、中性子は核を構成している核子そのものであり、そのエネルギーが小さくなり速度が遅くなると、周りの原子核に捕獲されてしまう。その結果、核反応、核分裂を起こす。なお、電子との相互作用は大きさの点で無視できる。中性子は電荷を持たず加速器などで加速できず、加速器などで得られる高エネルギー荷電粒子を物質に衝突させることにより核から放出される中性子、あるいは放射性核種から放出される中性子や原子炉からの中性子を利用しなければならない。

今回は中性子に対する一般的基礎知識と関連事項、中性子や原子核物理に関連した量と単位について述べる。

1. 発見の歴史

中性子の存在については、Rutherfordは1920年に窒素原子核の実験から、その当時まだ知られていなかった ${}^2\text{H}_1$ と ${}^1\text{n}_0$ の核の存在を推論していた。 ${}^2\text{H}_1$ は質量数が2で原子番号1の重水素であり、 ${}^1\text{n}_0$ は質量数1で電荷0の核で、これをRutherfordはneutronと名づけた。そ

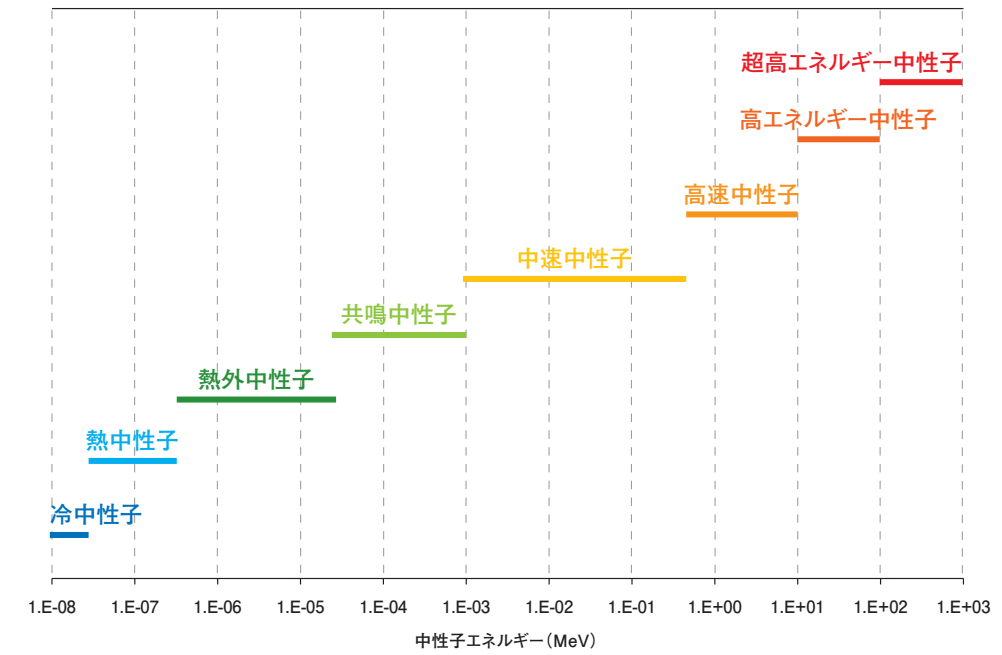


図1: 中性子の分類

して、彼は中性子の存在を実験的に証明しようと試みたが失敗に終わった。中性子は水素原子核と電子とが非常に密接に結合したものと考えられ、電荷をもたないから中性子のごく近傍にしか力の場を作らないので、物質中を自由に透過する性質があり一定の容器に閉じこめることはできないであろうし、また、原子の内部に容易に入り込むことが予想された。

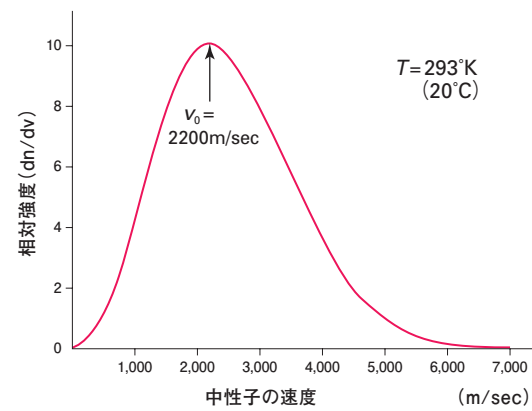
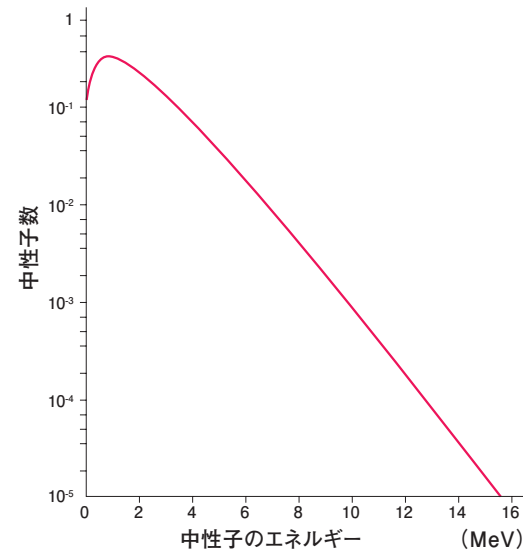
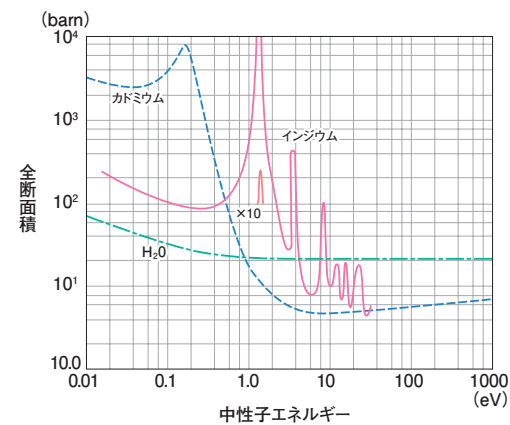
1930年にドイツのW. BotheとH. Beckerは放射性の強いポロニウムから発せられるアルファ線をいくつかの軽い元素に当てた際に、ベリリウム、ホウ素、リチウムからは、相当に厚い鉛の壁も通す極めて硬い放射線が生ずることを見出した。この放射線がもし γ 線であるとすると天然の放射性元素から放出される γ 線よりもそのエネルギーは大きいことが示された。Curie夫妻の実験ではこの γ 線のエネルギーは15-20MeVと推定された。また、彼らはPo-Be線源と電離箱の間に種々の物質を置いて吸収実験をしていたところ、水素を多く含んだパラフィンなどを置くと電離電流はかえって増加することが明らかになり、霧箱中で調べると、この電離電流の増加は反跳した陽子によることを見出された。窒素やクリプトンなどの気体を用いたときは反跳核は窒素やクリプトンであることが霧箱中で確かめられた。そこで、もし反跳した核は γ 線のコンプトン散乱によるものとするならば、その飛跡から γ 線は50MeVという高いエネルギーを持たねばならないことになる。これは1931年に行わ

れた実験の結論であった。

Chadwickも電離箱と比例増幅器とを用いて反跳陽子などの荷電粒子を1個1個オシログラフで観測する方法でCurie夫妻の実験と同様な研究を行って、1932年に中性子存在の可能性と題する発表を行った。ChadwickはPo-Be線源からの放射線が γ 線であると仮定すると反跳陽子に対しては γ 線は52MeVのエネルギーをもたねばならず、また同様に反跳窒素に対しては、その倍以上のエネルギーをもった γ 線でなければならないことになり、同じ線源から放出される γ 線のエネルギーが違うという矛盾を生じることを述べ、この放射線が質量1で電荷をもたない中性子であると仮定すれば実験の説明が容易であることを示した。このようにして、Rutherfordにより予言されていた中性子と新粒子はChadwickにより発見されたが、その後直ちに原子核構造の理論にも取り入れられ、中性子による人工放射能の研究や核分裂の発見へと進んで行ったのである。

2. 中性子の分類

中性子の分類は、一般にその運動エネルギー、すなわち、その速度によって遅い中性子、中速中性子、速中性子、高速中性子に分類される。分類は便宜的なものであり固定されたものではない。図1に中性子の分類とその名称、エネルギー範囲を示す。中性子が物質中で衝突を

図2:熱中性子に対するMaxwellの速度分布¹⁾図3:²³⁵Uの核分裂によって放出される中性子のエネルギー分布¹⁾図4:低速中性子によるCd, In, H₂Oの全核反応断面積¹⁾

繰り返すと平均エネルギーはどんどん減少していき、やがて、周りの原子(分子)の熱運動と熱平衡状態に達し、その熱運動と同程度のエネルギー状態となる。したがって、数多くの衝突を行った最後はみな熱運動エネルギー程度の遅い中性子におちついてしまう。このようなエネルギーになった中性子を熱中性子(thermal neutron)と言う。そこで、熱中性子は0.025eV程度のエネルギーのものをいい、温度293Kにおける熱運動のエネルギーに相当する。初め1MeVであった中性子が熱中性子になるまでに必要な衝突の回数の平均は水素では18回、炭素では111回程度である。熱中性子はその媒質と熱平衡状態になったときのMaxwellの速度分布(図2参照)をしている。原子炉や核分裂により発生する中性子はエネルギーが非常に高いものが多く含まれるが(図3)、水素などの軽い元素の媒質中で散乱されると図2に示す熱中性子が得られる。

中速中性子以下のエネルギーを持つ中性子に対するカドミニウム(Cd)、インジウム(In)、水(H₂O)の全核反応断面積(吸収と散乱断面積の和)を図4に示す。ここで、熱中性子に対してはカドミニウムの断面積が非常に大きいことから、カドミニウムは熱中性子を吸収しやすいことが分かる。

また、Inでは低速中性子または共鳴中性子が共鳴的に吸収される様子も分かる。水の断面積は、弾性散乱が主であるため、他と比較して小さい。Cdで濾過した~0.5eV以上の中性子をエピサーマル中性子と呼ぶ。高速中性子は~0.5MeV以上をいうが、原子核との非弾性散乱を起こす確率が大きくなり低速中性子では起こらなかった反応が起こるようになる。

3. 放射線関連量とその単位

放射線に関連した量には種々あるが、ここでは物質への中性子のエネルギー付与を説明するために必要な量

と、断面積と原子質量単位も説明する。

(1) 吸収線量 absorbed dose、D

吸収線量Dはある体積要素内の物質に電離放射線によって付与された平均付与エネルギー $d\bar{\epsilon}$ を、その体積要素内の物質の質量dmで割った値である。そこで吸収線量は $d\bar{\epsilon}$ をdmで割った商として定められる。

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm}$$

ここで、 $d\bar{\epsilon}$ は電離放射線によって、質量dmの物質に与えられる平均付与エネルギーである。

吸収線量は放射線の性質、強度によることはもちろんであるが、吸収物質の性質にも大きく依存する。すなわち放射線と物質との相互作用の尺度を示すものであり、吸収線量が放射線の化学作用とか生物効果と密接な関係を持っている。吸収線量は定義からも分かるように巨視的(Macroscopic)な量である。すなわちエネルギー吸収過程における不連続的な特性を考慮されていない。

吸収線量はいかなる放射線に対しても適用され、また物質も何でも良い。従って、正式には吸収線量の物質を表記しなければならない。吸収物質が示されていない場合、一般に放射線医学領域では水または筋肉(軟組織)の吸収線量を指す。

吸収線量の単位は J kg^{-1} である。

吸収線量の単位に対する特別名称はグレイ(Gy)で、 $1\text{Gy} = 1\text{J kg}^{-1}$ である。

吸収線量の従来単位はラドであり $1\text{rad} = 10^{-2}\text{J kg}^{-1}$ に等しい。

(2) (粒子)フルエンス (particle) fluence

断面積daの球に入る粒子の数dNをdaで割った値 ϕ をフルエンスという。

$$\phi = \frac{dN}{da}$$

これは球面流量ともいう。

フルエンスの単位は m^{-2} である。

(3) エネルギーフルエンス

断面積daの球に入る放射エネルギーdRをdaで割った値をいう。

$$\psi = \frac{dR}{da}$$

(4) カーマ、kerma、記号はKで表す。

光子や中性子などの非荷電粒子である放射線に対する線量の単位で、カーマKは dE_{tr} をdmで割った商として定める。

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm}$$

ここで、 dE_{tr} は非荷電粒子によって質量dmの物質中で放出された荷電・電離粒子の初期運動エネルギーの総和である。したがって、荷電粒子が制動放射で放出するすべてのエネルギーを含む。当然Auger電子のエネルギーも dE_{tr} の一部である。また物質内の着目点において荷電粒子平衡が成立し、制動放射が無視できるときは、カーマはその点での吸収線量に等しくなる。中性子の場合、2次荷電粒子の飛程は小さく、また制動放射は陽子でも1000MeV程度までは無視できるから、境界領域や不均質の近傍以外ではカーマと吸収線量は等しい。

対象放射線は非荷電粒子で、物質は何でも良い。従って、空気カーマのように対象物質を示す必要がある。カーマの従来単位はラドであり $1\text{rad} = 10^{-2}\text{J kg}^{-1}$ に等しい。ICRU(国際単位・測定委員会)によればKinetic energy released per unit massの略とされている。

カーマの単位は J kg^{-1} である。

カーマの単位に対する特別名称はグレイ(Gy)で、 $1\text{Gy} = 1\text{J kg}^{-1}$ である。

(5) 断面積

核反応が起こる確率を断面積 (cross section) で表す。1 個の入射粒子が核反応を起こす確率 P は、反応場の単位面積あたりに含まれている原子核の数 N に比例する。

$$P = \sigma N$$

ここで、比例定数 σ を核断面積 (nuclear cross section) と言う。核の半径は重い原子核では 10^{-12} cm 程度であり、したがって断面積は 10^{-24} cm² 程度になる。核断面積 σ は面積の単位を持ち、バーン (barn) b で表される。

$$1b = 10^{-24} \text{ cm}^2$$

(6) 原子質量単位 (atomic mass unit, amu)

原子、原子核、素粒子などの質量を表すのに原子質量単位 (記号として u あるいは amu) が用いられ、¹²C 原子の質量を $12u$ と定めた。その結果、

$$1u = 1.66053886 (28) \times 10^{-27} \text{ kg}$$

であり、電子、陽子、中性子の静止質量はそれぞれ、

$$\text{電子の質量 } m_e = 5.485799045 (24) \times 10^{-4} u$$

$$\text{陽子の質量 } m_p = 1.00727646688 (13) u$$

$$\text{中性子の質量 } m_n = 1.00866491560 (55) u$$

である。また、アインシュタインの質量 m とエネルギー E の等価式

$$E = mc^2$$

から、エネルギー単位で表した場合は、

$$\text{原子質量単位 } 1u = 931.494043 (80) \text{ MeV}$$

$$\text{電子の質量 } m_e = 0.510998918 (44) \text{ MeV}$$

$$\text{陽子の質量 } m_p = 938.272029 (80) \text{ MeV}$$

$$\text{中性子の質量 } m_n = 939.565360 (81) \text{ MeV}$$

である。これら基本物理定数は NIST の値を引用した。

参考文献

- 1) 竹井 力：放射線物理学、南山堂、東京、1971
- 2) 西台武弘：放射線医学物理学、分光堂、東京、1991
- 3) ICRU Report 60: Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation, ICRU, 1998.
本解説の一部は参考文献から引用した。尚、放医研で行ってきた中性子に関する研究は特別研究として進められて来たが、それらの初期に行われた多くの研究は以下の報告書に纏められているので参考にされたい。

NIRS-R-2 : 特別研究「中性子線等の医学利用に関する調査研究」1973

NIRS-M-19 : 特別研究「サイクロトロン of 医学利用に関する調査研究」報告集 (上) 1977

NIRS-M-19b : 特別研究「サイクロトロン of 医学利用に関する調査研究」報告集 (下) 1977

NIRS-M-24 : 特別研究「サイクロトロン of 医学利用に関する調査研究」報告集 1978

NIRS-M-32 : 特別研究「サイクロトロン of 医学利用に関する調査研究」最終報告集 1978

次号では、中性子の基礎知識 (その2) として、原子核と種類、核反応、物質との相互作用について説明する。

SR Salon Photograph

いつもの電車



総武線快速 E217系 総武線 下総中山駅にて

私が勤務している (独) 放射線医学総合研究所 (放医研) は、千葉県千葉市稲毛区にある。そして、電車で通勤している私は、当然といえば当然だが、必ず JR 東日本稲毛駅を利用している。稲毛駅に乗り入れているのは、千葉駅から稲毛駅を通り三鷹駅までを結ぶ中央・総武緩行線、いわゆる総武線各駅停車と、外房、内房、総武、成田線から千葉を通り、東京を越えて神奈川県久里浜を結ぶ線総武線快速 (東京からは横須賀線) である。放医研は文部科学省所管であるため、東京へ行く職員が大変多く、また、研究者は出張も多いので、ほとんどの職員は乗車したことがあるだろう。

総武線快速で活躍している電車は、E217系と呼ばれる電車で、特急やホームライナーなど優等列車を除けば全てこの形式の電車が使われている。2階建てグリーン車2両を含む11両編成の基本編成、4両編成の附属編成の2種類があり、ほとんどの列車が11両+4両の15両編成で走っている。総武線快速に以前から乗っている人なら感じているかと思うが、昔の電車に比べてとても速くなった。それもそのはず、E217系になってから総武線快速電車の最高速度は120km/hになり、特に駅間が長く、直線コースが多い稲毛～津田沼間、船橋～市川間では実際に120km/hを出す列車もある。

この写真を撮影した総武線各駅停車の下総中山駅は、通過となる総武快速線の線路がまっすぐであるということもあり、写真を撮るにはもってこいの区間で、先頭車から最後部まで15両編成で380mほどある編成をきれいに撮影できる区間である。そして何より、この区間がE217系の走りっぷりが堪能できる区間である。列車にもよるが、豪快に120km/hで通過していく列車もあって、また、気軽の撮影できるので大変お気に入りの撮影地だ。ちなみにこの区間は成田空港行きの成田エクスプレス号をはじめ、特急しおさい号、あやめ号、夜になるとホームライナー号、また1日1往復ではあるが特急あずさ号も走っており、とてもバラエティに富んでいるため、見ているだけでも飽きることはない。

少年小説と山中峯太郎

市川龍資

昭和の初期には小学生が夢中になって読む少年向けの小説が少年倶楽部などの雑誌に連載されていた。評判が良いので連載終了後には単行本となって刊行され、ほくもそれら単行本の愛読者になった。当時は友達との間での貸し借りも盛んに行われていた。

佐藤紅緑も「紅顔美談」「少年賛歌」「少年連盟」などいくつもの少年小説を書いたが、その中でも特に抜きんで評判のよかったのは「ああ玉杯に花受けて」であった。この小説は昭和2年から3年にかけて一年間少年倶楽部に連載された。主人公の青木千三という少年は貧しい家に生まれ、友人達の友情と自己の刻苦勉強によって成長していく物語であって多くの読者に感動を与えたものであった。当時の世の中の理想を描いた作品である。

この小説の挿絵は斎藤五百枝という画家によるもので、物語の魅力に大きく貢献したといわれる。斎藤五百枝は紅緑の少年小説の挿し絵を多く担当したが、この画家が少年倶楽部の表紙や口絵、挿し絵を描くようになった時のいきさつには興味深いエピソードが伝えられている。少年倶楽部の創刊に際し、初代編集長となった尾張真之介という人は、表紙絵や挿し絵に若い女流画家を起用して新鮮味を出そうと企て、当時婦人雑誌の表紙を描いていた斎藤五百枝に注目した。相手が女性だからと、尾張編集長は床屋さんに行き、身なりも整えて恰好良い出で立ちで斎藤家を訪ねた。するとむくつけき男が出てきたので「奥様にお目にかかりたいのですが五百枝先生はご在宅でしょうか」とたずねた。「五百枝はおれだが」と男が答えたので編集長はびっくり仰天し、冷汗をかいて謝ったそうである。しかしこれが縁となって斎藤五百枝は少年倶楽部に長く表紙絵や挿し絵を描いてくれた。紅緑の作品とも相性が良かったようである。

昭和5年には「敵中横断三百里」、6年から7年にかけては「亜細亜の曙」という山中峯太郎の小説が少年倶楽部に連載された。ともに大陸を舞台にしたもので、日本の大陸進出の歴史の中に生まれたものである。この山中峯太郎という人にも珍しいエピソードがある。

彼は東京にあった陸軍中央幼年学校を優等で卒業し、明治天皇に御前講演をおこなうという光栄に浴したそうである。余程成績が良かったと思われる。しかしその時代はまだ陸軍は長州、海軍は薩摩という藩閥の壁ががちりと固められていて他の藩（県）の出身者は出世できないようになっていた。山中峯太郎はこのような古い藩閥体制の下では何もできないと考え、陸軍士官学校に進むと支那語科を選んだ。清国留学を目指したのである。それゆえ孫文の辛亥革命が起こったとき、中国に行くことを願った。日本の軍人その他がかなりこの革命に支援すべく大陸に渡った時代だったのである。しかし参謀総長に引きとめられて思いとどまったそうである。陸軍大学に進んだとき、山中峯太郎は大胆にも「兵事雑誌」という雑誌に投稿した。それは「陸軍大学の教育方針を難ず」という題名の論文であった。その時代のことであるから、当然のことながら陸軍大学を退校処分された。

彼は予備役に編入されることを望み、一年間の休暇をもらった。中国に渡るためである。そして中国の第二革命に参加することに成功した。

山中峯太郎はこのような経験の持ち主なので、中国大陸にいわゆる土地勘があり、上述した「亜細亜の曙」その他の大陸を舞台とした日本人を主人公とした冒険小説を書き、少年達の心を惹きつけることができたのである。ほくもこの冒険小説がもとも陸軍の学校でエリートコースを歩んでいた人物と知ったのははるか後になってのことであった。

漱石の熊本時代、小天（こあま）という山奥の温泉に遊び、「草枕」を書いた。ここに登場する那美さんという女性には実在するモデルがあり、前田卓（つな）さんといい、漱石の心を惹きつけたようである。この人も女性ながら宮崎滔天らと共に辛亥革命の支援に奔走した人である。このように当時は大陸に魅力を感じた人が少なからずいたのである。

ICHIKAWA RYUSHI (元放医研科学研究官)

編集後記

慣れというのは恐ろしい。外気温 -24℃のオタワから帰国した当初、8℃の自宅で暖房を入れるのを忘れていた位であったが、数日もすると20℃設定の暖房を思わず22℃にしている自分に気づく。実は、研究開発にも似た側面がある。立ち上げのころは暗中模索の中であらゆる可能性を吟味するのであるが、軌道に乗ってくると本来着目すべき結果がスルリと抜け落ちてしまうことがある。常に基本に立ち帰り、新鮮な視点で物事を観察すべしとはまさに正論ではあるが、私のごとき凡人にとって言うは易く、行うは難い。

今月号はシンポジウム報告や研究レポートに加え、放射線の基礎知識として中性子線を取り上げた。α線、β線、γ線についての基礎的な記述はうんざりするくらいあるのだが、存外、中性子線は少ない。加速器の増加に伴い、お目に掛かる機会は増えている筈であるが、依然として馴染みは薄いのかもしれない。あと半年もすればJCO事故から9年を迎えることになるが、最大被ばく線量のうち約35%は中性子線寄与と評価されている。

慣れは大丈夫であろうか？

次号予告

研究レポート 「ヒト放射線感受性遺伝子多型を短時間で簡便に解析する」
重粒子医科学センター ゲノム診断研究グループ
道川 祐市 / 菅 智 / 石川 敦子 / 大塚 好美 / 松本 いづみ / 石川 顕一 / 岩川 真由美 / 今井 高志

**シンポジウム
印象記** 「NIRS-MD Anderson Symposium on Clinical Issues for Particle Therapy」
(NIRS-MD アンダーソンシンポジウム：粒子線治療の臨床上の諸問題について)
企画部 国際・交流課 伴 貞幸

放射線の知識 「中性子線照射に関する物理的な側面」
(1) 中性子の基礎知識 (その2)
基盤技術センター 研究基盤技術部 平岡 武 / 高田 真志

《編集委員会》

委員長	酒井 一夫		
委員	内堀 幸夫	金澤 光隆	石井 伸昌
	白川 芳幸	小橋 元	立崎 英夫
	高田 真志	菊池 達矢	鈴木 敏和
	玉手 和彦	長谷川純崇	杉森 裕樹
	加藤 博敏	神田 玲子	
事務局	岡本 正則		

放射線科学

第51巻 第3号

2008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
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1
電話 043(206) 3026 Fax.043(206) 4062 Eメール info@nirs.go.jp

(禁無断転載)



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