

Radiological Sciences

放射線科学

2011.2・3

Vol.54

第54巻 第2・3号



Radiological
Sciences

特 集

第2期中期計画成果

Second Mid-Term Business Plan Results

■ 基盤技術センター
Fundamental Technology Center

■ 重粒子医科学センター
Research Center for Charged Particle Therapy

■ 分子イメージング研究センター
Molecular Imaging Center

■ 放射線防護研究センター
Research Center for Radiation Protection

■ 緊急被ばく医療研究センター
Research Center for Radiation Emergency Medicine

■ 国際オープンラボラトリー
International Open Laboratory

ISSN 0441-2540

Contents

特集/第2期中期計画成果 Second Mid-Term Business Plan Results

04 巻頭言 放射線科学の将来をめざして 理事長 米倉 義晴

06 基盤技術センター Fundamental Technology Center

06 はじめに センター長 日下部 正志

06 実験サポートと交流活動
運営企画室 松下 悟

08 放射線の発生、利用ならびに照射技術に関する研究および支援
- 静電加速器に関連する技術開発研究ならびに支援 -
研究基盤技術部 放射線発生装置利用技術開発課 宮原 信幸

09 放射線の計測技術に関する研究および支援
研究基盤技術部 放射線計測技術開発室
内堀 幸夫、安田 伸宏、高田 真志、北村 尚、中村 秀仁、小平 聡、鎌田 創、Ondrej Ploc

12 放射線医学研究に利用する実験動物に関する研究と支援
研究基盤技術部 実験動物開発・管理課
上野 渉、小久保 年章、西川 哲

13 安全推進活動、事故対策から危機管理、原子力防災・国民保護
安全・施設部 安全計画課
宮後 法博、植松 勇器、石澤 義久

15 消防防災、遺伝子組換え、化学物質、作業環境、一般労働安全及び環境保全の管理
安全・施設部 安全管理課 齋藤 和典

16 核燃料物質、放射性同位元素等の安全管理
安全・施設部 放射線安全課 菅原 幸喜

17 施設等整備
安全・施設部 施設課 玉手 和彦

18 重粒子医学センター Research Center for Charged Particle Therapy

18 はじめに センター長 鎌田 正

18 重粒子線がん治療の高度化に関する臨床研究
病院 第3治療室 臨床治療高度化研究グループ (臨床試験チーム) 辻 比呂志
理工学部 臨床治療高度化研究グループ (機器開発チーム) 福田 茂一
理工学部 臨床治療高度化研究グループ (粒子線照射効果解析チーム) 松藤 成弘
病院 臨床治療高度化研究グループ (臨床データベースチーム) 安藤 裕

21 次世代照射システムの開発研究
次世代照射システム研究グループ 野田 耕司

23 医用画像処理研究チーム
診断治療高度化研究グループ(医用画像処理研究チーム)
病院 診断課 神立 進、岸本 理和、尾松 徳彦
理工学部 森 慎一郎、熊谷 始紀

24 画像診断高度化研究チーム
画像診断室 診断治療高度化研究グループ(画像診断高度化研究チーム)
吉川 京燦、大橋 靖也、桃原 幸子、長谷部 充彦

26 蛍光ガラス線量計による治療線量調査の技術開発
放射線治療品質管理室
診断治療高度化研究グループ(放射線機器品質管理保証研究チーム)
福村 明史、水野 秀之、永野 あい

26 医療放射線防護研究チーム
医療放射線防護研究室
診断治療高度化研究グループ(医療放射線防護研究チーム)
赤羽 恵一、米内 俊祐、藤井 啓輔

27 放射線治療に資するがん制御遺伝子解析研究
ゲノム診断研究グループ
今井 高志、道川 祐市、石川 顕一、藤田 真由美、藤田 知子、岩川 真由美、藤田 英俊

28 放射線治療効果の向上に関する生物学的研究
粒子線生物研究グループ
岡安 隆一、古澤 佳也、藤森 亮、安西 和紀、鈴木 雅雄、鶴澤 玲子、松本 孔貴、平山 亮一、鶴岡 千鶴、上野 恵美、松本 謙一郎、中西 郁夫、関根 絵美子、その他のグループメンバー

31 網羅的遺伝子解析法の診断・治療への応用に関する研究
- 単一細胞内遺伝子発現プロファイル解析システム -
先端遺伝子発現研究グループ 安倍 真澄



32 分子イメージング研究センター Molecular Imaging Center

32 分子イメージング研究センター第2期中期計画5年間の成果と課題
センター長 藤林 靖久

32 がんの分子イメージング研究
分子病態イメージング研究グループ 佐賀 恒夫

35 精神・神経疾患の分子イメージング
分子神経イメージング研究グループ 須原 哲也

38 分子プローブ・放射薬剤合成技術の研究開発
分子認識研究グループ 福村 利光

40 次世代分子イメージング技術
先端生体計測研究グループ 菅野 巖

44 放射線防護研究センター Research Center for Radiation Protection

44 はじめに センター長 酒井 一夫

44 放射線防護研究を支える先端技術開発に関する研究
防護技術部
酒井 一夫、田上 恵子、大町 康、鬼頭 靖司、丸山 耕一、床次 真司、反町 篤行、ミロソラフ・ヤニック、南 春子

45 放射線安全と放射線防護に関する規制科学研究
規制科学総合研究グループ
米原 英典、吉永 信治、神田 玲子、三枝 新、辻 さつき、川口 勇生、土居 主尚、岩岡 和輝、小林 羊佐、石黒 千絵

47 発達期被ばく放射線影響に関する研究
発達期被ばく影響研究グループ
島田 義也、西村 まゆみ、柿沼 志津子、今岡 達彦、高島 貴志、武田 志乃、山田 裕、山内 正剛、臺野 和広、岡本 美恵子、片岡 泰、尚 奕、澤井 知子、岩田 健一、森岡 孝満、甘崎 佳子、平野 しのぶ、石田 有香、小久保 年章

50 低線量放射線生体影響のメカニズム研究
生体影響機構研究グループ
根井 充、石井 洋子、辻 秀雄、小野田 眞、小池 学、森 雅彦、高萩 真彦、勝部 孝則、広部 知久、笠井 清美、菅谷 公彦、村上 正弘、中島 徹夫、王 冰、田中 薫、瀧 景子、Guillaume Vares

53 放射線安全・規制ニーズに対応する環境放射線影響研究
環境放射線影響研究グループ
吉田 聡、石川 徹夫、保田 浩志、鄭 建、久保田 善久、府馬 正一、青野 辰雄、新江 秀樹、石井 伸昌、金原 進、サファー サラタクマール、高田 真志、田上 恵子、チュティマ クランロッド、床次 真司^{*}、坂内 忠明、松澤 孝男、丸山 耕一、矢島 千秋、柳沢 啓、山田 正俊^{*}、渡辺 嘉人^{*}(^{*}現在他所属)

56 緊急被ばく医療研究センター Research Center for Radiation Emergency Medicine

56 はじめに センター長 明石 真言

56 我が国の緊急被ばく医療体制の中心的機関として
運営企画ユニット
明石 真言、大高 基廣、立崎 英夫、広岡 隆、三橋 拓也、上田 順市、秋葉 繁、田茂山 晋、末竹 弘樹、玉手 和彦、佐島 馨、小川 直樹、稲生 浩子、鈴木 綾子

60 高線量被ばく診断及び治療に関する研究
- 高線量被ばく患者の治療をめざして -
被ばく医療部
明石 真言、石原 弘、蜂谷 みさを、中山 文明、田中 泉、安田 武嗣、富永 隆子、柴田 知容、薬丸 晴子、山本 哲生、田村 泰治、梅田 諭、近藤 久禎、坂口 奈賀子、萩原 亜紀子

62 実態調査
被ばく医療部 被ばく線量評価部
明石 真言、立崎 英夫、富永 隆子、数藤 由美子、中山 文明、吉田 光明、蜂谷 みさを

63 緊急時に有用な被ばく線量評価を目指して
- 体内摂取時の線量低減に向けた応用研究も含めて -
被ばく線量評価部
山田 裕司、鈴木 敏和、仲野 高志、松本 雅紀、榎本 宏子、宮河 直人、福津 久美子、金 ウンジュ、数藤 由美子、古川 章、高島 良生、大町 康、鶴山 美穂、池田 瑞代、三上 圭子、阿山 香子、白谷 真由美、白石 久二雄、吉田 光明、福田 俊、サファーサラタクマール、高見 実智己

67 国際オープンラボラトリー International Open Laboratory

67 はじめに ディレクター 辻井 博彦

67 国際オープンラボラトリー - その設置と運営 -
運営室 伴 貞幸

73 宇宙放射線研究ユニットの成果
宇宙放射線研究ユニット
内堀 幸夫、鈴木 雅雄、安田 伸宏、北村 尚、小平 聡、鶴岡 千鶴、劉 翠華、柿沼 志津子、島田 義也、小西 輝昭、丸山 耕一、道川 祐市、古澤 佳也、岡安 隆一、野島 久美恵、酒井 一夫、Ondrej Ploc

75 編集後記

放射線科学の将来をめざして

放射線医学総合研究所（放医研）では、平成18年より進めてきた第2期中期計画が3月で終了し、いよいよ4月から第3期中期計画に入ります。独立行政法人に定められた5年間の中期目標・中期計画という枠組みについてはいろいろ議論のあるところですが、ある一定の期限を区切って研究開発の方向性を見直すことは重要です。近年は、世界でめまぐるしく情勢が変化しており、この変化に対応できない組織は必然的に淘汰される運命にあります。この状況は研究開発においても例外ではなく、常に世界の状況を見ながら自らの研究開発を進めていくことが求められています。そこで、この5年間で振り返りながら、放射線科学の将来について展望してみたいと思います。

放医研の第2期中期目標においては、放射線に関するライフサイエンス分野の研究、放射線安全と緊急被ばく医療に関する研究、放医研の特徴を生かした人材育成という3本の柱が設定されました。その具体的な成果として、ライフサイエンス研究においては、重粒子線がん治療の優れた効果が明らかになり、わが国が世界をリードする技術としてその国際展開が

視野に入ってきました。これを支える生物学研究領域では、粒子放射線に特有の放射線影響の解明が進み、臨床研究の成果を裏付ける結果が得られています。ライフサイエンス研究のもう一つの柱である分子イメージング研究においても、世界トップレベルのPET薬剤合成の環境が整備され、精神神経疾患とがん診断を中心とした新しい診断法の開発が進められました。診断と治療の融合をめざす開放型PET装置の開発など、いずれも世界をリードする研究成果であり、その成果を広く発信することによって「見える放医研」に貢献しています。

一方、放射線安全と緊急被ばく医療の分野では、原子放射線の影響に関する国連科学委員会（UNSCEAR）、国際放射線防護委員会（ICRP）、国際原子力機関（IAEA）、世界保健機関（WHO）など国際機関との連携のもとに、放射線による障害から健康を守るためのデータの収集と、緊急時への対応が求められています。2006年から始まったIAEA協働センターとしての活動についても、これまでの低線量放射線の生物影響の分野に加えて、2010年からは重粒子線がん治療と分子イメージングを含む幅広い領域に拡大した活動を行っています。これは、放医研の進めてきた放射線の医学利用と放射線防護を一体的に進めるといった基本的な方針と努力が国際的にも高く評価されたものだと考えます。これに加えて、昨年立ち上げた緊急被

ばく医療支援チーム（REMAT）は、IAEAやWHOなどの国際機関との連携とともに、アジア地域を中心とする諸外国との直接的な連携の強化をめざしています。

これらの活動は、いずれも「世界の放医研」をめざす第3期中期計画の中核となるものです。この数年間に世界はとて狭くなりました。アフリカの一国に端を発した民主化の嵐が瞬く間に近隣諸国に広がり、遠く離れた国や地域でもその影響が無視できなくなるのを見ると、急速に進むグローバル化の波が世界を席卷していることが実感されます。今後、世界のあらゆる地域で放射線の利用が急速に進むことが予測されます。特に、医療分野における放射線の爆発的な利用増加を受けて、健康を守るために放射線を有効に利用するには、放射線防護の視点からも、どのようなデータを集めて何を明らかにしなければならないのかを明らかにする必要があります。今こそ放射線科学に関わる研究者の総力が求められています。

そのためには、必ずしも既存の学問領域にこだわるのではなく、今まで手のつけられてこなかった未知の分野や、既存の専門分野の境界領域、あるいは異なる専門分野の融合研究が重要になります。例えば、開放型PET装置の開発は、診断情報に基づく治療計画や、放射線治療の効果を直ちに評価する診断など、診断と治療の融合をめざす新しい試みです。重粒子線がん治療の優れた臨床成績は、これを支える物理学と生物学

の基礎研究における地道な努力によるところが大きいと考えられますが、ここでは、これまでのエックス線やガンマ線とは違う粒子放射線科学という新しい領域が生まれています。物理学と生物学の境界領域に誕生したこの領域は、粒子線によるがん治療に貢献するだけでなく、従来の放射線生物学を巻き込むような新しい科学の概念を構築し、ひいては新たな放射線防護体系の確立にも寄与すると考えられます。その成果は「歴史に残る放医研」の実現につながるものと期待しています。

人類が放射線を道具として利用し始めて百年余り、その間に利用技術の急速な進歩と拡大を遂げてきました。今後は、これが世界の隅々にまで行き渡る状況になると予測される中で、放射線科学に関する研究がますます重要性になると考えられます。

独立行政法人
放射線医学総合研究所
理事長
米倉 義晴



特集/第2期中期計画成果

基盤技術センター

Fundamental Technology Center



はじめに

基盤技術センターは放医研の研究の基盤となる技術開発及び研究支援を行うと同時に、施設及び安全管理を行っています。

具体的には下に示すようにその業務は多岐にわたります。(1) 研究所の基盤となる技術の維持・提供・開発。(2) 共同実験施設及び共用施設・設備の管理・運営等。(3) 放射線計測等の開発。(4) 安全確保の立案・推進。(5) 一般安全、原子力防災、危機管理等。(6) 放射線、放射性物質、核燃料物質及び有害物質等に關

基盤技術センター	運営企画課	
	研究基盤技術部	放射線計測技術開発室
		放射線発生装置技術開発課
		実験動物開発・管理課
	安全・施設部	安全計画課
		放射線安全課
		安全管理課
		施設課

する安全確保。(7) 建物及び設備の計画、整備、維持、保全等。これらの業務遂行は表に示すように研究基盤技術部と安全・施設部が担っており、運営企画室がその庶務、運営、企画等を行っています。

基盤技術センターの成果もその業務の多様性を反映して、様々な形をとります。論文、技術報告や特許のように明確な業績として認識されやすいものから、安全/施設管理のように日々の地道な活動の積み重ねによる安全な研究環境の構築まであります。普段はあまり表にでてこないものもありますが、言うまでもなく、どれも研究所にはなくてはならないものです。以下に続く成果報告により我々の活動とその成果の概要をご理解していただければ、幸いです。

基盤技術センター
センター長
日下部 正志



実験サポートと交流活動

基盤技術センター 運営企画室
松下 悟

基盤技術センターは、放医研で行われる実験を高度な技術でサポートするとともに、実験が適正に行われるよう種々のアドバイスや管理を行っています。運営企画室は、それら業務全体を支援すると同時に、センター所属員の知識を高め、さらに所内外の研究者と技術者の交流を深めるための活動を行いました。

1. 実験サポートシステム

実験の開始時と終了時の煩雑な手続きをサポートするシステムを開発しました。放射線管理や実験動物管

理等の項目ごとに、申請手続きを整理してホームページ上でガイドするようにしました。また、実験室ごとに数種の管理区域が設定されているため、施設の平面図から何の管理区域が設定されているかがわかるように図示しました。これらは日本語版とともに英語版も作成しました。さらに、Microsoft Excelのマクロ機能をもとに「実験計画統合ソフト」を開発し、実験計画書の作成を一部自動化しました。すなわち、実験室名をプルダウン入力すると(図1)、自動的に必要書類を選択し、さらに、所属・氏名等の共通事項を入力

図1: 実験計画統合ソフトの実験室入力画面



図2: 実験計画統合ソフトでプリントアウトされた各種実験計画書

すると選択した全ての書類にそれらがプリントされて書類が作成される便利なものです(図2)。これらの実験手続きサポートシステムは、2007年の夏に初期のバージョンを運用開始して以来改訂を重ね、その結果2010年末までに日本語版約5000件、英語版約600件のアクセスがあり、好評を博しています。

2. 技術と安全の報告会

技術職員や技術系職員が行っている技術開発や安全・施設に関する業務について、所員に理解を深めてもらうとともに、職員の発表の機会を増やしてその能力を高めるため、「技術と安全の報告会」を毎年開催しました(表1, 図3)。この報告会は、現中期計画以前の2005年度に行われていた「技術報告会」をもとに、安全・施設の分野を加えて規模を大きくしたものです。発表は、口頭とポスターで行い、それぞれの優秀な発表者に賞を授与して日頃の努力をたたえました。また、外部講師による講演も加えて職員の知識高揚も図りました。



図3: 技術と安全の報告会の様子

表1: 技術と安全の報告会の一覧

回・開催年度	演題数(件)	特別講演講師
第2回(2006)	口頭発表 17 ポスター発表 14	(独)宇宙航空研究開発機構/目黒在氏 (株)アルバック/桜田勇蔵氏
第3回(2007)	口頭発表 18 トピック発表 1 ポスター発表 29	歴史民俗博物館/坂本稔氏
第4回(2008)	口頭発表 16 ポスター発表 31	国立天文台/唐牛宏氏
第5回(2009)	口頭発表 19 ポスター発表 31	清水建設(株)/林章二氏

3. NIRSテクノフェア

放医研の技術者や研究者が有する様々な技術に關し、装置等の展示物やポスターで内容紹介する「NIRSテクノフェア」を、2008年度から毎年放医研の講堂

表2: NIRSテクノフェアの一覧

回・開催年度	展示件数(件)	来場者(名)
第1回(2008)	17	154
第2回(2009)	17	90
第3回(2010)	27 (うち、所外から13)	159 (うち、所外から44)

で開催しました(表2, 図4)。各展示ブースには椅子を置き、お茶やお菓子を片手に気軽に対話できるようにしました。第1回と第2回は所内の職員のみで行いましたが、第3回は、千葉大学、(財)日本分析センター、東邦大学、及び(財)かずさDNA研究所の協力を得て、5機関からの展示と外部の放射線科学関係機関からの来場をお願いしました。その際に、静電加速器棟、重粒子線棟、分子イメージング棟、及び探索研究棟の見学ツアーも行い、好評でした。さらに、第3回は千葉市の後援を頂き、その上、JCN千葉で取り上げられるなど、研究NeedsとSeedsのマッチングを目指す良い機会を提供できました。



図4: 第3回NIRSテクノフェアの様子

4. セミナー・講演会

技術系職員等の技術継承や安全に関する意識を高め、さらに新たな知識を吸収するために、定期的またはタイムリーな機会を捉えてセミナーや講演会を開催しました(表3)。

表3: セミナー・講演会の一覧

年・月	講演者	内容
H.19.9	(独)日本原子力研究開発機構/ 中島 宏氏	J-PARCの概要と放射線安全
H.20.3	鹿児島大学/小原 徹氏 成田赤十字病院/ 中西 加寿也氏	実験動物とアレルギー 1「実験動物アレルギー対策の現状」 2「日本の災害医療～概説 及び最近の話題～」
H20.10	文部科学省科学技術政策 研究所/上野 彰氏	「安全の技術と知識を伝承する ～組織的取り組みの戦略と課題～」
H21.10	金沢工業大学/大学/ 礼野 順氏	「科学技術者の倫理とは何か ～予防倫理を超えて～」
H.22.8	千代田アドバンスト・ ソリューション(株)/ 小野 康氏	「組織内における人材育成・能力開発 手法の一つであるCDP(キャリア・ディ ベロップメント・プログラム)について」
H22.10	タカノ(株)/堀井 朝運氏	「パラダイムシフトとイノベーション」

放射線の発生、利用ならびに照射技術に関する研究および支援 - 静電加速器に関連する技術開発研究ならびに支援 -

研究基盤技術部 放射線発生装置利用技術開発課
宮原 信幸

1. はじめに

放射線医学総合研究所（以下、放医研）静電加速器施設は、1998年3月にHVEE製タンデム静電加速器を導入し、2000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。また当施設のビームラインの1つには、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（Single Particle Irradiation system to Cells：SPICE）¹⁻⁴⁾を2003年3月に導入し、本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ました。これらPASTA & SPICEは、産学連携や研究交流を図りつつその成果を社会に還元する活動の一環として、2004年3月「共用施設・設備」に指定され、昨年においては8件の共同研究と6件の所内利用にマシンタイムを提供しています。我々は、利用者の高度な要求に応えるよう各装置の高度化や技術開発を行い、より良い研究環境の整備に努めています。本報告においては、静電加速器ならびにマイクロビーム細胞照射装置における技術開発・支援の現状について紹介します。

2. タンデム型静電加速器ならびにマイクロビーム照射装置

数MeVの荷電粒子を加速する実験ではそのエネルギー分解能がきわめて重要となります。このため静電加速器がしばしば用いられます。プラスチック製の下敷きを布でこすって帯電させて机の上のチリを引き寄せることができ、静電加速器はこれと同じ原理で荷電粒子を加速するものです。ただし、この加速電

圧はきわめて精密で放医研タンデム静電加速器（図1）の場合では加速電圧1.7MVに対する変動はわずか16Vppであり百万分の1程度のエネルギー分解能となっています。たとえて言いますと非常に目盛りの細かい目差して長さを計るように、きわめて精密なエネルギーの違いをとらえることができます。

上述の静電加速器で加速された荷電粒子はPIXE分析等の従来から知られている研究にも利用されていますが、2003年に新規ビームラインとして、この荷電粒子ビームを直径数 μm まで収束させて大気圧環境下で細胞へ陽子線照射を行うマイクロビーム照射装置を開発しました（図2）。マイクロビームにはコリメータ式と複数の多極電磁石でビームを絞り込む収束式とがありますが、放医研では低エネルギーの散乱粒子を低減できる収束式を採用しました。その結果、大気圧環境下で3.4MeVの水素イオンを2 μm まで絞り込むことに成功しており、これは世界最小クラスのビームスポットです。この小さなスポットのビームを用いて低線量影響研究を中心とする生物実験が行われています。

従来の低線量率放射線生物影響に関する研究では、照射容器中の大量の細胞にまばらに放射線を照射することとなるため、すべての細胞に等しく照射が行われません。そのため放射線に誘起されて発生した生物影響は確率的評価となってしまいます。マイクロビーム照射装置では直径数 μm に絞ったビームを用いて狙った細胞に任意の放射線量を照射可能であることから、すべての細胞に同じ線量を与えることができます。このことから従来の確率的な放射線影響評価から、確定



図1：タンデム型静電加速器（HVEE社製）

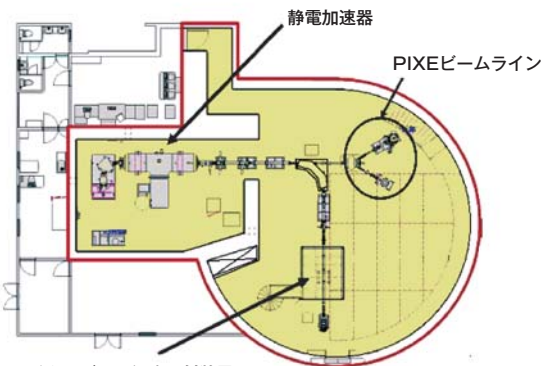


図2：静電加速器棟ビームラインレイアウト

的な評価が可能となります。また、蛍光物質を取り込ませた細胞核の蛍光画像から短時間で位置決め一細胞照射を行う細胞観察照射位置決めソフトウェアを開発しました。この結果、最大 2.8×10^4 cells/hrの細胞核を照射することが可能になりました。図3に上述のシステムを用いてプラスチック板（CR-39）上に陽子ビームで描画を行った例を示します。この絵のサイズは1.2mm \times 0.825mmであり、一つ一つの陽子線スポット（直径2 μm ）の間隔は3 μm ときわめて小さなビームスポットを正確に制御していることがわかります。

さらに、マイクロビームを用いることにより、個々の細胞を任意に狙い定めて照射できることから、照射された細胞の近傍の細胞（照射されていない）にも放射線の影響が表れる放射線誘発バスタンダー効果という、新しい研究にも挑戦しております。

3. 施設の共用ならびに技術支援

マイクロビーム照射装置は平成18年度までに共用のための整備がほぼ終了し、平成18年から1課題の共同研究を実施しました。その後平成19年度には2

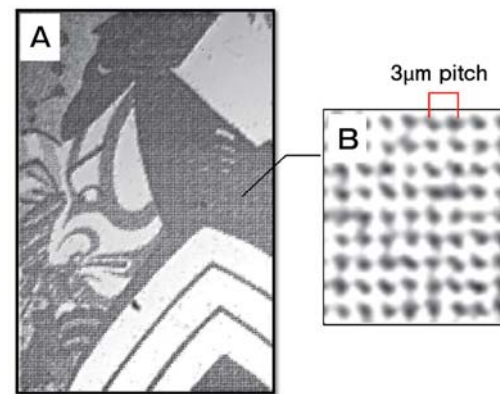


図3：プラスチック板状に陽子線マイクロビームで描いた(A)「市川鯉藏の暫」(B)ビームスポット直径は2 μm 、スポットの間隔は3 μm

放射線の計測技術に関する研究および支援

研究基盤技術部 放射線計測技術開発室
内堀 幸夫、安田 伸宏、高田 真志、北村 尚、中村 秀仁、小平 聡、鎌田 創、Ondrej Ploc

1. 概要

放射線計測技術開発室では、放射線を利用した医学・生物学・物理工学研究の可能性を広げることを目指し、放射線科学分野において使用される放射線計測器や線量計、分析・解析方法を開発し、信頼性の高い放射線計測、線量評価、分析技術を実現するべく研究開発を進めています。新たな放射線環境（例えば、多様な放射線が存在する宇宙環境や巨大な加速器周辺）に対応

件、平成20年度には1件、平成21年度には3件、平成22年度には4件の共同研究を行いました。平成22年度の4件には2件の、海外研究機関による課題（香港城立大学（中国）、Bhaba Atomic Center, BARC（インド））が含まれています。共同研究の総数は、のべ11件でした。平成18年度より推進してきた効率的な運用により、共用及び共同研究が順調に行われ、平成21年度には年間160日のマシンタイム提供を行いました。これに伴い、割り当てるマシンタイムが不足しがちとなり、マシンタイム運営の更なる効率化へ向けた運営体制の見直しを行うとともに、ビーム調整時間の短縮を目的としたビーム輸送系の技術開発等に着手し、仕様の検討を進めています。

放医研では世界最小クラスのビームスポットのマイクロビーム照射装置をはじめとし、ユニークな照射・分析が可能な装置を開発し様々な放射線科学研究ならびに支援を行っております。

4. 参考文献

- 1) H. Imaseki, M. Yukawa, F. Watt, T. Ishikawa, H. Iso, T. Hamano, K. Matsumoto, N. Yasuda, Nucl. Inst. Meth. B210 (2003) 42.
- 2) H. Yamaguchi, Y. Sato, H. Imaseki, N. Yasuda, T. Hamano, Y. Furusawa, M. Suzuki, T. Ishikawa, T. Mori, K. Matsumoto, T. Konishi, M. Yukawa, F. Soga, Nucl. Inst. Meth. B210 (2003) 292.
- 3) H. Imaseki, T. Ishikawa, H. Iso, T. Konishi, N. Suya, T. Hamano, X. Wang, N. Yasuda, M. Yukawa, Nucl. Inst. Meth. B260 (2007) 81.
- 4) T. Konishi, T. Ishikawa, H. Iso, N. Yasuda, M. Oikawa, Y. Higuchi, T. Kato, K. Hafer, K. Kodama, T. Hamano, N. Suya, H. Imaseki, Nucl. Inst. Meth. B267 (2009) 2171.

した技術開発もその役割の一つです。次期中期計画においても、この新たな放射線場に対応して、必要とされる計測技術の開発を進めると共に、所内外の放射線科学研究の支援を進めていきます。

2. 研究開発

プラスチックシンチレータ検出器の開発

これまでガンマ線に対して感度が低いとされていた

プラスチックシンチレーション検出器を無機シンチレーション検出器と組み合わせることで、高精度にガンマ線を検出できることを見出し、医療用や環境計測用に应用可能なプロトタイプ検出器を製作しました(図1)。また、この開発過程でPET樹脂のような一般的なプラスチックでもシンチレーション光を検出できることを発見しました。更に、廉価な放射線検出器の可能性を示し、歴史と権威ある英国王立協会に論文掲載¹⁾され、第24回独創性を拓く先端技術大賞受賞をはじめ、合計13件の受賞をえることができました。これらの研究開発に関し国際特許を1本取得すると共に6本の申請を行いました。

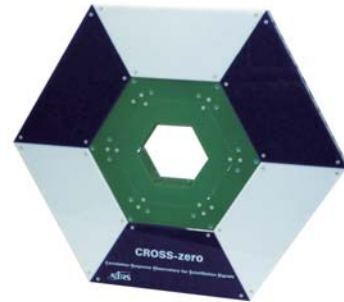


図1:プロトタイプ検出器CROSS-zero。

固体飛跡検出器の開発

個人線量計などで広く用いられているにもかかわらず、その解析時間がネックになっていた固体飛跡検出器(CR-39)を短時間に解析できる高速自動顕微鏡システムを開発しました。(図2)²⁾これにより、検出器の解析が100倍程度高速になり、個人線量評価を行っている企業や国内外の研究所において採用されました。また、大量のデータが必要となる重粒子線と物質との反応の確率(微分断面積)の観測を開始し、シミュレーションコードの検証のためのデータ供給を目指しています。また、CR-39の製作段階で、素材に混入させる化学物質の量を調整し、検出可能な重粒子の範囲を自由に設定できる事を証明し、世界最高感度の超重粒子の粒子分解能を達成³⁾しました。これらの開発により、特許

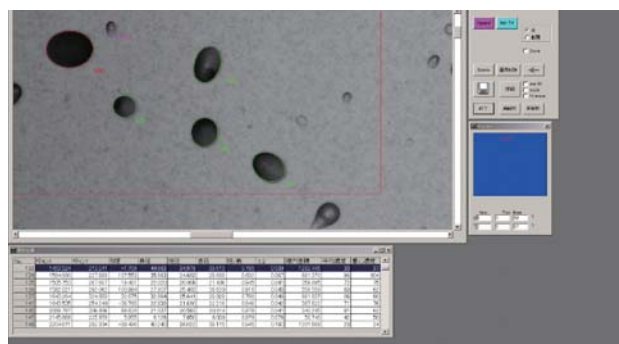


図2:エッチピット解析ソフトウェアPitFitと高速顕微鏡。

13本申請しました。

また、従来、熱ルミネッセンス線量計(TLD)などのルミネッセンス線量計と固体飛跡検出器と組み合わせることでようやく評価していた宇宙放射線などダイナミックレンジの広い放射線場を単一の素子で評価可能な蛍光飛跡検出器をアメリカ企業とともに開発し(図3)、小型読み出しシステムを完成させ、宇宙放射線環境(国際宇宙ステーション軌道上)での線量評価の可能性を示しました。

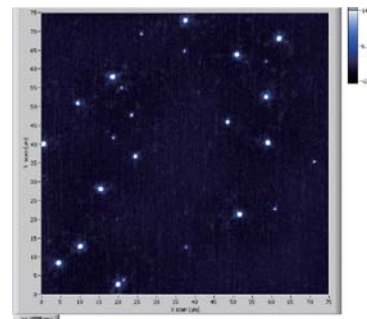


図3:蛍光飛跡検出器で得られたNe, Fe, Kr重イオンビームの蛍光飛跡

中性子検出器の開発

高速中性子に対する生物影響評価のための中性子照射施設(NASBEE)で行われている生物影響研究に不可欠な中性子ビームの特性評価を実施しました。エネルギースペクトル、吸収線量エネルギー分布、空間分布を実測評価しました。従来の全身照射以外にも、局所部分照射が可能になりました(図4)。さらなる中性子照射技術を構築し、生物実験に貢献していきます。リアルタイム中性子個人線量計に利用されている中性子検出用シリコン検出素子の特性として、Funneling現象を見出したことにより、これまで不明であった過大計数の原因が明らかになり、より信頼性の高い中性子個人線量計の開発に貢献できました。⁴⁾航空機環境における高エネルギー中性子エネルギースペクトルを、シンチレーション検出器をベースとしたホスウィッチタイプの高エネルギー中性子検出器で実測し、開発したモンテカルロ手法を用いた計算コード⁵⁾とも比較検討し、従来の手法では得られなかった急峻なピークを見出しました。



図4:ラットへの局部照射が可能な中性子ビーム施設。

研究支援

重粒子線加速器HIMACや陽子線や軽粒子線加速器サイクロトロンを利用して、新たな物理・生物実験を可能にするため、重粒子医科学センター理工学部



図5:サイクロトロンに広く平坦なビームラインを整備し、ビームの特性を評価。

と協力し、既存の標準的な線量計や新規開発した位置検出器等を駆使して、照射ビームの特性評価、照射用システム開発等を行い物理・生物実験を支援しています。(図5)加速器における所内外の研究者による物理・生物実験のうち年間約30課題を支援しています。そのうち約半数が米国NASAや大学や欧州からの外国人による研究課題で、国内ではJAXAや理研等の国内の研究機関や大学の研究課題も支援しています。

共同研究

宇宙環境において各国宇宙機関が利用している宇宙放射線用線量計を一堂に集め、HIMACやサイクロトロンによる重粒子や陽子線を同じ条件で照射し、その応答を比較するICCHIBAN(InterComparison for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams At NIRS)プロ

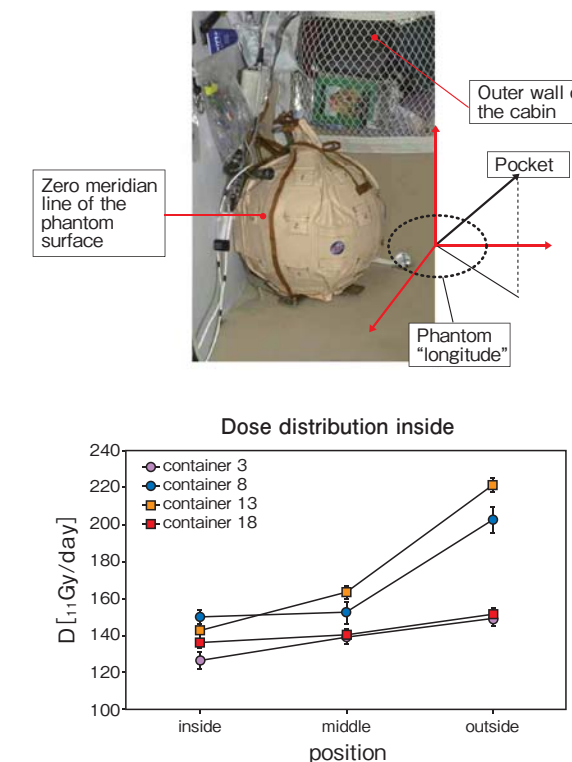


図6:MATROSKA-R実験におけるファントム(上図)とその内部の線量分布。

ジェクトを主催し、線量計の標準化あるいは信頼性の向上に貢献しています。現在のところ、米国NASA、ドイツの航空宇宙センター、ロシアの宇宙機関、日本のJAXAを始め、13カ国21機関が参加する大きなプロジェクトとなっています。実際に、これらの海外の宇宙機関から研究者が放医研にきて照射実験に参加し、世界の他の施設では得られないデータを取得しており、宇宙放射線線量評価あるいは影響研究で重要な貢献をしています。また、ロシアの研究機関の協力により、国際宇宙ステーションにおいても国際線量比較実験を3回、その他の線量評価実験を10回以上実施し、ステーション内の位置による線量の違いや、あるいはファントムとよばれる人間の体を模擬した特殊なプラスチックの内外の線量分布を評価し(図6)、報告書や論文⁶⁾にまとめました。

3.参考文献

- 1) Nakamura, H., Kitamura, H. and Hazama, R., "Radiation measurements with heat-proof polyethylene terephthalate bottles", Proceedings of the Royal Society A, 406, 2487-2856, 2010.
- 2) Yasuda, N., Kodaira, S., Kurano, M., Kawashima, H., Tawara, H., Doke, T. and Ogura, K., Hasebe, N., "High speed microscope for large scale ultra heavy nuclei search using solid state track detector", Journal of the Physical Society of Japan, 78(Suppl.A), 142-145, 2009.
- 3) Kodaira, S., Yasuda, N., Kawashima, H., Kurano, M., Hasebe, N., Doke, T., Ota, S., Ogura, K., "Control of the detection threshold of CR-39 PNTD for measuring ultra heavy nuclei in galactic cosmic rays" Radiation Measurements, 44, 861-864, 2009.
- 4) Takada, M., Nunomiya, T., Ishikura, T. and Nakamura T., "Charge-Collection Length Induced by Proton and Alpha Particle Injected in to Silicon Detectors due to Funneling Effect", IEEE Transactions on Nuclear Science, 56, 337-345, 2009.
- 5) Takada, M., Yajima, K., Yasuda, H., Sato, T. and Nakamura T., Measurement of Atmospheric Neutron and Photon Energy Spectra at Aviation Altitude using a Phoswich-Typed Neutron Detector, J. Nucl. Sci. Techn., 47(10), 932-944, 2010.
- 6) Jadrnickova, I., Tateyama, R., Yasuda, N., Kawashima, H., Kurano, M., Uchihori, Y., Kitamura, H., Akatov, Y., Shurshakov, V., Kobayashi, I., Ohguchi, H., Koguchi, Y. and Spurny, F., "Variation of absorbed doses onboard of ISS Russian Service Module as measured with passive detectors", Radiation Measurements, 44, 901-904, 2009.

放射線医学研究に利用する実験動物に関する研究と支援

研究基盤技術部 実験動物開発・管理課
上野 渉、小久保 年章、西川 哲

1. 実験動物の開発¹⁾

実験動物が重要な役割を果たす分野として①重粒子線によるがん治療の研究、②放射線が生体におよぼす影響研究、③生体の分子レベルでの異常を画像化する分子イメージング研究があります。いずれの研究でも適切に管理された環境で作出されたマウス、ラットを始めとする実験動物の質および動物実験の質が研究成果を大きく左右します。

放医研では所内外の研究者からの要望に応じてトランスジェニック(特定の遺伝子をマウスの胚に導入してその形質を発現させた)マウスやノックアウト(特定の遺伝子を発現しないように操作した)マウスを作出しています。

また、マウスが本来持っている変異遺伝子に注目し、ヒトと同様の病気になるマウス(ヒト疾患モデルマウス)も作出しています。その作出方法を図に示しました。図(1)この方法は従来行われてきたマウスを薬物、放射線で処理する方法や胚を人為的に操作する方法に比べて煩雑な操作を必要とせず、容易に変異マウスを作出できる利点があります。

これまでに約4000匹のマウスから図(2)のような歩行異常、肥満、糖尿などがみられるマウス系統を確立しつつあります。これらのマウスはヒトの疾患を対象としたイメージング研究を行う前の診断方法・治療方法などの有効性、安全性をあらかじめ予測するための動物実験などに用いることができ、研究推進に貢献可能となります。



図2:同一週齢マウスによる比較
(左側:正常, 右側:肥満・糖尿)

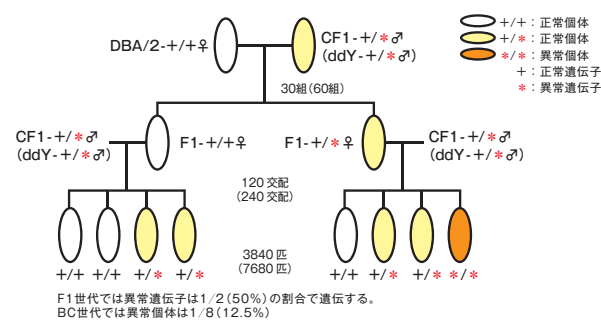


図1:育種学的手法による変異遺伝子の探索方法

2. マウスの検疫技術開発・導入²⁻³⁾

開発した実験動物を用いて適正な動物実験を行い、質の高い研究成果を出すためには実験動物の最適な衛生管理を行う必要があります。一例を挙げると、放医研に搬入しようとするマウスが病原微生物に感染していた場合には、“おとりマウス”(健康なマウス)へ病原微生物を伝播させることや病原微生物の伝播の有無を確認することが衛生管理上大切です。そのためには、同一ケージ内でマウスを同居させる飼育が最も確実な方法ですが、系統の異なるマウスを同一ケージに飼育すると、闘争により実験ができなくなることがあります。そこで2分割ケージ蓋の開発・改良をしました。図(3)この2分割ケージ蓋と早期発見が難しい呼吸器感染細菌 *Cilia-associated respiratory bacillus* (カーバチルス)を用いて、感染実験を行ったところ、同居感染と同一の効果であることを実証し、有用性を確認しました。またマウス系統によりカーバチルスの伝搬速度が異なり(カーバチルスの伝搬の早い系統: BALB/c-nu/+ > C3H, カーバチルスの伝搬の遅い系統: A/J)、さらにマウスが持っているカーバチルスに対する防御は免疫能に依存していることを、肺組織中のサイトカイン分析より明らかにしました。マウスの検疫において、分割ケージ蓋と“おとりマウス”として BALB/c-nu/+ マウスを用いることで、伝搬が遅い呼吸器感染微生物も確実に検出できる体制を確立したことで、研究の円滑遂行、衛生状態の維持に寄与しています。

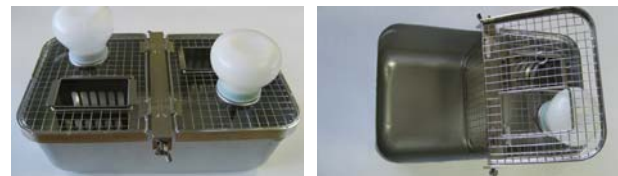


図3-1:2分割ケージ蓋を設置した飼育ケージ 図3-2:2分割ケージ蓋を開けた時の飼育ケージ

3. 実験動物の適正な管理と適正な動物実験の遂行のための支援

実験動物開発・管理課の支援業務は、所内で遂行される動物実験が適正におこなわれるための、遺伝学的管理、微生物学的管理、適正な施設管理をおこなうことです。そのために遺伝学的管理については維持・生産されていたマウス系統について独自の発想で確立し、効率よく、他所でもおこなえるシステムを開発・確立しました^{4), 5), 6)}。この遺伝学的管理システムは

単に系統の同定、維持の正確さを保証することのみならず、遺伝子改変マウスを作出するための基礎データとして、スピードコンジェニック系統を作出するための基礎データとしても応用できます。もちろん、原因遺伝子の染色体への当てはめ(遺伝子マッピング)の際の基礎データともなります。次に、微生物学的管理については放医研が1970年代より他に先駆けてSPFマウス(特定の病原微生物に汚染されていないことが明らかなマウス)を所内で生産し、所内外の研究者に供給していた歴史から厳密な管理がおこなわれています。図(4)に低線量影響実験棟の外観を示しましたがこの棟は中性子線の生体影響を中心に低線量放射線の生体影響を動物実験で実証、解析するために建設され、マウス1万匹、ラット3千匹をSPF環境で長期に渡って飼育することができます。

実験動物施設は他に10施設あり、マウス、ラットの他にサル類(アカゲザル、カニクイザル、マーモセット)スナネズミ、ウサギ、モルモット等の実験動物の他にメダカ、ゼブラフィッシュ等の水生動物の飼育をおこなっています。施設ごとに実験内容、飼育期間ともにそれぞれ異なってい



図4:低線量影響実験棟

すが微生物学的な管理を基に、適正な動物実験をおこなえる環境整備、管理をおこなっており、平成21年度の国公私動協による動物実験施設の外部検証で高い評価を得ました。

4. 参考文献

- Hideki KATOH, Tetsu NISHIKAWA, Jiro KIMURA, Yumika YAMAUCHI and Shuji TAKABAYASHI., "Phenotype- Based Search of Natural Mutations Related to Hereditary Diseases Existing in a Closed Colony of Mice", *Exp. Anim.* 59(2), 183-190, 2010.
- Toshiaki KOKUBO and Satoru MATSUSHITA., "Evaluation of New Cage Lid with Partitioning Barrier Based on Transmission of CAR Bacillus in Mice", *Exp. Anim.* 58(2), 189-192, 2009.
- 松下 悟, 小久保 年章, 動物用分割ケージ蓋および動物用分割ケージ, 特許出願ID, 2010-69752, 2010.
- 海野 あゆみ, 上野 渉, 飯名 瑞希, 新妻 大介, 伊田 大貴, 宮沢 正光, 早尾 辰雄, 西川 哲, マイクロサテライトマーカーを用いたマウス系統の遺伝学的モニタリングシステムの確立 実験動物技術, 43, (2), 47-52, 2008.
- 海野 あゆみ, 上野 渉, 飯名 瑞希, 大久保 喬司, 新妻 大介, 早尾 辰雄, 西川 哲, MultiNAを用いたマイクロサテライトマーカーによるマウスの遺伝学的モニタリングの試み 実験動物技術, 45, (1), 41-46, 2010.
- 飯名 瑞希, 海野あゆみ, 大久保 喬司, 上野 渉, 早尾 辰雄, 西川 哲 放医研におけるマイクロサテライトマーカーを用いたマウスの遺伝学的モニタリングシステムとその応用 実験動物技術, 45, (2), 41-48, 2010.

安全推進活動、事故対策から危機管理、原子力防災・国民保護

安全・施設部 安全計画課
宮後 法博、植松 勇器、石澤 義久

1. 沿革

平成13年度当研究所は、国立研究所から独立行政法人へと移行し、民間の事業者と同様、労働安全衛生法その他の適用を受けることとなりました。第2期中期計画開始年度にあたる平成18年度から翌平成19年度にかけては、基盤技術センターが発足し、安全計画課及び安全管理課の前身である安全対策課が、広く安全対策一般や原子力防災に係る業務を開始しました。

平成20年度以降、独立行政法人としての確かな安全確保業務を遂行すべく、独法化後に蓄積した業務に係る知見に基づき、安全対策課は安全計画課と安全管理課との2課に改組されました。全ての業務を一括りにするのは適切ではないかも知れませんが、研究所内の安全

確保のため、安全計画課は頭脳として、また、安全管理課は手足となって業務を行う、と概観してもよいでしょう。別の見方をすれば、安全計画課はリスク管理や危機管理、安全管理課は消防・防災や化学物質といった個別業務にそれぞれ特化した、と見ることもできます。

なお、安全計画課は、安全管理課の他、安全・施設部内の他の課である、放射線安全課及び施設課の業務を総括する立場にもあり、研究所内の放射線や施設・設備等に係る安全確保にも関わっています。すなわち、医療などの一部の特殊な所掌業務や施設に関わるものを除き、研究所の安全全般をマネジメントしているといつてよいでしょう。

2.はじめに

安全計画課は、平成20年度4月の組織改正により新たに組織された課です。その前身は安全対策課のうち原子力防災、国民保護、事故対応、安全活動推進室(H19.9達組織：ヒヤリハット、危険予知活動)の業務を引き継ぎました。平成19年に発生した管理されていない核燃料物質の発見(湧き出し)等を踏まえ、研究所全体の安全確保の総括的な課として発足しました。また、守衛等セキュリティ業務は、H19年度まで総務課が所掌していましたが、H20年度より安全計画課に所掌移管しました。

3.所掌業務は

総括係：安全活動計画、危険予知(KY)、ヒヤリハット、労働安全(うち安全管理)

安全計画第1係：研究所内事故等処理、セキュリティ(守衛業務)

安全計画第2係：国民保護、原子力防災、危機管理

4.安全推進活動

安全推進活動では、安全に関する講習会や各種訓練、交通安全等を企画・立案し、実施しました。特に、平成19年10月より、事故を未然に防ぐため危険予知、ヒヤリハット活動等を開始し、各センター等から現場に近い職員を「安全活動推進員」として、現場と安全計画課(安全活動推進室)のパイプ役として事故予防を実施しました。

また、平成20年度より1ヶ月間安全活動を集中的に実施するため、7月を「安全推進月間」として定め各種のイベントを行っています。一例をあげると、研究所で働く職員等に対し、安全活動を積極的に参加してもらうため安全に関するポスター及び標語の募集及び表彰の実施、著名な方を講師とし安全文化の普及を目的とした「安全文化講習会」の開催、施設設備・所内交通道路等の一斉点検及び地震や交通事故を想定した対応訓練等を実施しました。

さらに、より研究所の安全を確保し、各職場において安全活動を実施するため労働安全衛生マネジメントシステムの導入に関する検討を平成21年度より開始し、安全衛生委員会のもと、具体的実施に向けたWGを立上げた。そのWGの報告をもとに平成22年度に実施細則や具体的手順等を定め、平成22年8月から実際に各職場で実施しています。

その他にも、研究所内の交通安全を確保するため、リスク管理会議の下に交通安全部会を設け、交通安全

管理規程、交通安全管理規程運用細則を定め、交通事故防止にも努めました。

5.所内セキュリティ管理

平成19年度までは守衛業務等の所内セキュリティ管理について、総務課で実施されていました。平成20年度からは、守衛所業務に加え、構内出入管理システムや鍵管理等の所内セキュリティ管理を安全計画課で実施しています。特に、平成20年7月には研究所出入管理の運用について考え方をまとめ、出入管理の考え方と当面の運用について研究所に示しました。また、研究所内の居室、実験室の鍵管理等について、研究所内に明確な指針をつくり、平成22年4月に「施設、各室の鍵の取扱要領」を制定しました。

6.原子力防災・国民保護、危機管理等

放医研は、災害対策基本法及び国民保護法によって「指定公共機関」として位置づけられています。国内で原子力事故等が起こった場合、放医研としていち早く対応するため、安全計画課として緊急モニタリングチームの資機材の維持や各訓練への対応を行いました。特に、原子力災害対策特別措置法に基づいて毎年行われる、国の「原子力総合防災訓練」へ参加のため、各種対応を行いました。また、この国の「原子力総合防災訓練」を円滑に実りある訓練にするため、平成21年度よりWGを立上、毎年の訓練に備える体制を整備しました。

それとは別に、研究所自身が地震や人災等人の命にかかわる事象がおこり、研究所として総力を挙げて対応する場合に備え、危機管理マニュアルを制定し、所内の緊急時に即時対応できる体制を整えました。その一環として、情報を集約し、いつなんどきでも異常事態に備えるため第3研究棟1階に危機管理室を整備しました。また、異常時に各職員が的確に対処が出来るよう、異常時通報連絡訓練、交通事故が発生したと想定した現場対応訓練、国民保護訓練等を実施しました。



国民保護訓練の様子



原子力総合防災訓練(放医研原子力対策本部)の様子

消防防災、遺伝子組換え、化学物質、作業環境、一般労働安全及び環境保全の管理

安全・施設部 安全管理課
齋藤 和典

1.安全管理課の業務概要

新体制での安全管理課の業務を、係ごとに紹介します。安全管理第1係は、防火管理として消防設備の法定点検等、消防計画に関する業務を中心に行っています。また、防災に関する業務も行っています。

普段、あまり認識されることはないのかも知れませんが、「火災」は、それが発生した場合、生命・財産が極めて高いリスクで、かつ、著しくおびやかされる災害です。しかもその原因には、何らかの形でヒューマンエラーが関わることから、完全に根絶することができず、火災の危険は常に身の回りにある、といっでしょう。それだけに防火対策は、安全確保に係る業務では、最重要の業務です。また、職員各位の防火・防災意識も重要です。

安全管理第2係は、毒物・劇物や薬物等の化学物質全般に関わる安全管理を行っています。また、遺伝子組換え実験の安全管理も行っています。

安全管理第3係は、ホルムアルデヒド等の使用に係る作業環境測定、大気汚染・水質管理等の環境保全、感染性廃棄物等に関する業務等を行っています。

当課業務に関係する法令は極めて多岐に渡りますので、法改正などの立法・行政の動向把握に努めています。また、千葉県・千葉市の条例も深く関わっていますので、消防署や自治体との連絡・協議も行っています。さらに、研究所内の専門的事項は、関係する委員会で審議いただくことも必要ですので、事務局としての業務も行っています。

そして、重要な業務の柱のひとつに、事故・災害対

応があります。

平時にあっては、事故や災害が起こらない様に防火・防災に努め、リスクの洗い出し・評価等を行うのですが、地震などの自然災害は、人の力が及ばないもので、発生そのものを防ぐことはできません。備えを万全とし、訓練しておくことしかできません。従いまして、事故・災害が発生した場合には、冷静に状況を把握し、訓練を活かして対応することとなります。

一般にそうですが、当課においても、時には自ら業務を企画することや、実フィールドでの現業を行うことも多々あり、業務の一環としてこれらを欠かすことはできません。しかし、基本的に当課の業務は行政事務であり、管理業務です。当然なされてい然るべき法的・社会的要請でもあります。従って、業務の執行に当たっては、法令や条例、所内規程に立脚することとなり、業務内容は法令等によって規定されている、といっても過言ではありません。

2.第2期中期計画における業務実績

前記紹介のとおり、安全・施設部の業務は定型的・定常的な部分も多く、ある意味では総務部的です。契約・経理業務が粛々と実施されていることは自然であり当然である様に、安全・施設部に課されている業務の多くもまた、関係法令に則って粛々と実施されるべき性質のもので、従って以下では、主要な法改正やトピックスの内容をご紹介しますに留めたいと思います。

今後とも、研究所職員各位のご理解とご協力のもと、業務を着実に執行し、安全で良好な職場環境の実現と

表：法改正及び所内規程の制改訂並びに主要トピックス等

年度	法改正	所内規程の制改訂	主要トピックス
平成18年度	—	—	・敷地中央の道路拡幅工事着手(緊急車両進入路確保のため部全体で取り組み、工事完了:H19.10月)
平成19年度	—	・「交通安全管理規程」制定・施行	・危機管理室(第2会議室内)の整備 ・稲毛消防署による消防設備立入検査(9月)
平成20年度	—	・「薬品管理委員会規程」制定(施行:H21.4月) ・「遺伝子組換え実験安全管理規程」改正(改革実行委員会提言による)	・千葉市によるPCB廃棄物に係る立入検査(12月) ・千葉県による麻薬及び覚せい剤に係る立入検査(3月) ・研究交流施設A~C棟、遺伝子発現解析棟に自火報設備を新設 ・所内大型機器等の固定(地震対策)
平成21年度	・消防法 ・カルタヘナ法 二種省令	・「消防計画」改正(防災、自衛消防組織の導入) ・「向精神薬管理規程」制定・施行 ・「毒物及び劇物管理規程」改正(報告内容の合理化等) ・「ホルムアルデヒド等の使用に関する作業手順書」策定	・千葉市による立入検査(遺伝子組換え施設関係)(7月) ・千葉市との「環境の保全に関する協定・同細目協定」の締結(適用:H22.4) ・新治療研究棟(工事件名:治療エリア)の竣工 ・騒音対策工事設計完了 ・落雷(H21.4.1)、治療エリア工事現場で火災(H22.2.16)
平成22年度	—	・「麻薬等管理規程」制定・施行 ・「毒物及び劇物管理規程」改正(報告頻度の変更等) ・「バイオセーフティ管理規程(仮称)」(制定・施行予定)	・騒音対策工事第1期(第3期工事まで予定) ・防火器具庫の整備 ・構内下水道汚泥の分析(分析協力:放射線防護研究センター)

放医研の業績向上に資することができるよう、取り組んでまいります。

核燃料物質、放射性同位元素等の安全管理

安全・施設部 放射線安全課
菅原 幸喜

1.はじめに

放射線安全課は、「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律」に基づいた放射線、放射性物質の安全管理、職員の放射線被ばく管理、放射性廃棄物の管理等を業務として運営してきましたが、平成20年4月の組織改正により、放射線安全課とは別組織であった「核原料物質、核燃料物質及び原子炉の規制に関する法律」に基づく核燃料物質等の安全管理を業務とする特殊実験施設管理室が、放射線安全課下の核燃料管理室として再編成されたことで、研究業務における核燃料物質を含む放射性物質、放射線等を総括して管理する課となりました。

放射線安全管理は、研究業務と表裏一体をなすものですので、法令に基づく規制のみならず、より良い研究環境の提供を目的に、放射線障害予防規程及び保安規定等に基づいて放射線（能）測定、放射線施設・設備維持保全、教育訓練、保安教育及び健康診断等を定期的に実施しています。

2.放射線安全管理

本期中には、新たな放射線施設が2施設(分子イメージング棟、新治療研究棟)設置され、それらに対する変更許可申請を文科省に提出し、施設検査を経て管理区域としての運用を開始しました。また、放射線障害防止法改正に伴い、「記帳のガイドライン」に沿った線源管理・記録の見直しや線源登録制度の運用を開始しました。

3.管理区域外における下限数量以下の非密封RIの使用

平成17年の法改正により、下限数量以下の非密封RIを管理区域外で使用できるようになり、放医研においてもその運用開始に向け準備を進めてきました。使用者との数度の打ち合わせを経て、放射線障害予防規程及び下部要領を改訂し、平成21年10月1日に運用開始となりました。

3.参考文献

基盤技術センター年報平成18年度～平成20年度

また、管理区域から搬出するRIの管理を徹底するため、QRコードを用いた管理方法を導入しました。

4.管理下でない放射性同位元素に関する一斉点検

平成19年10月、文科省から「管理下でない放射性同位元素等に関する一斉点検の実施及び報告依頼」がありました。これは、他の事業者において、今なお管理されていない放射性同位元素の発見が散見され、過去に購入された線源が管理されないまま存在している状況が報告されていることに対し再度十分な点検をしてほしいとの依頼でした。これに対し、放射線安全課では点検計画を作成し、平成22年1月から8月末までに使用者主導で管理区域、非管理区域の一斉点検を実施しました。点検期間中、核燃料物質等数点の発見があり、最終報告を平成22年10月27日付で放射線規制室へ提出しました。

また、一斉点検に関連して、RI管理の充実化を図るために一部の施設においてRFID（電波による個体識別）を用いたRI管理システムを導入するとともに、RI棟の不用RI、不明試薬・不用試薬、不用実験機器等の汚染検査、廃棄作業や、不用な法規制外の密封線源をアイソトープ協会へ引渡しました。

5.内部被ばく実験棟の改修工事

平成20年までにグローブボックス、フード、回転円盤処理槽等の撤去及び排気設備の設置工事を実施したが、排気設備について変更許可を受けずに工事を行い文科省から処分を受け施設の運用が停止しました。これに対し、当該設備の変更に係る変更許可申請を文科省へ提出し、文科省による施設検査を経て運用を再開しました。

平成21年には、那珂湊支所の廃止に伴う支所移転エリアの整備等を実施しました。また、吸入実験の終了に伴い、今後の使用見込みのないプルトニウムを、輸送実施本部（本部長：総務担当理事）を設置し、同本部の指揮のもと平成21年6月18日に、日本原子力研究開発機構に安全に輸送しました。

施設等整備

安全・施設部 施設課
玉手 和彦

1.はじめに

施設課では、電気・ガスなどエネルギー使用量の管理をはじめ、研究所内の緑化・環境整備、一般・産業廃棄物の管理、工事の計画・設計・積算・施工管理、建物の空調・電気設備の管理など幅広く業務を行っています。

ここでは、今中期計画に整備した主要な実績について紹介します。

2.整備した主要な実績

1. 研究施設等整備利用長期計画報告書の策定

今中期計画では、「今後10年を視野に入れた研究所全体の施設整備の戦略を構築する。」ことが定められており、平成18年5月、研究所内に「研究施設等整備利用委員会」が新設されました。当課は事務局として、委員会運営に関わる事務を行い、関係者との調整、委員会での審議を進め、平成19年5月に「研究施設等整備利用長期計画報告書」を策定しました。今後、研究所の整備計画は、この報告書をベースに、社会的なニーズ及び状況などを踏まえ適宜見直しを行い、実行していく予定です。



将来構想の鳥瞰図

2. 老朽化した埋設ガス管及び埋設給水管の更新

研究所が設立当初に設置した埋設ガス管は、亜鉛メッキ鋼管製で経年劣化により腐食が進行していました。同様に埋設給水管も経年劣化により一部の配管で漏水が発見されました。当課では、ガスの漏洩事故及び給水管の漏水被害を事前に防止するため、埋設ガス管は平成19年度から平成20年度にかけ、埋設給水管は平成19年度から平成22年度にかけ、腐食の恐れのない材質の配管へ更新しました。

3. 耐震補強の実施

研究所内には、昭和32年の設立以来、資産登録上、竣工した建物が約100棟近くあります。当課では耐震改修促進法に基づき耐震診断を計画的に実施しており、この耐震診断の結果



第1研究棟(補強後)

を受け、平成19年度は第1研究棟、平成20年度はX線棟渡り廊下の耐震補強を実施しました。第1研究棟は補強前に比べ約1.2倍改善し、X線棟渡り廊下は現行基準の強度まで改善しました。

4. 分子イメージング棟の建設

分子イメージング棟は、増大する重粒子線がん治療に関わる画像診断ニーズと、新しい疾患診断法の開発に必要な臨床研究の強化を目的に専門施設として建設され、既存の画像診断棟、探索研究棟と一体感を持たせた違和感のない建物になっています。



分子イメージング棟
(建物概要)
・構造:鉄筋コンクリート(RC-5)
・地上階数:5階
・地下階数:なし
・高さ:22.8m
・建築面積:566.22㎡
・延床面積:2612.89㎡
・竣工年月日:平成20年3月28日

5. 新治療研究棟の建設

新治療研究棟は、「がん治療施設として世界でも最先端の粒子線治療方法を提供するとともに、患者さんが快適な治療を受けることのできる場となるように十分に配慮すること」及び「新治療研究棟、患者通路及びビームトランスポートは、研究所全体のバランスを考慮するとともに周辺住民との良好な関係維持の観点から景観に十分に配慮し、重粒子線棟、重粒子医学センター病院との有機的な結合を図ること」をコンセプトに建設しました。



新治療研究棟
(建物概要)
・構造:鉄筋コンクリート、一部鉄骨(RC-2-2)
・地上階数:2階
・地下階数:2階
・高さ:19.72m
・建築面積:2,600.88㎡
・延床面積:7,339.01㎡
・竣工年月日:平成22年3月30日

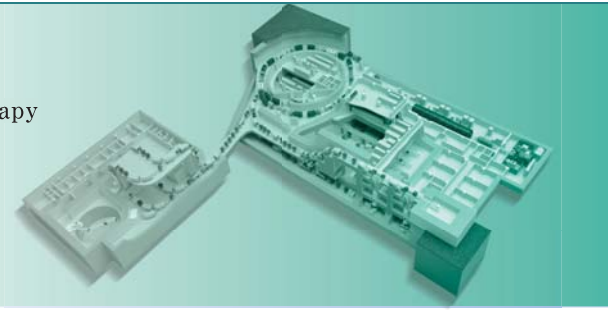
6. 花壇の整備

平成19年5月に策定された「研究施設等整備利用長期計画報告書」を受け、当課では、研究所内の歩行者が多いところを中心に計6か所、花壇を整備しました。平成22年度には、千葉市主催の花壇コンクールに応募し、優秀賞を受賞いたしました。花壇には、季節に応じた鮮やかな花を植えており、1年中、研究所を訪れる方を和ませています。

特集/第2期中期計画成果

重粒子医学センター

Research Center for Charged Particle Therapy



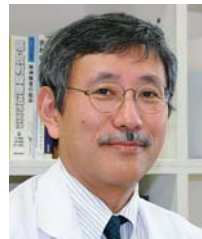
はじめに

放射線医学総合研究所(放医研)において世界初の重粒子線がん治療装置が完成し、平成6年6月に重粒子線を用いた臨床試験を開始してからすでに15年以上が過ぎました。これまでの放医研における重粒子線がん治療総数は6000件を超え、平成22年度の年間治療数は、先進医療と臨床試験をあわせて800件近くに達しています。また平成22年3月には放医研が中心となって開発を進めていた普及小型の重粒子線がん治療装置が群馬大学に完成し、順調に稼働し始めています。さらに国内外において新たな重粒子線がん治療装置建設の動きが活発化しており、放医研ではより優しくより強い次世代の重粒子線治療の実現を目指した研究開発が進められています。現在、がんは単に治りさえすれば良いというものではなく、患者さんの社会復帰を十分に考えた、いわゆる生活の質(QOL)の維持が可能な治療がより強く望まれています。まさに重粒子線による最先端の放射線治療は、患者さんの身体的負担の少ない、人に優しい治療法であり、このよ

うな期待に沿うがん治療として大きな期待を担っていると言えます。

重粒子医学センターは、このような期待に答えるために臨床研究をはじめ、物理工学的な研究開発、さらに生物学的な基礎研究まで重粒子線を用いたがん治療研究における広い範囲を主導する研究機関として活発に活動しています。平成18年に始まった第2期中期計画では、「臨床治療高度化」、「診断治療高度化」、「次世代照射システム」、「ゲノム診断」、「粒子線生物」、「先端遺伝子発現」の各研究グループが組織され研究活動を実施してきました。本稿では、各研究グループにおける本中期計画におけるおもな研究成果とともに将来展望について報告致します。

重粒子医学センター
センター長
鎌田 正



重粒子線がん治療の高度化に関する臨床研究

病院 第3治療室 臨床治療高度化研究グループ(臨床試験チーム) 辻 比呂志
 理工学部 臨床治療高度化研究グループ(機器開発チーム) 福田 茂一
 理工学部 臨床治療高度化研究グループ(粒子線照射効果解析チーム) 松藤 成弘
 病院 臨床治療高度化研究グループ(臨床データベースチーム) 安藤 裕

1. 臨床治療高度化研究グループ

重粒子線治療の高度化として、臨床試験の推進、短期化の実践や体制整備による効率向上に取り組み、さらに治療高度化の基礎となる照射技術、治療計画に関わる生物モデル、臨床データの解析を支えるデータベース等の高度化も実施しました。以下、チームごとの成果を記載します。

1) 臨床試験チーム

効率化により年間治療患者数は650人以上と目標を大きく上回り、当中期計画期間中だけで3000人を超えました(図1)。

効率の向上としては特に短期化の成功が大きな成果であり、末梢型肺がんの1回照射、肝臓がんの2回照射

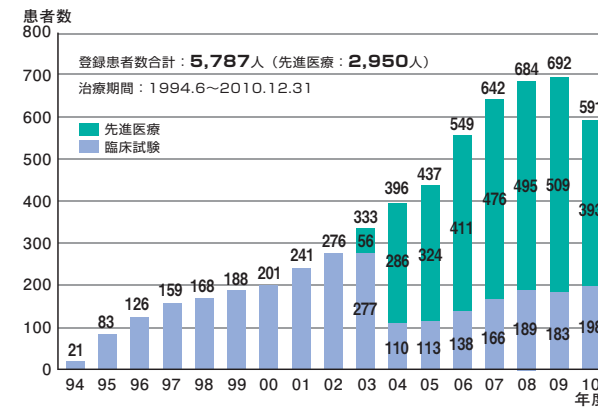


図1: 重粒子線治療症例数の年次推移

などの超短期化照射の確立に加えて、前立腺がんなどでも5週間から4週間、さらに3週間への短期化を図るなど全体として短期化を推進し、患者数の増加と同時に治療成績の向上にも結びつけることが出来ました。

図2に2010年12月まで治療した5787症例の対象疾患別症例数を示します。前立腺がん、骨軟部腫瘍、頭頸部腫瘍、肺がん、肝臓がんなどが多くを占め、これらの主要対象疾患のほとんどはすでに先進医療の適用となっています。

骨軟部腫瘍や頭頸部の非扁平上皮がんでは従来の治療法では期待できないような高い効果を実証することに成功し、その結果として良好な治療成績を得ることが出来ました。そうした結果がさらに症例数の増加にも結びついています。

このような重粒子線治療の有用性を科学的な臨床研究の成果として実証していくための一つの方法として、前立腺がんについてはQOL(生活の質)を評価項目の一つとした多施設共同研究も開始しました。国内の粒子線治療(重粒子線または陽子線)施設の治療症例を広く集積し、信頼性の高い治療成績、治療後のQOLデータを取得することにより粒子線治療の有用性を確認しようとする研究です。

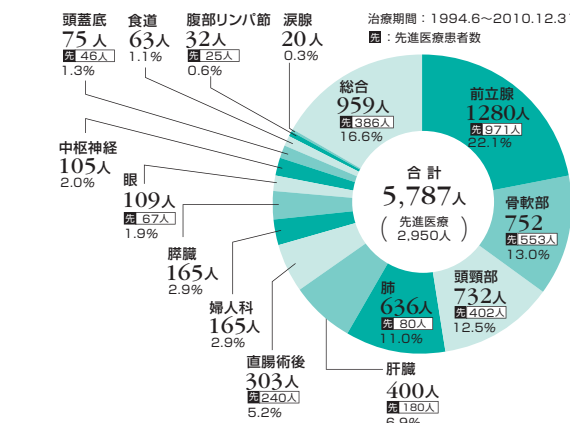


図2: 対象疾患別症例数

2) 機器開発チーム

2)-1. 積層ボラス製造システムの開発および臨床適用

HIMACの炭素線治療では、患者さんの体内にある腫瘍に炭素線をブロードビーム法で照射しています。加速器で加速された炭素線をワブラー電磁石、散乱体で一樣に拡げ、患者コリメータと患者ボラスを用いて、拡大した炭素線を腫瘍の形に整形します。患者ボラスは腫瘍の形に合わせて炭素線が止まるようにそれぞれの場所における炭素線のエネルギーを調整します。患者ボラスは照射方向毎に作成する必要があり、年間でおおよそ2,000個程度作成しています。患者ボラスは高密度ポリエチレンをドリルで3次元的に切削して作成しますが、加工時間は大きなものになると10時間近くかかることもあります。そこで作成時間を短縮するために、患者ボラスを高速に加工できる積層ボラス製造システムを開発しました(図3)。このシステムではポリエチレンの薄板一枚ごとにパンチで穴空けしその後積み重ねてボラスを作成します。これにより、加工時間は20分から1時間程度に短縮されました。積層ボラスは評価試験の後2009年7月より実際の治療での運用を開始しています。

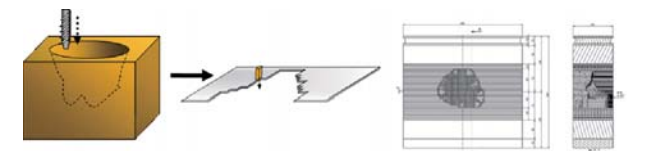


図3: (上)積層ボラス製造システム (下)積層ボラスの加工方法

2)-2. X線半導体撮像装置(FPD)による患者位置決めシステム

患者体内の腫瘍に炭素線を精度良く線量を集中させるには、炭素線を正確な位置に照射するとともに患者さんの位置決めを正確に行うことが重要です。患者さんの位置決めは正則方向から撮影したX線画像をリハール時に撮影した画像と照合することによって行われます。従来は撮像装置としてII管を用いていましたが、広い撮像範囲を確保するために特注の大型II

管が必要でした。II管と比較し、FPDは空間分解能がすぐれている(II管では0.7mm、FPDでは0.13mm)、濃淡分解能が高い(II管は256階調、FPDは4096階調)、画像ひずみがない、軽量(II管は約50kg、FPDは約3kg)という特徴があります。また、II管撮像装置ではCCDの中性子劣化が原因で半年から一年で交換をしていました。FPD撮像装置でも同様に中性子によるFPD素子の劣化が懸念されましたが、利用開始後一年以上を経過しても観測されず、ハードウェアとしても安定した運用ができています。

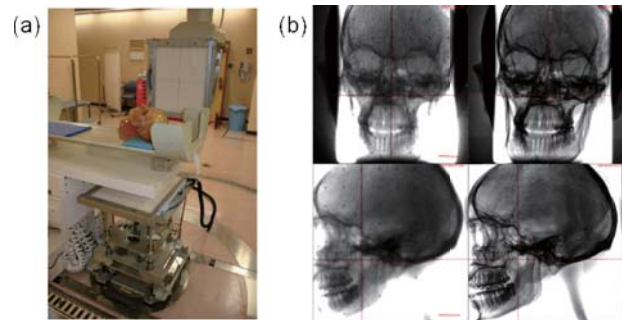


図4: (a)位置決め時のFPDの設置状況
(b) II管とFPDの撮像画像の比較
従来のII管(左)と比べて、FPDによる撮像画像(右)が高画質であることがわかります。

3) 粒子線照射効果解析チーム

炭素線は体に入ってからすぐのまだ大きなエネルギーを持っている時に比べて、がん細胞に到達して残りのエネルギーが少なくなった状態の方が強い生物効果を発揮するなど、がん治療に適した特性を有しています。そのメリットを治療に最大限に生かすためには、炭素線の効果を正しくモデル化して取り扱う必要があります。今中期計画において私たちのチームはまず炭素線治療の臨床結果を腫瘍制御確率モデルで解析することで、腫瘍ごとの感受性の定量化を試みました¹⁾。その結果、部位別の感受性の違いが明らかになり、様々な分割スケジュールでの臨床効果も事前に一定の精度で予測す

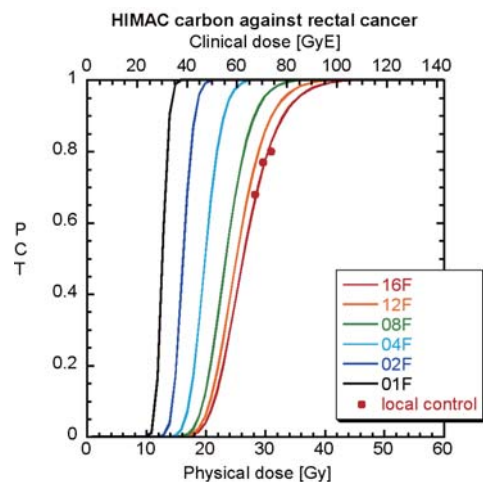


図5: 腫瘍制御確率モデルで予測した直腸がん肝転移症例の局所制御率

ることが可能となりました(図5)。このモデルを一回照射についても適用可能とするため、マウスの皮膚反応に関して一回照射と複数回照射との差異を調べると同時に、ヒトの肺がん培養細胞を用いて照射時間内での初期修復を調べる実験を実施しました。

また、新たな生物効果モデル、MKM(microdosimetric kinetic model)の炭素線への適用拡大も果たしました²⁾。このモデルは細胞核内の微小なエネルギー付与分布に基づいて放射線の細胞効果を推定するもので、これまでのモデルに比べて様々な線質の粒子線に対する生物効果の見通しが極めて良くなりました。このモデルは更なる改良の上、春から開始予定のスキニング治療での治療計画モデルとして用います。

但し、同じく現在炭素線治療を行なっているドイツではまた異なる生物効果モデルが用いられています。そこでドイツの研究者と共同でモデルの比較検討を行い、相互の分布を変換する手法を確立しました。この結果は現在作成中のICRU炭素線治療レポートにも盛り込まれる予定です。

4) 臨床データベースチーム

重粒子線治療の評価のため臨床データベース(Advanced Medical Information Database System: AMIDAS)を開発しました。病院情報システムには、電子カルテ、重粒子スケジュール管理システム、AMIDAS、PACSなどのシステムが含まれます。(1)電子カルテのフォローアップデータ入力機能を強化し、(2)電子カルテと各システム間の情報連携を強化し、(3)電子カルテからAMIDASへ副作用や治療効果がオンラインで伝達するようにし、(4)迅速にかつ簡便に評価できるようになりました。

臨床データベースは、電子カルテシステムとオンラインで接続されており、外来や病棟で放射線治療のフォローアップデータを入力すると、そのデータがすぐに反映した治療成績(集計や生存率曲線)が得られます。

また、放医研病院に来院しないあるいはできない患者さんの追跡調査をするために、電話をするために患者さんのリストを作成したり、郵送のためのラベルを打ち出したり、さらには、住所不明の患者の追跡調査を行うために、法務局へ戸籍調査の許可申請や住民票の調査など多面的な方法で生存率や副作用の発生を調査し、追跡データを整備しました。

重粒子治療における臨床試験や先進医療を行うために効率化を推進し、次のような機能を整備しました。(1)患者への説明文書を作成し、(2)班会議のために患

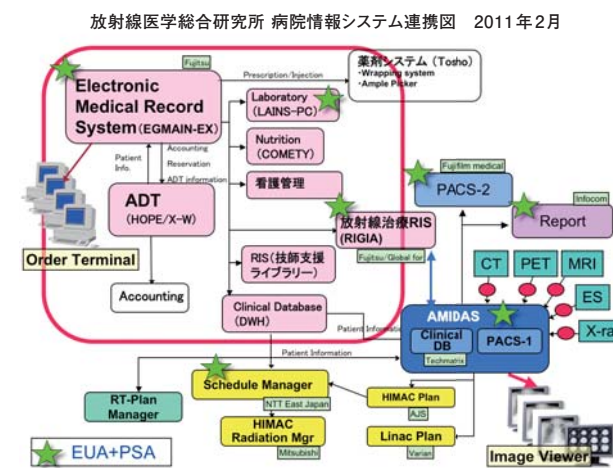


図6: 放医研の病院情報システム

者の病歴一覧を準備し、さらに(3)生存率の計算と局所制御率などを集計・解析できるようにシステムを構築しました。図6は、病院情報システムの関連図です。

2. 参考文献

1) Matsufuji, N., Kanai, T., Kanematsu, N., Miyamoto, T., Baba, M., Kamada, T., Kato, T., Yamada, S., Mizoe, J. and Tsujii,

H., "Specification of carbon ion dose at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS)", J. Radiat. Res., 48, A81-A86 (2007)

2) Kase, Y., Kanai, T., Sakama, M., Tameshige, Y., Himukai, T., Nose, H. and Matsufuji, N., "Microdosimetric approach to NIRS-defined biological dose measurement for carbon-ion treatment beam", J. Radiat. Res., 52, 59-68 (2011).
3) Tohru Okada, Tadashi Kamada, Hiroshi Tsuji, et al: Carbon Ion Radiotherapy: Clinical Experiences at National Institute of Radiological Sciences (NIRS), JRR, 2010
4) Hiroshi Imada, Hirotohi Katou, Shigeo Yasuda, et al: Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the porta hepatis, Radiother. and Oncol., 2010
5) Keiichi Jingu, Riwa Kishimoto, Junetsu Mizoe, et al: Malignant mucosal melanoma treated with carbon ion radiotherapy with concurrent chemotherapy: Prognostic value of pretreatment apparent diffusion coefficient (ADC), Radiother. and Oncol., 2010

次世代照射システムの開発研究

次世代照射システム研究グループ
野田 耕司

HIMACでの臨床試験によって、炭素線ががん治療に極めて有効であることが示されてきました。それは、優れた線量分布を実現しているからです。すなわち、がん細胞に集中して重粒子線を照射し、可能な限り正常組織を照射しないようにする技術が必要です。これまで、HIMACでは、患者さんの腫瘍の形に応じてコリメータとボラスにより、大きく広げたビームから腫瘍の形にあわせた照射野を作って治療を行ってきました(図1(上))。しかしながら、治療開始から終了までの間に、腫瘍が小さくなっていき、その大きさや形が変わっていくものもあります。治療の間に腫瘍の大きさや形が著しく変わってしまうと、ボラス、コリメータを何度も作り直す必要があります。また腫瘍の近くにある正常組織を照射してしまう恐れも生じます。このような問題点を解決するためには、腫瘍の大きさや形の変化に応じた治療計画を立て、臨機応変に治療照射(オンデマンド治療)を進めることが重要となります。その実現のため、ペンシルビーム・3次元スキニング法を中心とした次世代照射システムの要素技術の開発を行ってきました。この3次元スキ

ニング法とは、図1(下)に示すように、1cm(一円玉の半分)ぐらいの細いビームで腫瘍の形に合わせて塗りつぶすように照射する方法で、複雑な形状の腫瘍にも高い精度で照射することができます。

一方、呼吸するたびに動く臓器にペンシルビームを正確に当てるのが非常に難しいために、肺がんや肝臓がんなどの治療は未だ実現されていません。放医研の重粒子線がん治療では、頭頸部腫瘍などの動かないが

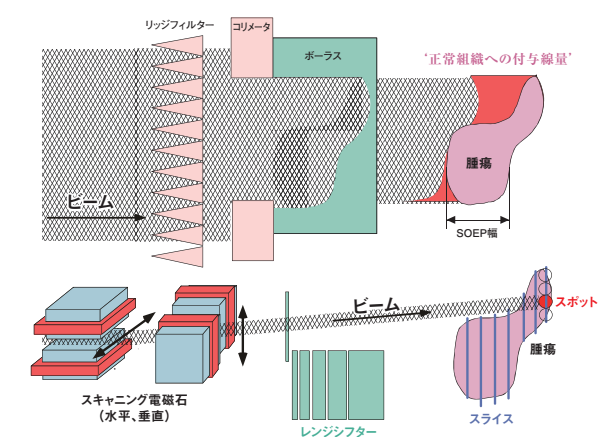


図1: (上図)現在のHIMACで用いている照射野形成法。
(下図)ペンシルビーム3次元スキニング法。

んはもちろん、肺がんなど呼吸とともに動く腫瘍の治療も行っており、これらにも適用できる3次元スキャニング法を開発しなければ、オンデマンド治療を実現する事は困難です。そこで考えられたのが、呼吸位同期・リスキャン法です¹⁾。簡単に言えば「呼吸のタイミングに合わせて、何度も塗りつぶす方法で、まず呼吸動作の中でも臓器の動きが一番小さくなる"呼吸", すなわち息を吐いた短い時間内にきっちりと一つのスライスをペンシルビームで塗りつぶす方法です。しかも、リスキャンと名前がついているように、何度も塗りつぶすので、腫瘍が少々動いてもムラなく塗りつぶすことができます。しかし、この方法には、次の2つの大きな問題点がありました。ひとつは、腫瘍のスライスごとに断面積が違うので、同じ時間内で照射を終えるためには、スライスごとにビームの強さを変える必要があることです。ふたつめは、何度もビームで塗りつぶすので、治療照射時間が長くなる点です。これらの問題解決には、様々な技術開発が必要でした。ひとつめの問題に関しては、高周波ノックアウト法というシンクロトロンからのビーム取り出し法を応用することで解決できました。ふたつめの照射時間を短くする問題は、治療計画の工夫や高速スキャニング電磁石の開発などを組み合わせることにより、これまでと比べて百倍近く速い3次元スキャニング法を提案しました。これらの技術は、HIMAC棟内に設置した試験ポートによって検証されました²⁻⁴⁾。

また、このスキャニング照射法と照射方向を任意に選べる回転ガントリーを組み合わせることで、腫瘍近傍の重要臓器の被ばくをいっそう低減することができます。さらなる短期治療の可能性も高まります。しかし、炭素線は陽子線に比べて磁場に対して曲がり難い

ために、炭素線の回転ガントリーは巨大な装置になります。たとえば、ハイデルベルグの回転ガントリーは650トンもの重量になります。そこで、我々は、超伝導技術を用いて、陽子線と同程度の大きさの超小型炭素線回転ガントリーを設計しています。

以上に述べた基礎研究の成果を実際の臨床に応用するために、我々は新治療研究棟の建設を行い、建屋は2010年3月に完成しました。その外観の写真と治療ホール概念図を図2に示します。新治療研究棟は、水平と垂直の高速3次元スキャニング照射ポートを備えた治療室を2室(E, F治療室)炭素線回転ガントリー用のG治療室の3つの治療室を備えた設計になっています。その他、治療のシミュレーションを行う2つのシミュレーション室、患者さんの待合ロビーなどを備えています。ビームはHIMACシンクロトロンから導かれ、そのためにHIMAC棟と新治療棟は地下トンネルでつながっています。建屋引渡し後、E治療室装置の整備を行い、2011年9月23日には初ビームを通しました。現在、2011年3月の臨床研究開始に向けて、前臨床試験を行っています。

参考文献

1) T. Furukawa, T. Inaniwa, S. Sato, S. Minohara, K. Noda, T. Kanai, "Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion radiotherapy", Medical Physics, 34 (3), 1085-1097, 2007.
 2) T. Furukawa, T. Inaniwa, S. Sato, T. Shirai, S. Mori, E. Takeshita, K. Mizushima, T. Himukai, K. Noda, "Moving target irradiation with fast rescanning and gating in particle therapy", Medical Physics, 37(9), 4874-4879, 2010.
 3) T. Furukawa, T. Inaniwa, S. Sato, T. Shirai, Y. Takei, E. Takeshita, K. Mizushima, Y. Iwata, T. Himukai, S. Mori, S.

Fukuda, S. Minohara, E. Takada, T. Murakami, K. Noda: "Performance of the NIRS fast scanning system for heavy-ion radiotherapy", Medical Physics, 37(11), 5672-5682, 2010.
 4) T. Inaniwa, T. Furukawa, S. Sato, T. Tomitani, M.

Kobayashi, S. Minohara, K. Noda, T. Kanai, "Development of treatment planning for scanning irradiation at HIMAC" Nucl. Instrum. Meth. B 266 (2008) 2194-2198.

医用画像処理研究チーム

診断治療高度化研究グループ (医用画像処理研究チーム)
 病院 診断課 神立進、岸本理和、尾松徳彦
 物理工学部 森慎一郎、熊谷始紀

1.画像Fusion 研究

検査画像には、それぞれの特徴があり、一般的には、それぞれを別個に観察し比較しなければなりません。それぞれの画像の利点を生かして重ね合わせることができれば、診断上有効と思われます。好ましいのは、機能画像と解剖画像の組み合わせです。我々は、主にCTとMRI画像を用い、画像処理による重ね合わせをおこなって、最適な組み合わせ、重ね合わせのプロトコルの開発を行いました。

2006年 研究画像保管サーバーの設置、高速LANの設置を行いました。非線形補間画像解析装置を各種検討し、最終的にMirada社のFusion7を導入しました。

2007年 呼吸移動のない領域(骨盤、頭頸部)のCT-MRIの重ね合わせを行い、良好な結果を得ることができました。

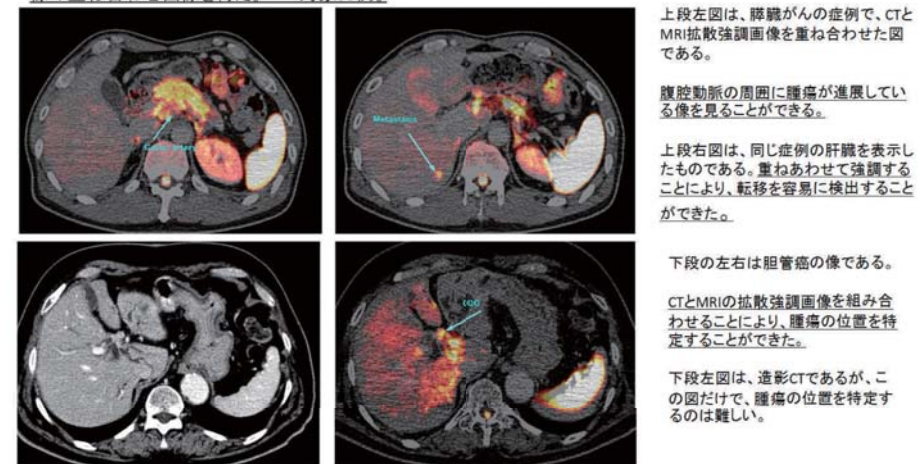
2008年 MRIのどのsequenceを重ねるのが臨床上有効であるかを検討しました。拡散強調画像が機能画像として有効であると考えられ

ましたが、頭頸部に関しては、MRIのゆがみが強く、造影後の脂肪抑制T1強調画像が最適であると考えました。

2009年 呼吸移動のある臓器のCT-MRI重ね合わせを行いました。位置の移動や回転だけでは重ね合わせができないことが判明しました。さらに非線形補間法を応用しましたが、呼吸移動を補正をしきれないことが判明しました。肺、呼吸臓器の重ね合わせの方法論が正しいかどうかを検討するために、死体を用いて技術的検討を行いました。全く問題なく重ねることができ、技術的正しさが確認できました。

2010年 息止め位置を合わせ、必要な場合には非線形補間と組み合わせることにより、上腹部の呼吸移動のある領域の重ね合わせを行いました。図はその結果です。

2010年度は、今までの成果を元に、呼吸移動のある領域における腫瘍診断として、CTと拡散強調画像の重ね合わせ画像を得た。対象33例。



上段左図は、肺がんの症例で、CTとMRI拡散強調画像を重ね合わせた図である。

腹腔動脈の周囲に腫瘍が進展している像を見ることができる。

上段右図は、同じ症例の肝臓を表示したものである。重ねあわせて強調することにより、転移を容易に検出することができた。

下段の左右は胆管癌の像である。

CTとMRIの拡散強調画像を組み合わせることにより、腫瘍の位置を特定することができた。

下段左図は、造影CTであるが、この図だけで、腫瘍の位置を特定するのは難しい。

異種のモダリティ(CT, MRI)の重ねあわせ法のプロトコルを開発し、呼吸移動のある臓器においても、臨床上有効な重ねあわせ画像を得ることができた。次の課題は、MRI拡散強調画像のADCmapとCT画像の組み合わせによる、治療効果と再発の診断である。

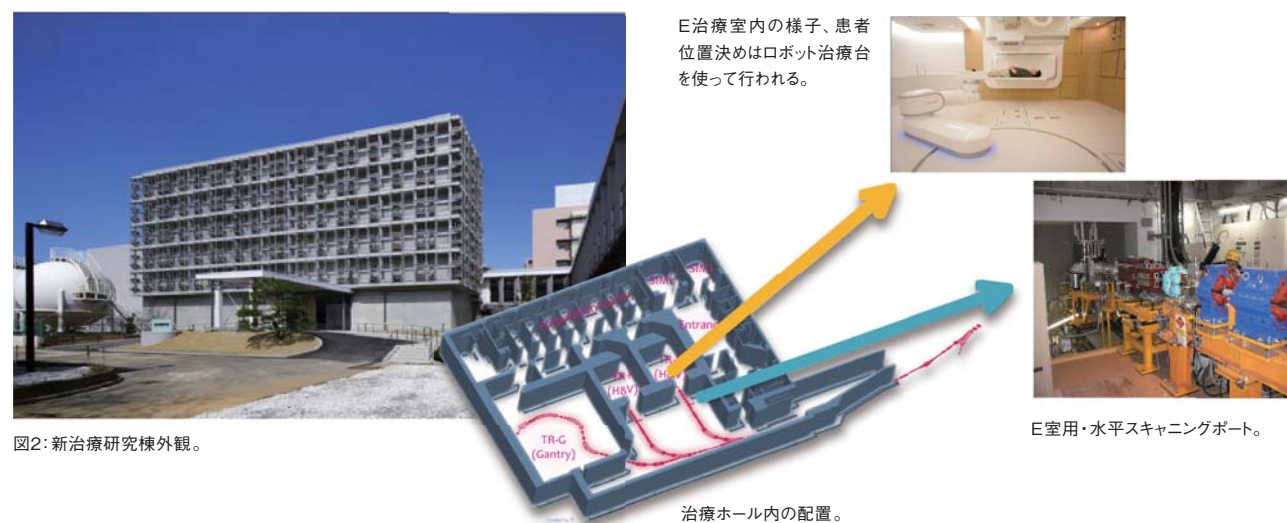


図2: 新治療研究棟外観。

E治療室内の様子、患者位置決めはロボット治療台を使って行われる。

E室用・水平スキャニングポート。

治療ホール内の配置。

3.4次元CT研究

呼吸性移動により、体幹部領域の腫瘍への線量集中性の低下や、正常臓器への被ばく量の増加の可能性があるため、呼吸性移動を考慮した治療計画の必要性が高まっています。治療ビームの照射野を大きくすることで、呼吸性移動する腫瘍に十分に線量投与できるが、正常組織への被ばくが増加します。それ故、4次元CTにより3次元データに時間軸を加えた画像取得を行うことで、呼吸性移動による腫瘍の形状変化と動きの特徴を評価することができます。これにより、照射野を含む最適な治療パラメータを決定することができます。

肺治療患者13名、膵臓治療患者21名、肝臓治療患者20名に対して4次元CT画像取得を行い、標的の呼吸性移動と線量分布への影響を評価しました。その結果、標的の移動は、主に体軸方向が大きく、呼吸同期下で動きは半分程度に抑えられることが明確になりました。肺標的の移動量は、過去の報告と比較して、治療固定具を用いることで抑制されており、患者位置再現性を高めるだけでなく、呼吸性移動を押さえ

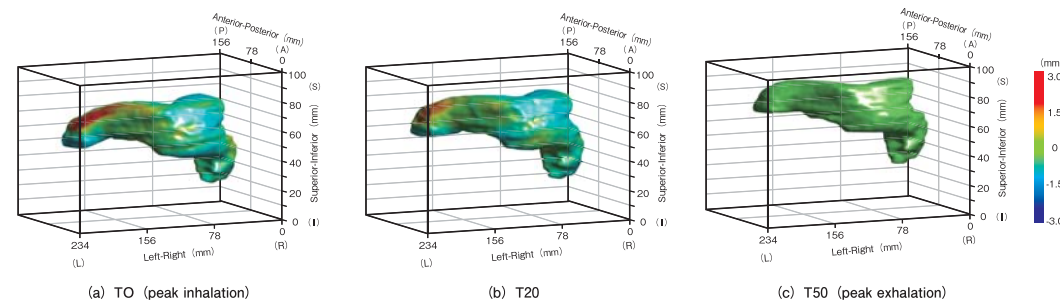


図1: 膵臓の呼吸性移動と変形量 (a)最大吸気相 (b)中間呼気相 (c)最大呼気相

ることで治療高精度化に有効であることがわかりました¹⁾。膵臓の動きを解析し、膵尾部の動きが大きいことと、大きく変形を生じることがわかりました²⁾。肝臓標的の移動は、体軸方向が大きだけでなく、前後方向も大きいことを示しました。また、撮影体位の違い(仰臥位と腹臥位)から、左右方向の動きの傾向が異なることがわかりました。

4.参考文献

- 1) Dobashi S, Sugane T, Mori S, Asakura H, Yamamoto N, Kumagai M, Kandatsu S and Baba M, "Intrafractional respiratory motion for charged particle lung therapy with immobilization assessed by four-dimensional computed tomography", J Radiat Res, 52, 96-102, 2011.
- 2) Mori S, Hara R, Yanagi T, Sharp G C, Kumagai M, Asakura H, Kishimoto R, Yamada S, Kandatsu S and Kamada T, "Four-dimensional measurement of intrafractional respiratory motion of pancreatic tumors using a 256 multi-slice CT scanner", Radiother Oncol, 92, 231-237, 2009.

画像診断高度化研究チーム

画像診断室 診断治療高度化研究グループ (画像診断高度化研究チーム)
吉川 京燦、大橋 靖也、桃原 幸子、長谷部 充彦

1.概要

本チームではPETを中心とした核医学診断手法による画像診断の高度化に関する研究を行いました。5年間の主な研究内容は以下の通りです。

- ・低酸素マーカーのPET製剤 (⁶²Cu-ATSM) による子宮頸がん・膵がんの検討¹⁾
- ・メチオニンPET検査に関して、重粒子線治療後の局所再発・転移・予後とメチオニン集積との関連や、頸部リンパ節転移診断能に関する検討²⁾³⁾
- ・FDG-PET検査に関して、半定量的指標SUVに影響をあたえる因子の解析と簡便な補正法、膵

臓がんの悪性度診断や重粒子線治療予後評価の検討⁴⁾

- ・PET画像と異種画像との融合画像の重粒子線治療計画への応用
- ・オートアクチベーションPETイメージのPET装置間の画質比較をファントム実験にて検討

2.子宮頸がんの低酸素イメージング

重粒子線治療を施行した子宮頸がんに関して、照射前後に⁶²Cu-ATSM-PET/CT検査を施行し集積の評価・検討を行いました。また同時に施行したメチオニ

ン-PET/CT検査と比較検討しました。主な結果は、

- ・集積分布の検討では、子宮頸がんでは⁶²Cu-ATSMとメチオニンとでは治療前の集積分布が異なっており、両薬剤で検出される代謝情報の違いが確認されました。(図1、表)

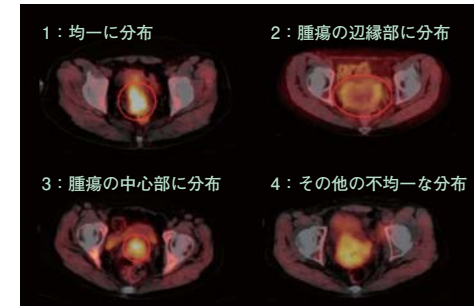


図1: 子宮頸がんPET/CTの⁶²Cu-ATSM分布パターン

表: 治療前の集積パターンの比較

配布パターン	⁶² Cu-ATSM	MET
	治療前	治療前
腫瘍に均一に分布	5	8
腫瘍の辺縁部に分布	9	4
腫瘍の中心部に分布	4	4
その他	0	2

- ・集積の強さに関する検討では、メチオニンの方が⁶²Cu-ATSMより集積が強い傾向でした(図2)。また、扁平上皮がんの⁶²Cu-ATSM集積は明細胞がんを除いたその他の腫瘍よりも有意に高く、低酸素状態の傾向が強い事が推定されました。さらに、明細胞がんは集積高値を示し、このことは明細胞がんでは低酸素誘導因子であるHypoxia-Inducible Factor-1 α (HIF-1 α) 発現が高いという報告を裏付ける結果と考えられました(図3)。
- ・重粒子線治療と⁶²Cu-ATSM集積変化に関する検討では、ほとんどの症例で⁶²Cu-ATSM集積は重粒子線治療後に集積低下してほぼ均一な淡い集積に変化し、治療による低酸素状態の改善の可能性が推定されました。

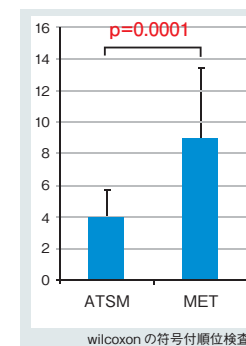


図2: 両薬剤の集積の強さの比較 (子宮頸がん、重粒子前)

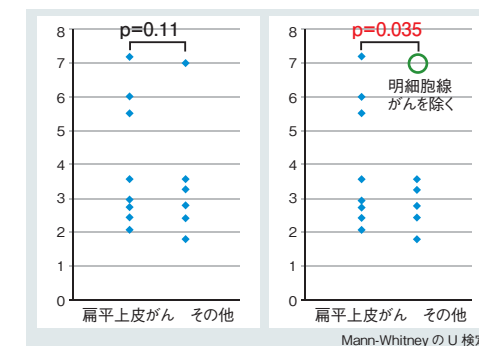


図3: 扁平上皮がんとその他の子宮頸がんにおける⁶²Cu-ATSM集積の比較

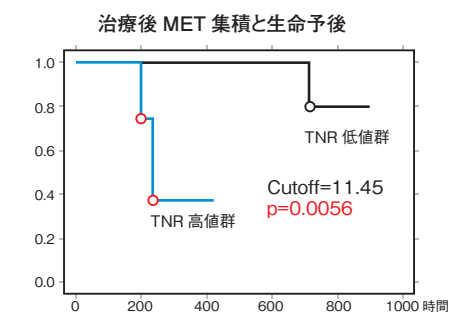


図4: 治療後メチオニン集積と生命予後の関係 (Kaplan-Meier)

蛍光ガラス線量計による治療線量調査の技術開発

放射線治療品質管理室 診断治療高度化研究グループ (放射線機器品質管理保証研究チーム)
 福村 明史、水野 秀之、永野 あい

1. 放射線治療の誤照射防止の取組み

放射線治療のエラーを検知する手段の一つとして、第三者機関による線量調査が挙げられます。海外では国際原子力機関 (IAEA) を中心として1967年から熱蛍光線量計 (TLD) を利用した出力線量調査が実施されてきましたが、これまでわが国では残念ながらそのような監査体制が未確立でした。そこで放医研では、厚生労働省の研究班と協力し、蛍光ガラス線量計 (RGD) を用いた郵送による出力線量調査システムの整備に取り組んできました。

2. 蛍光ガラス線量計を用いた出力線量調査システムの確立

RGDは放射線治療施設へ郵送され、そこで基準条件で一定線量を照射後、返送してもらいます。RGDから得られる測定結果と施設側が申告した線量を比較することで、誤照射の有無をチェックします。2006

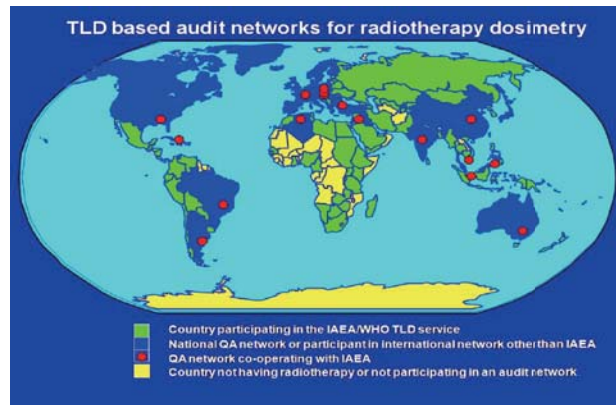


図1: IAEAの放射線治療監査ネットワーク整備マップ

医療放射線防護研究チーム

医療放射線防護研究室 診断治療高度化研究グループ (医療放射線防護研究チーム)
 赤羽 恵一、米内 俊祐、藤井 啓輔

医療放射線防護研究チームでは、医療被ばくの実態調査・被ばく線量及びリスクの評価・重粒子線治療における防護に関する研究を行いました。

医療被ばく実態調査では、被ばくの実態を把握するため、X線CT検査・核医学・X線診断・歯科放射線診療・放射線治療について、郵送法を用いたアンケート調査を実施しました。返送された調査票から、各放

射線治療の実施頻度を患者の年齢・性別毎に集計し、医療放射線防護の基礎となるデータをいただきました。例えば、X線CT検査では頭頸部検査が最も多く、全検査のうち成人で31%、小児では68%を占めました。

3. 海外との連携

この出力線量調査システムはアジア原子力フォーラム (FNCA) の放射線治療プロジェクトの多施設臨床研究の医学物理的QAの手段として利用されています。また、本システムが確立される前は、IAEAの放射線治療監査ネットワーク整備マップ (図1) 上の日本の評価は最低レベルでした。すなわち、放射線治療をほとんど、あるいはまったくしていない発展途上国 (や実は南極と) 同じ区分 (黄色) とされていました。今回整備したシステムにより、ようやくわが国も先進国と同じ区分 (青色) に色分けされました。最近ではIAEA側でも日本発のRGDによる測定システムに強い関心を示し、IAEAの次期測定システムの有力候補の一つとして検討がなされています。

4. 参考文献

- Mizuno, H., Kanai, T., Kusano, Y., Ko, S., Ono, M., Fukumura, A., Abe, K., Nishizawa, K., Shimbo, M., Sakata, S., Ishikura, S. and Ikeda, H., "Feasibility study of glass dosimeter postal dosimetry audit of high-energy radiotherapy photon beams", *Radiother. Oncol.*, 86, 258-263, 2008
- Mizuno, H., Fukumura, A., "Establishment of a postal dose audit system in Japan using a radiophotoluminescent glass dosimeter", *IAEA SSDL Newsletter*, 58, 38-38, 2010

実際の撮影条件を再現した測定を行い、年齢・体型が異なる患者の各組織・臓器の吸収線量を評価しました (図1、表1)。測定結果から、CT装置や撮影条件の違いにより、線量が数倍異なることが示されました。また、子宮動脈塞栓術のIVRにおける患者の線量について、患者表面および人体ファントムに小型線量計を設置して測定し、診療1回あたりの代表的な吸収線量のデータをいただきました。検診では、胸部CT検診およびマンモグラフィ検診時の患者の線量を、ファントムの測定に基づいて評価しました。また、核医学検査時の患者線量評価として、シミュレーション計算により体格の異なる患者の線量評価における不確かさについて検討を行いました。

職業被ばくの線量評価では、子宮動脈塞栓術のIVRに携わる術者および125Iを用いた前立腺治療に携わる医療関係者の職業被ばく線量を、線量計を体表面に装着して測定を行いました。子宮動脈塞栓術のIVRに携わる術者の線量は、上腕部で最も高く、手技1回

あたり最大約800 μ Gy、平均105 μ Gyでした。また、125Iを用いた前立腺治療に携わる術者の線量は、手背で最も高く、手技1回あたり最大約650 μ Gyで、鉛手袋の使用および透視条件の調節により線量を大幅に低減できることが分かりました。

重粒子線治療等における防護に関する研究では、二次中性子等による照射野外の線量及び線質を測定により評価しました。また、陽子線治療場においても同一の測定を行い、その違いを明らかにしました。炭素線治療における照射野外の線量は他の外照射放射線治療より低いことを示しました。



図1: 成人および小児ファントムを用いた測定

表1: 各CTプロトコルにおける成人・6歳・1歳児ファントム測定結果

CTプロトコル	頭部CT			胸部CT			腹部-骨盤CT		
ファントムの体型	1歳	6歳	成人	1歳	6歳	成人	1歳	6歳	成人
MDCT装置数	2	7	1	2	5	6	2	4	6
スキャン範囲内臓器 臓器線量 (mGy)	脳、水晶体			甲状腺、肺など			肝臓、胃など		
	28-36	22-49 (1例のみ81mGy)	34-42	3-11	8-20	13-29	5-11	6-21	11-30
実効線量 (mSv)	2	1-5	1	2-6	7-8	8-11	4-8	5-14	9-18

放射線治療に資するがん制御遺伝子解析研究

ゲノム診断研究グループ

今井 高志、道川 祐市、石川 顕一、藤田 真由美、藤田 知子、岩川 真由美、藤田 英俊

放射線治療は、外科手術に伴う痛みや化学療法に見られる吐き気・気力低下などの症状もなく、臓器や機能の温存性に優れ、高いクオリティオブライフが期待できることから、その適用範囲が拡大しています。しかしながら、がんや患者それぞれには個性があり、放射線に抵抗性を示すがんや、強い副作用を示す患者も希に見ることがあります。そこで本研究では、放射線治療対象者のがん組織や血液を調べ、治療効果や転移などのリスクを予測するのに有効な遺伝子や、体質として (遺伝的に) 放射線に感受性が高く副作用を発症する可能性が高い人を見分ける遺伝子マーカーを探すこと、そして、細胞や動物実験により放射線や薬剤に応答する遺伝子群を調べて、さらに効果的ながん治療法の提案に結びつけることを目的としました。

臨床試料は、重粒子医学センター病院、北海道大学病院、東北大学病院、筑波大学病院、名古屋市立大学病院、九州大学病院との共同研究により収集・解析しました。

1. 子宮頸がん症例の解析

子宮頸がんは女性では2番目に多いがんです。まず診療情報の統計学的解析から遺伝子解析が可能な症例を選択し、放射線治療前と治療中の腫瘍の遺伝子発現を比較しました。その結果腫瘍細胞そのものにおけるFGF2発現量の変化が予後マーカーとして有効であることが解りました。また、個々の腫瘍の遺伝子発現パターンの解析から、シスプラチンを併用した場合には、細胞外マトリックスシグナルや細胞死に関わるパスウ

エイの遺伝子群の応答が、放射線単独群よりも均一に起こっていることが解りました。このことは、放射線治療に加えてシスプラチンの併用が必要な患者さんを治療初期の遺伝子発現によって選択できる可能性を示しています。

子宮頸がんの放射線治療後に、希に腸管の副作用が見られることがあります。これらの患者さんの中には、元々遺伝的に放射線に反応しやすい体質であった人達が含まれている可能性があります。私達はこれまでに細胞周期制御やゲノム安定性に関わる遺伝子群の SNP (一塩基多型) が早期副作用リスクと関連していることを報告していましたので、これらの機能分類に含まれる遺伝子群の関連を調べました。その結果腸管の反応があった患者さんの中には、2つの遺伝子領域 (NPAT, ATM, AURKA) の特定のハプロタイプ (SNP の組合せ) を持つ患者さんが多いことを見つけました。

2. 前立腺がん症例の解析

前立腺がんの重粒子線治療症例においても、大変頻度は低いですが、治療後3ヶ月以上経った後に排尿に関する副作用が見られることがあります。これらの症例に特徴的な遺伝的背景を調べるために、118 遺伝子上の 450 個の SNP を用いて調べたところ、排尿障害があった患者さんには 14 種類のリスク SNPs を持っている人が多いことがわかりました。さらにこれらの SNP の組合せと排尿障害のリスクとの関連を解析するためにコンピューターソフトの解析アルゴリズムを工夫し、このうち5種類の SNPs を組み合わせることによって排尿障害発症リスクが予測可能であることを示しました。

放射線治療効果の向上に関する生物学的研究

粒子線生物研究グループ

岡安 隆一、古澤 佳也、藤森 亮、安西 和紀、鈴木 雅雄、鶴澤 玲子、松本 孔貴、平山 亮一、鶴岡 千鶴、上野 恵美、松本 謙一郎、中西 郁夫、関根 絵美子、その他のグループメンバー

1. グループ概要

当グループでは良い臨床成果を上げている重粒子線がん治療の生物学的基礎研究を行い、これからは安心して治療を続けられるようにその生物学的裏打ちを行うと共に、これからの重粒子線治療の改良、さらにはそのような研究より、一般に行われている放射線治療の

3. マウス腫瘍・転移モデルを用いた炭素線

免疫併用療法の解析

マウスの下肢に腫瘍を作らせると肺に転移するものがあります (NRS1 腫瘍)。この腫瘍に対して、重粒子線を照射し、局所放射線治療が転移に及ぼす効果について解析しました。その結果、下肢の腫瘍が治らない低い線量でも転移数は減少しました。腫瘍と転移巣の遺伝子発現を調べたところ、転移巣に特異的な遺伝子発現パターンがあることが解りました。

また炭素線照射は X 線照射と比較すると、免疫系反応を活性化する遺伝子群の発現が特徴的でした。そこで、炭素線治療に加え免疫療法併用が更なる効果を示すのではないかと仮定しました。マウス下肢に移植した腫瘍細胞に対して炭素線照射を行い、さらに α -GalCer を用いて活性化した樹状細胞を局注する免疫療法を併用したところ、遠隔転移である肺転移数は大きく減少しました。したがって炭素線治療と免疫療法の併用は転移抑制に有効であると考えられたので、さらに詳細な治療条件の検討を行っています。

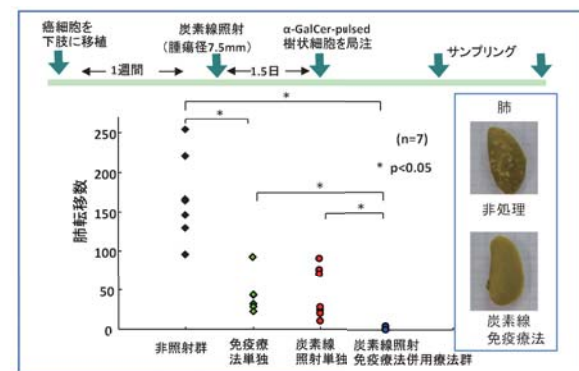


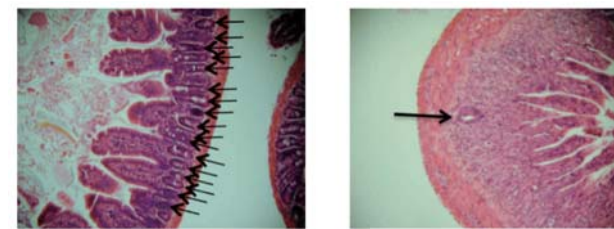
図1:炭素線/免疫併用療法の効果
マウス扁平上皮がん (NR-S1) の転移モデルにおいて、炭素線照射免疫療法併用療法により、肺転移が抑制された。(JROBP 78:1524-1531, 2010より改変)

2. 動物実験による施設間での生物効果の比較

マウスを一回、あるいは治療で行われているように

改良にも貢献すべく活動してきました。ここでは過去5年間の多くの研究の中から幾つかのハイライトを記述し、粒子線生物研究グループの成果の紹介とします。

分割照射し、その表現形を見る方法に伝統的な方法で、腸管のクリプトアッセイというのがあります。これは放射線照射後にその腸の組織がどう変化するかを定量的に観察したもので、放射線の効果を組織レベルで観測でき大変有用です。当グループでは4カ月齢ぐらいの雌のマウスを用い1回、あるいは24時間ごとに炭素線を3回照射して、照射3.5日後に腸管を取り出し組織切片を作って染色し、顕微鏡下でクリプトの数を数えました。そのクリプトの写真が図1に出ています。これらの結果をドイツの重イオン研究所 (GSI) で同様に行った実験結果と比較しました。その結果生物学的効果比 (RBE と呼ばれている) にはほとんど差がないことが判明しました。このような実験は、これから建設される予定の他の粒子線照射装置の生物学的検証に重要であろうと考えられます。



非照射: 腸管内側にクリプトが整然と並んでいる
照射後: クリプトが殆ど観測できない
図1:クリプトアッセイで組織染色後に観察した例。照射前、照射後ではっきりと違いが判る。

3. 重粒子線照射による低酸素がんの制御

がんの治療では、多くの場合がん組織に低酸素の箇所ができて、その部分の制御が困難になっています。放射線治療においても低酸素状態のがん細胞は抵抗性になり、普通の放射線治療では有酸素の状態と比べて、3倍ほど抵抗性 (これを酸素増感比: OER と呼ぶ) になることが知られています。炭素線を使う場合はではこの低酸素によってできる抵抗性の度合いを、少なくともできることがわかっています。図2は、マウスの足に移植したがん細胞を用い、その足を束縛することにより人工的に低酸素状態を作り出して炭素線を照射した場合 (赤線) と、そうでない場合を (青線) 比較して、その後の細胞の生存率を比較したものです。この実験

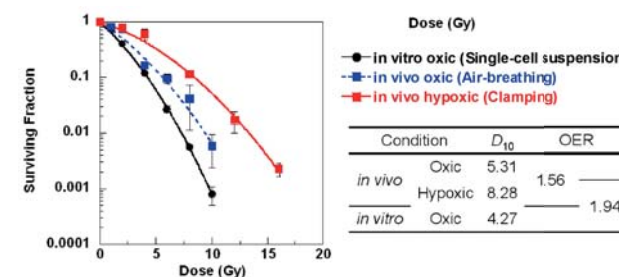


図2:マウスの足に扁平上皮がんを移植し、その足を束縛した状態 (赤色)、そうでない状態 (青色) で炭素線照射を行い、最終的に照射されたがん細胞の生存率実験を行い、その数値により酸素効果比 (OER) を比較した。図中には参考までに、in vitro (細胞のみをもちいて実験したもの (黒色)) との比較も記述してある。

例での酸素による増感比 OER は 1.56 でこの値は X 線やガンマ線のと比べて、かなり低くなっていることがわかります。このことからして、炭素線治療ではがん細胞の低酸素状態にも、よりよく対応できることがわかり、重粒子線治療が他の放射線治療と比べ、より効果的であることを示しています。

4. 重粒子線によるがん転移抑制効果

炭素線治療では一般の放射線治療と比べその生物効果は高いのですが、悪性黒色腫や骨肉腫のように優れた局所制御は得られながら遠隔転移により生存率が低くなる場合があります。ここでは自然肺転移実験モデルとって、マウスの下肢に移植した悪性黒色腫に炭素線と γ 線を局所照射し、その後の転移評価の基準として肺への転移数を計数する方法を用いました。図3に示されているように、高 LET の炭素線では線量依存性的にかなりの転移抑制効果が観測されます。また、他の細胞動物実験の解析からも、炭素線がより有意に肺転移を抑制する事が明らかとなりました。これらにより、炭素線の抗転移効果は、腫瘍内細胞を死滅することだけに依存せず、生き残った細胞の転移能に対する抑制効果にも起因する可能性が示されました。

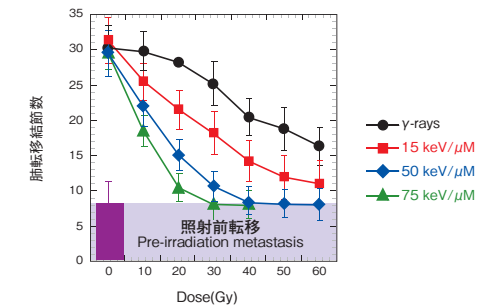


図3:マウスの足に移植した悪性黒色腫の細胞にさまざまな放射線を照射し、その後肺転移した結節数をカウントしたデータ。炭素線による転移抑制効果が LET 依存的に高くなっているのがわかる。

5. 放射線防護剤の研究

放射線照射の際、一つのポイントはがん細胞の周りの正常細胞がいかに防護されるかで、その生物効果が異なります。そのような意味でがん細胞ではなく、正常組織をどのようにして防護していくかが重要な問題となります。我々は主に動物を用いて炭素線照射の後に加えても防護効果を示す化合物等を明らかにしてきました。図4には放射線を照射する前に腹腔内に投与することにより、かなり高い防護効果を示したシステアミンまたは WR-27211 と呼ばれる薬品が明らかになりました。さらに亜鉛酵母 (Zn-Yeast) や Y-TDMG (下図) と呼ばれる物質は照射直後に投与してもその効果が表れることが判りました¹⁾ (図4)。

このグラフはマウスを全身照射し、そのあといつまで生存しているかをプロットしたもので、防護剤がはいっているマウスは、炭素線を照射したものに比べ、(15日で全滅)かなり生存期間が増えることが示唆されており、30日間は致死に至らないことが判ります。このような防護剤は将来の重粒子線治療への一つの提案の基礎を作るものと思われまます。さらにこれらの防護作用の分子レベルでのメカニズムの研究も行っており、ラジカルの除去等有用な結果も得られています。

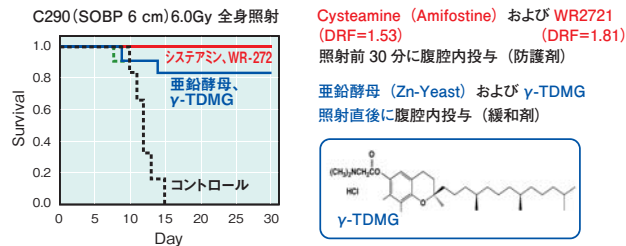


図4:炭素線全身照射後の放射線防護剤、緩和剤によるマウスの生存率曲線をプロットしたもので、その種類によりかなりの放射線防護作用が観察されています。

6. 放射線増感剤の研究

重粒子線はそれ自体で大きな生物効果を示すため、他の治療法との併用は比較的少ないのですが、将来へのこと、また一般の放射線治療のことも考え、当グループではさまざまな放射線増感剤の研究も行ってきました。ここではその一例を示します。スルフォラファン (sulforaphane) はブロッコリ、特にブロッコリの芽からの抽出物で、アメリカの研究者により抗腫瘍作用を有することで有名になった物質です。我々はこの物質がその量により DNA の二重鎖切断 (DSB) を起こすこと²⁾、さらに放射線と併用すると、細胞においても、また動物レベルでもその効果を強めることを発見しました³⁾。さらにこの増感効果の原因として、スルフォラファンが放射線で作られた DNA 二重鎖切断の修復を抑制することが提案されています。図5にはスルフォラファンが細胞においても (in vitro) また動物においても (in vivo) においても放射線の効果を増強することの実験結果で、二重鎖切断修復の阻害の模

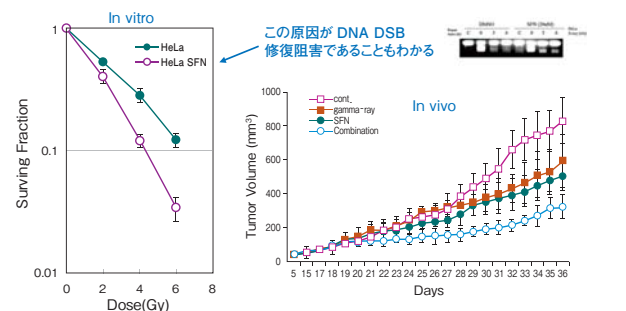


図5:細胞レベル(左:in vitro)、動物レベル(右:in vivo)でのX線、ガンマ線とスルフォラファン併用による放射線効果増強のデータ。DSB修復阻害の実験データが右上に添付される。

様も(右上)説明されています。この物質は重粒子線との併用ではさほど重粒子線単独以上の効果を示すことがないことも、予備実験では示されており、重粒子線の特殊性もこのような実験よりうかがわれます。

7. 放射線による間接 (バイスタンダー)効果の研究

バイスタンダー効果とは、放射線が直接当たらない部分の効果が他の部分に波及し生物効果が表れる現象です。多くのがん細胞ではがん抑制遺伝子で有名な p53 蛋白が変異して、その役割を果たさない傾向があります。図6は p53 が正常な細胞と、変異した細胞を用いその一部(半分)または全体を炭素線照射した場合に起きるバイスタンダー効果について解析したものです。もしバイスタンダー効果がなければ、半分照射された細胞は残りの半分と混ぜられた際に、全部照射された細胞と比べ、高い生存率が観測されるはずで(図右の例)。ところが同様な実験を p53 が正常な細胞で行うと全部照射された細胞と、半分照射された細胞では生存率がほぼ等しくなるのです(図左の例)。これは p53 が正常な場合、照射された細胞から照射されない細胞にシグナルの移行が起こり、生存率の低下が起こっていると考えられます。このことは p53 が正常ながん細胞では、放射線による細胞死が増強される可能性を示しています。

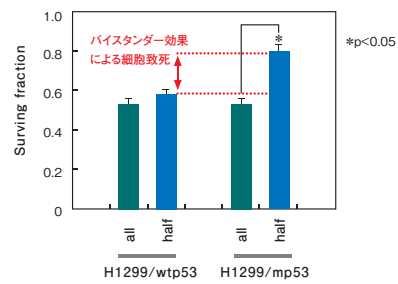


図6:H1299細胞において正常タイプp53(wtp53)と変異タイプp53(mp53)で、炭素線照射後の生存率を全細胞照射したものと、半分の細胞を照射した場合とで比較したデータ。

8. 参考文献

- 1) Anzai, K., Ikota, N., Ueno, M., Nyuui, M., Kagiya, T. "Heat-treated mineral-yeast as a potent post-irradiation radioprotector", J. Radiat. Res., 49, 4, 425-430, 2008.07
- 2) Sekine-Suzuki, E., Yu, D., Kubota, N., Okayasu, R., Anzai, K. "Sulforaphane induces DNA double strand breaks predominantly repaired by homologous recombination pathway in human cancer cells", Biochem. Biophys. Res. Commun. 377, 341-345, 2008.
- 3) Yu D., Sekine-Suzuki E., Xue L., Fujimori A., Kubota N., Okayasu, R. "Chemopreventive agent sulforaphane enhances radiosensitivity in human tumor cells", Int. J. Cancer 125, 1205-1211, 2009.

網羅的遺伝子解析法の診断・治療への応用に関する研究

- 単一細胞内遺伝子発現プロファイル解析システム -

先端遺伝子発現研究グループ
安倍 真澄

1. ヒトサンプル解析システムの開発

ヒトサンプル解析の難しさのひとつは、遺伝子多型等に由来する個人差の問題です。膨大なバックグラウンドシグナルの中から、意味のあるシグナルを効率よく検出することはきわめて困難です。この問題を解決するためには、1) 正確な内部コントロール。2) 小さな「差」を捉える能力(「感度」及び「再現性」)3) 大量検体の同時処理能力が必須であり、4) 少量サンプルによる解析が可能なのも求められます。マイクロアレイ法など従来法は、これらすべてにおいてヒトサンプル解析を行うには限界があります。私たちはこれまでマイクロアレイ法とは原理の異なる遺伝子発現プロファイル解析技術、HiCEP (High Coverage gene Expression Profiling) 法を開発してきました。本法は正確な内部標準を膨大な数有し、1コピー/細胞の感度、さらに極めて高い再現性を有しています。このように解析の基本性能は有する HiCEP 法ですが、実際のヒトサンプルの解析を行う際にはいくつかの課題が残されていました。そのため今中期計画では、これらの課題をアイデア・願望のレベルから実用可能なレベルに引き上げることを目標としました。

まず、解析に必要な細胞数を開発当初の1千万個から、20個にまで、約50万分の1に下げることになりました。この成果により医学において採取される細胞数としては、ほとんどの状況に対応可能となりました。一方、単一細胞の解析においても約5千転写物/細胞の解析が可能になりました。次に、大量処理については96ウェルプレート対応の自動解析装置を作成し、受注販売(アステック社)にこぎつけました。この解析装置の開発によって、従来、10解析を行うために約2週を要し、連続的にその複雑な解析工程を繰り返すことが困難な状況を、96サンプルを3日間で、年間約1万サンプルの解析が可能になりました。文字通りヒト分子疫学に対応できるような性能を得ることが出来ました(図1)。

2. では、実際の血液の解析

このようにして開発してきた HiCEP 法による血液

解析技術(1ミリリットルで3回以上の解析が可能)を構築しました。また、この系を用いて、担がんマウスの血液を解析したところ血液、単核球成分で、そのがんの大きさや種類までも診断できる可能性を示すことが出来ました(図2)。

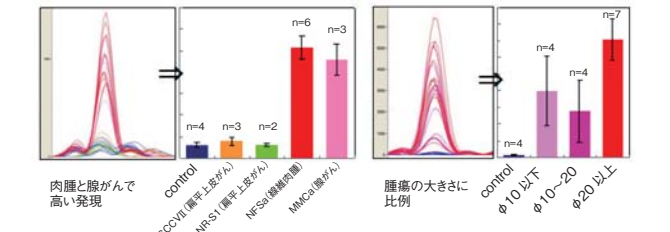


図2:担がん動物を用いた解析。腫瘍の種類に特異的なシグナルや、腫瘍の大きさを反映したシグナルが複数得られた。

3. 幹細胞、特にiPS細胞について

幹細胞は放射線感受性のキーとなる存在であり、ヒト個体などへの放射線影響機構を理解するうえで極めて重要です。また、放射線障害治療においても幹細胞を用いた再生医療は将来の重要なテーマのひとつです。今中期計画で、私たちは多能性幹細胞のひとつである iPS 細胞について上述した目的に資するための研究を行いました。まず、安全な iPS 細胞を効率的に作成するためにはその生成機構の理解が必須です。今回我々は世界で初めて、体細胞が幹細胞へ転換する瞬間を捉えることに成功しました。これまでまったく不明だった遺伝子導入後4日間の動態が明らかになりました(図3)。また初めて純系マウスを用いた iPS 細胞ライブラリー作成に成功し、これまで必要ではなかったと考えられていたがん遺伝子 cMyc が実はその分化能獲得に必須であること、また、少なくとも数百から千個程度の突然変異が iPS 細胞ゲノムに生じていることを明らかにしました。

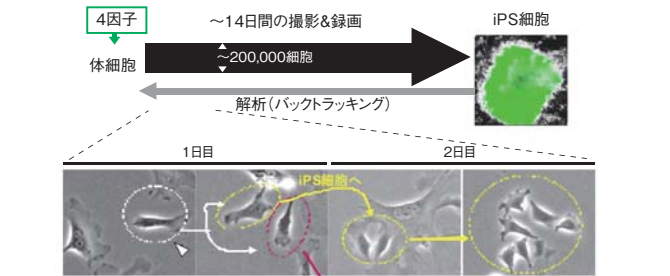
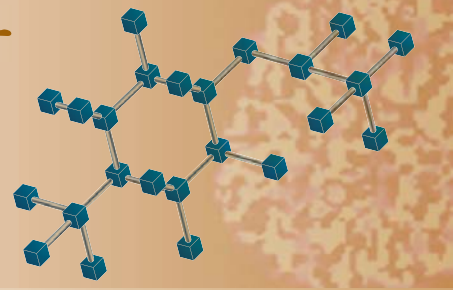


図3: Yamanaka 4因子導入後の2日間での変化。先祖体細胞が徐々に幹細胞へ「転換」していく様子。この「転換」は感染後2日以内に始まっていた。

特集/第2期中期計画成果

分子イメージング研究センター

Molecular Imaging Center



分子イメージング研究センター第2期中期計画5年間の成果と課題

分子イメージングは「生体内における分子レベルでの事象およびその異常としての疾患の非侵襲的画像化研究、ならびにその応用研究」と定義づけられます。分子イメージング研究センターは、放射線医学総合研究所において、組織上は第2期中期計画開始の約半年前に設立された新しいセンターです。しかしながら、放射線医学総合研究所は、分子イメージングの中心的テーマであるポジトロンCT関連研究において長年にわたり我が国の代表的研究機関として活動してきました。その萌芽は1976年の医療用サイクロトロン設置に始まり、現在も世界最高水準の設備と、細胞からヒト(患者)までを包括する総合的PET研究環境を有する施設となっています。

設立時の初代センター長は、現・放射線医学総合研究所理事長である米倉義晴でしたが、本中期の開始(2006年)にあたって米倉が理事長に就任することとなり、先端生体計測研究グループリーダーである菅野巖が第2代センター長となりました。以降4年間にわたって菅野センター長指導の下に4研究グループ+運営企画ユニットによる活動が進められましたが、次期中期への体制整備を前倒しして開始する必要から2010年に福井大学高エネルギー医学研究センター長であった藤林靖久がセンター長を引き継ぎ、現在に至っています。

本センターは、約20名の定年制職員、約50名の

任期制フルタイム職員、約50名の短時間職員からなり、所内にあって比較的若い年齢構成と大きな流動性を持っています。このことは、研究活動において高い活性と機動力を維持する上で大きな意味を持ちます。以下の各論でも述べるように、研究実績は多くの論文発表、プレス発表等の成果発信に現れており、また国内外機関・企業との共同研究数からも本センターが多く数の研究者に支持されていることはご理解いただけるものと考えています。しかしながら一方で、人材確保の不安定性、技術・研究手技継承の難しさ、研究者の精神的負担等、多くの問題も含んでいます。次期中期開始の時期にあたって、研究活動のみならず、人材育成、成果普及の面も考慮した体制・制度の評価・再構築が必要と考えられます。

分子イメージング研究は、医学、工学、化学、薬学等の様々な分野の研究者が協力し合わなければ成り立たない研究分野です。分子イメージング研究センターで行われている、これら多分野研究者の融合による活発な研究成果を以下にご紹介いたします。皆様のご批判、ご指導を仰ぎたいと存じます。

分子イメージング研究センター
センター長
藤林 靖久



がんの分子イメージング研究

分子病態イメージング研究グループ
佐賀 恒夫

1.はじめに

分子病態イメージング研究グループでは、がんの持

つ様々な特徴をイメージングで捉える手法の開発を行っています。本中期計画からスタートした若い研

究グループですが、これまで、1)新規標的探索、2)プローブ開発、3)疾患モデルでの評価、4)腫瘍PET臨床研究と多岐にわたる研究を行ってきました。本稿では、それぞれの研究分野における代表的な成果を簡単にご紹介します。

2.新規標的探索

新規標的探索に関する研究では、社会的に注目されていたアスベスト中皮腫を中心に研究を行ってきました。中皮腫の発がん機構の探索から、アスベストばく露により中皮細胞にフェリチン重鎖の発現が誘導され、アポトーシス抵抗性を獲得することを発見しました¹⁾。中皮腫細胞の増殖に関連する分子を探索するために、8000種以上のsiRNAライブラリーを利用した機能スクリーニングを行い、COPAをはじめとする多数の新規アポトーシス関連分子を発見し、COPAに対するsiRNAの腫瘍内投与により、腫瘍増殖抑制効果が得られることを報告しました²⁾。また、中皮腫細胞の微量元素解析を行い、いくつかの中皮腫細胞ではマンガンや銅の細胞内濃度が増加し、マンガン濃度の変化には、マンガン含有酵素であるMn-SODの発現が関与していることを発見しました³⁾。この結果に基づき、マンガンを造影剤として用いたマンガン増感MRIの有用性を検討し、Mn-SODを高発現する中皮腫移植腫瘍がマンガンの投与によって明瞭に造影されることを示しました。

3.プローブ開発

がん細胞は、正常細胞には見られない様々な分子を高発現していることが知られており、このような分子を標的とした治療薬(分子標的医薬)が注目されていま

すが、これらの高価な薬剤を有効に利用するには、事前に患者さんのがんが標的となる分子を発現しているかどうかを知ることが重要です。そこで、分子標的に特異的に結合するペプチドや抗体を放射性標識して、核医学(SPECT・PET)の手法を用いて高感度に定量評価することを目的として、研究を進めてきました。本中期計画においては、表1に示すような多様な標的を検出する様々なペプチド・抗体プローブの開発を行い、腫瘍モデルを用いて、中皮腫に発現するERC/mesothelin⁴⁾、消化管間質腫瘍・小細胞肺がんが発現するc-kit⁵⁾やがん細胞や新生血管が発現する $\alpha_v\beta_3$ インテグリンのSPECT/PETイメージングに成功しました(図1)。また、ペプチドや抗体のような高分子量のプローブは、腫瘍への集積量、滞留性に優れることから、これらのプローブを診断用の放射性核種でなく、 β 線や α 線といった細胞傷害性の放射性核種で標識することにより、がんを内部から放射線で殺すこと(内照射療法)への応用も期待されており、併せて内照射療法の検討も行っています。

4.疾患モデルでの評価

臨床に即した疾患モデルは、新規に開発されたプローブの評価や、イメージングによる病態評価に向けた研究に欠かせません。私たちは、これまで、齧歯類を用いて、同所移植を含む様々ながん移植モデル、骨・脳転移モデル、臓器移植モデルなど多様な疾患モデルを樹立し、研究に応用してきました^{6,7)}。例えば、中皮腫には上皮型と肉腫型の2種類の組織型がありますが、それぞれの胸膜播種モデルを作成し、様々なPETプローブの集積性を比較し、組織型によってイメージングに適したプローブが異なることを示しました。ま

表1:分子病態グループでの抗体・ペプチドプローブ開発

標的	対象がん種	プローブ	共同研究先
ERC/mesothelin	中皮腫・卵巣がん	¹¹¹ In-IgG, ⁶⁴ Cu-Fab	順天堂大
c-kit	消化管間質腫瘍	¹¹¹ In-IgG, ⁶⁴ Cu-Fab	抗体メーカー
	小細胞肺がん	⁹⁰ Y-IgG	
EGFR	肝細胞がん等	¹¹¹ In-IgG	藤田保健衛生大
		¹¹¹ In-scFv-CL	
HER2	肺がん等	¹¹¹ In-ドメイン抗体	東京大
necrosis		¹¹¹ In-IgG	東京大
activated EGFR	上皮性悪性腫瘍	¹²⁵ I-TSF	千葉大
adhesion molecule	上皮性悪性腫瘍	¹²⁵ I-linear RGD	福井大
$\alpha_v\beta_3$ integrin	がん・新生血管	⁶⁴ Cu-RAFT(cRGD) ₄	フーリエ大

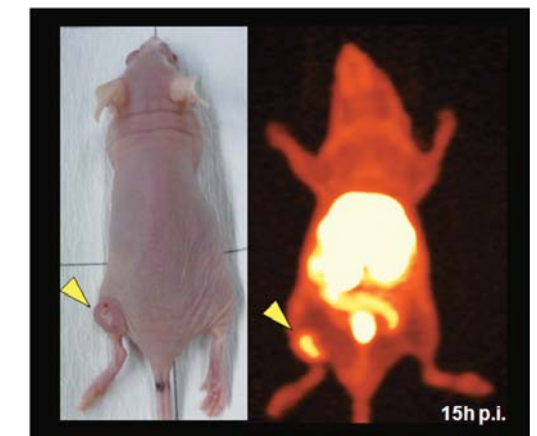


図1:⁶⁴Cu-Fabによる中皮腫移植腫瘍のPETイメージング
図の説明:中皮腫マーカーのERC/mesothelinに対する抗体のFab分画をポジトロン核種の⁶⁴Cuで標識して、中皮腫移植マウスに静脈内投与。投与15時間後にPET撮像を行った。移植腫瘍(黄色矢頭)が明瞭に描出されている。腎臓、肝臓の集積が強い。

た、メダカを用いて、光イメージングにより単一細胞レベルの評価が可能なモデルも確立しました⁸⁾。さらに、細胞動態の追跡や遺伝子発現の評価に応用可能なレポーターイメージングの手法を確立し、治療遺伝子発現イメージングや転移過程の可視化等への応用の可能性を示しました⁹⁾。

5. 腫瘍PET臨床研究

腫瘍PET臨床研究は、細胞増殖イメージングと低酸素イメージングの研究を中心に行ってきました。細胞増殖はがんの悪性度の指標とされ、治療効果や予後のマーカーとして重要です。現在、核酸代謝マーカーである¹⁸F標識フルオロチミジンを用いたPET (FLT-PET) が細胞増殖イメージングに広く用いられています。私たちも、重粒子線治療を受ける肺がんや頭頸部悪性黒色腫の患者さんを対象にFLT-PETの臨床研究を行ってきました。肺がん患者さんでの検討では、重粒子線治療前のFLTの腫瘍集積性が重要な予後因子であること、治療効果判定においては、治療後に放射性肺臓炎を生じた症例においては、肺臓炎へのFLTの集積が治療後の腫瘍集積を修飾してしまうこと、腫瘍のみならず照射領域の骨髄活性の評価も同時に行えること、などを明らかにしました(図2)¹⁰⁾。腫瘍組織内に存在する低酸素領域は治療抵抗性の原因と考えられ、腫瘍内の低酸素状態を把握することは、適切な治療法の選択や治療計画の策定のために重要と考えられます。私たちは、重粒子線医学センター病院と共同で低酸素プローブ⁶²Cu-ATSMの臨床研究を、所外の施設と共同でもう一つの低酸素プローブである¹⁸F-FAZAの臨床研究を行っています。今後さらに症例を蓄積し、低酸素プローブの集積性と重粒子線や放射線治療の効果とを比較検討することにより、低酸素腫瘍に対する治療効果の向上に資する重要な知見が得

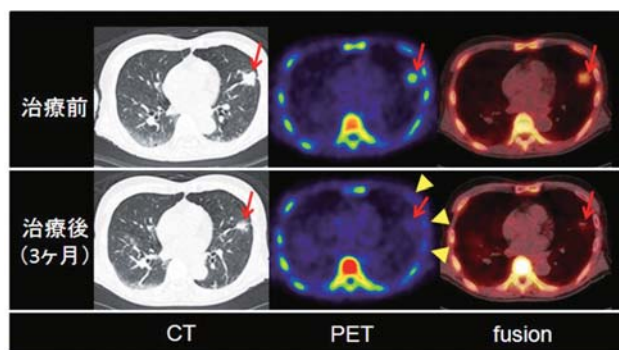


図2: 肺がん重粒子線治療前後のFLT-PET
 図の説明: 治療前のFLT-PETにて、左肺の原発巣(肺腺がん)に一致してFLTの高集積を認める(上段、赤色矢印)。重粒子線治療3ヶ月後のFLT-PETでは、腫瘍サイズは縮小し、FLT集積も著明に低下している(下段、赤色矢印)。また、照射領域の左肋骨骨髄への集積も著明に低下している(下段、黄色矢印)。

られると期待しています。これと並行して、低酸素を中心とする、がんの難治性の病態解明に向けた、基礎～前臨床研究も行っています。

6. 参考文献

- 1) Aung, W, Hasegawa, S, Furukawa T, Saga T., "Potential role of ferritin heavy chain in oxidative stress and apoptosis in human mesothelial and mesothelioma cells: implications for asbestos-induced oncogenesis", *Carcinogenesis*, 28, 2047-52, 2007.
- 2) Sudo, H, Tsuji, AB, Sugyo, A, Kohda, M, Sogawa, C, Yoshida, C, Harada, YN, Hino, O, Saga, T., "Knockdown of COPA, identified by loss-of-function screen, induces apoptosis and suppresses tumor growth in mesothelioma mouse model", *Genomics*, 95, 210-6, 2010.
- 3) Hasegawa, S, Koshikawa, M, Takahashi, I, Hachiya, M, Furukawa, T, Akashi, M, Yoshida, S, Saga, T., "Alterations in manganese, copper, and zinc contents, and intracellular status of the metal-containing superoxide dismutase in human mesothelioma cells", *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 22, 248-55, 2008.
- 4) Yoshida, C, Sogawa, C, Tsuji, AB, Sudo, H, Sugyo, A, Uehara, T, Hino, O, Yoshii, Y, Fujibayashi, Y, Fukumura, T, Koizumi, M, Arano, Y, Saga, T., "Development of positron emission tomography imaging by ⁶⁴Cu-labeled Fab for detecting ERC/mesothelin in a mesothelioma mouse model", *Nucl. Med. Commun.*, 31, 380-8, 2010.
- 5) Sogawa, C, Tsuji, AB, Sudo, H, Sugyo, A, Yoshida, C, Odaka, K, Uehara, T, Arano, Y, Koizumi, M, Saga, T., "C-kit-targeted imaging of gastrointestinal stromal tumor using radiolabeled anti-c-kit monoclonal antibody in a mouse tumor model", *Nucl. Med. Biol.*, 37, 179-87, 2010.
- 6) Tsuji, AB, Sogawa, C, Sugyo, A, Sudo, H, Toyohara, J, Koizumi, M, Abe, M, Hino, O, Harada, Y, Furukawa, T, Suzuki, K, Saga, T., "Comparison of conventional and novel PET tracers for imaging mesothelioma in nude mice with subcutaneous and intrapleural xenografts", *Nucl. Med. Biol.*, 36, 379-88, 2009.
- 7) Tsuji, AB, Morita, M, Li, XK, Sogawa, C, Sudo, H, Sugyo, A, Fujino, M, Sugioka, A, Koizumi, M, Saga, T., "¹⁸F-FDG PET for semiquantitative evaluation of acute allograft rejection and immunosuppressive therapy efficacy in rat models of liver transplantation", *J. Nucl. Med.*, 50, 827-30, 2009.
- 8) Hasegawa, S, Maruyama, K, Takenaka, H, Furukawa, T, Saga, T., "A medaka model of cancer allowing direct observation of transplanted tumor cells in vivo at a cellular-level resolution", *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 106, 13832-7, 2009.
- 9) Aung, W, Hasegawa, S, Koshikawa-Yano, M, Obata, T, Ikehira, H, Furukawa, T, Aoki, I, Saga, T., "Visualization of in vivo electroporation-mediated transgene expression in experimental tumors by optical and magnetic resonance

imaging", *Gene Ther.*, 16, 830-9, 2009.

10) Koizumi, M, Saga, T, Inubushi, M, Fukumura, T, Yoshikawa, K, Yamamoto, N, Nakajima, M, Sugane, T, Baba, M., "Uptake

decrease of proliferative PET tracer 18FLT in bone marrow after carbon ion therapy in lung cancer", *Mol. Imaging Biol.*, 2010 Jun 23. [Epub ahead of print]

精神・神経疾患の分子イメージング

分子神経イメージング研究グループ
 須原 哲也

1. はじめに

分子神経イメージング研究グループは脳の機能障害として発症する精神・神経疾患の脳内でどのような変化が起こっているのかをイメージングの手法で検索し、診断マーカーや治療の客観的な評価指標を開発評価することを目指しています。イメージングは遺伝子解析と並んで精神・神経疾患の主要な方法論となっており、ここでは認知症、精神機能および精神疾患、治療薬の評価の領域で中期計画の代表的な成果を紹介します。

2. 認知症の分子イメージング

認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病は脳内に蓄積する異常たんぱくによって診断されますが、異常たんぱくの蓄積を生前に定量できるのはPETによる中核病理である老人斑の構成要素であるアミロイドβペプチド(Aβ)のイメージングです。我々は新規アミロイドトレーサー [¹⁸F]FACT、 [¹¹C]AZD2184の臨床評価を行い、またこのAβを発現させた遺伝子改変モデルマウスにおけるPETイメージングを世界に先駆けて実現し、さらにプローブの結合部位がAβの亜型であるAβN3pEを主成分とすることを発見しました(図1)¹⁾。またアルツハイマー病の病因との関係で注目される脳内炎症を司る活性化グリアのマーカーで

ある、末梢性ベンゾジアゼピン受容体(PBR)のトレーサーとして [¹¹C]DAA 1106、 [¹⁸F]FEDAA 1106 および [¹¹C]AC-5216 を評価し、脳内のほぼ全域でミクログリアの活性化がみられることを見いだしました²⁾。さらに認知症モデルマウスでグリア細胞の活性化がタウ蛋白病理と神経変性を加速することや、グリア細胞制御により治療効果もたらされることを証明しました³⁾。またミクログリアとアストロサイトのどちらに発現するかがグリア細胞の神経保護作用や神経毒性を反映することも明らかにしました⁴⁾。アルツハイマー病の中核病理の一つでもあるタウ蛋白のPETイメージングに関しては、放医研で開発した新規プローブのモデル動物での評価を行い生体でのタウ蛋白のイメージングができることを確認しました。

3. 精神機能および精神疾患の分子イメージング

脳内の神経伝達を司っているモノアミン作動性神経系の測定を行うためには神経伝達物質の受け手の受容体や再取り込み部位に特異的に結合するトレーサーが必要となります。我々は脳内ドーパミン生成能測定用PETトレーサー [¹¹C]DOPA、ノルエピネフリントランスporter測定用PETトレーサー [¹⁸F]FMeNER-D2 およびドーパミンD2受容体アゴニストリガンド [¹¹C]MNPA、ドーパミントランスporter測定用

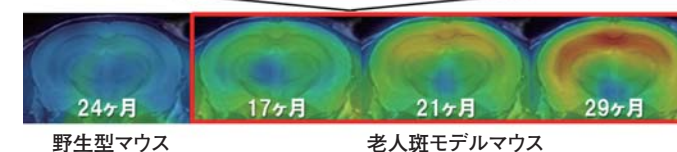


図1: アルツハイマー病モデルマウスにおける加齢に伴い蓄積していくアミロイドβペプチドのイメージング

PET トレーサー [¹⁸F]FE-PE2I の正常人における動態測定および定量法の開発を行い臨床研究における有効性の確認を行いました。さらにドーパミン神経伝達が神経終末に存在する代謝型グルタミン酸受容体 (mGlu5R) によって制御されていることも動物によるイメージングで明らかにしました⁵⁾。精神・神経疾患の解析では、統合失調症の脳内ドーパミン神経後シナプスの受容体結合能の低下と前シナプスにおけるトランスporter 結合能の上昇⁶⁾ および生成能の上昇を見だし、また中枢性ベンゾジアゼピン受容体結合能と陰性症状との間の相関も見出しました。さらに脳内ミクログリアの活性化の程度が統合失調症の重症度と相関することも見だしました⁷⁾。このことは統合失調症の病因仮説の一つに胎児期の母体感染があげられていることから、脳内免疫と精神機能を考える上で興味深い結果で、我々はこの仮説を胎児期の母胎感染をラットでモデル化し、海馬 CA1 領域におけるシナプス機能の低下も明らかにしました⁸⁾。パーキンソン病やその類縁疾患においてもアルツハイマー病同様に、大脳皮質のアセチルコリンエステラーゼ活性が低下しており⁹⁾、その低下の程度が認知機能障害と関連することを明らかにしました¹⁰⁾。たばこ依存では、ニコチン負荷により脳の快感を感じる腹側線条体領域で非喫煙者に比較して喫煙者ではドーパミン放出が有意に増加し¹¹⁾、ドーパミン D1 受容体密度が低下していることを明らかにしました¹²⁾。一方健常者の脳機能解析からは記憶を司る海馬におけるドーパミン D2 受容体の認知機能との関わり、また認知機能とドーパミン D1 受容体密度との逆 U 字関係や、リスク下の意思決定と

ドーパミン D1 受容体との関係、扁桃体における恐怖反応の程度とドーパミン D1 受容体との関係も明らかにしました(図2)¹³⁾。扁桃体の神経伝達に関してはストレス負荷動物を使って、カンナビノイドという物質がストレスを抑制することも見だしました¹⁴⁾。近年人の社会行動にも脳内の特定の領域が関わっていることが明らかにされつつありますが、我々は嫉妬などの社会機能を司る脳領域に関して、ねたみが強い人ほど脳内の前部帯状回の活動が活発となり、ねたみの対象に不幸が訪れると快感を感じる腹側線条体の活動が高くなることを明らかにしました¹⁵⁾。

4. 分子イメージングを用いた治療薬の評価

脳で働く薬の多くは脳内に特異的に結合する作用部位を持っています。その作用部位にどれだけ薬が結合しているかはその部位をイメージングして占有率という指標で評価することができます。我々は新規抗精神病薬であるパリペリドン投与時におけるドーパミン D2 受容体占有率の測定を臨床治験として行い、至適投与量を決定しました。また抗精神病薬の副作用の一つである高プロラクチン血症と下垂体におけるドーパミン D2 受容体占有率との間には正の相関があることを明らかにし、下垂体の占有率と脳内の占有率の差から抗精神病薬の血液脳関門透過性の指標を開発しました¹⁶⁾。一方抗精神病薬投与によるシナプス前機能のドーパミン生成能の変化に関しては、抗精神病薬リスペリドンの投与によりベースラインで生成能が高いと生成能は低下するのに対し、ベースラインの生成能が低いと上昇するなど、脳内ドーパミン生成

能は抗精神病薬の投与により安定化することを明らかにしました¹⁷⁾。抗うつ薬については複数の抗うつ薬投与時におけるセロトニントランスporter 占有率を測定し、至適投与量を推定する試みを行うと共に、^{[18F]FMeNER-D2}を用いて三環系抗うつ薬ノルトリプチリンによるノルエピネフリントランスporter 占有率を測定しノルエピネフリントランスporter 占有率の関係を人で初めて明らかにしました。

5. 参考文献

- 1) Maeda J, Ji B, Irie T, Tomiyama T, Maruyama M, Okauchi T, Staufienbiel M, Iwata N, Ono M, Saido TC, Suzuki K, Mori H, Higuchi M, Suhara T, "Longitudinal, quantitative assessment of amyloid, neuroinflammation, and anti-amyloid treatment in a living mouse model of Alzheimer's disease enabled by positron emission tomography", J Neurosci, 27, 10957-10968, 2007.
- 2) Yasuno F, Ota M, Kosaka J, Ito H, Higuchi M, Doronbekov TK, Nozaki S, Fujimura Y, Koeda M, Asada T, Suhara T, "Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in Alzheimer's disease measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106", Biol Psychiatry, 64, 835-841, 2008.
- 3) Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, Huang SM, Iwata N, Saido TC, Maeda J, Suhara T, Trojanowski JQ, Lee VM, "Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model", Neuron, 53, 337-351, 2007.
- 4) Ji B, Maeda J, Sawada M, Ono M, Okauchi T, Inaji M, Zhang MR, Suzuki K, Ando K, Staufienbiel M, Trojanowski JQ, Lee VM, Higuchi M, Suhara T, "Imaging of peripheral benzodiazepine receptor expression as biomarkers of detrimental versus beneficial glial responses in mouse models of Alzheimer's and other CNS pathologies", J Neurosci, 28, 12255-12267, 2008.
- 5) Tokunaga M, Seneca N, Shin RM, Maeda J, Obayashi S, Okauchi T, Nagai Y, Zhang MR, Nakao R, Ito H, Innis RB, Halldin C, Suzuki K, Higuchi M, Suhara T, "Neuroimaging and physiological evidence for involvement of glutamatergic transmission in regulation of the striatal dopaminergic system", J Neurosci, 29, 1887-1896, 2009.
- 6) Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Yasuno F, Kato M, Okubo Y, Suhara T, "Increase in thalamic binding of [¹¹C]PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter", J Psychiatr Res, 43, 1219-1223, 2009.
- 7) Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y, Suhara T, "Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [¹¹C]DAA1106", Int J Neuropsychopharmacol, 13, 943-950, 2010.
- 8) Oh-Nishi A, Obayashi S, Sugihara I, Minamimoto T, Suhara T, "Maternal immune activation by polyriboinosinic-polyribocytidilic acid injection produces synaptic dysfunction but not neuronal loss in the hippocampus of juvenile rat offspring", Brain Res, 1363, 170-179, 2010.
- 9) Hirano S, Shinotoh H, Shimada H, Aotsuka A, Tanaka N, Ota T, Sato K, Ito H, Kuwabara S, Fukushi K, Irie T, Suhara T, "Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia", Brain, 133, 2058-2068, 2010.
- 10) Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Aotsuka A, Sato K, Tanaka N, Ota T, Asahina M, Fukushi K, Kuwabara S, Hattori T, Suhara T, Irie T, "Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET", Neurology, 73, 273-278, 2009.
- 11) Takahashi H, Fujimura Y, Hayashi M, Takano H, Kato M, Okubo Y, Kanno I, Ito H, Suhara T, "Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study", Int J Neuropsychopharmacol, 11, 413-417, 2008.
- 12) Yasuno F, Ota M, Ando K, Ando T, Maeda J, Ichimiya T, Takano A, Doronbekov TK, Fujimura Y, Nozaki S, Suhara T, "Role of ventral striatal dopamine D1 receptor in cigarette craving", Biol Psychiatry, 61, 1252-1259, 2007.
- 13) Takahashi H, Takano H, Kodaka F, Arakawa R, Yamada M, Otsuka T, Hirano Y, Kikyo H, Okubo Y, Kato M, Obata T, Ito H, Suhara T, "Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human", J Neurosci, 30, 3043-3047, 2010.
- 14) Shin RM, Tully K, Li Y, Cho JH, Higuchi M, Suhara T, Bolshakov VY, "Hierarchical order of coexisting pre- and postsynaptic forms of long-term potentiation at synapses in amygdala", Proc Natl Acad Sci USA, 107, 19073-19078, 2010.
- 15) Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y, "When your gain is my pain and your pain is my gain: neural correlates of envy and schadenfreude", Science, 323, 937-939, 2009.
- 16) Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, Maeda J, Okubo Y, Suhara T, "Positron emission tomography measurement of dopamine D₂ receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia", J Clin Psychiatry, 71, 1131-1137, 2010.
- 17) Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, Okumura M, Otsuka T, Suhara T, "Effects of the antipsychotic risperidone on dopamine synthesis in human brain measured by positron emission tomography with L-[beta-¹¹C]DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission?", J Neurosci, 29, 13730-13734, 2009

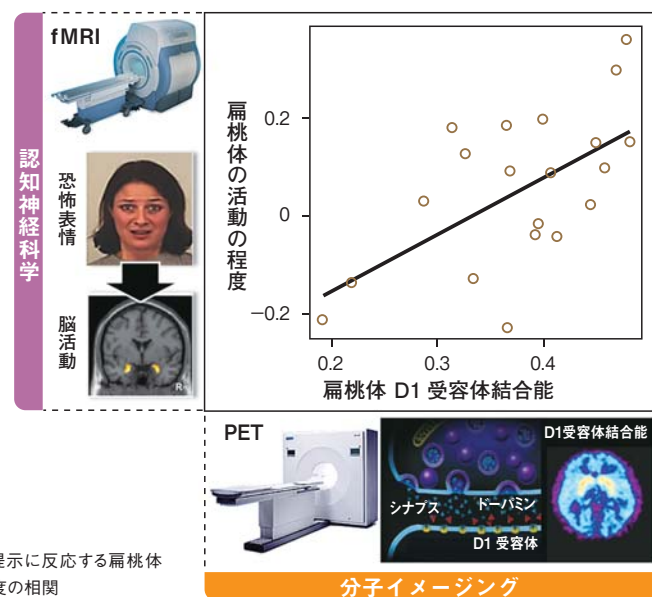


図2: 機能的MRIで測定した恐怖表情の提示に反応する扁桃体の活動と扁桃体のドーパミンD1受容体密度の相関

分子プローブ・放射薬剤合成技術の研究開発

分子認識研究グループ
福村 利光

1.はじめに

PET用分子プローブとは、ポジトロン核種を分子内に持つ薬などの化合物のことでPETによる分子プローブ研究を行う上でキーとなる重要なものです。私たちのグループでは脳や腫瘍等の病気を対象としたそれらの病気の原因や性質等を調べるための新しい分子プローブの開発と人に投与可能な高い品質を持った安全な分子プローブの製造等を行っています。その他にも分子プローブを製造するために必要な金属PET核種、標識中間体の開発、分子プローブの製造・品質管理法及び分子プローブの製造を自動的に行う合成システムの開発等も行っています。今中期において私たちの研究グループは、分子プローブ開発チーム、標識技術開発チーム、先端製造システム開発チーム及び薬剤製造開発チームの4つのチームでこれらの研究を行ってきましたが、ここに5年間の成果の報告を致します。

2.分子プローブの開発研究

様々な病気の原因分子をイメージできる分子プローブは、分子イメージング研究では重要ですが、今中期では5年間で60種類の分子プローブの開発、製造法の確立を目標に研究を行いました。

腫瘍を対象としたプローブ開発では、がん治療に抵抗すると考えられている低酸素領域をイメージングする ^{62}Cu -ATSM、 ^{18}F -FAZA等のプローブと共に、細胞のDNA合成を反映させる核酸誘導体プローブである ^{18}F -FLTの製造法の開発を行いました。また放医研独自のオリジナルプローブであるチミジン誘導体の ^{11}C -4DSTを開発しました。このプローブ

は、腫瘍に特異的な高い集積を示したことから(図1)有望な分子プローブとして臨床研究を開始しました。その他、腫瘍のアミノ酸取り込みの機能を反映するプローブの開発等も行いました。

脳を対象としたプローブとしてアルツハイマー病との因果関係が指摘されている β -アミロイドイメージング用のプローブを始めとして、脳の炎症をイメージできる末梢性ベンゾジアゼピン受容体イメージングプローブ、神経受容体、伝達物質トランスポータ等のイメージング用分子プローブの開発やその他、脳等の薬物排出ポンプを評価する分子プローブの開発も行いました。

また一般の施設に比べて100倍以上の非常に高い比放射能でプローブを標識できる放医研独自の技術を用いて合成した脳の炎症部位に結合する超高比放射能標識 ^{11}C -DACが軽度の炎症や極初期の炎症を鋭敏にイメージング出来ることを示しました(図2)。

また臨床で使用されている治療薬の体内動態を評価するために副作用で社会問題となったイレッサやタミフル等をPETプローブ化も行い、動物での動態を評価しました。

以上述べたように今中期の5年間で100種類以上の新規、既知の有用な分子プローブの製造法の検討を行いそのうち10種類の分子プローブが臨床使用の承認を受け臨床研究へと利用されています。

3.標識技術の開発

様々な分子プローブを開発するためには、標識を行うための新たな反応の開発や有用な中間体の実用化が

不可欠です。今中期の5年間で ^{11}C アセチルクロリド、 ^{11}C ホスゲン等の有用な標識中間体の製造法を確立し、 ^{11}C タミフル等の合成に利用しました。また ^{11}C バクロフェンや ^{11}C イブプロフェン等の標識に利用できる ^{11}C ニトロメタンや ^{11}C ヨウ化メチルを利用した炭素-炭素結合を生成させる反応を開発しました。炭素-11以外の核種でも無水 ^{13}N NH_3 を利用した迅速な ^{13}N サリドマイドの合成やヨードニウム塩化合物を用いたベンゼン環への ^{18}F の導入方法等を開発致しました。

4.金属核種の開発

PET分子プローブには、ほとんどの場合、炭素-11等の放射性核種が使用されますが通常使用される核種は、半減期が短いため生体内の長いプロセスを追跡するには無理があります。またたんぱく質などの高分子を標識する場合には、金属キレート等が標識するうえで非常に便利です。従いましてこの中期では金属核種や数日の半減期を持つ中半減期核種の製造法の開発を行いました。金属核種としては有用性の高いと考えられる、 ^{64}Cu やこれまでにあまり使用されていない ^{63}Zn 等の製造法を確立しました。

一方で高い有用性が期待されるヨウ素-124や臭素-76等を製造するために垂直ビームを利用した照射システムを開発しました(図3)。この照射装置の特徴は、特に融点の低い原料物質(ターゲット)が熱で溶解した状態でも効率的に照射するために開発したものです。この装置を使うことでヨウ素-124や臭素-76を世界最高レベルで効率的に製造することが可能になりました。

5.高品位分子プローブ製造能力の向上

今中期では分子イメージングの研究を推進するため

に分子プローブの製造・開発能力の向上を目的として製造設備の強化を行いました。

老朽化の著しいサイクロトロン棟を中心として核種の製造を行うためにRI生産照射室の照射ポートの更新を行いました。また第2ホットラボをクリーンルーム化し、製造システムを画像診断棟のGMP指向システムと共通化することにより臨床用のPETプローブの生産力を向上させました。地下1階に上記の中半減期核種製造用の垂直照射ポートを新設すると共に地階の部屋の整備を行い3連ホットセルを有する第4ホットラボと分析機器を置いた第2セミホットラボとしました。またサイクロトロン棟2階も簡易実験用の合成装置を有するセルを設置するなど、研究者が自分でヨウ化メチル等を製造し、研究が行える環境を整備しました。

このような施設の整備を行うことで年間の製造回数は、飛躍的に増加し、現在年間2000回程の製造が可能となっています(図4)。



図3: 垂直照射システム

6.参考文献

- 1) Konno F, Arai T, Zhang MR, Hatori A, Yanamoto K, Ogawa M, Ito G, Odawara C, Yamasaki T, Kato K, Suzuki K, "Radiosyntheses of two positron emission tomography probes: ^{11}C Osetamivir and its active metabolite ^{11}C Ro 64-0802", Bioorg Med Chem Lett, 18, 1260-1263, 2008.
- 2) Kato K, Kikuchi T, Nengaki N, Arai T, Zhang MR,

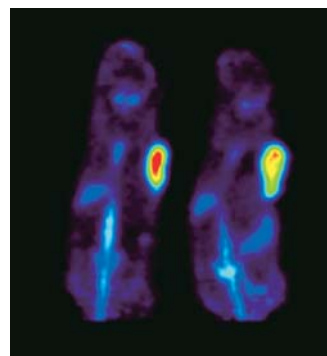


図1: ^{11}C -4DSTによるラットにおける腫瘍イメージング

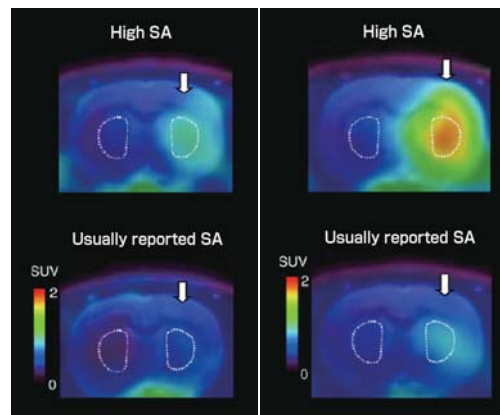


図2: 超高比放射能標識 ^{11}C -DACを使用したラットにおける脳虚血部位の炎症イメージング。
左: 軽症では超高比放射能 ^{11}C -DAC(上)は通常の比放射能 ^{11}C -DAC(下)と比較して明瞭に炎症部位をイメージできる。
右: 重症の梗塞部位では超高比放射能 ^{11}C -DAC(右)は、軽症と比較してより明瞭に画像化できる。

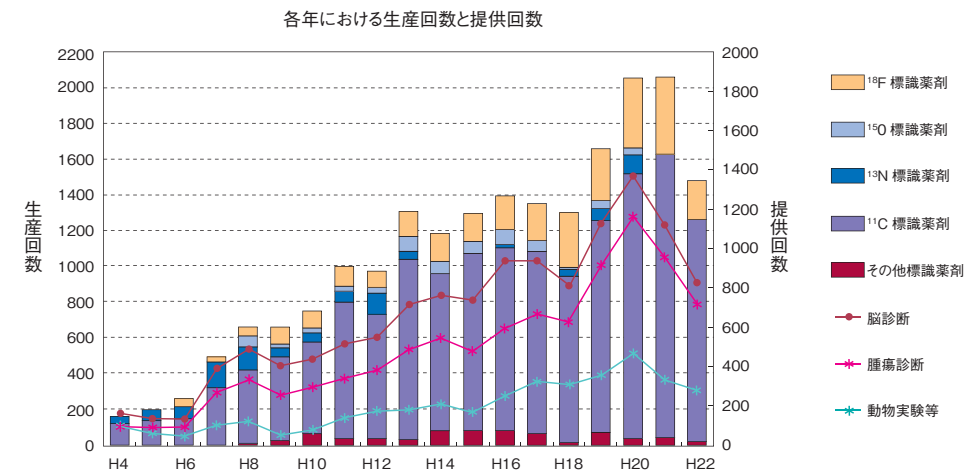


図4: 分子プローブの製造実績(平成22年は4月-12月)

- "Tetrabutylammonium fluoride-promoted alpha-¹¹C-methylation of alpha-arylesters: a simple and robust method for the preparation of ¹¹C-labeled ibuprofen", Tetrahedron Letters, 51, 5908-5911, 2010.
- 3) Ogawa M, Takada Y, Suzuki H, Nemoto K, Fukumura T, "Simple and effective method for producing [¹¹C]phosgene using an environmental CCl₄ gas detection tube", Nucl Med Biol, 37, 73-76, 2010.
- 4) Kumata K, Takei M, Ogawa M, Kato K, Suzuki K, Zhang MR, "One-pot radiosynthesis of [¹³N]urea and [¹³N]carbamate using no-carrier-added [¹³N]NH₃", J Labelled Comp

- Radiopharm, 52, 166-172, 2009.
- 5) Yui J, Hatori A, Kawamura K, Yanamoto K, Yamasaki T, Ogawa M, Yoshida Y, Kumata K, Fujinaga M, Nengaki N, Fukumura T, Suzuki K, Zhang MR, "Visualization of early infarction in rat brain after ischemia using a translocator protein (18kDa) PET ligand [¹¹C]DAC with ultra-high specific activity", Neuroimage, 54, 123-130, 2011.
- 6) Nagatsu K, Fukada M, Minegishi K, Suzuki H, Fukumura T, Yamazaki H, Suzuki K, "Fully automated production of iodine-124 using a vertical beam", Appl Radiat Isot, 69, 146-157, 2011.

次世代分子イメージング技術

先端生体計測研究グループ
菅野 巖

1.はじめに

先端生体計測研究グループは生体の動きや病気を生きたままイメージングする技術を研究し、次世代イメージング技術に向けた開発を進めてきました。形態と機能を融合する機能融合研究チーム、画像を解析して生体を測定する画像解析研究チーム、磁気を使って生体を測定する計測システム開発チーム、陽電子を使って生体を測定するイメージング物理研究チームがあり、これらが一体になって生体の様々な動きや病気の診断や治療評価の最先端のイメージングを行います。

2.形態と機能を融合する研究

MRIを中心とした新たなイメージング技術を開発し、その分子・組織レベルでの信号源を探索し、それにより得られた情報に基づいたイメージング技術を、

臨床研究に応用展開していくことを目的としています。「信号源を探る」研究では二光子顕微鏡を使ってミクロレベルでの形態と機能を観察して生体の機能そのものを理解すると同時にマクロレベルでの現象の理解に有用な研究を行っています。例えば、脳機能をマッピングするfMRIのもとになっているBOLD信号を毛細血管レベルの脳血流量と酸素代謝量の関係から神経活動とイメージングの時間と空間の関係を推定することになります。このように生体のマクロなイメージング信号と分子組織のミクロレベルの現象をリンクする研究を進めてきました(図1上段)。

「技術を開発する」研究では、MRIの可能性を利用した様々なイメージング技術を開発しています。細胞近傍の水信号を選択的にイメージングする低拡散水fMRI技術で、この信号が脳活動の変化に関連して変

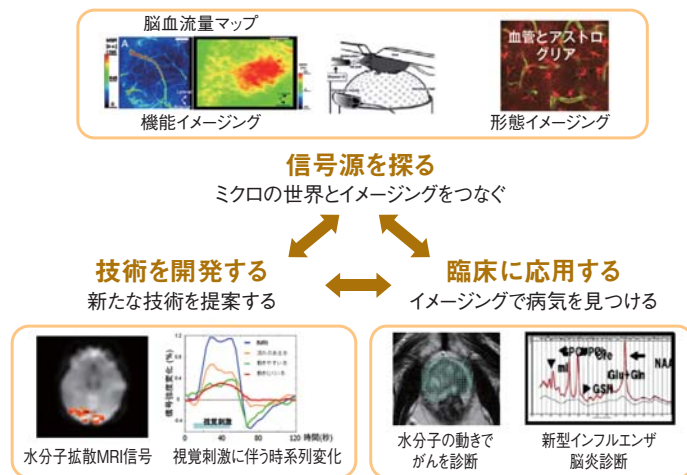


図1: 形態と機能を融合する研究

化することが分かり、信号変化の生理学的なメカニズムの解明やこの撮像法の改良に挑みました(図1下段左)。炭素13(¹³C)を用いたMRスペクトロスコピー信号測定法を開発し、ブドウ糖分子の骨格に¹³Cを組み込んで脳内のエネルギー代謝やその代謝物の生体内の動きを非侵襲的に追うことを可能にしました。

「臨床に応用する」研究では、拡散MRIの神経学領域への応用を試みました。脳内の水拡散は神経線維などにより一定の制限を受け、異方性を有しています。この状態をMRIで探ることで脳の病態や生理的变化を明らかにしました(図1下段右)。¹H MRSは脳代謝疾患や脳炎など脳内化合物に著しく変化を及ぼす疾患が多く存在する小児科領域に臨床応用するために共同研究を進め、新型インフルエンザ脳炎の診断に成功しました。整形外科領域の分子イメージングでも通常の画像診断では診断が難しい軟骨変性の診断を分子イメージング技術で可能としました。

3. PET画像を解析する研究

画像解析のアルゴリズムと、正確な測定に必要な血液入力関数を測定するハードウェアを開発してきました。陽電子核種で標識した薬剤(PETプローブといいます)を体内に注射すると薬剤と病気の関係に応じて体内に集積します。時々刻々体内を移動する様子を撮影したダイナミック画像を解析して生体の動きや病気の状態や生体機能を測定します。MAP推定を応用することで機能画像の推定性能が向上した結果を図2上段左に示します。これはPETプローブを用いたシグマ受容体撮影に関する臨床結果です。GAという従来法による神経受容体濃度画像では過小評価が発生しています。またMA1、LEGAはこの過小評価を改善するための既報のアルゴリズムの結果ですが、推定値がPETデータの雑音によって不安定となっています。しかし提案アルゴリズム(MEGA)では、過小評価および雑音の影響ともに改善が見られます。また、図2上段右は、Wavelet変換によってPET画像の部分容積効果を補正するアルゴリズムです。PETは空間分解能が数ミリと粗いために、部分容積効果により定量性が低下します。そこでMRI画像の形態情報のうち空間分解能が高い成分をWavelet変換によって自動的に抽出し、PET画像と組み合わせることでその改善を図りました。¹⁸F-FDGのPET画像に提案アルゴリズムを適用した結果で脳の構造が回復していることが分ります。PETから得られる生体機能に形態情報を重ねることで、更に多くの情報を読み取ることが可能となります。提案

アルゴリズムの臨床での活用が期待できます。

動態解析では測定の対象となる組織への放射性薬剤の流入量を測定するために、動脈血漿中の放射能濃度[Bq/μL]の測定が必要となります。しかし、マウスでは許容される採血量は1回当たり数マイクロL程度であり、この採血量の血漿分離、容積測定、放射能測定が問題となります。また薬剤投与直後の急激な放射能濃度変化を捉えるために、最短で5秒間隔での採血が求められます。開発したシステムでは、CD状のプラスチック円盤に、微小流体素子技術を応用して、一定の断面積を有するU字型の流路36本を表面に彫込んでおきます。測定では、流路の入口に血液を滴下して自動的に流路に侵入させます。全ての採血が完了の後、円盤を回転して血漿を分離し、スキヤナの撮影から全血及び血漿の体積、また、イメージングプレートで露光することで放射能濃度の測定を実施します。図2下段は採血システムによるマウスへFDGを投与したときの全血中と血漿中の放射能濃度の測定結果で、典型的な波形が得られています。PETは生体の分子の動きを画像化できる方法なので、新規技術の適用によって、薬剤や治療法の開発や診断に対して今後ますます利用の幅が広がっていくと考えられます。

4. 磁気で生体を見る研究

これまでの高磁場MRイメージングに、「ナノ微粒子」および「機能性プローブ」という新しい視点と素材を導入し融合させ、PET/SPECT等の電離性の放射性イメージングを補完する「磁気共鳴分子イメージング」という概念を提案できました。機能性プローブとしては、Ca²⁺に擬態しうるマンガン造影剤の応用として、胎生期放射線照射による発生障害の評価が可能である事を報告(図3A)、加えて、脳梗塞後

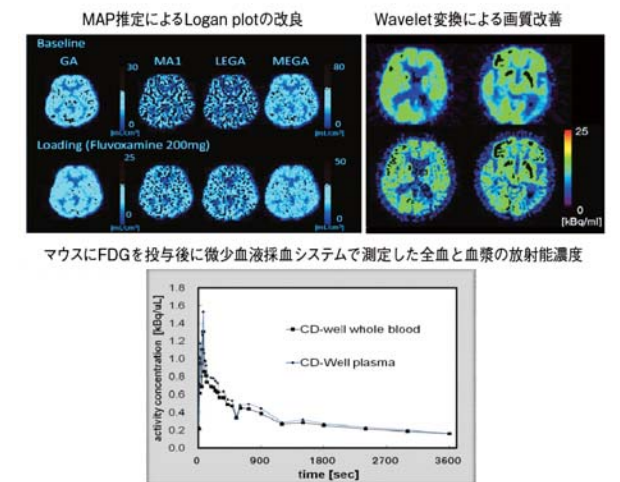


図2: PET画像を解析する研究

のアストログリオーシスの可視化(図3B)や免疫細胞標識法に展開しました。また、酸化還元状態を反映するニトロキシル・ラジカル化合物に脳腫瘍用の抗がん剤を結合させた新しい「造影抗がん剤」とも言うべき SLENU を新たに開発し(図3D)、国際誌掲載に加えて多数の報道によりアウトリーチにも貢献できました。

また、ナノ微粒子を応用した複合化プローブとして、蛍光とMRIの両方で検出可能な量子ドット複合プローブ開発し(図3C)、Nature Photonics誌に掲載されるなど反響を呼びました。これらの取り組みは、内閣府による最先端研究開発支援プログラムの参加へと展開し、東京大学工学部と共同で、高分子ナノミセルに抗がん剤と造影剤を内包した複合微粒子を開発、膀胱がんの標的化治療と可視化に成功し、診断と治療を融合させた theranostics という概念を実現する基盤を得ました。これら、ナノ微粒子や機能性プローブは、今後、多くの病態モデルに適用され、がんの標的化治療はもとより、再生医療、神経科学や発生学研究、放射線影響など幅広い分野に展開可能であると考えます。

これらの取り組みに加えて、前中期計画で開発された国産7テスラ高磁場MRI装置を前臨床研究に最適化し、従来は定性的な利用が中心であったMRIで定量計測法を実現するため、米国NINDS/NIH、シンガポールSBICと共同で、高速定量イメージング法を実用化しました。また所内・他機関含めて、のべ100件を超える共同研究を実施、5年間で65報の論文、20のプレス発表の成果に繋がり、また国内外の大学院生を受け入れ、放医研で確立した手法を共有するための

技術公開も積極的に行いました。我々は、組織の機能を定量的かつ高精度にイメージングする手法の開発として、実験動物を対象とした高磁場MRIを中心に、次世代の分子イメージング技術の基盤となりうる先端的な生体計測技術を研究開発し、将来に繋がる成果を得たと考えます。

5. 陽電子で生体を見る研究

次世代に向けたPET技術として、頭部用試作機jPET-D4で実証した3次元放射線位置(DOI)検出器の実用化研究を通してPET装置設計の自由度が飛躍的に向上することを示してきました。特に、世界初の発案であるOpenPET[®]については、理論的確認、小型機による実証を終え、実用機の開発に向けて準備を整えました。また、分解能の飛躍的向上に向けた次世代DOI検出器「クリスタルキューブ」の概念実証にも成功しました。

OpenPETの発想は、jPET-D4開発から生まれました。具体的には、jPET-D4で検出器のリング状に並んだブロックに6mmほどのすき間が生じて埋めることができませんでした。しかし、システムには影響がなかったのです。そこを逆手にとり、リングとリングの間をあけた世界初のOpenPETが生まれました。2007年のことです。リング間のすき間(開放部分)の幅と検出性能の関係などをシミュレーションし、実現の可能性を探りました。現在、3つの展開を考えています。まず、PETの画像でガイドしながら、開放部分から放射線治療などを行うことです。特に放医研で行っている重粒子線治療ではビームを体の深部に集中させるので、ビームが目的の腫瘍に正確

に照射されていることをPETの画像で確認しながら治療することができます(図4a)。さらに将来、同時に治療効果その場で判定することも可能になるかも知れません。第2に、X線CTなど他の画像診断装置を開放部分に設置して複数の画像診断を同時に行うことです。それぞれの装置から得られる情報は異なりますから、それらをリアルタイムで組み合わせることで、より高精度の診断が実現します。第3は全身同時視野PETの開発です。PETでイメージングする視野は従来20cm程度でしたが、投与される放射薬剤は全身に広がるので、全身を一度に診断することはできないでしょうか。リング状の複数の検出器で全身を覆うようにすれば、PETの視野を全身サイズまで拡張することができます。

次世代DOI検出器の研究も始めています。光電子増倍管に代わって、最先端の超小型の半導体受光素子を使う「クリスタルキューブ」検出器です。3mm四方の半導体受光素子を立方体シンチレーターの表面に貼り付けて、放射線の入射によって発するシンチレーション光が四方八方に広がるのを逃さずとらえます(図4b)。今後、クリスタルキューブ検出器で頭部専用のPET装置を作り、1mm以下、すなわちサブミリオーダーの分解能をめざしたいと考えています。

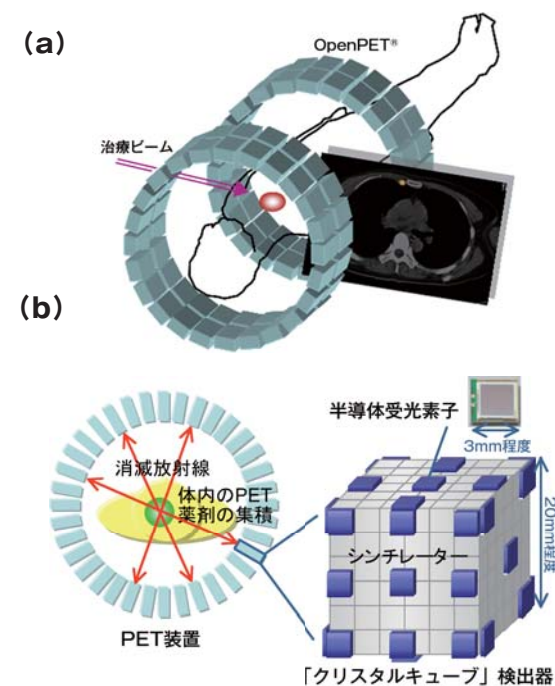


図4:陽電子で生体を見る研究

6. 参考文献

1) Bakalova R, Zhelev Z, Aoki I, Ohba H, Imai Y, Kanno I, "Silica-shelled single quantum dot micelles as imaging probes with dual or multimodality", Anal Chem, 78, 5925-5932, 2006.

2) Yamaya T, Inaniwa T, Minohara S, Yoshida E, Inadama N, Nishikido F, Shibuya K, Lam CF, Murayama H., "A proposal of an open PET geometry", Phy Med Biol, 53, 757-773, 2008.

3) Yoshida E, Kitamura K, Shibuya K, Nishikido F, Hasegawa T, Yamaya T, Lam CF, Inadama N, Murayama H., "A DOI-dependent extended energy window method to control balance of scatter and true events", IEEE Trans Nucl Sci, 55, 2475-2481, 2008.

4) Yamaya T, Yoshida E, Obi T, Ito H, Yoshikawa K, Murayama H., "First human brain imaging by the jPET-D4 prototype with a pre-computed system matrix", IEEE Trans Nucl Sci, 55, 2482-2492, 2008.

5) Shidahara M, Tsoumpas C, Hammers A, Bousson N, Visvikis D, Suhara T, Kanno I, Turkheimer FE., "Functional and Structural Synergy for Resolution Recovery and Partial Volume Correction in BrainPET", NeuroImage, 44, 340-348, 2009.

6) Zhelev Z, Bakalova R, Aoki I, Matsumoto K, Gadjeva V, Anzai K, Kanno I, "Nitroxyl radicals as low toxic spin-labels for non-invasive magnetic resonance imaging of blood-brain barrier permeability for conventional therapeutics", Chem Commun (Camb), 7, 53-55, 2009.

7) Shidahara M, Seki C, Naganawa M, Sakata M, Ishikawa M, Ito H, Kanno I, Ishiwata K, Kimura Y., "Improvement of Likelihood Estimation in Logan Graphical Analysis Using Maximum A Posteriori for Neuroreceptor PET Imaging", Ann Nucl Med, 23, 163-171, 2009.

8) Kershaw J, Tomiyasu M, Kashikura K, Hirano Y, Nonaka H, Hirano M, Ikehira H, Kanno I, Obata T., "A multi-compartmental SE-BOLD interpretation for stimulus-related signal changes in diffusion-weighted functional MRI", NMR Biomed, 22, 770-778, 2009.

9) Kawaguchi H, Obata T, Ota M, Akine Y, Ito H, Ikehira H, Kanno I, Suhara T., "Regional heterogeneity and age-related change in sub-regions of internal capsule evaluated by diffusion tensor imaging", Brain Res, 1354, 30-39, 2010.

10) Takuwa H, Autio J, Nakayama H, Matsuura T, Obata T, Okada E, Masamoto K, Kanno I, "Reproducibility and variance of a stimulation-induced hemodynamic response in barrel cortex of awake behaving mice", Brain Res, 1369, 103-111, 2011.

11) Saito S, Aoki I, Sawada K, Sun XZ, Chuang KH, Kershaw J, Kanno I, Suhara T., "Quantitative and noninvasive assessment of prenatal X-ray-induced CNS abnormalities using magnetic resonance imaging", Radiat Res, 175, 1-9, 2011.

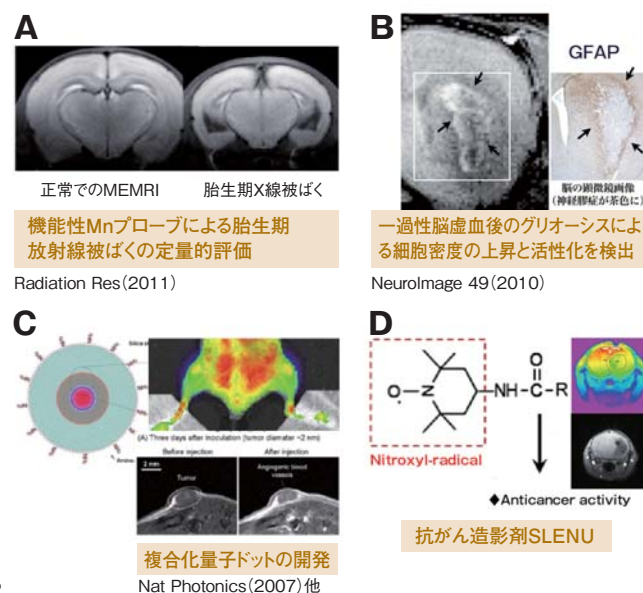
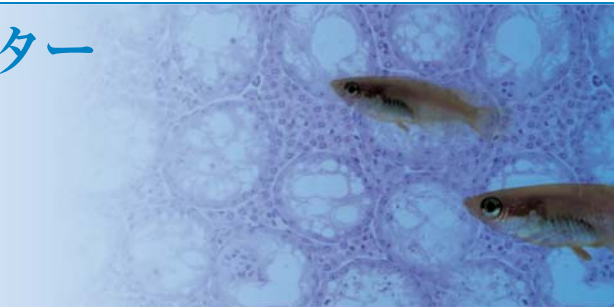


図3:磁気で生体を見る研究

特集/第2期中期計画成果

放射線防護研究センター

Research Center for Radiation Protection



はじめに

放射線防護研究センターでは、ヒトや環境と放射線の関わりの中で、放射線に関する安全と安心に貢献する情報の提供を目標に掲げて研究活動を進めてきました。研究課題には、様々な放射線源からどのような放射線をどれほど受けているかについての分析（「線量」の評価）、どれほどの線量の放射線によってどのような影響が現れるかの検討（「影響」の評価）、両者を組み合わせたりリスクの評価などが含まれます。また、研究成果を理解しやすい形で発信することにも力を入れてきました。これらの研究活動を4つの研究グループ（規制科学総合研究グループ、発達期被ばく影響研究グループ、生体影響機構研究グループおよび環境放射線影響研究グループ）で分担して実施し、技術や材料の面からの研究支援は防護技術部が担当しました。

活動の詳細についてはそれぞれの報告をご覧くださいと思いますが、関連国際機関との連携の強化を達成したことが本中期計画の大きな成果の一つであると考えています。原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR)への情報提供や報告書作成への協力、国際原子力機関(IAEA)の協働センターとしての活動、さらには国際放射線防護委員会(ICRP)の活動への参画を通じて、世界の放医研としての存在価値を高めることができたことを認識しています。



放射線防護研究センター長
酒井 一夫

放射線防護研究を支える先端技術開発に関する研究

防護技術部

酒井 一夫、田上 恵子、大町 康、鬼頭 靖司、丸山 耕一、床次 眞司、
反町 篤行、ミロソラフ・ヤニック、南 春子

1. 分析技術の開発

分析技術支援室では、土壌、植物、生物、環境水等の環境試料中の微量放射性核種と、微量から多量の安定元素の定量分析を行ってきました。これまでは河川水中のウランは直接測定法で定量できても同位体比測定までは困難でしたが、誘導結合プラズマ質量分析法を用いて超長半減期放射性核種の定量や同位体比分析だけでなく、分離濃縮法を開発することで²³⁵U/²³⁸U同位体比まで測定できるようになりました。この技術は自然起源放射性物質に含まれるウラン同位体分析や放射性医薬品作成時に必要な元素情報を得るなどにも応用できます。

2. 動物病理の診断および解析の支援

動物実験支援室では、放射線の影響をはじめとする動物実験研究における病理解析、病理標本作製や組織診断などについて技術を開発し、支援や助言を行いました。また、放医研で過去に実施されたガンマ線の低線量率長期照射マウスに生じた白血病に関する実験試料などのアーカイビングにも取り組んできました。今後は大規模な動物実験が困難と考えられますが、アーカイビングにより貴重な実験試料を内外の研究者が利用できるようになります。また、リアルタイムで病変を診断する手法についても取り組みました。松本歯科大学等との共同研究により、歯科用のCTをベースに撮像条件、造影剤などを工夫して、がん患部を取り巻く直径0.2ミリメートル

ルの血管など、これまで得ることのできなかった軟組織の三次元精細画像取得に成功しました²⁾。

3. 先端動物実験支援に関する研究

遺伝子改変動物を用いた研究では、放射線影響のメカニズムをより詳しく解明できるほかに、実験時間短縮、用いる動物の減数など、動物実験の倫理上も利点があります。ただし遺伝子改変動物では繁殖力が劣るなど、飼育管理が難しいという問題があります。そこで先端動物実験推進室では、マウスの体外受精や凍結保存技術などの発生工学的手法を用いて動物実験を支援し、また新たな遺伝子改変動物を作成して所内の研究者に提供してきました。特に今までほとんど受精卵の得られなかった世界3大マウス系統の一つであるBALB/cで体外受精率を飛躍的に増大することに成功しました。この成果は、米国Jackson Labでも取り入れられています³⁾。

一方メダカは、透明な胚、ゲノムサイズが小さい（ヒトの約1/4）、ライフスパンが短い（約3ヶ月）等の利点から古くから研究材料として利用されています。当室では、メダカの遺伝子の発現解析、トランスジェニックメダカ作出、JAXAを初めとする様々な機関へのメダカの提供、放医研オ

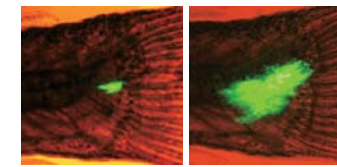


図1:メダカに移植されたガン細胞(緑)の増殖
左/移植1日目、右/移植後48日目

リジナル透明メダカ作出などを行ってきました。なかでも分子イメージングセンターとの共同研究で作出したメダカ担ガンモデルでは、きわめて少数のガン細胞を追跡することができます(図1)。

4. 環境放射能調査

環境放射能調査支援室では、ラドン・トロン濃度の測定に関して海外研究機関を含む複数件の共同研究を進めるとともに、これらの濃度測定における標準施設としての技術と能力を活かし、主としてラドン濃度調査に係る多数の委託事業(海外を含む)を受託しました。また、平成21年度から実施している文部科学省科学技術振興調整費「自然放射線被ばく研究ネットワークの構築」の成果として、平成22年5月には国際会議「国際トロンワークショップ」を主催しました。

5. 引用文献

- 1) Tagami K. and Uchida S.: Rapid uranium preconcentration and separation method from fresh water samples for total U and ²³⁵U/²³⁸U isotope ratio measurements by ICP-MS, Anal. Chim. Acta, 592, 101-105, 2007
- 2) 大町 康、宮原信幸、辻 厚至、原 幸寛、新井嘉則、酒井一夫: μ CTを用いた実験動物リアルタイムイメージング手法の開発、技術と安全の報告会報告集、第2回(NIRS-M-201)、76、2007
- 3) Ostermeier GC, Wiles MV, Farley JS, Taft RA (2008) Conserving, Distributing and Managing Genetically Modified Mouse Lines by Sperm. Cryopreservation. PLOS ONE 3(7): e2792.

放射線安全と放射線防護に関する規制科学研究

規制科学総合研究グループ

米原 英典、吉永 信治、神田 玲子、三枝 新、辻 さつき、川口 勇生、
土居 主尚、岩岡 和輝、小林 羊佐、石黒 千絵

1. 放射線防護における規制科学研究

この中期計画では、国民の放射線安全の確保に貢献し、信頼を構築することによって、国民の安心を支える役割を果たすことを目指し、科学的合理性と社会的合理性のギャップを埋める融合領域の総合科学として、規制科学

という新しい研究分野に取り組むことになりました。

放射線防護における規制科学研究は、図1に示すように、基礎研究の成果をまとめた情報を国民や行政に正しい知識として伝達するとともに、逆に国民や行政からの意見や情報を得てその中からニーズやシーズを見いだし、それらを研究に反映させることを目指して調査・研究を進めました。



図1: 規制科学の役割

2. 放射線防護情報ネットワークの強化

このような規制科学の役割を果たすために、まず図2に示すような放射線防護に関する国際機関、研究機

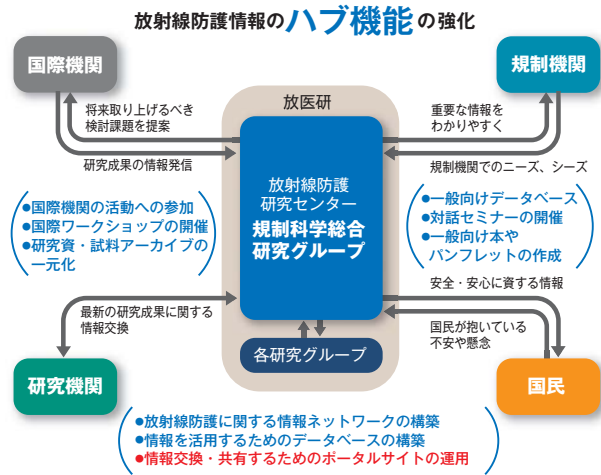


図2:放射線防護情報のハブ機能強化

関や規制機関、国民の間に相互の情報交換を促進するためのハブ機能を強化することに取り組みました。我が国を含め多くの国において、放射線防護の安全基準の拠りどころとしているのが国際放射線防護委員会(ICRP)の勧告です。放射線防護はそれ以外にも、国際科学委員会(UNSCEAR)や国際原子力機関(IAEA)をはじめとする多くの国際機関や組織が関連しています。こうした国際機関との情報交換を強化するための活動を行ってきました。その例として、ICRP2007年勧告の作成の過程において、日本の専門家の意見をまとめるための検討会を開催し、コメントをまとめて提出するなどの活動を行いました。この勧告が発行された後には、翻訳作業をまとめる役割を担うとともに、実際の放射線防護の基準として法令や指針に取り入れるための検討を行い、規制行政等に対し技術的支援を行ってきました。また、放射線の環境及び健康への影響についてのUNSCEAR報告書の日本語翻訳版を発行する作業に取り組みました。海外の研究機関との研究協定を締結することや、安全研究に関する成果のデータベース化を整備し、放医研を中心とした実験データを保持・管理するアーカイブ型のデータベースを構築しました。このような網羅的な研究情報のネットワークを構築し、放射線防護に関する国際機関や研究機関の情報をまとめて共有できるようなポータルサイトを公開しました。

3.数理モデルの開発と疫学統計解析によるリスク評価

放射線防護の基準は、原爆被爆者の疫学調査の結果から得られた発がんリスクの値から決められています。医療や自然の放射線のように我々が現在被ばくするのは、低い線量をゆっくりと時間をかけて被ばくすることが多く、そのような被ばくリスクは、1度に大量の

放射線に被ばくした原爆放射線の被ばくリスクとどのように違うかについて調べる必要があります。そこで、制御可能な自然放射線源からの被ばくの健康影響について、中国でラドン・トロン弁別測定器を用いた疫学調査を実施するとともに、ラドン濃度測定の変動や不確かさが肺がんリスク推定値へ与える影響を定量評価しました。放射線への感受性が高いこどもの医療被ばくも重要な課題ですが、疫学調査も小規模な調査がほとんどで、一貫した結果が得られていません。そこで、我々は放射線治療を受けた小児がん患者における二次がんリスクに着目し、多くの調査を統合して分析する統合解析を行いました。この解析では、図3に示すように、線量あたりのがんリスク増加が、小児がん患者では原爆被爆者と比べてやや低い傾向が示されました。さらに、放射線の生物影響および環境生態系への影響について、数理モデルを開発・適用し、線量および影響を評価しました。

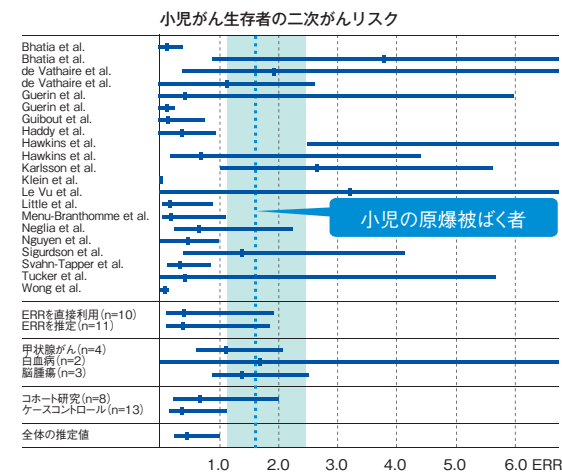


図3:小児がん患者の放射線治療後の二次がんリスクに関するメタアナリシスの結果

4.リスクコミュニケーション手法開発

科学的知見を規制関連行政や国民に正しく伝えるためには、適切なリスクコミュニケーション手法を用いて、それらを伝達することが重要です。今中期計画では放射線安全に関するリスク情報を国民に伝えるコミュニケーション事例を収集調査し、専門家間や専門家と公衆の間のギャップを埋めて、正しい理解を深めるために、放射線防護において重要な課題について、9回のダイアログセミナーを開催しました。(図4)



図4:こどもの医療被ばくに関するダイアログセミナー(平成22年2月、東京)

また、放射線審議会が策定した航空乗務員の宇宙線被ばくのガイドラインに則した教育のための教材や、医療現場で医師が患者に対して説明する際に必要な科学的知見をまとめた単行本を編集しました。さらに、これらの業績をまとめて放射線安全に対する安心を社会的に構築するためのリスクコミュニケーションのあり方を明らかにしました。

5.制御可能な自然放射線源等の管理・規制に必要な学術情報を提供

自然起源放射性物質(NORM)の産業利用をどのように規制するかは国際的にも重要な課題となっておりますが、現状では科学的な知見が乏しいという問題点があります。そこで、NORMの放射性核種の濃度や利用の状況などの情報をまとめて、管理・規制の検討に必要な学術情報を規制当局、NORM産業の関係者に提供し、国民へ正しい情報を伝えるためのデータベース(図5)を構築して、公開しました。

このデータベースの公開の他、構築した内部被ばく研究のサンプルアーカイブや文献アーカイブ、放射線安全及び緊急被ばく医療に関する研究成果、関連学術情報を、情報業務室と協同して整理し、関連する既存のデータベースとともにまとめて、これらの成果の普及と放射線影響への国民の理解を促進するために整理しました。

データベースの内容

データベースには、NORMの放射線濃度、線量計算法、規制情報等様々な情報が蓄積されている。

蓄積されている情報を6のカテゴリに分けて、閲覧者が目的とする情報を探しやすいようにしてある。

- カテゴリ
- 線量計測
- 詳細な濃度データ
- 一般的な情報
- 規制の情報
- 用語集
- 専門的な情報



図5:NORM データベース

発達期被ばくの放射線影響に関する研究

発達期被ばく影響研究グループ

島田 義也、西村 まゆみ、柿沼 志津子、今岡 達彦、高島 貴志、武田 志乃、山田 裕、山内 正剛、臺野 和広、岡本 美恵子、片岡 泰、尚 奕、澤井 知子、岩田 健一、森岡 孝満、甘崎 佳子、平野 しのぶ、石田 有香、小久保 年章

リスク評価体系が必要です。

日本は医療被ばく大国であるといわれています。CTは一検査あたりの放射線の線量が高く、複数回検査すると100mGyを超え、発がんリスクをわずかですが増加させる可能性があります。日本はCTの保有台数が世界一であり、こどもの被ばくも多くなっていると予想されます。また、治療においても新しい照射方法が開発され、例えば、強度変調放射線治療や粒子線治療は腫瘍の形に合わせて線量を集中させ、正常組織の被ばく線量を低くする特徴があり、小児がん治療への期待も高まっています。ところが、これらの治療方法は中性子線を発生することがわかりました。中性子線や粒子線の小児の健康影響を評価した報告はまだありません。そこで、発達期被ばく影響研究グループでは、より安全な放射線診療へ役立つ基礎データを提供するため、X(γ)線、中性子線そして粒子線(放医研の炭素線治療)の小児に及ぼす影響を、種々のマウス、ラットを用いて研究しています。(図1)。また、紛争地区で

1.はじめに

1997年、8カ国環境大臣サミットにおいて、「こどもの環境保護に関する8カ国環境リーダーの宣言書」が提出され、各国でこどもの健康問題に積極的に取り組むことが同意されました。特に内分泌攪乱物質(いわゆる環境ホルモン)がこどもに与える生殖系や内分泌系への影響についての調査研究が進められています。こどもは小さな大人ではなく、こどもの生理状態、行動様式、解剖学的特徴などを考慮した大人とは別の

●発がんを用いた系統

対象臓器	系統
脳	<i>Ptch1</i> ^{+/-}
Tリンパ腫	<i>B6C3F1, Mh1</i> ^{-/-}
肺	Wistar
乳腺	<i>SD, Apc</i> ^{Min/+}
白血病	C3H
肝臓	<i>B6C3F1</i>
腎臓	Eker
腸	<i>Apc</i> ^{Min/+} , <i>Mh1</i> ^{-/-}
卵巣	<i>B6C3F1</i>

図1:使用した動物の系統と被ばく時週(日)齢(B6C3F1)

●被ばく時週(日)齢

時期	発生段階	日・週齢
胎齢	着床前	胎齢* 3
	器官形成期	13
	胎児後期	17
小児	新生児期	週齢** 1
	小児期	3
成体	成体期	7
		15

*受精後の日齢
**出生後の週齢

は、劣化ウラン弾による子どもの健康影響が心配されていますので、ウランの影響についても調べています。

2. 寿命短縮と発がんへの影響

放射線の被ばくの影響として、発がんがんと死亡による寿命の短縮があります。そこで毒性試験で用いられている B6C3F1 マウスを用いてまず γ 線被ばくによる寿命短縮効果を調べました。雌の方で効果が大きい傾向にあります。生後 1~3 週齢の幼若期 (思春期前) 被ばくで寿命短縮効果が最大となりました。重粒子線 (炭素線、13keV/ μ m) の効果は、生後 7 週齢 (若い成体期) では γ 線と変わりませんでした。思春期以前では、寿命短縮効果がわずかに大きくなりました。胎児期被ばくによる寿命短縮は、予想に反して成体期の被ばくより大きくありません。1Gy の生後の全身被ばくでは、5~10%の寿命短縮がありました。胎児後期ではその半分以下でした。最近、原爆被爆者の調査から、胎児期の被ばくの発がんリスクは小児期の被ばくと比べて、4分の1とかなり小さいことが報告されています。重粒子線でも胎児期の被ばくの影響は成体期の被ばくに比べて小さくなりました。重粒子線の治療においては、重粒子線の細胞殺傷効果は X 線に比べて 3 倍程度大きいので、その照射線量は 3分の1でよいことになります。重粒子線の寿命短縮効果が小さいということは、炭素線治療による障害リスクは小さく

なることを意味しています。

小児の CT 検査の 7 割以上が頭頸部であることから、脳腫瘍の一種である髄芽細胞腫のモデルである *Ptch1*^{+/-} マウスを用いて、発がん効果を評価しました¹⁾。その結果、胎児後期から新生児期の被ばくで脳腫瘍が早く高率に誘導されました。また、腎細胞がんのモデルである Eker ラットを用いた研究でも、胎児後期から新生児期が放射線発がんの感受性の時期であることがわかりました (図 2)²⁾。その時期を外せば、発がん率は高くなりません。*Apc*^{Min/+} マウスはヒトの家族性大腸腺腫症のモデルで大腸がん研究に広く用いられていますが、これも幼若期の被ばくで高率に促進されました³⁾。しかし、全ての臓器が幼若期にのみ感受性を示すわけではありません。骨髄性白血病の誘発効果も思春期以前の被ばくでは低いことが骨髄性白血病のモデルである RF マウスなどで報告されています。また、乳がんも、幼若期では高線量被ばくによる発がんリスクが低下します (図 3)。これは、幼若期の卵巣の細胞が放射線に極めて感受性でその機能が被ばく後に低下する結果、乳がんのプロモーターである女性ホルモンの分泌が抑制されるからです⁴⁾。

粒子線 (炭素線) と中性子線 (1~2MeV/u) の発がん効果については、現在、観察中であり、2 年後には結果を紹介できると思います。

3. 発達期の組織の放射線応答の特徴

なぜ、小児の組織は、放射線による発がん感受性が高いのでしょうか? その原因の一つは、発達期の組織の細胞は、活発に分裂していて、放射線によって染色体異常や突然変異が誘発された細胞が増加する (クローン増殖) からです。また別の理由もあります。例えば、消化管のクリプトに存在する幹細胞は、消化管がんの標的細胞ですが、成体期の幹細胞は低線量の被ばくによってアポトーシスで死んでしまいます。しかし、幼若期の幹細胞はアポトーシスを起こしません (図

4)⁵⁾。つまり、傷はできますが生き残っているのです。また先ほど、思春期以前の被ばくによる骨髄性白血病のリスクは小さいと述べました。胎児期や新生児期の造血幹細胞は、放射線による致死感受性が高いことが原因かもしれません。

4. ウランの影響

近年、紛争による劣化ウラン弾の飛散や原子力エネルギーが見直されるなか、ウランの生体影響、特に子どもの腎毒性に関心が高くなってきています。ラットを用いた研究から、幼若期の腎臓は、蓄積するウラン濃度は低いものの代謝が遅く、近位尿細管に高濃度 (1,000 倍) で長期間蓄積していることが明らかとなり

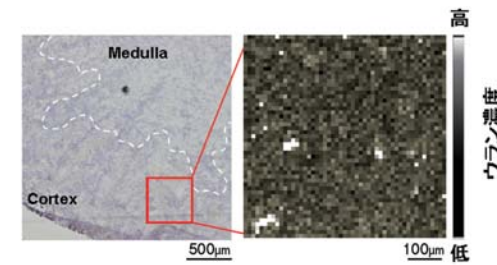


図5: 1 週齢ラット腎臓におけるウランの局所的蓄積

ました (図 5)⁶⁾。現在、幼若期のウランの曝露による長期の毒性についてさらに検討しています。

5. 放射線の爪痕

古くから、がんの原因物質の推定に DNA の傷 (痕跡: radiation signature) や遺伝子発現のパターンを利用できないかという研究が進んでいます⁷⁾。例えば、がん抑制遺伝子の p53 の変異パターンを見ればある程度発がんの原因物質が推定できるというのです。しかし、放射線誘発がんについては、よくわかっていませんでした。そこで我々は、放射線被ばく後に発生した腫瘍のゲノム解析をはじめました。その結果、放射線で誘発した胸腺リンパ腫 (B6C3F1 マウス)、消化管腫瘍 (*Apc*^{Min/+} マウス)、髄芽腫 (*Ptch1*^{+/-} マウス)

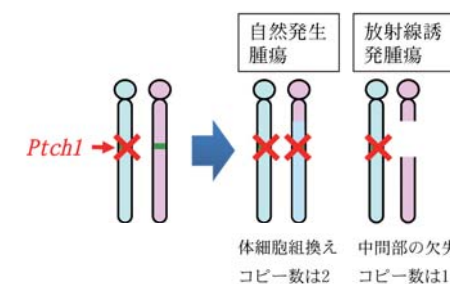


図6: 髄芽細胞腫における *Ptch1* 遺伝子の消失様式のちがい
自然発生腫瘍は体細胞組換えで、放射線誘発腫瘍は欠失によって野生型の *Ptch1* 遺伝子を消失する。

において自然発生がんや化学物質誘発がんのそれと比較して、放射線誘発がんの特徴として標的がん抑制遺伝子領域の短い介在欠失が共通して観察されることを見つけました (図 6)⁸⁾。おどろいたことに髄芽腫での介在欠失は 50mGy でも見つかり、線量依存性がありました¹⁾。また、乳がんでは、遺伝子の発現パターンに被ばく時週齢依存性が見つかりました (図 3B)⁴⁾。

今後は、粒子線や中性子線で誘発した種々の腫瘍のゲノム解析を進めることによって、線質とゲノム損傷の特徴を明らかにする予定です。

6. 国際協力

本研究で蓄積したデータやサンプルは、アーカイブとして公開し、より多くの研究者に利用してもらう準備をしています。動物実験は、動物愛護の視点から次第に行いにくくなっており、労力の大きい動物実験をくりかえさなくても効率的に情報が蓄積すると考えられるからです。現在、EU の放射線影響研究である MELODI プログラムと米国 DOE の低線量プログラムのアーカイブとの乗り入れを協議しています。最後になりましたが、この研究プロジェクトは、IAEA や WHO の協働課題として進めています。

7. 参考文献

- 1) Y. Ishida, et al. Genomic and gene expression signatures of radiation in medulloblastomas after low-dose irradiation in *Ptch1* heterozygous mice, *Carcinogenesis*, 31, 1694-1701, 2010.
- 2) T. Kokubo, et al. Age dependence of radiation-induced renal cell carcinomas in an Eker rat model, *Cancer Sci*, 101, 616-623, 2010.
- 3) M. Okamoto and H. Yonekawa. Intestinal tumorigenesis in Min mice is enhanced by X-irradiation in an age-dependent manner, *J Radiat Res (Tokyo)*, 46, 83-91, 2005.
- 4) T. Imaoka et al. Pre- and postpubertal irradiation induces mammary cancers with distinct expression of hormone receptors, ErbB ligands, and developmental genes in rats, *Mol Carcinog*, in press, 2011.
- 5) T. Miyoshi-Imamura, et al. Unique characteristics of radiation-induced apoptosis in the postnatally developing small intestine and colon of mice, *Radiat Res*, 173, 310-318, 2010.
- 6) S. Homma-Takeda, et al. Elemental imaging of kidneys of adult rats exposed to uranium acetate, *Nucl Instr and Meth B*, 267, 2167-2170, 2009.
- 7) Y. Shimada et al. Interaction of low dose radiation and other factors, *Health Phys*, in press, 2011.
- 8) S. Kakinuma, et al. Spectrum of *Znfn1a1* (*Ikaros*) inactivation and its association with loss of heterozygosity in radiogenic T-cell lymphomas in susceptible B6C3F1 mice, *Radiat Res*, 157, 331-340, 2002.

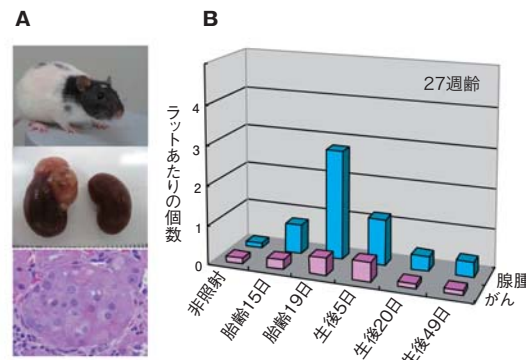


図2: Ekerラットの腎がん発生の被ばく時年齢依存性
A. Ekerラット、腎腫瘍 (マクロおよびミクロ所見)
B. 腎がん発生の被ばく時年齢依存性

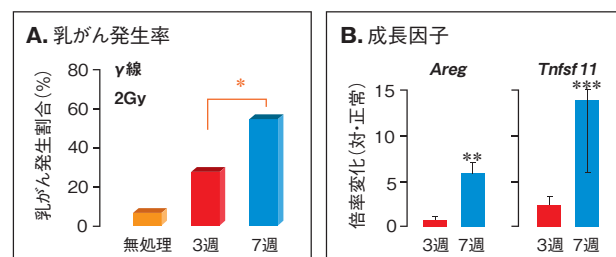


図3: SDラット乳がんの被ばく時週齢依存性
A. 乳がん発生率 B. 成長因子の発現の違い

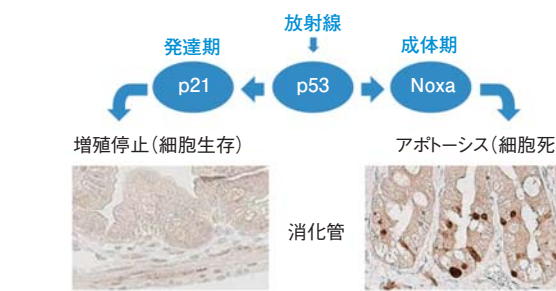


図4: 消化管の放射線応答の年齢依存性
発達期の腸管細胞はアポトーシスが起こりにくい。

低線量放射線生体影響のメカニズム研究

生体影響機構研究グループ

根井 充、石井 洋子、辻 秀雄、小野田 眞、小池 学、森 雅彦、高萩 真彦、
勝部 孝則、広部 知久、笠井 清美、菅谷 公彦、村上 正弘、中島 徹夫、
王 冰、田中 薫、瀧 景子、Guillaume Vares

生体影響機構研究グループは、低線量放射線のリスク評価に資する科学的知見を提示することにより規制科学に寄与することを目指して研究を行ってきました。以下では (a) 低線量放射線の非標的効果による発がんに関する研究、(b) 非相同末端結合修復における低線量放射線リスク修飾要因とその分子機構に関する研究、(c) マウスの個体発生と腹部白斑の発生に対する低線量放射線の影響に関する研究、および (d) 低線量放射線に対する生体応答に関する研究の成果を紹介いたします。

1. 低線量放射線の非標的効果による発がんに関する研究

非標的効果が放射線発がんに関与することを明らかにするため、胸腺移植のモデル系¹⁾を用いて、放射線照射による体内環境の変化により非照射細胞ががん化するという、「非標的効果」による発がんを調べました。発がんの対象として胸腺リンパ種（ニクヅキ）を用いました。胸腺を取り除いた宿主マウスを放射線照射し、非照射マウスの胸腺を移植しました。胸腺を摘出せずに全身照射すると100%発がんする放射線照射条件下で、移植胸腺由来の胸腺リンパ腫がコントロールと比べて有意に高い頻度で発生することから、非標的効果による発がんの存在を実証しました。この非標的効果による発がんは、胸腺移植を行わない全身照射による発がんの過程でも働いていると考えられます。

DNA-PKcs 変異を持ち放射線高感受性である scid マウスから胸腺を取り除いた後、低・中線量域の放射線で照射し、野生型（正常）マウスの胸腺を移植する実験を行いました。非標的効果による発がんは線量

依存的に増加し、0.1Gy ~ 0.2Gy の低線量においても有意な増加が認められました。この結果より、DNA-PKcs 変異下では低線量で非標的効果により発がんすることが明らかになりました。また、照射マウスに胸腺移植後、骨髄細胞を移植すると非標的効果による発がんは抑制されることから、この発がんは胸腺内の細胞数の減少が関与することが判りました。

全身照射の発がん過程で生じる異常現象について解析したところ、照射後数週間経て活性酸素が上昇し、それに伴い DNA 2本鎖切断、染色体不安定性、およびバイスタンダー効果が誘発されました。これらの誘発により、異数性や染色体構造異常を持つ前リンパ腫が形成され、がん遺伝子の変異を経て発がんに至ることが判りました。非標的効果の実態を明らかにするため、移植された胸腺において調べた結果、同様に、照射後数週間経て活性酸素の上昇、および前リンパ腫の形成が認められました。このことから移植胸腺における発がんにも、全身照射と同様ながん化プロセスが関与していると考えられます (図1)。

2. 非相同末端結合修復における低線量放射線リスク修飾要因とその分子機構に関する研究

非相同末端結合による DNA 損傷修復と MDC1 との関わり

生物には放射線などによって誘発された DNA 損傷を修復するための精巧な応答機構（損傷の検出、伝達、

修復、細胞周期チェックポイント）が備わっています。真核生物の DNA 2本鎖切断 (DSBs) 修復機構としては、非相同末端結合 (NHEJ) 修復と相同組換え (HR) 修復が知られています。我々は、放射線による突然変異誘発機構を解明することを目的に研究に取り組んでいます。まず、当研究所において、ヒト大腸がん由来 HCT116 細胞から標的遺伝子破壊法によって作製された幾つかの NHEJ 関連遺伝子欠損細胞 (*MDC1*^{-/-} 細胞、*Artemis*^{-/-} 細胞、*XRCC4*^{-/-} 細胞)^{2,3)} の性質について解析を進めました。

いずれの細胞株においても、放射線被ばく後の生存率が低下すること、染色体異常発現頻度が亢進することなど、放射線に対する感受性が高まっている事を明らかにしました。また、*MDC1*^{-/-} 細胞については、放射線の線量依存的に HPRT 遺伝子座の突然変異誘発率が有意に高くなることも明らかにしました。さらに、実験したすべての欠損細胞で、NHEJ への関与の指標と考えられるランダムインテグレーション頻度が有意に低下すること、放射線被ばく後に観察される γ -H2AX フォーカス (DSBs を推定するマーカー) の消失が大幅に遅延することなども分かりました。

MDC1 は高等真核生物において DNA 損傷応答装置を構成するタンパク質の一つですが、他の構成タンパク質との相互作用に関しては未だに詳細に理解されていません。そこで、*MDC1*^{-/-} 細胞を用いて DNA 修復に関連する因子 (ATM、53BP1、DNA-PKcs など) のリン酸化やフォーカス形成、核内局在性などを調べた結果、MDC1 は ATM や 53BP1、DNA-PKcs の活性化や局在を司ることが明らかになりました (図2)⁴⁾。これらのことから、NHEJ のコアタンパク質である XRCC4 や Artemis に加えて、MDC1 も少なからず NHEJ 経路に関与していることが分かりました。以上の結果から、MDC1、Artemis、XRCC4 は放射線のリスクを修飾する重要な因子であることが明らかになりました。

一方、*MDC1*^{-/-} 細胞を用いた遺伝子発現プロファイルの Pathway 解析から、MDC1 と関連すると考えられる幾つかの反応経路が明らかになりました。これらの経路に属する複数の遺伝子 (CDC6、CHAF1A、CHAF1B、UBE2C、WEE1、DDIT3、KLF4、PER1、PPARG) について、リアルタイム PCR 解析でも DNA アレイ解析と矛盾のない結果が得られました。これらの MDC1 が関わる反応経路には放射線のリスク修飾要因が多数含まれると考えられ、今後それら因子を解析することで、放射線による突然変異誘発機構

に関する新たな知見が得られることが期待されます。

3. マウスの個体発生と腹部白斑の発生に対する低線量放射線の影響に関する研究

発生・分化に対する低線量の放射線影響の解明を目的として、マウスの個体発生異常やメラノサイトの増殖・分化異常を研究しました。メラノサイトは神経冠細胞に由来し、分化形質としてメラニンという黒色の色素を持ち、放射線の影響を調べやすいという特徴があります。そこで、神経冠細胞の移動が始まる胎生9日に、低線量域を含む様々な線量のガンマ線や重粒子線を C57BL/10J マウスに照射すると、出生後のマウスに、離乳率や体重の減少が見られるだけではなく、離乳マウスの腹部中央に白斑が見られました。この白斑は放射線によるメラノサイトの増殖・分化の異常によって生ずると考えられます。腹部白斑頻度は、 γ 線でも線エネルギー付与 (LET) の高い重粒子線でも 0.1 Gy 照射群から有意に増加することがわかりました (図3)⁵⁾。また、重粒子線では γ 線に比べて出現頻度が高く、さらに LET に依存して効果が強くなることを明らかにしました⁵⁾。一方、出生直前の胎生18日のマウスの皮膚には、メラノサイトの前駆細胞であるメラノプラストが表皮に多く存在するだけでなく、表皮メラノサイトの分化が始まることにより、毛球内にメラノサイトも観察されることから、放射線のメラノサイトの分化に対する影響の機構を調べるのに適しています。そこで、胎生18日でのマウスの放射線の影響を調べたところ、皮膚の表皮メラノプラスト数、メラノサイト数及び毛球メラノサイト数は、 γ 線も重粒子線も 0.1 Gy 照射群から背側も腹側も有意に減少し、線量に応じてさらに減少しました⁶⁾。表皮メラノプラスト数、メラノサイト数の減少は LET に依存していませんでしたが、毛球メラノサイト数の減少は LET に依存して影響が強く表れる傾向がありました。これ

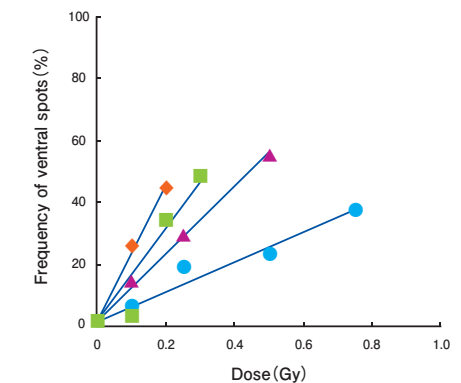


図3: 胎生9日に γ 線 (●)、シリコンイオン線 (▲)、アルゴンイオン線 (■)、鉄イオン線 (◆) を照射された個体の生後22日目の腹部白斑の出現頻度⁵⁾

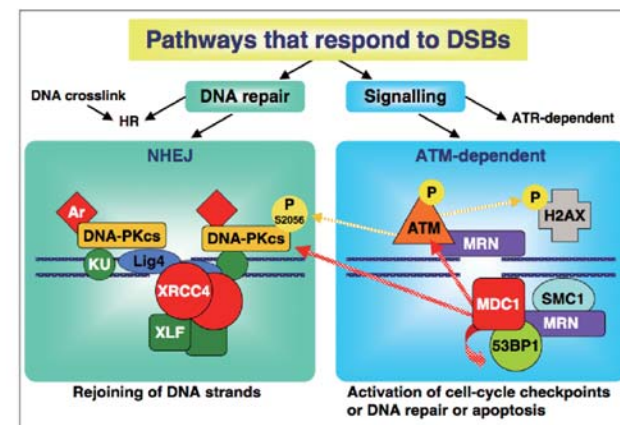


図2: DNA 2本鎖切断にตอบสนองする経路。<略語> 53BP1: p53-binding protein 1, Ar: Artemis, ATM: ataxia telangiectasia mutated, ATR: ATM-and Rad3-related, DNA-PKcs: DNA-dependent protein kinase catalytic subunit, Ku: Ku70/Ku80 protein, Lig IV: DNA ligase IV, MDC1: mediator of DNA damage checkpoint 1, MRN: Mre11-Rad50-NBS1 complex, NHEJ: Non-homologous end-joining, SMC1: structure maintenance of chromosomes 1, XRCC4: X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells, XLF: XRCC4-like factor or Cernunnos, P: phosphate group

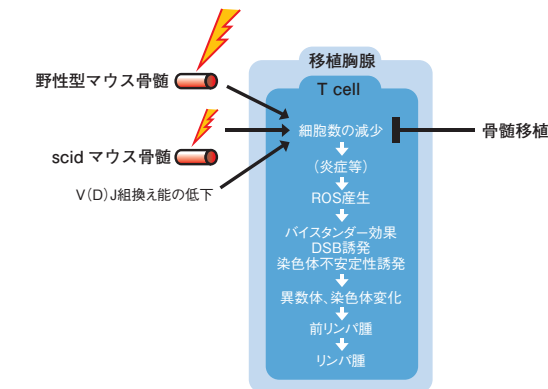


図1: 非標的放射線発がん機構モデル

らの結果から、 γ 線⁶⁾や重粒子線は低線量域でもマウスの発生に影響を与え、神経冠細胞の分化抑制を引き起こすことが示唆されました。

4. 低線量放射線に対する生体応答に関する研究

予め低線量放射線を浴びることにより、その後の中-高線量放射線に対して抵抗性を獲得する生体応答現象を放射線適応応答と呼びます。私たちは、培養細胞を用いた研究から低線量X線照射により粒子線に対する抵抗性 (HPRT 遺伝子座突然変異の減少) が誘導されることを明らかにし、これが効率の高いDNA 2本鎖切断 (DSB) 修復機構の活性化と関係していることを示

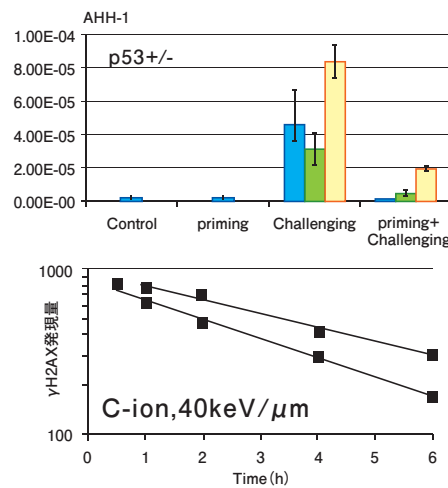


図4: 培養細胞におけるHPRT遺伝子座の突然変異頻度(上図)。primingは予め低線量(20mGy) X線照射のみ、challengingは粒子線による本照射(2Gy)のみ、priming+challengingは予め低線量照射した6時間後に本照射を行った場合を表す。本照射には炭素イオン線 20 keV/μm(黒)、炭素イオン線 40 keV/μm(グレー)およびネオンイオン線 150 keV/μm(白)を用いた。予め低線量照射することにより、本照射による突然変異頻度の低減(適応応答)が見られる。炭素イオン線本照射後のDNA2本鎖切断量(γH2AX 発現量)の経時変化(下図)。Xは本照射のみ、▲は予め低線量 X線照射を行った場合。予め低線量照射することにより(放射線適応応答条件下で) DNA2本鎖切断の消失が速いことがわかる。

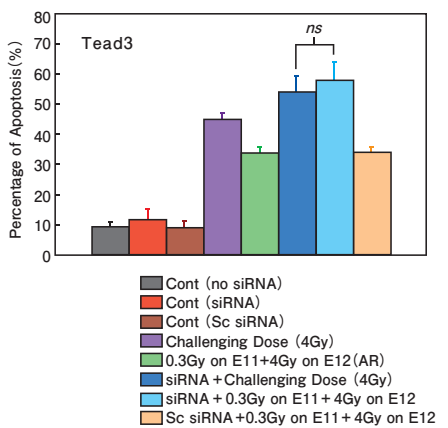


図5: 受精12日目の妊娠マウス(器官形成期)を3GyのX線で本照射すると98.4%の胎児に四肢の異常が発生するが、1日前に低線量照射(0.05Gyあるいは0.3Gy)することにより異常の発生頻度は有意に低下する(奇形発生を指標とした放射線適応応答)。しかしp53遺伝子が不完全な場合、適応応答は観察されない。この適応応答は、本照射による過剰な細胞死(apoptosis)が予め低線量照射によって低減するためと考えられている。受精12日目に本照射(4Gy)のみを行った場合(紫)に比べ、前日に低線量照射(0.3Gy)すること(緑)により細胞死は有意に低下する(適応応答)。しかし、siRNAによってTead3遺伝子活性を抑制しておくことにより、適応応答は観察されなくなった。

唆しました⁷⁾(図4)。

一方、動物個体を用いた研究として、マウス胎児における奇形発生と胎児死を指標とした放射線適応応答の分子機構を調べました。まず、マイクロアレイを用いて適応応答条件下で発現変動する遺伝子を検索し、さらにはがん抑制遺伝子 p53 と関連していること、あるいは細胞死に機能すること等の条件によって遺伝子を絞り込みました。そして、RNA 干渉法による遺伝子ノックダウンの実験を行うことにより、いくつかの遺伝子について放射線適応応答との機能的関連性を明らかにしました⁸⁾(図5)。

本研究により、生体は低線量放射線に対して高線量とは質的に異なる応答を示すこと、また低線量については線量の加算性が成立しないことがメカニズムに基づいて示されました。今後、放射線適応応答の一般性(範囲と程度)を明らかにすることにより、人為的制御によるリスク低減化(積極的放射線防護)への展開が期待されます。

5. 参考文献

- 佐渡敏彦 “放射線と免疫、老化、がん (XXI) 6.放射線発がん (7)”, 放射線科学, 46, 266-275, 2003
- 森雅彦: ヒト細胞における効率的な遺伝子破壊をめざして, 放射線科学, 2007年5月 第50巻, 第5号 p16-21.
- Katsube T, Mori M, Tsuji H, Shiomi T, Shiomi N, Onoda M. Differences in sensitivity to DNA-damaging agents between *XRCC4*- and *Artemis*-deficient human cells. *J. Radiat. Res. in press.*
- 小野田 眞, 森 雅彦, 勝部 孝則, 辻 秀雄, 塩見 尚子, 塩見 忠博: 非相同末端結合による DNA 損傷修復と MDC1 との関わり、生き物はどのようにして放射線に立ち向かうのか: DNA 損傷応答と適応応答 (放医研シンポジウムシリーズ: 放射線防護研究センターシンポジウム; 第3回), NIRS-M-222, 39-46, 2009.
- Hirobe T., Eguchi-Kasai K., Sugaya K. and Murakami M., “Effects of low-dose heavy ions on the postnatal development of mice and the yield of white spots in the mid-ventrum and tail-tips”, *J. Radiat. Res.*, in press.
- Hirobe T., Eguchi-Kasai K., Sugaya K. and Murakami M., “Effects of low-dose γ -rays on the embryonic development of mouse melanoblasts and melanocytes in the epidermis and hair bulbs”, *Zool. Sci.*, in press.
- Vares G, Wang B, Tanaka K, Kakimoto A, Eguchi-Kasai K, Neno M. Mutagenic adaptive response to high-LET radiation in human lymphoblastoid cells exposed to X-rays. *Mutat. Res. in press.*
- Vares G, Wang B, Tanaka K, Shang Y, Taki K, Nakajima T, Neno M. Gene silencing of *Tead3* abrogates radiation-induced adaptive response in cultured mouse limb bud cells. *J. Radiat. Res. in press.*

放射線安全・規制ニーズに対応する環境放射線影響研究

環境放射線影響研究グループ

吉田 聡、石川 徹夫、保田 浩志、鄭 建、久保田 善久、府馬 正一、青野 辰雄、新江 秀樹、石井 伸昌、金原 進、サファー サラク クマール、高田 真志、田上 恵子、チュティマ クランロッド、床次 真司*、坂内 忠明、松澤 孝男、丸山 耕一、矢島 千秋、柳沢 啓、山田 正俊*、渡辺 嘉人 (*現在他所属)

1. はじめに

環境中の放射線が人や環境に与える影響について、放射線安全と規制のニーズに対応する重点課題に特化した研究を行ってきました。その内容は、制御可能な自然放射線源による被ばくに関する研究、海洋における重要放射性核種の動態に関する研究、環境生物・生態系に対する放射線の影響に関する研究の3つに大別され、5つの研究チームによって実施されました。先端科学技術を取り入れながら、現場での調査と実験室での研究のバランスを保ちつつ、放射線の環境安全に関する日本独自の知見を蓄積すると共に、国際的な活動にも貢献しました。

2. 制御可能な自然放射線源による被ばくに関する研究

人が生活する上で避ける事が難しい自然放射線の内、近年、被ばくの低減化が議論されているラドンを含めた自然起源放射性物質による被ばくと航空機搭乗中の宇宙線被ばくに関して、その実態の把握とメカニズムの解析、および管理手法を開発するための研究を2つのチームで行いました。

自然放射線被ばく研究

ラドンを含めた自然起源放射性物質の規制を検討するにあたって必要なデータを取得することを目的として以下の調査研究を行ってきました。

- ①中国の洞窟式住居におけるラドン・トロン調査(規制科学研究グループと共同した肺がんリスクの解析)
 - ②日本における高自然放射線(ラドン)地域の調査
 - ③屋内ラドン(線量)低減に関わる検討
 - ④建材や一般消費材に関する、放射性核種濃度、ラドン・トロン発生量、発生メカニズムの検討
- ここでは②、③に関わるトピックとして、屋内ラドンに関する規制が導入された場合に備えた、高ラドン濃度家屋に関する研究を紹介します。

規制値以上のラドン濃度家屋が見つかった場合には、ラドン及び子孫核種に関する詳細な測定と低減化などが必要になると考えられます。このためのケーススタディとして、高ラドン濃度家屋における実地調査を行いました¹⁾。いくつかの測定器を持ち込んで、ラドン濃度や平衡等価ラドン濃度(ラドン子孫核種濃度

に関する指標)を測定するとともに、これらに基づいた被ばく線量、及び、エアクリナーの使用による線量低減効果について試算しました。2日間の調査を実施し、1日目は通常的生活状態で、2日目はエアクリナーを使用した状態で、測定を行いました。1日目の平均ラドン濃度は 229 ± 15 Bq/m³、平衡等価ラドン濃度は 33.1 ± 3.1 Bq/m³であったのに対して、2日目の平均ラドン濃度は 373 ± 17 Bq/m³、平衡等価ラドン濃度は 14.4 ± 0.7 Bq/m³でした。エアクリナーの使用によってラドン濃度その物を下げる事はできませんでしたが、平衡等価ラドン濃度が減少し、これに伴って被ばく線量低減の効果が確認されました。すなわち、この家屋に滞在した場合の被ばく線量率は、通常の状態では 0.92μ Sv/hであったのに対し、エアクリナー使用時は 0.46μ Sv/hと半分に減少しました。これは、ラドン(ガス状の物質)からの被ばくより、ラドンが壊変してできる子孫核種(粒子状の物質)からの被ばくのほうが、はるかに大きいからです。

宇宙線被ばく研究

地球には宇宙からの放射線、いわゆる「宇宙線」が常に降り注いでいます。平地で受ける宇宙線の線量は1日あたり0.001 mSv程度とごく微量ですが、その量は上空へ行くほど増え、航空機が飛ぶ高度では平地の100倍近くになります。そのため、職務で頻りに空を飛ぶ航空機乗務員(以下「乗務員」という)には宇宙線被ばくの管理が必要とされています。我が国でも、2006年4月に文部科学省が乗務員の被ばく管理に関するガイドラインを策定し、国際線を運航する日本の航空会社では、このガイドラインに沿って2007年度から乗務員約1万8千人(当時)の被ばく管理を実施しています。放医研は航空会社の取り組みを準備の段階から支援しています。

その主な仕事は、乗務員が受ける宇宙線の線量を正確に評価することです。航空機搭乗時に受ける宇宙線の線量(以下「航路線量」という)は計算によって評価することが可能です。そこで、放医研では、日本原子力研究開発機構等の協力を得て、最新の高エネルギー粒子輸送モデルや地磁気データの取り入れたプログラム(JISCARD EX)を新たに開発し、これを

用いて乗務員が受けた宇宙線の線量を算定しています。JISCARD EXの個人向けプログラムや関連の情報などは、放医研のホームページ²⁾から広く国民に公開しています。

また、計算で求めた航路線量の精度を確認するため、航空会社の協力を得て複数の代表的な路線を飛ばす旅客機内で宇宙線の実測を行い、計算値と実測値がよく一致することを確認しました。また、航空機内での測定に適した新たな宇宙線測定器の開発も進めてきました。

一方、富士山頂の施設(旧富士山測候所)で宇宙線を実測し、そのデータから航空機が飛行する高度の宇宙線被ばく環境を推定する手法を考案し、その推定精度を検証しました。2010年夏には、測定装置とともに外部バッテリー電源及び無線LANの設備を富士山頂と山麓に設置し(図1)、同年9月より宇宙線中性子の無人モニタリングを始めて、約4ヶ月間データの無人連続取得に成功しています。今後は、通年観測を実現し、上空での宇宙線被ばくのレベルに関する情報をリアルタイムに国民へ提供するとともに、太陽活動の急激な変動に迅速かつ的確に対応できるようにしたいと考えています。



図1: 富士山頂での宇宙線観測に利用している施設設備(左)富士山麓に在る施設(名古屋大学富士観測所)に設置した無線LAN アンテナ、(右)宇宙線中性子の測定を実施している旧富士山測候所。

3. 海洋における重要放射性核種の動態に関する研究 海洋動態解析研究

原子力施設は沿岸に立地する 경우가多く、海洋生態系に付加される可能性のある放射性核種についてその挙動を予測することが極めて重要です。そこで、重要核種でありながら、十分なデータが蓄積されていない放射性物質として、プルトニウム、アメリシウム、ヨウ素に注目し、誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)を用いた新たな分析法を開発しました。これにより、海水中のプルトニウム、海底堆積物中のアメリシウム-241 および海水中の化学形態別安定ヨウ素を高精度に分析することが可能となりました。一方、実際の試料の収集と分析を進め、海水中のプルトニウム同位体の深度分布と表面海水における広域分布を明らかにしました。その結果、ビキニ核実験起源のプルトニウムが北部北太平洋、西部太平洋赤道域や東部インド洋に広

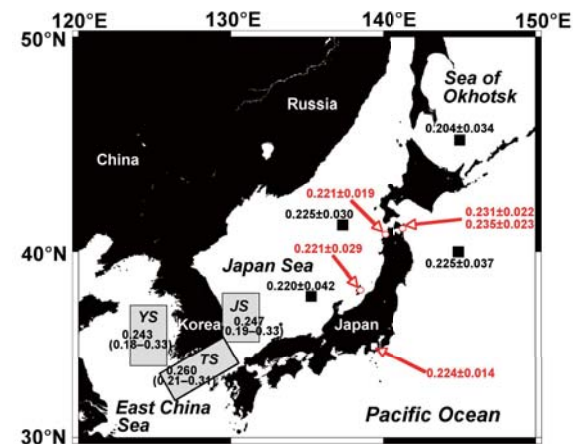


図2: 日本近海の表層水中のプルトニウム同位体比($^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$)グローバルフォールアウトの比(0.18)よりも高く、ビキニ核実験由来のプルトニウムが海流と共に流れて来ている事が示されました。

がっており、日本近海のバックグラウンドにも影響を与えている事が示されました(図2)³⁾。また、相模湾における海底堆積物(水深1300m付近)中のプルトニウム濃度とその同位体比、及びアメリシウム濃度の鉛直分布を明らかにし、プルトニウム濃度極大層(深さ15cm付近)はビキニ核実験の影響でなくグローバルフォールアウトの影響を強く受けている事や、粒子状物質に対する取り込まれ易さがプルトニウムとアメリシウムで異なることを示しました。

4. 環境生物・生態系に対する放射線の影響に関する研究

環境問題に対する関心が世界的に高まる中、放射線についても人だけではなく広く環境全体に及ぼす影響を評価する必要性が指摘されています。しかし、そのために必要な科学的データは不足しています。そこで、環境の保全や生態系の維持に重要な役割を担っていると考えられる生物の中で放射線の影響が十分に調べられていない生物をいくつか選択し、放射性核種の移行と放射線影響に関する研究を2つのチームにおいて実施しました。

陸域生態系影響研究

土壌生態系の維持に重要な役割を担っている菌類、トビムシやミミズ、及び日本の森林生態系の主要な構成種であり、他の植物と比べて放射線高感受性であると考えられるスギを選択し、致死、成長の低下、生殖能力の低下などについて線量-効果関係を調べ、50%影響線量などの値を明らかにしました。これらは、個体群の構造やサイズに変化を引き起こしうる放射線影響指標として利用可能です。また、より鋭敏かつ迅速に放射線の影響を検出することのできるバイオマーカーとして放射線応答遺伝子の発現解析を実施し

ました。用いた手法は、本研究所の安倍らによって開発されたHiCEP (high coverage gene expression profiling) と呼ばれる遺伝子発現解析技術で、ゲノム情報の無い全ての真核生物に適用でき、僅かに発現が変化する遺伝子も検出可能です。このHiCEPを初めてトビムシに応用し、損傷したDNAの修復や酸化ストレス応答に関連する遺伝子の発現が放射線の照射によって増加することを発表しました⁴⁾。特に、哺乳類でDNAの損傷塩基除去修復に重要な役割を担っているPoly(ADP)Ribose polymerase I (PARP I) と非常に高い相同性を持つ遺伝子の発現が増加しましたが、トビムシ以外でもミミズの一種であるヤマトヒメミミズやモデル植物であるシロイヌナズナで同種の遺伝子を放射線応答遺伝子として同定しました。

一方、マツやミミズなどについて、線量評価に必要な放射性核種の取り込みと体内分布に関するデータを収集しました。

水域生態系影響研究

水域生態系を構成する生物の内、植物プランクトン、ウキクサ、ミジンコ、メダカについて、致死、摂食量の減少、脳のアポトーシス、胸腺の委縮を指標にして線量-効果関係を調べ、50%影響線量などの値を求めました。

よりマクロな視点では、国際的に重要性が指摘されてきたにもかかわらず、研究事例が少なかった群集および生態系レベルの放射線影響について、魚、貝、水草などを含む水槽サイズのモデル実験生態系を構築すると共に、各種マイクロコズムを用いた解析を進めました。例えば、種構成が既知の水圏微生物マイクロコズムを用いることで、生物間相互作用を介した放射線の間接影響のメカニズムを推定するとともに、系全体に対する影響を放射線と化学物質で定量的に比較しました。特筆されるのは、水田生態系における物質循環やそこに生息する細菌群集が、従来考えられていたよ

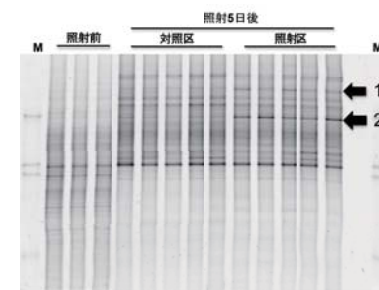


図3: 変性剤濃度勾配ゲル電気泳動で検出した湛水土壤細菌群集に対するγ線連続照射の影響。各バンドは単一の細菌種に由来する16S rDNAで、その濃さは各細菌種の相対量を示しています。配列を解析した結果、バンド1は*Clostridium*属、バンド2は*Massilia*属に帰属する細菌であると推定されました。レーンMはサイズマーカーです。

りもはるかに低い線量で影響を受けることを示した研究です⁵⁾。すなわち、水田を模擬した湛水土壤マイクロコズムにγ線を1 Gy/dayで5日間連続照射し、16S rRNA遺伝子をターゲットとした変性剤濃度勾配ゲル電気泳動法(DGGE)で土壌細菌群集を解析したところ、対照とは明らかに異なった構造(構成細菌の種類と各細菌種の相対量)になっていました(図3)。特に、*Clostridium*属と*Massilia*属のある種はγ線による相対量の増加が認められました。また、未照射の水相がわずかに褐色だったのに対し、照射したものは濃い褐色に変化するとともに、硫酸イオンが増加し、ナトリウム、カリウム、フッ化物イオンと溶存鉄が減少しました。この結果は、マイクロコズム中の物質循環がγ線の影響を受けたことを示唆しており、土壌細菌群集の変化との関連も含め、今後メカニズム解明を進める必要があると考えています。

一方、影響評価のためのバイオマーカー遺伝子の探索を目的として、植物プランクトンや湛水土壤マイクロコズムにHiCEPを適用し、放射線応答遺伝子をゲノムまたはメタゲノムスケールで検出しました。

線量評価については、水や懸濁物中のトリチウム(^3H)をカラス貝が取り込む量を予測する数学モデルを開発しました。

5. 参考文献

- 1) Kranrod, C., Tokonami, S., Ishikawa, T., Sorimachi, A., Janik, M., Shinagaki, R., Furukawa, M., Chanyotha, S. and Chankow, N., "Mitigation of the effective dose of radon decay products through the use of an air cleaner in a dwelling in Okinawa, Japan", *Appl. Radiat. Isot.*, 67, 1127-1132, 2009.
- 2) 独立行政法人放射線医学総合研究所ホームページ: 航路線量計算システム JISCARD, <http://www.nirs.go.jp/research/jiscard/index.shtml> (accessed on January 2011)
- 3) Yamada, M. and Zheng, J., "Temporal variability of $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ atom ratio and $^{239+240}\text{Pu}$ inventory in water columns of the Japan Sea", *Sci. Total Environ.*, 408, 5951-5957, 2010.
- 4) Nakamori, N., Fujimori, A., Kinoshita, K., Ban-nai, T., Kubota, Y. and Yoshida, S., "Application of HiCEP to screening of radiation stress-responsive genes in the soil microarthropod *Folsomia candida* (Collembola)", *Environ. Sci. Technol.*, 42, 6997-7002, 2008.
- 5) Ishii, N., Fuma, S., Tagami, K., Homma-Takeda, S. and Shikano, S., "Responses of the bacterial community to chronic gamma radiation in a rice paddy ecosystem", *Int. J. Radiat. Biol.*, in press.

特集/第2期中期計画成果

緊急被ばく医療研究センター

Research Center for Radiation Emergency Medicine



はじめに

私たちの身体には、放射線等の侵襲により壊された組織や遺伝子を修復する機構があります。ところがこの修復能力を超えるような侵襲を受けると、障害が起こります。この侵襲のうち放射線には、色も香りもなければ味もありません。また、放射線被ばくを受けても症状が出るまでに時間を要し、自分では被ばくしたかどうかわかりません。被ばく医療とは、放射線被ばくにより障害が生じるかその可能性がある時、線量評価を行い、その結果に基づいて治療を行い、また予後を推測することを言います。放射線被ばくには、身体から離れた線源から被ばくする外部被ばく、体表面に付着した線源による体表面汚染、そして体内に摂取された放射性物質による内部被ばくがあります。医療関係者の他に、放射線防護・管理と線量評価の専門家との協力により成り立つものです。幸いなことにこういう事故は希にしか起こりませんが、現在多くの分野で放射線が利用されていることを考えれば、事故が起きないとは言えません。緊急被ばく医療研究センターでは、我が国の被ばく医療の中心として、この万が

一の事故に対し、24時間体制を敷いています。また、産業発達が著しいアジア地域の原子力災害も応援しており、この地域に専門家を養成するための研修、ワークショップを開催しています。平成22年度には、アジア地域を中心に外国で放射線事故が起きた時、現地に派遣し被ばく医療の支援を行うチーム(Radiation Emergency Medical Assistance Team, REMAT)を立ち上げました。

緊急被ばく医療研究センターは運営企画ユニット、被ばく医療部と被ばく線量評価部の3部門からなる業務中心のセンターです。高線量被ばく障害研究グループと線量評価研究グループには、全員ではありませんが業務部門に属する定年制職員と研究専任の任期制職員が参加しています。



緊急被ばく医療研究センター
センター長
明石 真言

我が国の緊急被ばく医療体制の中心的機関として

運営企画ユニット

明石 真言、大高 基廣、立崎 英夫、広岡 隆、三橋 拓也、上田 順市、秋葉 繁、田茂山 晋、末竹 弘樹、玉手 和彦、佐島 馨、小川 直樹、稲生 浩子、鈴木 綾子

1.概況

放射線医学総合研究所(放医研)は、原子力安全委員会「緊急被ばく医療のあり方について」により我が国の緊急被ばく医療体制の中心的機関とされています。ここでは平成18年に始まった第2期中計画の、緊急被ばく医療に関する活動について報告しま

す。放医研は全国レベル並びに東日本ブロックの三次被ばく医療機関に位置付けられ、文部科学省と原子力安全委員会とともに、原子力施設立地及び隣接19道府県の自治体との協議等を通じて我が国の緊急被ばく医療の体制整備のための活動を行っています。また、放射線の人体への影響に関する専門機関とし

て原子力防災、さらには放射線・原子力に関する国民の安心・安全の確保に貢献するための業務を行っています。これら事業の実施に当たり、国からの委託事業等の外部資金も含め、我が国の放射線・原子力安全行政に貢献しています。

2.行政のために必要な業務

放射線・原子力に関する国民の安全・安心の確保

放医研は国、地方自治体、財団法人等が主催する被ばく医療に関する講演会・講習会(第2期中期計画では計149件)及び原子力防災訓練(34件)に専門家(延べ246名)を派遣し、地域関係者に対する緊急被ばく医療の基礎知識・技能の向上に寄与しています。特に国の原子力総合防災訓練では、シナリオ作成の段階から参加するとともに、緊急被ばく医療派遣チームとしてオフサイトセンターや救護所に、また原子力安全委員会緊急技術助言組織に専門家を派遣し、助言、支援を行っています。汚染患者の搬送訓練では自衛隊及び千葉県消防局と連携し、ヘリコプターで患者を放医研まで搬送し、万が一の際に備えています。



ヘリコプターによる患者搬送(訓練)

事故は平日や昼間起こるとは限りません。被ばく医療専門機関として、医療及び搬送機関のために夜間・休祭日でも対応するために24時間緊急被ばく医療ダイヤルを導入しました。この緊急被ばく医療ダイヤルでは、24時間職員が電話に出ることができるように、平日では第一研究棟被ばく医療部及び運営企画ユニット全ての電話が一斉に鳴るように設定しています。また、夜間・休祭日には職員を毎日3名を配置し、このダイヤルにかかってきた電話は優先順位に従ってこの3名に自動転送し、必ず対応できるシステムをも構築しました。そればかりではなく、万が一の際には、必要な要員を招集できるように、一斉通報・呼び出しシステムも合わせて導入しました。

放射線被ばく医療に関する様々な相談にも応えています。それぞれの相談に対して回答するとともに、一部の人については診察、検査・放射線測定等の対応を行っています。また、平成19年に起きた中国・四川大地震では、国際協力機構(JICA)より救援活動に派遣された隊員の放射線被ばくにかかわる検査及び診察の依頼があり、隊員の検査を行いました。平成20年には、洞爺湖サミットを考慮した成田空港における放射線テロ対策訓練において、シナリオ作成段階から参加し、消防・警察隊員等に対して緊急被ばく医療に関する指導を行いました。放医研には「独立行政法人放射線医学総合研究所法」という法律があります。この法律では「六 第一号に掲げる業務として行うもののほか、関係行政機関又は地方公共団体の長が必要と認めて依頼した場合に、放射線による人体の障害の予防、診断及び治療を行うこと。」とされています。洞爺湖サミットにおいては、厚生労働省の依頼により放射線テロ発生に備えて、各国首脳への対応のため現地に専門家を派遣し、資機材、治療薬を配置しましたが、これもこの法律に基づくものです。また、2010年横浜APEC時には、首脳及び住民に対する放射線テロ発生に備えて、横浜に専門家を派遣するとともに放医研内に対策本部を設置し、全所的な対応を行いました。その他にも国内で発生したイリジウム線源の盗難事件、千葉県野田市夜光塗料会社の放射性同位元素(ラジウム226)の敷地内放置事件、放射性物質を含むベークライトの不適切管理への対応について政府機関、自治体などからの問い合わせへの対応、テレビ・ラジオ取材に対して専門家として助言を行いました。助言内容については放医研のホームページに載せて、国民の安全・安心のための情報発信を行いました。

一方、当研究センター職員のスキルアップのため、フランス、アメリカからの専門家の招聘や世界保健機



被ばく医療共同研究施設

関 (WHO)、国際原子力機関 (IAEA) 等の国際機関が実施する行事へ積極的に参加・協力するとともに、関係機関に職員を派遣し、緊急被ばく医療に関する最新知見の入手と情報の交換を行いました。また、いつ事故が起きても迅速な対応を行えるように、施設、設備などの維持管理を行いました。平成22年度からは、旧内ばく棟を被ばく医療共同研究施設としてアクチニドによる体内汚染治療研究を目的として利用するため、被ばく医療共同研究施設運営室を設置し新しい研究に備えています。

緊急被ばく医療体制整備のための

放射線・原子力安全行政への協力・支援

緊急被ばく医療の中心となる機関として、原子力施設立地及び隣接19道府県の自治体関係者、医療関係者、関係省庁関係者による「地域緊急被ばく医療連携協議会全体会議」を開催し、問題点を話し合うとともに、事故時の円滑な医療を目的とし国内の様々な分野の専門家を集め、染色体ネットワーク、物理学的線量評価ネットワーク、緊急被ばく医療ネットワークを組織しています。多数患者が出た場合や重篤な合併症を伴った患者の治療のため、5機関(6病院)と協力協定を締結しました。事例の少ない被ばく事故では、被ばく医療関係者の情報共有は重要です。また、放射線被ばくもしくは汚染患者の搬送を、誤解無く正しい知識を持って行うため、特に道府県の被ばく医療施設から放医研までの患者搬送については、各自治体との地域連携協議会を通じ、自衛隊の協力も得て、地域毎に患者搬送フロー図を作成しました。さらには西日本ブロックの地域三次被ばく医療機関である広島大学と、東西日本ブロック間の連携強化に必要な検討及び情報共有を行い、実効性ある緊急被ばく医療体制の構築に努めました。

被ばく医療関係者の教育は非常に重要です。原子力



医療セミナー実習風景

災害時に、各地域で緊急被ばく医療を先導する指導者の教育を行っており、これまでに緊急被ばく医療救護セミナー(12回、受講者総数348人)、緊急被ばく医療セミナー(9回、受講者総数189人)、緊急被ばく医療放射線計測セミナー(3回、受講者総数29人)を実施しました。そして平成21年からは、原子力施設の有無にかかわらず全国の医師、看護師、診療放射線技師等の医療関係者、並びに消防、警察、自衛隊等の初動対応者を対象に、NIRS被ばく医療セミナーとNIRS放射線事故初動セミナーを開設し、放射線事故やテロ対応も含め必要な知識と技能の習得を目指しています。

国の受託事業等により喫緊の行政ニーズへの対応を

着実に実施

放医研は第一期中期計画の開始時から独立行政法人となり、国の受託事業により行政ニーズへの対応を着実に実施することが求められるようになりました。今中期計画では、文部科学省や原子力安全委員会から委託事業15件を受託し、喫緊の行政ニーズへの対応を着実にを行いました(下記表)。文部科学省からの委託は、国内の被ばく医療体制と教育・研修が中心でしたが、国内の人材発掘のための染色体による線量評価に関するシンポジウムを開催し、その必要性をアピールすることができました。国際ワークショップやシンポ



生物線量評価法に関する国際ワークショップ(平成20年11月)

ジウムは、原子力安全委員会の委託を得て、IAEA、WHO、国際科学技術センター(ISTC)等と共催をすることができ、アジアへの情報発信をすることができました。

被ばく医療体制構築には問題も多くあります。被ばく医療に関心を持つ医療関係者は決して多くありません。我が国の緊急被ばく医療体制構築を効率的に実施するために、他の医療機関(佐賀大学医学部、杏林大学医学部、自衛隊中央病院)から4名の医師を、また研究機関(日本原子力研究開発機構)から保健物理と放射線計測の専門家2名を受入れる等、人事交流を通して行政ニーズへの対応を着実に実施しました。この他核燃料サイクル施設、原子力発電施設を有する青森県にある弘前大学と緊急被ばく医療に関する協力協定を締結し、それに基づいて大学関係者に対して緊急被ばく医療に関する講習会を開催する等、人材の育成に貢献しています。

放医研の3つのネットワーク会議の活動と、

患者受入の協力機関とのさらなる効果的連携の構築

緊急被ばく医療、染色体、物理学的線量評価に関する3つのネットワーク会議についてはすでに述べましたが、より効率的に運用するために、国の原子力総合防災訓練時にはネットワーク構成員の連絡訓練や情報の共有システムの運用、また放医研職員による訓練の評価を行い効果的な運用に努めています。協力協定を結んだ5つの被ばく医療協力機関とは、患者受け入れの具体的な方法や患者受け入れ時の放医研からの具体的な支援について話し合い、円滑な患者受け入れについて連携を深めました。これらの協力医療機関に配備している放射線測定器類の校正やそれらの取扱い講習会も開催しました。

アジアにおける被ばく医療の先進国としての情報発信

緊急被ばく医療研究センターの活動は、国内にとどまりません。「菅直人首相は31日午前(日本時間同)、ハノイ市内でベトナムのグエン・タン・ズン首相と約1時間40分會談した。(中略)ベトナムが国内で進め

ている原子力発電所2基の建設を日本側が受注することも決まった(平成22年10月31日)。」(asahi.com http://www.asahi.com/international/update/1031/TKY201010310085.html)。これに関する記事をご覧になった方は多いと思います。アジアにおいて我が国の役割は科学技術先進国として、この領域で支援を行うことは言うまでもありませんが、万が一の対応も医療先進国である日本の役割です。緊急被ばく医療研究センターはアジア諸国に対して、緊急被ばく医療講習会や訓練等に専門家を派遣し、技術、知見の提供を行うとともに、アジア各国からの要請に応じたセミナーを開催しました。特に韓国原子力医学院(KIRAMS)と放医研とは協力関係を持っています。当センターから専門家を派遣し講義を行う一方、韓国側の医療関係者を受け入れての研修会を毎年開催しています。この他にもIAEA等の国際機関が実施するトレーニングコースに専門家を講師として派遣し、今中期計画ではインドネシア、サウジアラビア、マレーシア、ベトナム、イラン、カタール、インドネシア各国の関係への知識の普及を図りました。また、イランをはじめとして今中期計画内では、マレーシア、シンガポール、スリランカ、タイから研修生5名を受け入れています。

当研究センターでは、平成13年にIAEA/RCAとともにアジアの医療関係者に教育訓練を行って以来、専門家の派遣に加えて数多くの研修を行って来ました。今中期計画終了前には、海外特にアジアからの研修受講者は300名を超えました。平成21年度には、これらの研修、ワークショップ、シンポジウム等から作られた「顔の見える関係」を基礎に、海外特にアジアにおける放射線事故及び原子力災害等の発生時に、要員を派遣し、緊急被ばく医療に関する支援及びそのための放射線線量評価の実施等を行うための緊急被ばく医療支援チーム(Radiation Emergency Medical Assistance Team)(以下、「REMAT」)を設置しました。REMATは、当面職員にて構成し、派遣統括、緊急被ばく医療要員、放射線防護要員、線量

第二期中期計画 委託事業

受託年度	委託元	内容
平成18年度	文部科学省	・緊急被ばく医療に関する実証及び成果提供等 ・三次被ばく医療体制整備調査
	原子力安全委員会	・体内汚染事故時の治療及び緊急被ばく医療体制の向上に関する調査
平成19年度	文部科学省	・緊急被ばく医療に関する実証及び成果提供等 ・三次被ばく医療体制整備調査
	原子力安全委員会	・放射線被ばくによる生体影響およびその対応に関する調査
平成20年度	文部科学省	・緊急被ばく医療に関する実証及び成果提供等 ・三次被ばく医療体制整備調査
	原子力安全委員会	・放射線防護に関する国内外の研究動向に関する調査
平成21年度	文部科学省	・三次被ばく医療体制整備調査
	原子力安全委員会	・原子力防災時における薬剤による放射線防護策に係る調査
平成22年度	文部科学省	・全国三次被ばく医療体制実効性向上調査 ・地域三次被ばく医療体制実効性向上調査(東日本ブロック)
	原子力安全委員会	・緊急被ばく医療体制の整備状況にかかる状況調査 ・被ばく医療に関する国際調査

評価要員、及び連絡調整要員からなる派遣要員と日本国において派遣を支援する要員、国内統括、医療要員、及び線量評価要員からなる国内要員



緊急被ばく医療支援チーム(REMAT)

高線量被ばくの診断及び治療に関する研究 - 高線量被ばく患者の治療をめざして -

被ばく医療部

明石 真言、石原 弘、蜂谷 みさを、中山 文明、田中 泉、安田 武嗣、
富永 隆子、柴田 知容、葉丸 晴子、山本 哲生、田村 泰治、梅田 論、
近藤 久禎、坂口 奈賀子、萩原 亜紀子

1. 高線量被ばく患者の治療をめざして

治療を必要とする放射線による被ばくや放射性核種による汚染事故は、世界中でも極稀です。しかしながら事故が少ないということは、被ばく事故に関する研究も少ないことにつながり、また経験がないことにもなります。緊急被ばく医療研究センターは、第二期中期計画で、この“他の施設ではほとんど行われることがない”テーマを中心に据えた研究を行いました。すなわち放射線障害を低減化させるために、高線量照射した細胞や組織また実験動物の生存率、組織修復、機能保存等に関連する因子を明らかにし、その成果に基づき消化管または皮膚の障害を中心に臨床応用を目指した治療剤となる物質を開発することを目的としました。また、細胞や血液等侵襲の少ない方法で採取できる試料に含まれる生体分子から、治療方針の検定の指標となる遺伝子、タンパク質、その他の生体を構成する物質を明らかにする研究を合わせて行いました。特にすでに臨床で使用されている物質を中心に、これらの研究を行いました。

2. 放射線障害の治療薬の候補

放射線による感受性は、血液細胞などの盛んに分

並びに事務局員から構成されています。次期中期計画では、国内版 REMAT を構築し、さらに充実を図る予定です。これまでに構築したアジアにおける「顔の見える関係」と REMAT により、アジアの緊急被ばく医療ネットワークの充実と効率化を図りたいと考えています。

安定的な資源配分の確保

緊急被ばく医療体制構築は、一研究所だけで行うことはできません。我が国並びにアジアにおける万が一の原子力・放射線事故に備えた体制の構築業務に当り、すでに述べたように外部資金を受託し、安定的な資金配分の確保に努めました。今後も国、地方自治体と協力し円滑な被ばく医療体制を築いていきたいと思

裂、増殖する細胞が高く、それらの細胞を持つ組織や臓器にまず障害が生じます。放射線による全身被ばくは一臓器ではなく、多くの臓器が障害されるいわゆる多臓器障害です。平成 11 年に茨城県東海村での JCO 臨界事故の経験から、高線量被ばくで問題となるのは、骨髄のみならず皮膚や消化管障害であることがわかりました。そこでこれらの障害に対して有効と思われる薬剤等の効果を細胞ばかりでなく動物を使用して調べました。

(1) 線維芽細胞増殖因子 (FGF) の放射線による生存および消化管障害抑制効果

FGF は国内でも骨折治療の臨床試験で使用されています。この FGF には様々な種類がありますが、放射線被ばく後に投与すると、消化管障害は軽減しました。また、新規開発した従来の FGF とは異なった FGF は、放射線被ばく 24 時間後にマウスに投与しても放射線小腸障害を回復させることを明らかにしました。

(2) リチウムの放射線による消化管障害抑制効果

双極性障害あるいは双極性感情障害の治療薬として臨床にすでに応用されているリチウム (Li) が、放射線による消化管障害抑制効果を持つことを明らかにしま

した。ラット消化管由来の初代培養細胞またマウス小腸において、Li は照射前投与ばかりでなく、照射後投与においても、細胞のアポトーシスを抑制しました。この結果は、Li が放射線による消化管障害治療医薬の可能性を示したもので、さらなる研究が望まれます。

(3) CuZnSOD は血管内皮細胞の放射線障害を抑制する

致死放射線被ばくを受けた臓器と組織で、血管に観察される急性影響、晩発影響にとって血管内皮細胞は重要です。活性酸素種 O_2^- を過酸化水素 H_2O_2 に変換し、細胞質に存在する酵素である Cu/Zn superoxide dismutase (CuZnSOD) について、治療薬の可能性を探りました。高線量の放射線照射をされたヒト臍帯血管内皮細胞 (HUVEC) について、培養液中に細胞外から CuZnSOD 添加し、その影響を細胞生存率と血管新生について調べました。細胞生存率は、CuZnSOD を照射前に添加すると有意に改善しました。照射前の CuZnSOD の投与と同様に、照射後の CuZnSOD の投与でも生存率は改善しました。さらに CuZnSOD を投与した HUVEC では、ERK1/2 のリン酸化が増強されました。照射後の CuZnSOD の投与は、放射線照射によって抑制される血管新生を改善し、また ERK のシグナルの阻害は、CuZnSOD の効果を抑制しました。私たちの結果は CuZnSOD が HUVEC の放射線照射による内皮細胞の機能障害を ERK1/2 シグナルの活性化を介して改善することを示しています。

(4) 蛋白同化ステロイド製剤は小腸放射線障害を緩和する

障害を受けたマウスの腸管の再生に蛋白同化ステロイド製剤や平滑筋弛緩薬が有効であることを明らかにしました。また、炎症反応促進物質やその制御薬、ビタミン E 誘導体等に放射線防護作用のあることも示しました。

3. 浸襲性の少ない生体物質による放射線障害の指標

放射線被ばく後直ぐに症状が現れない放射線障害に対する診断・治療を行うには、放射線被ばく量を推定することは重要です。できるだけ、患者に負担をかけず、また時間もかからない生体試料を使った放射線障害の指標を検討しました。

(1) 血液および唾液中のアミラーゼ活性

頭頸部に被ばくすると血液中の唾液腺由来のアミラーゼレベルが増加することが知られており、JCO 臨界事故でも 3 人の高線量被ばく者に増加が見られました。しかしながらこの機序はいまだに不明です。実験動物マウス・ラットを使用しこれらの機序を調べま

した。これらの動物でも放射線照射により、血液中のアミラーゼは増加しましたが、唾液中のアミラーゼは減少しました。血中アミラーゼの増加は被ばく後 12 時間で最高値になり、その後減少しますが、24 時間後でもレベルは非照射時よりも増加していました。この血液中の唾液腺由来のアミラーゼレベルは、14Gy までは線量依存的であり、被ばく線量の指標となる可能性が示されました。この機序を電子顕微鏡等で調べたところ、血液中のアミラーゼの増加は、その産生やアポトーシス等によるものではなく、細胞間の tight junction 機構が破綻し、細胞間隙に漏出したアミラーゼが血液中に逸脱する可能性が示唆されました。

(2) 血液細胞の遺伝子解析による被ばく線量の指標

この研究では、まず極微量の血液で、Real time RT-PCR 法を用いた極微量 RNA 精密定量技術を確立しました。この方法で、被ばくしたマウスからの骨髄および末梢血液において、DNA 損傷誘導性遺伝子である p21、mdm2、bax、puma mRNA を発現をみると、1Gy までは線量依存的に増加しました。1Gy 以下の低い線量では、症状からの線量評価は困難であり、この方法により遺伝子で被ばく線量推定が可能であることが示されました。しかし、被ばく時間によりこれらの発現量が骨髄細胞では見られないものの、末梢血液では大きな概日変動がみられることも判明しました。

4. 参考文献

- 1) Tominaga T, Hachiya M, Shibata T, Sakamoto Y, Taki K, and Akashi M. Exogenously-added copper/zinc superoxide dismutase rescues damage of endothelial cells from lethal irradiation. J Clin Biochem Nutri. in press
- 2) Ishihara H, Tanaka I, Yakumaru H, Tanaka M, Satoh A, Ishiwata A, Yokochi K, Kurematsu A, Ueda JI, Shibata T, Hachiya M, Akashi M. Acceleration of Regeneration of Mucosa in Small Intestine Damaged by Ionizing Radiation Using Anabolic Steroids. Radiat Res. 2010 Dec 28 in press.
- 3) Ishihara H, Tanaka I, Yakumaru H, Chikamori M, Ishihara F, Tanaka M, Ishiwata A, Kurematsu A, Satoh A, Ueda J, Akashi M. Circadian transitions in radiation dose-dependent augmentation of mRNA levels for DNA damage-induced genes elicited by accurate real-time RT-PCR quantification. J Radiat Res (Tokyo). 2010; 51(3):265-75.
- 4) Yamamoto T, Sakaguchi N, Hachiya M, Nakayama F, Yamakawa M, Akashi M. Leukemia. Role of catalase in monocytic differentiation of U937 cells by TPA: hydrogen peroxide as a second messenger. 2009 Apr; 23(4):761-9.
- 5) Tamura T, Cui X, Sakaguchi N, Akashi M. Ginsenoside Rd prevents and rescues rat intestinal epithelial cells from irradiation-induced apoptosis. Food Chem Toxicol. 2008 Sep; 46(9): 3080-9.

実態調査

被ばく医療部 被ばく線量評価部
 明石 真言、立崎 英夫、富永 隆子、数藤 由美子、
 中山 文明、吉田 光明、蜂谷 みさを

1.はじめに

マーシャル諸島のビキニ環礁で大規模な水爆実験 (BRAVO) が行われたのは1954年 (昭和29年) 3月1日のことです。その結果、現地の島民に被害が及んだだけでなく、160km 東方海上で操業していた静岡県焼津市のマグロ漁船「第五福竜丸」の乗組員23名が被ばくしました。この事件ではマグロをはじめ海産物が汚染され、社会的に大きな衝撃を与えました。この実態調査では被ばくした方の健康状態を長期的に観察し、記録として残すために行っています。もうひとつの調査は、二酸化トリウムを主成分とする造影剤トロトラストによる影響調査です。二酸化トリウムは肝臓、脾臓や骨髄等に沈着し、周りの細胞が α 線に被ばくします。 α 線による長期内部被ばくの人体に与える影響を、健康診断を行い解明の一步とするものです。



第五福竜丸

2.ビキニ被災者実態調査

1954年 (昭和29年) 3月16日の読売新聞が一面トップ記事で「邦人漁夫 ビキニ原爆事件に遭遇」「23名が原子病」との見出しでスクープしたことから社会的脚光を浴びることになった事件があります。同年3月1日太平洋上ビキニ環礁で行われた米国による核実験により、近くでマグロ漁をしていた静岡県焼津市の第五福龍丸の乗組員23名 (当時18~39歳) が、放射性降下物により放射線に被ばくしました。同年9月23日には1名が亡くなっています。またこの事件は、放医研設立の契機になったとされています。この実態調査はこれら被ばくした方の健康状態を長期的に観察し、晩発性放射線障害を調査し、記録として残すため

のものです。被災者数は23名と多くはありませんが、50年を超える被ばく例の調査追跡は世界でも稀であり貴重なデータです。被ばく様式は実験当日の急性被ばく及び帰港までの約2週間にわたる亜急性被ばくと考えられています。また、内部被ばくについては不明な点が多いのですが、推定線量は文献より1.7~6.9 Gyであったとされています。

本中期計画中では生存者で、健診を希望しかつ協力可能な方について追跡調査を行いました。健診は毎年1回、焼津市立総合病院の協力の下に同病院または放医研の病院で行いました。

この5年間に2名が大腸がん及び大動脈瘤破裂で亡くなり、これまでに14名の方が亡くなりました。亡くなった方の死因は、肝がん6名、肝硬変2名、肝線維症1名、大腸がん2名、心不全1名、大動脈瘤破裂1名そして交通事故1名です。生存している9名については肝炎ウイルスの陽性率が非常に高いが、腹部CT検査などでは受診者には肝細胞がんなどの悪性腫瘍の所見は認められていません。肝炎ウイルスの感染は、被ばく当時全員が骨髄抑制や凝固異常に対して全血もしくは血漿の輸血を受けており、このことが一因となった可能性が高いと考えられます。肝機能については地域の病院で診療を継続しています。その他、被災者は高齢化に伴い、糖尿病、高血圧症、高脂血症、高尿酸血症、心疾患、脳血管障害等に罹患している例が多くみられます。それぞれの地域の地元医療機関で患者の病態に応じた加療を受けています。症例数が少なく、結果を統計学的には有意差としてとらえることは難しいのですが、本調査は今後も継続していく予定です。



市民講座「第五福竜丸を振り返って」(平成19年11月)

3.トロトラスト沈着症例に関する実態調査

1930年 (昭和5年) ドイツ Heyden 社 (ハイデン) は急性の副作用を伴わないコロイド状の二酸化トリウム造影剤の製造に成功し、トロトラスト (Thorotrast) という製品名で発売しました。この製品は、極めて優れたX線造影剤として、1954年 (昭和29年) 頃まで世界各国で血管造影を中心に広く使われました。しかしながら、主成分である二酸化トリウムが ^{232}Th (放射性核種) を含み、半永久的に生体内で α 線の体内被ばくを起すため、肝血管肉腫等の悪性腫瘍が米国で報告され、それによる人類での発がんが現実問題となっています。1960年代の始めから、ICRP、WHOは、 α 線発がんの3大疫学事実の1つとして認め、それが

どの程度の被ばく線量で発がんを中心とする晩発障害を起すかを確認するための疫学調査を、国際協力によって行うことを世界各国政府に呼びかけました。我が国では主として1932年 (昭和7年) から1945年 (昭和20年) にかけて、戦傷者を中心に使用されました。その数は10,000-20,000人と推定されています。この調査では、トリウムの沈着量の推定と臨床症状、特に悪性腫瘍との関係を記録に残すことを目的に健診を行っています。本中期計画中は、健診を希望する1名について追跡調査を行いました。健診は毎年1回 (ただし希望のない年は除く)、放医研の病院で行いました。残念ですが、患者の高齢化のため受診は困難となっているのが現状です。

緊急時に有用な被ばく線量評価を目指して - 体内摂取時の線量低減に向けた応用研究も含めて -

被ばく線量評価部

山田 裕司、鈴木 敏和、仲野 高志、松本 雅紀、榎本 宏子、宮河 直人、
 福津 久美子、金 ウンジュ、数藤 由美子、古川 章、高島 良生、大町 康、
 穂山 美穂、池田 瑞代、三上 圭子、阿山 香子、白谷 眞由美、白石 久二雄、
 吉田 光明、福田 俊、サファーサラタクマール、高見 実智己

1.緊急被ばく医療処置に不可欠な 目となり耳となるために

体外から放射線を浴びたり、放射性物質を体内に取り込んだりした場合、被ばく影響を予測して適切な医療処置を実施するためには、受けた線量、或いは、将来にわたって受けると予想される預託線量を迅速かつ正確に知ることが重要です。線量評価とは、一般の医療における診断に相当するものと言うことも出来ます。ここでは、事故への対応方法が大きく異なる外部被ばくと体内汚染とに分けて説明すると共に、被ばく医療への架け橋となる線量低減化法についてもその現状を紹介します。

2.放射線被ばくした患者への対応

被ばくされた患者の被ばく線量を事故後に物理的な手法で計測することは難しく、また、臨床前駆症状からの推定も可能ではありませんが、線量によっては症状が現れるまでに時間がかかるという問題があります。このため、被ばくした細胞に線量に応じて生じる染色体異常、特に二動原体異常という生物学的な指標を用いる生物線量評価法に注目が集まり、実用的に用いられて来ました。ここでは、その染色体異常を中心とし

た生物学的手法、被ばく部位は限定されますがESRと呼ばれる物理学的な手法、さらに線量再構築と呼ばれる間接的な評価手法について紹介します。

(1) 生物学的手法による評価:

二動原体異常の頻度から線量を推定する方法はgold standardとも呼ばれていますが、一人の患者に対して1000個以上の細胞を顕微鏡で検出するという労力がかかり、分析の高速化が求められました。自動化の原型モデルとして染色体自動解析装置 NIRS1000

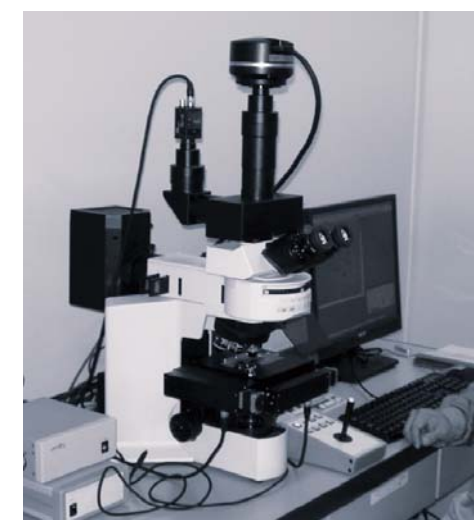


図1: 分裂中期細胞自動検出装置

Kinetoscorerが開発されましたが、より高速・高精度・小型低価格化を図った結果、現在では図1に示す装置まで改善できました。染色体を見る細胞の検出ソフトウェアについては論文のみならず、特許(第4344862, 2009)も認められました¹⁾。

二動原体分析法では全身を巡る末梢血リンパ球を用いることから、身体の一部のみが被ばくした場合は問題でした。侵襲性が比較的弱く全身のどの部位からでも採取可能な毛根を試料とする線量評価法として、DNAの損傷を検出するコメット法を採用しました。毛根部分にある細胞を単細胞化し、ゲル電気泳動によりDNAの断片化量を調べた結果、X線を照射した毛では毛根細胞DNAの断片化量の有意な増加がみられ、被ばくした部位として検出できました(図2)。しかし、部位の迅速特定が可能でしたが、ばらつきが少し大きく、線量範囲も限られているという問題があることも分りました。

実際の被ばく事故対応に向けては、国内外の機関とのネットワーク作りと機関間の比較試験²⁾にも力を入れています。実験手技や染色体異常判定基準の統一化を図り、インターネットを利用した情報共有システムで、大規模事故の発生時に複数の機関でデータを共有・解析することを目指したものです。欧米諸機関との連携はもとより、アジア地域での中心的機関として機能することを念頭においています。

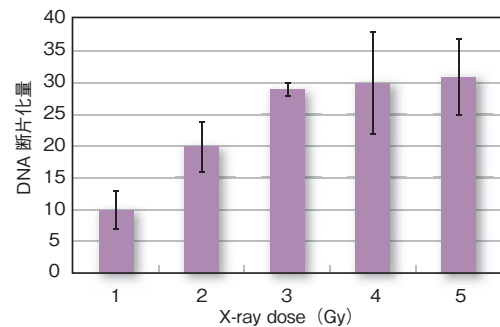


図2: X線照射による毛根細胞のDNA断片化量

(2) 物理的手法による評価:

本節の冒頭でも記したように被ばく事故後にその線量を物理的に評価することは困難ですが、唯一とも言える方法が電子スピン共鳴法 ESR です。歯や爪を材料として被ばく時に生成した不対電子の量から線量を推定する方法です。被ばく部位に爪がある手足に限定されますが、試料が得やすい切り爪が利用できるメリットがこの方法にはあります。採取した爪を用いた実験から、ESR シグナルと線量とが比例することを確認できました。しかし、その後、ラジカルフェーディングに個人差の問題が出ましたが、追加照射を行

うことで補正が可能となり、Gy オーダーの被ばくを検出できるようになりました。

(3) 間接的手法による評価:

間接的な方法ではありますが、事故状況を仮想的に再現して線量再構築することは可能です。線源・検出器を GUI 環境下で設定し、空気衝突カーマ率・実効線量率などを計算して、人体ジオメトリのボクセルファントムに対して各臓器の吸収線量や実効線量を評価できるモンテカルロ計算コード DECORA を開発しました(図3)。ボクセルファントムの読み込みと各臓器を検出器として設定した際の計算値の妥当性を検証するため、JAEA が開発した ucpixel を対象にして、OTOKO ファントムを用いるなど条件を統一して比較計算を行いました。その結果、各臓器の吸収線量は約3%以内で一致しており、開発した計算コードの評価が妥当であることが確認できました。



図3: 外部被ばく線量計算コードDECORA

3. 放射性物質による汚染患者への対応

放射性物質を摂取してしまった患者に対して、体外からその量を評価することは容易ではありません。特に、透過力が弱いアルファ線放出核種の場合に難しく、様々な工夫が必要です。ここでは次の3つの方法について最新の状況を示すと共に、汚染患者受け入れ時の二次空気汚染対策についても記します。

(1) 鼻スミア法による評価:

吸入により放射性物質を取り込んだ場合には、鼻腔内にその痕跡が残っていることからこれを拭き取った試料を分析します。測定が容易な単純計数法に変えて、アルファ線のエネルギースペクトルの詳細分析を行いました。その結果、スペクトル形状から汚染物質が粒子状と液体状とに区別できることが明らかになりました(図4)³⁾。また、検出量から線量推定において、ICRP が職業被ばく時の基準粒径としている 5 μ m は事故時の医療行為の判断基準としては必ずしも安全側とは言えず、別の換算係数を用いる必要性が示されました。

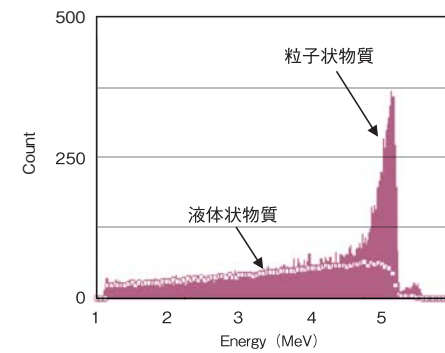


図4: スペクトル形状による物質弁別

(2) 体外計測法による評価:

バイオアッセイや鼻スミア試料の分析などから間接的に摂取量を推定する方法に比べて、体内に取り込んでしまった放射性物質を体の外から直接に測定できる体外計測法は、より正確な評価を期待できます。しかし、その計測は放射線のエネルギーや人体の形状等による影響を受けるため、校正が重要です。従来の欧米人体型の LLNL ファントムに代えて日本人体型の JAEA 改良型ファントムを作成するとともに、これに放射性物質を取り込んだ模擬肺を埋め込みました。肺を測定対象とする肺モニターで両者の計数効率を調べましたが、10%程度の差に収まり、体型による測定誤差は限定的であることが確認できました(図5)。

この他に、成人と子供、全身汚染と部分汚染、体内汚染と表面汚染などの条件の違いによる補正方法についても検討を行っています。さらに、摂取後の時間経過に伴う摂取物質分布の動的変化についても検討を行っています。呼吸を介して摂取した場合は、摂取物質にあまり依らず前鼻道にかなりの量の滞留が初期にあります。これは時間単位で移動します。肺や消化管においては、摂取物質の性状にも強く依存するので、体外計測時には摂取からの時間経過が重要です。

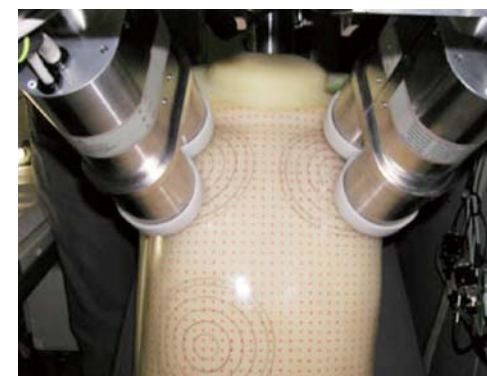


図5: 日本人体型ファントム

(3) バイオアッセイ法による評価:

体内に取り込まれた放射性物質の一部は、尿や便などの排泄物の形で体外に出るので、その排泄量から最

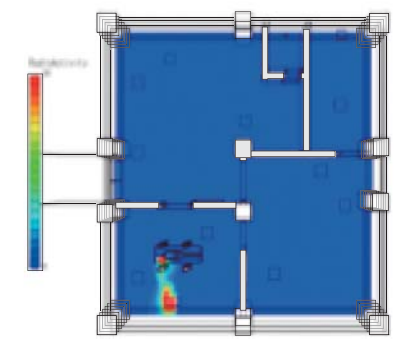


図6: 空気汚染分布の可視化

初の摂取量を推定します。ここでは、試料の前処理、分離精製工程の見直しを行い、マイクロウェーブの導入や工程の最適化を図ることなどにより、分析所要時間短縮を実現しました。例えば、尿中のウラン分析であれば、試料を得てから ICP-MS で定量するまでの分析所要時間は4時間となりました。便中のプルトニウムでは、アルファ線スペクトロメトリを含めて3日間となりました。

(4) 二次空気汚染対策:

放射性物質で汚染された患者さん対応時に、連続的な汚染発生を想定した数値シミュレーション実験を行いました。汚染物質の性状や室の空調条件により一様ではありませんが、汚染の連続発生という非現実的な厳しい想定であったとしても、二次的な空気汚染は発生源の 1/1000 以下の濃度レベルでした(5 μ m の粒子汚染時)⁴⁾。ただし、汚染空気の流路に当たる発生源と排気口との間は汚染レベルが高いので注意を要することが分かりました(図6)。

4. 線量低減に向けてのキレート剤による体内除染効果

ウランの創傷汚染に対する迅速診断および処置法について、急性障害の診断法、初期体内挙動、体内除染剤の最適な適用法と効果を検討し、初期医療対応に必要な成果を得ました。

(1) ウランの急性障害の診断基準:

ラットを用いてウラン (UO₂²⁺) の化学毒性許容量の 0.2mg/kg から 16mg/kg までの種々の量を筋肉内投与した深創傷汚染モデル、皮下と皮内投与した浅創傷汚染モデルを作成して、ウランの化学毒性による急性障害とその診断方法を検討しました。ウランの標的器官の腎臓の障害指標として、血清中の血液尿素態窒素 (BUN)、Creatinine (Cre) はウラン摂取 10 分後には有意に上昇していること、さらに尿 NAG/ (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) /Cre 比はウラン投与量や腎臓の沈着量と高い相関を示し、腎

臓の化学毒性許容量レベルの判断をする上でも有用な指標になることを明らかにしました。骨障害の指標として血清 Osteocalcin, Tartrate-resistanceacid phosphatase (TRAP), Parathyroid hormone (PTH), 尿中 Pyridinoline が有用と認められました。これらの指標は、最少量 (0.2mg/kg) 投与群の腎臓と骨組織の観察結果とも一致していました。また、ウラン投与後6時間以降の尿中排泄量は投与量と相関していました。ウランの創傷汚染後の時間経過に伴って採取した血清や尿中のこれらの成分を測定することによって、腎臓障害の診断だけでなくウラン摂取量や沈着量を短時間で判定できることを実証しました。

(2) 化学形や摂取経路に伴う体内挙動と障害発現:

各創傷ラットモデルを用いてウラン (UO₂²⁺) の体内挙動を異なる化学形を作成して検討しました。ウラン化学形や投与部位の深さによって、体内移行速度は異なっていました。例えば、ウランを皮下投与したモデルでは投与部位から30分以内には40%が体内移動しましたが、60%が投与部位に6時間後まで滞留しました (図7)。さらに、体内挙動や臓器障害の強さに影響する要因として、投与部位の酸熱傷による組織障害や体液成分との結合率が推察されました⁵⁾。

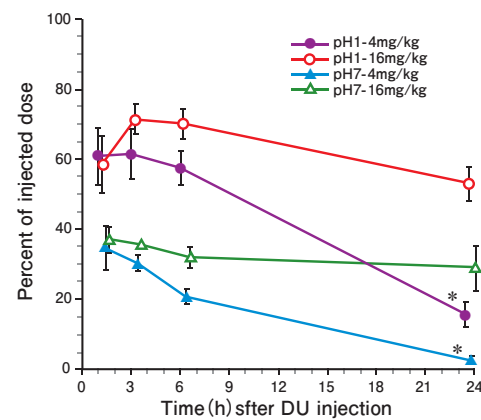


図7:異なる化学形のウラン皮下投与後の滞留率

(3) 体内除染剤の効果および適用方法:

種々の合成化合物を試験しましたが、CBMIDA (Carecol-3,6-bis methyleiminodiacetic acid, 図8) より高い体内除去効果と低い副作用の化合物は認められませんでした。そこで、ウラン創傷汚染に対するCBMIDAの最適な使用方法を検討しました。硝酸ウランを皮下投与した部位に、CBMIDA (溶解液 pH6.8) を2時間以内に注入すると、局所では中和作用による酸熱傷障害の緩和効果がありました。同時に、ウランの約80-95%と結合して、糞尿中への排泄率を促進し、その結果、腎臓沈着率を非処置群の25%までに減少、腎臓機能障害を低減させる効果が認められ

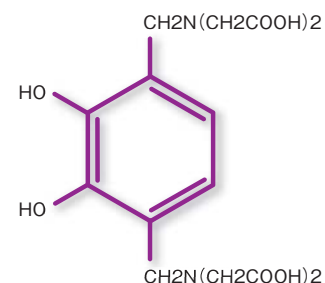


図8:CBMIDAの化学構造

ました。他の実験結果を総合すると、ウラン創傷汚染に対してCBMIDAは局所投与、経口投与、静脈投与ともに高い効果があり、全身投与と局所投与、あるいは創傷部位の切除との組合せ処置によってさらに高い効果が認められました。本研究において、ウランの多様な汚染形態に対して体内除染剤による最適な治療方法を実証しました。

5. 参考・文献

- 1) Furukawa, A., Minamihisamatsu, M. and Hayata, I., "Low-cost metaphase finder system", Health Phys., 98, 269-275, 2010.
- 2) Wilkins, R.C., Romm, H., Kao, T.C., Awa, A.A., Yoshida, M.A., Livingston, G.K., Jenkins, M.S., Oestreicher, U., Pellmar, T.C. and Prasanna, P.G., "Interlaboratory comparison of the dicentric chromosome assay for radiation biodosimetry in mass casualty events", Radiat. Res., 169, 551-560, 2008.
- 3) Fukutsu, K., Yamada, Y., Akashi, M., "Characterisation of nasal swab samples by alpha spectrometry", Radiat. Prot. Dosim., 134, 87-93, 2009.
- 4) Yamada, Y., Fukutsu, K., Yuki, M., Akashi, M., "Air contamination analysis during emergency medical treatment", Radiat. Prot. Dosim., 134, 113-121, 2009.
- 5) Fukuda, S., Ikeda, M., Nakamura M., Yan, X. and Xie, Y., "Acute toxicity of subcutaneously administrated depleted uranium and the effects of CBMIDA in the simulated wounds of rats", Health Phys., 96, 483-492, 2009.

特集/第2期中期計画成果

国際オープンラボラトリー

International Open Laboratory



はじめに

最近、若者の「海外離れ」が深刻になっています。日本学術振興会の調査によると、わが国の米国への留学生数は1997の4万7千人をピークに減り続け、2007年は3万4千人となっています。これは法務省の出入国管理統計でも裏付けられ、20~29歳の海外旅行者数は、1996年の463万人から2006年の298万人にまで減少しています。実に10年間で35%近い「激減」で、これに替わって、中国、韓国、インドといった新興国の留学者数が急増しているとのことです。

こういった傾向は、放医研にとっても看過できない意味をもっています。放射線の人体影響ならびに医学応用の分野において、放医研が人の健康と福祉の向上に貢献するためには、国際的評価に堪え得る研究成果を創出することが第一です。と同時に、その牽引力となる国際的なリーダーとなるべき人材の育成も求められます。研究者の「海外離れ」を是正するのも結構ですが、逆に、海外の優秀な研究者を呼び寄せ、所内で大いに活躍してもらい、もって所内の刺激剤になってもらうような仕組みが考えられます。

このような背景のもと生まれたのが「国際オープンラボラトリー (以下、IOL という)」です。放射線科学の重要な分野において海外のトップレベルの研究者を著名外国人研究員に指名し、彼らの支援・助言の基で

国際的に高いレベルの研究を行うことを目的に、2008年11月1日に発足しました。ここでは、国際的評価の高いカロリンスカ研究所 (A.Brahme 教授)、サセックス大学 (P.Jeggo 教授)、およびコロンビア大学 (T.Hei 教授) と共同で、3ユニットが採択されました。いずれのユニットも設立から1年半という短期間でしたが、優れた成果を挙げ、評価委員会でも高得点をマークしました。

放医研は、第3次中期計画が始まるのを契機に、今のユニットは終了とし、次年度から新たに4ユニットを立ち上げることになりました。海外から若い研究者が放医研にきて、これまで以上に活躍することを期待したいと思います。

「IOL」を設立出来たのは、ひとえに張榮發氏からの多額の寄付金によるものです。文字通り「世界の放医研」にすることが出来ました。張榮發氏には、この紙面をお借りして、心より感謝の意を表させていただきます。



国際オープンラボ
ディレクター
辻井 博彦

国際オープンラボラトリー - その設置と運営 -

運営室 伴 貞幸

1.はじめに

放医研では、(1) 国際的に高く評価される最先端の研究が必要であること、(2) 国際対応機能の充実した研究所へ脱皮することが必要であることが認識さ

れていました。基礎放射線科学を推進するためにはこの分野を開かれたものにするのが不可欠であり、研究所も世界に開かれたものであることが重要であると思われます。2007年夏ごろに、開放性を容易にし、

国内外の研究機関との相互交流を促進する方法としては国内外ネットワークを構築することが重要であり、そのためには国際オープンラボラトリーの設立は非常に有効であるとの考えが出てきて、企画部を中心にしての話し合いが持たれました。同年秋には、国際オープンラボラトリー構想の妥当性と具体化等々を審議するための国際会議を開催するための準備が始まりました。翌2008年3月26-27日に、国際的に著名な有識者を助言委員にお招きして、「放医研における粒子放射線科学研究推進に関わる国際助言委員会（以下、国際助言委員会と略する）」を兼ねた「粒子線放射線科学に関する放医研国際ワークショップ」を開催しました（写真1）。国際助言委員会では、国際オープンラボラトリーを設立する理由として、（1）粒子放射線科学における国際協力の推進、（2）研究を実施する上での実践的な協力、（3）重要な研究領域での国際ネットワークの構築と強化、（4）学生、ポスドク、及び研究者の国際的な採用、（5）より重点を置いた共同研究テーマの設定、であることが確認されました。そして、多くの学生や研究者が炭素イオンやその他の粒子技術についてより多くを学ぶことに魅力を感じるように、既存の施設を利用した共同研究型の構造を持つ研究ユニットからなる国際オープンラボラトリーを設立することが勧告されました。なお、勧告の詳しい内容については丹羽太貫・前重粒子医科学センター副センター長が「放射線科学」第51巻第7号（2008年7月号）4-29頁に報告していますので、そちらをご覧ください。

国際助言委員会からの勧告を受けて、国際オープン

ラボラトリー設立のための準備が開始されました。

2. 設置のための制度準備

国際オープンラボラトリーを設置・運営するために、多くの方々のご協力を得て下記の二つの「規程」が作られました。

- ・独立行政法人放射線医学総合研究所国際オープンラボラトリーの設置及び運営に関する規程（2008年6月19日 20規程第55号、最終改正 2010年11月11日 22規程第42号）
- ・独立行政法人放射線医学総合研究所指名研究員規程（2008年9月24日 20規程第67号、2010年3月30日 22規程第36号）

これら二つの規程作成と並行して、「研究ユニット募集のための募集要領と応募書式」も作成されました。後述する「研究ユニットの活動」が開始後まもなく、上記の2規程だけでは事務実務上で大きな問題のあることがわかり、下記の二つの「実施要領」が急遽作成されました。

- ・独立行政法人放射線医学総合研究所国際オープンラボラトリー運営実施要領（2008年12月26日、20達第44号）
 - ・独立行政法人放射線医学総合研究所指名研究員実施要領（2008年12月26日、20達第46号）
- なお、上記の「規程」および「実施要領」の英語版も準備してあります。

3. 構成

2008年9月10日付けで重粒子医科学センター運営



写真1: 国際助言委員会(2008年)委員と開催関係者

企画室長（著者）が国際オープンラボラトリー運営室長（併任、2010年3月定年退職）に任命され、ディレクター等の発令準備および研究ユニット募集が開始されました。同年9月20日付けで辻井博彦理事が国際オープンラボラトリーディレクターに任命され、続いて、同年9月25日付けで、酒井一夫・放射線防護研究センター長と丹羽太貫・重粒子医科学センター副センター長（併任、2010年3月任期満了退職）が国際オープンラボラトリー副ディレクターに任命されました。

研究ユニットの募集は同年9月24日に締め切られ、4グループからの応募がありました。

同年10月10日の研究ユニット応募審査ヒアリング及び同月17日の再審査ヒアリングを経て、粒子線治療モデル研究ユニット（Particle Radiation Therapy Model Research Unit）、粒子放射線分子生物学ユニット（Molecular Particle Radiation Biology Unit）、宇宙放射線研究ユニット（Space Radiation Research Unit）の3ユニットが採択され、同年11月1日から研究活動が開始されました（表1）。

4. 外国人研究者

国際オープンラボラトリー関連で来所した外国人研究者を表2に示します。

国際オープンラボラトリー発足当初は、指名研究員が長期間滞在し、加えて大学院学生のような若い外国人研究者が常に入出入りしていることが期待されました。

しかし、実際には外国人の長期滞在は難しいようで、どのユニットにも指名研究員が不在である期間のほうはるかに長いという状況がみられました。外国人研究者にとって放医研の施設は大変に魅力あることは確かなようですが、家庭の事情あるいは研究の進捗状況等々の理由から放医研に短期間しか滞在出来ないのは非常に残念なことです。

表1: 第1期国際オープンラボラトリーを構成する研究ユニット

	研究ユニット		
	重粒子治療モデル研究ユニット	粒子放射線分子生物学ユニット	宇宙放射線研究ユニット
著名外国人研究者	Dr. Anders Brahme	Dr. Penelope Jeggo	Dr. Tom K. Hei
ユニット長	村上 健	岡安 隆一	内堀 幸夫
研究目的	炭素線治療に用いられている物理・生物モデルの高度化を目指す。	HIMAC、X線等を用いてDNA修復に関する研究を行う。	宇宙飛行士の長期滞在に伴う宇宙放射線に人体影響のリスクを正確に見積もる。

ともあれ国際オープンラボラトリーに来た外国人数が多くないとは言え、「外国人受け入れ」において、様々な問題点が提起されました。多くは待遇、食住に関わる問題が多かったようです。それらの問題のいくつかは解決されないままに残ってしまいました。それらの問題を解決することは、放医研が真に国際化するうえで大きな前進となると思われます。これらの問題点は、何らかの形で報告したいと思います。

面白いことに、当初懸念された「言語の壁」はさほど大きな問題にはなりません。むしろ、来所する多くの外国人は日本語に関心を持ち、ひいては日本の文化の一端に触れることに非常に熱心でした。

5. 成果の普及

上述したように、国際オープンラボラトリーは「開放性を容易にし、国内外の研究機関との相互交流を促進する方法としての国内外ネットワークを構築すること」を目的に設立されたので、国際オープンラボラトリーの中身が見えるようにすることは、国際オープンラボラトリーの使命の一つでありました。その意味で、3ユニットのそれぞれが各2回のワークショップを企画・開催して、各ユニットの研究を紹介するなど、国際オープンラボラトリー全体が「成果の普及」に努めてきました。

それらの活動を以下にまとめました。なお、原著論文等の発表状況に関しては各ユニットからの報告をご参照ください。

(1): ワークショップ・シンポジウムの開催

- ① 1st NIRS International Open Laboratory Workshop on Innovation in the Radiation Therapy. November 17, 2008, NIRS, Chiba. (Organized by Particle Radiation Therapy Model Research Unit.)
- ② 2nd NIRS International Open Laboratory

表2: 外国人受入状況(2008年11月~2011年2月)

著名外国人研究者の来回数	
Dr. Anders Brahme	5回
Dr. Penelope Jeggo	3回
Dr. Tom Hei	4回
指名研究員の延来所期間	
Dr. J. Kempe	3.5か月
Dr. A. Meijer	6.5か月
Dr. A. Noon	6.0か月
Dr. B. Ponnaiya	1.5か月
Dr. J. Wang	1.0か月
来所した大学院博士課程学生	
C. Mohanty, M.T.Chew, L. Barazzuoi, C. Yunfei, K. Zielinska-Chomei, N. Autsavaprompporn	

- Workshop on Challenges in the New Frontier in Space Travel: Physics and Biology of Radiation Risk. February 12, 2009, NIRS, Chiba. (Organized by Space Radiation Research Unit.)
- ③ 3rd NIRS International Open Laboratory Workshop on Recent Development in DNA Repair Studies. February 27, 2009, NIRS, Chiba. (Organized by Molecular Particle Radiation Biology Unit.)
 - ④ 4th NIRS international Open Laboratory Workshop on Cellular and Molecular Effects of Light Ions. April 15, 2009, NIRS, Chiba. (Organized by Particle Radiation Therapy Model Research Unit.)
 - ⑤ 5th NIRS international Open Laboratory Workshop on Dosimetry and Health Effects Associated with Exposure to Particle of Space Radiation Environment. January 13, 2010, NIRS, Chiba. (Organized by Space Radiation Research Unit.)
 - ⑥ 6th international Open Laboratory Workshop on Recent Advances in DNA Repair and Related Studies. March 24, 2010, NIRS, Chiba. (Organized by Molecular Particle Radiation Biology Unit.)
 - ⑦ NIRS International Symposium on Radiation Life Sciences. June 11-12, 2010, NIRS, Chiba. (図1)

(2) : 合同会議

- ① KI-NIRS Joint Symposium on Ion Radiation

Sciences, September 10-11, 2010, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. (Organized by Drs. Tsujii and Brahme)

- ② NIRS-CSU Joint Workshop on Heavy Ion, DNA Repair and Related Studies, October 25, 2010, NIRS, Chiba. (Organized by Molecular Particle Radiation Biology Unit)

(3) : 講演会

- ① NIRS International Open Laboratory Special Lecture by Drs. Annelie Meijer and Anders Brahme. September 15, 2009, NIRS, Chiba.
- ② NIRS International Open Laboratory Special Lecture by Chitrlekha Mohanty and Katarzyna Zielinska-Chomej, November 24, 2009, NIRS, Chiba.
- ③ NIRS International Open Laboratory Seminar by Dr. Chris Allen. July 14, 2010, NIRS, Chiba.
- ④ NIRS International Open Laboratory Seminar by Ms. M.T. Chew and Dr. A. Meijer, November 26, 2010, NIRS, Chiba.

(4) : プレス発表

- ① 「国際オープンラボ開設」、原子力産業新聞 2009年1月6日朝刊4面
- ② 「放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム」、テレビニュース、JCN千葉、2010年6月11日18時。および、JCN千葉ホームページ。

(5) : 出版

- ① 丹羽太貫：「粒子放射線科学に関する助言委員会報告」、放射線科学 第51巻第7号4-29頁、2008年
- ② 辻井博彦：「放射線治療における技術革新」および国際オープンラボラトリー Brahme ユニットの概要。放射線科学 第51巻第12号24-25頁、2008年。
- ③ 細胞および分子に及ぼすイオン線の影響 (第1回放医研国際オープンラボラトリー開設記念ワークショップ)、放射線科学 第52巻第2号(特集号)1-62頁(日英併記)、2009年、(編) 辻井博彦、伴 貞幸、松藤成弘、村上 健、岡本正則
- ④ 細胞および分子に及ぼすイオン線の影響 (第4回放医研国際オープンラボラトリーワークショップ)、放射線科学 第52巻第7号(特集号)1-58頁(日英併記)、2009年、(編) 辻井博彦、伴 貞幸、松藤成弘、村上 健、岡本正則
- ⑤ 辻井博彦、伴 貞幸：第4回放医研国際オープンラボラトリー「細胞および分子に及ぼすイオン線の影響」解説、放射線科学 第52巻第7号(特集号)、53-57頁、2009年。
- ⑥ Proceedings of Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy and NIRS-KI Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences, 1-182頁(英文)、(編) 国際オープンラボラトリー運営室、企画部国際係。
- ⑦ 放射線生命科学(放医研国際オープンラボラトリーシンポジウム)、放射線科学 第53巻第8、9合併

- 号(特集号)1-94頁(日英併記)、2009年、(編) 辻井博彦、伴 貞幸、岡本正則
- ⑧ 伴 貞幸、辻井博彦：「放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム」解説、放射線科学第53巻第8、9合併号(特集号)、79-90頁、2010年。
 - ⑨ A. Brahme et al, Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy and NIRS-KI Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences. 放射線科学 第53号第12号、4-23頁、2010年。

6. 研究成果の審査

(1) 平成20年度理事長調整費創成的・萌芽的・指定型研究成果発表会(平成21年4月15日) :

前述のように国際オープンラボラトリーは2008年11月1日に開設されたにもかかわらず、5か月半後に理事長調整費成果発表会での報告を要求されました。本成果発表会での報告は、国際オープンラボラトリーは理事長調整費指定型研究に認定されており、「国際オープンラボラトリーの運営及び研究に関する毎年度の評価については、理事長調整費専門部会を活用して行う(国際オープンラボラトリーの設置及び運営に関する規程第7条第1項)」に基づいて行われるものです。本成果報告会で、3ユニットと運営室からの報告に与えられた合計時間はわずか25分でしたので、いささか話し足りないところがありました。



図1: NIRS International Symposium on Radiation Life Sciences (2010)のポスター

表3 審査員として招待した外部有識者

Dr. Eleanor A. Blakely (Senior Staff Biophysicist, Life Science Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, USA)	Dr. Penelope A. Jeggo (Professor, Genome Damage and Stability Centre, University of Sussex, UK)
Dr. Anders Brahme (Professor, Department of Medical Radiation Physics, Karolinska Institute, Sweden)	Dr. Tatsuaki Kanai Professor Department of Heavy Ion Medicine, Heavy Ion Medical Research Center, Gunma University)
Dr. Nobuyuki Hasebe (Professor, Research Institute for Science and Engineering, Waseda University, Tokyo)	Dr. Mitsuko Masutani (Chief, Biochemical Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo)
Dr. Tom K. Heil (Professor, Radiation Oncology & Environmental Health Sciences, Columbia University Medical Center, USA)	Dr. Peter O'Neill (Professor, Gray Institute for Radiation Oncology and Biology, University of Oxford, UK)
Dr. Kathryn D. Held (Associate Professor, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital/ Harvard Medical School, USA)	Dr. Guenther Reitz Chief, Radiation Biology, Aerospace Medicine, Aerospace Center Germany, German)
Dr. Hiroshi Ide (Professor, Department of Mathematical and Life Sciences, Graduate School of Science, Hiroshima University, Hiroshima)	

(2) 放射線生命科学に関する国際シンポジウム:

・外部有識者による成果評価: 放医研の第2期中期計画が終了する2011年3月31日に、国際オープンラボラトリーの第1期プロジェクトも一応の終了となります。国際オープンラボラトリーの設置及び運営に関する規程第7条第2項「研究ユニットの研究が終了するにあたっては、公開で成果発表会を行うと共に、外部の学識経験者からの評価を受ける」に従って、研究成果の審査を兼ねての「放射線生命科学に関する国際シンポジウム」を2010年6月11-12日の両日に開催しました(図1)。審査員として招聘した外部有識者を表3に示します。

わずか1年半で成果の評価を受けることは、各ユニットにとっては大変に厳しいものでした。しかし、将来に繋がるすばらしい成果の幾つかが創出されており、各発表者は十分な準備と練習をして発表に臨んだこともあり、いずれの研究課題についても高い評価が与えられました。

放医研では著名な有識者からの評価に堪える研究を遂行していることを公にできると言う面で、今回のよ

うな国際評価委員会は非常に有意義でした。また、国際評価委員からは「評価」以外にも今後の研究の進め方等についての「勧告」がなされました。これらの勧告の多くは「さすが」と思わせるほどに研究の長所と欠点を見事についており、3ユニットの今後の研究を展開する上で極めて有用であると思われました。各研究ユニットはこれらの勧告を「うまく」取り入れて、自分達の研究を更に発展させることが期待されます。

・外部有識者による講演会: シンポジウム2日目の午後からは、外部有識者によって宇宙放射線の測定から放射線の物理学的・生物学的影響の分子レベルでの解析、あるいは臨床応用に至る幅広い分野での講演会が行われました。講演会の抄録は、放射線科学第53巻第8・9号(2010年)特集号にまとめられています(図2)。

7. おわりに

第1期国際オープンラボラトリーの活動は約2年半と非常に短いものでしたが、研究面、運営面等々で大きな成果があったと思われまます。また、大きな問題点も明らかになり、それらの問題の解決は次期国際オープンラボラトリーの運営に大きな推進力となると思われます。

2011年4月から始まる次期国際オープンラボラトリーの研究ユニットの募集は昨年10月1日から行われました。12月9日に選考委員会による「ヒアリング」と「採択審査」が行われ、最終的に4課題を採択することを1月18日の理事会に報告し、了承されました。次期国際オープンラボラトリーの成果創出が大変に期待されます。

8. 謝辞

国際オープンラボラトリーの設置と運営は、数えきれないほどに多くの方々のご尽力によってなされています。筆者が、運営室で通常の業務を果たしている過程において得た情報を本誌にまとめただけに過ぎないことをお断りしておきます。

なお、国際オープンラボラトリーの運営の一部はエバグリーングループ総裁・張榮發氏から寄付された資金の一部を当てさせていただいています。本紙面をお借りして深くお礼申し上げます。



図2: 放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム報告書

宇宙放射線研究ユニットの成果

宇宙放射線研究ユニット

内堀 幸夫、鈴木 雅雄、安田 伸宏、北村 尚、小平 聡、鶴岡 千鶴、劉 翠華、柿沼 志津子、島田 義也、小西 輝昭、丸山 耕一、道川 祐市、古澤 佳也、岡安 隆一、野島 久美恵、酒井 一夫、Ondrej Ploc

国際オープンラボラトリー宇宙放射線研究ユニットは、重粒子から陽子線、中性子、ガンマ線等様々な放射線が混在する宇宙環境における宇宙飛行士の長期滞在に対応した研究を行っています。そのために、物理学および生物医学の研究者が、世界でも3か所しかない重粒子線加速器であるHIMACや、サイクロトロンやマイクロビーム照射装置、X線・ガンマ線発生装置等の放射線加速器・発生装置を駆使して、当該分野の研究を協力して行っています。また、放射線影響研究分野の著名な研究者である米国コロンビア大学 Tom K. Hei 教授を外国人著名研究員として招き、当ユニットの研究者と協議の上、研究課題を設定し、Hei 教授の意思を汲むコロンビア大学の、あるいは Hei 教授と関連が深い中国を含むアジア諸国の若手研究者が放医研に長期間滞在し、共同で研究を進めています。

物理工学分野においては、新たな物理・生物実験を開始できるようサイクロトロンC-8コースに広く均一な照射野を形成し、効率的に放射線線量計・検出器、あるいは、生物細胞試料に照射可能なシステムを重粒子医学センター物理工学部の協力により構築しました。このために、既成の面積の電離箱や標準となる小型電離箱を導入し、新たに粒子通過位置検出用にマルチチャンネルのシンチレーション検出器を開発しました。さらに、面積電離箱の指示値による自動シャッターシステムの構築、外部コントロール可能な移動ステージの導入を行いました。(図1) これらの導入に

より、約70mmに渡り約±5%の平坦な照射野を形成することができ、宇宙放射線線量計の相互比較実験、および、生物細胞に対する照射が実施されました。

また、ロシア生物医学問題研究所の協力により、国際宇宙ステーション・ロシアサービスモジュールに宇宙放射線線量計を14回にわたり設置し、宇宙放射線の線量評価実験を実施しています。設置され、回収された線量計のうち、固体飛跡検出器(CR-39)において、低エネルギー(短飛程)高LET粒子による飛跡を確認しました。(図2) これらの飛跡は、高エネルギー陽子あるいは中性子が検出器と相互作用をおこして生成されたと推測されます。これを実証するために、HIMACおよびサイクロトロンの陽子線ビームを固体飛跡検出器に照射し、飛跡を確認し、その線量を同定するために、複数回エッチングによる線量評価法を開発しました。今後、宇宙環境で曝露された固体飛跡検出器の解析に応用していくことを計画しています。

生物学分野においては、放射線曝露によるバイスタンダー効果が低線量被ばくにおける生物効果の理解に重要であると考えられ、非照射効果あるいは遺伝子不

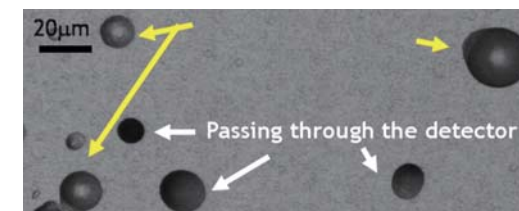


図2: 宇宙環境で曝露された固体飛跡検出器による低エネルギー高LET粒子の飛跡

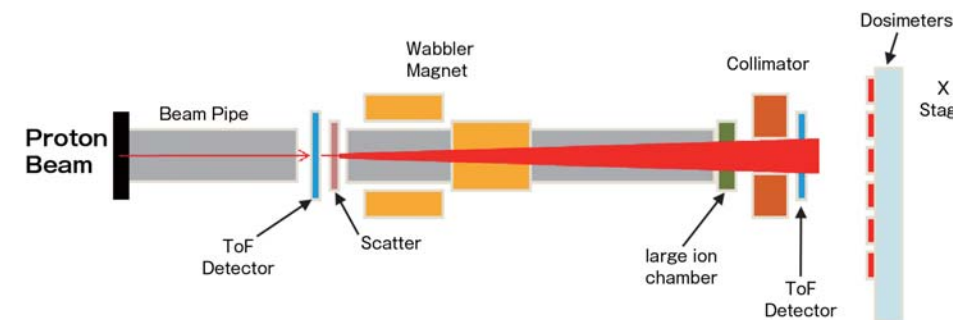


図1: サイクロトロン施設に構築した照射場の概念図

安定性がリンクしているかもしれないという証拠が多数えられています。これらの現象を研究するために、HBEC-3kt 細胞に対して、HIMAC において重イオンを低線量および高線量で照射しました。低線量照射では、細胞の半数が照射されるよう照射を行い、バイスタンダー効果を観測しました。また、高線量照射においては、照射したフラスコからメEDIUMを取り出し、照射されていない細胞に移し、バイスタンダー信号の効果を確認しました。24時間後に、再度 X 線照射を行った細胞における、染色体異常の検出の結果、遺伝子不安定性とバイスタンダー効果の間に関連性があることが示唆される結果がえられました。

さらに、部分的に X 線照射された *gpt delta* 遺伝子組み換えマウスの照射されていない肺細胞において COX-2 と突然変異生成が観測されていましたが、重粒子照射によってもその現象が起きるか実験を行いました。マウスへの全身照射、下腹部のみへの照射、あるいは、完全にシールドされた状態での照射の比較の結果、下腹部への照射により、照射されていない肺気管支上皮細胞において、COX-2 が発現しているマウスが見いだされました。これらから、重粒子照射の後、炎症反応に関連する COX-2 が非照射の部位においても突然変異生成に関連しているということが示唆

されました。

また、放医研の陽子線マイクロビーム照射装置 SPICE を始め、原子力機構重イオンマイクロビーム(炭素、ネオン、アルゴン)、高エネルギー単色 X 線マイクロビームなど線質の異なる放射線マイクロビームを利用して、計画した割合の細胞数または細胞核に限定した照射を行い、異なる生物学的エンドポイントに対してバイスタンダー効果の線質依存性を確認しました。その結果、バイスタンダー効果を介して細胞集団に誘導される細胞応答(放射線適応応答や遺伝子不安定性)において、マイクロビームの標的細胞部位、エンドポイント、線質に依存した細胞応答が生じることが見いだされました。このことにより、非照射細胞を含んだ細胞集団全体に対して低線量(率)・低フルエンス被ばくが与える影響のメカニズムの解明に向けて、新たな知見が得られ、今後のさらなる放射線影響研究への重要な結果がえられました。

今後、さらに、物理学と生物学における宇宙放射線に対する影響研究を進めるとともに、それらを結び付けるべく、放射線による化学現象と生物影響との関連の研究も含めて、コロンビア大学およびその他の大学・研究機関との国際協力により宇宙放射線影響研究を推進していきます。



放医研では著名な有識者からの評価に堪える研究を遂行していることを公にできると言う面で、2010年6月11日に開催された国際評価委員会は非常に有意義でした。

第1期国際オープンラボラトリーの著名外国人研究者



Anders Brahme氏 Tom K. Hei氏 Penny A. Jeggo氏

編集後記

読者の皆さん、本年度最終号として2月と3月の合併号をお届けします。本2・3月号は、第2期中期計画における最終の号にもなりますので、特集号として今期5ヶ年の中期計画の研究や業務の成果をまとめて掲載致しました。本記事の内容は、当所が進めている放射線医学に関する分野の研究や技術開発等の成果を要約して紹介致しました。掲載内容は、基盤技術・重粒子医学・分子イメージング・放射線防護・緊急被ばく医療の5センターならびに国際オープンラボラトリーの6部署の成果になります。

次年度の4月からは、いよいよ次期の第3期中期計画がスタートしますが、次年度からの本誌の発刊は次期中期計画の下で新たな広報業務等の方針に基づき検討される予定になっています。このため現時点では次年度の本誌の発刊計画などが未定ですので、次号予告記事は空欄のままにさせて頂きました。そのような事情もありまして、本誌読者の皆様には、今中期の最終号をお届けするに際し、事務局からこれまでのお礼などを申し上げたく思います。

本誌は通巻で54巻を数えますが、2007年4月(50巻4号)からは当所機関誌として新たな編集方針の下で再出発し、現在に至っています。4年間、多くの皆さんのお力添えにより欠号することなく月刊誌を定期刊行することが出来ましたので、ご支援頂いた読者の皆さんおよび関係の皆さんにお礼申し上げます。また、この間の本誌の取り組みとして、先ず国際化に対応すべく英文と和文の両方の記事を載せた号を7回発刊したことが挙げられます。これら英文併記号の内、2010年4月「放医研、国際原子力機関 (IAEA) 協働センターに—その意義と取り組み— NIRS Inaugurated as IAEA Collaborating Centre -Its Presence and Function-」と題した特集号の発刊は特に印象深いものがあります。本号は、事務局としても編集などに少し苦労したこともありましたが、刊行後に一般の読者の方より評価して頂いたことで、それまでの苦労も報われる気がしまして嬉しく思いました。

その他には、表紙・裏表紙・本文などの体裁や様式を随時改良して読みやすくなったこと、随所に写真や図版を取り入れるなど分かり易く親しみのある誌面作りに務めたこと、なども印象に残ります。なお、本誌の編集と印刷を担当された業者の方には、度々の無理なお願いを叶えて下さったことに対し感謝致します。それでは、読者の皆さんには本誌面で、或いはまた何かの折りにお会い出来るのを楽しみにしております。(OM)



《編集委員会》

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

放射線科学 Radiological Sciences Vol.54 No.2・3 2011

第54巻 第2・3号

2011年3月15日発行

《Editing and Publication 編集・発行》

National Institute of Radiological Sciences
 Anagawa 4-9-1, Inage-ku, Chiba, Japan 263-8555
 tel : +81-43-206-3026 fax : +81-43-206-4062 e-mail : info@nirs.go.jp
 URL: http://www.nirs.go.jp/publication/rs-sci/index.shtml
 Copyright© 2010 National Institute of Radiological Sciences

独立行政法人 放射線医学総合研究所
 〒263-8555 千葉市稲毛区穴川 4-9-1
 電話 043(206) 3026 Fax.043(206) 4062 Eメール info@nirs.go.jp
 本誌 URL: http://www.nirs.go.jp/publication/rs-sci/index.shtml
 (禁無断転載)



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.