

## 明らかになったビールによる放射線防護 -炭素イオン線への効果-

広島・長崎原爆被害者でアルコール飲料により原爆症の症状が軽減されたという話がある<sup>1)</sup>。ウクライナのチェルノブイリ原発事故でも同じような話がある。ロシアと同じように日本でも種類の多いアルコール、その中でもビールについての研究を進めている。



粒子線治療生物研究グループ連携大学院生  
物部真奈美

### ■なぜビールなのか？

日本では日本酒、ウクライナではウオッカ、その他の国でもその国に特徴的なお酒があるが、ビールは比較的どの国でも売られており、安価で手に入りやすい。またアルコール濃度も低いため飲みやすい。

### ■ビールは重粒子線にも効く

まずビールを飲むことで放射線障害を軽減できるかどうか確かめるため実際にビールを飲み数時間後に採血した血液にX線を照射した。すると飲酒前の血液と比較して飲酒後の血液に生じる染色体異常が減少していることが分かった。そしてこの効果はX線だけでなく炭素イオン線(50keV/ $\mu\text{m}$ )に対しても有効であることも分かった。エタノールにラジカル除去効果があることは以前から知られており<sup>2)</sup>その為かと考えたが、実験を進めていくうちにそれだけではないことが明らかになってきた(図1)<sup>3)</sup>。X線に対しては血液にビールを直接添加した方法で効果が一番高く、ビール中に有効成分があることが示唆された。一方、炭素イオン線に対しては、ビールやエタノールを直接添加する方法よりもビールを飲むことによる効果が一番高く、単純にエタノールやその他ビール成分そのものの直接的な効果ではないことが示唆された。

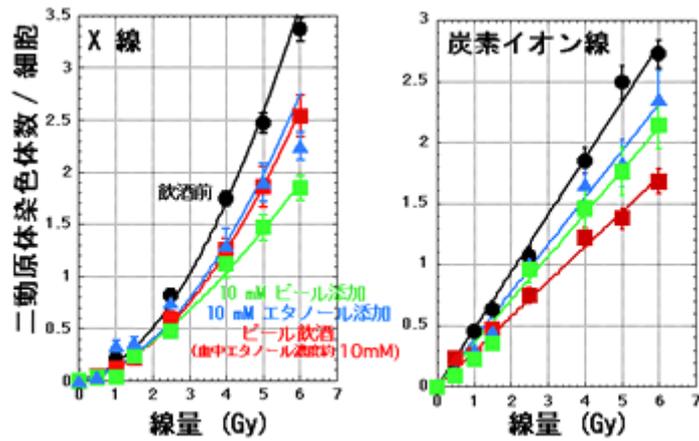


図1飲酒後の血中エタノールと同じ濃度でビール、エタノールを添加

■放射線急性障害にも効果が認められた

次にビールが放射線急性障害を抑制できるかどうかマウスを使って調べた。その結果、ビールは放射線誘発骨髄死(図2)と腸管死(図3)に対して効果を示すことが明らかとなった。特にビールは炭素イオン線誘発骨髄死に対して有効であり、ビールに炭素イオン線障害に対する有効成分が含まれていることが示唆された。腸管死に対するビールの効果はビールとエタノールで同程度であるためエタノールによるものと考えられる。

ビールによる放射線防護の興味深い点は、高密度電離放射線である炭素イオン線に対しても効果があることである。高密度電離放射線に対する防護剤は存在するが比較的副作用の強いものが多いのが現状である。この発見は今後、副作用の少ない防護剤開発の手がかりとなる可能性がある。

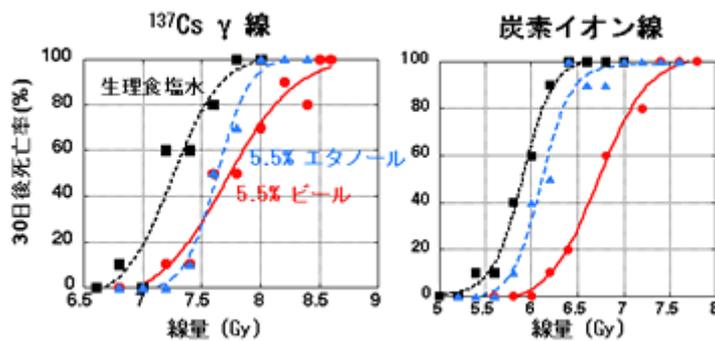
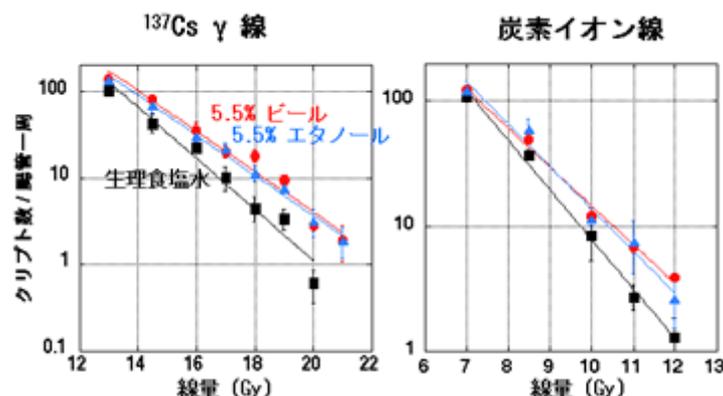


図2マウス放射線骨髄死対ビールの防護作用



## 図3マウス放射線腸管死に対するビールの防御作用

### ■今後の課題

ビールによる放射線防護はエタノール自身のラジカル除去活性だけでなくビールに含まれる様々な成分による複合効果と考えられる。現在ビール中の有効成分の一つを特定しているが、ビールにはまだまだたくさんの有効成分が含まれていると考えられる。従って今後は放射線防護活性を示すビール成分の特定と飲酒により生体に誘導される放射線防護活性の研究を進めていきたいと考えている。

### Reference:

- 1) 調来助、吉沢康雄 著「医師の証言 長崎原爆体験」(1982)
- 2) R.Roots and S.Okada: Int. J.Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 21, 329-342 (1972).
- 3) M.Monobe and K.Ando: J.Radiat. Res. 43, 237-245 (2002)

## TOPICS

## バイスタンダー効果のメカニズム解明を目的に建設が進む マイクロビーム細胞照射装置(SPICE)



研究基盤部長  
湯川 雅枝

近年、放射線生物学の分野で、バイスタンダー効果が注目されている。従来、放射線による発ガンは、確率的影響とされてきた。図-1(左)に示すように、複数の人が雨(放射線)に打たれれば、その中の何人かが確率的に風邪を引く(ある種のガンになる)。雨がひどければひどいほどたくさんの風邪引きがでる。しかし、ごく弱い雨の場合はよく分からない。簡単に言うところのことである。

では、図-1(右)のように、一人にだけ雨(放射線)が当たれば、その人だけが風邪を引く(発ガンする)のであろうか。この疑問に直接答える方法を提供するのが、マイクロビームである。放射線の一種である $\alpha$ 線は、プラスの電荷をもっており、磁場により照射領域をマイクロメートル(1000分の1mm)レベルに細く絞る(マイクロビームにする)ことができるので、数10マイクロメートルの大きさの細胞、一個一個をねらい打ちすることができる。これにより、放射線の当たった細胞と当たらなかった細胞の変化を別々に観察することが可能になった。この過程で、バイスタンダー効果が存在することの証拠が明確に示された。雨に当たった人が風邪を引くだけでなく、接触していた隣の人にも風邪がうつるのである。

つまり、細胞が受けたストレスは、その細胞だけをおかしくするだけではなく、細胞間コミュニケーションによって、伝達されることが分かってきた。さらに、ビームの大きさが1~2マイクロメートルまで絞ることが出来れば、発ガンにもっとも関連するとされている細胞核への照射を避けて、細胞質やミトコンドリア等への選択的な照射を行う事も可能になる。そして、細胞のどの位置にどれほどの放射線量が与えられたかが明確になる。このことは、放射線生物学の分野に新しい地平を切り開く、すなわち、放射線の生体への作用メカニズム解明に大きく寄与する事になる。



図1(左):複数のヒトが雨に打たれた風邪ひき、

図1(右):一人だけ雨が当たりその人だけが風邪をひく(発ガンする)と隣の人

## にも風邪がうつるといふバイスタンダー効果

放医研では、これらのメカニズム解明研究を主目的として、マイクロビーム細胞照射装置(SPICE)の設置が行われることになった。装置の概念図を図-2に示すように、静電加速器によりヘリウムイオン( $\alpha$ 粒子)を加速して上方に振り、垂直方向のマイクロビームとする。垂直ビームラインラインの上方には、細胞照射装置を設置し、細胞の1個1個に $\alpha$ 粒子を確実に打ち込めるような、細胞照射系及び観察系を開発して、既設の静電加速器の第4のビームラインとして、本年4月はじめに導入する計画である。現在、垂直方向でのマイクロビームラインと、細胞照射台を含む照射観察室の建設が行われていて、写真のような枠組みが完成しつつある。

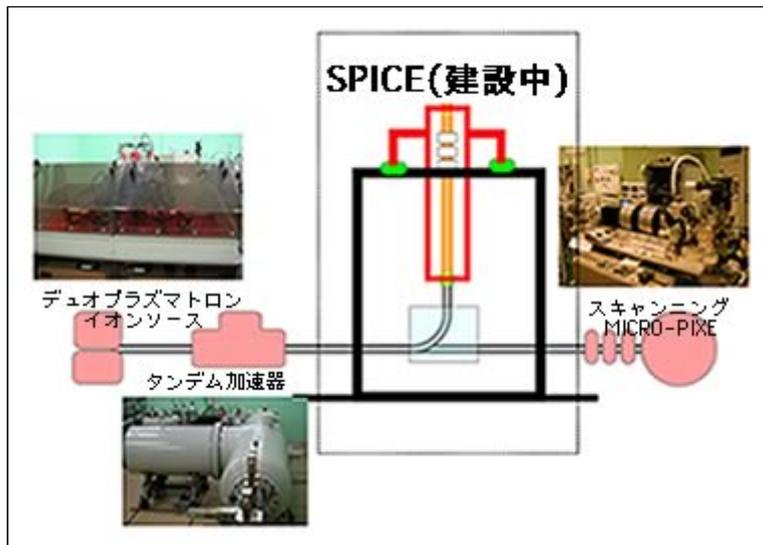


図2 建設中のSPICE概念図(写真は、既存の設備)

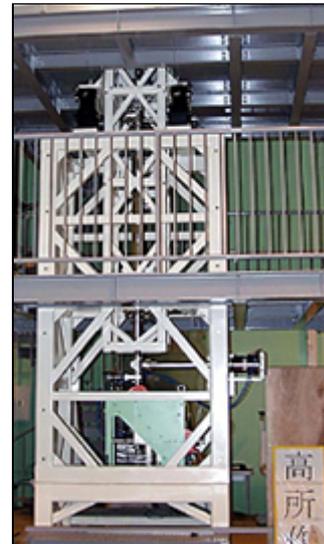


図3 建設中のマイクロビームラインと放射線照射観察室

## カーボン系アモルファス半導体から放出される二次電子を利用した重粒子線検出器への検討:材料研究

### ■背景・目的

重粒子線のエネルギーや強度分布をモニターする方法のひとつに、薄膜から放出される二次電子の量を用いる方法があります[1]。もし二次電子を多く放出する材料が新たに見つかれば、この種の重粒子線検出器の性能を改善する事が期待できます。この材料として、先ず炭素を考えて見ました。炭素は結合状態によってダイヤモンドからグラファイトに変化するのはもちろん、光学エネルギーギャップも変化するユニークな材料です。そこで、新たな重粒子線検出器の材料として「炭素」と「窒素」から構成される(いろいろな結合状態を持つ)アモルファス窒化炭素 a-CN<sub>x</sub>(amorphous carbon nitride) 薄膜に注目しました。理由としては、ワイドバンドギャップ材料であること、冷陰極の研究から低電圧で電子を真空中に放出できること、アモルファスなので放射線に強いこと、などが挙げられます。このような観点から、a-CN<sub>x</sub>薄膜を用いて重粒子線照射による二次電子放出を利用した重粒子線検出器への検討を行うことにしました。

### ■実験

実験に使用したサンプルは、アルミ箔(厚さ:1μm)の上にa-CN<sub>x</sub>薄膜を約0.1μm、窒素ラディカル・スパッタ法で片面に堆積させました。HIMACの線形加速器を用いて炭素イオン(C<sup>6+</sup>)を6MeV/nまで加速させ、中エネルギー照射室において、サンプルに照射させます。ビームの照射により生成した二次電子はサンプルの両面(前方と後方)から放出されます。放出される二次電子は、サンプルから2mmの距離に設置してあるアルミ箔に直流電圧を印加することで集め、その二次電子の電荷量(放出数)はエレクトロメータで読み取りました。

### ■結果と考察

片面にa-CN<sub>x</sub>薄膜(#194)が堆積したサンプルに重粒子を照射したとき、サンプルの前方と後方から放出される二次電子放出量の印加電圧依存性を図に示します。

■(前方)、□(後方)のプロットは基準としてアルミ箔のみの特性を示します。一般には運動エネルギーの影響から前方の方が後方より二次電子が多く放出されます。測定条件1)では前方、後方とも、アルミ箔のみの特性と比較して二次電子放出量が約23%減少しました。測定条件2)では、前方側が71%減少しましたが、a-CN<sub>x</sub>薄膜が堆積した後方側の二次電子量は43%増加しました。a-CN<sub>x</sub>薄膜はワイドバンドギャップ半導体であり、負性電子親和力の特性を持つエネルギー準位の高いσ\*(シグマ・スター)伝導帯を形成します。つまりこれらの現象を説明するモデルとしてa-

CN<sub>x</sub>薄膜によって真空準位を下げることでできたため、二次電子が後方側に増加したと考えています[2]。前方と後方から放出される二次電子量の合計はアルミ箔のそれと比べ減少しましたが、2)の場合、片面(後方面)に二次電子を多く放出させることができました。a-CN<sub>x</sub>はアルミニウムに見られる二次電子放出方式とは異なる放出機構により、新しいタイプの検出器としての可能性を秘めている材料です。

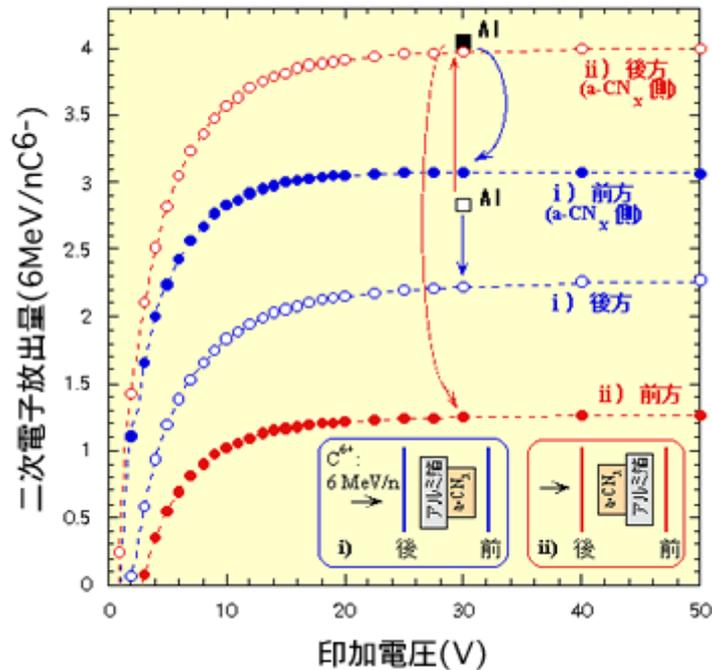


図1a-CN<sub>x</sub>薄膜を使ったサンプルから放出される二次電子放出量の印加電圧依存性

(岐阜大学:勝野高志、仁田昌二、加速器物理工学部:佐藤幸夫)

#### Reference:

[1] Y.Sato, A.Higashi, D.Ohsawa, Y.Fujita, Y.Hashimoto, S.Muto, Phys.Rev.A 61 (2000) 052901.

[2] T.Katsuno, S.Nitta, D.Ohsawa, Y.Sato, Diamond and Relat.Mater., in print.

## お知らせ

科学技術週間  
**施設一般公開**  
**ふしぎいっぱい研究所!探検!放医研**

## &lt;日時&gt;

本所(千葉) 平成15年4月20日(日)

那珂湊支所(茨城) 平成15年4月17日(木)

AM10:00-PM5:00

年に一回のこのチャンス、ぜひ見学にきて下さい。お待ちしております。

## ■身近なツールで放射線

- 実は身の回りに!?
- 放射線を目に見えるようにするツールを体験しよう!
- ツール(霧箱)製作教室も10組限定



## ■紙で止まる放射線!鉛で止める放射線!

- アルファ線、ベータ線、ガンマ線についていろんな検出器を使って調べてみましょう。
- 本物の装置にさわれますよ!



## ■放射線:遺伝子から宇宙まで

- 放射線ってなに??:基礎から最先端の研究を展示紹介
- ミニミニ実験室で君も科学者!
- バッチや宇宙食、風船をゲットしよう!
- 動物も待ってるよ!



## ■身のまわりのウランを測ってみよう!

- 土の中や水の中、どこにでもあるウラン
- 最新の装置を使った分析方法を説明します。

## ■加速器を利用した、微量多元素同時分析

- 小型加速器のこんな利用法知っていました?
- たくさんの元素を同時に、しかも高感度で分析できるPIXE分析施設を公開します。



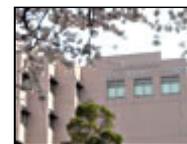
## ■ オーダーメイドの放射線治療

- 遺伝子って何?ゲノムって何?
- 最新のゲノム研究解説オーダーメイド放射線治療へ向けた研究の紹介



## ■ がんと向き合う先端医療の現場

- がん放射線治療の最前線を支えている医療の現場を紹介。
- がんに関する資料も用意しています。
- 専門医師によるがん治療相談も実施しています。



## ■ 世界最大・最高性能の重粒子線がん治療装置(HIMAC)公開

- 「見に来てください!地下20mの要塞HIMAC!!」



## ■ 重粒子線治療をささえる情報システム

- 重粒子線治療や病院で、どのようにコンピュータ・システムが使われ、役に立っているか紹介します。

## ■ 医療用サイクロトロン公開

- 「謎のベールに包まれた『NIRS AVF930』・・・
- X年の時を経て、今、その全貌が明らかになる!?!・・・かもしれない。
- 今がチャンスだ!お買い得!?!さあどうですか?お客さん!」



## ■ 緊急被ばく医療施設とは?放医研における放射線管理

- 緊急被ばく医療施設ってなに?
- 放射線の安全管理ってなに?
- 放射線を測ってみよう。



## ■ 画で診るあなたの健康

- 画像診断の最前線(PET、MRI、CT )を紹介します。



## ■ 産学官連携と研究交流について

- 産業界や大学、研究機関との連携、研究交流について紹介します。

那珂湊支所(茨城)では、研究施設公開とパネルの展示を行います。

## お知らせ

## 第1回「生物と環境におけるヨウ素」ワークショップ

ヨウ素は、私たちの日常生活や生命の維持に密接な関わりを持つ重要な元素ですが、その生体内における機能や環境中での挙動の多くは謎に包まれたままです。また、放射性ヨウ素は原子力の利用に伴い放出される可能性があり、その生物影響や環境挙動を解明することが必要です。そこで本ワークショップでは、「生物とヨウ素」「環境とヨウ素」をキーワードに幅広い分野で研究を行っている研究者が一堂に会し、それぞれの研究成果(20題の講演)を紹介してもらいます。

- 期日: 2003年4月11日(金曜日)10:00~17:50
- 場所: 放射線医学総合研究所 重粒子研究推進棟2階大会議室
- 主催: 放射線医学総合研究所・放射線安全研究センター  
千葉大学・共同研究推進センター  
ヨウ素利用研究会(FIU)
- 入場料: 無料
- プログラム: Session-1:ヨウ素の生物への濃縮と影響  
(10:10~11:25)  
Session-2:ガス状ヨウ素の発生と分布  
(11:25~14:00)  
Session-3:土壌-植物系におけるヨウ素の挙動  
(14:00~15:00)  
Session-4:放射性ヨウ素に関連する話題  
(15:00~16:35)  
Session-5:ヨウ素のグローバルな挙動  
(16:35~17:50)
- 特別講演: ● 「自然起源ハロゲン化合物の分布と発生源について」  
横内陽子(国環研 化学環境研究領域)  
(11:25~12:00)  
● 「放射性ヨウ素による甲状腺癌の誘発:低ヨウ素摂取量との関連」  
神谷研二(広島大 原爆放射線医科学研究所)  
(15:45~16:20)
- 問い合わせ: 村松康行(放医研 比較環境影響研究グループ)  
[y\\_murama@nirs.go.jp](mailto:y_murama@nirs.go.jp)  
(詳細は、<http://www.nirs.go.jp>をご覧ください)

## 報告

### 第3回 一般講演会

平成15年2月28日(金)東京都港区赤坂の草月ホールで、「脳科学と重粒子線がん治療」をテーマに第3回一般講演会を開催致しました。

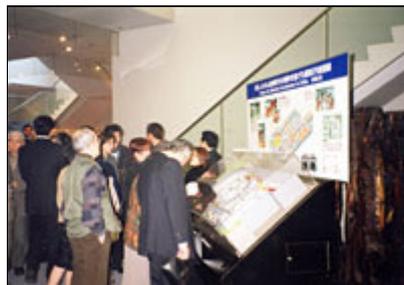
今回は特別講演者に、養老孟司先生をお招きし、「脳科学の未来」という演題でご講演いただきました。また、放医研からも高橋千太郎 放射線安全研究センター長が「脳の発生と放射線」、須原哲也 特別上席研究員が「心の分子イメージング」、山田聡 重粒子医科学センター加速器物理学部長が「重粒子線がん治療装置(HIMAC)とは」、辻井博彦 重粒子医科学センター病院長が「切らずに治す:重粒子線がん治療の実績とこれから」という演題で、当日会場を訪れた425名の来場者を前に講演しました。

一方、講演会場ロビーでは、重粒子線がん治療装置の模型展示やパネルと各種パンフレットを用意し、また、専門医による「がん医療相談コーナー」も設けて相談に応じたため好評でした。

参加者からのアンケート結果を見ると、講演内容、講演時間、講演場所については大半の方がよかったと回答、また、参加者から今後の講演会についての希望では、重粒子がん治療に関する情報、講演会の回数を増やしてほしい、広報を積極的にやってほしいとの要望があり、今後、検討していきたいと思います。



養老先生の講演



ロビーでの展示

# がん治療最前線

## シリーズ23

### 経皮吸収型持続性がん疼痛治療剤

#### —フェンタニルパッチ—

1986年に「WHO方式がん疼痛治療法」が発表され、わが国においてもがん疼痛治療におけるモルヒネに代表されるオピオイドの有効性が理解されるようになってきた。しかし、海外に比べ発売されているオピオイド製剤が少なく(表1)、モルヒネによる強い副作用発現、急速な耐性の出現や管理困難な疼痛時などの場合の代替オピオイドが少ないことが問題であった。2002年3月に新しい経皮吸収型のオピオイド製剤『フェンタニルパッチ(商品名:デュロテップパッチ)』が発売され臨床で使用されてきているので紹介する。

表1 がん疼痛治療に用いられる強オピオイド

薬剤	日本	英国	米国	カナダ
morphine	○	○	○	○
hydromorphone	半合成オピオイド モルヒネ不適応性や耐性を生じた患者のモルヒネ代替薬		○	○
diamorphine		○		
oxycodone	半合成オピオイド		○	○
levolphanol			○	
methadone	phenylheptylamine系 合成オピオイド NMDA受容体アンタゴニスト		○	○
fentanyl	phenylpiperidine系合成オピオイド		○	○

#### ■ 開発経緯と製剤の特徴

フェンタニルは、1960年代に開発された合成麻薬で麻酔薬として使用されてきた。 $\mu$ -オピオイド受容体に高い親和性をもち、鎮痛作用はモルヒネの50~200倍の強さを持つといわれている。また、天井効果ceiling effectがないため患者の痛みの増強にあわせて用量を増やすことが可能であるが、経静脈用注射薬のため作用時間が短くがんの疼痛コントロールの治療には適さないと考えられていた。

しかし、フェンタニルは脂溶性が高く比較的分子量が小さいため皮膚吸収が良好であることから持続性の経皮吸収型製剤として開発された。

図1に示すように、薬物貯蔵層内のフェンタニルは、放出制御膜から一定速度で放出され、皮下に貯留されたあと毛細血管を経て体循環に入る。血中濃度の上昇は、緩徐であり約12～48時間で最高血中濃度に到達し、その効果は約72時間持続する(図2)。また、経皮吸収のため肝臓での初回通過効果による影響を受けない。

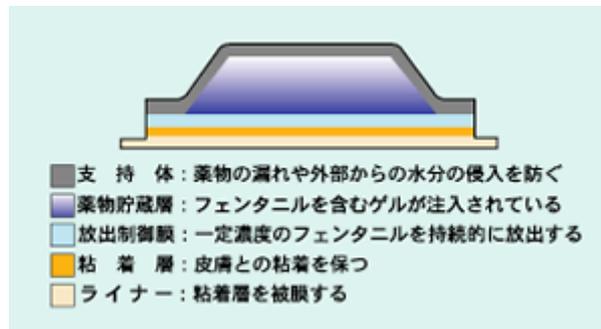


図1 フェンタニルパッチの構造

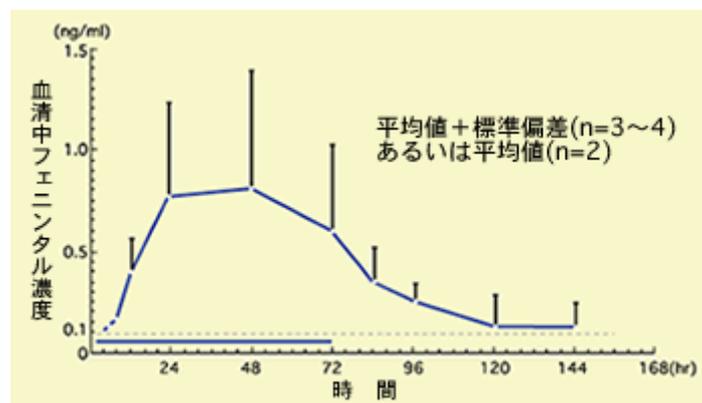


図2 フェンタニルパッチ2.5mg単回貼付中および剥離後の血中濃度の推移

## ■ 適応患者

フェンタニルパッチは、経皮吸収型の強オピオイドであることからモルヒネの副作用や耐性出現により疼痛コントロールができない患者や嚥下障害などがありモルヒネの内服が困難な患者に用いられる。また、約72時間(3日間)ごとに貼りかえればよいためコンプライアンスの悪い患者にも有効であると考えられる。

## ■ 使用方法

投与量は、患者が使用していたモルヒネの1日量から換算する(表2)。貼付方法は、胸部、腹部、上腕部および大腿部の皮膚を清潔にし乾燥させたのち貼付する。さらにパッチ全体に手のひらを押し当て皮膚にしっかりと接着させる。血中濃度の上昇が前述のように緩徐であるため、初回貼付時は他のモルヒネ製剤との併用が必要となる。

表2 フェンタニルパッチの初回貼付用量換算表

デュロテップパッチ貼	2.5mg	5.0mg	7.5mg
------------	-------	-------	-------

付用量	(25 $\mu$ g/hr $\times$ 72hr) (50 $\mu$ g/hr $\times$ 72hr) (75 $\mu$ g/hr $\times$ 72hr)		
	↑	↑	↑
経口剤 (mg/日)	45~134	135~224	225~314
モルヒネ 1日使用量			
坐剤 (mg/日)	30~69	70~112	113~157
注射剤 (mg/日)	15~44	45~74	75~104

## ■副作用

フェンタニルパッチの副作用の発現率は、承認時に約75.7%であり、その主なものはモルヒネなどの他のオピオイドと同様に眠気(59.3%)、便秘(52.5%)、嘔気(41.8%)、嘔吐(27.1%)などである。

## ■問題点

フェンタニルパッチには、次のような問題点がある。(1)モルヒネからの換算表は安全性を優先した設定であるため、十分な鎮痛効果が得られるまで用量調節に時間がかかることがある。(2)急激な疼痛に対しては、臨時薬(レスキュー)が必要である。レスキューは即効性のモルヒネ製剤に頼らざるを得ず、投与量の目安がない。(3)患者により吸収量にバラツキがあるとの報告がある。(4)吸収率は、皮膚温に影響され40 $^{\circ}$ Cでは約30%増加するため入浴や電気パット、電気毛布の使用により過量投与となる場合がある。(5)中止後もフェンタニルの効果が持続する(約17時間)ため、他剤への変更時や副作用発現時には十分な注意が必要となる。(6)使用済みのパッチには約28%のフェンタニルが残存するため安全に処分する必要がある。

## ■まとめ

フェンタニルパッチが発売され、さらに新しいオピオイド製剤としてオキシコドン徐放錠が発売される予定である。これによってモルヒネにのみ頼らざるをえなかったオピオイド使用法が変わり新たながん疼痛治療法の可能性が出てきた。これらの製剤の特性を十分に理解し、有効かつ安全に使用されることにより、一人でも多くの患者ががんの疼痛から解放されることを切望する。

(重粒子医科学センター-病院 薬剤室 森 ちはる)

## <参考文献>

- 1)デュロテップパッチ・イタビューフォーム ヤンセンファーマ(株)2002年8月
- 2)協和発酵(株)ホームページ:がん疼痛情報
- 3)ターミナルケア編集委員会:がんの症状マネジメントII、三輪書店、2001
- 4)国立がんセンター中央病院薬剤部編:モルヒネによるがん疼痛緩和 改訂版、ミクス、2001
- 5)水口公信他:医薬ジャーナル37(8),123-160(2001)

## エッセイ・ぱるす NO.17 「趣味ではなく道楽」



昨年4月に赴任して参りました放射線防護・安全部の青木です。

放医研勤務は初めてであります。そもそも公務員を志したときの二次(面接)試験の会場が当時の養成訓練棟だったと記憶しております。

公務員になってから早いもので30年以上を経過いたしました。その間、転勤のみならず転居も单身を入れると10回近くの経験をしてきました。その度に、今度は何かできるかなと思ひ、いろいろの道楽にチャレンジをしてきました。アマチュア無線(始めた頃はJA1XXXの時代)を手始めに、自作することを目的にオーディオ、鉄道模型、日曜大工に、写真は撮影だけでなく現像から引き延ばしまでに手を出しましたが、どれも中途半端になってしまいました。

長い間、公務員宿舎を転々としておりましたが、3年ほど前、水戸での单身赴任が解放されたとき(発令日)から、土地探しを始め、現在の自宅を新築いたしました。間取りは部屋数を少なく、一部屋を大きくすることに徹し、狭いながらも残ったスペース(5畳程度)には一間半(2.7m)のカウンターをつけることができました。また、狭い庭にも、自分で図面を引き、材料を調達しウッドデッキを完成させました(写真)。これにより、趣味(お金は使わないもの)と言うよりは道楽(お金をかけるもの)を楽しむ場所ができたと考えております(家族には評判が悪いが)。

片道2時間以上かかる通勤の電車の中では、次は何を作ろうかと模索している毎日です。このためにカバンには関係の雑誌、パーツのカタログ等(仕事の資料では決してありません)を詰め込んで出勤をしております。休日は、近所の金物屋閉店セールで古い大工道具を物色したり、秋葉原電気街の昔ながらのパーツ屋の棚を覗き込み面白いパーツ(真空管や出力トランス等はかなり限定されてきており昔の物でも高い)を漁っております。その結果、早く完成をさせたいと思っても集めたものが部屋や玄関に置き去りになり、ガラクタ化しております。私自身は趣味よりか道楽なので、集めた物を眺めているだけでも十分な楽しみと考えております。

(放射線防護・安全部 青木照美)