

■第30回 放医研シンポジウム■

放射線の生体影響とその修飾

— 実験発がんを中心として —

このシンポジウムでは、実験動物個体を用いた発がん研究を中心に、いろいろな立場から放射線の生体影響についての討議を期待しています。多数の皆さまのご来聴をお待ちします。

期日：平成10年11月19日（木）・20日（金）

場所：放射線医学総合研究所 講堂

●11月9日（木） 9：40～

- ・ 基調講演

「放射線被ばくのデトリメント：概念と評価」

- ・ 放射線影響の線量・線量率効果
- ・ 発がんの遺伝的要因
- ・ 遺伝子変異／組換え動物の発がん感受性

●11月20日（金） 9：30～

- ・ 発がんの修飾要因
- ・ 特別講演

Cancer and Non-cancer Risks in Atomic Bomb Survivors

and Proposals for Animal Experiments

- ・ 内部被ばく発がんとその修飾
- ・ 放射線による胎児影響
- ・ 総評

■問い合わせ先

〒263-8555 千葉市稲毛区穴川4-9-1

放医研 企画室 統計係

TEL 043-206-3026 FAX 043-256-9616



*使用した写真は、昨年の『放医研シンポジウム』風景（大宮）

Superoxide dismutaseとその役割

Superoxide (O_2^-) は、白血球の一つである顆粒球や単球が外来性の

感染に対しての貪食作用や殺菌作用に不可欠なfree radicalの一つです

が、一方では様々な生物反応や外的ストレスで過剰に産生された

superoxideはDNAに障害を与えるため、生体内では速やかに消去する機

構が必要とされています。

また、最近の研究によれば、Rasによる細胞のtransformationには、

superoxideが一役買っていることもわかり、mitogen-activate

protein kinase (MAPK) やmitogen-activate protein kinase

kinase (MAPKK) による経路とともにその役割が注目を浴びています。

生体に備わった唯一のsuperoxideを消去する機構として考えられてい

るのがSuperoxide dismutase (SOD) です。SODは、Superoxide

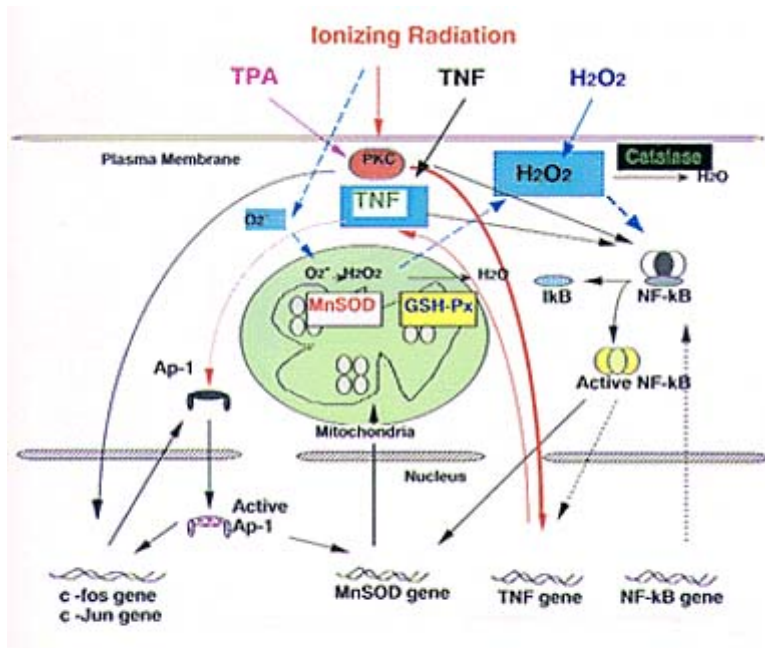
と、水素イオンから過酸化水素と酸素をつくる反応を触媒する酵素で、

ヒトでは、mitochondriaにあるマンガン (Mn) を含むmanganese

superoxide (MnSOD) 、細胞質にある銅 (Cu) と亜鉛 (Zn) を含む

Cu,ZnSOD、さらに細胞外に存在するextracellular SODの3種のSOD

が知られています。



MnSODの発現機構

放射線により誘導されるMnSOD発現には、TNF、H₂O₂、NFκBなど様々な因子が関係している。

細胞の酵素の95%以上を代謝するmitochondriaでは histoneを欠く

ため、superoxide等によるストレスには弱く、MnSODがこれら防御機

構に果たす役割は重要です。Cu, ZnSODの遺伝子点状突然変異が家族性

の神経変性疾患である筋萎縮性束索硬化症（ALS）の患者に見られるこ

とは比較的有名ですが、MnSODと病気との関係は意外に知られていませ

ん。

しかしながら、パーキンソン氏病（Parkinson）ではMnSOD遺伝子の

多形性（polymorphism）が報告され、またMnSODの活性の低下が

Duchenne型や先天性筋ジストロフィー、Charcot-Marie-Tooth病、

ALSで知られるようになり、特に神経変性疾患における重要性が注目さ

れています。やはり変性疾患である糖尿病の患者の白血球においても、

MnSOD活性の低下がわかっています。おもしろいことにMnSODはCu, Zn

SODと異なり、ストレス刺激に応じて発現が増加しますが、ヒトでは年

を取るにつれてこの発現増加が見られなくなり、老化にも関係している

とも考えられています。

もちろん、がんについても研究はされており、紫外線被ばくが一因と

されている皮膚がんの一種であるmelanomaでは、第6染色体のMnSOD

の遺伝子がのっている部位を失っていることがよくあり、逆にMnSODを

これらの細胞に導入すると腫瘍原性が抑制されることも明らかにされて

います。

このように、MnSODの意義がやっと解明されつつありますが、老化や

病気との関係にはまだ残された研究領域が多く、SODの発現・機能不全

が直接及び間接的に病気に関わっているのかを解明したいと考えていま

す。

(放射線障害医療

部 明石 真言)

● 研究最前線

修復欠損ヒト遺伝病（色素性乾皮症） のモデルマウス—作製と解析—

色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum、XPと略す)は常染色体劣

性の遺伝様式をとるヒトの遺伝病で、日光露光部に高頻度で皮膚癌を発

症します。細胞は紫外線に高感受性を示し、それは紫外線によりDNAに

誘発された損傷を修復する修復機能（ヌクレオチド除去修復機能）に欠

損があることが原因です。さらに、このようなXP患者は、細胞融合法を

用いてAからGまで7つの遺伝的相補性群に分けられ、それぞれが異なっ

た遺伝子の欠損の結果生じることが明らかにされています。そして、ほ

ぼすべての群の原因遺伝子（XPA～XPG）が、すでにクローン化されて

います。私たちの研究グループ（第2研究グループ・第5サブグルー

プ）では、これまでにG群XPのヒト原因遺伝子（XPG）のクローニング

に成功し、さらにマウス相同遺伝子（xpg）をクローン化しました。



生後20日目のマウス。上、正常マウス。下、xpg 欠損マウス

ところで、マウスの特別な細胞株、胚幹（ES）細胞は多分化能を有し

ており、マウス初期胚に混ぜて偽妊娠マウスの子宮にもどすと初期胚由

来細胞とES細胞とからなるキメラマウスが誕生し、さらにES細胞が生殖

細胞に分化したキメラ個体も得ることが出来るようになってきました。

さらに都合の良いことには、ES細胞というのは、ほ乳類細胞としては例

外的に相同組換えの頻度が高いことがわかってきました。そうします

と、すでにクローン化した遺伝子に試験管内で突然変異を導入し、この

変異遺伝子をES細胞に移入しますと、正常な遺伝子が相同組換えにより

変異を持った遺伝子と置き換わった、変異ES細胞を得ることが出来ま

す。この変異ES細胞を用いて、上に述べた方法でキメラマウスを作製し

ますと、突然変異は生殖細胞を通じて子孫に伝えられるようになります

す。劣性の形質を示す突然変異でもキメラの仔を掛け合わせることによ

りホモになった個体を得ることが出来ます。

このような方法を用いて、*xpg*遺伝子に変異を持ったマウス（いわゆ

る遺伝子ノックアウトマウス）を作製することを試みました。ところで

遺伝子に導入した突然変異の位置によって遺伝子機能が全部なくなった

り、あるいは部分的に失われたりすることが予想されます。そこで私た

ちは*xpg*遺伝子の異なった部分に突然変異を導入した2系統の*xpg*変異

マウスを作製しました。1系統は*xpg*遺伝子が完全に働かなくなってお

り、もう1系統は*xpg*遺伝子が部分的に働かなくなっていました。それ

ぞれを*xpg/2*、*xpg/3*と名付けました。*xpg/2*マウスは症状が重く、誕

生後の成長が著しく阻害され（写真参照）、離乳期（約3週間）頃まで

に死亡しました。また、はっきりした理由はわからないのですが、この

マウスでは腸管の形成が不全でした。これが死亡の直接原因かどうかは

分かりませんが、これがマウスの成長を遅らせたり死亡時期を早めたり

している1つの要因であることは間違いのないようです。また、*xpg*遺伝

子は、紫外線により誘発されたDNA損傷の修復に働いていますから、こ

の遺伝子の働きをなくしたマウスの細胞は予想通り紫外線に高感受性で

した。もう一方のxpg/3マウスは見かけはまったく正常マウスと変わり

ありませんでした。このマウスの細胞は、xpg/2ほどではありません

が、やはり紫外線に高感受性を示しました。このような症状の違うxpg

欠損モデルマウスの解析を通じてヒト遺伝病の色素性乾皮症の病態解明

に努めています。また、重篤な色素性乾皮症患者では、脳・神経系にも

異常が認められますので、xpg欠損マウスは脳機能研究にも有用な実験

系になると期待されます。

(第2研究グループ)

ブ 塩見 忠博)

HIMACのビームモニタ

HIMACにおいては、治療や共同利用実験等いろいろな目的のために

様々なタイプのビームモニタが使用されていますし、新しいビーム利用

研究や加速器の高度化のために「モニタ開発」自体が重要な研究開発の

一つとなっています。今回は、モニタの概要（分類等）と目的について

先ず簡単にご紹介しますが、次回から各モニタに関して少し詳しく説明

していきたいと思います。

1. ビーム強度モニタ

加速器においては粒子数を知るための、また照射システムにおいては

線量を知るためのモニタが該当します。前者においては、主にビームが

・必要量生成されているのか、・正しく輸送されているかを見なが

ら、加速器パラメータを調整したりする場合に用いられます。後者にお

いては、・線量やその分布等を調べるため、・所定のイオン種であるか

の確認等に使用されます。

強度やエネルギーの大小によっていろいろなタイプがありますが、主

なものとしては、金属中に止まったイオンの電荷を（直接）電氣的に読

み取るファラデーカップとイオントラックに沿って発生する電離電荷を

集めるイオンチェンバがあります。この他に、二次電子放出を利用する

SEEMや、特に大強度（電流）の時には静電誘導や電磁誘導を応用するモ

ニタも非破壊型（ビームを止めないもの）として用いられる場合もあり

ます。これらのモニタは、加速器の調整や照射実験に最も基本的なビー

ム量の測定を行うもので、絶対精度が必要なモニタでもあります。

2. ビームプロファイルモニタ

加速器においてはビーム断面形状や二次元的粒子密度を知るためのモ

ニタが該当します。主に ・ビームの軸が正しいか、 ・ビームのサイズ

が正しいかを観ながら、加速器パラメータを調整したりする場合に用い

られます。治療室内における位置確認のためにも使用されます。

最も直接的なものとしては、蛍光物質にビームを当て光った場所をTV

カメラ等で見るものがあります。このモニタは、加速器においては（多

くの場合）立ち上げ時によく用いられますが、発光強度に直線性が無い

ため、一度正常に稼働した後（現HIMAC等）には二次的手段となりま

す。しかし、物理実験等においては、比較的容易にかつ直接的な情報と

なるため、頻繁に利用されます。

強度が大きくエネルギーが低い（物質中の飛程が短い）場合（HIMAC

入射器等）は、数10本の細い金属ワイヤを加速ダクト内に張り、各ワイ

ヤ中に静止したイオン電荷を位置の関数としてCRT上に表示して粒子密

度分布を知ることができます。このモニタは、スリットとの併用によ

り、ビームの位置と方向に関するエミッタンスモニタとしても利用され

ます。図1に、この1例を示します。

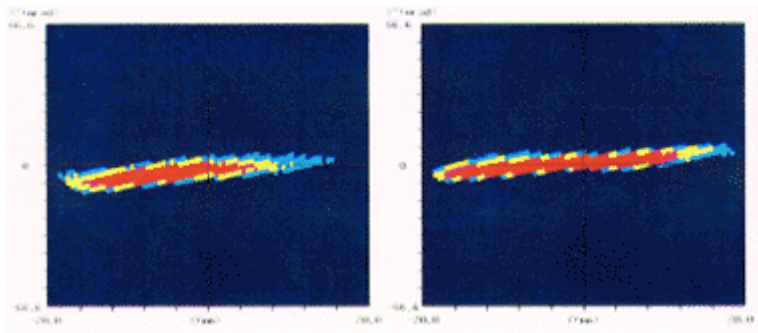


図1 イオン源からのAr⁷⁺ビームのX（左）、Y（右）方向エミッタンスで、位置と方向で作る空間上のイオン密度分布を表わす。X、Y共に図上の面積は80π mmxmrادと小さく、且つ空間の中心に来ており、次段加速器であるRFQに100%入射可能であることを示している。

強度が小さくエネルギーが高い場合（シンクロトロンや照射系等）は、

前述のイオンチェンバを応用します。つまり、電離電荷を集める電極プ

レート若くは線を数10本張り、同様にCRT上に表示します。

なお、線を張ったモニタは高電圧を印加することにより比例計数管と

しても使用され、特に低強度の場合には必要なものです。その他、以上

の応用とは別に箔膜や残留ガスからの放出二次電子を利用するタイプの

ものも開発中です。

3. ビーム波形モニタ

主に、ビームの時間構造を調べたり、含まれるスペクトル分析のため

に用いられます。目的やもとの波形にもよりますが、概ね高速であ

ることが必要となります。

HIMACの線形加速器では、100MHzの高周波で加速されたビームバン

チ（幅=nsのオーダ）を検出するため、静電誘導型の高速モニタに2

GHz程度の帯域を持つ回路系を使用しています。シンクロトロンでは、

同様のモニタが1MHzから8MHzまで変化する高周波に対応するビーム

バンチ波形を測定し、運転状態の監視を行うために利用されています。

また、蛍光物質からの発光と特殊な回路との併用によりピコ秒の

応答を持つ超高速（ストリーク）カメラが使われる場合もあります。

シンクロトロンの取り出しビーム間隔は秒のオーダであること、及び

主な目的がビーム波形の時間観測やビーム強度のふらつきの検出である

ため、薄い金属膜から放出される二次電子をセラトロン等で増幅する方

式も使用されています。帯域は数KHzであり、高エネルギービームの薄

膜中でのエネルギー損失が（治療には）無視できることからほとんど非

破壊のモニタとして使用できます。



コンピュータによる画像処理

最近「光造形法」といって、光（レーザビーム）を照射することによ

り硬化する樹脂（光硬化性樹脂）と3次元CADを組み合わせることによ

り、色々な立体プラスチックモデルを作る技術が開発され、様々な分野

に利用されている。例えば、今までは手作業かあるいは数値制御マシン

で切削加工して作っていた自動車の開発モデルが、3次元CADデータを

3次元形状モデルとして取り出せることになった。

放医研では官民特定共同研究（契約先；旭化成工業株式会社）によ

り、人体臓器のモデル化に関する研究を行った。人体内各臓器または人

体そのもののモデルを作るための元画像はXCT、MRIを用いて必要な情報を

含む断層画像から得ることができる。収集された大量の断層画像をコン

ピュータで処理し、任意の人体模型基本データを作成するために、臓器

の識別と抽出や不足データの補間など人手を要する膨大な作業を迅速か

つ正確に行えるよう自動化を進めた。また、三次元的に再構成されたデ

ータを、医学画像に適したボリュームレンダリング法も開発した。その

結果、肺臓、肝臓、腎臓、眼球、などの体内臓器や体輪郭のプラスチック

クモデルを自動作成する手法を開発した。ところが、体内臓器の詳細な

3次元画像を得るためには膨大な記憶容量を必要とし、滑らかな表面を

持った臓器模型の製作にはどうしても画像間の補間という操作が必要に

なってくる。従来の補間法は、2値画像のそれぞれの画像の輪郭線を抽

出し、それぞれの対応点を線分でむすび、その線分の中点の集合から補

間画像を求めた。しかし、それぞれ対応すべき点が一義的に定義でき

ず、この方法から精確な補間画像を得ることが困難であった。

本公開特許は、ある2つの断面における抽出した臓器の2次元輪郭

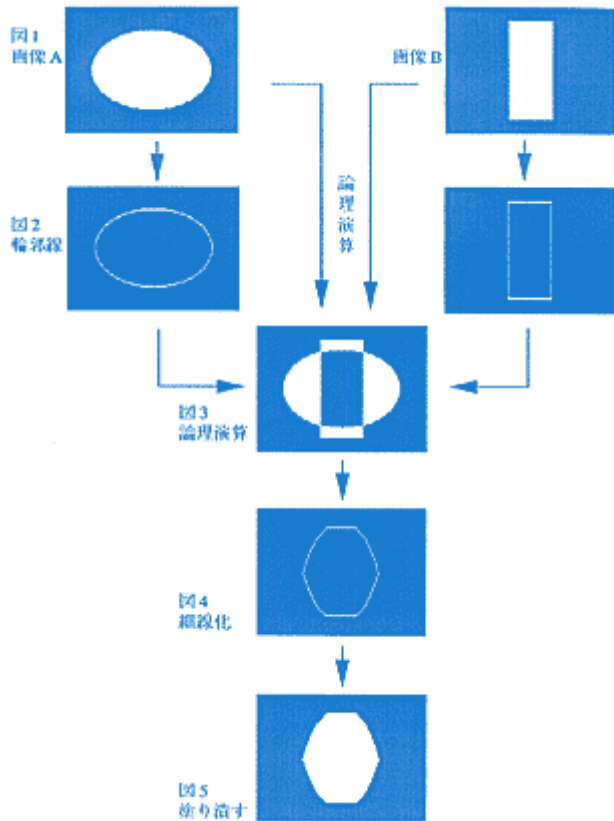
と、他の断面におけるそれとの間の臓器輪郭を推定する3次元補間法に

関する発明で、簡単にいえば「各々の形状が任意である2値画像A、Bに

対し、輪郭線抽出処理（微分）、論理演算処理、細線化処理を施し、2

値画像AとBの間に新たな補間2値画像Cを出力する画像処理方法」であ

る。



図を用いてもう少し詳しく説明する。先ず画像A、B (図1) の輪郭線

を抽出し、これをA'、B' (図2) とし、次にA'とB'の論理積をとってこれ

をP'とする。一方、画像A、Bの排他的論理和をPとし、次にPとP'の論理

和をとってこれをC' (図3) として、最後にC'を細線化処理 (図4) と塗

り潰し処理 (図5) によって補間画像Cを得るものである。2画像には説

明のために最も単純な図形を選んだが、本計算法を用いればいかなる形

状であっても、また両画像の重心位置がどこにあっても簡単な操作を加

えることにより最適な補間が行える。この結果、よりリアルな形で臓器

の3次元モデルを構成することができた。

本特許は、旭化成工業株式会社との共同出願（特願平7-225432）に

より、特開平9-73552として公開されている。

（放射線科学研

究部 平岡 武）



突然死について



■ 突然死とは？

「発症して24時間以内に死亡するもの」を言います。壮年期の8人に1人は突然死を含む急性死

性死（発症して1週間以内の死亡）です。日本では年間10万人以上が突然死しています。

■ 突然死の原因は？

亡くなってから見つかることが多いので、原因究明は難しいことが多いのですが、50%は心

臓病で、そのうちの70%は心筋梗塞や狭心症であることがわかっています。次に気管支喘息、

大動脈瘤、クモ膜下出血が続きます。その背景には高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、

肥満、タバコ、過度の飲酒、寝不足、ストレスなどの病気と生活習慣が関連あると言われてい

ます。

■ 突然死の前兆はある？

亡くなった中で60%以上の人に頭痛、めまい、耳鳴り、肩こり、しびれ、息切れ、動悸がありました。

■ 突然死と動脈硬化の関係

突然死の大きな原因である心臓病は、動脈硬化で起こります。動脈の血管壁に脂肪やコレス

テロールが付着して硬くなり、狭くなって血流が悪くなります。血管が詰まると血流が途絶え

て組織の不可逆性の壊死が起こります。そして心臓も止まり、死に至るのです。全く自覚症状

もなく進行していく動脈硬化は、生活習慣を改善することで防ぐことができます。

■ 突然死の予防は？

1. タバコは吸わない… 1日40本以上のヘビースモーカーは特に危険です。

2. 食べ過ぎ、過度の飲酒は避ける

3. 適度な運動を行う…肥満防止に有効ですが、50歳を過ぎたら激しい運動は避けた方が良い

でしょう。

4. 十分な休息を取る…ストレスをためず過労を避けましょう。

5. 定期検診は必ず受ける…コレステロールや血糖のチェック、自分の血圧を知ることが重要

です。

■ 過労死とは？

過労死とは「過労により人間の生体のリズムが破壊されて生命維持の機能が破綻をきたした

生命状態」と一応定義され突然死の原因の一つです。脳血管疾患や循環器疾患の労災認定運動

の中で使用されるようになった言葉で、医学的に厳密な言葉ではありません。

(健康管

理室 海老原 幸子)

◆お知らせ◆

人事異動

年月日	氏名	異動内容	旧 (現)
10. 6. 30	白尾 隆 行	配置換 科学技術庁研究開発局	管理部長
"	松永 稔	昇 任 管理部長	科学技術庁長官官房付
"	細川 一 夫	辞 職 (7/1理化学研究所)	管理部庶務課長
10. 7. 1	鈴木 忠 篤	配置換 無機材質研究所管理部庶務課 長	管理部会計課長
"	佐藤 信 夫	配置換 管理部庶務課長	無機材質研究所管理部庶務課長
"	永井 幸 彦	配置換 管理部会計課長	技術安全部安全施設課長
"	田辺 寿 男	昇 任 技術安全部安全施設課長	科学技術庁長官官房秘書課専門 職
"	長澤 文 男	昇 任 重粒子治療センター運転課長	技術安全部技術課専門職
		併 解 技術安全部技術課長補佐	
		併 任 技術安全部技術課	
"	山田 聰	併 解 重粒子治療センター運転課長	(重粒子治療センター医用重粒 子
		併 任 重粒子治療センター運転課	物理・工学研究部第2研究室 長)