

1. 概要

1. 事業活動全般

平成16年度は、放医研が独立行政法人化して4年目に当たり、中期計画に基づいて着実に研究開発を進展させ中期計画の目標達成を見極める一方、新たな研究開発のシーズを開拓するなど、次期中期計画の重要研究テーマの創出をはかり、多くの成果を挙げてきた。このため平成13年度、平成14年度、平成15年度の事業活動について行われた文部科学省独法評価委員会の年次評価結果に基づき、研究開発の一層の効果的進展を期するとともに、独法制度の定着、研究業務の改革、業務運営の一層の効率化等を目指し、様々な活動を行った。また、総務省政策評価・独立行政法人評価委員会による独立行政法人の組織業務の見直しに係る「勧告の方向性」を踏まえ、組織業務の見直しと次期中期計画策定を行うために「組織業務見直し・次期中期計画検討委員会」を組織し、検討を重ねた。

1) 研究の実施状況

研究の実施状況については、2. 研究開発実績報告書に詳述するが、全ての研究課題について年度計画どおり又はそれ以上のペースで順調に研究が進捗しており、全ての研究課題について中期計画達成の見込みとなっている。

特に、重粒子がん治療装置 (HIMAC) によるがん治療臨床試験については、中期計画以上のペースで順調に進捗し、平成15年4月19日に高度先進医療の承認申請及び病院の特定承認保険医療機関としての承認申請を行い、平成15年10月には「固形がんに対する重粒子線治療」が高度先進医療として承認された。平成16年度は高度先進医療286名を含めて396名の患者を治療した。1994年以降実施した重粒子線治療患者数は総計2,100名を超えた。また、重粒子線治療の普及に向けて治療装置の小型化に必要な設計の最適化と要素技術の開発を重点的に行った。今後、治療法の高度化と対象疾患の拡大のために臨床試験を継続するとともに、研究開発の成果を社会へ還元する意味で、重粒子線がん治療の普及促進に努める。

2) 研究業務の改革・効率化

(1) 研究組織の充実

放医研では、独立行政法人化を契機に、放射線安全研究センター、重粒子医科学センター、緊急被ば

く医療センターの3センターを構築し、センター長の裁量権を拡大し、計画的・効率的な研究開発推進体制を実施してきた。独法化2年目である平成14年度においても、国の原子力防災体制整備の一環として、緊急被ばく医療センターの放射線計測・開発部門、線量評価部門をより強化・拡充し、緊急被ばく医療研究センターとする体制整備を行ったところである。また、競争的外部資金による研究や、国からの大型の受託研究等、時限的でかつより効率的な推進が求められる研究の実施に当たっては、推進室の設置など従来の研究組織の枠を越えた柔軟な研究体制を整備してきた。

平成15年度においては、文部科学省21世紀型革新的ライフサイエンス技術開発プロジェクトが正式採択となった。このプロジェクトを強力に推進する母体として、先端遺伝子発現研究センターを発足させた。

外部からの大型の研究資金を獲得して実施するプロジェクトは、これを実施するための時限付の特別な組織体制（フロンティア研究センター等）により実施することとしており、放医研において、独法化による柔軟な研究運営の象徴となっている。

(2) 研究評価の体制整備

放医研が独自に行う評価では、中期計画における全ての研究開発課題に対して内部研究評価が行われる。この内部研究評価の評価結果は、研究開発課題に対する研究資源の配分に反映するとともに、研究開発の実施に関する助言ならびに研究課題の改廃の基礎となっている。

特に、重点研究課題（プロジェクト研究）に関しては、国内外の専門家による評価・助言組織を設置し、研究開発課題の実績に対し意見を求めた。例えば、重粒子線がん治療臨床試験（プロジェクト）においては、平成17年4月に国際助言委員会を開催し、放医研の臨床試験に対して高い評価並びに貴重な提言を得た。平成17年度以降には、中期計画の・実績の評価や新たな中期計画の策定に際し、国内外の専門家からなる外部助言委員会等を組織することとしている。

3) 研究資源の効率的活用

(1) 理事長の主導

理事長は、研究者の自主性・自立性を尊重する一

方、放医研に課せられた使命を果たしかつ国際的水準の研究所とするべく、研究活動と業務運営の効率性、透明性向上に主導性を発揮している。特に、先導的・萌芽的研究の育成のため、研究資源の重点的な配分を行い、限られた資源の効果的かつ効率的な活用を行っている。平成16年度においても、所内研究者の自発的な提案による研究、新たな研究シーズとなる創成的研究、萌芽的研究並びに理事長指定研究を実施した。

さらに、所内の研究施設等の利用についても、施設利用の現状を的確に把握し、より効率的な利用を推進するための再配置や、適切な配分を行っている。

(2) 外部研究資金の導入

国の運営費交付金は漸減傾向にある。特に、先端的かつ競争的な研究開発を行うためには、競争的研究資金獲得の必要性が高まりつつあり、この動向は今後も増大すると予想される。放医研においても、新たな先端的研究等の推進にあたっては、競争的研究資金の導入が重要であるため、平成14年度に外部研究資金獲得プログラムを策定し、所員の外部研究資金獲得のインセンティブを高め一層の外部資金の導入を図っている。

平成16年度は、文部科学省からの受託事業として「緊急被ばく医療に関する実証及び成果提供等」（5年間）を行うこととなった。また、環境省や日本学術振興会（科学研究費補助金）等から競争的研究資金を獲得するとともに、その他政府機関や民間からの受託研究資金を獲得した。

4) 研究支援の充実・高度化

研究活動の継続的発展を図るため、研究環境・体制の整備、研究の支援体制の強化を進めるとともに、透明性を確保しつつ戦略的な人材登用、高度な技術者の処遇を改善するため、平成14年度に、新たに「技術職俸給表」等を規程化して「技術職」制度を創設し、平成15年度に3名の技術職を発令させて実質的な運用を開始し、平成16年度末現在で10名となった。

また、特許等の知財を重視し、外部資金研究、共同研究等を推進するための研究交流部を研究推進部と改名して強化するとともに、情報関連部門の独立など、研究支援体制の整備のための組織改革・再編を行った。

5) 連携・協力の推進

連携大学院については、平成15年度までに実施している千葉大学大学院自然科学研究科並びに医学薬

学教育部（医学薬学府）及び大学院医学研究部（研究院）、東京工業大学大学院、東邦大学大学院理学研究科に加え、平成16年4月より東京理科大学大学院理工学研究科及び基礎工学研究科との連携を開始した。平成17年1月より群馬大学医学系研究科との連携を開始した。平成16年度は連携大学院生として20名（15年度実績20名）を受入れた。

共同研究等は、契約書、覚書等68件の締結、取り交わしを行い、延べ87機関と実施した。また、国際共同研究等については、平成15年度までの12件のうち2件が終了し、1件は協力分野を拡大し発展的に再締結し、10件となった。

6) 行政のために必要な業務の推進

放医研は、放射線に関する国内唯一の総合的な研究機関であり、研究活動によって蓄積される知見を行政のために生かすべく所要の業務を実施している。特に、緊急被ばく医療に関しては、国の定める防災基本計画において、放医研は緊急被ばく医療の中核機関として位置づけられており、その役割を果たすため、自治体等が行う原子力防災訓練及び講習会等に積極的に協力するとともに、高度の専門性を必要とする放射能汚染の除染及び治療を実施する三次被ばく医療機関の中核機関として必要な体制整備のための諸事業を文部科学省から受託し実施した。

このほかにも、文部科学省からの受託調査研究として環境放射能調査研究、経済産業省からの委託により放射性廃棄物の共通技術に関する調査研究を実施し、またビキニ被災者の定期的追跡調査及びトロトラスト沈着症例に関する実態調査を実施している。

7) 国際協力とリーダーシップ

国際機関への積極的な参画、協力を推進した。国連科学委員会（UNSCEAR）への積極的な対応を進めるための国内対応委員会の設置や、国際原子力機関（IAEA）への協力、国際放射線防護委員会（ICRP）等の国際会議の積極的な誘致等を行った。特に、国連科学委員会については、平成16年度は内閣府原子力安全委員会に設置された放射線国際専門調査会に協力し、国内専門家の意見の取りまとめを行うとともに日本代表として同会議に参加した。平成16年4月の国連科学委員会本会合においては、理事長が議長を務め、原子放射線に係わる科学的知見の取りまとめを行った。

また、国際共同研究においては発展途上国支援等を目的とした国際共同研究（子宮頸がん国際共同臨床試験）において中心機関としての役割を果たした。その他、多くの諸外国研究機関との共同研究を実施

し、成果を挙げてきた。

8) 管理運営業務の効率化

理事長の主導の下に平成13年度から進めている電算化による業務運営の効率化のため、会計システム、総務業務支援システム、個人情報データベース等のシステム間連携を図り、一層のIT化を推進し業務の効率化に努めた。また、固定的経費や役務外注費等の包括的な見直しを行うとともに、コスト意識の向上、経費削減及び効率的な運用に努めた。

職員の業績評価に関しては、平成14年度に定めた職員の個人業績評価システムに基づいて、客観的な基準に拠る個人評価の実施を行いつつ、更なる制度の改善に努めた。平成16年度は個人評価の結果を勤勉手当、優秀職員の選考などの個人の処遇に反映させた。

一方、研究所の活動や研究開発の成果をより多く社会に還元するため、各種講演会の開催、積極的なプレス発表、ホームページの充実化等の広報活動にも注力してきた。

2. 業務の実施状況

1) 重点研究領域別プロジェクト研究

(1) 放射線先進医療研究

(重粒子線がん治療研究、高度画像診断研究)

①重粒子線がん治療臨床試験

- ・肺癌、肝癌では超短期照射による臨床試験を予定通り行い、中枢神経、膵、子宮等についても臨床試験を継続した。
- ・新たに胸部食道扁平上皮癌術前照射臨床試験（千葉大21世紀COEプログラムの一環）を開始した。
- ・直腸術後、頭蓋底、眼等において高度先進医療に移行した。
- ・臨床試験および高度先進医療の実施体制の整備を行った。
- ・重粒子線治療患者数は、年間400名近くとなるとともに、総計2,100名を超えた。そのうち16年度は高度先進医療としても286名に治療を行った。
- ・HIMAC10周年記念公開講演会を開催するとともに研究成果要覧を作成した。
- ・多施設共同研究、粒子線データベース構築等を目的とする日本粒子線治療臨床研究会の事務局となるとともに第一回研究会を開催した。
- ・引き続きこれまでの治療成績をまとめ、国内外で発表するとともに、原著論文として海外雑誌に投稿した。

②高度画像診断技術の研究開発

- ・平成16年度内に4次元CT装置の試験機の製作が終了し、1月に搬入・据付を行った。光センサーについては先行的に製作を行った。機能試験機によるファントム実験については、動態ファントムの実験を中心に行い、従来、知られていなかったアーチファクトを明らかにした。臨床試験については、膝関節の試験例を大幅に増加させるとともに、経静脈法による冠状動脈造影を試み、良好な結果を得た。
- ・PET装置の1検出器リングに必要な24個のDOI検出器ユニットを完成させるとともに、DOI検出器の性能評価法を確立し、エネルギー分解能のばらつきが1.5%以下を達成するなど、作成した検出器ユニットの性能の均一性が確認できたことで、量産に耐え得ることが保証された。1検出器リング実装の装置で、線状線源及び脳模型を用いて、検出視野全域に渡り解像度が3mm内となることを明らかにし、世界で初めてDOI検出器を使用した画像改善の効果を実証した。

(2) 放射線感受性遺伝子研究

- ・有害反応が認められた298人の乳がん患者について、統計学的解析を行い、放射線治療に先立つ手術法、照射方法の差違を考慮し、多型解析に有効な症例の選択基準を設定した。
- ・重点化した7つの研究協力施設を中心に、16年度は11月末までに410人の血液試料を収集した(計1,365人)。また、805人の診療情報を収集・解析した。
- ・放射線感受性遺伝子候補109種類(645か所の一塩基多型(SNP))について、一般健常人、がん患者延べ1,622人におけるタイピングを行い、これまでに36遺伝子上のSNPsが、乳がん、子宮頸がん、前立腺がんにおける放射線治療有害事象(それぞれ皮膚障害、腸管障害、排尿障害)のグレード間で多型頻度が異なり、有害反応予測システムを構築する上で有効であることが解った。
- ・ヒト腫瘍組織の放射線感受性遺伝子の機能解析については、子宮頸がん39例における治療前及び治療中、及び舌がん54例における治療前の腫瘍生検試料についてマイクロアレイを用いて、遺伝子発現解析を行った。子宮頸がんにおける解析結果では、放射線治療中には、重粒子照射群、化学療法併用群において、放射線治療単独治療群とは明らかに異なる遺伝子群がその発現を抑制あるいは増加していた。

(3) 放射線人体影響研究

(低線量放射線生体影響研究、宇宙放射線医学研究)

①低線量放射線の生体影響に関する総合的研究

- ・中性子線生体影響研究：中性子線誘発マウス白血病 RBE 実験は終生飼育を継続中。平成 17 年 1 月 4 日現在までに、瀕死または死亡マウス 2,631 匹(全体の 98.9%)を病理解剖した。生存率は、中性子線は 0.2Gy 以上、 γ 線は 1Gy 以上の線量群で有意に減少した。骨髓性白血病、肝腫瘍、ハーダー腺腫瘍、副腎腫瘍の発生頻度は線量とともに増加した。
- ・発がんリスク解析研究：複合効果の線量効果関係のマトリクスを完成するため ENU (50、100、200ppm)と X 線 (0.2、0.4、0.8、1.0Gy) の組み合わせの複合実験を追加し、分子解析では、X 線 → ENU の投与順で発生した胸腺リンパ腫は ENU タイプであった。
- ・継世代影響研究：生殖細胞突然変異を定量的に測定するため、体外受精法を用いてサンプルサイズが大きくかつ遺伝的に均質で週齢のそろったマウス集団 (1 匹の gpt-delta マウス雄精子由来の F1 マウス雄 40 匹)を得た。これを、非照射、1、2.5、5Gy 照射の 4 群にわけ、精原細胞期に照射された精子 DNA の精製を行い、精原細胞期での gpt 遺伝子の誘発突然変異を検出した。突然変異頻度はそれぞれ 0.36、0.39、0.53、 1.05×10^{-5} で体細胞のそれに比べ約 1 / 3 程度であることがわかった。

②宇宙放射線による生体影響と防護に関する研究

- ・国際宇宙ステーション・ロシアモジュールに、放医研で開発した測定器が、オーストリア、米国、ロシアの検出器とともに搭載され、そのデータの一部が公開された。世界の主要都市を結ぶ日本発着の国際航空便において受ける実効線量を保守的な条件で計算し、欧州で乗務員の被ばく管理に適用されている 1mSv 及び 6mSv を基準値とした場合の最大搭乗回数を算出した。
- ・宇宙で遭遇するレベルでのヒト正常細胞照射の実験では、宇宙飛行体や航空機で想定される電磁波放射線と粒子放射線の混合放射線低線量率照射で観察される突然変異誘発の増強は、粒子放射線成分によって引き起こされるとの知見を得た。

(4) 放射線障害研究 (緊急医療対策研究)

①緊急被ばく医療に関する研究

- ・放射線被ばく時に産生される有害な ROS を除去する酵素 MnSOD の発現には、ATM を介する NF- κ B

の転写活性が必要であることを見出した。

- ・放射線被ばくにより放射線皮膚障害を誘導する遺伝子を同定するためヒト表皮細胞へ遺伝子導入後、皮膚障害と関連した機能解析を 3 次スクリーニングとして開始した。その中の一つが、ヒト表皮細胞にカスペーシスの活性化を伴う細胞死を誘導することが明らかとなった。
- ・劣化ウランをラットに筋肉内投与し、死亡率、死亡までに日数、臨床症状、投与後の体内挙動、投与量と臓器濃度の関係、糞尿中へ自然排泄率などのデータを得た。また体外除去剤として、CBMIDA、EHBP に有意な生存率の改善や臓器濃度の低減効果を認めた。微量摂取による腎臓や骨障害について検討し、とくに腎尿細管障害の生化学的マーカーとして、N-acetyl- β -D-glucosamidase: NAG が有用であることが認められた。
- ・毛根細胞における PCC 染色体分析のため、カリキュリン A を作用させながら短期培養して間期細胞核染色体収縮を試みた。
- ・TMG の放射線防護能を、マウスの X 線照射後 30 日間の生存率で評価した。TMG (650mg/Kg) をマウス腹腔内に投与し、X 線 (7Gy) 照射すると照射前 (1 時間) 投与から照射後 (1 時間) 投与まで有効であり、照射直後投与の DRF は約 1.18 であった。
- ・ヒドロキシルメチルプロキシル (HM-PROXYL) の放射線防護能 (30 日生存率、390 mg/Kg、腹腔内投与、X 線 8Gy 照射) を評価し、照射前投与 (5 分) にて、生存率 90-100% (コントロールの生存率: 0%) と比較的強い防護能を示した。
- ・緊急時の放射線被ばく患者受け入れ時の対応マニュアルを作成した。
- ・表面汚染を評価するための簡易線量評価法を作成した。

2) 基盤的研究

(1) 環境系基盤研究

①環境放射線防護体系構築のための研究

- ・チェルノブイリ原発汚染地域内で採取した野菜中のウラン同位体の分析結果から、野菜への事故の影響は小さいことが確認できた。また、新たな線源器官としての唾液腺への取り込みを ^{3}H 以外の放射性核種 (^{65}Zn 、 ^{144}Ce) で観察し、これらの核種においても線源器官として無視できないことなどを明らかにした。放射線作業員に関する疫学研究、及び原発所在住民における潜在的放射線リスクの研究を継続した。さらに、海底堆積物中の Pu の同位体比測定手法を確立し、相模湾で採取した堆積物にビキニ水爆実験由来の Pu が見られるこ

とを明らかにした。

②放射線等の環境リスク源による人・生態系への比較影響研究

- ・ヒトの正常細胞やがん細胞株を使用して放射線とヒ素による DNA 損傷誘発遺伝子の発現を定量的 PCR 法により検討し、放射線やヒ素で発現増加が見られたことより遺伝子発現による DNA 損傷の評価が可能であることが確認された。微生物生態系への影響を定量的に評価するために開発した「影響指数」を用いて、3 者微生物共存系のマイクロコズムへ負荷した放射線と他の有害因子の比較影響評価を行い、開発してきた個体群動態シミュレータのパラメータとして採用し、解析結果と実験結果との比較を行った。また、環境試料中の U, Pu, Re 等の濃度と同位体比に関する分析データを蓄積した。

③ラドンの環境中における動態と生物影響に関する研究

- ・実環境におけるトロン濃度について、パッシブ法とアクティブ法とを併用して調べたところ、日中と夜間において、著しい濃度変化が観測された。トロン壊変生成物エアロゾルの粒径情報については、ラドン・トロン混在場における粒径情報を得た。また、ラットの気道上皮細胞の小核形成率を指標に、トロン曝露の影響を調べたところ、10 mGy を超えると小核形成率が上昇する傾向を確認した。ラドン・トロン弁別測定器の改良など測定技術の向上や品質保証にも取り組んでいる。

(2) 生物系基盤研究

①放射線に対するレドックス制御に関する研究

- ・X線被曝した授乳中の乳腺組織では iNOS タンパク質の明らかな発現亢進が認められた。この傾向は肝臓においてより顕著に現われた。クルクミンやレスベラトロール等の天然抗酸化剤により H0-1 mRNA が増加することを明らかにした。ニトロ化されたシトクロム c がアポトーシス経路を抑制する効果は、パーオキシナトライトの作用パターン（持続的作用または一過性作用）によって、アポトーシスへの影響が異なることを明らかにした。

②放射線障害に関する基盤的研究

- ・マウス末梢血リンパ球を用いた染色体異常解析法を開発し、染色体強制凝縮法により可視化した染色体断片と in vitro 照射線量との線量効果関係を得た。また、放射線感受性関連 Ku80 タンパク質が

Ku70 タンパク質と複合体を形成することにより安定化すること、p53 標的遺伝子における p53 タンパク質結合部位の同定、適応応答の誘導における低線量前照射の線量率効果、等を明らかにした。

③放射線応答遺伝子発現ネットワーク解析研究

- ・マウス ES 細胞 (E14 細胞株) における放射線応答遺伝子を網羅的に同定し、低線量域である 0.5Gy では 54 個および 212 個のそれぞれ誘導および抑制される遺伝子が同定され、低線量特異的遺伝子発現応答の存在が明らかになった。さらに、極低線量領域 (0.5cGy) での発現変動遺伝子も確認された。

④放射線影響研究のための実験動物の開発に関する研究

- ・放射線高感受性ミュータントメダカの候補と考えられる 1 系統を得ることに成功し、劣性致死の遺伝子様式であった。また、マウス近交系の精子・卵子の受精能獲得に必要な環境条件（浸透圧、乳酸、カルシウムイオン）を明らかにするとともに、当所で生産している既存マウス系統の体格・解剖学的データを 1 系統について公表し、累積 7 系統を公表した。

⑤プルトニウム化合物の内部被ばくによる発がん効果に関する研究

- ・X線照射群ラットは平成 16 年末までに生涯飼育群全てが死亡し、すでに検索の終了している酸化プルトニウム吸入曝露群に発生した肺腫瘍発生率の線量効果曲線を比較した結果、酸化プルトニウム吸入による癌腫誘発の生物学的効果比 (RBE) は約 10 ~ 11 であり、その発生率・発生数等における線質差が明らかになった。さらに、これまでに得られた成果、全実験群の個体別病理診断結果一覧、細胞・DNA 試料を含む腫瘍の病理組織標本一覧をまとめ、所内ホームページに公開した。

(3) 重粒子治療に関する基盤研究

①重粒子線がん治療装置の小型化に関する研究開発

- ・電子ビーム冷却装置の磁場測定を終了し、ほぼ設計どおりの磁場が生成している事を確認した。
- ・小型リングの主真空チャンバーの製作を終了した。
- ・ビーム位置モニター、ショットキーモニター、制御系の設計を終了し、製作に入った。
- ・普及型加速器、普及型治療計画の概念設計を行った。

②照射方法の高精度化に関する研究開発

・積層原体照射の治療を実施できる物理的条件を完成し、臨床応用のためのQA試験を実施するとともに、線量分布比較プログラムの検証を行い、積層照射にも対応できるように改良を行った。また、体幹部臓器の運動をリアルタイムで長時間監視・測定するための超音波画像による追跡システムを実現し、炭素線眼球治療時の眼球位置決め装置およびソフトを開発した。さらに、ペンシルビーム法による線量計算法および2次ビームを用いたスポットスキニング照射法の検討、重イオンCT装置の様々な粒子線に対する評価を行い、2色X線CTの基礎実験を継続した。

③重粒子線及び標準線量測定法の確立に関する研究開発

・線質分布データベースの充実、空間分布再現理論モデルの構築、臨床線量測定器の開発、患者体内における線質の評価と生物効果評価手法の検討、グラフィトカロリメータの設計、放射線治療用リファレンス線量計のデータベース化、等を継続した。

④重粒子線治療の普及促進に関する研究

・粒子線治療の品質管理ガイドラインを英訳し、IAEA/ICRUに提供し、日本国内の関連する施設も含めて議論を行い、意見を集約した。普及型治療計画システムの概念設計を行った。

⑤粒子線治療の生物効果に関する研究

・重粒子線治療における生物効果を明らかにするため、悪性黒色腫6細胞株についてX線及び炭素線照射後の遺伝子発現を比較するとともに、正常組織と腫瘍への照射効果、細胞致死損傷の機構に関する解析を継続した。

⑥重粒子線がん治療臨床試験評価のための情報処理に関する研究

・診療情報データベースの機能改良・高度化、クラスタリング手法を用いた腫瘍自動抽出法の開発、電子カルテ導入のための所見入力システムの試験運用、等を行った。高度先進医療認可に応じて、データベースのスキーマの改良、高度先進医療専門委員会での患者の適格性を検討し、病歴、適格性判定書、説明と同意書を作成するツールを開発した。2005年4月より実施される個人情報保護法に対応した、プライバシーの保護のための方策、データ利用者の認証および操作履歴の監査などの

安全性と真正性の面からの評価を行った。

⑦ HIMAC 共同利用研究

・治療・診断関連 16 課題、生物関連 53 課題、物理・工学関連 66 課題の共同利用研究を実施した。

(4) 画像診断に関する基盤的研究

① PET 及び SPECT に関する基盤的研究

・多数の標識反応前駆体 (^{18}F -FetBr、 ^{18}F -、 ^{11}C - CH_3I 等) 用自動合成装置と汎用制御装置の開発、標識合成条件の最適化、 ^{11}C 標識化合物 (^{11}C 標識 EtI、PrI、等) 製造法の確立、より高比放射能の薬剤製造法の開発、PET/SPECT に用いる低酸素細胞イメージング剤である ^{64}Cu -ATSM の製造法の確立、中枢アミノ酸受容体の PET 薬剤の開発 Acetyl- ^{11}C L-703, 717 の自動製造法の確立と前臨床評価、心筋障害の分子イメージングによる急性心筋梗塞の画像化、高活性測定用 ^{11}C -MP4P/PET による脳アセチルコリンエステラーゼ活性測定の定量的解析法の確立、等を行った。

② NMR に関する基盤的研究

・血管構造のスケールに合わせて格子サイズを適合させ、血管分岐構造に対応できる数値計算手法を開発した。
・独法成果活用事業として本年度はマグネットの搬入設置、RF シールドおよび床工事、励磁を行った。また、コンソールへの接続試験と性能確認試験を行い動作確認に成功した。

③放射光を用いた単色 X 線 CT 装置の研究開発

・2次元 X 線検出器を用いた2種類の単色 X 線による単色 X 線 CT (2色 X 線 CT) に関する実験を継続するとともに、2色混合 X 線 CT に関してエネルギー弁別の可能な CdTe 検出器を用いた開発を開始した。また、現在建設中の佐賀県の放射光施設 (コンパクト、高エネルギー) をモデルに、ビーム軌道への影響の評価を開始した。

(5) 医学利用放射線による患者・医療従事者の線量評価及び防護に関する研究

・特殊放射線検査 (CT の種々の応用・IVR) 時における被検者と医療従事者の防護最適化のため、16列マルチCTによる被ばく線量評価、各臓器線量のシミュレーション計算による線量評価の解析を行い、IVR 検査時の患者線量の直接的モニターからの放射線影響評価までのシステム構築を開始した。また、核医学検査・治療、歯科 X 線検査などの医

療被ばくに関する実態調査を継続した。

(6) 脳機能研究

- ・神経イメージング、神経ジェネティクス、神経トキシコロジーおよび遺伝子発現イメージングの4つの側面から研究を継続した。神経イメージング研究では、新規リガンドの開発、動物実験並びに人における臨床研究を継続した。神経ジェネティクス研究では、本研究で樹立した脳発生異常メダカの原因遺伝子同定に向けた取り組みが進捗した。トキシコロジー研究では、放射線誘発脳障害の予防法に関し、照射前にラジカルスカベンジャーを投与することにより神経症状の軽減、脳浮腫の抑制と細胞死の減少が認められた。さらに、遺伝子発現イメージング研究では、ヌードラットへの移植腫瘍でテトラサイクリン刺激によるドーパミンD2受容体発現のPET画像化に成功した。

(7) 国際共同研究

① 子宮頸がん放射線治療におけるアジア地域国際共同臨床試験研究

- ・標準化プロトコールで治療したIIIB期子宮頸癌患者の追跡調査、加速多分割照射法で治療した子宮頸癌患者の追跡調査、多施設共同で子宮頸癌に対する放射化学療法に関する臨床第I相試験の実施、平成16年から局所進行子宮頸癌に対する化学・放射線治療の臨床第II相試験を開始し、局所進行上咽頭癌の治療に関してこれまでに文献で報告された第III相試験およびmeta-analysisの詳細検討、等を行った。また、国際共同研究の一環として、放医研と群馬大学の共催で、IAEA主催のアジア地域協力トレーニングコースを開催した。

3) 基礎的・萌芽的研究

- ・研究の活性化を図るため、理事長の裁量による研究として、次期中期計画において柱となるような事業を対象とする創成的研究(応募13課題の内3課題)と、将来大きく成長し得るシーズの創出を目的とした萌芽的研究(応募48課題の内14課題)を実施した。

4) 競争的研究への提案と受託研究の受け入れ

- ・文部科学省(科学技術振興調整費等)、厚生労働省、環境省等の政府機関、日本学術振興会(科学研究費補助金等)等の各種団体及び民間企業、公益法人が実施する競争的環境下にある公募型研究制度に対して、新規研究課題の提案を積極的に行い、競争的外部資金を獲得した。また、政府機関や民

間企業からの受託研究等を受け入れた。

5) 広報活動と研究成果の普及・活用の促進

(1) 研究成果の普及の状況

- ・積極的な成果の発信に努めた。発表原著論文数は272報、研究職1人当たり1.4報であった。また、原著論文、口頭発表など、職員の研究成果の実績等を把握する業務実績登録システムについて、役割分担、登録・利用の概要等を示した運用方針を定めた。
- ・積極的な広報、プレス発表、ホームページの内容充実により、研究成果の普及に努めた。プレス発表19件(うち研究成果等13件)、TV等取材対応32件。
- ・研究成果集として、和文年報、英文年報、シンポジウム報文集、セミナー報文集等を計10冊刊行した。
- ・平成16年度科学技術週間(平成16年4月12日～4月18日)に合わせて、4月18日(千葉本所)及び7月21日(那珂湊支所)に施設一般公開を実施し、2,788人の参加を得た。(平成15年度2,272人)
- ・施設見学の来訪者は、上記一般公開と合わせて、計4,980人であった。(平成15年度3,966人)
- ・一般講演会を2回(平成16年7月2日(於、経団連ホール)、及び平成17年1月22日(於、日本科学未来館 みらいCANホール))開催した。所内一般公開併設公開講座(平成16年4月22日)、とともに、3回の公開講座(平成16年8月22日、同11月20日及び平成17年3月4日、(放医研内))を開催した。
- ・平成16年8月17日～20日の4日間、高校生(定員20名)を対象とした体験学習「サイエンスキャンプ」を開催した。また、スーパーサイエンス・ハイスクール校外学習に協力し、計51名の高校生を受け入れる等、普及・啓発活動を行った。
- ・その他、各種イベントにおいて放医研紹介の出版を行うとともに、放医研要覧の改訂、紹介ビデオの作成を行った。

(2) 研究成果の活用促進

- ・共同研究等は、契約書、覚書等68件の締結、取り交わしを行い、延べ87機関と実施した。
- ・40件の特許出願を行った(国内特許出願31件、国際特許出願9件)。また、特許に基づく実施契約による収入があった。実施契約数は特許7件、ノウハウ3件の計10件であった。
- ・民間企業と放射薬剤の品質管理分析業務を行う契

約を新たに1件締結し、継続分を含め、当該業務の民間企業との契約件数は3件となっている。また、産業界への技術移転のため、実績のある大手商社との間に包括的相互協力の覚書を締結した。

- ・放医研が分離固定した細胞株等の生物資源の活用を促進するため、理化学研究所バイオリソースセンターに寄託した。
- ・放医研が保有する放射線安全研究成果データベース等を外部向けホームページより公開するとともに、その充実に努めた。

6) 施設・設備の共用

- ・平成13年度に重粒子線がん治療装置(HIMAC)を共用設備として共用化を開始した。今年度は、大型サイクロトロンについての外部研究機関からの利用希望に応え、有料による共用(契約6件、1,020万円)を開始するなど、所内施設・設備の共用化を順次進めている。
- ・平成16年3月に共用施設に指定したPIXE分析装置(PASTA)については、共用を開始し、装置の概要、機能・性能・利用条件、利用形態、手続き等の情報を6月に外部向けHPに公開した。
- ・大型サイクロトロン、ラドン実験棟、MRI撮影装置に関して、外部研究機関及び民間企業への有料での共用を行った。

7) 研究者・技術者等の養成及び資質の向上

(1) 研究者・技術者等の養成

- ・各種プロジェクト研究等に参加する外部若手研究者(ポスドク等)を受け入れた。平成16年度受け入れ研究者数は45名であった。(15年度実績37名)
- ・連携大学院として既に行っている千葉大学大学院自然科学研究科、医学薬学教育部(医学薬学府)及び大学院医学研究部(研究院)、東京工業大学院、東邦大学大学院理学研究科に加え、新たに東京理科大学大学院理工学研究科及び基礎工学研究科、群馬大学医学系研究科との連携を開始した。連携大学院生数は20名である。(15年度実績20名)
- ・研究生・実習生263人を受け入れた。(15年度実績303人)
- ・重粒子線がん治療の確立/普及に必要な人材(医学物理士等)の育成に努めた。受入研究者数は16名であった。(15年度実績13名)
- ・放射線防護課程等の研修を実施した。各種研修への応募者総数は、定員350名に対し521名であり、定員を超える369名が受講した。

(2) 研究交流

- ・各種受入研究員等の制度を設け、1,116人の研究員等を受け入れた。(平成15年度実績1,053人)。また、外国人研究者の受け入れ総数は79名(平成15年度実績78名)であった。
- ・第6回高自然放射線とラドン国際会議等の国際会合など計7回開催した。特に、発展途上国支援等を目的としたIAEA/RCA(アジア地域の多発癌小線源治療の治療技術の品質管理に関するトレーニングコース)に積極的に参加するなどの国際協力を推進した。
- ・国際共同研究については、平成15年度までの12件から2件の協定が終了し、1件が協力分野拡大のための新たな協定を締結した。
- ・原子力安全委員会の放射線国際対応専門調査会に対して積極的な貢献を行うとともに、国連科学委員会(UNSCEAR)に対する国内取りまとめ機関として協力(国内対応委員会)した。また、国際放射線防護委員会(ICRP)、国際原子力機関(IAEA)等に対して積極的な支援を行った。

8) 行政のために必要な業務

(1) 原子力防災災害対応業務

- ・自治体等が行う原子力防災訓練及び講習会等に積極的に協力し、必要な指導、教育を行った。
- ・三次被ばく医療機関の中核機関としての体制整備のため、文部科学省からの受託により、被ばく医療に関する地域との連携、緊急被ばく医療ネットワーク会議、物理的線量評価ネットワーク会議、染色体ネットワーク、等に関する事業を実施した。

(2) 放射性廃棄物の共通技術に関する調査研究

- ・日本の風土、農業活動を反映した放射性核種の生物圏への移行パラメータの収集及びデータベース化を経済産業省からの受託研究として継続・実施した。

(3) 実態調査

- ・ビキニ被災者の定期的追跡調査及びトロトラスト沈着症例に関する健康調査を継続した。

2. 研究開発

2.1 重点研究領域別プロジェクト

2.1.1 放射線先進医療研究

2.1.1.1 重粒子線がん治療臨床試験

1. 重粒子線がん治療臨床試験

【概況】

肺癌、肝癌では超短期照射による臨床試験を予定通り行い、中枢神経、膝、子宮等についても臨床試験を継続し、100名以上が試験に参加し治療を行った。新たに胸部食道扁平上皮癌術前照射臨床試験（千葉大21世紀COEプログラムの一環）を開始した。直腸術後、頭蓋底、眼等において必要な臨床試験を終了し、高度先進医療に移行した。臨床試験および高度先進医療の実施体制の整備を行い、重粒子線治療適応検討会ならびに高度先進医療審査委員会を設置したが、重粒子線治療患者数は、年間400名近くとなるとともに、総計2,100名を超えた。そのうち16年度は高度先進医療として250名以上に治療を行った。HIMAC10周年記念公開講演会を開催し研究成果要覧を作成した。また一般向け図書を出版した。多施設共同研究、粒子線データベース構築等を目的とする日本粒子線治療臨床研究会の事務局となるとともに第一回研究会を開催した。引き続きこれまでの治療成績をまとめ、国内外で発表するとともに、原著論文として海外雑誌に投稿した。

【研究担当者】

鎌田 正 辻井博彦 溝江純悦 神立 進 宮本忠昭 馬場雅行 吉川京燦 加藤真吾 辻比呂志 加藤博敏 山田 滋 安田茂雄 大野達也 柳 剛 石川 仁 岸本理和 小松秀平 江澤英史

【研究概要】

平成16年度には、肺癌と肝癌における超短期小分割（それぞれ1、2回）照射や膝癌における術前照射および重粒子線単独照射による臨床試験等を継続するとともに千葉大21世紀COEプログラム「消化器扁平上皮癌の最先端多戦略治療拠点」の一環として胸部食道扁平上皮癌術前照射臨床試験を開始した。また、高度先進医療については頭頸部、前立腺、骨・軟部、および肺癌の一部に加えて新たに直腸術後、頭蓋底、眼の脈絡膜悪性黒色腫において高度先進医療に移行した。臨床試験ならびに高度先進医療の実施体制の整備を行い、重粒子線治療適応検討会ならびに高度先進医療審査委員会を設置した。

重粒子線治療患者数は、平成16年度は、これまで

で最も多い患者数が登録され、その登録数は年間396名で、平成6年6月の臨床試験開始以来、平成17年2月までに登録された患者数は2,192名、うち高度先進医療で治療された患者数は342名である。このうち平成16年8月までの9年間に登録された症例、つまり治療後6ヶ月以上経過した1,954名（2,027病巣）について治療成績を解析した。これらの症例は、主として従来法では制御が困難ながんが対象となっているが、これまで通りの優れた抗腫瘍効果が再確認された。副作用についても、これまでの解析結果と同じく、おおむね軽微なものが主体で、一部症例で線量増加に伴う副作用が観察されている。しかし、これらについては原因を詳細に検討し、安全線量を決定するとともに照射方法を改善するなどした結果、同様の副作用は認められなくなっている。以下、各部位の概要を報告する。

①頭頸部癌

部位では鼻・副鼻腔腫瘍の進行癌、組織型では腺癌系（腺癌、腺様嚢胞癌）および悪性黒色腫で良好な抗腫瘍効果が得られた（高度先進医療に移行）。なお、悪性黒色腫は局所制御率こそ良好であるが、遠隔転移をさらに減少させる必要があると判断されたため、「炭素イオン線と抗癌剤併用治療」を行っている。頭頸部の骨・軟部肉腫は現在の線量では局所制御不良と判断され、さらに線量増加を行なうための第I/II相試験を継続している。これまでの総治療患者数は300名を超えた。

②前立腺癌

局所進行癌に対する線量増加試験において、直腸および尿道の耐容線量はいずれも66GyE/20回/5週であり、この線量は局所制御を得るためにほぼ十分な量であることが分かった。これまでの臨床試験をもとに、高リスク群（進行癌）に対しては炭素イオン線照射とホルモン併用療法、低リスク群（早期癌）に対しては炭素イオン線単独療法を採用することとし、高度先進医療に移行した。これまでの総治療患者数は350名を超えた。

③骨・軟部腫瘍：

対象として手術切除が困難な骨肉腫、脊索腫、軟

部組織肉腫など、部位的には骨盤・傍脊髄腫瘍に対して、70.4GyE/16回で良好な成績が得られた。なかでも、骨肉腫と脊索腫は症例数も多く、良好な成績が得られている。骨・軟部腫瘍は炭素イオン線治療の最も良い適応の一つで、高度先進医療に移行した。これまでの総治療患者数は200名を超えた。

④頭蓋底腫瘍、脈絡膜メラノーマ、直腸癌（術後再発）

いずれも、線量増加試験にて安全性が確認され、優れた局所効果が得られたため、高度先進医療に移行したが、今年度、順調に症例が集積されている。

⑤肺癌

手術非適応の早期肺癌（Stage I）のなかでも肺野抹消型に対して、短期照射（9回/3週、および4回/1週）の安全性が確認され、その抗腫瘍効果も手術と同等あるいはそれ以上の成績が得られている。

現在、さらに短期照射（1日1回で終了）を用いた第I/II相試験を実施中である。この臨床試験が終了後に高度先進医療に移行する予定である。これまでの総治療患者数は350名を超えた。肺門近接型及び肺門型肺癌あるいは局所進行癌は、良好な局所制御が得られており、高度先進医療に移行した。

⑥肝癌

他の治療法では制御困難な腫瘍に対して、照射回数と期間を15回/5週、12回/3週、8回/2週、4回/1週と減少させてきたが、重篤な有害反応は認められず、局所制御率も良好であった。この結果に基づいて、肺癌と同じ短期照射法（2回/2日）を用いた第I/II相試験を行っている。この臨床試験が終了後に高度先進医療に移行する予定である。これまでの総治療患者数は200名近くとなった。

⑦子宮癌

局所進行性の扁平上皮癌に対して、最初は全骨盤照射と局所限局照射ともに線量増加を行ない、第2のプロトコールでは全骨盤線量を44.8GyE/16回/4週に固定し、子宮病巣への局所ブースト照射線量（8回/2週）を段階的に増加するという方法をとった。その結果、大腸（主にS状結腸）の耐容線量は57.6～62.4GyEであることが分った。現在、第3の第I/II相試験を実施中である。炭素イオン線は特に子宮腺癌について有望である。子宮癌については、今しばらく第I/II相試験を継続することになった。

⑧涙腺癌

上皮性悪性腫瘍に対して照射野の設定法が課題であるが、症例数が少ないため、今しばらく第I/II相試験を継続予定である。

⑨膀胱癌

術前照射と根治照射による線量増加試験を順調に実施中であるが、将来は抗がん剤を併用した臨床試験を行う予定である。

⑩食道進行癌（術前照射）

千葉大学21世紀COEプログラム消化器扁平上皮癌の最先端多戦略治療拠点「遺伝子治療と重粒子線治療の遺伝子解析に基づくテーラーメイド化」に参加し、新たに上部消化器分科会を組織し、「胸部食道扁平上皮癌に対する炭素イオン線による術前短期照射の第I/II相臨床試験」を開始した。

その他、HIMAC10周年記念公開講演会を開催するとともに研究成果要覧を作成した。また一般向け図書を出版した。多施設共同研究、粒子線データベース構築等を目的とする日本粒子線治療臨床研究会の事務局となるとともに第一回研究会を開催した。引き続きこれまでの治療成績をまとめ、国内外で発表するとともに、原著論文として海外雑誌に投稿した。

2. ドイツの重粒子治療装置の治療実態及び超高磁場MRI装置を用いた検査の視察

【概要】

2005年2月21-25日にドイツDarmstadt市のGSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH) と Heidelberg市のHeidelberg大学を視察した。この視察の目的は放医研と同じ重粒子治療施設の実際の治療現場の見学と現在建設中の新たな重粒子治療施設(HICAT)の概要の把握・建設現場見学、及び超高磁場3.0T MRI装置とその検査の見学である。

【研究担当者】

岸本理和、斉藤収三、鈴木明子、溝江純悦、辻井博彦

【内容および考察】

GSIは放医研と同じ炭素線を用いた重粒子治療を行っている施設でマシンタイムの関係で治療期間は年間90日しかないが、今回は丁度その治療期間に当たっており、Dr. Harbererの案内の下、施設見学とともに実際の治療現場を見学できた。照射の際には一門目の照射後に毎回PETの撮影を行っており、そ

れによって照射野が大きくずれていないか確認しているということが興味深かった。患者はドイツのみならずヨーロッパ中から集まってきていたが、GSIには入院施設がないので周辺のホテルやアパートに宿泊して治療しているということであった。

Dr. Harberer は Heidelberg 大学に建設中の重粒子線治療施設 (HICAT) の建設責任者でもあり、HICAT に関しても詳しい説明を聞いた。HICAT では陽子線と炭素線の両者を放出可能で、その切り替えは15分程度で可能ということであった。治療施設は60x80mの広さであり、これはGSIのシンクロトロンリングの中に入る大きさである。放医研の加速器はGSIとHICATの中間程度のサイズにあたり、装置がどんどん小型化している実態がわかった。治療装置は3台のうち1台は回転式の照射装置で、この回転式の治療装置は直径約12m x 長さ約20mで回転におおよそ600トンの力がかかるということであった。この施設により年間1000人の重粒子治療を予定しており、2007年からの稼動を予定している。HICATの稼動によりGSIでの治療は終了するが、今後も新たに4個のシンクロトロンを建設する予定だそうで、今後は基礎的な研究を中心に行っていくとのことであった。HICATでの治療費用は患者負担となるそうで2万ユーロだそうである。

Heidelberg 大学では腫瘍放射線科における放射線治療の見学と神経放射線科 Heiland 教授の説明で3.0T MRI 装置での検査を見学した。

GSI で説明を聞いた HICAT は現在用いられている LINAC の施設と同じ地下フロアにつながるように建設中であった。LINAC は6つの治療室があり、うちひとつで小児の脳腫瘍の SMRT の治療を見学した。治療室には看護婦はおらず医者と技師のみで治療していた。最近入ったという口径が82cmで20列のCT装置も見せてもらった。SMRTの装具をつけたまま撮影ができるということであるがCT下生検などにも便利だと思われた。乳癌患者の brachytherapy の患者の撮影を行っていたがすぐに三次元画像を作っていた。やはり臨床医には三次元画像が役に立つようである。その後他科との治療計画カンファレンスと放射線科の病棟も見学させてもらった。

3.0T MRI 装置では脳腫瘍患者の手術計画のために言語中枢を調べる function の検査を行っているところを見学した。Function や spectroscopy のみならず通常の形態学的な検査も3.0Tで行っているということで、それらの画像も見せてもらった。高磁場に特有といわれている強い artifact や検査領域の狭さ、熱感やめまいという副作用も見られておらず、コイルも腹部を含め、各種揃っており1.5T MRI

装置と同じように使われている様子が分かった。その後 Siemens 社の説明も聞いたが3.0T装置では均一な磁場強度が得られにくく検査領域が狭くなるとされているが、コイルの工夫などで1.5Tと同様の使い勝手が得られるようで、考えていたよりも使用に制限がないようであった。

【まとめ】

これまで GSI で臨床研究として行ってきた重粒子線治療を終了し、これから HICAT で高度先進医療として多症例を治療していくという変換期を見学することが出来た。今後 GSI ではより基礎的な研究を進めて、HICAT では臨床研究を行うという分業がはっきりして、それぞれが緊密な連携の元、協力して研究を進めていける環境は素晴らしいと思った。また3.0T MRI は一般に考えているよりも実際の臨床に使える実態がわかり、今後日本でも1.5T装置に置き換わり広く普及していくのではないかとと思われる。

3. 肝癌の重粒子線治療における最適照射範囲設定のための精密診断法に関する研究

【背景および目的】

放射線治療の最重要事項は、照射範囲をいかに正確に設定できるか、ということと、いかに計画通りに照射できるかである。治療前に癌の浸潤範囲を正確に診断し、その情報を治療計画に反映させる方法の開発は治療成績を格段に向上させる。肝癌の重粒子線治療における最適照射範囲設定のため、これまでの研究成果である肝細胞癌の腫瘍周囲浸潤病変および血管侵襲の三次元超音波精密診断を行い、その位置情報をCTに反映させ、より精密な三次元治療計画を行えるシステムの開発研究を行うことを目的とした。

【研究担当者】

加藤博敏, 大藤正雄, 溝江純悦, 神立 進, 江澤英史, 岸本理和, 蓑原伸一, 辻井博彦

【これまでの研究成果】

(1) 造影三次元超音波 (造影 Fusion 3D) による肝細胞癌の鑑別診断の研究を行い、造影 Fusion 3D による肝細胞癌に特徴的な腫瘍血流像は、一過性の腫瘍血流増強像 (Flush Sign) と動・門脈性網状血流像 (Network Pattern) であることを見つけた。また、この所見を用いれば、造影 Fusion 3D は腫瘍径 ≤ 15mm の肝細胞癌では造影 CT よりも高い診断能を有する可能性があることを示した。

(2) 造影 Fusion 3D における肝細胞癌に特徴的な腫瘍血流像である Flush Sign と Network Pattern を用いて肝細胞癌腫瘍結節周囲増殖病変の診断を行うことが可能で、その出現頻度は、最大腫瘍径が 15 mm を超える場合は 60% 以上と高率である可能性を示した。

(3) 文献的考察により作成した血管侵襲の画像診断基準に従って、重粒子線治療例に対して、造影三次元超音波、造影 CT および造影 MRI による血管侵襲の診断を行い、画像による Stage 診断を行った。この Stage と予後との関係を検討し、画像による Stage 診断の妥当性と問題点を明らかにした。

【今回の研究】

(1) 目的

肝細胞癌を対象に、造影 CT 検査およびこれまで報告してきた方法による造影三次元超音波検査から得られたそれぞれの三次元画像情報を用いて、同一部位の同一断層面の画像を再合成、表示すること (US-CT 3D-dual image) が可能かどうかを確認する。

(2) 対象と方法

造影 CT 検査を行った肝細胞癌症例に対して造影三次元超音波検査を行い、横臥した時、腫瘍の中心を通る水平面とそれに直交する 2 平面とで形成する三次元空間上の位置をそれぞれの平面からの傾き角度で表現する三次元表示法を用いて、標的病変中心部を通る断層面を決定する (図 1)。取得した三次元超音波画像情報と三次元 CT 画像情報を元にして、この断層像をそれぞれ再合成させ、同一断層面の超音波画像と CT 画像であることを視覚的に確認する。また、検査後肝切除を行った症例について、切除標本からこれらの断層像に相当する切片を切り出し、画像による断層像と比較して三次元画像診断法の有用性を検討する。

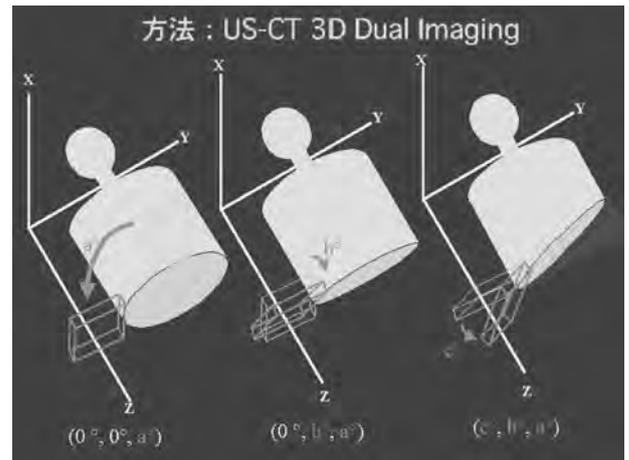


図 1 断層面の設定

三次元空間上の互いに直交する 3 平面からの傾き角度を用いて、標的断層面を設定する。

【結果】

(1)

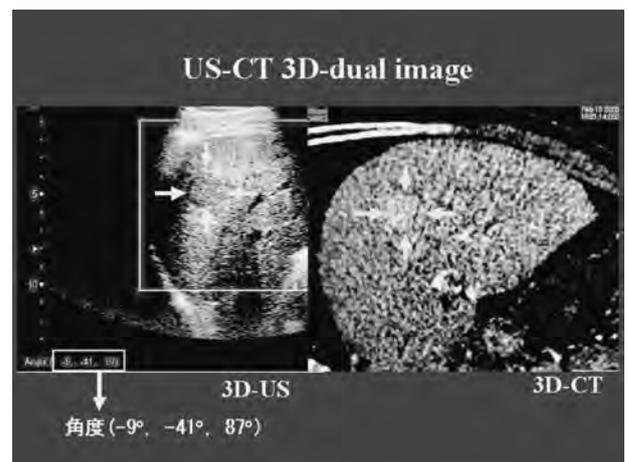


図 2 肝細胞癌の US-CT 3D-dual image

三次元空間上の互いに直交する 3 平面からの傾き角度を用いて設定した標的断層面の US-CT 3D-dual image。肝表面や皮下組織からの位置関係や肝臓、腫瘍の形状等から、同一断層面の画像であることが判る。

(2)

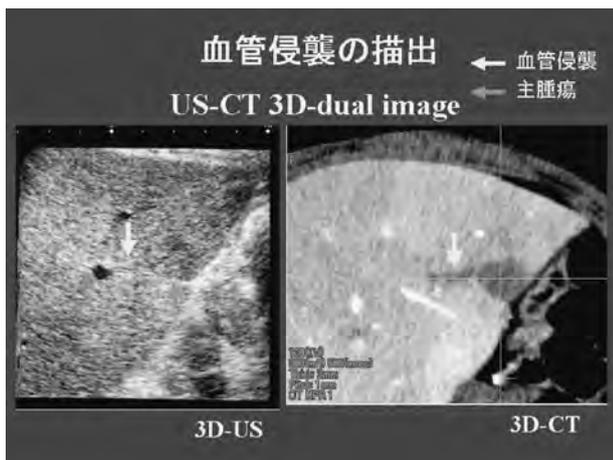


図3 US-CT 3D-dual image による肝細胞癌および血管侵襲の描出

(3)

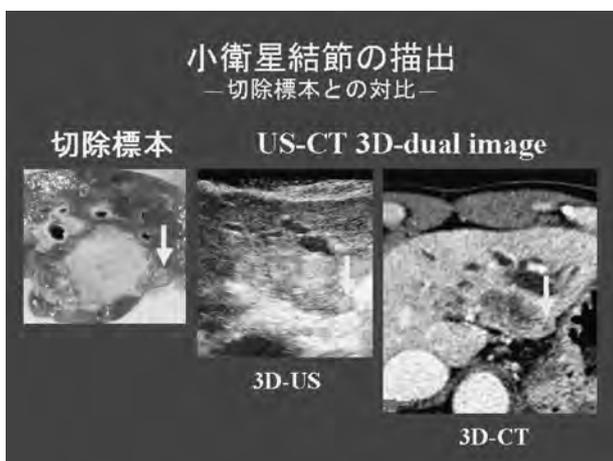


図4 US-CT 3D-dual image による小衛星結節の描出 (切除標本との対比)

【結語】

今回の研究では、三次元超音波画像情報と三次元CT画像情報を用いて、同一の任意断層面を再合成、表示させることに成功した。また、切除標本との対比により小結節の描出においてその事を確認できた。今後、重粒子線治療計画におけるより精密な治療体積の設定に応用できることを目標として研究を進める予定である。

4. 音声入力レポート作成システム

【背景】

MRI、CT等の診断画像は、機器類の進歩により、精細度が向上している。今後も、さらなる進歩を続けていくものと思われる。精細度が向上した画像は、スライス数の増加、三次元表示、4次元表示という形で、医師に提供される。これらを分析し、治療部門に解析結果を提供するのが診断部門の仕事である。しかしながら、画像が精細化したのみでなく、検査時間の短縮に伴い、検査件数も大幅に増加している。これらを分析し、報告書を作成する診断医の仕事は、増大する一方である。

こういった状況を解決する手段のひとつとして、フィルムを使わない診断、すなわちモニター診断が普及しつつある。重粒子医科学センター病院の診断部門では、すでに設置が済み、順調に稼働している。現在は、モニター画面を観察し、パソコンのキー入力でレポートデータベースを作成している。しかし、パソコンとモニターの画面を交互に見るために効率が悪い。疲労も激しい。効率をあげる方法として、診断医が入力した音声テープを専門の人間が聞いて清書する方法がある。トランスクリイパーと呼ばれるシステムである。しかしながら、専門の人間を雇わなくてはならないため、人件費がかかるという問題があり、アメリカでは常識であるが、日本では、ごく一部の病院のみでしか採用されていない。近年のコンピュータアプリケーションの発達により、人間の発した音声を、コンピュータが分析し、文字に変換させることができるようになった。昨年度、1システムを購入し、今年度は、さらに1システムを追加した。

【研究担当者】

神立 進、岸本理和、小松秀平、溝江純悦、辻井博彦

【今年度の課題と結果】

平成15年度の報告で、MRI、CT診断の報告書作成において、音声入力装置が役にたつことを確認した。レポート作成の速度向上、精度向上に寄与した。平成16年度は、さらに1台の音声入力装置を追加した。音声入力装置は、さらに進歩をとげており、音声の認識率が向上している。

音声入力レポート作成システムを使った場合と使わない場合で、報告書の内容に違いがでるかどうかが検討した。

(1) 音声入力装置を使った場合、目を画像から離さないで済むので、気がついた時点で、すぐ所見が

- 書ける。すなわち、書き落としが少ない。
- (2) トータルのレポート作成時間は圧倒的に短い。
 - (3) 修正が面倒であるという問題点が、まだ認められる。
 - (4) 音声を出すことで、読影室の環境がややうるさくなるが、業務に差し支えるほどではない。

【考察】

音声入力作成装置は、診断レポート作成において、必須であると考えられた。音声認識精度はかなり向上したが、まだ100%とはいかない。修正が面倒なので、ほとんど修正しないで済むレベルまで、認識精度向上することが必要と思われる。

5. 頭蓋底領域の炭素イオン線治療における脳壊死の発症に関する研究

【背景】

頭蓋底領域の腫瘍の治療にあたっては部位の特性から手術が難しいことが多く、以前から粒子線治療のよい適応とされてきた。なかでも炭素イオン線は、高LETであることも加味され、特に脊索腫や軟骨肉腫などにおける治療効果は非常に高いことが明らかにされつつある。しかしながら、この領域における実際の治療計画では、解剖学的に脳の一部への照射を避けることができない。また、実際に一部の患者では臨床症状は呈さないまでも、画像上、放射線脳炎の出現をみており、治療計画の際にあらかじめ脳炎の出現を予知できる方法の研究が必要と考えられる。

【研究担当者】

柳 剛、溝江純悦、長谷川安都佐、高木 亮、辻井博彦

【目的】

放射線脳炎の発生状況を把握し、さらに線量一体積ヒストグラムを用いて、放射線脳炎の出現に関する予知因子の検討を行う。

【方法】

頭蓋底領域の腫瘍に対し炭素イオン線治療を施行した症例のうち、脳の一部が照射野に含まれた症例を対象とする。はじめに、画像上、放射線脳炎を発現した症例について、放射線脳炎を発現したMRIと治療計画時のCT画像をフュージョンし、MRI上に実際に治療したときの線量分布を再現する。つぎに、放射線脳炎の部分に関心領域とした線量一体積ヒストグラムを作成し、これを定量的に解析する。

さらに、脳の一部が照射されながらも、脳炎を起こさなかった対象群との比較により、放射線脳炎の発症を予知できる因子の解明をすすめる。

【現在までの研究結果】

1994年6月から2005年2月までに頭蓋底領域に炭素イオン線治療を施行した症例は302例であり、そのうち側頭葉および前頭葉の一部が照射野に含まれた症例はそれぞれ227例、156例であった。また、これらのうちで、実際に放射線脳炎と判断されたのは、側頭葉46例、前頭葉18例であった。

これらの症例の中で、頭蓋底腫瘍のプロトコールにて1997年4月から2005年2月までの間に炭素イオン線治療を施行した37例のうち、側頭葉に放射線脳炎が出現した10例についての発症時期は4.1ヶ月から46.5ヶ月(中間値23.7ヶ月)、前頭葉に放射線脳炎が出現した3例の発症時期は24.8ヶ月から35.9ヶ月(中間値31.0ヶ月)であった。

さらに、これらのうちの6例について脳炎を呈した部分に関心領域とした線量一体積ヒストグラムを作成した。脳炎を呈した領域については、ごくわずかな体積でありながらも最低でも50 Gy E程度の線量が照射されていた。

【まとめ】

現在のところ解析途中であるため症例数が少ないが、放射線脳炎を呈した領域は50 Gy E以上の高線量が照射されている領域であると推測された。今後、脳の一部が照射されながらも放射線脳炎を発現しなかった群と脳炎を発症した群について、脳全体に関心領域として作成した線量一体積ヒストグラムの比較を行い、放射線脳炎の発症が予測できないか検討していきたい。

6. 重粒子線治療による三叉神経障害の客観的評価と耐性線量の解析

【研究担当者】

長谷川安都佐、溝江純悦、宮地 斉、白木 豊、辻井博彦

【研究の目的】

頭頸部領域の悪性腫瘍に対する重粒子線治療時に、腫瘍と同時に照射される三叉神経の反応を客観的に評価し、重粒子線の線量と三叉神経の反応(特に後期反応)との関係を解明し、三叉神経の安全線量を明確にすることで、よりQOLの高い重粒子線治療を行う指標とする。

重粒子線治療の後障害として神経障害の可能性が

挙げられるが、その詳細は未だ解明されていないのが現状である。とくに頭頸部領域においては知覚神経、運動神経の障害は患者にとって耐え難い場合も有り、より慎重な治療計画が要求される。三叉神経への照射線量は、現在治療計画CTと診断用MR画像とのFUSIONにより、線量の計算が可能となっている。これまで三叉神経への照射によって知覚異常となった例は経験していないが、非侵襲的な三叉神経誘発電位 (Trigeminal Somatosensory Evoked Potentials: 以下 TSEPs) を重粒子線治療前後で経時的に測定し、知覚異常の有無を客観的に評価することで、重粒子線の線量と三叉神経との関係を解析する。この研究により三叉神経の線量と効果関係を明らかにし、頭頸部領域における障害の無い重粒子線治療を可能とする。また、同様の研究は世界的に見てもまだ行われていない。

【研究経過および成果】

はじめに、愛知学院大学歯学部第2口腔外科の協力のもと、三叉神経第III枝領域の知覚障害の回復過程と TSEPs との関連を知るために、神経学的に異常を認めない健康成人ボランティアに対して、下顎孔伝達麻酔を行い、三叉神経第III枝領域の知覚障害の回復過程を経時的に記録した。

本研究で得られた対側優位の TSEPs 波形の代表例を Fig. 1 に示す。コントロール波形では、刺激後から 50ms までの間に、3 個の陽性電位と 4 個の陰性電位が得られた。このコントロール波形の各頂点潜時には、Brussels 国際シンポジウムの方法に準じ、N3, P9, N13, P20, N25, P35, N45 と略称を付けた。また、左側下唇麻酔時の波形では、N13 以降の成分の潜時が遅延し、消失による平坦化を示した。伝達麻酔が奏効すると、N13, P20 がほぼ同時に消失するか、N13, P20 の潜時の遅延がみられ、知覚の回復に伴って再び出現する傾向が見られた。さらにコントロール値と伝達麻酔時の N13, P20 および振幅について比較を行った。N13 および N13-P20 間の振幅において、コントロール値と麻酔奏効間とで統計学的有意差を認め、知覚異常を訴える患者の N13 の潜時や N13-P20 間の振幅を施設内コントロール値と比較することにより、麻痺の程度を判断する客観的指標になることが示された。

なお、この研究は愛知学院大学歯学部倫理委員会の承認を得て行った。

この結果をもとに、頭頸部領域の重粒子線治療に登録され、治療範囲に三叉神経が含まれると考えられる症例に対して、TSEPs の測定を行っている。

【考察と将来展望】

今回の研究で、TSEPs の N13 と P20 の潜時成分と、両成分の平坦化を示す振幅の変化の両方を、治療前に得たコントロール波形と比較し、総合的に評価することが、末梢知覚障害を客観的に評価する指標として有用であることが強く示唆された。

神経障害が予測される症例は、いずれも三叉神経と腫瘍が近接しているか、腫瘍浸潤している場合であり、現在までの治療線量で、正常三叉神経の障害は認めていない。治療前より知覚異常が出現していた症例では、腫瘍が消失し、圧迫は解除されたにも関わらず、依然知覚異常は継続しており、誘発電位においてもピーク潜時の消失が見られた。

今後は、今回得られた基礎的知見を参考に、腫瘍の存在部位により、神経障害の出現が想定される症例において、重粒子線治療開始前から経時的に TSEPs を測定し、得られた波形から治療後の神経症状の有無を診断し、さらに線量との関係を解明したい。

いずれも最終的には治療計画に反映させ、患者にとって障害のない QOL の高い重粒子線治療を行う指標とする。

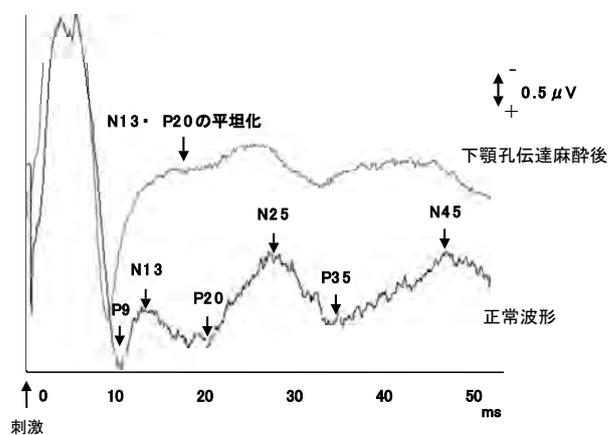


Fig1. 下唇刺激時 (三叉神経第III枝) の波形

2.1.1.2 高度画像診断技術の研究開発

イ) 4次元CT装置・ビューアの開発

概況

本研究は4次元CT装置に関しては4年目の開発予定を順調に達成し、また独法成果活用事業「4次元ビューアの開発」については3年目の予定を達成した。すなわち、目標性能の4次元CT装置の製作を完了するとともに、4次元ビューアの製作も終了し両者を接続した。さらに、13年度末に導入した4次元CT装置の機能試験機を使って、その基礎的性能評価、動物実験、臨床試験を継続するとともに、その取得データを上記の試作や設計に反映させた。

1. 研究担当者

遠藤真広、森 慎一郎、角尾卓紀 (医学物理部)、神立 進 (病院)、棚田修二 (画像医学部)、客員協力研究員、4次元CT研究班員

2. 目的

1973年のCTの登場以来、動く臓器のダイナミック・ボリュームイメージングはこの分野の究極の夢と考えられてきた。ダイナミック・ボリュームイメージングを、3次元画像に時間の次元を加えるという意味で4次元CTと呼ぶ。4次元CTは診断利用だけではなく、インターベンション治療にも新たな応用を切り開くものと考えられる。

ボリュームデータ(3次元データ)は、コーンビームを1回転させるコーンビームCTにより収集できるから、コーンビームを連続回転することにより、ダイナミック・ボリュームデータ(4次元データ)を得ることができる。本研究は、新たな2次元検出器と超高速の画像再構成装置を製作し、それをもとに4次元CT装置を開発することを目的としている。

表1は4次元CT装置の目標仕様を示したものである。表に示すように検出器と画像再構成装置の性能は従来の装置の数十倍のものが要求されている。4次元CT装置の開発は、このような装置を平成16年度までの4年間で開発し、その後、臨床的な有用性を評価するものである。

また、14年度より開始された独法成果活用事業「4次元ビューアの開発」は、4次元CT装置で生成される4次元データをリアルタイムに表示する装置を開発するものである。これは、4次元CT装置の開発とペアとなるものであり、生体の動きの研究やインターベンション治療への応用に不可欠のものといえる。

表 1. 4次元CT装置の目標仕様

スキャンモード	コーンビーム連続回転 (4次元) ヘリカル・コーンビーム (大視野3次元)
検出器	912 x 256 素子 1mmx1mm 素子サイズ 18 bits, 900 ビュー / 秒
スキャン時間	0.5 秒 / 回転 (最大 60 秒間連続)
再構成マトリックス	512x512x256
コントラスト分解能	0.5%以下
再構成時間	512x512x128 に対して 1 秒以下
再構成領域	25-50cm 直径 x10cm 厚 / 回転

3. 研究経過

本年度は、①4次元CT装置の製作、②4次元ビューア製作および4次元CT装置への接続、③機能試験機の基礎的性能評価、動物実験、臨床試験を行った。進捗状況を以下に示す。

1) 4次元CT装置の製作

前年度までの試作試験および設計をもとに、表1の仕様を満たす4次元CT装置の製作を終了した。本装置は、上記以外、心電図同期のデータ収集が可能であるなど将来的な発展の可能性も持っている。本装置の性能をファントムにより検討したが、低コントラスト解像力などが著しく改善されていることがわかった。

2) 4次元ビューア製作および4次元CT装置への接続

4次元データをリアルタイムで表示する4次元ビューアについては、表2の仕様を満たす装置の製作を終了した。また、高速ファイバーチャネルを用いて4次元CT装置と接続することにより、リアルタイムデータ転送を可能とした。

3) 機能試験機による評価

13年度に導入した機能試験機により、①ファントムによる物理性能評価、②ブタを用いた単純撮影および造影撮影、③膝関節の動きの解析、肝腫瘍の造影および健常人の心臓造影撮影に関する臨床試験を行った。

表 2. 4次元ビューアの目標仕様

リアルタイム3次元表示 (ボリュームレンダリングおよび3断面表示)	ボリュームサイズ: 512x512x256 入力データレート: 10 ボリューム / 秒 表示画像サイズ: 512x512 画像生成レート: 10 フレーム / 秒
シネレビュー3次元表示 (ボリュームレンダリングおよび3断面表示)	ボリュームサイズ、表示画像サイズ、画像生成レートはリアルタイム表示と同じ。入力データレートを0-10 ボリューム / 秒で可変とする。

ファントムによる物理性能評価においては、最新の商用CT装置と比較して、低コントラスト認識能、画像ノイズ、スライスプロフィール(z方向分解能)でやや劣ったが、これは使用条件が最適化されていないため、本年度に完成した装置においては、これらはいずれも改善された。

一方、被ばく線量や空間解像力は、最新のCT装置よりも良く、また10cm厚の領域を1秒で撮影でき、等方的な解像力を達成した。このうち後者は商用CT装置など他の装置では、実現困難な性能である。撮影時間は、16年度に完成する装置では0.5秒に短縮される。また、半回転データからの画像再構成を行うことにより、撮影時間の短縮を図ることを、動態ファントムを用いて検討した。

ブタを用いた造影撮影においては、心臓・大血管の経静脈撮影を行い、造影剤の動きをダイナミックに観察できた。また、冠動脈撮影を行い、心筋が濃染される時間経過も観察できた。また、呼吸移動について、呼吸同期再構成法を開発するとともに、その放射線治療への応用を予備的に検討した。

臨床試験では、膝関節の動きの解析と肝腫瘍の造影撮影を継続するとともに、健常人の心臓造影撮影を行った。肝腫瘍の造影では、広い範囲の血管が造影でき、腫瘍との関係の3次元的な把握が容易であった。また、健常人の心臓造影撮影では心電図非同期であっても、冠状動脈が描出できることを示した。

4. 研究成果

上記の研究成果の例として、肝腫瘍の造影検査と心臓造影検査の結果を図1と図2に示す。

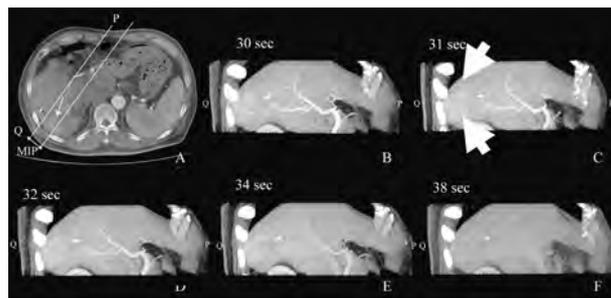


図 1. 肝腫瘍の造影(矢印の部分)血管との関係が3次元的に把握できる。

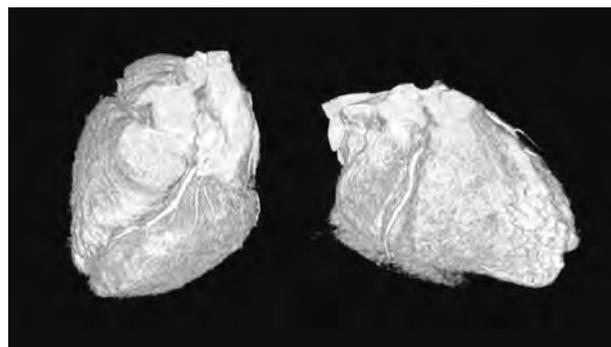


図 2. 健常人の心臓造影撮影

ロ) 次世代 PET 装置の開発

概況

平成 16 年度は、フロントエンド回路、同時計数回路については製造を完了し、最も重要な要素技術である新規 3 次元放射線位置検出器の量産を行い、24 個の検出器の特性が揃っている事を確認した。1 検出器リングをガントリーに実装し、陽電子放出核種点状線源を同時計数で計測した結果、分解能 3mm 以下で視野の位置に依存しない画像再構成像を得ることに成功し、本新方式の有用性が世界で初めて実証された。また、人体頭部の FDG を分布を模擬したモデルを撮像した結果、放医研で臨床検査に使用している PET 装置 (ECAT HR +) の画像に比べて高解像度を得た。

研究課題名 次世代 PET 装置開発研究

1. 研究分担者

村山秀雄、山谷泰賀、稲玉直子、吉田英治、長谷川智之、北村圭司、佐藤允信 (医学物理)、棚田修二 (画像医学部)、次世代 PET 開発研究班員

2. 目的

解像度 3mm 程度、感度 100kcps/MBq 及び高計数率 10Mcps の性能をもつ次世代 PET 装置の試験機を平成 16 年度に完成させる。17 年度は装置を改良し、人を対象とした試験を実施する。

3. 研究経過

平成 13 年度には新方式に基づく深さ情報検出器を考案し試作し、実用化が可能であることを確認した。平成 14 度はシンチレータ・インゴット及び光電子増倍管の量産を開始し、同時計数回路を試作し評価を行った。平成 15 年度は最も重要な要素技術である新規 3 次元放射線位置検出器の量産化に向け、検出器組み立て法を確立した。

4. 研究成果

1) LS0 は高い蛍光出力と早い立ち上がり時間と減衰時間、高密度でありへき開性がない等の特徴を持つ一方、 Lu_2O_3 原料が非常に高価なためシンチレータの低コスト化が難しい。GS0 は良いエネルギー分解能と特性の均一性があるが、立ち上がり時間が遅いことや蛍光出力も LS0 の半分程度でありへき開性もある。これら二つのシンチレータを

混合すれば、より良い特性を持つシンチレータ (LGS0) を実現する可能性がある。今回試作した LGS0 から Lu 比率が 20% 以上になると LS0 構造を持つことが明らかになった。Lu 比率では密度は GS0 より軽くなっているが、これは GS0 型のほうが LS0 型構造よりも原子が密な状態にあるためである。また LS0 型になるとへき開性もなくなり割れにくくなるという特徴も現れることが判明した (出願番号 OP03126-1 (米国特許庁))。

- 2) 大面積光電子増倍管 (52mm 角 256 チャンネル FP-PMT) は、 $4.9 \times 4.9 \text{ cm}^2$ の広い有感領域を持ち、3.04mm 間隔で $16 \times 16 = 256$ ch のアノードを持つ。これらのアノードからの信号をそれぞれ並列に読み出し、各々の信号を独立に記録を行うことにより、イベント毎のシンチレーション光の広がり of 観測を行える可能性がある。 $2.9 \times 2.9 \times 7.5 \text{ mm}^3$ の GS0 結晶をブロック状に 16 個 \times 16 個 \times 2 段に並べて FP-PMT 上に配置し、 ^{137}Cs 線源を用いた実験の結果、イベント毎のコンプトン散乱の様子を観測できることを初めて実証した。3 次元配列結晶ブロックと FP-PMT を組み合わせた上記この方式を用いれば、ガンマ線の入射方向を限定することが可能となるので、位置弁別特性が改善し PET 画像の定量性も向上すると期待される。
- 3) 次世代 PET 装置に使われる DOI 検出器素子は総数が 12 万個以上にもなるため、その感度校正やエネルギー補正は重要な課題である。今回は、昨年度開発した新しい結晶素子判別手法をエネルギー補正に応用し、エネルギー分解能の向上を試みた。結晶素子判別手法の適用により、個々の結晶素子ごとのエネルギースペクトルを作成し、それぞれの光量を見積もることで結晶素子ごとに光量の補正を行い、エネルギー分解能を改善する方法を考案した。4 層 DOI 検出器を用いた実験により、本エネルギー分解能改善法を適用すれば、74% であったエネルギー分解能を、20% に向上することができた。本手法は、次世代 PET 装置の信号処理ソフトに組み込む予定である。
- 4) 次世代 PET 装置では、120 個の 4 層 DOI 検出器を一様な品質で作成する必要があり、小型結晶素子と薄膜反射材を 3 次元に精度よく組み立てるブロック作成法の効率化が不可欠である。今回は 1 層ごとに結晶ブロックを組み立てる特殊なクランプ治具を考案し、試作を行った。この治具を用い

て外形の寸法を均一にすることにより、安定した結晶位置弁別性能が得られることを γ 線一様照射実験で確認した。本作成法で1結晶ブロックを作る全作業時間は15時間程度であるが、RTVゴムを乾燥させるため放置しておく時間12時間を差し引くと実質のブロック組立作業時間としては3時間であり、30時間かかっていた従来の組立作業時間に比べて、10倍短縮した(出願番号 特願2004-269568)。

- 5) 前年度4層DOI検出器の位置弁別特性を向上する結晶ブロック構造を開発したが、今回はその結晶ブロックを24個量産し、これらの性能のばらつきを波形弁別、エネルギー分解能、光量の3つで評価した。波形弁別精度は平均1.92であり、その標準偏差は0.12であった。エネルギー分解能は光電子増倍管より遠い順に、1層目で平均16.0%、標準偏差1.21%、2層目で平均15.7%、標準偏差0.90%、3層目で平均17.5%、標準偏差0.97%、4層目で平均17.9%、標準偏差1.49%であった。また、光量は1層目で平均1208、標準偏差50、2層目で平均1201、標準偏差48、3層目で平均1184、標準偏差41、4層目で平均1221、標準偏差42であった。この結果、結晶ブロック量産の安定性が実証された。
- 6) 平成16年3月、次世代PET試作機のガントリー部が画像診断棟2階RI検査室に設置された。ガントリー部はガントリー本体、ステージ部、校正線源機構部、制御装置の4つに分けられる。高速処理を必要とされる γ 線検出信号に関しては、専用ケーブルで信号が伝送されるが、これ以外の信号や情報の授受は、イーサネットを介してメインコンピュータとの間で行われる。本ガントリーでは機構制御PLC(Programable logic controller)に通信モジュールを付加し、メインコンピュータによる移動指令、位置情報の取得を可能にした。校正線源機構部はガントリー本体、ステージ部のどちらにも取り付け可能で、通信による移動指令と機構部の組み合わせにより、多岐にわたる計測プロトコルの要求に臨機応変に対応できるようにした。
- 7) 昨年度、データ収集システムは同時計数回路から6系列の並列収集を行うことで10Mcspの高速データ収集が達成可能なことを確認し、それに基づきデータ収集PC6台とシステム全体を制御するサーバ計7台を導入した。それぞれのデータ収集PCはSCSIケーブルによって同時計数回路と接続され、同時計数回路からのリストモードデータを収集する。システム制御サーバとそれぞれの機

構はプライベートネットワークで接続されている。システム制御サーバはそれぞれの機構の制御プロセスを個々に動作させることが可能であり、ベッドを動かすと同時にデータの計測・収集を行うなどのカスタマイズが容易なシステムである。今後の様々な計測手法や体動補正への応用を考えて、システム制御サーバとそれぞれの機構との通信ソフトウェアを開発した。

- 8) 1対の4層DOI検出器とCAMACを用いたプロトタイプ・システムを構築し、PET試作機の空間分解能の性能評価を行った。検出器ブロックの位置を変えることで、画像再構成に必要な全てのデータを取得することが可能である。外径1.6mmの ^{68}Ge - ^{68}Ga line sourceを用いて、中心、中心から5cmおよび10cm離れた3点の空間分解能を測定した。同時計数イベントをリストモードデータ形式で収集し、サイノグラムに変換した後にフィルタ逆投影法を用いて画像再構成した結果、DOI情報を用いることで視野内で様な解像度を得ることが実証された(2004年6月米国核医学会において、Young Investigator Awardを授賞)。
- 9) 4層DOI検出器に対する応答関数実験を体軸方向、深さ方向それぞれに行った。 ^{22}Na 線源から鉛こりメータで直径1mmの消滅放射線ビームを出し、0.5mmピッチでスキャンしながら4層DOI検出器に照射した。測定の結果、体軸方向の平均半値幅は2.91mmであり、深さ方向の平均半値幅は1、2層目、3、4層目それぞれ7.52mm、7.29mmであった。1、2層目、3、4層目の結晶サイズはそれぞれ2.9mm×2.9mm×7.5mm、2.9mm×2.9mm×7.2mmであり、これらの結晶のサイズに対応した半値幅が得られることを実証した。
- 10) 1検出器リング(24個のDOI検出器ユニット)をガントリーに設置し、線状線源を視野内に数箇所固定してデータ収集を行い2次元画像再構成を行った結果、シミュレーションにおける推定通り視野周辺で解像度の劣化を生じないことを実証できた。Hoffman脳ファントムを用いたデータ収集に関して、ECAT HR plusの画像と比較した結果、解像度に優位性が認められた。

2.1.2 放射線感受性遺伝子研究

概況

放射線医学総合研究所の中期目標には「患者の身体的負担の少ない放射線診療の実現」が掲げられている。放射線に対する感受性の個人差を把握し、遺伝的素因をも考慮した照射法で治療（放射線におけるテーラーメイド治療）できれば高い治療効果を維持した上でさらに高いQOLを得ることができるであろう。本研究の目的は、放射線感受性に関与する遺伝子を系統的に解析し、それら遺伝子の多型と放射線感受性との相関関係を明らかにすることによって、がん治療に応用可能な放射線感受性を簡便に診断する技術を開発することである。

放射線感受性にかかわる遺伝子を同定するための研究方法は大きく分けて3本の柱から成る。一つは集団を放射線治療の臨床情報などを中心に有害反応の判定によって分類することであり、二つ目は *in vitro* 実験やマウスモデルの解析によって放射線感受性による分類に関わる遺伝子候補を固定することであり、三番目にそれらを統合して、有害反応発症群に特異的な遺伝子型を遺伝統計学的解析により検出することである。

第4年目である16年度はこれまでの3年間に収集した臨床材料と発現遺伝子解析により得られた放射線感受性遺伝子候補の大規模多型解析を行い、放射線治療有害反応が発症した患者群と発症しなかった患者群の間で、実際に遺伝学的素因の違いを検出することを目的とした。

研究担当者：今井高志、村田 啓、原田良信、岩川眞由美、道川祐市、三枝公美子、伴 貞幸、相良雅史、辻 厚至、野田秀平、石川敦子、石川顕一、大塚好美、菅 智、川井聖子、神田将和、古野亜紀、須堯 綾、須藤仁美、大月まり香、後藤美也子、太田敏江、田中裕子、寺田政世、小川由利子、寺内郁美、萩原悦子、北脇ムツ子、有田恵美子、鈴木英幸

中期計画における目的

1. ヒトの放射線感受性に関わる遺伝子群を明らかにする
2. 放射線感受性を鋭敏に感知できる測定法を開発する。
3. 放射線感受性遺伝子の発現・多型情報とヒトの放射線感受性の相関関係を明らかにする。
4. 放射線感受性に関わる遺伝子の多型を検出する

診断デバイスを開発し、放医研（年間約550人治療）、千葉がんセンター（年間約500人治療）、千葉大医学部（年間約380人治療）のがん患者に適用し、放射線感受性に関するデバイスの検定を行う。

16年度目的

- 1) がん患者における有害反応発生関連因子の解析
・多型解析に有効な試料を得るため、有害反応が認められた患者について多変量解析など統計学的解析を行なう。
・安定した臨床フォローアップが可能な研究協力施設を中心に、サンプル収集を継続する。
- 2) ヒト血液細胞を用いた放射線感受性テスト研究
・がん患者の血液についてコメントアッセイを継続する。
- 3) 多型頻度解析
・昨年度までに抽出した放射線感受性遺伝子候補を中心に、一般健常人、がん患者についてタイピングを行い、有害反応グレードの異なる集団毎に頻度解析を行う。
・ハプロタイプ解析などを用いてより鋭敏な有害反応予測マーカー群を検索する。
- 4) ヒト腫瘍組織並びに培養細胞株を用いた放射線感受性遺伝子の機能解析
・放射線治療の効果とがん部における発現遺伝子との関係を明らかにするために、子宮頸がん、舌がん等における発現遺伝子解析を行う。
・有害反応グレードの異なる集団間で多型頻度差が検出できた遺伝子について、過剰発現または発現抑制などにより機能解析を行う。

研究成果

- 1) がん患者における有害反応発生関連因子の解析
・多型解析に有効な試料を得るため、有害反応が認められた298人の乳がん患者について、多変量解析を含む統計学的解析を行い、単変量解析では、皮膚有害反応出現に関わる臨床リスクファクターとして、放射線治療に先立つ手術法、ライナック照射装置エネルギー、固定具使用の有無、マルチリーフ使用の有無、ウェッジフィルター使用の有無が、有意に関与する事が明らかとなった。多変量解析では、施設が最も大きく関与していることを明らかにした。

- ・重点化した7つの研究協力施設（放医研重粒子医学科学センター、北海道大学、東北大学、富山医科大学、千葉県がんセンター、名古屋市立大学、九州大学）を中心に、東京医科歯科大学、横浜市立大学などから、血液試料収集を継続し、今年度は11月末までに410人の血液試料を収集した（計1365人）。また、805人の診療情報を収集・解析した。
- 2) ヒト血液細胞を用いた放射線感受性テスト研究
 - ・ *in vitro* 放射線感受性テストであるコメットアッセイを650人のがん患者試料及び81人の健常者試料を用いて施行し、放射線感受性の異なる集団毎の多型頻度解析に供した。
- 3) 多型頻度解析
 - ・ 放射線感受性遺伝子候補109種類（645か所の一塩基多型（SNP））について、一般健常人、がん患者延べ1,622人におけるタイピングを継続中である。これまでに36遺伝子上のSNPsが、乳がん、子宮頸がん、前立腺がんにおける放射線治療有害事象（それぞれ皮膚障害、腸管障害、排尿障害）のグレード間で多型頻度が異なり、有害反応予測システムを構築する上で有効であることが解った。
 - ・ 乳がんにおける皮膚障害に関して、上記のSNPsを用いて、AUC (area under curve)-ROCを指標とした多重ロジスティック解析により、有害反応発症予測法を開発した。これには早期で15種類、晩期3ヶ月で18種類、晩期6ヶ月で14種類のSNPsが有効であった。
 - ・ 放射線感受性に関するマウス系統差の解析：動物モデルを用いて、系統差により異なる正常組織放射線反応に関わる遺伝子群を明らかにした。また、放射線抵抗性マウス系統と放射線感受性マウス系統の交配により作成したF2マウスを用いた研究により、空腸幹細胞の照射後アポトーシス出現には7か所の遺伝子座が関連していることが明らかとなり放射線感受性には、複数の遺伝子が関与する事がわかった。
- 4) ヒト腫瘍組織並びに培養細胞株を用いた放射線感受性遺伝子の機能解析
 - ・ 子宮頸がん39例における治療前及び治療中、及び舌がん54例における治療前の腫瘍生検試料についてマイクロアレイを用いて、遺伝子発現解析を行った。子宮頸がんにおける解析結果では、放射線治療中には、重粒子照射群、化学療法併用群において、放射線治療単独治療群とは明らかに異なる遺伝子群がその発現を抑制あるいは増加していた。また、治療前試料の解析により6ヶ月後の転移出現群と非転移群の間で異なる発現を示す遺伝子群が明らかになった。舌がんにおける解析結果では、再発群と非再発群、転移出現群と非転移群の間で異なる発現を示す遺伝子群が明らかになった。
- 5) その他
 - ・ 有害反応と相関のあった遺伝子について発現抑制実験を行ったところ、11遺伝子（内4遺伝子は放射線感受性との関連が報告されていない）で統計学的に有意に生存率が低下することが明らかとなった。
 - ・ 培養細胞系を用いて、200種類の遺伝子（上記の遺伝子を除く）についてsiRNAによる発現抑制を行い、新たに開発した96ウェルフォーマットHTPスクリーニング法を用いて、放射線照射後の生存率変化を解析した。12遺伝子において統計的に有意に生存率が低下することが明らかとなり、このうち9遺伝子は放射線感受性との関連が報告されておらず、新規放射線感受性遺伝子であった。
 - ・ 放射線治療後に出現するがんは次の治療用放射線に対しては難治性を示すことが報告されている。培養系で脱分化様形態を示すがん細胞を発見し、種々の細胞分子生物学的解析から、凝集性細胞から拡散性細胞へとコミットする過程を放射線が促進することが示唆された。この結果は、放射線が‘がん幹細胞’を拡散性細胞へ脱分化させ、その拡散性細胞が高い転移能を持つことを提案する。
 - ・ ヒト正常線維芽細胞に0.1, 2, 5GyのX線および炭素イオン線を照射し、0, 1, 3, 6, 12, 18, 24時間後にRNAを抽出して遺伝子発現解析を行った。それぞれの線質について発現プロファイルを作成し、線質の違いを示す70遺伝子を同定した。
- 6) その他
 - ・ 放射線高感受性LECラットの放射線感受性遺伝子の同定：コンジェニックラットにおける遺伝解析より、LECラットの放射線感受性遺伝子の存在領域を約1Mbに限定した。この領域をカバーするBACコンティグを構築し、BACクローンをLECラット培養細胞に導入したところ、ひとつのBACクローンで生存率の回復がみられた。また、このBACクローンにより放射線誘導される小核の頻度はノーマルラットと同等レベルまで低下することを明らかにした。

2.1.3 放射線人体影響研究

2.1.3.1 低線量放射線の生体影響に関する総合的研究

概況

放医研では中期計画の重点研究領域「放射線人体影響研究」の課題の一つとして「低線量放射線の生体影響研究に関する総合的研究」を進めている。

本研究は（Ⅰ）中性子線の生体への影響に関する研究（Ⅱ）低線量放射線による発がんリスクの変動に関する研究、（Ⅲ）低線量放射線による継世代影響に関する研究、の大きく3つの研究課題について、5チーム体制で研究を進めている。本研究に関連し、中性子線照射のための静電加速器ならびに低線量率照射装置の調整を行っている。

I. 中性子線の生体への影響に関する研究

1. 研究担当者

荻生俊昭、大町 康、平岡 武¹、三枝 新²、石田有香³、石原 弘⁴、田中 泉⁴、宮原信幸⁵（¹客員研究員、²リサーチフェロー、³テクニカルスタッフ、⁴レドックス制御研究グループ、⁵医学物理部）

2. 目的

サイクロトロン10 MeV中性子線照射マウスの長期動物飼育実験により白血病発生を指標とする生物学的効果比（RBE）を算出する。また、実験動物を用い、胎児影響を指標としたRBEを算出する。

3. 前年度までの研究経過・平成16年度計画

平成13年7月から14年5月までの間、雄C3H/HeNrsマウス約2660匹にサイクロトロン10MeV中性子線またはCs-137 γ 線を照射し、中性子線照射群6群（2～0.05Gy）、 γ 線照射群6群（4～0.2Gy）、非照射対照群1群を設定した。その後、SPF動物室で飼育し、瀕死または死亡マウスの病理解剖を行い、組織標本の作製、分子生物学的解析を行っている。平成16年度は、病理解剖を引き続き行い、病理解剖学的所見により中間とりまとめをおこなうと共に、白血病の分子生物学的解析をすすめる。胎児影響については、放射線被ばくによる胎児脳のアポトーシスを指標に発生障害を調べるため、雌C57BL/6マウスに雄C3H/Heマウスを交配し、妊娠13.5日目に中性子線または γ 線を照射し、24時間後の胎児の脳のアポトーシスを指標にしたRBE解析を行う。

4. 平成16年度研究成果

中性子線誘発白血病RBE実験のマウス終生飼育が

終了し、これまでの中間解析から、骨髄性白血病、ハーダー腺腫瘍発生頻度が線量依存的増加がみられた。骨髄性白血病サンプルの解析の結果、二番染色体欠損は γ 線、中性子線とも高頻度に認められ、造血転写因子*PU.1*のDNA結合領域における点突然変異が中性子線、ガンマ線いずれでも二番染色体欠損例の約半数に認められた。また、白血病発生に関与する内在レトロウイルスIAPのcDNA組込みを指標に白血病細胞のゲノム異常発生が約1/3以上の腫瘍細胞において認められた。低線量域における胎児脳神経細胞アポトーシス発生頻度は、いずれの線質でも線量効果関係はLQモデルによく適合し、その一次項の比較からRBEは9.8であった。

II. 低線量放射線による発がんリスクの変動に関する研究

1. 研究担当者

（放射線と生活環境要因の複合効果に関する研究）
島田義也、西村まゆみ、今岡達彦、柿沼志津子¹、渡辺健一²、桑原義和³、土居雅広⁴、（遺伝的要因による放射線発がんリスクの修飾に関する研究）辻秀雄、石井洋子、勝部孝則、東智康、古野育子⁵、野田攸子⁵、久保あゆみ⁵、巽紘一⁶、武藤正弘⁶、古瀬健⁶、原巧⁶、上野昭子⁶、田ノ岡宏⁶（¹リサーチフェロー、²重点支援研究協力員、³博士号取得若手研究員、⁴比較環境影響研究グループ、⁵遺伝子発現ネットワーク研究グループ、⁶客員協力研究員）

2. 目的

低線量放射線の閾値の問題に解答を与えるため、生活環境要因および遺伝的要因による放射線リスクの変動を定量的に明らかにする。

3. 前年度までの研究経過・平成16年度計画

（複合効果）前年度までに、1) B6C3F1マウスにおいて、X線（4回分割照射）、ENU、X線とENUの複合暴露（X線→ENU）によるリンパ腫発生の線量効果関係を求め、X線0.4Gy（閾値線量）以下ではENUとの複合暴露で拮抗効果が、1Gy以上で相乗効果があることを明らかにした。2) SDラットにおいて、 γ 線（2Gy）とMNUの複合暴露は乳がん発生では相加性を示したが、乳腺腫では複合の影響はみられず、病理型によって複合影響が異なることが明らかと

なった。H16 年は、胸腺リンパ腫については、投与の順を逆にした複合暴露群を、乳がんについては、1Gy 以下の複合暴露群を設定、観察し、線量効果関係を求める。また、発生した腫瘍の突然変異解析を行う。

(遺伝要因) 1) 野生系統 C. B-17 における 0.1 ~ 5Gy 1 回照射による放射線誘発胸腺リンパ腫の線量効果関係は直線 2 次 ($Y=0.015+0.009X+0.003X^2$) であり、1 Gy 以下ではほとんど誘発されない。DNA-Pkcs 遺伝子変異 scid マウスにおける線量効果関係は 1 Gy 以下ではほぼ直線であった。2) 胸腺リンパ腫のがん関連遺伝子として *Notch1* 遺伝子を同定し、その遺伝子構造 (37 エクソン) および変異部位 (5' 端、中央部、3' 端) を決定した。その変異機構として不正 V(D)J 組換えと微小相同配列対合末端結合を同定した。3) C3H*Atm*-K0 マウス骨髄の移植系では *Atm* ホモおよびヘテロ欠損マウス骨髄ともに骨髄性白血病の有意な増加は認められなかった。*Atm* 正常ならびにヘテロ欠損マウスの全身低線量率連続照射を完了した。

4. 平成 16 年度研究成果

(複合要因) 1) 複合 (X 線→ENU) 暴露による胸腺リンパ腫において、第 11 番染色体の LOH 頻度が低く、*Ikaros* 変異も点突然変異が多いことから、複合暴露において X 線は ENU の発がんを促進していることが示唆された。逆順の暴露群 (ENU → X 線) を設定した。2) ラット乳癌において、 γ 線 (0.5 と 1Gy) と MNU の複合暴露は、MNU が 20mg/kg の低濃度では相乗性を、40mg/kg の高濃度では相加性を示し、複合効果は MNU の濃度によって異なることが示唆された。*Hras* 変異は MNU (40mg/kg) 群で 54%、X 線照射群で 0%、複合群では 62-78% と増加し、X 線は MNU の発がんを促進していることが示唆された。

(遺伝要因) 1) *Rag2*-K0 マウスでは、組換えシグナル配列を介した *Notch1* の欠失は生じていなかった。2) scid マウスの放射線誘発胸腺リンパ腫において *Notch1* の変異頻度は線量依存的に増加し、その変異は不正 V(D)J 組換え、微小相同配列対合末端結合、およびそれらの複合経路による欠失とレトロトランスポゾンの IAP の挿入などであった。非同相末端結合修復が不全の scid マウスではがん遺伝子の変異誘発機構に線量による差異は認められなかった。3) 全身照射した *Atm* ヘテロ欠損 C3H マウスにおいてこれまでに低線量率照射群の 30%、高線量率照射群の 50% が死亡し、骨髄性白血病、肝腫瘍、胸腺リンパ腫が発生している。

III. 低線量放射線による継世代影響に関する研究

1. 研究担当者

(放射線による次世代への影響に関する研究) 山内正剛、東智康、本郷悦子、呉健羽¹、森明充興²、岡本正則³、河野明広³、根井充⁴

(放射線の生殖細胞への影響に関する研究) 塩見忠博、高萩真彦、塩見尚子⁵、鬼頭靖司³

(¹重点支援研究協力員、²放安セ推進室、³実験動物開発研究グループ、⁴放射線障害研究グループ、⁵テクニカルスタッフ)

2. 目的

マウスを用いて、被ばく雄の生殖細胞に発生した突然変異を、特定座位における DNA 塩基配列 (1 線量当たり 1000 万塩基対以上) の変化を指標に検出し、放射線による突然変異の特徴の有無と突然変異率の線量依存性を明らかにする。

3. 前年度までの研究経過・平成 16 年度計画

(次世代影響) 前年度までに、3 Gy 照射群の 150 箇所 STS マーカーについて行った DNA シーケンシングによる突然変異頻度の解析では、合計 500 万塩基の解析において 8 箇所の突然変異候補が、同様の 1 Gy 照射群からは 1 箇所の突然変異候補が検出された。また、*Aprt* ゲノム遺伝子領域からは放射線によって誘発された突然変異の発生は検出されなかった。

平成 16 年度は、STS マーカー領域の DNA シークエンシング解析において検出された突然変異候補について、再度の DNA シークエンシング解析による結果の確定を試みるとともに、サザン法ならびに WAVE 法を用いた同候補領域の詳細な解析を行う。

(生殖細胞影響) 1) マウス胎児細胞では *gpt* 遺伝子の自然突然変異頻度は 1×10^{-5} であった。2) 放射線誘発 *gpt* 遺伝子突然変異の線量効果関係は、5Gy までほぼ直線的に増加 (5Gy で約 3.5 倍増加) した。3) 胎児 (体) 細胞における自然突然変異 *gpt* 遺伝子 100 個、及び 5 Gy の X 線を照射して得た変異 *gpt* 遺伝子 93 個の突然変異の種類を比較検討したところ、照射群では G:C の塩基変化と *gpt* 遺伝子内の小さな欠失が顕著に増加していた。4) 脾臓細胞における自然突然変異頻度及び、5Gy 照射後の誘発突然変異頻度は、それぞれ 1.1×10^{-5} と 2.9×10^{-5} であった。この値は、胎児細胞で求めた値とほぼ一致しており、放射線による誘発突然変異は、両細胞・組織でほぼ等しいことがわかった。

4. 平成 16 年度研究成果

(次世代影響) 3 Gy 照射群から検出された 8 箇所、突然変異候補ならびに 1 Gy 群において検出された突然変異候補 1 箇所については、その確実性が保障されないものがあり、前年度に低線量域における放射線誘発突然変異の発生頻度における非直線性を示唆したが、再検討をして最終結論を示すこととした。

(生殖細胞影響) 生殖細胞突然変異を定量的に測定するため、体外受精法を用いてサンプルサイズが大きいかつ遺伝的に均質で週齢のそろったマウス集団 (1 匹の gpt-delta マウス雄精子由来の F1 マウス雄 40 匹) を得た。これを、非照射、1, 2.5, 5Gy 照射の 4 群にわけ、精原細胞期での gpt 遺伝子の誘発突然変異を検出したところ、それぞれ 0.36, 0.39, 0.53, 1.05×10^{-5} で体細胞の約 1/3 程度であった。gpt-delta 雄マウス 40 匹を非照射、1, 2.5, 5Gy 照射群にわけ、精細胞期での誘発突然変異を検出測定している。

2.1.3.2 宇宙放射線による生体影響と防護に関する研究

概況

当プロジェクトは物理部門と生物部門が共存し、宇宙放射線防護という共通目的のため研究を続けている。物理部門では航空機搭乗者の被ばく線量の実測も進み、本年度は中性子検出器の実験と理論計算との一致、国際線航空機内の荷電粒子、中性子の弁別、乗務員被ばく管理への実用手法の提示、また引き続き、線量計の開発等が進んだ。特に将来のESR線量計への応用の基礎ができた。生物部門ではさらに重粒子線低線量・低線量率照射実験研究が進み、高LET照射後特有の生物影響、その機構解明が進んだ。また宇宙線被ばく後の防護剤の研究も進み、宇宙放射線の骨代謝への影響、重粒子線による長期間影響の解析が続いている。

1. 宇宙放射線計測と防護に関する研究（物理部門）

宇宙放射線計測に関する研究（物理部門 I）

研究担当者

藤高和信、高田真志、内堀幸夫、安田仲宏、北村尚（テクニカルスタッフ）、中村尚司（客員研究員）、柏木利介（客員研究員）、蔵野美恵子（研究補助）、宗大路（研究補助）、西川正子（研究補助）、小平聡（早大 研究生）、中嶋千晴（東邦大 実習生）、林 薫平（東邦大 実習生）

目的

宇宙環境放射線の被ばく環境の正確な理解と宇宙環境の複雑な放射線場で使用可能な放射線線量計の最適化を目指す。また、航空機被ばくに対する計測器、特に高エネルギー中性子のスペクトル計測可能な検出器を開発し、航空機搭乗者の被ばく線量の正確な理解に役立つ。

研究経過

国際宇宙ステーション・ロシアサービスモジュールに搭載されたTLDおよびCR-39線量計について企業とも協力し詳細に解析を行った。同時に搭載した、米国、ロシア、オーストリアの研究機関による線量データとの比較を実施し、検討を行った。さらにホスウィッチ中性子検出器のデータ取得装置を製作し、加速器ビームにより応答特性を評価するとともに、航空機搭載のための改良を施した。航空機内に

てシンチレーション検出器およびSi半導体検出器によって、宇宙線測定を実施した。

研究成果

宇宙環境における放射線のLETスペクトラムを取得した。また、船壁からの物質による線量変化の情報も取得できた。中性子検出器の応答関数を実験と計算から評価し、非常によい一致をみた。さらに日本発の国際線における航空機内の荷電粒子と中性子を弁別した貴重な線量測定データを取得した。

宇宙放射線防護に関する研究（物理部門 II）

研究担当者

保田浩志、金原進、藤高和信、高見実智己（ポスドクフェロー）

目的

航空機乗務員が宇宙放射線により受ける被ばく線量をモデル計算し、その結果に基づき合理的な管理基準を満たすための方策を示す。また、飛翔体搭乗者用線量計の開発を狙いとして、電離・非電離放射線の両者に対して被ばく線量を適切に測定評価できる新たな素材を探索・選定し、放射線に対する応答を明らかにする。

研究経過

世界の主要都市を結ぶ日本発着の国際路線について、航空機搭乗時に受ける保守的な実効線量をCARI-6コードで計算し、日本人乗務員の被ばく管理の要否を判断する手法を考察した。また、飛翔体内での被ばくに大きく寄与すると考えられる中性子の線量を正確に推定するため、アルミでできた半径10m、厚さ0.1mの球を太陽と地球を結ぶ直線上に配置した条件で一次宇宙線の輸送をモデル計算し、中性子の生成量を試算した。なお航空機内における被ばく線量の実測については、国の意向により、足踏み状態におかれている。新たな線量測定技術としてESR線量計の開発に着手し、生体適合性ガラス（バイオガラス）及びフォトクロミック酸化チタンゲルを候補素材として選定して、 γ 線（1Gy～100Gy）を照射し、生成するラジカルの量や室温での安定性を調査した。又、酸化チタンゲル及び天然鉱物の一つであるハックマナイトについて、紫外線に加えてX

線に対する放射線着色を調べた。

研究成果

日本発着の主要な国際路線について航空機搭乗時に受ける実効線量値の計算結果を論文で示すとともに、乗務員の被ばく管理の要否を判断する実用的手法を学会及び論文で提示した。この成果に対して、日本保健物理学会からGPP (Good Poster Presentation) 賞を授与された。また、これらの成果を踏まえて、文部科学省に設置された航空機乗務員等の宇宙線被ばくに関する検討ワーキンググループに藤高が委員として参加し、宇宙放射線環境の概要や航空機での被ばく等について発表を行った。線量計開発に関しては、まず、生体適合性ガラスについて放射線照射後のラジカルの生成量が線量に対して直線性を示すことを確認した。フォトクロミック酸化チタンゲルについては、紫外線に対する着色を確認するとともに、複数の放射線に対してESR信号を生じることを新たに見出した。今後、各素材の特長を生かし、新たなESR線量計としての応用が期待される。

2. 宇宙放射線の生体影響とその防護 (生物部門)

低線量宇宙放射線照射の生物影響 (生物部門 I)

研究担当者

岡安隆一、鈴木雅雄、野島久美恵、Sergey Druzhinin (ポストドク)、鶴岡千鶴(テクニカルスタッフ)、岡田真希 (テクニカルスタッフ)、中台妙子 (技術補助)、関田恵子 (技術補助)、坂東暦子 (技術補助)、河野幸雄 (技術補助)、野口実穂 (連携大学院生)、劉翠華 (研究生)、岡部篤史 (研究生)、桜井亜希子 (研究生)

目的

宇宙放射線、特に宇宙環境に近い低線量による生物影響を、個体 (マウス、ラット)、ヒト・哺乳類培養細胞を用いて観察し、宇宙放射線防護研究に寄与する。放医研のアドバンテージを生かしHIMACによる重粒子線照射実験を駆使して、宇宙生物研究に貢献する。

研究経過・成果

個体影響として、1) 脳神経系、2) 発がんの2つの課題について研究を進めた。1) マウスの脳の初代混合培養細胞を使って宇宙放射線環境のように、重粒子線を1日1回0.001Gyを照射するとマウ

スの系統や、放射線の種類により相違はあるが、その後の放射線の感受性に相違をもたらした。また、脳機能への影響として、水迷路により炭素線、鉄線学習記憶障害を照射後72週まで観察、照射後約20週以降の記憶障害は、非照射よりも低下しなかった。2) 遺伝性腎癌のモデルラットを用いて宇宙放射線による発がんへの影響として、炭素線、鉄線により腎癌の発症についてのRBE値は炭素線(LET13keV/u)で1.1、鉄線(LET200keV/u)では1.6であり、LETの大きい重粒子線のほうが発がん率が大きかった。

15年度報告した、HIMAC炭素イオンを約1mGy/8hrの低線量率で直接照射したヒト正常細胞に引き続きX線を急性照射して突然変異誘発効果(*hprt* 遺伝視座)の増強が見られた現象のメカニズムを明らかにするために、低線量率照射により生ずる放射線非照射細胞に対する影響(バイスタンダー効果)をHIMAC中エネルギービーム照射室で得られる6MeV/nの炭素イオンを用いて調べた。得られた結果は、照射視野内の半分をイオンビームより遮蔽した場合と全視野にイオンビームを照射した場合で、突然変異の誘発頻度に差がなかった。また、照射野半分を遮蔽し同時にギャップジャンクションを介した細胞間情報伝達阻害剤を併用した場合の突然変異誘発頻度は、約半分に減少した。以上の結果は、炭素イオンの直接照射を受けた細胞の周囲に存在する非照射細胞に、細胞間情報伝達を介したメカニズムで突然変異を誘導するバイスタンダー効果が生じていることを明確に示唆している。

ヒト正常細胞、ヒト及びハムスターDNA二重鎖切断修復欠損細胞等を用い、宇宙に存在するような高LET重粒子線の生物影響を比較的低線量でX線・ガンマ線と比較した。重粒子線では、特に非同位末端結合と呼ばれるDNA修復系への影響が大で、特に200keV/ μ m鉄線によって、修復不能なDNA損傷が生じることが示唆された。

放射線と微小重力の相互作用および予防医学的検討 (生物部門 II)

研究担当者

福田俊、飯田治三、池田瑞代(重点研究支援)、若杉邦代(技術補助)、中村麻利子(役務)

目的

動物実験を用い、宇宙放射線の影響を軽減する防護剤を開発する。また微小重力と放射線の相互作用の生物影響を解明し、宇宙の予防医学に貢献する。

研究経過・成果

1) 放射線被ばく防護の目的で、Thalassaemia 治療に用いられている Deferiprone (L1) のフリーラジカルスカベンジャーとしての効果を、ラットに X 線照射する前後に投与して検討し始めた。Deferiprone (L1) は人治療薬として広く使用されていることから、X 線照射量および投与量など放射線被曝防護に適用できる条件を探しながら続けて検討する。さらに、フリーラジカルスカベンジャー効果が期待できる新規の化合物の合成準備を進めた。2) 重粒子線照射直後の骨代謝への影響について、骨強度や形態計測法に加えて、血清中の骨代謝マーカーによる検討を行った。3) 宇宙放射線被曝の長期影響を Life span study によって継続観察している。12 ヶ月齢のラットに 0.5 ~ 1Gy の重粒子線と X 線を照射した全群が死亡し、発がんや骨への影響について検索を進めた。併行して実施している 2 ヶ月齢の 0.25 ~ 1.0Gy の重粒子線と X 線を照射したラット群の飼育、死亡個体の臓器や骨分析を継続した。

特記事項

保田浩志：放射線影響協会・御園生賞受賞

鈴木雅雄：宇宙生物科学会・奨励賞受賞

中台妙子：宇宙生物科学会・最優秀ポスター賞受賞

2.1.4 放射線障害研究

2.1.4.1 緊急被ばく医療に関する研究

I 高線量被ばくの病態生理に関する研究

研究担当者

被ばく医療部：明石真言、中山文明、蜂谷みさを、高井大策、平間敏靖、朴 相姫、渡辺恵子、青山千裕、須藤 誠、山本哲生

放射線障害研究グループ：小池 学、二宮康晴、小池亜紀

東海大学医学部：猪口貞樹、梅澤和夫、關 知子

杏林大学医学部：島崎修次、山口芳裕、榊 聖樹

目的

急性放射線障害治療の基礎とするために、高線量被ばくが細胞内シグナル伝達へ与える影響と、そのシグナルが細胞間で伝播する機構について解明する。また、高線量被ばくによる皮膚障害と関連した遺伝子を同定し、試験管内での放射線皮膚障害の遺伝子治療のモデル系を確立する。

- ・被ばく時における細胞内 ROS の役割についての解析を継続する。
- ・被ばく後の発現変動候補遺伝子の機能を、ヒト再生皮膚モデルやマウス皮膚を用いて調べる。

研究経過・成果

○臓器における放射線障害の原因遺伝子を検索した。Mlh1 遺伝子欠損マウスが、野生マウスに比べて、腸管クリプト細胞のアポトーシスが遅延して起こり、その後長時間持続すること、及び放射線誘発消化管腫瘍のリスクが高いことを明らかに示し、この原因として G2 チェックポイント機構の異常が示唆された。これらのことより、Mlh1 遺伝子が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、臓器別の放射線による遺伝子発現の相違を検討し、肺 10Gy、皮膚 30Gy の γ 線局所照射を行い、各臓器から時系列的に RNA を採取し、DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現プロファイルを作製した。

○放射線により生体に産生される活性酸素を消去する酵素 MnSOD 遺伝子の発現は、正常細胞では放射線照射によりその発現が誘導されることが知られているが、ATM 欠損細胞ではこの発現誘導が抑制されており、今回 ATM 欠損細胞が示す放射線高感受性において MnSOD 遺伝子発現による調節が関わっている事を明らかにした。

○電離放射線の転写反応に与える影響を、ヌクレオチドアナログの取り込みで測定した。細胞内の転

写反応の進行は、X線照射による酸化的損傷塩基により線量に依存して減少する傾向があるが顕著ではなかった。X線照射が転写反応に影響を与えないと結論することもできるが、今後更に検出感度をあげる実験を検討したいと考えている。

○前年度までに DNA チップ法とその後のスクリーニングから得た候補遺伝子の中から高線量被ばく皮膚障害と関連した遺伝子を得るための解析を開始した。その結果、その中の1つは放射線照射したヒト正常皮膚細胞や生体マウス皮膚で強く誘導された。さらに、遺伝子導入実験の結果、ヒト正常表皮細胞にカスペースの活性化を伴う細胞死を誘導することが明らかになった。また、ヒト再生皮膚モデルを材料に、高線量放射線被ばく時の発現変動遺伝子の検出法の検討をリン酸化型 p53 等をモデルに開始した。

○人工皮膚を用いた放射線皮膚硬化モデルの確立に成功し、各種増殖因子の co-receptor であるプロテオグリカンの糖転移酵素遺伝子の解析を行い、発現制御に係る遺伝子を見出した。ヒト正常表皮細胞をはじめとする各種細胞にこの遺伝子を導入することで、このプロテオグリカン自身の放射線障害に対する役割の解析するとともに、各種増殖因子の放射線障害への治療効果を評価する *in vitro* アッセイの確立に着手した。

II 体内除染剤研究

研究担当者

宇宙放射線防護プロジェクト：福田 俊、飯田治三、弥吉直子

被ばく医療部：明石真言、山本哲生、蜂谷みさを

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：中山守雄、原武 衛、小野正博

千葉大学大学院薬学研究院：荒野 泰、秋澤宏行、上原知也

目的

新しい体内除染剤 (APDA、CBMIDA、3,4,3-LIHOP0、L1-Deferiprone、Bis Phosphonate 等) について、その安全性、除去効果を動物実験により明らかにする。既存の体内除染剤 (DTPA、プルシアンブルー) について、動物実験にデータに基づき、安全で効果的な投与方法のマニュアルを作成する。

- ・新しい体内除染剤の安全性、除去効果を動物実験により明らかにする。

研究経過・成果

○劣化ウランの除去剤として、CBMIDA, EHBA を動物に投与し、有意な生存率や臓器濃度の低減効果が認められた。微量摂取による腎臓や骨障害を検討し、特に腎尿細管障害の生化学的マーカーとして、N-acetyl-b-D-glucosamidase が有用であることが認められた。

○放射性コバルトを速やか且つ効率的に對外へ排泄できるキレート薬剤の開発のため、マウスに放射性コバルトを投与し、体内動態、細胞内分布、その化学形に伝の検討を行ったところ、投与後早期に血液、肝臓、腎臓、膵臓に放射能が観察され、時間経過と共に消失した。肝臓、心臓、骨では他の臓器に比べ減少速度が遅く、特に肝臓に放射能滞留が観察された。7日間での蓄積排泄量は糞便中に約70%、尿中に20%であった。

○放射性ストロンチウムは体内被ばくにより骨に沈着し、障害を与えることが知られている。消化器等からの体内吸収を防ぐために経口投与可能な吸着剤の開発のため、高分子母体(エチジン)の合成を行った。モノマーとして絵知人グリコールメタクリレート(GMA)、架橋用にエチレングリコールジメタクリレート(EG)を用い懸濁重合法により真球状の不溶性高分子(PGMA-EG)12種類を合成した。これは官能基の導入が有利に進行することが期待された。官能基にはポリアミンの一種であるトリエチレントラミン(TTA)を導入し、PGMA-EG-TTAを合成、さらにリン酸を導入したアミノホスホン酸型樹脂(PGMA-G50(100)-PA-AP)を合成した。これは十分な吸着容量を有し、さらに不溶性であり、体内への吸収がないため、毒性が低いと考えられる。

○プルトニウムの除染剤として使用されるキレート剤DTPAの人への最適投与法の確立のため、健康男子静脈へのCaDTPA(1日目)とZnDTPA(2-5日)の混合投与を行い、投与中及び投与後の臨床症状、一般検査では、副作用は見られず、体内の金属の検査においても投与後10日では投与前と同じレベルを示した。

Ⅲ 放射線障害低減化研究

研究担当者

レドックス制御研究グループ：伊古田暢夫、安西和紀、石原 弘、中西郁夫、稲野宏志、池 翠萍、田中 泉、鈴木桂子、上野恵美

目的

被ばく後に用いる放射線障害低減化医薬品(防護剤)を実験動物レベルで同定し、その効果を明らか

にする。また、遺伝子変異マーカーを持つマウスを用いて、防護剤が晩発影響に与える効果を定量的に明らかにする。

- ・TMGの放射線防護能、特に照射後投与における効果について、投与タイミング、投与方法、DRF等を詳細に調べる。
- ・セレノメチオニン、アスコルビン酸などの放射線防護能を明らかにする。

研究経過・成果

放射線防護剤の探索・開発に関しては、個体レベルで防護能を評価している。防護化合物として水溶性ビタミンE誘導体(TMG)、SeM(L)、およびアスコルビン酸などを用いてX線のマウス全身照射後の30日生存率で防護能を評価した。C3Hマウスに対する7GyのX線全身照射直前にTMG(約650mg/kg)を腹腔内投与した30日生存率は85%で、対照群の20-30%と比べて有意に高かった。また、TMGは照射後の投与で有効であり、照射直後腹腔内投与で80%の生存率が得られ、30分後投与においても有効であった。またGPx様活性が期待できるSeM(L)を照射(7.5Gy)前30分に3.3mg/Kg投与した実験では弱い防護効果が認められた。C3Hマウスで、アスコルビン酸ナトリウム溶液を、7.5 Gy照射直後、4mmol/Kg、腹腔内投与で30日間生存率は30%(対照群0-10%)であり、照射後60分投与でも有効であった。今後、再現性、用量、投与方法などを実証する。

細胞内在性の放射線障害低減化の分子機構の解析および遺伝子製剤の開発に関しては、細胞過酸化物代謝系と核損傷の相関を解析して放射線防護研究に活用するために、過酸化物除去反応を触媒するGPx4のアミノ酸配列に核移行信号配列を連結したキメラRNAを強制発現する遺伝子を導入することにより、核質内過酸化物代謝系を修飾したマウスマクロファージRAW264.7細胞系を樹立した。また、放射線防護に寄与する細胞内在性の応答機構を解析するために、junBおよびH0-1遺伝子の転写調節配列を所持するレポーター遺伝子を構築し、real-time RT-PCRに基づく新開発レポーターRNA定量技術を使用して、RAW264.7細胞およびマウス造血系初代培養細胞におけるチオール応答性の転写促進の検出に成功した。

Ⅳ 緊急時精密測定・評価システムの開発

研究担当者

線量評価研究部：鈴木敏和、金 ウンジュ、矢島千秋、吉田光明
放射線障害研究グループ：早田 勇、神田玲子、古

目的

測定試料の前処置が容易な低バックグラウンド放射線測定装置を開発し、緊急時の被ばく者の迅速かつ精密な線量評価方法を開発する。

- ・ 現行の液体シンチレーションカウンタ並びにβ線スペクトロメータにより尿・血液模擬線源に対する感度限界を検証する。
- ・ 各種線源に対応する分子遺伝子的手法による線量評価のための検量線作成および、新手法を導入確立する。

研究経過・成果

○物理学的線量評価手法はα、β、γ線の各々について時間的一致検証とエネルギー分析を同時に行うことにより、未知核種の早期同定を試みるものである。ここで対象となるバイオアッセイ試料は尿及び血液であり、液体シンチレータと共に20mlガラスバイアルに入れられる。

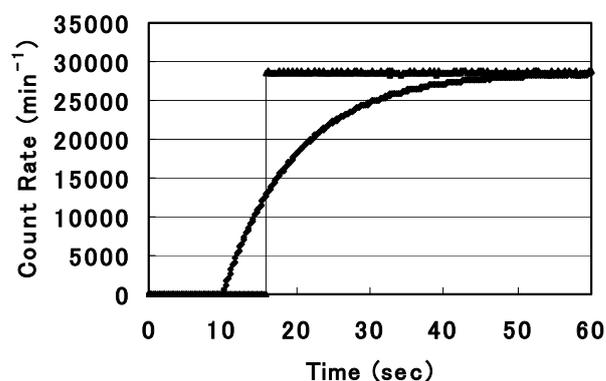
尿試料の場合、液体シンチレータはLumaSafe Plusを用い、直接混和している。

γ線は幾何検出効率が最も高くなる様、3”ウエル型NaI(Tl)シンチレータ内にガラスバイアルを挿入し4πジオメトリーでエネルギースペクトル測定を行うこととした。液体シンチレータ内の発光はガラスバイアル周辺に設置したライトガイドとガラスバイアル底面を通して集光され、ハーフミラーにより1:1の比率で2本の光電子増倍管に送られる。各光電子増倍管からのanode信号は、第10段dynodeからの信号を用いて作られたreject coincidence信号によりゲーティングされ、ランダム成分である熱雑音を除去したうえでα、β波形弁別される。波形弁別は線種に依存するパルス幅の違いを利用している。ここでハーフミラーにより分けられた信号は再構成されることから信号波高の劣化は無視しうる。又、reject coincidence信号はNaI(Tl)シンチレータの出力系に並行挿入されたconstant fraction timing discriminator出力信号と共にγ線用のcoincidence信号を形成する。このcoincidence信号を用いてNaI(Tl)シンチレータ出力をゲーティングすることにより、α又はβ崩壊に起因するγ線を特定出来、低バックグラウンドで早期の核種同定が可能となる。

本システムはα、β、γ線の分離測定が可能なが確認され、現在、coincidence gate時間、波形弁別の為の微分時定数の最適化を実施中である。

一方、人体表面の放射能汚染を素早く検出手

段として、サーベイメータを用いる場合、一般に30秒程度の応答時間を要する。特に放射線事故、原子力事故の場合には迅速な測定が不可欠であることから、応答の初期段階で最終値を予測する2種類のアルゴリズムを開発し、試験した。時定数が既知の場合、立ち上がり部分の経過時間がt sec、および(t + Δ t) secの2点を考え、それぞれの応答値をN1、N2とする。最終応答値をN0とすると、 $N1=N0 \cdot [1 - \exp(-t / T)]$ 、 $N2=N0 \cdot [1 - C \cdot \exp(-t / T)]$ 、の関係がある。ただし、 $C = \exp(-\Delta t / T)$ なる既知の定数である。これらを連立して解くと、 $N0 = (N2 - C \cdot N1) / (1 - C)$ が得られる。したがって最終応答を待たなくても(t + Δ t) sec後には予測値が求められる。時定数が未知の場合、立ち上がり部分の経過時間がt sec、および(t + Δ t) sec、および(t + 2・Δ t) secの3点を考え、それぞれの応答値をN1、N2、N3とする。最終応答値をN0とすると、 $N1=N0 \cdot [1 - \exp(-t / T)]$ 、 $N2=N0 \cdot [1 - C \cdot \exp(-t / T)]$ 、 $N3=N0 \cdot [1 - C^2 \cdot \exp(-t / T)]$ の関係がある。これらを連立して解くと、 $N0 = (N2^2 - N1 \cdot N2) / (2 \cdot N2 - N1 - N3)$ 、 $T = -t / \ln[(N3 - N2) / (N2 - N1)]$ が得られる。したがって最終応答を待たなくても



(t + 2・Δ t) sec後には予測値が求められ、高速応答が期待できる。時定数既知の場合(2点予測)は図に示すようにステップ入力印加後6秒で予測が完了した。最終応答値との差はたかだか0.2%であった。時定数未知の場合(3点予測)には8秒で予測が完了し、最終応答値の差は2%であった。その際、サーベイメータ出力応答には放射線に関する統計変動が加わっており安定性確保のために、予測値の移動平均を用いた。時定数が未知の場合を扱う3点予測法については予測精度向上が今後の課題である。

又、緊急時、原子力施設から放出される可能性のあるプルトニウム(Pu)の同位体をICP-質量分析装置(ICP-MS)によって極微量まで検知する必要がある場合、迅速分析という観点からは不十分である従来法を改良し、より少量の試料で迅速に分析可能な

手法を目指した。

緊急時にPuが環境中に放出されたかどうかは、大きな社会的感心事であり、緊急被ばく医療を行う上でもPuによる内部被ばくを考慮すべきかどうかの重要な判断材料となる。そのため、環境中のPuの量と質を迅速に明らかにする手法を開発することは、緊急被ばく医療体制を構築する上で重要である。

研究は以下の3つを柱とする。即ち、ICP-MSによる迅速計測法の改良（試料の導入系の改良や計測方法の最適化により、Puの分析感度の向上と $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 同位体比の分析精度の向上を行う）、試料中のPuの簡便な分離・濃縮法の研究（Puの分離方法を改善し、試料量の削減と処理時間の短縮をはかるとともに、濃縮過程の最適化を行う）、生物試料の分析手法の確立（植物等の生物試料の分析手法を開発する）、である。

今年度は主としてICP-MSによる迅速計測法の改良を行った。二重収束型ICP-MSの試料導入系を改良し、計測条件の最適化を行うことで、従来の四重極型ICP-MSに比べて溶液中のPuの検出限界が1/25に向上し、処理すべき試料の量が1/10以下になった。また、少量の試料を効果的かつ迅速に前処理するために、マイクロウェーブ分解法を用いたPuの簡便な分離・濃縮法の検討を開始した。さらに、緊急時における生体試料分析の基礎とするため、Puの影響がわずかに残る地域において植物試料を採取し、これを用いたPu同位体分析法の検討を開始した。

○生物学的線量評価手法に於て末梢血リンパ球についてはコントロール：2000細胞，0.1～0.3Gy：1000細胞，0.5Gy：450細胞，1.0Gy：400細胞，2.0Gy：213細胞，5.0Gy：200細胞の照射実験解析が終了し、現在、検量線の作成を行っている。染色体標本の作製に関しては自動の標本作成装置が整備されたため、ほぼ安定して解析可能な染色体分裂像を得ることが可能になった。

皮膚線維芽細胞および上皮系細胞（たとえば皮膚のケラチノサイト）を用いた同様の照射実験については、ケラチノサイトの細胞株（HACAT）を入手し、染色体を調べた結果、殆どの細胞が多倍数性（染色体数が100本以上）を示し、なおかつ染色体標本の作製が極めて困難であったため、この細胞株は照射実験には不適切と判断した。

又、カリキュリンAを用いて培養した皮膚線維芽細胞や上皮性細胞（腎臓の上皮性細胞）を各種の処理条件で処理し、分裂頻度を解析した。現在のところ、腎上皮性細胞における分裂頻度が線維芽細胞に比べて低いことから、少なくとも皮膚線維芽細胞が上皮性細胞よりカリキュリンAに対して高感受性を

示すことが判明したが、適した濃度、処理条件についてはいまだ明らかとなっておらず、更なる検討が必要である。

染色体を識別する染色体ペインティング法については、現有機器で解析を可能とする方法を検討中である。従来の第1, 2, 4番染色体のペインティングを行い、染色体転座を指標とした線量評価に加え、さらに新たに第3, 5, 6番染色体も対象として線量評価法を検討中である。

また、二動原体染色体を判定する方法として、動原体に特異的なプローブDNAを用いたFISHを再度、検討している。現在、全ての染色体の動原体領域を識別するpan-centromeric probeを用いてFISHを行なったが、ヒトの染色体中にシグナルが非常に弱いものがあり、これが個人差によるものか、ヒト染色体の一般的な特徴なのか、解析サンプルを変えて検討中である。さらに染色体の末端領域を識別するテロメアプローブがあるが、このプローブとセントロメアプローブを同時に染色体上にFISHすることにより、二動原体染色体および環状染色体も確実に判定できる可能性がある。そこで本研究では、ヒト染色体上に標識色素が異なる市販のpan-telomeric (Biotin-Texas Red), pan-centromeric probe (FITC)を同時に用いてFISHを行なった。しかし、技術的な問題により良好な結果が得られておらず、現在、手法を検討中である。テロメア及びセントロメアのprobeについては、ヒト正常細胞のDNAを用いてPCR法により独自に作成中である。

また、毛根細胞を用いる線量評価技法研究について、本年度はこの毛根に付着する細胞をバラバラな単離状態にする方法の開発を試みた。また、毛根細胞におけるPCC染色体分析のため、カリキュリンAを作用させながら短期培養して間期細胞核染色体収縮を試みた。0.25%のトリプシンPBS液に飽和状態までEDTAを入れた溶液を作成し、その中に毛根部分を入れて加温したが、塊はくずれなかった。やむを得ず、この状態で極細のマイクロピペットで強く吸排したところ、細胞が単離してきたが分離細胞数は1毛根当たり10細胞程度であり十分な数を回収できなかった。短期培養して毛根細胞の間期細胞核染色体収縮（PCC）を誘導する方法を開発するため、毛根部を毛を付けたまま子牛血清20%とカナマイシン60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とカリキュリンA20 nMを含むRPMI1640で37°C、3時間培養した。その毛根細胞塊を0.075MのKC1水溶液で37°C、20分間処理して膨張させた後、0.075MのKC1水溶液と一緒にスライドガラス上に載せ、注射針を使い顕微鏡下で細胞を分離させた。次に注射針の先端で切断するようにし

て細胞塊を平らにし、別のスライドグラス上に滴下したアセトオルセイン染色液中に入れて染色し、カバーグラスを載せて押しつぶした後、顕微鏡で観察したところ、非常に少ない頻度であるが、未成熟凝縮染色体が認められた。

培養毛根細胞塊をスライドグラス上で水処理し、酢酸アルコールで固定した後、エアドライ標本の作成を試みたが細胞が展開せず、成功しなかった。薬剤誘発染色体凝縮 (PCC) は細胞周期によって薬剤反応性に大きな差があるため、毛根細胞への PCC 法の応用を最終目的として、細胞周期の制御可能な末梢血リンパ球を用いて PCC 誘導条件を検討した。その一連の研究から、放射線損傷修復過程で二次的に誘発される姉妹染色分体交換現象を発見し論文にまとめた。

V 緊急時環境汚染対応研究

研究担当者

線量評価研究部：藤元憲三、仲野高志、西村義一、白石久仁雄、松本雅紀、サファー・サラタ・クマール、武田志乃、榎本宏子
防護体系構築研究グループ：石樽信人

目的

研究機関における小規模な R I 汚染被ばく、線源紛失事故及びそれによる被ばく、R I 輸送中の事故など、これまで想定されていないタイプの放射線事故において、環境中の放射性物質の濃度測定、住民への線量等の評価、汚染地域の同定を迅速化するために、事故シナリオと緊急時の環境測定法のマニュアルを作成する。また、道路や普通の地面を測定する方法技術を開発し、公表する。

・緊急時用の測定機器類による緊急時の測定システムの構築とそのマニュアル作成。

研究経過・成果

○体内に放射性物質を取り込む内部被ばく事故において、摂取した放射性核種の種類や量をホールボディカウンタを用いて正確に推定することは重要である。従って、摂取量推定に対する変動要因を調べる必要がある。まず、第一に考えられるのが体格による違いで、それを見るために規格化された体格の違うファントムが必要になってくる。そのためにホールボディカウンタ用のファントムとしては唯一規格が決められている ANSI 規格に則った標準 4 才児、標準 11 才児、標準女性、標準男性及び標準 95% タイルの BOMAB ファントムの設計し作製した。予備的な計測として従来放医研で使われてきたファントムと標準男性 BOMAB ファントムとで計測値にどのよ

うな差が現れるかを測定した。

また複数のボランティアの測定を開始し、身長、体重等簡単に得られる数値と通常身体に含まれている天然由来のカリウム 40 の測定結果を比較した。今後定期的に比較していく予定である。

○放射線汚染事故時において、緊急な線量推定のために人の代謝物、排泄物の放射能濃度を迅速に同定、測定する方法を確立することを目的とする。対象とする尿、糞、爪、毛髪、血液 (血清) などの放射性核種の迅速定量化のためには、試料毎のマトリクスの違い、を考慮する必要がある。今年度は尿試料についてウラン、ストロンチウムの測定法について検討を行った。数 100ml の尿試料を用いて、共沈、カラムクロマト分離後、ICP-MS 測定を行った。数 10ng/ml 尿当たりの変動がこの方法で検出できた。化学分離は現在 2 日程度に短縮したが、β線測定にはさらに時間を要するために検討を継続する。

放射線照射 (被ばく) により物質中に生成したラジカル量を測定する“ESR 線量法”に最適な線量計材料の探索並びに緊急時における人の組織を用いた線量推定法の事故対応研究を行った。

人の爪を用いた ESR 線量法の可能性について、ガンマ線被ばくを想定した研究を行った。吸収線量 (10 ~ 40Gy) において、線量と ESR シグナルは比例することを確認した。又、線量 20Gy の爪の重さと ESR シグナルも比例することから爪による線量推定の可能性が確認できた。なお爪のラジカルは経時的に減少するため、ESR 線量法の適応にはさらなる研究が必要である。また、生活周辺に存在する最適な線量材料の探策の目的で、クエン酸塩類を中心に 15 種類の有機物について検討した。砂糖を越える ESR 感度を持つ物は発見できなかった。

○平常時の放射線レベルのデータベースとして、宇宙線とラドンに関するデータベースを作成し、本文および数表を英語と日本語の両方で表記し、放医研の報告書として出版すると共に、CD 版も作成した。また IAEA TECDOC 1092 (原子力あるいは放射線緊急事態におけるモニタリングの一般的手順) の日本語訳を完成し NIRS-M-179 として出版した。

緊急時の放射線被ばく患者受け入れ時の対応マニュアルを作成し表面汚染を評価するための簡易線量評価法を作成し、放医研のホームページに掲載した。引き続き、詳細型ガンマ線入射方向検出器を SEIKO EG&G と共同開発を行っている。

2.2 基盤的研究

2.2.1 環境系基盤研究

2.2.1.1 環境放射線の防護体系構築のための研究

概況

原子力・放射線利用等人間の活動に伴い環境へ放出される放射能による被ばくの一連の過程、すなわち「線源—環境—人」ネットワークの各要素について、広範な分野の研究者が、それぞれの専門の切り口から研究を進めた。核燃料物質使用の制限による一部計画の縮小、留学によるブランク、任期付き研究員の退職等若干の問題はあったが、中期目標達成に向け順調に進展した。中でも海洋関係や短期的な成果を得ることが困難な疫学関係の課題において多くの原著論文が発表されたことは特筆してよい。また、放影協、SPRING-8、NCI、IAEA等国内外の他機関との共同研究、協力関係を進め、外部との積極的な交流を図った。

1. 研究担当者

防護体系構築研究グループ：石博信人、吉本泰彦、吉永信治、日下部正志、山田正俊、青野辰雄、鄭建、石井紀明、中原元和、松葉満江、渡部輝久、横須賀節子

線量評価研究部：白石久二雄、サファー・サラタ・クマール、西村義一、渡辺嘉人、武田志乃、仲野高志、松本雅紀、榎本宏子、藤元憲三

研究基盤部：湯川雅枝

2. 目的

水圏及び人まわりの環境における放射線・放射線源のレベル、挙動の把握、生体内での放射性核種の挙動の理解を通じて、原子力施設の線量評価に必要なパラメータの創出を行い、放射性核種による環境影響評価、人への被ばく線量・影響評価方法を開発する。以下を達成目標とする。

- ・新たな核種のテルルや Th, U, Pu, Sr, I について同位体比を用いて土壌から食品への移行パラメータを収集する。
- ・空間ガンマ線・宇宙線・ラドン・医療被ばくによる国民線量を推定するとともに、線量評価に必要な情報の取得並びに被ばく線量評価の全国的な標準化を図る。
- ・疫学的手法により、低線量放射線影響の解明及び平常時・事故時における原子力発電所周辺地域住民の健康影響を評価する。
- ・生物濃縮の変動要因を検出し、特定金属元素の生

物濃縮に関わる機能を担う分子の種類や細胞内での局在を明らかにする。

3. 研究経過と研究成果

1) 人まわりの放射線・放射線源のレベルと挙動

チェルノブイリ原発汚染地域内で採取した野菜中の U 同位体の分析結果から、野菜への事故の影響は小さいことが確認できた。また、ベラルーシで採取した土壌の U 同位体を分析した結果、 $^{235}\text{U}/^{238}\text{U}$ の比が自然界よりも大きく、事故の影響が認められた。また、ウクライナの 25 行政区域の内、18 区域の食事試料の収集を完了した(約 150 試料)。試料の前処理と元素分析(約 20 元素)を実施中である。これまでに分析の終わったウクライナ北東部の汚染地域の、国民 1 人当たりの 1 日摂取量はヨウ素 (30 μg)、臭素 (2.1mg) と推定された。日本人に比べてウクライナ人のヨウ素摂取量は約 1/50、臭素摂取量は 1/5 で、ウクライナ人はヨウ素摂取欠乏状況にあること、逆に臭素は日本人において、産業活動による汚染状況にあることがわかった。マンガン、鉄、銅などの微量元素の摂取量が低い傾向に、ナトリウム、バリウム、ルビジウムなどが高い傾向にあることがわかった。

2) 内部被ばく

ICRP が提唱している新たな線源器官としての生殖腺や唾液腺に対する Zn の代謝情報を取得する実験を行った。唾液腺への取り込み率は肝臓や腎臓のそれと類似していた。一方、前立腺や生殖腺等の内分泌系器官ではこれらの臓器よりも残存性が高く、唾液腺や生殖腺が線源器官として重要性であることが明らかとなった。また、環境ストレスが放射性核種の代謝に及ぼす影響を調べるため、有機スズ投与ラットの雄性生殖器の元素挙動を検討した。トリブチルスズをラットに暴露すると前立腺背側葉において Zn 濃度が部位および元素特異的に低下した。ナノビームを用いた PIXE 分析により細胞選択的な亜鉛の測定を行ったところ、Zn の低下部位は前立腺側葉上皮であることが明らかとなった。X 線照射等の環境ストレスによるメダカ臓器中必須金属バランスシフトを PIXE 法で調べた。目に見える異常や採餌等への影響が観察されない軽微なストレスでも、Fe、Cu、Zn、Mn、

P、S 濃度に変化が見られる臓器があり、環境影響の指標となる可能性が示された。

3) 環境放射線の被ばく線量評価およびその高度化
線量評価の手法の高度化を目指して、今年度は、前年度までに達成した成果を基礎として、内部被ばく線量評価手法に関する相互比較を実施するために昨年度作製した BOMAB 型ファントムを用いて計数効率の評価や従来使用していたファントムとの比較を行った。また等価線量を計算するためのデータベースを整備して MONDAL2 に組み込むと同時にマン-マシンインターフェイス部分を改造し、各組織の等価線量の計算評価が可能な MONDAL3 を開発した。また、医用画像を利用した胸部計測用数学ファントムを開発するためボランティアを撮影した MRI 画像の解析・加工を行い肺モニタには影響を与えるが明確な像を残さない細い薄い骨を描出しようと試み、肋骨の一部を描出した。

4) 放射線疫学と放射線リスク

診療放射線技師コホート調査では、生死情報のデータベース化がほぼ完了し、線量再構築のため作業履歴問票 (WEB アンケートを想定) 作成と MIRD ファントムを用いた線量推定を開始した。一方、個人モニタ着用以前の X 線診療被ばく情報の収集に課題を残した。原発周辺の潜在的放射線リスク研究では、原発周辺で小児白血病リスクが高いとの社会的懸念を支持せず、むしろ固形がんの減少、及び西欧諸国と対照的な成人白血病の増加が見かけ上見られた。また、日本全国の固形がん死亡数 (1972-97 年) の 64.4% を占める消化器系がんで死亡率の地理的パターンの解析を進めた。一般的暦年・地域変動が消化器系がん全体では小さいが、肝臓・食道で大きいことを示した。国外の原発事故 / 大気圏内核実験 / 核燃料再処理施設の疫学研究レビューでは、甲状腺がんを例外として、フォールアウトによる一般住民健康影響の明瞭な証拠はないことを指摘した。その他、JICA 集団研修・KIRAMS/NIRS セミナー、航空機乗務員宇宙線被ばくりスク評価、及び米国 NCI との共同研究等、国内外研究機関と研究協力を進めた。

5) 海洋における放射性物質の分布とその変動

海洋における放射性物質の分布と変動を把握するため、海底堆積物中の Pu 同位体比 ($^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$) の測定を継続するとともに、海中での粒子による移行・循環過程の解析を進めた。Pu の同位体比測定手法を改良し、当該測定法により海底堆積物

の分析を行い、相模湾で採取した堆積物にピキニ水爆実験由来 Pu が見られることを明らかにした。また、日本海・オホーツク海・東シナ海などの日本周辺海域から採取した堆積物中の Pu 同位体比の分析を行い、Pu の輸送に海流が重要な役割を果たしていることがわかった。放射性核種の海水中での粒子による移行・循環過程、ならびに海洋表層における物質の輸送過程に関して、その解析を進め、非定常的なプロセスが重要であることがわかった。

6) 海産生物による放射性物質の濃縮及びそのメカニズム

原子力施設から海洋環境に放出された放射性核種の水から生物、および食物連鎖を考慮したときの生物間における移行経路、移行速度等について検討した。生物中の放射性核種、安定同位体の高感度・簡易・迅速測定法の開発も行った。従来、 ^{99}Tc 分析は溶媒抽出-ベータ線スペクトロメトリ-で行ってきたが、固相抽出-HR ICP-MS 法を用いた高感度・簡易・迅速測定法を確立した。また、入手困難になった $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の安定供給態勢を理研との共同研究で確立した。また、擬似生態系を構築して環境水、堆積物、植物、動物間における放射性核種の分配・移行について検討した結果、淡水魚における放射性 Cs の濃縮係数が海水魚と比べて数倍高いことが分かった。さらに海洋生態系における放射性核種循環に果たすプランクトンの役割を解明するために、今年度は植物プランクトンの安定培養に不可欠な最適条件の抽出を行った。

7) 海洋における放射性物質の環境汚染評価

褐藻類、ウミトナリを指標として、 ^{99}Tc のわが国沿岸における分布を明らかにしてきた。また、軟体類中の肝臓 (中腸腺) に ^{108}Ag を高濃度に蓄積することが分かり、それらを指標として沿岸海域の ^{108}Ag 分布マップ作成のためのデータを蓄積してきた。本年度は、さらに、ラジウムを高濃度に濃縮する緑藻類ハネモ科について「生物検出器」としての適用性について考察した。茨城県、千葉県で採取したオオハネモ、および広島県で採取したネザシハネモについて Ge 半導体検出器を用いて放射能濃度を求めたところ、 ^{226}Ra は、40 ~ 92 Bq/kg- 生、 ^{228}Ra は 28 ~ 211 Bq/kg- 生の濃度が得られ、広島県における後者の値が大きいこと、すなわち高い $^{228}\text{Ra}/^{226}\text{Ra}$ 比が得られた。これは、西日本で自然放射能レベルが東日本よりも高く、陸圏の ^{232}Th に由来する ^{228}Ra の沿岸海域環境における

負荷が大きいことを示しているものと考えられた。ハネモ類は日本各地の沿岸潮間帯に生育し入手が容易であり、環境モニタリングにおいて「生物検出器」として海域における自然放射能の負荷を比較する上で有効性が高いと考えられる。

2. 2. 1. 2 放射線等の環境リスク源による人・生態系への比較影響研究

概況

人の健康や環境に影響を与える可能性のあるリスク源は環境中に数多く存在するが、異なる種類のリスク源がもたらす影響の程度を相互に比較評価する方法は確立されていない。本研究の目的は、種々の環境有害物質（放射性物質、重金属等）について、環境中での動態から生物・生態系への影響を相互に比較・相対化するための適切な手法を開発することである。リスク認知の規準化や相対化を行うことにより、原子力等の異なる産業が環境・生態系へ及ぼす影響を相互に比較することも可能となる。

本年度は5年計画の4年目にあたり、下記の4チーム編成で、生体影響、生態系への影響、数理モデル、環境動態など、多方面からの研究を実施した。

第1チーム（DNA損傷を指標とした環境有害物質の相対的危険度の比較）：ヒトの正常細胞やがん細胞株を使用して放射線とヒ素によるDNA損傷誘発遺伝子の発現を検討し、遺伝子発現によるDNA損傷の評価が可能であることを見いだした。また、ヒト細胞に対するヒ素の急性毒性を細胞増殖能を指標にして調べ、動物細胞で得られた結果と比較した。

第2チーム（生態評価のためのバイオマーカー及び手法の開発）：モデル生態系への影響を定量的に評価するために開発した「影響指数」を、ハイテク産業等で利用されているジスプロシウムに適用し、既に得られている他の影響因子と比較した。また、モデル生態系内の物質流変化を影響指標とする目的で、生産者（ユーグレナ）への¹³Cの取り込み実験を行った。

第3チーム（複雑系解析手法による評価指標の開発）：個体群動態シミュレータのパラメータを実測により決定し、解析結果と実験結果の比較を行った。また、放射線の慢性連続照射によるモデル生態系への影響について、シミュレータにより解析した。さらに生態影響評価の数理尺度として絶滅確率による持続可能性の低下を定量的に評価する手法の検討を行った。

第4チーム（有害物質の高精度分析技術の確立と環境挙動に関する研究）：長半減期核種の分析法を改良し、環境試料中の濃度と同位体比に関するデータを蓄積した。また、微量元素の分析を進め、化学形態を加味した分析法の開発を行った。放射性核種及び有害元素の環境移行に果たす微生物と土壌動物の役割についても定量的なデータを蓄積した。

1. 研究担当者

比較環境影響研究グループ：吉田 聡、佐藤 宏、久保田善久、藤森 亮、武田 洋、柳澤 啓、府馬正一、石井伸昌、土居雅広、川口勇生、田上恵子、坂内忠明（以上研究員）、孫 学智、末富勝敏（リサーチフェロー）

2. 目的

放射性物質等の環境有害物質の生体及び生態系影響（環境負荷）を相互に比較・相対化する適切な手法（比較尺度）を開発し、リスク認知の規準化、相対化により、原子力等のエネルギー生産システムが環境・生態系へ及ぼす影響を比較する。以下を達成目標とする。（中期計画より）

- ・放射線と環境有害物質の相対的な危険性をDNAの損傷を指標に比較する。特に現在、環境汚染で問題となっている重金属3種類、化学物質5種類について相対危険度を決定する。
- ・多種類の生物種から構成される実験生態系等を用い、放射線、重金属等による個体数変化および生理活性機能（光合成等）への影響に関する比較尺度を求める。
- ・個体ベースモデルによる仮想計算機生態系シミュレータを開発する。また、生態影響比較の共通リスク評価指標を開発するため、シミュレーションにより、生態系の擾乱や絶滅リスクを支配する因子を提示する。
- ・実環境生態系（森林生態系、農業生態系等）におけるセシウム、テクネチウム、ヨウ素等の微量元素の挙動パラメータを求め、化学形態を考慮した比較解析を行う。また、プルトニウム、ウラン等の同位体分析に関して、より簡易で精度の高い分析技術を開発する。

3. 研究経過

これまでの3年間は、比較影響評価に必要な技術と手法を確立するとともに、放射性核種や環境有害物質の環境中での挙動、生態系への影響、相対危険度の解明に向けて研究を進めた。

その結果、DNA二重鎖切断とその修復を指標とした放射線と有害物質の複合影響評価、細胞毒性に対するグルタチオンの影響、モデル生態系に対する影響を定量化するための「影響指数」の開発、プランクトンへの炭素移行に及ぼす重金属の影響、微生物

実験生態系への負荷による個体群動態を評価するための数理モデル開発、絶滅確率の増加による持続可能性の低下を影響の尺度とするためのアルゴリズムの作成、ユーグレナの重力走性を指標とした影響評価、長半減期核種等の分析技術の高精度化と環境データの蓄積、ヨウ素等の環境移行に果たす微生物の役割、等に関して多くの成果を得た（原著論文 54 報）。

今年度は、これらの研究を引き続き行い、以下に示す研究成果を得た（原著論文 13 報）。

4. 研究成果

1) DNA 損傷を指標とした環境有害物質の相対的危険度の比較：

既知の放射線誘導遺伝子（p21, gadd45 α , mdm2, CyclinG, XPC）の遺伝子発現の変動を定量的 PCR 法により検出する系を整備し、汎用されているヒト正常細胞とがん細胞株のそれぞれ 1 種類ずつについて、放射線照射を行い、線量増加に伴う発現増加を観察した。また、DNA 二重鎖切断を誘発することが示唆されたヒ素による p21 遺伝子の発現増加を確認した。これらのことから遺伝子発現による DNA 損傷の評価が可能であることが確認された。また、環境生物を対象とした遺伝子発現解析研究を開始した。

ヒトの線維芽細胞のヒ素急性曝露による毒性を細胞増殖能を指標にして調べ、ハムスター由来の CHO 細胞で得られている結果との比較検討により、ヒトの細胞が数倍感受性が高いことを確認した。

2) 生態評価のためのバイオマーカー及び手法の開発：

モデル生態系への影響を定量的に評価するために開発した「影響指数」を用いて、3 者微生物共存系のマイクロコズムへ負荷した放射線と他の有害因子の比較影響評価を行った。

この影響指数を、新たにマイクロコズムへの負荷実験を行ったジスプロシウムにも適用し他の有害因子に対比した相対的影響評価を行うとともに、文献で報告されている他の複雑なマイクロコズムでの実験結果にも適用し、この指数が実際の生態系の影響評価にも利用できる可能性を示した。

また、モデル生態系内の物質流変化（機能的変化）を影響の指標とする目的で、マイクロコズム系内の生産者（ユーグレナ）への ^{13}C の取り込み実験を行い、 ^{13}C 取り込み速度がユーグレナの生産機能に依存することを確証し、 ^{13}C トレーサ法による機能的影響評価手法の開発を進めた。

3) 複雑系解析手法による評価指標の開発：

モデル生態系構成生物種について、生理学的なパ

ラメータを実験的に決定し、開発してきた個体群動態シミュレータのパラメータとして採用して、解析結果と実験結果との比較を行った。

放射線の慢性連続照射によるモデル生態系への影響について、致死確率の増分を線量と比例させることによってシミュレーション解析した。個体群への影響が見られない線量率域と、食物連鎖上の上位生物種への間接的な影響が発現する線量率域の存在が明らかになった。

生態影響評価の数理尺度として絶滅確率による持続可能性の低下を定量的に評価する様々な手法として、内的増殖率と環境収容力を評価指標とし、これらの指標への放射線影響について、生物種間相互作用に関する構造から推定するプロトコルの開発を開始した。

4) 有害物質の高精度分析技術の確立と環境挙動に関する研究：

ウランとプルトニウム同位体分析の前処理法を改良し、短時間で精度良く測定するための手法を確立した。これを元に環境中の長半減期核種の濃度と同位体比に関する分析データを蓄積した。また、微量元素の分析を進め、森林における結果のまとめに着手するとともにテクネチウムのアナログとしてのレニウムの分析を継続した。

ヨウ素、セレン、セシウム等の環境移行にはたす微生物（菌類やバクテリア）の役割に関して研究を進めた。外部との共同研究により、土壌から植物への元素の移行に果たす菌根共生菌の役割に関する研究を開始した。また、ミミズへの微量元素の移行の特徴を明らかにした。担子菌の菌糸の生長速度に対する放射線の影響に関する研究を開始した。

土壌中のウランを化学形態別に抽出する手法を引き続き検討し、化学形態別の同位体比の違いを明らかにした。また、溶液中のヨウ素を化学形態別に分析するための手法開発を行い、無機ヨウ素を化学形態別に分析する手法を確立した。

5) その他の成果：

- ・国際協力:国際科学技術センター（ISTC）プロジェクトの海外コラボレーターとして、キルギスタンの研究者と環境中でのウランの動態に関する共同研究を行っている。また、文部科学省の原子力交流制度によりベトナムの留学生を 6 ヶ月間、日露青年交流センターの助成によりロシアの留学生を 5 ヶ月間受け入れた。一方、前述の原子力交流制度により、中国とバングラディッシュに微量元素分析の専門家として研究員を派遣した。
- ・本研究課題は、近年国際的に注目されている放射線の環境防護の問題と関連している。第 47 回日

本放射線影響学会において関連ワークショップを開催した他、研究担当者がOECD/NEAの委員会のメンバーになって活動し、ICRP 及び IAEA 主催の国際会議にも数多く参加して、国内外の議論に貢献している。

2.2.1.3 ラドンの環境中における動態と生物影響に関する研究

概況：

平成16年度は、これまで進めてきたラドン中心の調査研究に加えて、ラドンの同位体であるトロンをより強く意識したフィールド調査を行ったり、ラドン曝露に続いてトロン曝露を開始して細胞レベルにおける生物影響の検索を進めた。また、中期計画の4年目となるため、積極的なデータ収集と同時に、取りまとめを意識したデータ解析を進めた。

中国黄土高原で進めていたフィールド調査結果は高濃度トロンの存在を明らかにし、同地域で実施されていた大規模な疫学調査に対して問題を提起するなど、独自手法に基づくラドン調査の成果が表れてきた。

研究担当者：

山田裕司、米原英典、古川雅英、福津久美子、床次眞司、石川徹夫、卓 維海、Csaba Nemeth (外国人特別研究員)、山内正剛、秋葉澄伯 (鹿児島大、客員協力研究員)、池田耕一 (国立保健医療科学院、客員協力研究員)、下 道國 (藤田保衛大、客員協力研究員)、山崎敬三 (京大、客員協力研究員)、沖 雄一 (京大、客員協力研究員)、安岡由美 (神戸薬大、客員協力研究員)、飯本武志 (東大、客員協力研究員)、森泉 純 (名大、客員協力研究員)、石森 有 (サイクル機構、客員協力研究員)、真田哲也 (日本分析セ、客員協力研究員)、石川幸治 (株化研、客員協力研究員)、住谷邦博 (株化研、客員協力研究員)、小泉 彰 (株サイエンスサービス、客員協力研究員)、杉野 雅人 (群馬医短、研究生)、細田正洋 (中医技専、研究生)、安藤健作 (名大、実習生)、西藤文博 (名大、実習生)、N. M. Rahman (名大、実習生)、長田直之 (京大、実習生)、真辺健太郎 (京大、実習生)

目的：

自然放射線による公衆被曝の約1/2を占めるラドンによる被曝影響を明らかにするため、環境中のラドン動態調査研究や曝露による生物影響研究を通して、被曝影響リスクを総合的に評価する。以下を達成目標とする。(中期計画より)

- ・子孫核種粒径分布測定法を開発し、各種環境中のラドン・トロン子孫核種の性状・挙動を明らかにする。
- ・気道沈着粒径別測定法を開発し、これを用いて一般公衆に対するラドン・トロンの線量を沈着

部位別に算出評価する。

- ・ラドン除去技術 (特許出願中) について実用化試験を実施し、その除去性能を実証する。
- ・ラドン・トロンによる細胞障害について、細胞生存率や遺伝子突然変異頻度などを指標として、その影響を解明する。

研究経過：

平成16年度は、以下に示す3つテーマに大きく分けて研究経過を示す。

1) 実環境におけるラドン・トロンの実態

フィールド調査を中心にラドン・トロンの情報を収集した。特に、トロンについては、ガス濃度のみならず壊変生成物濃度のデータ集積が進んだ。特に、中国黄土高原で進めていたラドン調査は高濃度トロンの存在を明らかにするなど大きな成果を得た。また、これまでにラドン・トロン弁別型パッシブモニタを開発し、実環境調査で使用してきたが、より大規模調査に適した実用型の開発にも成功した。

2) 濃度から線量評価に向けての基礎研究

濃度から線量への変換の際に重要な指標の1つである壊変生成物の粒径については、ラドン標準場を用いた基礎実験を進めると同時に、実環境でのデータ集積が進んだ。また、他の研究機関との粒径比較実験を開催し、測定データの信頼性向上に努めた。

3) ラドン曝露影響の検索

曝露影響については、ラドン曝露に続いてトロン曝露を細胞レベルで開始して、ラドンと同じ気管上皮細胞の小核形成率などを指標に影響検索を進めた。

研究成果：

1) 生活環境中のトロン

生活環境におけるトロンの挙動に関する研究を行った。トロン濃度は土壁や漆喰などのある種の建築材料の壁の近くの場所において、数 Bq/m³ から数 1,000 Bq/m³ の範囲であった。濃度は、壁の表面からの距離で大きく変化し、また壁材の条件や周辺状況によって経時的に変化することが分かった。同じ室内でも、濃度の空間的な大きな変化のために、そこに居住する人の線量評価のための部屋の濃度の代表値を決定するのは難しいことが判明した。平衡等価トロン濃度 (EETC) を連続モニターで測定した結果、測定値は、およそ0から10 Bq/m³ の範囲であった。EETCは壁からの距離による変化は認められな

かったが、経時的に大きい変動が認められた。トロン壊変生成物のための沈着率測定によるパッシブ法により、長期間のEETC 平均値も測定した。パッシブ法で測定されたトロンとEETC の長期平均濃度の測定値間には、良い相関関係がなかった。トロンの線量評価のためにトロン濃度測定用のパッシブ法が良く用いられているが、この研究の結果は、正確な線量評価の目的のためのトロン壊変生成物濃度の直接測定の重要性を示唆するものであった。

2) 大規模調査用パッシブモニタの開発

大規模調査のために新型ラドン・トロン弁別測定器(図1参照)を開発した。本測定器は、検出器材料にCR-39を用いていること、及び異なる換気率の2つのチェンバーから構成されている点では、以前に我々が開発した測定器と同様である。しかしながら、構造的な強度を持たせたこと、静電気の影響を受けにくくしたこと等の点で、以前のタイプより工夫がなされている。放医研のラドン/エアロゾルチェンバーを用いて、本測定器の校正、及び検出下限・上限値の評価がなされた。検出下限・上限は、ラドンに関して5 Bq/m³、1,000 Bq/m³、トロンに関しては15 Bq/m³、1,000 Bq/m³と評価された(6ヶ月間曝露の場合)。これらの測定器を使って日本及びハンガリーにおいて小規模な調査を行った結果、トロンの存在が確認され、ラドン・トロン弁別測定器を使う重要性が確認された。

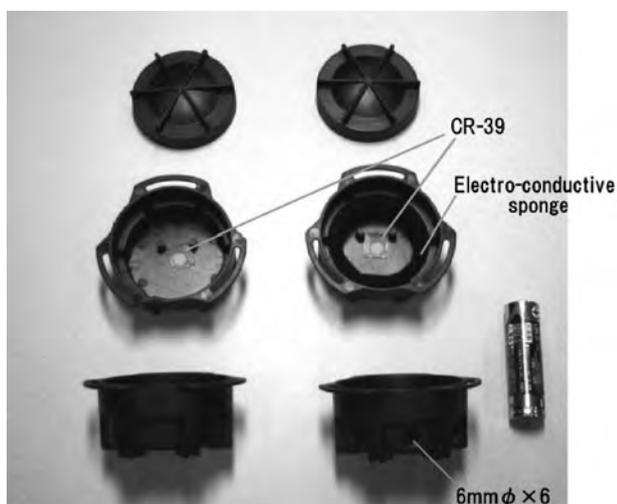


図1 新型ラドン・トロン弁別測定器

3) 壊変生成物エアロゾルの粒径

ラドン壊変生成物は、nmサイズの非付着成分と数10から数100nmサイズの付着成分とで特徴付けられる。ただし、その大きさや強度はその環境に大きく依存する。粒径の評価には、拡散法による粒径分布測定法を用いた。ラドン標準場と実環境での観測結果から、非付着成分の粒径は雰囲気湿度により

1nm以下から最大3nm程度まで変化することが示唆された。また、付着成分の粒径は付着対象となる浮遊エアロゾルに依存するが、100-200nm範囲に粒径ピークが認められることが多かった。一方、トロン壊変生成物の粒径については、サンプリング方法やサンプリング後のアルファ線計測タイムテーブルについて検討を行った。

また、各種の粒径分布測定法の信頼性や問題点を探るため、大学や研究機関の参加を得て粒径比較測定実験が実施された。

4) ラドン・トロン曝露による生物影響

ラットの気道上皮細胞に対して、アルファ線曝露に適した気相-液相培養系下で実施したラドン曝露では、小核形成を指標とした場合、10 mGyを超えると小核形成率が上昇する傾向が見られることをこれまでに確認している。この実験系を用いて、トロン曝露による小核形成率の検討に着手した。予備的検討の結果、総アルファ線照射密度(#/cell/exposure)が1を超えると小核形成率の有意な上昇が観察されることが示唆された。トロン曝露では、ラドン曝露時より高いアルファ線エネルギーの付与があり、この違いが小核形成率に影響を与えるかどうかは今後詳しく検討を行う。遺伝子突然変異については、マウスのFM3A細胞のラドン曝露群で*Hprt* 遺伝子の変異を検出する実験系に着手した。*Hprt* 遺伝子の変異は、放射線などの環境変異原による生体影響を解析する際に用いられることが多い指標であり、これまでも数多くの知見が得られているため、ラドンによる生体影響を他の環境変異原による影響と比較解析する上で最適な指標となるであろうと考えている。具体的には、マウスFM3A細胞における6-チオグアニン耐性コロニーの出現を指標として、ヒポキサンチンホスホリボシル転移酵素(*Hprt*) 遺伝子に発生した突然変異を検出し、ラドン曝露量と変異発生の相関を解析する。1,000 Bq/m³程度の低い曝露量でも変異が観察されており、変異の質を含め今後さらに詳しい検討を行う。

2.2.2 生物系基盤研究

2.2.2.1 放射線に対するレドックス制御に関する研究

1. 概況

本研究グループは、放射線によって生成する生体内ラジカルに関する研究、および活性酸素や活性窒素などによって生じる種々の障害やそれらに対する防御に関する研究を、レドックス制御の観点から行っている。平成15年度で上田順市第一チームリーダーが研究推進部研修課長に転任し、また16年5月から中川秀彦主任研究員が名古屋市立大学薬学部助教授に栄転した。放射線に対するレドックス制御に関する研究のなかで、本年度は生体内活性酸素評価系の開発研究においては、*ex vivo* スピントラップ法の抗酸化化合物の評価と、アシル保護ヒドロキシルアミンプローブのレドックスプローブとしての評価を行った。放射線による自己変異遺伝子および誘導性遺伝子の制御機構の解明では、内在レトロウイルス由来逆転写産物分析のための定量システム構築と、極微量の逆転写中間産物検出のため real-time PCR の更なる改良を行った。また天然抗酸化剤による H₂O₂ 遺伝子活性化作用決定のための研究を行った。放射線起因 NO ラジカルによる生体障害と制御に関する研究では、ラット乳腺の X 線照射による NOS の活性化、ならびに乳腺上皮細胞の NO による細胞接着関連タンパク質リン酸化と細胞接着装置障害の関連性についての研究を実施した。放射線による生体障害とレドックス制御物質に関する研究ではパーオキシナイトライトによるチクロム c ニトロ化の修飾部位の同定、およびフェノール性抗酸化剤の抗酸化能評価とラジカル消去機構の解明を行った。

2. 研究担当者

伊古田暢夫 (グループリーダー)、第一チーム:中川秀彦、中西郁夫、第二チーム:安西和紀 (チームリーダー)、竹下啓蔵、第三チーム:小野田真、第四チーム:鈴木桂子、石原 弘、田中 泉、稲野宏志 (客員研究員)、薬丸晴子 (客員技術員)、池 翠萍 (客員技術員)、盛武 敬 (学振特別研究員)、アピチャート・ノントプラサート (招聘外国人研究者) 西澤千穂 (千葉大学大学院、研究生)、川島知憲 (共立薬大、実習生)、亀岡友子 (共立薬大、実習生)、田中亮子 (神奈川大学、実習生)、川口久美子 (共立薬大、実習生)

3. 目的

放射線防護への貢献を目的として、放射線による生体障害を、活性酸素・フリーラジカルの関与を通して、分子、細胞、組織及び個体レベルで明らかにし、活性酸素・ラジカルに対する消去化合物の探索を行う。以下を目標としている。(1) 放射線による活性酸素・フリーラジカル生成の *in vivo* 評価法を確立し、活性酸素・フリーラジカルの生成と障害との関係を明らかにする。(2) 極微量核酸成分定量技術を利用して、放射線・活性酸素に対する内在レトロウイルスのゲノム不安定化に対する寄与、および誘導性遺伝子である H₂O₂ の制御機構を明らかにする。(3) 放射線起因一酸化窒素が内分泌系器官に与える影響、特に放射線発癌の修飾因子を明らかにし、予防を可能とする。(4) 放射線により生じる活性酸素・フリーラジカルの生体成分への障害機構を明らかにし、それらに対するレドックス制御物質を開発する。

4, 5 研究経過・成果

1) 生体内で生成する活性酸素・活性窒素・フリーラジカルを *in vivo* で評価する方法の開発研究。

本年度は、*ex vivo* スピントラップ法による抗酸化化合物の評価と、アシル保護ヒドロキシルアミンプローブを用いた *in vivo* 測定法について NO 測定法の有用性を評価し放射線照射後の酸化ストレス評価に用いる研究を行った。

スピントラップ剤 PBN と DMSO を用いた *in vivo* スピントラップ-*ex vivo* (胆汁中) ESR 検出による抗酸化剤の *in vivo* 評価法において、フェノール化合物と異なりチオール化合物においては、最終的に生じる PBN 付加体を消去してしまうことから、本方法を *in vivo* 抗酸化剤評価法として用いる場合は対象とする化合物に制限がある点に注意する必要があることを明らかにした。また、アシル保護ヒドロキシルアミンプローブ (N-アセトキシ-3-カルバモイル-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン (ACP)) が *in vivo* のレドックス状態を反映することを調べるため、放射線照射後 (7.5 Gy, 4日後) のマウスに ACP を投与し ESR イメージングを行い、上腹部のレドックス状態が酸化に傾くことを示唆する ESR イメージング像が得られ、*in vitro* 実験で検討を進めている。

2) 放射線およびレドックス状態の変動による自己変異遺伝子および誘導性遺伝子の制御機構の解明。

本年度は、内在レトロウイルス由来の逆転写産物分析のため特殊レポーター遺伝子アッセイによる定量システムを構築すること、および極微量かつ低頻度に存在する逆転写中間産物検出のためこれまで構築してきた real-time PCR の更なる改良を行った。また RAW 264.7 細胞を用い、カテキンやレスベラトロールなどの天然抗酸化剤 H0-1 遺伝子活性化作用を決定する研究を行った。

極微量かつ低頻度に存在する内在レトロウイルス由来の逆転写中間産物の検出を可能とするためには、特殊塩基配列マーカーを随所に配置する特殊デザインを施したレポーター遺伝子が必要である。当該特殊レポーター遺伝子の構築に成功し、これを安定導入したライン化細胞を樹立した。また、特殊生体分子の定量システム構築に向け、real-time PCR による検出感度および定量精度を高めるための技術改良を行った。また RAW 264.7 細胞を用いて天然抗酸化剤の H0-1 遺伝子活性化作用を解析し、クルクミンやレスベラトロール等により H0-1 mRNA が 3-6 倍増加することを明らかにした。特に、プロポリスの有効成分であるカフェイン酸エステル化合物では 30 倍以上の RNA 誘導活性が見られ、独自の活性化機構の存在が示唆された。一方グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)-4 の改変遺伝子を安定導入した RAW264.7 細胞では放射線による細胞増殖抑制が改善されたことから、増殖停止を招く放射線損傷の軽減に GPx4 活性が有効であることを明らかにした。

3) 放射線起因ラジカルによる生体障害(内分泌器官の障害)と制御の相関に関する研究。

本年度は、ラット乳腺の組織培養系を用いて、X線照射による NOS の活性化促進の有無、及び NOS 活性化の局在性を明らかにすること、および NO による乳腺上皮細胞における細胞接着装置関連タンパク質のリン酸化と細胞接着装置の制御(癌化)との関わりを調べる研究を行った。

ラット乳腺組織における X 線照射による NOS 発現の有無と NOS の局在性を明らかにするため、乳腺実質が発達している授乳中の SD 系親ラットを X 線照射 (20 Gy, 0.5 Gy/min) し、20 時間後に乳腺組織および肝臓を摘出し、ホモジネート、あるいは凍結標本を作成してウェスタン解析実験、免疫組織化学的染色実験を行った。その結果、X 線被曝した授乳中の乳腺組織では iNOS タンパク質の明らかな発現亢進が認められた。この傾向は肝臓においてより顕著に現われた。免疫染色実験から、X 線被曝乳腺の上皮

細胞層に僅かではあるが iNOS の陽性染色反応が観察された。これらの結果は、放射線による乳腺腫瘍発生に NO が関与している可能性を示した我々の既報告を直接的に立証するものである。また乳腺上皮細胞における細胞間接着装置関連タンパク質のリン酸化に対する NO の影響研究では、免疫細胞化学的染色実験において、細胞間接着部位のリン酸化亢進を認めているので、接着装置関連タンパク質(オクルジン, ZO-1)のリン酸化の有無を培養マウス乳腺上皮細胞(HC11)を用いて検討した。NO 発生剤(NOC18, 0.4 mM)処理後の HC11 細胞の膜可溶性画分からオクルジン, ZO-1 を特異的抗体による免疫沈殿により回収し、それぞれのリン酸化の状態をウェスタン解析実験により調べた。しかし、オクルジン, ZO-1 のリン酸化は明瞭には判定出来ず、実験条件を再考しながら検討を進めている。

4) 放射線による生体障害とレドックス制御物質に関する研究

本年度は、パーオキシナイトライト(PN)による非アポトーシス様細胞死の分子機構について、シトクロム c ニトロ化修飾反応における修飾部位を同定すること、およびビタミン誘導体及びフェノール含有抗酸化剤の探索と活性評価ならびにラジカル消去機構の解明を行った。

活性酸素種である PN によりニトロ化されたシトクロム c がアポトーシス経路を抑制する効果を調べており、PN の作用パターン(持続的作用または一過性作用)によって、アポトーシスへの影響が異なることを明らかにしてきたが(カスパーゼ-3 の活性化あるいは抑制)、この違いを分子レベルで特定するために、修飾残基の同定を MALDI - TOFMS を用いて検討し、PN を持続的に作用させた場合シトクロム c の Tyr 74 がニトロ化されていることが明らかになり、Tyr 74 のニトロ化がアポトーシス抑制のスイッチとして働く可能性を示した。また風化炭から抽出したフミン酸をオゾン処理して調整した水溶性のフルボ酸(フェノール基含有)のスーパーオキシド、ヒドロキシルラジカル消去能を ESR-スピントラッピング法により評価し、スーパーオキシド消去能が重量比で Trolox よりも高いことを明らかにした。

抗酸化剤による活性酸素・フリーラジカル消去の反応機構をストップフロー法により検討し、ビタミン E モデルによるラジカル消去が、非プロトン性溶媒中では水素原子移動で進行するのに対し、プロトン性溶媒中ならびに弱塩基存在下では電子移動反応を経由して進行することを明らかにした。

2.2.2.2 放射線障害に関する基盤的研究

概況

放射線の生体影響に関し、放射線障害機構の解析、程度の予測、防御機構などについて個体、組織、細胞、分子レベルで総合的に解析して放射線のリスク評価およびリスク低減化に関する知見を得ることが本研究課題の目的である。今年度は本郷悦子研究員が低線量生体影響プロジェクトから移籍した。またイラン・タルビアトモダレス大学から Saghirzadeh Mojtaba が、イラン・原子力機構から Mehdi Jafar Ahmadpoor が、本研究グループにそれぞれ2ヶ月間滞在して共同研究を実施した。

生物学的線量推定に関する研究

1. 研究担当者

神田玲子、古川 章、村上正弘、南久松真子*、張偉**、吉田光明***、穂山美穂***、尚 奕**** (*客員研究員、**博士号取得若手研究員、***兼任、****研究生)

2. 目的

染色体異常による 20cGy 以下の低線量放射線の線量推定法の確立及び高 LET 放射線の生物学的効果比 (RBE) を決定する。

3. 研究経過

染色体標本自動作製装置および顕微鏡オートステージ・分裂細胞自動検出システム汎用型プロトタイプはほぼ完成した。また高自然放射線地域住民および対照群の喫煙者、非喫煙者についてリンパ球中の染色体転座頻度を解析し、この地区の線量レベル (普通の3~5倍) では喫煙が放射線より染色体異常を有意に多く誘発することを明らかにした。さらにヒトリンパ球に0.5~50Gyの γ 線を照射した染色体標本を解析して、2動原体と環状染色体の線量効果曲線を作成した。

4. 研究成果

複数の研究者による種々のサンプルを用いた自動装置 (標本作成装置および分裂細胞検出システム) の試行を行ない、機器の操作上必要なパラメータを収集した。また染色体異常画像のデータベース作成を開始した。北京の輻射防護与核安全研究所と共同で、北京在住 (40年以上) 者の染色体異常を解析した。マウス末梢血リンパ球を用いた染色体異常解析法を開発し、染色体強制凝縮法により可視化した染色体断片と *in vitro* 照射線量との線量効果関係を得た。原子間力顕微鏡を用いて染色体異常を解析する

ことにより、これまで光学顕微鏡では同定できなかった環状染色体上の動原体や近距離に存在する複数の動原体が確認できることを明らかにした。

放射線急性障害の発生機構および修飾要因に関する研究

1. 研究担当者

早田 勇、田中 薫、王 冰、辻さつき、吉田和子*、北川昌伸**、藤田和子**、長谷川真紀*** (*客員研究員、**客員協力研究員、***研究生)

2. 目的

アポトーシス、DNA・染色体損傷などの生物学的指標により、放射線による細胞・組織障害の線質差及び修飾要因の作用機序を解明する。

3. 研究経過

マウス形態形成期において、放射線適応応答現象の存在は認められた。適応応答の誘導には p53 遺伝子は必須である事がわかった。適応応答の誘導における低線量前照射の線量率効果が認められた。発生過程での適応応答に関して、適応応答で生まれたマウスは健康ではない事がわかった。放射線誘発奇形発生における p53 依存性アポトーシスは重要な役割を果たしている事がわかった。放射線の催奇形性において発生段階における放射線線量率効果が認められた。

フレンドウイルス感染による急性放射線障害の亢進効果には p53 遺伝子が、重要な役割を持つが、Atm 遺伝子は、必ずしも必要でないことが生死の結果と併せ、血液動態の解析でも明らかとなった。

4. 研究成果

p53 の発現と発生段階における放射線線量率効果との関連は解析中である。p53 と caspase の阻害剤による放射線誘発アポトーシスへの一時的な抑制作用は有ったが、放射線の催奇形性への抑制作用は見られなかった。p53 上流信号伝達経路の阻害剤は、放射線誘発アポトーシスと催奇形性への抑制作用が認められた。適応応答で生まれたマウスの終生観察は終了し、適応応答と寿命短縮に関する論文は作成中である。得られた組織病理の解析を継続している。

フレンドウイルス感染による急性放射線障害の亢進効果を細胞学的に解析し、フレンドウイルス感染が、遺伝学的なバックグラウンドや感染から照射までの期間に関して限られた範囲内で、造血細胞の放射線感受性を高める事がわかった。SCID マウスを

使った DNA-PK 遺伝子の関与についての実験は、マウス飼育条件の変化やフレンドウイルスの問題で一定した結果が得られなかった。

放射線応答遺伝子とその分子機構に関する研究

1. 研究担当者

根井 充、中島徹夫、菅谷公彦、本郷悦子、森 雅彦、五日市ひろみ、湯川修身*、能勢正子*、大山ハルミ*、沼田幸子*、臺野和広**、(* 客員協力研究員、** 連携大学院生)

2. 目的

放射線障害の発生に関し、その機構を分子・細胞レベルで解明することにより、放射線のリスク評価の科学的基盤を確立する。

3. 研究経過および成果

- (1) 平成 15 年度までに、0.5Gy 以下の放射線により p21 遺伝子上流で核タンパク質の結合が変化することを見出した。また、ウイルスベクターを用いて低線量放射線に反応するレポーター遺伝子アッセイ系を構築することに成功した。平成 16 年度は本レポーターアッセイ系により、p21 遺伝子上流-1398bp から-559bp の領域に p53 と協調して放射線応答に機能する因子が存在することを明らかにした。
- (2) 平成 15 年度までに、低線量照射により放射線感受性株 3 SBH5 細胞において、PKC 生存シグナルとして c PKC (α あるいは β I) が働くことを明らかにし、また分子種により時期特異的に別機能に働くことを示す結果を得た。平成 16 年度は、PKC δ の活性化カスケードが放射線感受性を決定する可能性を放射線感受性株と耐性株との PKC δ の活性化の比較で明らかにした。
- (3) 平成 15 年度までに、培養細胞と分裂酵母を用いて G 1 期での細胞周期停止に関連する RNA ポリメラーゼ II の温度感受性変異を同定・解析した。また、DHFR 遺伝子領域を対象にゲノムの安定性と転写反応の関連を MTX 耐性株の出現頻度を指標に調べた。平成 16 年度は、クロマチン免疫沈降法を用いて DHFR 領域における転写装置の位置を決定した。
- (4) 平成 15 年度までに、DNA 非相同組換え末端連結修復 (NHEJ) 系に関与する因子群の一つで DNA 末端連結段階に関与する *XRCC4* 遺伝子を破壊した細胞を作製し表現型を解析した。平成 16 年度は DNA 非相同末端連結修復 (NHEJ) 系に関与する遺伝子の一つである *Artemis* 遺伝子を破壊した細胞を作製し、細胞レベルでの電離放射線感受性に関して解析を行った。

増殖・分化に対する放射線の影響に関する研究

1. 研究担当者

廣部知久、笠井清美、小池 学、二宮康晴、佐藤晴彦*、大場 基**、朝長啓造**、生田統悟**、潮見友江*** (* 研究生、** 客員協力研究員、*** 客員技術員)

2. 目的

本研究の目的は細胞の増殖・分化に対する放射線の影響の機構を、様々な実験系で明らかにすることである。

3. 研究経過

紫外線によるメラノサイト増殖・分化異常に関与するケラチノサイト由来因子の細胞培養系での解析を行ってきた。 γ -H2AX 抗体を用いて、重粒子線による DNA 障害とその修復を解析し、X 線と比較してきた。また、Ku80 タンパク質について、放射線感受性関連機能領域の放射線感受性以外の機能への関与の有無や放射線誘導性アポトーシスの分子機構や細胞増殖機構、細胞内局在へ及ぼす影響等について検討してきた。

4. 研究成果

紫外線による色素斑の形成に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子が重要な役割を果たして、それがケラチノサイトから供給されることを明らかにした。 γ -H2AX 抗体を用いて、重粒子線による DNA 障害とその修復を解析したところ、 γ -H2AX 抗体のフォーカスは X 線では照射後 30 分で最大となった後減少するが、鉄イオン線では出現ピークが持続し、数時間後にも残存するものが多いことを明らかにした。また、Ku80 蛋白質は Ku70 蛋白質と複合体を形成することにより細胞質で Ku70 蛋白質を安定化させ、放射線感受性に関与することを明らかにした。また、Ku80 蛋白質はカスパーゼ 3 による放射線誘導性アポトーシスに関与する可能性も示された。

2.2.2.3 放射線応答遺伝子発現ネットワーク解析研究

研究担当者

荒木良子、斎藤俊行、安倍真澄

目的

高精度遺伝子発現プロファイル解析 (HiCEP) 技術の基本技術開発に続き、ハイスループット化を主な目的に研究を行った。更に、当技術で得られる遺伝子発現に関する情報取得も目標とした。

具体的には以下の3点である。

- 1) HiCEP ピークデータベースの構築
- 2) HiCEP 技術のハイスループット化
- 3) ノックアウトマウス作成ラインの構築

研究経過及び結果

HiCEP ピークデータベースの構築

従来技術では、全シグナルの50%以上が擬陽性であり、更には、この擬陽性ピークが正しいピークと重なるために、残りの半分の本来正しいピークも擬陽性を含むピークとなっていた。このため、ピーク面積を指標にした遺伝子発現解析が曖昧となり、続くピーククローニングにおいても多大な支障をきたしていた。我々は反応を最適化することにより、これまでにない遺伝子発現解析に適した条件を見いだした。今回、マウス胚性幹 (ES) 細胞を例に発現している全転写物の同定、単離を行い、その正確性を精査した。その結果、擬陽性ピークが全体の5%以下であること、またこれらの擬陽性ピークは特別な1種類のプライマーによってのみ生じていることを見いだした。また我々が見いだした厳しい反応条件においても、真性ピークのロスはない、即ち検出されるべき転写物は、しっかり検出されていることも示せた。以上のことから、HiCEPの反応系が、膨大な種類の核酸を解析対象とするゲノムワイドなアプローチにとって理想的であることが示された。

HiCEP 技術のハイスループット化

HiCEP 解析は RNA 調製、cDNA 合成、HiCEP 基質調製、PCR、分離そして大量情報処理のステップからなる。この全課程の改良を通して処理能力の飛躍的向上に成功した。

具体的には

- ・ RNA 調製 → 全自動 RNA 抽出装置で1度に6サンプルの処理が可能になった。このシステムに

よって、48 サンプル / 日が処理される。また本抽出法にて抽出した RNA は HiCEP 解析に十分な質を有していることも示された。ハイスループット化 HiCEP では 0.4 マイクログラム / マイクロリットル以上の RNA 濃度が必要であるが、この抽出装置で通常得られるトータル RNA は 0.1 マイクログラム / マイクロリットルであった。洗浄及び抽出用バッファの改良により、0.2 マイクログラム / マイクロリットルにまでその濃度を上げることに成功した。

- ・ cDNA 合成及び HiCEP 基質調製 → 機械化可能な反応系を開発した。このことにより 96 ウェルプレート処理が可能な全自動器機の試作機が完成した。耐久性テストの結果、現在ではヒトが行う反応と同じ質が達成されている。8, 12, 16, 48, 96 サンプルの同時処理をとそれぞれ複数回行った結果、48 サンプルまでは素晴らしい再現性を示した。一方で一度に 96 サンプルの反応を行った場合には若干、再現性に問題が生じることもあった。
- ・ 分離 → PCR 後のキャピラリー電気泳動によるサンプルの分離解析を 16 本キャピラリーの電気泳動装置を用いる事により、飛躍的に向上させることに成功した。しかし今後の更なるハイスループット化 (ヒト分子疫学等に用いるためにも現在の 100 - 1000 倍の能力が要求される) の為には、96, 384 キャピラリー電気泳動の使用が求められるが、現在のシーケンシング仕様の装置には HiCEP に使用できるものは存在しない。そこで現在、米国のメーカーと共同研究でこの問題を解決できる大量処理型キャピラリー電気泳動システムの開発を行っている。現在その性能評価を行っており、若干の問題を有してはいるが、可能性が示されるに至っている。
- ・ ノックアウトマウス作成ラインの構築
昨年までの RecQL4 及び RecQL1 遺伝子に関するノックアウトマウスにつづき、3種類の遺伝子について、ノックアウト ES 細胞を作成し、多くのキメラ個体を得た。

2.2.2.4 放射線影響研究のための実験動物の開発に関する研究

概況

平成16年度は中期計画の第4年度で、3報の論文発表を行うなど順調に成果が得られた。

メダカのランダムミュータジェネシスに関しては、放射線照射スクリーニングにより、1系統の放射線感受性ミュータント候補が得られた。この子孫について調べたところ、次世代においてもその形質が再現されることが分かった。遺伝様式について調べたところ、劣性致死の遺伝様式であることが示唆された。

顕微受精法にて作製したトランスジェニックマウスについてコンジェニック化、凍結保存を終了した。また、体外受精培地の開発については精子の受精能獲得を蛍光染色にて確認し、受精能獲得と受精率が高い相関を持つこと示した。

呼吸器病原細菌感染後の病変部のリンパ系細胞動態を明らかにするため、リンパ球サブセットの免疫染色法の条件設定を行い、至適固定法と2次抗体濃度を決定した。

先端遺伝子発現研究センター等との共同研究により、新規に同定された放射線感受性遺伝子群等3種類の遺伝子に由来する生殖系列キメラマウスを作出した。

実験動物の生理データ収集に関し、当所で生産しているマウス1系統の解剖学的データを公表した。

なお、石川は日本医科大学にて神経解剖学の非常勤講師を、また松下は東邦大学理学部で実験動物学の非常勤講師を務めた。

また、平成16年4月より丸山耕一を博士号取得若手研究員として採用した。

研究課題名

放射線影響研究のための実験動物の開発に関する研究

研究担当者

放射線安全研究センター 実験動物開発研究グループ 松下 悟、石川裕二、鬼頭靖司、青木一子（客員協力研究員）

研究基盤部 実験動物開発・管理室 岡本正則、河野明広、池田 学

目的

新規の放射線関連遺伝子改変動物や放射線高感受

性動物を作成し、遺伝学的及び微生物学的に統御された実験動物系統を樹立する。以下を達成目標とする。

- ・顕微受精を用いた遺伝子改変動物作成方法と精子凍結保存法を確立し、未受精卵培養法を用いた新規発生工学技術を確立する。
- ・メダカのミュータジェネシス（突然変異誘発）技術を確立し、放射線感受性メダカを少なくとも1系統樹立する。
- ・実験動物感染症の診断技術について分子生物学的方法を用いて高度化するとともに、新規開発・既存動物の生理・病態に関するデータを収集・公表する。

研究経過

- ・メダカのランダムミュータジェネシスに関し、放射線照射スクリーニングを継続すると共に、これまでに得られた放射線感受性ミュータント候補の子孫について再現性や遺伝様式について調査を行う
- ・顕微受精法にて平成14年度に作製したトランスジェニックマウスのコンジェニック化と凍結保存を行う。
- ・マウス初期胚培地を体外受精培地に改良し、近交系マウス精子の受精能獲得を蛍光染色により可視化し、受精能獲得に関与することが示された因子の影響を調べる。
- ・呼吸器病原細菌（カーバチルス）に対して感受性の異なるマウス系統を用い、病変部におけるリンパ系細胞の動態を免疫組織学的に比較するとともに、リンパ球サブポピュレーションを経時的に比較検索する。
- ・放射線感受性関連遺伝子群等の新規遺伝子改変マウスの作出に関し、遺伝子発現ネットワーク研究グループ及び先端遺伝子発現研究センターとの共同研究を行い、種々の新規遺伝子に由来する生殖系列キメラマウス3ライン及び遺伝子改変マウスを作出する。
- ・遺伝子改変マウスの作出に係わる、胚培養-凝集胚-キメラ作出等一連の実験系に、胚凍結保存などの生殖工学技術を組み込み、更に簡便で効率の良いキメラ作出実験を行う。
- ・近交系マウス4系統の体格・解剖学的データを収集し、集計用データベースソフトでとりまとめる。

研究成果

1. メダカのミュータジェネシスに関し、クロラムブシルによる突然変異誘発後の第3世代で放射線照射スクリーニングを14ファミリー、98ペアについて行った。その結果、2GyのX線照射（正常のメダカ胚では影響の出ない線量）で、約25%の胚が死亡するような系統が一つ得られた。放射線感受性ミュータントの候補と考えられたので、その子孫について調べたところ、次世代においてもその形質が再現された。遺伝様式について調べたところ、劣性致死の遺伝様式であることが示唆された
2. 顕微受精法を用いて♀BDF1(C57BL/6×DBA2)×♂C57BL/6系統にて作られたトランスジェニックマウスをC57BL/6との8世代のバッククロスにてコンジェニック化を終了した。また、凍結保存も行い、540卵子を凍結した。一部(38個)を融解—移植した結果、17匹産仔(45%)が得られ、そのうちの6匹(35%)の+/-産仔が得られた。
3. BALB/cを用いたマウス近交系における体外受精に必要な因子の解明では精子の受精能獲得について蛍光染色法にて解析した。生存精子のみを得るためにパーコール分画を行い生殖した結果、受精能獲得精子率は、乳酸添加と高濃度のカルシウムにより阻害された。また、浸透圧の影響についても調べたが、浸透圧よりNaCl濃度の影響を受けやすいことも示された。
4. 国内の他動物実験施設において、従来の微生物学的性状とは異なる *Pasteurella pneumotropica* が分離されており、放医研でも分離された。従来の検査法である Api20 同定キットや PPF-1/PPR-2、PPN-1/PPN-2、Heylam 1P/Heylam 2M などの既知のプライマーを用いた PCR 法では種の特定にはいたらず、ATCC(American type culture collection)より標準株3種(ATCC35149、ATCC12555、ATCC13669)を購入し、放医研分離株との微生物学的性状、ならびに遺伝子学的性状を比較し、特定にいたる同定法の条件設定を行った
5. カーバチルス感染における特徴病変である気管周囲のリンパ濾包の過形成は、カーバチルスに対する感受性が異なるマウスにおいて病変の強弱が認められる。それらリンパ濾包のリンパ球サブpopulationを明らかにすることを目的に、Anti mouse CD4、Anti mouse CD8 抗体を用いた免疫

染色の1つであるABC(avidin-biotin complex)法の条件設定を実施した。その結果マウスリンパ組織は従来のアセトン固定法よりもアルコール固定法が感度が良く、また2次抗体の希釈率が1000~2000倍で非特異反応が無く、感度が良いことが解った。

6. 先端遺伝子発現研究センター及び遺伝子発現ネットワーク研究グループとの共同研究を実施し、発現プロファイル研究により同定された遺伝子群等を改変した新規遺伝子改変マウスの作出実験を実施した。これまでに確立した簡便な凝集技術によるES細胞とドナー胚のキメラマウス作出実験系を用い、3種類の遺伝子(D、S、T)に由来する生殖系列キメラマウスを作出した。その結果、遺伝子改変を行わない対照区の凝集胚からの産子作出成績は、36.4%(産子260匹/移植胚総数717個)で、この内、毛色キメラ個体は36.9%(96匹/260匹)となった。実験区の各遺伝子については、産子の内でキメラ個体作出成績は、それぞれD:37.6%(32/85)、S:23.8%(50/210)、T:16.4%(12/32)と高率であった。以上の実験より、今年度新たに同定された3遺伝子に由来する毛色キメラ個体が多数匹作出することができた。また、今年度下期より、本実験で得た毛色キメラ個体と野生型個体(B6マウス)とのテスト交配実験を行い、F1産子作出実験を開始した。さらに、遺伝子改変マウス作出の際、凝集胚に供する宿主胚に凍結—融解胚の利用が可能か否かの検討を行った。その結果、非凍結胚区と凍結胚区に由来したキメラ個体作出率はそれぞれ40.7%と38.1%であり、両区に差は無く高率にキメラ個体が得られることが分かった。
7. 実験動物の生理的データの収集に関し、実験動物開発・管理室と共同で生産マウス4系統の基礎的解剖データについて収集・データベースによるとりまとめを行い、マウス1系統のデータを公表した。

2. 2. 2. 5 プルトニウム化合物の内部被ばくによる発がん効果に関する研究

概況

低レベル酸化プルトニウム吸入曝露ラットに誘発された肺腫瘍について、線量効果関係を確立し、X線誘発肺腫瘍と比較した線量反応、組織形態、がん関連遺伝子変異等に関するデータをまとめた。クエン酸プルトニウム注射投与マウスに誘発された骨肉腫およびリンパ腫について、MNU投与あるいは γ 線照射により誘発された腫瘍と比較した線量反応をもとめ、組織形態、がん関連遺伝子変異等に関するデータをまとめた。上記発がん効果の特異性に関する全実験データの集約および病理標本の保管等を含む記録資料を作成した。アルファ線特異的細胞応答に関して、プルトニウム投与動物に誘発された腫瘍から培養細胞株を分離し、ラット呼吸道上皮細胞由来の細胞株との性質の違いを調べた。

研究課題名

プルトニウム化合物の内部被ばくによる発がん効果に関する研究

1. 研究担当者

高橋千太郎、山田 裕（内部被ばく影響研究グループ）、小木曾洋一（客員協力研究員）、中村慎吾、田中 聡（研究生）

2. 目的

本研究の中期計画では、1) 低レベル酸化プルトニウムのラットへの吸入被ばくによる肺がんリスクを実証し、線量効果関係を明らかにすること、2) 可溶性クエン酸プルトニウムのマウスへの注射内部被ばくによる発がんとその特異性を明らかにすることを達成目標としている。本年度は、その目標達成のため、1) 生涯飼育実験群による発がんおよび非がん病変の解析を継続・完遂すること、2) これまでに樹立あるいは供与されたラットの気道細胞株について、増殖・癌化の各段階ごとにがん関連遺伝子の変異・発現を比較解析すること、3) 発がん効果の特異性に関する全実験データの集約と病理標本保管等の記録資料作成を継続・完遂し、その成果を公表することを目的として行った。

3. 研究経過

プルトニウム内部被ばく発がんのリスクとその特異性の解明のため、以下のような動物実験群の生涯

飼育と、それぞれの死亡個体の病理学的・細胞分子生物学的解析研究を行ってきた。

ラットに誘発される肺腫瘍について、低レベル酸化プルトニウム吸入曝露ラット群のデータから、原発肺腫瘍発生率の線量効果に関して、肺線量 0.16Gy 近辺での悪性癌発生率は対照群のそれと有意差はなく、閾値様線量域のあるLQ型線量反応を示すことが明らかにされた。肺腫瘍の組織型では腺腫および腺癌が全体の約76%であり、免疫組織学的検査により、その起源はII型肺胞上皮細胞あるいはClara細胞であることが判明した。肺腫瘍組織から抽出したDNAのPCR-SSCP解析およびdirect sequenceによるがん抑制遺伝子p53の突然変異率は約13%であり、すべて点突然変異(G to AあるいはC to T)であることが明らかにされた。一方、X線誘発肺腫瘍、あるいはネプツニウムやラドン等アルファ核種吸入による肺腫瘍(DRR/CEAとの共同研究)の抽出DNAとの比較解析では、X線および他のアルファ放射線源による突然変異率はきわめて低く、発生機構の違いが示唆される結果を得た。

マウスに誘発される骨・リンパ造血系腫瘍について、クエン酸プルトニウム注射投与マウス(3系統)にのみ特異的に誘発される骨肉腫の発生時期は全て早期(投与後200-600日)に出現し、その発生率はいずれの系統も骨線量2-3Gy(投与量500-1000Bq)で50-63%をピーク値とする線量効果反応を示すことが明らかにされた。これら骨肉腫の原発部位はいずれの系統でも大部分骨梁骨・類洞が発達し骨髄成分に富む骨格に頻発することが明らかにされた。これら骨肉腫症例から選んだ新鮮凍結試料の抽出DNAのPCR-SSCPにより、p53, K, H, N-ras等がん関連遺伝子突然変異を解析したところ、1例のp53異常を除き、全て正常(野生型)であり、少なくともこれらがん関連遺伝子の変異と骨肉腫発生との相関関係は薄いことが示唆される結果を得た。また、頻度は低いものの、プルトニウム5000Bq以上の高レベル投与群で、リンパ腫が投与後180-300日の早期に発生し、免疫組織学的検索によりThy1-, CD3-, CD5-, CD19-, CD79b- かつB220+の表現型を有する非T細胞性・B前駆細胞リンパ腫であることが明らかとなった。これに対しアルキル化剤MNU注射投与マウスに急性発生したリンパ腫では、いずれの系統においてもThy1+, CD3+, B220-のT芽細胞性リンパ腫であり、Pu投与群に誘発されるリンパ腫との違いが明

らかにされた。

アルファ線特異的細胞応答について、ラット気道上皮細胞にアルファ線 (^{241}Am) あるいはX線を照射して、それぞれ生存率あるいは小核形成率等の生物学的指標により線質比較を行い、線量評価に必要なRBEの算出を行ったところ、小核形成率で約4.3という値が得られた。一方、標的細胞レベルでの応答遺伝子発現とがん関連遺伝子変異等を検討するための材料として、プルトニウム投与動物に発生した腫瘍組織からの培養細胞の作出を試みたところ、酸化プルトニウム吸入曝露ラットの肺腫瘍（腺癌）およびクエン酸プルトニウム注射マウスの骨肉腫各一例から継代可能な培養細胞株を確立した。肺腫瘍から樹立された細胞株 (PuD2) をヌードマウス皮下に移植すると、定着して腫瘍を形成し（癌原性）、再度培養後移植しても同様であった。この腫瘍細胞株の癌原性と *p53* がん抑制遺伝子変異の有無を、ラット気道上皮細胞由来のウイルス不死化細胞株 (SV40T2)、 γ 線誘発形質転換細胞株 (RTiv3)、あるいはベンツピレン誘発 *p53* 突然変異細胞株 (BP, BP(P)Tu, BP130 および BP270) 等種々の増殖・発癌過程にある細胞との比較において検討したところ、*p53* 変異と癌原性とは必ずしも連関しないことが明らかとなった。また、骨肉腫から樹立された細胞株 (mOS) をヌードマウス皮下に移植すると腫瘍形成を認め、組織学的にも類骨・骨梁骨を形成することがわかり、発がん機構を調べるために利用しうる細胞株を確立することができた。

4. 研究成果

1) 生涯飼育実験群による発癌および非がん病変の解析

ラットを用いたX線照射群と酸化プルトニウム吸入曝露群に発生した肺腫瘍（癌腫）発生率の線量効果曲線を比較した結果、酸化プルトニウム吸入による腫瘍発生の生物学的効果比 (RBE) は約10～11であり、癌腫病変の発生数においても酸化プルトニウム吸入では約2倍高く、その発生率・発生数等における線質差が明らかにされた。これら肺腫瘍の抽出DNAを用いた腫瘍抑制遺伝子 *p16* のメチル化について、プルトニウム誘発肺腫瘍 (16症例) において解析したところ、16例中5例 (31%) でメチル化が生じていた。組織型で分けると腺癌では6例中4例 (67%)、扁平上皮癌では3例中1例 (33%) においてメチル化を示したが、腺扁平上皮癌では7例すべてで非メチル化を示し、組織型特異的な傾向がみられた。このことより、プルトニウム誘発肺腫瘍において、主に腺癌の発生においては *p16* のメチル化が関

与していることが明らかにされた。

マウスの γ 線照射群は、平成16年末時点でほぼ全数が死亡、腫瘍等死因の病理組織および免疫組織学的検索を行っているが、現在のところ、系統によって若干の差はあるがリンパ腫 (T細胞性・B細胞性等多様) と骨髄性白血病が多発しており、その他の固形腫瘍として卵巣腫瘍、肺腫瘍、肝腫瘍に加えて、皮膚・乳腺腫瘍やハーダー腺腫瘍等、 γ 線照射に特有でプルトニウム注射群にはみられなかった腫瘍が誘発されることが明らかになった。

2) 増殖・癌化の各段階にあるラット気道上皮細胞株における、がん関連遺伝子の変異・発現の比較解析

肺腫瘍の誘発過程における *p16* の関与を調べることを目的として、酸化プルトニウム吸入ラット肺腫瘍から樹立されたPuD2と、種々の増殖・発癌過程にある、ラット気道上皮由来のSV40T2, RTiv3, BP, BP(P)Tu, BP130 および BP270 の癌原性と *p16* メチル化状態を比較検討した。その結果、ヌードマウスへの移植において最も強い癌原性を示したのはPuD2であり、次いでBP(P)Tu, BP, BP130, BP270であったが、SV40T2 および RTiv3 は癌原性を示さないことがわかった。また、BPは *p16* のメチル化と非メチル化の混合状態を示して *p16* mRNA を発現していたが、BP(P)Tu, BP130 および BP270 はいずれもメチル化されており *p16* を全く発現していなかった。癌原性を示さないSV40T2では、*p16* は非メチル化状態であり発現もしていたが、RTiv3は *p16* がメチル化しており、その発現も抑制されていた。一方、PuD2では、*p16* を欠失 (homozygous deletion) していた。以上より、ラット肺腫瘍形成過程において、*p16* メチル化と発現抑制は比較的初期の段階で生じていること、また *p16* そのものの欠失も腫瘍誘発に関与していることを明らかにした。

3) 発がん効果の特異性に関する全実験データの集約と、病理標本保管等の記録資料作成の継続・完遂、およびその成果の公表

プルトニウムと他の発がん要因により誘発された腫瘍の比較解析についてこれまでに得られた成果、全実験群の個体別病理診断結果一覧、細胞・DNA 試料を含む腫瘍の病理組織標本 (パラフィンブロック・薄切標本スライド・デジタル画像等) 一覧をまとめ (Pathological Data Base of Animal Studies on Internal Exposure to Plutonium Compounds)、所内ホームページに公開した。

2.2.3 重粒子線治療に関する基盤研究

2.2.3.1 重粒子線がん治療装置の小型化に関する研究開発

概況

臨床試験において良好な成果を挙げつつある重粒子線治療の有効性を踏まえ、重粒子線治療の普及に向けて治療装置の小型化に必要な設計の最適化と要素技術の開発研究を実施している。

研究課題名

シンクロトロンが遅いビーム取り出しの研究。

1. 研究担当者

山田 聡、本間壽廣、坂本幸雄、北條 悟、高田栄一、河野耕二、佐藤眞二、村松正幸、吉本光男、村上 健、杉浦彰則、佐藤幸夫、北川敦志、岩田佳之、熊田雅之、金澤光隆、野田耕司、取越正己、上杉智教（博士研究員）、古川卓司（博士研究員）、藤沢高志（客員研究員）、田辺徹美（客員研究員）、佐藤健次（客員研究員）、曾我文宣（客員研究員）、小川博嗣（客員技術員）、丹 大輔（客員技術員）、鳴瀬卓也（客員技術員）、上杉健弘（客員技術員）、岡田祐樹（客員技術員）

2. 目的

HIMAC で実施されている炭素線がん治療臨床試行では、良好な成績を収め、炭素線がん治療の有効性が確認され、高度先進医療として認可された。このような背景のもと、炭素線がん治療の普及に向けた治療装置の小型化に必要な設計の最適化と要素技術の開発研究を行っている。粒子線がん治療では、高精度で均一な照射野を形成するためには、ビームの時間的揺らぎを抑えることが重要である。そのためビーム取り出し法の研究を行った。

3. 研究経過

RF 電場を印加する事により水平方向にビームを加熱しセパトリックスからビームを取り出す方法である。その最大の特徴は、RF を ON/OFF する事により容易にビームを ON/OFF できることである。一方、最大の欠点はスピル・リップルが非常に大きくなる事で、ほぼ 100% のリップルを生じる。そこで、リップルが大きくなる要因を探るための研究を行った結果、以下のような事が判った。HIMAC での RF-KO 法では、3 次共鳴でのチューンの振幅依存性に対応するために、水平方向 RF に周波数変調 (FM) を施している。この取り出し過程は、セパトリックス内

部のビームをセパトリックス境界まで拡散する過程と境界から不安定領域に取り出す過程の二つから成り、RF-KO 電場の周波数が取り出し領域 (Extraction Region; ER) のチューンに対応した時にビームが取り出される。しかしながら、周波数が拡散領域 (Diffusion Region; DR) のチューンに対応している時にでも、クロマティシティーとシンクロトロン振動によるチューンの振動によってもビームを取り出すことができる。これは、シンクロトロン振動によって水平方向のチューンが共鳴チューンに近づきセパトリックスが小さくなるためである。この一連のビーム取り出しが FM の繰り返し周期と同調して起きる事になる。これが、RF-KO 法でのスピル・リップルの原因である。

このように、FM 一周期でのスピル構造生成のメカニズムがわかると、RF-KO 電場の中心周波数、帯域、クロマティシティーを制御する事により FM 一周期のスピルを正弦波的な構造にすることができる。この時、FM の繰り返しの位相を 180 度ずらしたもう一組の RF-KO 信号を導入し、元の RF-KO に加えてやると、原理的には、スピル構造はリップルがなくなり直流ビームになる。我々は、この方法をダブル RF-KO 法と呼び、リップル強度を標準偏差で 70% から 25% まで改善する事ができた。この時のリップルの周波数成分は、(1) シンクロトロン周波数、(2) 二つの FM を加えたことによる FM 繰り返し周波数の 2 倍成分と (3) それで生じる振幅変調成分の三つである。さらにリップルを低減するためには、上記リップル要因を取り除く必要がある。特に要因 (2)、(3) に関しては ER で FM を印加していることが問題となる。言い換えると、周波数帯域に応じたビートによりリップルが生じることを意味している。そこで、ER のチューンに対応した単一周波数の RF-KO 電場を印加することでビートを取り除ける可能性がある。これを試した結果、リップル強度を 15% まで低減できた。この時、印加する単一周波数 RF の周波数は、ビートを避けるために、拡散領域の周波数と離しておく必要があり、また、振幅に関しても取り出しスピードを除去すべきリップル周波数に応じて制御する必要がある。

残るリップル要因は、シンクロトロン振動に起因した周波数成分である。シンクロトロン振動を介したチューン振動によるビームが常に同じ時間構造で取り出される場合には、理論的にシンクロトロン振

動数はリップル周波数に現れない。従って、シンクロトロン振動が双極運動している事がリップルの要因だと考えられる。そこで、ビーム取り出しの直前に、一旦、加速用 RF 電圧を切りデバンチさせた後に、再RF捕獲することにより、この双極運動を除去する方法を試みた。その結果、このリップル成分を除去することに成功した。

さらに、スピルのマクロな時間構造を改善し、時間的にフラットなビームを取り出す方法を考案した。本方法は、セパラトリックス内部の粒子分布をRayleigh分布を仮定しRF-KOによって拡散していくというモデルに基づき、RF-KO 電場に振幅変調を施すものである。このモデルにより、RF-KO のキック角 q は以下のように求められる。

$$\theta(n) = \left[\frac{d}{dn} \left(\frac{\sigma^2(n)}{k} \right) \right]^{1/2} \quad (1)$$

$$\sigma^2(n) = -r_0^2 \cdot \ln \left[\frac{n}{f_{rev} \cdot \tau_{ext}} \cdot \left\{ 1 - \exp \left(-\frac{r_0^2}{\sigma_0^2} \right) \right\} + \exp \left(-\frac{r_0^2}{\sigma_0^2} \right) \right]^{-1}$$

ここで、 n はターン数、 k は実験的に求めた定数である。

この方法により RF-KO 電場を振幅変調し、取り出しを行った。その結果、取り出し終了時に取り出しビーム強度が強くなりすぎたが、時間的にはほぼ均一な取り出しビームが得られた。さらに、フィードバックを適用することで、図1に示すように、均一な取り出しビームを得ることに成功した。

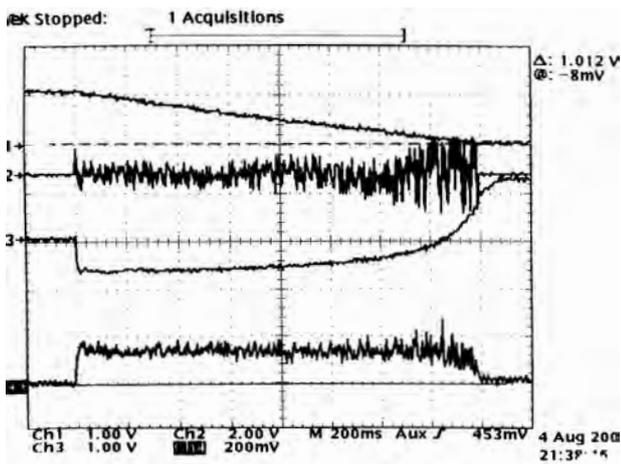


図 1. RF-KO 電場に振幅変調を加え、さらにフィードバックを施すことで得られた取り出しビームの時間構造。図中のトレースの下から、取り出しビーム、フィードバック信号、RF-KO 電場、周回ビーム (200ms/div)。

さらに、この方法を応用して、フラットトップ内でのダイナミックなビーム強度変調を行った。その代表例を図2に示す。この場合、予め与えたビーム強度に対応した AM パターンを作成して印加する方法に加えフィードバックを行っている。図から、3種類の AM パターンでビーム強度変調が行われている様子が判る。現在、任意の強度信号から AM パターンを計算し、それを印加する方法を試みている。

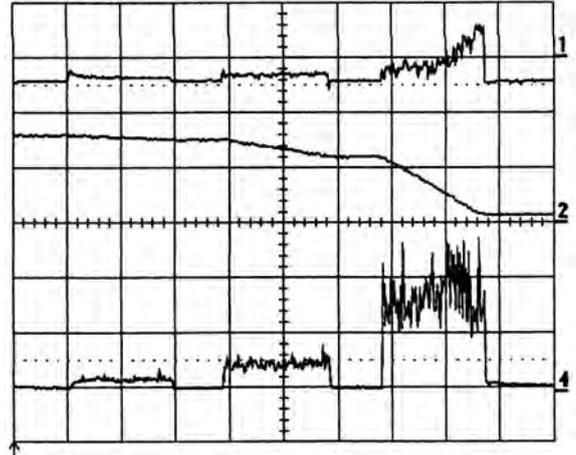


図 2. フラットトップ内の強度制御。トレースの上から AM パターン、周回ビーム強度、取り出しビーム強度。

4. 研究成果

RF-KO 法によるリップル低減と全体時間構造の改善に成功した。さらに、全体時間構造制御の手法を応用することで、フラットトップ内でのダイナミックなビーム強度変調実験を行っている。現在、任意のビーム強度要求信号から最適な AM パターンをワンチップ CPU で計算し、その計算に基づいた信号により RF-KO 電場を制御して、ビーム強度変調を試みている。

2.2.3.2 照射方法の高精度化に関する研究開発

概況

重粒子線の体内での線量分布の良さと生物効果の高さにより現在の重粒子線治療では非常に期待される結果を残している。現治療での照射の空間的及び線量精度は全体的には $\pm 5\text{ mm}$ 、 $\pm 5\%$ 程度と考えられる。重粒子線治療の治療部位を広げ、成果をさらに高めていくためには照射精度を高めていくことが最も重要であると考えられる。以上の正確な治療のために、正確な治療計画、正確な患者位置決め、正確な照射、正確な照射部位の把握などの技術開発を進めていく。

以上の中期目標のもとで、いくつかの研究課題に分けて全体的に重粒子線治療の治療精度が向上するように研究を集約している。

研究課題

積層原体照射法の臨床応用

目的

放医研の重粒子線治療では、多門での隣り合う角度の照射では、ターゲット外で100%の線量が重なってしまう部分が生じる。この線量を減らすために、拡大した炭素ビームを用いて3次元的に線量を集中させることのできる積層原体照射法を開発してきた。ここでは照射中にさまざまな機器が運動し、連動することで照射野が作られることから、治療照射を安全に行うためのシステムの開発が必要となる。

研究経過

積層照射を臨床応用するために、照射中の機器状態の監視をするとともに、機器運動記録を保存できるようにした。これらの整備により臨床応用の直前まで到達した。

研究課題

高精度な患者毎線量推定法の開発研究

目的

モニタ・プリセット値の決定は患者照射条件での標準電離箱による測定を基本にしている。測定結果のQAや測定を省略した治療実現のために2%以内での誤差での患者毎の物理線量推定法を確立することが目的である。

研究経過

線量推定システムの基礎データを収集については、終了し、患者の線量推定に試験的に適用できる体制を整えた。これらの基礎データ収集から線量の照射野依存性について計算方法を検討する必要が生じ、線量の照射野依存性について、炭素線またはFragment粒子の大角度散乱の効果が寄与していることを確認した。今年度は大角度散乱、特にFragment粒子の散乱の影響を正確に評価するための基礎実験を行ってきた。

研究課題

患者位置決め誤差の定量的解析

目的

現在の治療では、患者体内での動きは、ほとんど無視して治療が行われてきている。粒子線治療では、治療マージンが極力抑えられていることから、患者体内での動きは治療精度に重要な因子になっている。これらの実体を把握することが目的となる。

研究経過

CT動画の解析ソフトの開発をおこない、特に粒子線飛程の観点から呼吸同期照射の誤差推定に関してまとめる。

CT画像による高精度患者自動位置照合の基礎的研究として、Simulated Annealing法を用い最適解を求めるソフトウェアを開発（内作）した。特に計算時間の短縮によって短時間で複数条件での処理が可能となり、最適解の妥当性を即座に評価できるようになった。

探触子固定アームを利用した超音波画像による臓器動態追跡装置のファントムでの精度評価、及び被験者での長時間の臓器動態測定に基づく呼吸波形との相関解析をおこなう。

独自の圧力センサー付アームによって探触子位置を固定して取得した超音波画像（ビデオ動画）を、呼吸センサー波形・圧力波形と同期してリアルタイムでデータ収集するシステムを実現するとともに、これらのデータをオフラインで解析するための表示ソフトウェアを開発（内作）した。

ノンコプラナー照射の臨床適用のためのコミッションングを行った。治療計画装置に関しては、ノンコプラナー照射の治療計画の操作方法を確立し、

その計算誤差を検証した。また、ノンコプラナー照射でのマージンの付け方の指針を定めた。位置決め・照射システムに関しては動作検証、精度検証を行い、治療手順を確立した。

3次元的な画像ビュー・ソフトウェア（3D-MIST）を開発（内作）した。任意断面をTri-linear補間で再構成するとともに、断面の並進・回転の動的な表示を自動生成できる。

研究課題

2次ビームの重粒子線治療への応用に関する研究

目的

不安定核を用いた治療の開発を行う。

研究経過

2次ビーム（11C）を用いてPMMAファントムにスポットスキニング治療照射の後、オフラインPETによる飛程分布の測定を行い、計算による分布との比較検証を行った。オフラインPETでの絶対位置測定を行うために位置のキャリブレーションを工夫することにより誤差1mm程度での位置確認が出来ることを示した。

研究課題

重イオンCT装置の開発

目的

粒子線治療で最も誤差の大きい過程は、CT値から、水等価厚へ変換する過程である。重イオンCT装置は、変換過程を詳しく検討するために開発しているCT装置である。

研究経過

現在のCAMACシステムで最大の高速データ収集が出来るようにシステムのチューニングを行い、また自動的に回転データを収集するシステムを構築して大幅にデータ収集時間を短縮した。

これらの研究を成果に生体動物のCT画像取得を目指している。

2.2.3.3 重粒子線および標準線量測定法の確立に関する研究開発

概要

効率的な重粒子線治療を行っていくためには、重粒子線の生物学的効果を予想し、重粒子線治療に最適な重粒子線の種類、また、最適な治療法（1回線量・全治療期間など）を発見していく必要がある。従って、治療エネルギー領域における重粒子線の物理量をおさえ、生物学的効果の評価・予測を可能とすることが必要である。このための重粒子線の詳細な物理量を測定していくことを目標とする。また、同時に線量の絶対測定を可能にするために、光子・電子・中性子・陽子・重粒子線を含めた総合的な医療用標準線量と線量のトレーサビリティを確立することを目標とする。

研究課題

患者体内における線質の評価と生物効果評価手法の検討

目的

放医研の重粒子線治療臨床試行のなかで、治療線量の決定や、分割回数の決定などが行われてきた。これらの臨床試行結果を一般化して重粒子線治療の結論を出していく必要がある。重粒子線の線質の評価を系統的におこなうことが目的となる。

研究経過

1) 線質分布データベースの充実

測定した線質分布を計算と比較し、炭素線についての深部線量分布、深部LET分布、粒子種分布などのデータベースのとりまとめを完了した。

2) 空間線量/線質分布の測定

治療用ビームについて、 $\Delta E-E$ 及びLETカウンタでビーム軸を中心にした角度分布を測定する。この結果から、大角度散乱の線量寄与を推定すると同時に、LETを考慮にした臨床線量の形で表した大角度散乱の線量寄与を推定する。

治療に用いられている ^{12}C -290MeV/n、400MeV/nビームについて、人体を模擬した水標的を通過した後のビームのエネルギー・粒子種組成の空間分布を、 $\Delta E-E$ 及びLETカウンタによって測定した。その結果から、空間分布を精度よく再現可能な理論モデルを構築した。本モデルの適用可能性を調べるた

め、 ^{12}C のほかNeビームでの計測も行った。また、次期治療ビーム種の候補として考えられるN, Oビームについて線質分布を測定した。

3) 臨床線量測定器の開発

臨床線量測定器を開発し、精度や定義に関する解析を行う。また、ドイツGSIとの方式の違いを具体的に検討する。放医研とドイツ重イオン研究所の生物効果評価手法の差異を明確にするため、種々の条件下で相互比較を行う。

細胞核をさらに分割した領域でのエネルギー吸収を測定した量から細胞の生残率を計算するHawkinsのモデルを使用し、臨床線量導出の試みを行った。陽子から鉄までのZの異なる粒子に対する生残率の予測を $1\ \mu\text{m}$ の大きさの領域でのエネルギー吸収で大まかに予測することが出来た。

GSIと放医研で共通に治療が行われている脊索腫を例にとり、臨床線量分布と物理線量分布をSOBPの幅及びSOBP内の臨床線量レベルの関数としてGSIと放医研それぞれの手法で治療計画を行った。

研究課題

カロリメータ・線束測定による線量測定

目的

重粒子線の線量測定は通常電離箱を使用して行われている。電離箱による線量測定の手段以外にもっと直接的な線量測定を行い、電離箱法との違いを検討することを目的とする。特に、カロリメータを開発して電離箱の校正自体を校正することを目的とする。

研究経過

微小温度制御機能を持ったグラフィイトカロリメータを設計した。

研究課題

治療線量トレーサビリティの確立

研究経過

放医研のコバルト60照射線量標準場における校正定数測定の不確かさを評価した。

放射線治療用リファレンス線量計のデータベース化を図った。

ルース型およびアドバンストマーカス型電離箱に対する校正定数比および線質変換係数を評価し、線量評価プロトコルのアップデートを図った。

研究課題

治療における中性子の寄与を評価する。すなわち、粒子線治療場での生成中性子による被ばくの影響を評価することを目的としている。

研究経過

治療に用いられている ^{12}C -290MeV/nを人体模擬材である水に入射させて生成された中性子のカウンティング及び箔放射化法による計測を開始した。また、生成中性子の多寡に基づく粒子種の優劣判定を試みるため、ほぼ等しい飛程を持つ ^1H -160MeVビームについても同様の計測を開始した。

2.2.3.4 重粒子線治療の普及促進に関する研究

概要

国内で現在稼働中の粒子線治療施設、及び建設・計画中の施設を含めると、日本は世界で最も粒子線治療施設の多い国であり、その臨床成果は世界が注目しているところである。臨床結果は、粒子線そのものの物理・生物学的特長に依存するのみならず、治療行為そのものの品質管理（QA/QC）の程度に依存するところが大きい。特に、治療装置の品質管理は重要である。粒子線の普及推進という観点から考えると一般的な治療装置の品質管理ガイドラインを確立し、標準的な治療装置の守るべき基準を示すことが必要である。また、それを運用していく人材の育成も必須となり、非常に重要な要素である。

本課題研究では国内の粒子線治療の普及推進とその治療技術の品質管理を目標として、治療装置、システム、データ記載形式などの標準化をはかる。物理的・技術的な面から粒子線治療装置のQA/QCについて研究し、そのガイドラインの明文化をおこなう。

また治療担当の医学物理研究者の人材育成をはかるとともに、粒子線治療施設間相互の治療技術の伝達をはかる。

研究課題

粒子線治療用のQAガイドラインの検討

目的

粒子線の普及推進には、第1に良好な治療結果を示すことにある。この良好な治療結果には、粒子線治療のもつ科学的な優位性で証明されるものであるが、同時に間違いのない治療をすべての施設が行っていくことも良好な治療結果に直接つながるものである。治療装置が満たすべきガイドラインを示して、各自の施設のどこに問題点があるのかを自ら検討することは良好な治療結果に結びつく重要なポイントである。そこで、まず粒子線治療装置の物理的・技術的ガイドラインを作り治療にとって装置の満たすべき条件を示すことが第1の目的となる。

研究経過

粒子線QAガイドラインの完成、出版を目指し、線量測定の手順、CT値校正法および呼吸同期照射におけるマージン設定などの項目についてさら

に調査してきた。

QAガイドラインを英訳し、IAEA/ICRUに提供した。

IAEA/ICRUの会合に参加し、粒子線QAプログラムを提供してICRUレポートの作成に協力した。

IAEA/ICRUの会議の内容及び状況を国内の粒子線治療施設が参加する研究会で報告し、IAEA/ICRUへの協力に関して、関連する国内施設の合意を得た。特にIAEA/ICRUのQAに関する部分のドラフトについて、日本国内の関連する施設を含めて議論を行い、意見を集約した。

研究課題

重粒子線治療のQA方法の開発

目的

重粒子線治療を安全で正確にまた効率よく行っていくためには、日常のQAの方法を高精度化し、効率化していく必要がある。このための開発を目的とする。

研究経過

- ・半期毎に実施しているCT値-水等価変換校正のファントム測定において、ファントム内のCT値を自動抽出するソフトウェアを作製した。これによって従来のマニュアル操作での読み出し作業時間の短縮・作業員間ばらつきの低減がはかれる。
- ・半期毎に実施している患者位置決め用II管の画像歪み補正のツールとして、補正用格子点座標をパターンマッチング法で自動抽出するソフトウェアを作製した。これによって従来のマウス操作によってマニュアルで座標値を書き出していた作業の時間短縮、および操作熟練の有無によるばらつきを軽減できる。
- ・治療計画で計算した線量分布と実測した線量分布を比較評価するソフトウェアを再構成し、表現や評価機能の改善をおこなった。

2.2.3.5 粒子線治療の生物効果に関する研究

概況

中期計画4年度目の実行にあたり、①目標の認識を徹底し、①オープンな情報交換、および③家族的雰囲気を作成することを実施した。その結果、略80%の目標は達成できた。更に、この課題から派生した萌芽研究でも新しいアイデアが創成され、平均年齢20歳台である若い研究者集団の長所を出すことができた。1名を新たに迎えた千葉大学連携大学院生は2名となり、また東京理科大学から研究生1名が新規参加した。一方、学振特別研究員1名は厚生労働省の研究所に、客員技術員1名は加速器エンジニアリング〔株〕にそれぞれ常勤職員として就職した。海外活動としてはドイツGSI研究所にマウス・細胞を持ち込み、加速器炭素線照射実験を行った。若い研究者が活発に研究成果を揚げ、国際的感覚をばぐむことができたことは誇りに思っている。

1. 研究担当者

安藤 興一、古澤 佳也、鶴澤 玲子、高井 伸彦、小池 幸子〔客員研究員〕、大原 弘〔客員研究員〕、扶川 武志〔客員研究員〕、青木 瑞穂〔学振特別研究員〕、磯部 喜治〔客員技術員〕、平山 亮一〔連携大学院生〕、松本 孔貴〔連携大学院生〕、渡辺 雅彦〔研究生〕

2. 研究目的

重粒子線の生物効果特性とその機序を調べる基礎実験研究により、最適な分割照射法とその理由を明らかにする。限られた資源としての重粒子線治療装置を効率的に用いるため、治療効果の高い腫瘍を選別する研究を実施する。以下を達成目標とする。

- ・LET/粒子種と生物効果の関係、重粒子線RBEを決定する細胞内因子、腫瘍治癒に寄与する因子、正常組織反応の特徴について研究を進め、炭素線治療効果を最大にする照射方法を明らかにする。
- ・放射線抵抗性低酸素がんの治療効果を予測する方法を開発する。

3. 研究経過

平成17年度末までの中期計画目標の80%を達成することを16年度の到達点とする。そのため、下記の5項目を本年度に達成するよう努めた。

- 1) 次期治療ビーム選定：ヒト由来腫瘍細胞の感受性差

- ・発現遺伝子とタンパクのスクリーニングを扁平上皮癌と悪性黒色腫について行う。
- 2) 正常組織および腫瘍への照射効果
 - ・炭素線による高次脳機能障害の発現機序について毛細血管密度を指標とした解析を行う。発ガン照射実験を完了する。
- 3) 細胞致死損傷の機構
 - ・PLDR（潜在致死損傷修復）のLET依存性についてデータを得る。腸管照射後におけるbFGFの発現変化データ取得を完了する。
- 4) 国内外施設治療用粒子線の生物効果
 - ・ドイツ重イオン研究所にて生物実験データ取得を開始する。
- 5) 放射線抵抗性低酸素がんの検出法
 - ・マウス移植腫瘍を用いて、放射線感受性とFDG（糖代謝）およびEGFレセプター発現との関係を調べる。

4. 研究成果

- 1) 次期治療ビーム選定：ヒト由来腫瘍細胞の感受性差：
 - ・重粒子線とX線で放射線応答性が大きく異なる悪性黒色腫6細胞株について、炭素線とX線照射後遺伝子発現を比較した。応答性の差の小さい扁平上皮癌細胞については平成17年度に先送りする事とした。
- 2) 正常組織への照射効果
 - ・炭素線30Gy照射後において、晩発性（照射3ヵ月後）の学習記憶能力の低下と重度の短期記憶の障害を報告し、海馬の神経細胞死との関連性を明らかにした。共焦点レーザー顕微鏡を用いた解析により、炭素線照射1週間後から虚血脆弱性を示す海馬領域の毛細血管網が約40%減少し、3ヵ月後には約60%の減少へと進行すること、またその変化は非照射側の毛細血管網にも重篤な影響を及ぼすことが判ってきた。これらの結果より、炭素線による中枢神経系の晩発性障害は、毛細血管網の減少を起因とした虚血脆弱部位の神経細胞壊死であることを明らかにし（第9回酸素ダイナミクス研究会発表、第47回日本放射線影響学会発表、第34回放射線により制癌シンポジウム講演、INNERVISION 7月号『放射線照射による脳機能障害とその防護』

掲載), 炭素線による脳腫瘍治療の照射野設定時において, 虚血脆弱部位である海馬を避けた照射野の形成が望ましいと考えられた。

- 炭素線発ガン照射をすべて行った。2003年2月に照射開始し, 2994年12月に最終照射したが, この間に照射した1450匹(炭素線1000匹, ガンマ線450匹)中149匹のマウスで発ガンが認められている。

3) 細胞致死損傷の機構

- 異なるLETの重粒子線に対するPLDRを正常細胞(GM5389, 2~440keV/ μ m)と癌細胞(HSG, 880keV/ μ m)で求めたところ, LET依存性は認められず, 線量修飾率(DMF)としてそれぞれ(平均 \pm sd) 1.16 \pm 0.07, 1.14 \pm 0.07であった。
- 低LET炭素線(20keV/ μ m)1Gyを11回反復照射した後に生存したクリプト細胞は, 感受性が低下し, 生存率曲線の「肩」が増大した傾きが緩やかになった。抗体投与により肩の増大が抑制された(即ち, 放射線耐性が減弱)ことから, サイトカインbFGFがクリプトの炭素線損傷修復ないし再増殖を促進させることが判った。免疫組織標本での画像化およびwestern blotによる定量を行ったところ, bFGFおよびその受容体は反復照射の回数増大とともに変動していた。さらにbFGFの新規合成が感受性に関与するものと考えられた(第17回日本放射線腫瘍学会発表, 第47回日本放射線影響学会発表, 第34回放射線により制癌シンポジウム講演)。

4) 国内外施設治療用粒子線の生物効果

- ドイツGSIシンクロトロン炭素線による細胞致死効果を調べた。放医研と比較するため, 290MeV/u 6CM SOBPを作成し, ヒト培養HSG細胞とマウス腸管クリプト細胞に対する1回照射を行った。細胞実験に関しては, 1)HIMACと同じ線量分布をGSIにて再現したビーム(2004.4)と, 2)GSIでの治療計画による線量分布のSOBPビーム(2004.7)に関してHSG細胞を用い異なる照射深度4点に関して生存率曲線を合計24本取得した。HIMACビームと近似なビームである事が示唆されるが, 詳細な解析については2005.2月及び7月のデータを得た後行う。腸管クリプトの生存率曲線で調べた場合, 放医研とGSIの炭素線の生物効果は良く一致しているこ

とが示唆された

5) 放射線抵抗性低酸素がんの検出法

- マウス移植腫瘍において, 炭素線照射後に芳香環の2位を標識合成されたThymidine($2\text{-}^{14}\text{C}$)トレーサーを尾静脈投与することにより, 炭素線照射後早期(照射12時間後)に線量やLET依存的な減少を示すだけでなく, 従来の腫瘍体積を経日的に計測し求められる増殖遅延効果を反映した評価が可能となった。一方, FDGは治療効果および予後を判定することは出来なかった。また上記の評価法は, 放射線抵抗性である腫瘍と高感受性腫瘍を照射後早期に識別が可能であることを報告した。以上の結果より, これまで治療後数カ月を要した炭素線治療効果の判定が, 分割照射中あるいは治療後すぐに局所制御・再発の診断が可能になると考えられ, さらに腫瘍の放射線感受性が異なると推測される患者に対して, 個別の放射線感受性に応じた治療線量の推定が可能になるのではないかと考えられる(第34回放射線により制癌シンポジウム講演, 第47回日本放射線影響学会発表)。
- 低酸素領域において放射線抵抗性にかかわるEGF受容体に結合することが知られる ^{11}C -Iressaの集積動態を, マウス移植腫瘍を用いて調べたところ, 腫瘍体積の増殖速度に反して, ^{11}C -Iressa集積は低下することが判明した。分子標的薬剤であるIressaのPETによる可視化技術は殆ど実施されておらず, インビボ特にヒトにおいて, Iressaの体内分布動態が個体によって, どのように変化するかは殆ど解明されていない。そのため以上の結果は, 抗がん剤の効果の予測(正常組織と腫瘍との集積比)や副作用の発現を事前に評価することにつながると考えられた。加えて炭素線照射後のIressaの腫瘍内分布は, 再発(DNA合成再開領域)と近似していることが示唆された。

2. 2. 3. 6 重粒子線がん治療臨床試験評価のための情報処理に関する研究

概況

臨床試験で得られた画像情報・治療効果・有害事象等のあらゆる診療情報を利用して重粒子線治療の定量的評価を行い、さらにその高度化に寄与することを目的として、データベースを整備・規格化し、一元管理して利用する方法を確立する。放射線医学総合研究所において診療に用いられている医用画像（CR, CT, MRI, PET, SPECT など）の医療情報を統合的に利用し、定量的・客観的に治療効果や副作用の判定を行えるパラメータを抽出する。今後、重粒子治療を行っている施設と WEB 会議システムを利用して重粒子線治療の成果を互いに共有するシステムを開発する。

1. 研究担当者

安藤 裕、武田栄子、上村幸司（重粒子線医科学センター・医療情報室）

吉川京燦、神立 進、宮本忠昭、生駒洋子（重粒子医科学センター）

高橋郁磨、山川恵介（研究生）

2. 目的

正確なデータ入力を行うため、臨床研究・高度先進医療に対応した倫理委員会提出用の書類作成ツールの充実・実用化を行う。また、医療情報システム間連携を進め、情報の集約をはかる。

蓄積されたデータを解析するために、検索・集計機能を充実させ、データマイニング法の開発・改良を継続する。

画像データを用いた治療評価法を改善するために、多種画像間の位置合わせ、融合法の開発を行うとともに、PET 画像による定量解析法を開発する。

重粒子治療スケジュール管理システムの拡充を行うと共に、病院情報システム・診療データベースシステムとのデータの連携を図る。

WEB 会議システムの改良を行うと共に、公開運用を目的に機能の追加・改善を行う。

3. 研究経過

情報をより正確に蓄積するためには、情報の発生源でデータを入力し、人手を介することを出来るだけ少なくすることが肝心である。本年度は引き続き、倫理委員会に提出する書類の作成過程で登録が出来るようにするとともに、オーダリング、重粒子治療

スケジューラ、重粒子治療計画データベースと自動連携を計って、データ蓄積ができるようになった。また、蓄積されたデータを利用する場合にレスポンスが悪い部分をアプリケーション・サーバーに移行し、速度の改善を行った。

蓄積したデータの利用は、検索結果を SPSS サーバに転送して、局所制御率や生存曲線が作成できるようなシステムを開発し、実データに応用することを考えた。

4. 研究成果

- ・倫理委員会提出用の書類作成ツールの使い勝手を良くし、登録をしやすくした。また、その際、自動的に生成される倫理委員会に提出する書類（患者病歴表、適格性確認表、説明および同意書など）の書式を、ユーザが html の機能を用いて自由に変更できる機能を見直した。今まで、対象臓器やプロトコルによって異なっていた書式にあわせた書類の作成が可能となった。
- ・昨年度に続き、病院情報システム、治療計画データベース、重粒子治療スケジュール管理システムなどが持っている検査・治療情報を診療情報データベースに自動的に取り込むシステム間連携を充実させた。さらに多くの情報の発生源取得が可能になった。将来の電子カルテ導入に対応できるように、所見・自覚症状・抗腫瘍効果・正常組織反応など、現在自動的にデータベースに取り込まれない、かつ医師が判断する情報を、医師が業務の流れの中で簡便に記入可能なシステムを検討した。
- ・蓄積されたデータの検索・集計機能をより使いやすく改良した。評価部会やネットワーク委員会に提出されている集計結果などを自動的に作成が可能とした。今後は、この集計結果が正しいか評価を行う予定である。また、患者基本情報・治療法・腫瘍情報・効果・副作用など、様々な条件をもとに詳細な検索ができる機能の検討を行った。得られた一覧表は、Excel データに変換することができ、今後の統計解析ソフトによる解析を可能とした。
- ・SPSS のシンタックスファイルによるバッチ処理機能を用いた、ネットワークを介した WEB 統計解析システムを開発し、SPSS を有さないクライアントの統計解析をサポートできるようにした。
- ・異なるモダリティ、異なる時期に撮影した画像の

位置合わせ法についてさらに検討を行った。同一患者の肺癌画像における、PETの集積やCTによる腫瘍サイズなどの経時的な変化量を定量的に評価する方法を開発した。成果は、医学物理学会、核医学会および世界核医学会で発表した。

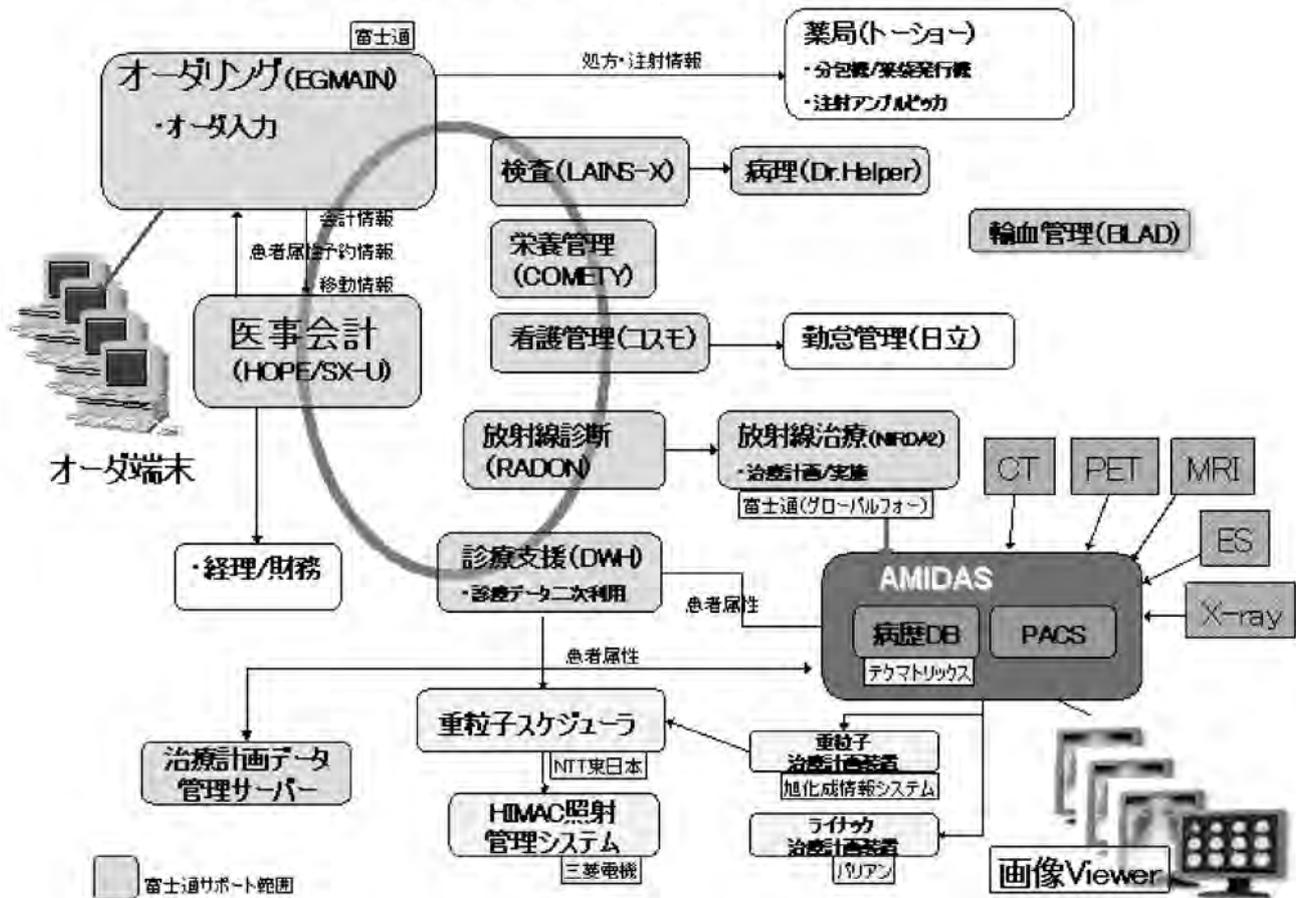
- WEB会議システムのセキュリティを確認し、改良を行った。会議の表示形式を検討し、ユーザに使いやすいよう改良すべき問題点を抽出した。共有

ポインター機能や音声会話機能の検討を行った。

- 放射線治療分野におけるデータベースの標準化、放射線治療用XMLモジュールの整備・改良を継続しておこない、他施設とのデータのやりとりの準備を行った。

現在連携しているシステムを下図に示す

放射線医学総合研究所 病院情報システム関連図 2005.5



2.2.3.7 HIMAC 共同利用研究

HIMAC 共同利用研究は、HIMAC を用い、重粒子線がん治療臨床試験及びそれに関連した研究について所内外の研究者と共同研究を進めるため、所内外から新しい研究テーマを公募し、放医研外の専門研究者で構成される重粒子線がん治療装置等共同利用運営委員会、課題採択・評価部会で審議された結果に基づき、課題の採択が行われた。放医研の研究者だけが参加する研究課題であっても、研究計画を申請して審査を受けることが例外なく義務付けられている。また、年度末に報告書を提出すること、発表会に出席して前年度の研究の進捗状況を報告することが義務付けられている。更に課題採択・評価部会が、これらの資料を基に研究の進捗状況について審査を行い、各課題毎に4段階の評価結果を出すと共にコメントをつけて研究に対する助言を行う。これらの評価結果は各課題の申請者に通知される。湯沸し室

平成16年度は公募により、治療関係14課題、診断関係2課題、生物関係53課題、物理・工学関係66課題が採択された。この課題は、放医研と全国の研究機関の研究者との共同研究で実施されている例がほとんどであり、参加した研究者は所外555人、所内約134人であった。

これらの研究を実施するために、HIMACのマシンのタイムとして延べ4993時間が利用された。また、共同利用に使われた予算は123百万円であった。この予算は、研究に利用される医療機器の運転保守、照射のための動物や標的材料、消耗品等の購入、動物飼育の管理、世話をするための役務者雇用、設備品の購入や補修、所外の研究者への旅費の援助等に利用されている。

平成16年度の研究成果として、原著論文96編、プロシーディングス33編、口頭発表241編、その他(著書、学会誌への寄稿、学位論文等)75編が報告されている。

課題採択・評価部会の各課題に対する評価結果は以下の通りである。

治療及び診断班、S:1課題、A:15課題、B:0課題、F:0課題
 生物班、S:6課題、A:40課題、B:6課題、F:1課題
 物理工学班、S:4課題、A:61課題、B:0課題、F:0課題

HIMAC 共同利用研究 平成16年度採択課題一覧

【治療】

整理番号	課 題 名	申請者所属	申請者
15C017	肝癌の重粒子線治療における最適照射範囲設定のための精密診断法に関する研究	放医研病院治療課	加藤 博敏
15C019	重粒子線に於けるPULC (Probability of Uncomplicated Local Control)の有用性に関する研究	放医研病院治療課	溝江 純悦
14C024	小型肺癌に対する炭素線の超短期照射法における照射技術の開発と治療効果の評価に関する研究	放医研病院治療課	馬場 雅行
15C025	重粒子線に於けるQuality of Life (QOL) 調査に関する研究	放医研病院治療課	鎌田 正
14C030	重粒子線照射後の各種サイトカインの動態に関する研究	放医研病院治療課	山田 滋
14C031	重粒子線治療における正常組織障害の定量的評価の試み	放医研病院治療課	山田 滋
14C035	Fusion画像による重イオン線の局所肺障害の定量的評価に関する研究	東京慈恵会医科大学	森 豊
16C036	眼窩原発悪性黒色腫のC-11メチオニンPETによる画像診断と治療効果判定法の研究	放医研病院診断課	吉川 京燦
16C037	組織内活性酸素イメージング剤の開発: Hydroethidine 誘導体の腫瘍集積におよぼす重粒子線照射効果	大阪大学	井上 修
16C038	Gradient Echo法をもちいたMRIによる病変組織の鑑別	放医研診断課	神立 進
16C039	重粒子線治療における腫瘍の反応と免疫機能に関する研究	国民健康保険 町立栗沢病院	大坂 康博
16C040	前立腺癌の高速撮影法 SENSE (sensitivity encoding) を用いた拡散強調画像	放医研診断課	岸本 理和

【治療】

整理番号	課 題 名	申請者所属	申請者
16C041	肝細胞癌の炭素イオン線治療における肝有害反応の DVH 解析	放医研治療課	安田 茂雄
16C042	前立腺癌における直腸、尿道反応に対する DVH 解析	放医研治療課	柳 剛

【診断】

整理番号	課 題 名	申請者所属	申請者
15D011	癌の重粒子線治療効果を早期に判定する放射性薬剤の開発	千葉大学大学院医学研究院	荒野 泰
15D012	頭頸部腫瘍における PET-CT-MRI / MRS 画像の有用性の検討	医療法人波多病院	古賀 雅久

【生物】

整理番号	課 題 名	申請者所属	申請者
16B132	重粒子線照射によるがんの転移と血管新生抑制機序の解明	大阪大学	手島 昭樹
14B136	培養脈絡膜悪性黒色腫細胞における重粒子線感受性についての研究	千葉大学大学院	熊谷 健
15B137	p 53 非依存的重粒子線誘導アポトーシスを標的とした基礎的研究	奈良県立医科大学	大西 武雄
15B140	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-Ⅲ 腫瘍の感受性と LET	放医研粒子線治療生物研究グループ	安藤 興一
15B141	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-Ⅳ 混合ビームの生物効果	放医研粒子線治療生物研究グループ	古澤 佳也
16B144	消化器扁平上皮癌における放射線治療個別診断アレイの開発	大阪大学大学院	二村 好憲
16B145	Glioma に対する放射線増感 promoter を用いた p53 遺伝子治療と重粒子線治療の併用効果の実験的検討	千葉県がんセンター	大賀 優
16B146	重粒子線治療における肺癌腫瘍の至適分割法の研究：低酸素下加速分裂細胞の放射線感受性と血管誘導および低酸素関連遺伝子発現について	放医研治療課	宮本 忠昭
16B147	食道癌に対する重粒子線と血管新生阻害因子 NK の併用効果の検討	放医研治療課	北林 宏之
16B148	重粒子線による細胞死の分子機構と重粒子線治療の有効な分割照射法に関する放射線生物学的研究	群馬大学	中野 隆史
13B223	脳の正常組織と高次機能に対する重粒子線の影響解析	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	野島久美恵
15B235	重粒子線による中枢神経の障害発症における神経性アミノ酸の役割	大阪大学	大和谷 厚
16B238	メラノサイトの増殖・分化に対する重粒子線の影響	放医研放射線障害研究グループ	廣部 知久
14B239	重粒子線による乳癌発生に関する研究	放医研低線量生体影響プロジェクト	今岡 達彦
14B240	重粒子線による生体内一酸化窒素産生：誘導機構と生体影響	放医研レドックス制御研究グループ	中川 秀彦
14B241	重粒子線による胸腺リンパ腫の発生とそのメカニズムの分子生物学的研究	放医研低線量生体影響プロジェクト	柿沼志津子
14B242	放射線感受正常組織における重粒子線照射後細胞死と回復の実験的検討	群馬大学	長谷川正俊
14B244	脊髄への重粒子線の照射が運動ニュートロンの形態および代謝特性に及ぼす影響	群馬大学	石原 昭彦
14B245	ラット精子形成細胞における粒子線の影響に関する研究	放医研放射線障害研究グループ	王 冰
14B246	炭素線照射によるパーキンソン・モデル動物に対する神経幹細胞移植の効果- PET による画像評価および行動学的評価	放医研脳機能イメージング研究開発推進室	稲次 基希
15B247	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-Ⅰ 正常組織障害	放医研粒子線治療生物研究グループ	高井 伸彦
15B248	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-Ⅱ 損傷修復と分割照射	放医研粒子線治療生物研究グループ	青木 瑞穂
15B249	重粒子線による誘発 ERG の基礎的研究	千葉大学大学院	溝田 淳

【生物】

整理番号	課 題 名	申請者所属	申請者
16B250	中枢神経に対する重粒子線照射のラット生殖機能(性行動)におよぼす影響	千葉大学	斉藤 正好
16B328	重粒子線低線量率照射が及ぼす生物影響に関する研究	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	鈴木 雅雄
14B332	マイクロビーム様粒子線低密度照射による細胞死・突然変異・DNA 損傷に関する研究	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	鈴木 雅雄
14B333	ヒト線維芽細胞の重粒子線照射による生存率と FISH 法による染色体異常に関する研究	千葉大学大学院医学研究院	川田 哲也
15B335	重粒子線の骨代謝におよぼす影響	広島大学歯学部附属病院	澤尻 昌彦
16B336	ヒト巨核球・血小板造血に及ぼす重粒子線の作用	弘前大学	柏倉 幾郎
16B413	ブラックピーク近傍の重粒子イオンを用いたイオン特異的な DNA 損傷の誘発と修復	立教大学	檜枝光太郎
14B419	HPRT 突然変異高感度検出系を用いた突然変異スペクトルの LET 依存性解明	茨城大学	田内 広
16B424	DNA 酸化的損傷の細胞内生成の LET 依存性	東海大学	伊藤 敦
15B439	膠芽種に対する重粒子線の治療効果比向上に関するラジカル反応の研究	放医研レドックス制御研究グループ	盛武 敬
16B446	突然変異およびクロマチン損傷誘発に対する重粒子線の LET・加速核種依存性	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	鈴木 雅雄
16B447	重粒子線を用いた腫瘍の治療に対する外因性および内因性プロトポルフィリンの効果		西坂 剛
14B452	重粒子線と X 線による初期 DNA (染色体) 損傷、修復の比較	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	岡安 隆一
15B454	低線量重粒子線照射応答性遺伝子の発現制御機構の解析	京都府立医科大学	矢追 毅
15B455	重粒子線により生じる DNA クラスター損傷の解析	広島大学大学院	井出 博
15B456	DNA クラスター損傷に対する DNA 2 本鎖切断修復タンパク質の応答	理化学研究所	富田 雅典
15B457	DNA 障害部位認識抗体を用いた重粒子線誘発 DNA 切断部位の可視化	放医研放射線障害研究グループ	笠井 清美
15B458	重粒子線による海藻類の変異誘導に関する研究	長崎大学	竹下 哲史
15B459	ヒト培養細胞を用いた重粒子線照射における遺伝子発現変化の検討	放医研放射線感受性遺伝子研究プロジェクト	三枝公美子
16B460	マウス卵形成過程における重粒子誘発 DNA、染色体損傷とその修復機構の原子間力顕微鏡による解析	放医研放射線障害研究グループ	村上 正弘
16B461	重イオン照射で生成する長寿命ラジカルの化学種の解明と遺伝子的不安定性との関係	名古屋大学大学院	熊谷 純
16B462	STUDY of DAMAGES of DNA LOADED with HIGH-Z ATOMS by ATOMIC IONS		LE SECH
14B516	体細胞突然変異検出法によるカイコ個体への重粒子線影響解析	京都工芸繊維大学	古澤 壽治
14B525	重粒子線誘発突然変異スペクトラム	長崎大学	吉川 勲
16B527	生物に対する重粒子線の影響	産業技術総合研究所	岩橋 均
16B528	ヒト不死化細胞株に対する重粒子線による遺伝影響の解析	愛知県がんセンター研究所	石崎 寛治
16B529	Correlation of Radiation induced cellular Signal Transduction Events with LET-selective Thermoluminescence Dosimetry	Atomic Institute of the Austrian Universities, Vienna	Furweger, Christoph
13B612	重粒子線癌治療における NO ラジカルの役割	福井医科大学	松本 英樹
16B625	重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発	東海大学	吉岡公一郎
14B632	膵癌に対する重粒子線照射と化学療法の併用に関する研究	放医研病院治療課	山田 滋

【物理・工学】

整理番号	課 題 名	申請者所属	申請者
16P005	重粒子線治療照射法に関する総合的研究	放医研医学物理部	金井 達明
16P009	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究	放医研加速器物理工学部	佐藤 幸夫
16P026	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性	大阪大学大学院	松多 健策
16P028	がん治療用加速器の総合的研究	放医研加速器物理工学部	野田 耕司
16P032	結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起	東京大学大学院	小牧研一郎
14P034	重粒子線によるコンピューター断層撮影の研究	茨城県立医療大学	西村 克之
14P037	Light Ion Fragmentation Studies with Multiple Particle Resolution	Lawrence Berkeley Nat. Lab.	J. Miller
15P045	高電離重イオン衝撃による原子分子の電離過程の研究	神奈川工科大学	松尾 崇
15P054	二次ビームコース及びこの医学利用に関する基礎研究	放医研加速器物理工学部	金澤 光隆
15P057	ブロードビーム重イオンCTの応用に関する研究	東京工業大学大学院	河野 俊之
15P060	重粒子ビームの線質測定に関する研究	放医研医学物理部	松藤 成弘
16P065	軽い重イオンのマイクロドシメトリー (Microdosimetry of Heavy Ions)	Dept. of Radiological Health Sciences Colorado State University	T. B. Borak
16P066	重粒子入射に対する新しい半導体検出器の応答	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	柏木 利介
14P078	重粒子線の体内フラグメンテーションの断面積の測定	放医研加速器物理工学部	金澤 光隆
14P087	重粒子加速器のビーム高品質化のためのビーム力学の研究, および新型空洞とビームチョッパーの開発研究	高エネルギー加速器研究機構加速器研究施設	森 義治
15P093	重粒子線による核反応断面積の研究	大阪大学大学院	福田 光順
15P095	半導体素子の放射線の影響に関する研究	宇宙開発事業団	久保山智司
15P105	P Z Tを基礎剤とする音響型放射線検出器	早稲田大学理工学総合センター	宮地 孝
16P111	重荷電粒子に対する気体の W- 値に関する研究	高エネルギー加速器研究機構放射線科学センター	佐々木慎一
16P113	Intercomparision for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams At NIRS	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	内堀 幸夫
16P121	重粒子線で生ずる L- α -アラニンとスクロースのラジカルの ESR による研究	福島県立医科大学	中川 公一
14P132	プラスチックシンチレータ中での 11C と 12C の核破碎反応	北里大学	丸山 浩一
14P133	科学衛星搭載観測器の耐放射線素子開発と照射実証実験	文部科学省宇宙科学研究所次世代探査機研究所	高島 健
14P136	高エネルギー重粒子に対する無機シンチレーターの応答関数測定	理化学研究所	須田 利美
14P138	Radial size and chemical structure of nuclear tracks in polymers	神戸商船大学	山内 知也
14P139	高エネルギー中性子検出器の中性子-陽子弁別特性の試験評価と高エネルギー中性子の応答関数測定	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	高田 真志
14P141	重粒子線による水分解生物の収量評価	東京大学大学院	勝村 庸介
15P143	重粒子放射線治療場の深部 RBE と 2 次粒子線の寄与の評価	広島大学大学院	遠藤 暁
15P146	固体飛跡検出器 CR-39 を用いた Fe 画同位体弁別実験	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	小平 聡
15P148	過熱液適型検出の重イオンに対する応答とその応用	北海道大学大学院	澤村 晃子
15P149	CR39 と写真乾板を用いたハイブリッド飛跡検出器の開発	千葉大学	久下 謙一
15P150	Research on biological effects of radioactive ion beam	Institute of Modern Physics Chinese Academy of Sciences	Wei Zengquan
15P152	宇宙・医療分野へのエマルジョンチェンバー技術の応用のための研究	名古屋大学	丹羽 公雄

【物理・工学】

整理番号	課 題 名	申請者所属	申請者
15P153	BEAMS: Benchmark Evaluations and Analysis of Materials for Shielding	Eril Research, Inc.	Eric Benton
15P154	重粒子の Fragments を用いた質量弁別	早稲田大学理工学総合センター	宮地 孝
15P155	Calibration experiments of CR-39 with 16O, 20Ne and 40Ar ions of more than 100MeV/u at HIMAC	Institute of Modern Physics Chinese Academy of Sciences	Wei Zengquan
15P157	重粒子線照射による模擬宇宙環境下での有機物の生成	横浜国立大学大学院	小林 憲正
15P158	治療ビーム中の中性子・荷電粒子フラグメントによる生物効果に関する研究	放医研加速器物理工学部	松藤 成弘
15P159	粒子線による平坦な照射野形成の研究	筑波大学	高田 義久
15P160	中高エネルギーハドロン誘起反応における軽核生成反応率の測定		村松 宏
15P161	Optically Stimulated Luminescence Studies of the HCP response of Al ₂ O ₃ for use in Space Radiation Dosimetry		S. W. McKeever
15P162	結晶シンチレータを用いた全吸収型カロリメータの重粒子線検出性能に関する研究	横浜国立大学	片寄 祐作
15P163	重粒子線による不均質媒質中の LET 分布並びに線量分布の研究	放医研医学物理部	河野 良介
15P164	フラグメント生成反応研究のための検出器開発	九州大学大学院	若林 源一
15P165	電離箱用材料の基本特性の調査と試験	放医研加速器物理工学部	取越 正己
16P166	微細 CMOSLSI におけるラッチ回路のソフトエラー評価	㈱東芝セミコンダクター社	吉村 尚郎
16P167	固体素子の組み合わせによる積算型複合検出器の開発と評価	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	安田 仲宏
16P168	Improvement of the radiation dosimetry of heavy ion, assessing the mechanisms of track formation and scintillation in polymers		R. Barillon
16P169	LET Calibration of TL Response and Efficiency of Selected TL Materials for Radiation Dosimetry in Heavy-ion Fields	Atomic Institute of the Austrian Universities; Radiation Protection, Dosimetry and Archaeometry	M. Hajek
16P170	TLD による重粒子線 Bragg ピーク近傍の 2 次元線量分布の測定	奈良県立医科大学	岩田 和朗
16P171	放射線誘起表面活性現象を利用した放射線検出器の開発	高エネルギー加速器研究機構放射線科学センター	斎藤 究
16P172	インテリジェント中性子モニタを用いた数百 MeV 中性子に対する線量測定法の開発	日本原子力研究所	遠藤 章
16P174	Application of radioactive beams and charge-changing cross sections relevant for radiotherapy		J. Skvarc
16P175	プラズマ阻止能における強結合効果の実験的検証	東京工業大学原子炉工学研究所	長谷川 純
16P176	イメージングプレートを使った宇宙線検出器の開発	山形大学	櫻井 敬久
16P177	核破砕反応により生成される陽電子崩壊核を利用した照射野確認システムに関する研究	東京工業大学大学院	河野 俊之
16P178	入射核破砕片の生成メカニズムの研究	高知工科大学	百田佐多生
16P179	不安定核陽子弾性散乱のためのビームラインカウンター系のテスト	京都大学大学院	坂口 治隆
16P180	アルコール溶媒中ヒドロキシフタルイミドの放射線照射における LET 効果の検討	都立産業技術研究所	中川 清子
16P181	重 RI ビーム粒子識別用検出器の開発	東北大学大学院	小林 俊雄
16P182	重粒子線治療におけるマイクロドシメトリ的手法を用いた生物効果推定	放医研医学物理部	金井 達明

【物理・工学】

整理番号	課 題 名	申 請 者 所 属	申 請 者
16P183	普及型炭素線治療施設における照射システムに関する研究	放医研加速器物理工学部	小森 雅孝
16P185	惑星核分光における宇宙線中のアルファ粒子の影響	早稲田大学	山下 直之
16P186	高エネルギー重イオンビームによる高分子材料への照射効果－化学構造変化の局所性と耐環境性	早稲田大学理工学総合研究センター	濱 義昌
16P187	BP-1 ガラス製微細コリメータの製作と天体 X 線観測用 CCD の詳細診断	宇宙航空研究開発機構	平賀 純子
16P188	Biophysical Studies of Heavy-Ion Nuclear Fragmentation Experiment:BINFRA	Dipartment di Scienze FischeUnisverita "Federico II"	Durante, Marco

2.2.4 画像診断に関する基盤的研究

2.2.4.1 PET 及び SPECT に関する基盤的研究

概況

本研究課題は、生体機能を画像化するための分子イメージング法を開発し、その臨床利用を推進することにある。本年度は、中期計画の4年目に当たるため、前年度に引き続き一層の研究成果を達成した。具体的には、多様な放射薬剤の製造・合成システムに対応する開発として、汎用型多目的自動合成装置の開発を行いその応用を促進した。¹⁸F 標識化合物の超高比放射能化をさらに進めた。PET 用ジェネレータの開発を行い、低酸素細胞イメージング剤である ⁶²Cu-ATSM の製造のため、⁶²Cu/⁶²Zn ジェネレータを開発した。NMDA 受容体 NR2C サブユニット選択的 PET 薬剤として開発した Acetyl-¹¹C]L-703,717 の臨床評価を可能とした。脳内アセチルコリンエステラーゼ活性測定のため、¹⁸F-標識薬剤である N-[¹⁸F]fluoroethylpiperidin-4-ylmethyl acetate が有望であることを見出した。一方、軽度認知障害 (MCI) における病態の検討を行い、健常対照との比較から、MCI 群では帯状回後部、後頭葉内側におけるアセチルコリン酵素活性の低下がみられ、MCI においてコリン神経系の機能低下があることを示した。さらに、民間企業との積極的な共同・受託研究を進め、外部資金の獲得に一層努めた。

1. 研究担当者

棚田修二、鈴木和年、原田平輝志、福村利光、入江俊章、富士 清、菊池達矢、小島隆行、村山秀雄、吉川京燦、伊古田暢夫、小高謙一、篠遠 仁、難波宏樹、舘野之男、福田 寛、井上 修、長塚伸一郎、吉田勝哉、山田俊幸、青墳章代、黄田常嘉、田所裕之、田中典子、中川敬一、天野良平、岩田 鍊、中西友子、松村 潔、柴田 貞夫、高橋 和弘、Szelecsenyi Ferenc、Zoltan Kovacs、張宏、佐藤康一、白石哲也、張 明榮、岡村敏充、他

2. 目的

神経伝達及び生理・代謝などの機能を生体分子機能イメージング法でとらえるため、その中枢基盤となる PET 及び SPECT の放射薬剤の製造、開発並びに測定法 (計測、解析を含む) の確立及び臨床応用についての研究を総合的に進める。以下を達成目標とする。

(1) 遺伝子、分子機能を捕える新しい放射薬剤のプロトタイプを開発する。

(2) 分子イメージング法の計測、解析法を確立する。
(3) 精神神経疾患及びがんの生理・病理機能の測定法を確立する。

3. 研究経過及び研究成果

1) 汎用型多目的自動合成装置の開発と応用

(1) ¹⁸F-FEtBr だけでなく ¹¹CH₃I や ¹⁸F- を前駆体とした標識合成条件の最適化を図り、全てに対し1種類以上の臨床利用可能な PET 薬剤の製造を可能とした。特に、 [¹⁸F]FDG に関しては、現在世界中で市販されているどの [¹⁸F]FDG 専用合成装置よりも良好な合成収率が得られた。

(2) ¹¹C 用多用途自動合成装置の試作機を基に商品化に対応できる装置開発を既に終了し、現在パラメーターの最適化を図っている。

2) ¹⁸F 標識化合物

(1) モデル化合物として [¹⁸F]FetSP を選択し、静注可能な [¹⁸F]FetSP を 150Ci/μmol 以上の比放射能で合成することに成功した。

3) PET 用ジェネレータの開発

(1) 低酸素部位のイメージング剤として期待されている ⁶²Cu-ATSM の製造のため、⁶²Cu/⁶²Zn ジェネレータを開発し、既に3ロット試験を終了し、治験等審査委員会において安全性などが審議され承認された。次いで、共同研究施設への供給もできる体制を整えた。

4) 低酸素腫瘍部位のイメージングについて

(1) [¹¹C] イレッサに関して、担癌マウスを利用し、PET 及び ARG を行った結果、参照領域に比べ、腫瘍における取り込みが4倍以上高かった。また、腫瘍の深層部に比べ、低酸素部位が存在するといわれる表層部で [¹¹C] イレッサの取り込みが10倍以上高かった。

(2) [⁶²Cu]Cu-ATSM に関して、担癌マウスを利用し、ARG 測定や体内分布・動態測定などを行った。その結果、低酸素部位への集積傾向を示したが、定量的測定にはさらなる検討が必要であることが判明した。

5) 細胞の増殖・分化のイメージングについて

(1) 癌の早期診断や再生医療への応用を目的として、細胞の増殖・分化のインビボ分子イメージング剤の候補化合物を数種類選択し、その有機合成を開始した。

6) グルタミン酸受容体の PET リガンドの開発につ

いて

- (1) NMDA 受容体 NR2C サブユニット選択的 PET 薬剤として開発した Acetyl-¹¹C]L-703, 717 に関して信頼性の高い合成法を確立し、3 ロット試験を終了し、治験等審査委員会において安全性などが審議され承認された。次いで、本年度中にはヒト臨床評価を開始予定である。
 - (2) グルタミン酸受容体 (NMDA 受容体、AMPA 受容体、代謝型グルタミン酸受容体、トランスポーター) の PET 薬剤については、数種類の候補化合物の標識合成並びに動物評価を行った。その結果、代謝型受容体の生体イメージングに有望な候補化合物を見出した。
- 7) 新しい生体分子機能測定用 PET/SPECT 放射薬剤の開発について
- (1) 汎用性の高い脳アセチルコリンエステラーゼ活性測定薬剤として開発中の ¹⁸F- 標識薬剤に関して、インビトロでの特性評価、小動物インビボでの動態評価を引き続き行い、新規な ¹⁸F- 標識薬剤である N-^{[18}F]fluoroethylpiperidin-4-ylmethyl acetate が有望な候補薬剤であることを見出した。
 - (2) 脳ブチリルコリンエステラーゼ活性測定用の 2 つの PET 薬剤につき、健常者における有効性の評価を行った結果、新たな問題点として肺における薬剤の迅速な代謝が脳での活性測定の障害になることが示唆された。
 - (3) 組織のリモデリングに伴い発現するテネイシン C の分子イメージング剤として抗テネイシン C 抗体の標識及び性質評価をおこない臨床応用に向け、抗体の低分子化を開始した。テネイシン C に対する結合部位の異なる 2 種類の抗テネイシン C 抗体を比較し、低分子化に適切な抗体を選択した。標的抗体可変部の遺伝子塩基配列を解読し、最初的一本鎖 Fv フラグメント化抗体を可溶性タンパク質として調整して、テネイシン C への結合能を保持することを確認した。
- 8) 放射薬剤の測定法と臨床応用に関する研究
- (1) ¹¹C-MP4A/PET 測定法による酵素活性の定量的画像解析法の開発に関し、前年度に開発した SPM02 を用いた画像の標準化と標準化後の pixel by pixel での酵素活性値画像を求める解析ソフトを用いて早発性と晩発性アルツハイマー病の比較検討を行い、コリン神経系病態の差異を明らかにした。高活性用に開発された ¹¹C-MP4P/PET による脳アセチルコリンエステラーゼ活性測定法に関し、健常者の測定データを用いて、その定量的解析法の改良を行った。

- (2) ¹¹C-MP4A/PET の特性を用いた治療薬の治療効果に関する研究および痴呆性疾患における病態研究を継続的に行う中で、今回はアルツハイマーの前駆状態と考えられている軽度認知障害 (MCI) における病態の検討を行った。健常対照との比較から、MCI 群では帯状回後部、後頭葉内側における AChE 酵素活性の低下がみられ、MCI においてコリン神経系の機能低下があることを示した。また、¹¹C-MP4P/PET 測定法を用いた小脳疾患症例を対象とした臨床研究では、多系統萎縮症 (MSA) と Machado-Joseph 病 (SCA3) の病型の評価、鑑別における有用性が示された。

9) 重粒子線がん治療の支援研究について

- (1) 前年度に引き続き、病院診断課と共同で評価し、悪性腫瘍に対する重粒子線治療におけるメチオニン PET の有用性を評価した。

4. その他の特記事項

- 1) 平成 16 年度科学研究費補助金申請：基盤研究 B 「新しいがんのソマトスタチン遺伝子治療併用内部照射ターゲティング療法の開発」(棚田修二) が採択された。
- 2) 「臨床応用に向けたラジオアイソトープ標識抗テネイシン C 抗体の Fv フラグメント化と最適抗体の選択試験－組織再構築の非侵襲的評価法の開発－」(小高謙一/客員研究員) が千葉県産業振興センター 平成 16 年度都市エリア産学官連携促進事業・委託研究 (可能性試験) に採択された。
- 3) Parkinson's Disease Forum 2004 (浦安、2004 年 8 月) での研究報告 “Frontotemporal Dementia with Parkinsonism linked to Chromosome 17 におけるポジトロン CT を用いた脳内アセチルコリンエステラーゼ活性測定” (平野成樹/研究生) がベストポスター賞を受賞した。
- 4) 「短寿命放射薬剤製造用自動合成装置の製造および使用に関する技術情報」、「自動合成装置用移動型ローカルコントローラの製造及び使用に関する技術情報」及び「自動合成装置用放射能検出器の製造及び使用に関する技術情報」に関するノーハウ契約をそれぞれ、(株)大日本精機、有限会社ノイエ、応用光研工業(株)と締結し、その契約に基づき 1 号機が九州大学に納入された。
- 5) A_β イメージング用薬剤として有用性の知られている [¹¹C]6-OH-BTA-1 の自動合成法を確立し、臨床試験に向けた 3 ロット試験を終了した。

2.2.4.2 NMR に関する基盤的研究

概況

基盤研究および独法成果活用事業として、脳機能評価および腫瘍診断研究を中心に、高速計測、微量計測並びに NMR スペクトロスコピーなどの計測法の開発研究と臨床的評価を継続して行った。また、独法成果活用事業では 7 T400mm 級自己シールド型マグネットシステムへのコンソール機能の接続調整を行った。

1. 研究担当者

池平博夫、棚田修二、須原哲也、小島隆行、遠藤真広、吉留英二、中田 力、秋根良英、金沢洋子、伊藤公一、石濱正男、田村 充、齊藤一幸、三木孝史、中島 巖、青木尊之、新海 法、黒田浩明、橋本謙二、大須賀敏明、高梨潤一、露口利夫、八巻邦次、藤崎美久、岩瀬博太郎、早川 睦、山本正二、野中博意、平野好幸、武田真一、渡辺淳也、福田吉宏、多田弘子、松澤大輔、酒井裕司、守屋拓朗、小野光弘

2. 目的

生理・代謝機能の非侵襲的解析を行うため、機能的 MRI を用いた最適賦活法及びそのデータ解析法の開発を行う。また、人体からの多核種スペクトロスコピーを可能にする計測法の開発を行う。達成目標は、高速計測について、頭部、躯幹部とも 10～30ms/スライス程度のリアルタイム画像による診断を可能にし、心電図同期法などによる 3次元計測画像から血管内血流速度、圧力分布などの 4次元解析法を確立へ展開する。さらに、グラム、ミリメートル単位の組織内代謝の計測を確立することを目的とする。

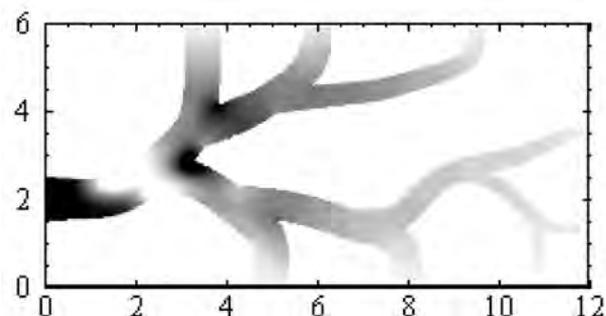
3. 研究経過

基盤研究

1) 高速計測

血管構造のスケールに合わせて格子サイズを適合させ、血管分岐構造に対応できる数値計算手法を開発した。粒子モデルを用いたマイクロ血流解析のための数値計算手法の検討を行った。血液中に含まれる有形成分の粘弾性の性質を考慮した拡張個別要素法 DEM による有形成分モデルを考えた。有形成分モデルは内部流体と粘弾性膜から構成され、膜が流体から力を受け伸縮する事によって変形し流れていく。

直管内では、有形成分モデルは流体の流入により変形を始め、その後膜が伸縮を繰り返しながら流れる。管内に狭窄部がある場合、有形成分モデルはその形に沿うように変形しながら狭窄部に接近し、狭窄部通過後は回転しながら流れることが分かった。



流体解析による圧力分布画像

2) 微量計測

¹³C-MRS の人体計測について、計測と評価を行った。Glycogen 蓄積・分解の速度は個人差があることが明らかとなった。また、肝臓におけるグリコーゲンの蓄積・分解は糖代謝パラメータの動きと連動していることを示唆する結果が得られた。

独法成果活用事業

マグネットの搬入設置およびコンソールへの接続試験を行った。

a. マグネット輸送および搬入結果

JASTEC 工場（神戸市）から本所（千葉市）まで輸送、搬入作業に要した時間は約 4 時間であった。RF シールドおよび床工事、励磁を行った。G-M 冷凍機を稼動開始、液体ヘリウム表面温度の下降開始とヘリウム槽の内圧陰圧化を確認した。これは、冷凍機が液体ヘリウムの蒸発ガスを完全に再液化し、液体ヘリウムの消費量をゼロに押さえられる事を確認した。

b. 磁場立上げ結果

マグネットの励磁作業は 2 日間で行われた。励磁完了後、メインコイルの磁場の安定化、超電導シムの調整作業を実施し、磁場の均一度は、1.28ppm p-p @50mm dsv, 2.41ppm p-p @180mm dsv であり、それぞれの仕様値 5ppm p-p, 15ppm p-p を満たしている事が確認された。

c. 勾配コイル立上げ結果

勾配磁場コイルには Magnex 製アクティブシールド型 (395/290/S) を搭載した。勾配磁場の中心と主磁場中心の位置ずれを確認するため、直流電源より

Z 軸グラジエントコイルに $\pm 10\text{A}$ を流し、RT ボア中心軸上での磁場分布を測定した。測定された勾配磁場中心と主磁場中心のズレは 2mm 、測定された中心軸上の磁場勾配の大きさは 0.373mT/m/A であり、仕様値の $0.40 \pm 0.02\text{mT/m/A}$ を誤差の範囲で満たす事が確認した。

d. コンソール接続試験結果

接続調整作業と性能確認試験を行い動作確認に成功した。接続直後の性能の結果として、赤毛ザル摘出脳の断面画像と GABA の ^1H シグナルを撮像しその能力の確認を行った。

2. 2. 4. 3 放射光を利用した単色 X 線 CT 装置の研究開発

概況

2つの単色X線を用いる2色X線CTの電子密度情報の定量性の確認を引き続き行うとともに、ラットを試料として、電子密度画像並びに実効原子番号画像の医学診断への有効性を探った。更に、単色X線CTの臨床への実用化を目指しX線管球使用の可能性を探るため、2色から多色への拡大による定量測定法の開発に着手した。これら研究は、国内放射光施設を利用して行った実験を基礎としている。

1. 研究担当者

(加速器理工学部) 取越正己、大野由美子、熊田雅之、野田耕司、山田 聡 (医学物理部) 角尾卓紀、遠藤真広 (北里大学) 夏堀雅宏、柿崎竹彦、(東京大学) 金安達夫

2. 目的

体内の電子密度分布は、重粒子がん治療の治療計画の高精度化に重要な役割を果たすことから、2色X線CTによる電子密度の定量的測定法の開発を重点的に研究した。更に、2色X線CT画像が従来のCT画像とは異なる情報を持つため、新たな医療情報の抽出を目的として生物臓器を撮影し、予備的な検証を行った。

3. 研究経過

単色X線CTの実験は高輝度光科学研究センター(SPring-8)及び高エネルギー加速器研究機構蓄積リング(KEK-AR)で共同利用実験の枠内で実施している。これまで、1次元CT(1DCT)による2色X線CTの定量性確認を経て、高フレームレートの2次元(2D)X線検出器を開発し、性能評価、画像取得を中心に研究を行った。一方、2色混合X線CTの技術開発を更に多色X線CTへ進展し、主にKEK-ARでの実験を中心に研究を進めている。

平成16年度に各施設で割り当てられたマシンタイムは準備時間を含めSPring-8で250時間/年、KEKでは200時間/年であった。

4. 研究成果

4. 1 2色X線CT実験の定量性の向上

2DX線検出器を用いた実験はSPring8のBL20B2の第3ハッチ内で行った。検出器は256×96のGd₂O₃(Pr)シンチレータのアレイで構成される。各

要素は1.028mm(縦)×0.894mm(横)の寸法を持つ。各要素のシンチレーションはフォトダイオードにて電流に変換され、電荷積分される。定量測定を目的とするために、残留電荷の影響を防ぐ必要があり、撮影直前に疑似読み出しを10回行う。疑似読み出しに要する時間は11msであり、この効果を含めて最大で毎秒約100フレームの画像取得が可能である。画像は素子のサイズに応じてスライス厚は約1mmで撮影される。CT撮影は40keV並びに70keVの2種類の単色X線を用いて行った。CdTe検出器によるX線ビームのスペクトル測定では、基本波以外に、高調波の混じりは観測されていない。

CTスキャンは被写体(試料)を回転させる方法で行う。回転角度は0°~180°を0.4°または0.8°ステップでスキャンした。1回のCTスキャンはオフセット測定、白画像測定を含め、約10~15分程度で終了する。しかし、測定前の露光時間の確認に最も時間を要するため、1つの条件で全体のデータ取得に要する時間は約30分~1時間である。

減弱係数測定上の問題

これまで2色X線CTによる電子密度は±1%程度の精度で絶対値測定が可能と報告してきた。一方、基礎となる減弱係数測定値は理論値に比べ1~3%小さい値が得られており、この原因が必ずしも明確ではなかった。減弱係数の測定値精度を更に上げることで、電子密度の精度を更に向上させることが期待できることから、減弱係数絶対値測定上の問題点の洗い出しとその対策を行った。

減弱係数の絶対値測定に影響する要因を(1)検出器のlinearity、(2)オフセットまたはバックグラウンドの変動に大きく大別できるとした。(1)はこれまでも複数回に亘り測定してきた。しかし、減弱係数の数%のずれが明確になるほどの精度では測定できていない可能性があった。また(2)で問題となっているオフセットはCT撮影終了後、X線を停止した状態で測定することが通常の手順であったが、測定中の実効的なオフセット変動は不明である。

Linearityに関して、より詳細な測定を行い、その結果、出力 $=a \times I^b$ の様にべき乗の関数で表せることが分かった。40keVのデータについてはこの補正で減弱係数と理論値の差が±1%以下になることが分かった。(2)のオフセットの変動は、Image Lagとして現れるとして測定した。その結果、長い時定数の成分として、残留出力があることが判明した。

現在、この効果をモデル化して補正する方法を検討している。

ラットの全身像の測定

生体試料の測定方法を確立するために、ラット (Donryu 体重約 500g) の全身像を撮影した。但し、現在のシステムでは、X線の照射野は縦方向約 5mm、横方向約 20mm であり、縦方向に高さを変えたスキャンを繰り返す必要が生じた。約 40 回スキャンを繰り返して、12cm の長さで、体長方向に CT 撮影を行った。参考図として、図 1 に電子密度画像を示す。測定では単色 X 線を得るために、2 結晶分光器のうちの第 2 結晶の角度を、正しい Bragg 角から少しずつずらすことで高調波の混じりを抑える方法を採用した (detune)。これにより、測定 of X 線エネルギーは 40keV 及び 70keV であり、エネルギー幅は 100eV 以下である。

4. 2 多色 X 線 CT

2 色 X 線 CT では放射光を用いて強度の強い単色 X 線を生成し、それを用いて精度良く電子密度測定等を行う方法である。この方法は測定精度は良いが、

放射光装置などの大型装置が必要となり、医療現場で利用できる方法とは言い難い。我々は、最終的には通常の X 線管球を用いて同様の測定を行うために、CT 撮影において、X 線のエネルギー情報も取得し、たとえ連続のエネルギースペクトルを持つ X 線現であっても、擬似的な単色光源と見なす方法の開発に着手した。測定器として 64 チャンネルの CdTe の 1 次元アレイを用いた。測定ではフォトンカウンティングし、出力にエネルギー情報を持つため、2 色 X 線の混合率の変動には原理的には影響を受けない。

実験的には KEK-AR の NE5A ビームラインで基本波として 30keV の X 線を選定した。2 結晶分光器には Si (220) 結晶を用いており高調波として 60、90、120keV が得られる。検出器のノイズレベルが約 40keV 相当あるため、30keV は見る事ができず、60keV 以上単色 X 線を用いた測定を行った。

結果は、定量性は未だ達成されておらず、技術的には詰める箇所が多々あるものの、技術を確立することにより通常の X 線管球が使用でき、そのため医学利用に限らず、用途が広がる可能性がある。

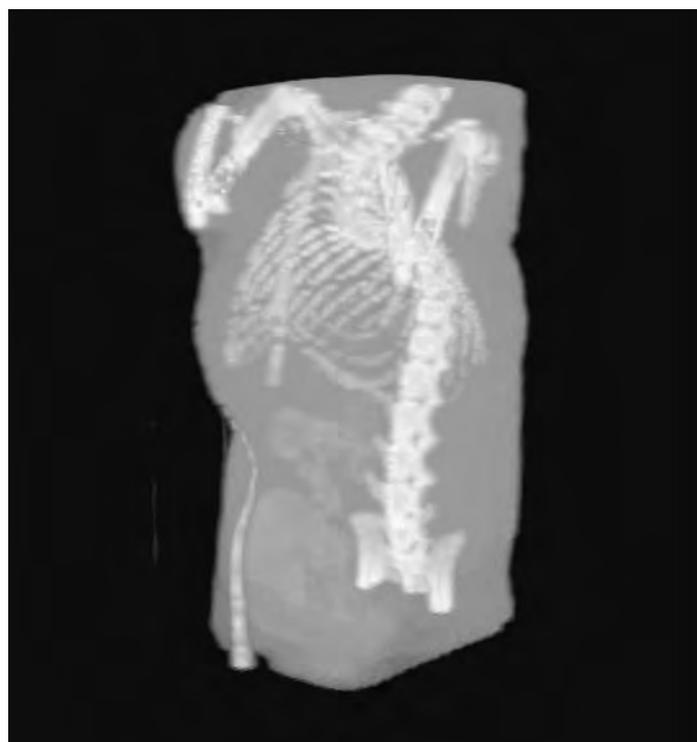


図 1 70keV の単色 X 線によるラットの CT 画像。肩から下を見ている。40keV の単色 X 線 CT 画像と合わせて、電子密度画像並びに実効原子番号画像を得ている。

2.2.5 医学利用放射線による患者・医療従事者の線量評価及び防護に関する研究

概況

医療被ばくは被ばくする個人に直接利益がある為線量制限を設けないというのが ICRP などの基本的な考え方となっているが、例えば診断においては画質と放射線量とがバランスする、最適線量があるはずであり、周辺機器や方法の発展により、最適線量を低減させる可能性がある。本研究室はこの観点から、医学利用放射線からの患者・被検者の被ばく線量を評価し、最適な線量域を検討すると共に、医療従事者の被ばくの可能性と線量を評価し、その低減を目的とする。

本年度は多列検出器型コンピュータ断層撮影装置（マルチ CT）による患者の被ばく線量評価、および歯科 X 線診断に関する実態調査を行った。また、前年度より引き続き IVR における患者及び術者の被ばく線量評価法の検討を行った。

本研究室の目的である、臨床の場での線量評価と線量低減の研究のために、種々の医療施設において線量測定の実施や診療放射線使用実態に関する調査などにご協力を頂いた。

研究課題

医学利用放射線による患者・医療従事者の線量評価及び防護に関する研究

研究担当者

西澤かな枝、赤羽恵一、岩井一男（客員協力研究員）、丸山隆司（客員研究員）

目的

被検者・医療従事者の被ばく線量を評価し、正当化・最適化解析の基礎資料とするとともに放射線利用の頻度、傾向の解析を継続的に行い、他の線源との比較、損害の評価の基礎資料を得て、線量低減に資する研究を行う。以下を達成目的とする。

- ・特殊放射線検査における患者／医療従事者の被ばく線量の評価を行う。
- ・X線診断、X線集団検診、核医学診断・治療、放射線治療、歯科X線診断について調査し、日本における医療被ばくの実態を把握する。

研究経過

1) 医学利用放射線の線量評価と防護

- ・種々の4列以上の検出器を擁するいわゆるマルチ

スライス X 線 CT による検査時の被検者の臓器組織線量を成人及び幼児用人体型組織等価ファントムを用いて測定した。測定には小型線量計（ガラス線量計・熱ルミネッセンス線量計）を用い、測定結果により実効線量を評価した。マルチスライス CT は撮影条件の組み合わせが多様に選択でき、被検者の被ばく線量には大きな差が出る。臨床上の必要性和最適な画質・線量を検討するための共同研究を行っている。

- ・CT 装置が胸部集団検診に応用されて久しく、今日ではマルチスライス CT が検診へ応用されることも増加している。健常者が多く受けるかも知れない検査において、各医療機関が適切な QA/QC を確保するため、医療に関する学会等の協力の下にシングルスライス CT 検査のマニュアルが作成されたが、マルチスライス CT に関するマニュアル作成が開始された。当研究室は線量評価の部分を担当している。
- ・CT による患者の簡易的被ばく線量評価を実効線量との関連に於いて設定する為の線量指標 (CTDI) 評価をマルチスライス CT に適用するための基礎実験を継続している。
- ・X 線 CT による被ばく線量評価指標として、一般的に CTDI_w が用いられている。その値から患者の線量を推定するため、円筒型 PMMA ファントムと日本人男性のボクセルファントムを用いたコンピュータシミュレーションを行い、定量的関係性を評価した。
- ・IVR 時の患者と術者の被ばく線量をガラス線量計によるモニター法を採用し測定を継続した。これは医療機関との協力の下に行っている。IVR は医療の中では高線量被ばくを伴う方法で、時に重篤な皮膚障害をもたらす可能性があり、迅速で精度高い線量評価が求められる。このため、頭頸部を中心に測定システムの一般化の為の共同研究を行っている。

2) 医療被ばくに関する実態調査

本年度は歯科 X 線検査についての調査を行った。歯科診療施設を大学病院、一般病院、歯科医院にわけ歯科 X 線診療の実態を性別、年齢、撮影部位、撮影枚数などについてまた、装置の撮影条件や被ばく防護の状況などについて郵送方式によるアンケート調査を行った。大学病院は全数、病院は 5% 抽出、

歯科医院は2%抽出とした。回答率は大学病院76%、病院・医院はおよそ20%であった。

研究成果

1) 成人及び幼児に対するマルチスライスCTによる検査時の臓器組織線量及び実効線量を種々の機種により行い、平均的な条件と線量をもとめた。一例として胸部検査における結果を表1に示す。mAsによる線量の違いは当然だが、マルチスライスCTにおいてはピッチファクターの違いが大きく影響し、防護を念頭にした線量比較において重要な因子となっている。表1に主な臓器組織の吸収線量を記載したが、幼児においては、成人に比べmAsを下げるなどの配慮が行われてはいるが、なお、成人と変わらない15mGy程度の被ばくがあることを示している。

画質との関連において線量低減の可能性について

て検討する必要がある。

2) X線CT検査における体幹部撮影を想定し、CTの線量指標であるCTDI_wを32cmの円筒型PMMAファントムのモンテカルロシミュレーション計算(EGS4)により求めた。また、原研の日本人男性ファントムを用いて、X線CT検査における各臓器の入射光子エネルギーに対する吸収線量比を得た。そして胸部及び腹部検査の照射範囲における臓器吸収線量を算出した。予期されたとおり、照射野内の臓器ほど吸収エネルギーが大きい。また、照射野を外れると、吸収されるエネルギーは顕著に減少するため、照射境界領域に位置する臓器の線量評価には照射面が大きく影響する。CTDI_wから求めたDLPの値に対する実効線量比は、胸部及び腹部検査に対して両方とも0.02程度の値を示した。

表1. マルチスライスCTによる胸部検査時の線量評価例

		Adult		Child	
Detector row		4	16	4	16
Tube voltage	kV	120	120	120	120
Tube current	mA	130-200	250-300	70-100	150-200
Exposure time	s/rot	0.75-0.8	0.5-0.8	0.75-0.8	0.5-0.8
Feed	mm/rot	15-20	15-27.5	15-27.5	15-27.5
Pith factor		0.75-1.25	0.94-1.38	0.75-1.72	0.94-1.37
Organ or tissue dose (mGy)					
Red bone marrow		6.92	5.60	4.47	4.88
Lung		21.96	18.05	13.11	15.67
Breast		19.59	14.50	8.90	9.20
Esophagus		20.64	17.25	12.62	14.16
Thyroids		30.48	21.92	15.68	16.99

Averaged remainders	Male	14.00	10.76	6.53	6.60
	Female	12.27	9.43	5.74	5.80
Effective dose	Male	11.86	9.03	6.74	7.39
(mSv)	Female	11.80	8.98	6.74	7.40

Averaged surface dose (mGy)		20.19	18.83	11.82	16.03

2.2.6 脳機能研究

「放射線医学・生物学的アプローチによる脳機能障害の解明と脳機能イメージングに関する総合的研究」

1) 神経イメージング研究

須原哲也、鈴木和年、原田平輝志、大林 茂、高野晶寛

- ・抗精神病薬による大脳皮質ドーパミン D₂ 受容体占有率と局所脳神経活動の変化についての検討：健常者に対して、抗精神病薬を投与し、大脳皮質ドーパミン D₂ 受容体占有率を [¹¹C]FLB457 を用いた PET により測定した。スルトプライド 25mg の経口投与にておよそ 65% D₂ 受容体占有率が得られ、その条件下で情動課題中の脳活動を f MRI を用いて測定した。D₂ 受容体の分布に一致して、扁桃体、海馬、前部帯状回の活動低下を認め、脳内の情動処理に D₂ 受容体が重要な役割を担っていることが示唆された。
- ・統合失調症患者における [¹¹C]DAA1106 を用いた末梢性ベンゾジアゼピン受容体の検討：統合失調症患者 5 名に関して、[¹¹C]DAA1106 を用いた PET 検査を施行した。年齢性別をあわせた健常対照者のデータとの比較を行い、症状や治療歴などとの相関など、さらに今後対象者を増やし、詳細な検討が必要であると思われる。
- ・統合失調症患者における前シナプス機能測定に関する研究：前シナプスのドーパミン機能についてはこれまで十分な評価はなされていないことから、われわれはドーパミントランスポーター (DAT) の機能変化に関する研究を行っている。[¹¹C]PE2I はこれまでの PET トレーサーと比較すると DAT への選択性に優れており、高比放射能が得られやすく線条体外 DAT の測定が可能である。現在までに健常被験者 12 名と統合失調症患者 3 名について [¹¹C]PE2I を用いた PET 検査を行っている。被験者数が十分でないため今後も調査を継続し、統合失調症による DAT の変化について明らかにしていく予定である。
- ・[¹¹C]verapamil を用いた p 糖蛋白機能評価における脳内定量法の確立：健常者を対象に [¹¹C]verapamil の PET 検査を行い、脳内移行性の定量評価法について検討した。血管から脳への移行を表す定量パラメータを、一般的な非線形最小二乗法によるコンパートメントモデル解析、およ

びグラフ法の一つである Integration Plot 法によって求め、両者を比較した。その結果、両者は良い相関を示した。また、Integration Plot 法では、[¹¹C]verapamil 静注後約 3 分間の測定データのみを用いた脳内移行性の定量が可能であった。これより、[¹¹C]verapamil の脳内移行性の定量には Integration Plot 法が有用であることが分かった。

- ・タバコ依存の機序におけるドーパミン神経系の関与についての検討：タバコ依存の機序において側坐核が渴望に関与することが明らかとなり、さらにその部位におけるドーパミン D₁ 受容体機能変化が、渴望の程度と関連することが明らかとなった。今後は喫煙状態におけるシナプス間のドーパミン放出を検討し、喫煙習慣におけるドーパミンの関与を明らかにする。
- ・老年性痴呆患者群および軽度認知障害を有する高齢者群における末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) の測定：老年性痴呆患者群および軽度認知障害を有する高齢者群における末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) の測定に関して、条件を合わせた老年性痴呆患者群、軽度認知障害、正常高齢者についての測定を終了した。解析方法の詳細な検討を待ち、結果についての検討を今後行う。
- ・覚醒サルマイクロダイアリスと PET 同時計測の手法を確立する。CT, MRI を活用し覚醒下サルの前頭葉皮質、皮下領域 (腹側線条体) にガイドプローブを留置し、マイクロダイアリス法により細胞外ドーパミン濃度の計測に成功した。また、腹側線条体でのマイクロダイアリス法と PET ([¹¹C]raclopride) との同時ドーパミン定量も可能になった。その手法の任意の個体間での reproducibility と validation を確認した。
- ・覚醒サルを用いた脳機能マッピングと神経伝達物質受容体測定から両者の相関を検討する。サルに論理的思考を要求する課題を学習させ、課題遂行時の局所脳血流を ¹⁵O 水による PET 用いて測定し、その機能局在をマッピングした。学習に伴う脳内神経受容体変化を検討中である。
- ・ラットパーキンソン病モデルへの神経幹細胞移植後の経時的変化 (再生過程) を PET で定量的に解析する。パーキンソンモデルラットに胎児細胞を移植し、PET にて評価した。PET にて移植細胞の正着と成熟を確認できたのみならず、細胞の成熟に

あわせて受容体の感度が変化していく過程が確認できた。また、行動学的評価や病理学的評価との対応を検討した。

- ・覚醒マーマセットを用いた実験システムの構築を行う。マーマセットの導入を開始し、訓化・ハンドリングを行っている。覚醒状態で PET スキャンおよび認知課題訓練等を行うため、頭部固定具および身体保定具の開発を行っている。また超高磁場 MRI による撮像も可能な固定具開発も同時に行っている。

2) 神経ジェネティクス研究

石川裕二、山内正剛

脳発生異常遺伝子のクローニングを継続する。そのため脳細胞死と肝障害を伴う act 突然変異体などについてのマッピングを行い、ポジショナルクローニングを新たに開始する。act 突然変異体の原因遺伝子の同定のための予備的データがそろいつつある。この原因遺伝子はリンケージグループ 15 にマップされた。Act locus をはさむ最近傍のマーカーから BAC ライブラリーによるウォーキングを行ったところ、原因遺伝子から 0.72cM まで近づくことができた。

3) 神経トキシコロジー研究

高橋千太郎、久保田善久、安西和紀

- ・放射線誘発脳障害の予防法に関し、脳局所照射の前に投与するラジカルスカベンジャーの有効な投与経路や時間等を検討する。照射前ラジカルスカベンジャー投与群では神経症候の軽減、浮腫の抑制と細胞死の減少が照射後投与群より有意大きかった。
- ・放射線誘発脳障害に及ぼす神経成長因子の脳内投与の予防効果を調べる。神経成長因子の脳内投与では放射線誘発脳障害の顕著な予防効果は見出せなかった。

4) 遺伝子発現イメージング研究

安西和紀、齋藤俊行、山内正剛

PET で観察される遺伝子発現の定量性を、細胞系での発現と比較する。テトラサイクリン刺激で誘導される D₂ 受容体遺伝子発現システムを組み込んだ HeLa 細胞 (D2R(+)) と空ベクターのみを組み込んだ HeLa 細胞 (D2R(-)) の細胞増殖速度および腫瘍増殖速度を比較した結果、D2R(+) の細胞および腫瘍の増殖が D2R(-) よりも遅いことがわかった。D2R(+) と D2R(-) を様々な割合で混ぜ合わせてからヌードラットに移植し、テトラサイクリンで刺激してから [¹⁴C]FLB をリガンドとして PET 画像をとると、

D2R(+) の割合に依存した PET 画像強度が得られた。

2.2.7 高精度遺伝子発現プロファイリング法のハイスループット化 及び微量試料を用いた解析技術の開発

研究担当者

安倍 真澄

第1グループ

荒木 良子、田端 義敏、Joseph J. Rodrigue、

安藤 俊輔、田村 千尋、笠間 康次

第2グループ

斉藤 俊行

第3グループ

二藤 彰、出野 尚、高鍋 莉江子

理研

鈴木 展子

目的

我々はマイクロアレイ法と全く異なる原理による遺伝子発現プロファイリング技術 HiCEP (High Coverage gene Expression Profiling) 法を開発してきた。当該技術の性能は以下である。

- 1) 前もって cDNA シーケンス情報を必要としない。よって未知転写物が、既知転写物同様検出される。またこれらには非翻訳転写物も含まれる。
- 2) 全真核生物種が解析対象となる。
- 3) 網羅率は、全転写物の約 70% である。
- 4) 感度は RT-PCR と同等もしくはそれ以上である (1 コピー / 細胞、1.2 倍の発現変動)

この様に、HiCEP 技術は、従来のマイクロアレイ法が有する多くの困難を克服した次世代遺伝子発現プロファイル技術である。しかしながら今後改良すべき点も複数存在する。以下に主な問題点と解決法を示す。

- I) 処理量 → ハイスループット化 (医学利用などには必須である)
- II) 材料の必要量 → 必要な細胞数の少数化 (当初 100 万細胞)
- III) 解析後のピーク情報 → 迅速取得法
- IV) コスト → ダウン

今年(平成16年度)は、特に反応のハイスループット化、更に解析後のピーク分取工程にかかるエネル

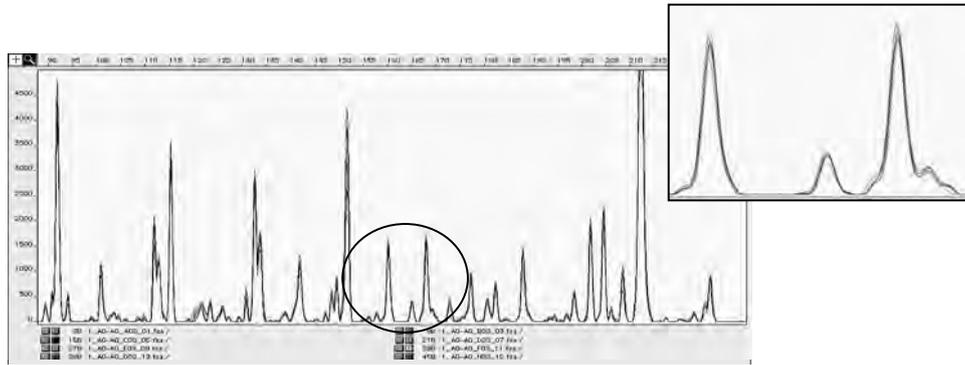
ギーを軽減する為にピークデータベースの構築を試みた。加えて微量試料を用いた HiCEP 技術を開発した。

ハイスループット化

HiCEP における基本技術はこれまでに完成していたものの、1 サンプルの解析に約一ヶ月を要した。RNA 調製、cDNA 合成、HiCEP 基質の作成、選択 PCR、キャピラリー電気泳動などのウェット実験に二週間、その後、大量情報処理に二週間必要であった。今回、我々は RNA 調製後から HiCEP 基質作成までを 96 ウェルプレートにて 3 日間で自動的に行う機械 (HiCEPer) の試作を行った。完成すれば、処理能力が人手によっていた当初の 20 倍にまで上昇する。HiCEPer は大別して三つの機能ユニットから成る。高精度液体ハンドリング機能、96 ウェルプレートを用いた高精度プログラム温度制御機能そして磁気ビーズを用いた核酸ハンドリング機能である。図 1 に HiCEPer とその解析結果の例を示す。我々は性能評価の為に、一度に、8 ウェル、12 ウェル、48 ウェルそして 96 ウェルをそれぞれ HiCEPer にて反応させたが、いずれの場合の結果も、人が行った結果と遜色なかった。

HiCEPer 試作機製作を通して得られたこれらの結果から、自動 HiCEP マシンによるハイスループット化の可能性が示された。しかしながら今後改良すべき多くの点も見出された。例えば我々は、各ステップの不完全さ故、全反応工程中この試作機から離れることは出来なかった。また、3 日間に及ぶ反応期間中に必要な酵素溶液を低温に保ちつつ凝結などによる濃度の変化を生じさせずに維持する工夫が必要である。



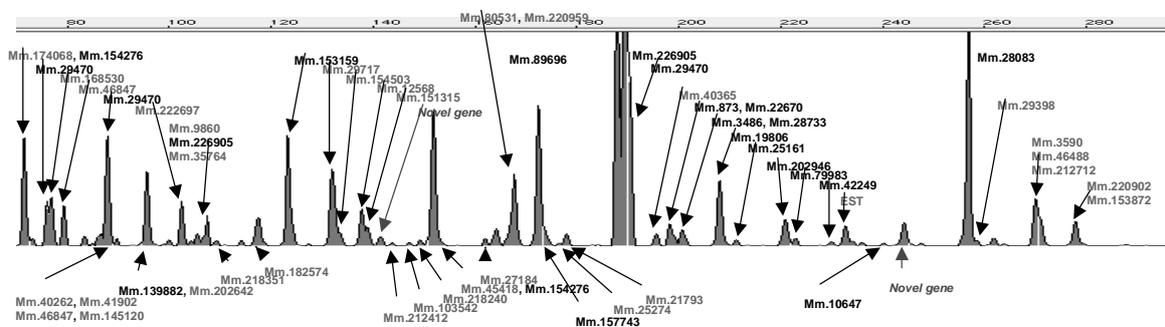


HiCEP ピークデータベース

AFLP (Amplified fragment length polymorphism) を用いた従来技術では 50% 以上のピークが擬陽性であった。更にそれらはしばしば本当のピークとの間でオーバーラップピークを形成してしまう為、正確な転写量の測定、その後のピーククローニングが不可能もしくは極めて困難であった。我々は AFLP の選択 PCR に用いるプライマーと続く反応条件の改良を行うことで、擬陽性ピークを 5% 以下にまで下げること成功した。その結果、各ピークと由来転写物の関係を正確に決定できるようになった。この遺伝子とピークの 1:1 の関係を示す HiCEP ピークデータベースによって解析後のピーク分取が必要無

くなる。ピークデータ作成は HiCEP 利用促進のキーとなる。そこでマウス胚性幹細胞 (ES 細胞)、E14 を用い、実際に HiCEP ピークデータベース構築を試みた。その結果の一部を図 2 に示す。33,000 ピークが検出され、そのうち約 17,000 ピーク (52%) に関しクローニングによる由来転写物の決定に成功した。またこれらの中には約 2,000 の新規転写物由来ピークの存在が示唆された。この試みによって我々は HiCEP ピークデータベース作成における多くのノウハウを手に入れた。これらの情報によって今後はより効果的、短時間にピークデータベースの構築が可能となる。

HiCEP peak database



(微量試料 HiCEP 技術の開発)

開発当初、HiCEP 解析には 1-2 マイクログラム (これは 50 - 100 マイクログラムトータル RNA に相当) のメッセンジャー RNA が必要であった。これは哺乳類細胞約千万細胞に相当する。このような膨大な材料は細胞培養など特殊な研究材料を使用している場合にのみ調製可能である。一方、実際の基礎研究や医学研究ではしばしば 10^3 - 10^6 細胞の解析が要求される。そこで我々は、千細胞による解析を可能にし、一方でその 10 倍の細胞数の解析をルーチン化することを試みた。全反応ステップからエタノール沈殿

を除き、かわりに定量的な核酸ハンドリングが容易な磁気ビーズ技術を導入した。また HiCEP の途中で出来る cDNA 由来の、両端に合成アダプターを有するタグフラグメントは PCR による増幅に理想的な構造を有している為、我々は容易にそれらを増幅することが出来た。一方で、我々は、良く用いられる RNA 増幅も試してみた。その結果、同じく千細胞からの解析が可能であったが、この技術には多くの労働、時間が必要であり、それゆえ、再現性に若干の問題が生じがちであった。

2.2.8 原子力試験研究委託費（新クロスオーバー研究） 低線量域放射線に特有な生体反応の多面的解析

概況

平成16年度より5ヵ年計画で放医研を幹事機関として東北大学、近畿大学、理化学研究所、日本原子力研究所、環境科学技術研究所、国立医薬品食品衛生研究所、国立感染症研究所、が共同で行う新クロスオーバー研究『低線量域放射線に特有な生体反応の多面的解析』がスタートした。その分担研究課題として放医研では以下に記載する「染色体異常の解析」、「mRNA、蛋白の解析」、「DNA修復酵素の挙動の解析」を実施することになった。本年度は8月に他機関と一緒に国際ワークショップを行い各研究班の方向性と班相互の協力体制を確かなものにし、同時に国内外の多くの研究機関との連携体制を確立できた。研究に当たっては、生物指標の検出方法の確立、改善を進め一部の指標については化学物質と放射線を被ばくさせたマウスを解析し、低線量影響調査の足がかりを構築した。また、マウスの低線量長期照射の実験も始め、来年度に照射を終了した後他研究機関と分担して解析を行う予定となっている。

染色体異常の解析

1. 研究担当者

早田 勇^a、吉田光明^b、神田玲子^a、張 偉^{a,1}、Guillaume Vares^{a,1}、南久松真子^{a,2}、吉田和子^{a,2}、亀山美穂^{b,3}、^a放射線障害研究グループ、^b線量評価研究部（¹博士号取得若手研究員、²客員研究員、³テクニカルスタッフ）

2. 目的

平成16年度は低線量（率）照射による染色体異常の解析を実施する上で重要であるマウスの染色体標本の作成法および染色体異常を解析するための染色法の確立を目標とした。

2. 研究経過と成果

マウスの骨髄、末梢血、肺臓、腎臓、脾臓、について低線量放射線の影響を調べるための染色体解析用サンプルとして適するかどうかを検討した。分裂細胞が照射後何回目の分裂期であるかが不明となることや低線量放射線の影響を調べるためには十分な量の細胞が得られないことなどの理由で骨髄細胞と末梢血は不適当と判断した。肺組織および腎臓組織についてはできるだけ短時間で細胞を獲得するために、コラゲナーゼ処理法を用いて初代培養を試

みた。しかし、コラゲナーゼの処理温度、処理濃度によって初代培養のコンディションが大きく左右されることが明らかとなり本研究のためには不適當であることが分かった。脾臓については組織細胞を物理的にバラバラに（解離）し、分裂促進剤を入れて48時間培養することにより、ヒトの末梢血リンパ球の培養と同じように十分な細胞数および分裂中期像を得ることが可能であることが分かった。脾臓組織から細胞を解離する手法に改良を加え、最終的には素早く十分な量のリンパ球を採取してコルセミド（第一回目の分裂中期像を得るための細胞分裂停止剤）と共に48時間培養するという本研究用の染色体標本用培養技法が確立出来た。

次に染色体異常を検出するためのマウス染色体の染色法を検討した。ヒト染色体では二動原体染色体や環状染色体を観察するためにはギムザ液による単一染色を行なう。しかし、マウスでは全ての染色体の動原体が末端部に存在するため、ギムザ液による単一染色では二動原体染色体の識別が困難になる場合が多い。そこで、マウス動原体を特異的に染色するヘキスト33258と個々の染色体の部分の異常を検出できるQ-バンド染色用のキナクリンによる2重染色法（原法：Yoshida MC, et al., 1975）を試してみた。原法に若干の改良を加え、二動原体染色体の解析が容易にできるヘキスト-キナクリン2重蛍光染色法を確立した（Fig. 1）。この2重染色法を用いることによって動原体の位置が容易に識別できるため、染色体の凝縮度に関係なく二動原体染色体を判別できるようになった。さらに、染色体転座を効率的に解析するためにマウスの1番、2番、3番染色体が同時に均等に蛍光染色できる染色体ペインティング法を確立した（Fig. 2）。



Fig. 1 キナクリン-ヘキスト 33258 で2重染色したマウス染色体

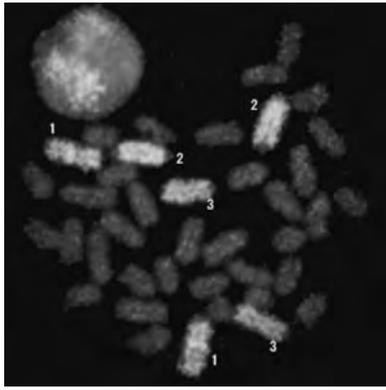


Fig. 2 1、2、3 番染色体に特異的な混合プローブ DNA による染色体ペインティング

mRNA、蛋白の解析

1. 研究担当者

根井 充、王 冰、中島徹夫、Guillaume Vares¹、放射線障害研究グループ（¹博士号取得若手研究員）

2. 目的

本研究は、p53 と協調して低線量放射線照射後の遺伝子発現制御に機能する転写因子を同定すること、および胎児の奇形発生における適応応答の分子機構を解明することを目的としている。

3. 研究経過と成果

低線量放射線照射後、p53 を介して発現が活性化されることが知られている p21 遺伝子に注目し、その遺伝子発現調節領域の解析を行った。まず遺伝子発現調節領域を広くカバーする多数の 2 本鎖 DNA プローブを作製し、網羅的ゲルシフトアッセイを行った。その結果、p53 認識部位以外の 8 つの部位で、放射線に反応して DNA-タンパク質相互作用の様態が変化することを見出した。そしてアデノ随伴ウイルスベクターを用いたレポーターアッセイにより、p21 遺伝子の転写開始部位から上流 600-1300bp に、放射線反応に必要と思われる領域が存在することを見出した。これにより転写開始部位から上流 600-1300bp に p53 と協調して放射線反応に機能する転写因子の認識部位があることが示唆された。

適応応答発現時および非発現時のマウス胎仔の種々の臓器におけるリン酸化 p53 を検出するため、リン酸化 p53 を特異的に認識する抗体を用いる検出系の構築を行った。一方、国立医薬品食品衛生研究所との共同研究により、トランスジェニックマウス (gpt delta) の低線量率 γ 線連続照射を行い、低線量率放射線とタバコに含まれる変異原物質 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) との複合効果を解析するためのサンプル調整

を行った。

DNA 修復酵素の挙動の解析

1. 研究担当者

小池 学、小池亜紀¹、佐藤晴彦²、小林智恵子³、菅澤純³、放射線障害研究グループ（¹客員協力研究員、²研究生、³業務補助員）

2. 目的

低線量被ばくの生物影響について細胞や組織で解析を行うための指標を得るために、中・高線量域で発現変動を示す放射線応答性 RNA 分子について、X 線照射したヒト及び齧歯類細胞を材料に、RT-PCR 法、ノーザン法により低線量被ばくの分子マーカー（発現変動する RNA）のスクリーニングを行う。また、DNA 二重鎖切断損傷修復機構で働く DNA 修復酵素（蛋白質）のヒト及び齧歯類細胞内での挙動を解析するために、生細胞内で観察可能な様に蛍光蛋白質を融合した DNA 修復酵素発現ベクターを構築し、細胞内に導入する。また、薬剤マーカーにより恒常的発現細胞株を樹立し、DNA 修復酵素の挙動の解析を開始する。

3. 研究経過

中・高線量域で発現変動を示す放射線応答性 RNA 分子について、X 線照射したヒト及び齧歯類細胞を材料に、RT-PCR 法、ノーザン法により低線量被ばくの分子マーカー（発現変動する RNA）のスクリーニングを低線量 X 線を照射したヒト培養細胞を材料に開始した。また、DNA 二重鎖切断損傷修復機構で働く DNA 修復酵素（蛋白質）の生細胞内での挙動を解析するために、これまでに緑色蛍光蛋白質と Ku80 蛋白質を融合した蛋白質を発現する様に構築した遺伝子発現ベクターを導入し、薬剤耐性をマーカーに選択を行い生細胞内の Ku80 蛋白質を蛍光倒立顕微鏡下で観察可能にした細胞株を樹立し、挙動の解析を開始した。

4. 研究成果

DNA 二重鎖切断損傷修復機構で働く DNA 修復酵素（蛋白質）の生細胞内での挙動を解析するために、生細胞内の Ku80 蛋白質を蛍光倒立顕微鏡下で観察可能にした細胞株を薬剤耐性をマーカーに選択を行い樹立した。この細胞株で発現する融合蛋白質が内在性の野生型 Ku80 の機能を保持していることを融合蛋白質の発現、Ku70 蛋白質との結合とその安定化、細胞内局在、放射線抵抗性等に注目して確認した。また、Ku80 融合蛋白質発現ベクターを一過性に発現

させた Ku80 欠損細胞に DNA 二重鎖切断損傷が生じさせると、その細胞内の損傷が生じている領域に緑色蛍光蛋白質融合 Ku80 蛋白質が急速に集合することが明らかになった。

2.3 創成的・萌芽的研究

平成16年度理事長調整費執行方針に基づき、創造的事業推進経費の内、次期中期計画において柱となるような事業を対象とする創成的研究（1課題当たり3000万円以下/年,2年間）と、将来大きく成長し得るシーズの創出を目的とした萌芽的研究（1課題当たり500万円以下/年、2年間）の所内公募を実施した。萌芽的研究は、中期計画との関連性、科学的・学術的重要性、将来的発展性等の観点から1応募課題につき3人の所内研究者にレビューを依頼し、その結果に基づいて応募48課題中14課題を採択した。萌芽的研究の1課題当たりの平均配分額は160万円であった。創成的研究については採択結果

の重要性と配分額の大きさを鑑み、所内研究者13人からなる創成的研究課題採択委員会を組織し、応募数全13課題を一次書類審査によって6課題に絞り込んだ後、ヒアリングによる二次審査を行い、最終的に3課題を採択した。1課題当たりの平均配分額は1740万円であった。独立行政法人に移行し理事長調整費事業が創設されて初めて研究規模の大きな創成的研究が実施されることとなった。

平成15年度萌芽的研究採択課題の研究成果については、評価ワーキンググループによる厳正な評価を実施するとともに、平成16年4月に公開報告会を開催した。

理事長調整費による創成的研究採択課題一覧

整理番号	所 属	氏 名	協力者	課 題 名
1	放射線安全研究センター 低線量生体影響プロジェクト プロジェクトリーダー	島田 義也	11人	次世代の健康影響における放射線影響—胎児・小児—
2	放射線安全研究センター 低線量生体影響プロジェクト第5チーム チームリーダー	塩見 忠博	5人	ヒト放射線傷害修復経路の精査的探索と放射線生体影響研究への応用
3	重粒子医科学センター 加速器物理工学部 主任研究員	野田 耕司	11人	炭素線がん治療用ガントリーの開発研究

理事長調整費による萌芽的研究採択課題一覧

整理番号	所 属	氏 名	協力者	課 題 名
1	重粒子医科学センター 病院治療課 レジデント	高木 亮	なし	循環血清 freeDNA (腫瘍) の検出とその臨床応用に関する研究
2	重粒子医科学センター 脳機能イメージング研究開発推進室 博士号取得若手研究員	季 斌	なし	ドパミン D4 受容体及びその選択的リガンドを用いる新規レポーター遺伝子イメージングシステムの構築
3	重粒子医科学センター 病院治療課第1治療室 医長	山田 滋	2人	ガン治療における新しい腫瘍マーカーとしての血中サイトカイン値の動態に関する研究
4	重粒子医科学センター 脳機能イメージング研究開発推進室 主任研究員	大林 茂	なし	脳機能分子ネットワークの生体内動態イメージング

整理番号	所 属	氏 名	協力者	課 題 名
5	重粒子医科学センター 画像医学部 客員研究員	小高 鎌一	なし	臨床応用に向けたラジオアイソトープ標識 テネインC抗体のFvフラグメント化と最 適抗体の選択試験－組織再構築の非侵襲的 評価法の開発
6	重粒子医科学センター 加速器物理工学部サイクロトロン運転室 係員	北條 悟	なし	陽電子放出核イオンの治療ビームへの適用
7	緊急被ばく医療研究センター 線量評価研究部微量分析研究室 主任研究員	サフー サラタ クマール	なし	Characterization of Depleted Uranium and Its Health Effects
8	放射線安全研究センター 放射線障害研究グループ第3チーム 主任研究員	根井 充	2人	放射線を利用したドラッグデリバリーシス テムに関する研究
9	放射線安全研究センター レドックス制御研究グループ第1チーム 研究員	中西 郁夫	なし	がんの光線力学療法剤を志向した活性酸素 発生剤の開発
10	放射線安全研究センター 放射線障害研究グループ第4チーム 主任研究員	小池 学	1人	高齢化社会に向けた放射線治療開発モデル に関する研究
11	放射線安全研究センター 実験動物開発研究グループ 博士号取得若手研究員	丸山 耕一	なし	アクアバイオセンサーとしてのGFPトラン スジェニックメダカ系統の開発
12	放射線安全研究センター 実験動物開発研究グループ第1チーム 主任研究員	鬼頭 靖司	2人	スピードコンジェニック法を用いた遺伝子 改変マウスのコンジェニック化についての 研究
13	放射線安全研究センター 宇宙放射線防護プロジェクト第2チーム チームリーダー	保田 浩志	8人	水晶体被ばく線量の測定評価に関する開発 研究
14	放射線安全研究センター 低線量生体影響プロジェクト第1チーム 主任研究員	大町 康	2人	放射線(中性子線)の次世代マウス脳神経発 達影響に関する病理学的・行動薬理学的研 究

理事長調整費によるその他採択課題一覧

整理番号	所 属	申請者名	協力者	課 題 名
1	重粒子医科学センター 病院診断課 課長	神立 進	5人	三次元ワークステーションを用いたマルチ モダリティのヒュージョン画像による頭頸 部腫瘍の進展範囲の診断精度の向上
2	重粒子医科学センター 病院治療課第2治療室 室長	馬場 雅行	2人	バーチャル気管支鏡による気管支壁の腫瘍 浸潤範囲の診断－肺門部早期扁平上皮癌に 対する重粒子線治療における照射範囲の精 度向上を目指して