

1. 概要

1. 事業活動全般

平成15年度は、放医研の独立行政法人化の3年目であり、初年度に引き続き中期計画に基づいて着実に研究開発を進展させるとともに、新たな研究開発のシーズを開拓するなど、多くの成果を挙げた。一方、今年度は中期計画の折り返し点であり、中期計画の目標達成を見極め、さらには次期中期計画の萌芽を育てる時期でもある。このため平成13年度、及び平成14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。

1) 研究の実施状況

研究の実施状況については、概ね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、殆ど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14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」の高度先進医療の認可を得た。今後、より高度な治療法の研究開発等の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も、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、競争的外部資金研究や、国からの大型の受託研究等、時限的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、研究体制の整備に努めている。

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されており、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。

放医研は、中期計画に定められた研究開発を着実に実施するとともに、放射線医学に関連した国際的水準の先端的研究開発を進めていくために、今後もターゲット指向の先端的研究テーマを創出し積極的に競争的外部研究資金を獲得するとともに、そのような先端的研究を効果的・効率的に進める柔軟な研究体制を引き続き整備していく必要がある。

(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されるとともに、研究開発の実施に関して助言を与えかつ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、研究開発課題の進捗状況に対し意見を求めることとなっている。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15年4月に放医研内で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。さらに、宇宙放射線の生体影響(プロジェクト)についても平成16年2月に国際助言委員会を開催し、評価を得た。また放射線感受性遺伝子研究(プロジェクト)及び低線量放射線の生体影響(プロジェクト)に関しても、国内の専門家による助言組織より助言及び評価を得ている。

平成16年度以降には、中期計画の進捗状況の評価や新たな中期計画の策定及び事前評価等に際し、国

内外の専門家からなる外部評価委員会等を組織し、評価を受けることとしている。

3) 研究資源の効率的活用

(1) 理事長の主導

理事長は、研究者の自主性を尊重しつつも、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が行われ、限られた資源の効果的かつ効率的な活用が行われている。平成15年度に於いても、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萌芽的研究等を実施した。

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

研究機関に対する運営費交付金の状況は極めて厳しいものがある。特に、先端的かつ競争的な研究開発を行うためには、今後競争的研究資金の比重が増加すると予想される。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となる。このため、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15年度は、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の課題が正式採択となり、今後4年間の研究開発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

放医研の活性化を図るため、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年度に創設した技術職制度の運用を開始した。平成15年度は、この制度に基づき所内職員2名を技術職に配置換えするとともに、加速器技術関連及び実験動物関連等の技術職員の新規採用を行った。

また、外部資金研究、共同研究等を実施するための事務部門を研究推進部と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14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、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と連携大学院協定を締結した。これにより受け入れ連携大学院生数は20名（14年度実績12名）に増加した。

共同研究等は、契約書、覚書等55件の締結、取り交わしを行い、延べ66機関と実施した。また、国際共同研究については、平成14年度までの8件に加え、3つの新たな協定を締結した。

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、放医研は、国の定める防災基本計画において、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、高度に専門的な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ン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、同委員会2001年報告書の日本語版翻訳事業、国際原子力機関（IAEA）への協力、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15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対応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からは、日本が議長国として原子放射線に係わる科学的知見の取りまとめを行う。

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。今後、これにより得られた個人評価結果を職員個人の処遇に適切に反映させていく。

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

- ・平成15年11月に、重粒子線がん治療の高度先進医療「固形がんに対する重粒子線治療」の承認を得た。頭頸部、前立腺、骨・軟部、および肺癌の一部は、臨床試験としての登録を終了し、平成15年11月より高度先進医療に移行した。（約50例を高度先進医療として登録治療した）
- ・重粒子線治療患者数は、今年度300名を大きく越える患者数が登録され、平成15年度末で総数約1,800名となった。
- ・肺癌と肝癌について短期小分割（それぞれ1、2回）照射の臨床試験を開始するとともに、膀胱癌の術前照射および重粒子線単独照射による臨床試験を開始した。
- ・重粒子線治療のための国際助言委員会を開催し、極めて高い評価を得た。
- ・これまでの治療成績をまとめ、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装置の試験機を完成させるための要素技術開発及び製作設計を完了した。

光センサーについては先行的に製作を行った。また、4次元ビューアについては、機能試験モデル製作を終了し、超高速再構成装置との結合試験も完了し、ファントム実験、動物実験、臨床試験を開始し、解像力特性、線量分布プロフィールなどを明らかにした。

- ・平成16年度内に次世代PET試験機を完成させるための要素技術開発を完了した。
- ・大型GSO:Ce単結晶の育成に成功し、結晶素子量産化技術を確立するとともに、結晶素子の新たな配列技術を開発した。回路系については、256チャンネル・フラットパネル光電子増倍管出力信号処理用のASIC回路の試作と特性試験、同時計数回路の製作及び特性試験を行い、設計通りの動作性能を得た。また、装置シミュレータの高度化及び装置パラメータの最適化を行った。

(2) 放射線感受性遺伝子研究

- ・放射線感受性 / 抵抗性に関わる臨床試料の収集体制を確立し、がん患者421人の血液試料を収集した（計989人、健常者と合計して1216人）。また、426人の診療情報を収集・統計解析した。
- ・放射線感受性遺伝子候補108種類（848か所の一塩基多型（SNP））について、一般健常人、がん患者延べ670人におけるタイピングを行い、33遺伝子については、乳癌、子宮頸癌、前立腺癌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ること、また、コメットアッセイ、小核アッセイにより層別化した患者群でも、多型頻度の異なる遺伝子群が存在することを明らかにした。
- ・放射線治療有害事象に強く相関する遺伝子の中に、発現を抑制すると放射線照射後に細胞の生存率を低下させる遺伝子があることを明らかにした。

(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：マウスの終生飼育を継続し、瀕死・死亡マウスの病理解剖を継続した。3月末までに2,600匹中約1,700匹（2／3）が死亡した。白血病、肝腫瘍、ハーダー腺腫瘍、肺腫瘍等が発生しており、それぞれに線量効果関係が認められた。また、胎児脳の組織標本の総細胞におけるTUNEL陽性細胞比率は、LQモデルに適合しており、RBEは約5前後と推定された。
- ・発がんリスク解析研究：ENUとの複合曝露による

胸腺リンパ腫 (TL) 発生では、高線量域と低線量域とでは発生様式が異なることを示した。閾値は、ほとんど変化しなかった。ラット乳癌の線量効果関係は閾値のない直線モデルが適合し、複合暴露では 2 Gy まで相加性を示した。TL 発生の線量効果関係は野生系統では直線 2 次、scid マウスでは 1 Gy 以下で直線的であった。

- ・継世代影響研究：精原細胞段階で γ 線 3 Gy 照射して得られた仔マウスでは、突然変異誘発頻度は $2 \times 10^{-7}/\text{bp}/\text{Gy}$ であり、精子細胞段階での照射の約 1/8 であった。X 線照射により超可変反復配列領域で突然変異の発生が検出されたものの、ゲノム遺伝子領域では突然変異の発生は検出されなかった。また、Gpt-delta マウス脾細胞の 5 Gy 照射後の突然変異頻度は、 2.9×10^{-5} (自然突然変異頻度 1.1×10^{-5}) で、胎児細胞とほぼ一致した。

②宇宙放射線による生体影響と防護に関する研究

- ・航空機被ばく線量に関し、大フレア発生時の貴重な実測データを得た。フレアによる磁場圧縮による線量減少、いわゆるフォーブシュ減少が確認された。また、飛行経路による被ばく線量評価に関する種々の計算コードの比較を実施し、国内・国外航空路に沿った被ばく線量の評価を行った。さらに、加速器の比較照射実験 (ICCHIBAN) を年 2 回実施し、宇宙飛行体に搭載した計測機器の比較実験を継続している。宇宙線測定器については、高エネルギー中性子検出器ホススイッチ型の実用品の設計が完了した。
- ・マイクロビーム細胞照射装置が完成し、照射実験を開始した。低線量宇宙線被ばくに関する実験では、人由来皮膚正常細胞の低線量粒子線による適応応答に関する実験を継続した。微小重力下での骨代謝に関しては、ラットの懸垂実験を行い、運動によるカルシウム代謝の活発化を確認した。
- ・国際助言委員会を開催した (平成 16 年 2 月)。

(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

- ・被ばく時における細胞内 ROS の役割について、ROS の減少と細胞の感受性、ROS 産生低下による MAP kinase の活性低下と細胞周期の遅れ、放射線照射後の ROS 消去に関する ATM 遺伝子の寄与等を見いだした。
- ・放射線による皮膚の線維化を、試験管内での 3 次元培養皮膚を用いて再現することに成功した。昨年度までに得られた発現変動候補遺伝子の 2 次 screening を行い、皮膚障害と関連遺伝子の機能を

より詳細に解析するための細胞株を 2 系統樹立した。

- ・推奨量の Zn-DTPA、CBMIDA の長期経口投与により、Pu を投与したマウスの寿命短縮や骨肉腫の発生が抑制された。また、プルシアンブルーの放射性 Cs 除去効果試験と毒性試験を継続した。
- ・部分被ばく線量推定法のため、毛根細胞の短期培養と air dry 標本作成法の開発をすすめ、手甲の体毛 1 本から数百個の毛根細胞の採取が可能となった。また、放射線による染色体異常の解析に適した air dry 標本が作成できるように培養細胞の PCC 解析実験システムの改良を行った。
- ・医薬であるエダラポン (商品名ラジカット) のマウスに対する放射線防護作用について、最適な投与時期及び投与量を明らかにした。また、ビタミン E 誘導体である TMG がマウスに対して X 線照射後投与において、有意な放射線防護作用を示すことを明らかにした。
- ・低 energy γ /X 線用の新たな測定システムの開発を進めた。
- ・詳細型ガンマ線入射方向検出器を SEIKO EG&G と共同開発を進めた。また、緊急時対応マニュアルとして、“野外面汚染計の取り扱い”、“汚染患者搬入時の対応”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の土壌から ^{236}U を検出するとともに、食事試料について約 20 元素の分析を完了した。また、内部被ばく線量評価支援システム MANDAL 2 を CD-ROM 化し、国内外への普及を進めた。放射線作業に関する疫学研究、原発所在住民について潜在的放射線リスク研究を継続した。さらに、海底堆積物中の Pu の同位体比測定手法を確立し、海産生物 150 種について元素分析等を継続した。

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

- ・アンチモン (Sb) の毒性発現へのグルタチオンの寄与、ヒ素による DNA 二重鎖切断誘発能の特性、等を明らかにし、微生物生態系における生態系影響評価指数の定量化、個体群変動パターンの異なる化学物質 (Gd 等) についてパラメータの特定を行うとともに、放射線影響と他の有害因子を比較する数理モデルを計算機シミュレータに導入した。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

- ・肺がんの死亡統計が高い中国の黄土高原地域等において 200 例の平衡等価濃度調査を行い、トロン被ばくを考慮すべきであることを示した。また、実験室内での壊変生成物の粒径評価実験を継続し、粒径分布を明らかにした。コロナ放電場を利用した化学トラップ装置を試作し、99 %以上の高いラドン除去効率を確認した。このラドン除去技術は、15 年度に希ガス回収方法として特許が成立した。またラットの気道上皮細胞へのラドン曝露実験による生物影響研究を継続した。

(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

- ・システアミンやブンテ塩の強い OH ラジカル消去活性を明らかにした。また、リアルタイム-RT-PCR 法により H-LTR 型 IAP の RNA を多量の類似核酸共存下で定量することに成功し、本法を通常の mRNA の高精度定量技術として確立した。シトクロム c 蛋白質を介するアポトーシス経路について、ニトロ化修飾に伴って caspase-9/Apaf-1 酵素複合体の活性化を抑制す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

- ・染色体エアドライ標本作成装置の改良、ヒト照射リンパ球標本の染色体異常解析を行った。また、Ku80 タンパク質の放射線感受性関連機能領域における蛋白質欠損と放射線誘導性アポトーシスの関係、p53 標的遺伝子における制御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 細胞における HiCEP ピークデータベース構築は当初予定の 60 %以上を完了し、多くの未知遺伝子や ES 発現遺伝子が確認された。また、大量反応を可能にする実験系を確立し、50 解析試料 / 年の処理が可能となった。さらに、世界に先駆けて RECQL4 遺伝子のノックアウトマウス 2 系統作出に成功した。

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た。また、新たな技術として、顕微受精により耐凍剤未添加凍結

保存精子からのマウス個体の作成が可能となった。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を明らかにするとともに、呼吸器病原細菌（カーバチルス菌）に対するマウス 3 系統の感受性データを得た。

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

- ・酸化プルトニウム (Pu) 吸入曝露ラットにおける原発肺腫瘍の癌腫発生率の線量効果関係、がん抑制遺伝子 (p53) の点突然変異を明らかにした。クエン酸 Pu 注射投与ラットに誘発される骨肉腫の線量効果反応、原発部位を明らかにした。さらに、これまでに得られた成果を原著論文にまとめ、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た原本を作成し、標本の内容と保管状況を整備した。

(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

- ・小型リング偏向電磁石磁場の磁場分布の解析、電子ビーム冷却装置の設計を終了するとともに、大運動量幅ビームの高速冷却法を開発し、ビーム冷却時間を 0.3-0.6 秒まで短縮する事に成功した。さらに、入射用インフレクター、出射用デフレクター一体型装置の設計・製作、真空排気系の単体試験を継続した。
- ・普及型加速器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方法の研究を継続し、炭素線眼球治療時の眼球位置決め装置を開発した。さらに、ペンシルビーム法による線量計算法、2 次ビームを用いたスポットスキャン照射法、重イオン CT 装置の様々な粒子線に対する評価、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を充実、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、カロリメータのためのブリッジ回路の試作、ダイヤモンド検出器の重粒子線に対す

る応答特性の評価、等を継続した。

④重粒子線治療の普及促進に関する研究

- ・普及型重粒子治療システムの照射系に関する実用的かつ発展的なシステムの概念設計、普及型治療計画システムの概念設計を開始した。また、粒子線 QA ガイドラインの整備が終了し、公開のための準備を進めている。

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、メラノーマ細胞株 10 種、扁平上皮癌細胞株 11 種に関する X 線及び炭素線の生存率曲線を解析するとともに、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、将来の電子カルテ導入を目的とした所見入力システムの試験運用、等を行った。

⑦ HIMAC 共同利用研究

- ・治療・診断関連 18 課題、生物関連 55 課題、物理・工学関連 59 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 -FMeI、 ^{18}F -、 ^{11}C -CH₃I 等) 用自動合成装置と汎用制御装置の開発、 ^{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 ^{61}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- $^{[11}\text{C}]$ 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

- ・マイクロイメージングコイルを用いて脳血管撮影における分解能を向上させるとともに、血流－血管弾性の連成解析法を確立した。
- ・独法成果活用事業では昨年度の設計結果に基づき、超電導マグネット、およびクライオスタットを製作し、クライオスタット構造設計の可否を評価す

るための運搬試験、除振機構と磁気シールドの設計を行った。

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 に関して光フィルターの設置位置、露光時間の制限、2 色の混合比の変更方法等に関する検討を行った。また、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、IVR 検査時の患者線量の直接的モニター方法の決定を行った。また、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、世界に先駆けて ENU 誘発突然変異メダカの原因遺伝子同定に成功した。トキシコロジー研究では、重粒子線による局所照射ラットの脳の晩発性脳障害の MRI 画像化を行った。さらに、遺伝子発現イメージング研究では、ヌードラットの腫瘍でドキシ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) 原子力基盤技術総合的研究

①放射線損傷の認識と修復機構の解析とナノレベルでのビジュアル化システムの開発

- ・転写因子の低線量放射線応答性、DNA 二本鎖切断損傷の修復経路とその責任因子、分子動力学シミュレーションによる損傷 DNA の解析、放射線抵抗性細菌由来の DNA 修復関連タンパク質と DNA の相互作用の詳細な可視化と解析に成果を挙げた。
- ・5 ヵ年計画の研究の最終年度であるため、最終報告書をまとめた。

②放射性核種の土壌生態圏における移行及び動的解析モデルに関する研究

- ・水田生態系における放射性ヨウ素の動的コンパートメントモデルの構築、植物吸収－収穫による放射性核種除去効果の評価、Re（レニウム）分析法の開発と環境試料への適用、等に成果を挙げた。
- ・5ヵ年計画の研究の最終年度であるため、最終報告書をまとめた。

③マルチトレーサーの製造技術の高度化と先端科学技術研究への応用をめざした基盤研究

- ・反跳核反応生成物捕集装置の最適化の諸条件を明らかにし、マルチトレーサーの有効利用法について成果を挙げた。また、調査・実験・評価を経て、高解像度全エネルギー対応 SPECT としてのコンプトンカメラ本体の概念設計を推進した。
- ・5ヵ年計画の研究の最終年度であるため、最終報告書をまとめた。

④ラドン健康影響研究

- ・ラットの気道上皮細胞へのラドン曝露実験により、小核形成及び遺伝子突然変異についての解析を行った。小核形成率は数 10mGy 以上のラドン曝露で上昇するが、遺伝子突然変異率に有意な上昇は認められない事が明らかになった。

(8) 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、上咽頭部癌に対する放射化学療法に関する第 I 相パイロットスタディの開始、等を行った。また、子宮頸癌および頭頸部癌に対する放射線治療と Cox-II 阻害剤の併用療法に関する臨床試験を継続した。平成 15 年 12 月に、FNCA 放射線治療ワークショップを開催した。

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（理事長指定研究）として、22 課題を実施した。今年度の研究課題からは、原著論文（17 報）、特許出願（1 件）、学会発表 28 件（うち国際学会発表 5 件）の具体的成果が得られている。

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。発表原書論文数は 237 報、研究職 1 人当たり 1 報を越えている。
- ・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 12 件（うち研究成果等 10 件）、TV 等取材対応 40 件。
- ・研究成果として、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 7 冊刊行した。
- ・平成 15 年度科学技術週間(平成 15 年 4 月 12 日～4 月 21 日)に合わせて、4 月 20 日（千葉本所）及び 4 月 17 日（那珂湊支所）に施設一般公開を実施し、2,272 人の参加を得た。（平成 14 年度 2,185 人）
- ・施設公開の一環として来訪者の見学への対応を行い、上記一般公開を合わせて、計 3,966 人の来訪を得た。（平成 14 年度 3,448 人）
- ・一般講演会を 2 回（平成 15 年 7 月 25 日（於、大阪科学技術センター）、及び平成 16 年 3 月 5 日（於、名古屋国際センター））開催した。また、日本保健物理学会共催一般講演会(平成 15 年 6 月 15 日（於、幕張メッセ国際会議場））を開催した。所内一般公開併設公開講座（平成 15 年 4 月 20 日）、とともに、2 回の公開講座（平成 15 年 8 月 22 日、及び同 11 月 28 日、（放医研内））を開催した。
- ・平成 15 年 8 月 18 日～21 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 40 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展覧を行うとともに、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 55 件の締結、取り交わしを行い、延べ 66 機関と実施した。
- ・41 件の特許出願を行った（国内特許出願 36 件、

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、放射線事故の医療的側面に関するデータベース構築、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研究

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

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

【研究概要】

平成15年度には、従来から継続中の臨床試験に加えて、肺癌と肝癌において超短期小分割（それぞれ1、2回）照射の臨床試験を開始し、膝癌においても術前照射および重粒子線単独照射による臨床試験を開始した。また、かねてから申請中であった重粒子線治療の高度先進医療が「固形がんに対する重粒子線治療」という名称で厚生労働省の承認を得られ、平成15年11月1日より高度先進医療を開始した。この結果、頭頸部、前立腺、骨・軟部、および肺癌の一部は、臨床試験としての登録を終了し、平成15年11月より高度先進医療に移行した。

重粒子線治療患者数は、平成15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333名であった。平成6年6月の臨床試験開始以来、平成16年2月までに登録された患者数は1,796名、うち高度先進医療で治療された患者数は56名である。

これまでに登録された患者1,796名のうち平成15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1,549名（1,615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。

(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。

(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。

(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することになった。

(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。

早期肺癌のなかでも肺門近接型は、今しばらく第I/II相試験を継続予定である。

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。

(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) 腭癌

術前照射と根治照射による線量増加試験を実施中であるが、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）

今回、平成15年度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」を計画した。

その他、重粒子線治療のための国際助言委員会を開催した結果、極めて高い評価を得るとともに今後の研究につき、国際共同研究などについて助言を得た。

2. 音声入力レポート作成システムの比較・検討

担当者：神立 進、岸本理和、小松秀平、溝江純悦、辻井博彦

【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、さらなる進歩が続い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。これら进行分析し、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。これら进行分析し、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。トランスクリイバ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。現在、いくつかの音声入力レポート作成システムが開発されている。我々は、この音声入力レポート作成システムを導入し、キーボード入力システム、また、いくつかある音声入力システムの比較・検討を行った。

【対象と方法】

対象は、重粒子医科学センター病院で検査を行ったMRI、CT検査の診断画像である。Advanced Media社の放射線レポート音声作成システムAmiVoice ver5を用い、他のシステムとの比較を行った。AmiVoiceには、他にもいくつかの医学領域の音声辞書が用意されている。比較対象として、一般的なワープロ入力、IBM社のViaVoice ver8、ScanSoft社のDragonSpeech ver7を使用した。DragonSpeechは、放射線医学用語集が公開されており（DragonSpeech専用）、これを用いた。

【結果】

AmiVoice を用いることにより、一般的なワープロに比べて約 1.5 倍のレポート作成のスピード上昇が認められた。他の音声入力システムと違い、音声入力訓練を行わずに、最初から音声入力を始めることができた。IBM 社の ViaVoice は、医学専用ではないため、誤認識が多く、使いものにならなかった。Dragon Speech は、診断用単語が少なすぎるため、誤認識が多かった。

複雑な所見作成の場合、音声メモとして使うことで、書き落としを減らすことができた。

視線を動かさずに済むため、頸を動かす頻度が減少し、疲労を減らすことができた。

もっとも成績が良かった AmiVoice にも問題がないわけではなく、認識率が 95% くらいでしかなく、一度間違えると全く関係のない認識を始めてしまうこと、助詞の認識が弱いといった問題が認められた。他に環境雑音に対して多少弱いこと、認識率がマイクと口の関係に敏感であった。また AmiVoice に限ったことではないが、音声を発することで他の診断医がうるさく感じるといった問題も認められた。

【考察】

重粒子医科学センター病院で検査の結果得られる画像は、複雑なものが多く、レポートも複雑になりがちである。これは、検査対象が、悪性腫瘍の患者さんであり、治療前の腫瘍の大きさ、進展範囲、転移のチェック等が必要であること、放射線治療後の経過の観察であるからである。最初から口述で整ったレポートが作成できるわけではないので、清書前の音声メモ作成といった使い方でも十分役にたつと思われた。異常所見をすぐに記録できるので、書き落としを減らすことができた。

音声入力使用により、視線を移動させなくても済むので、疲労は明らかに減少した。レポート作成のスピードは改善した。

AmiVoice の利点は、音声入力訓練が必要ないことがあげられる。成績の悪かった ViaVoice や DragonSpeech もシステムを鍛えれば（音声登録を繰り返す）、成績は、かなり上昇するのではないかとと思われたが、それに必要な労力は莫大である。現在の病院にはそういう余裕はない。また、誤入力を防ぐためには、類似音声単語が存在しないことも重要であることが理解できた。そういう意味で、AmiVoice は、実用性の高いシステムと思われた。

まだ、誰が、いつ使っても、100% の認識率で使えるという状況ではないが、すでに実用として使える

システムであると思われた。

いずれのコンピュータ音声認識システムも、専門の人間を雇うことを考えたら、飛躍的に低廉に使用することができる。

【まとめ】

音声入力システムとして、Advanced Media 社の放射線診断レポート音声作成システムである AmiVoice を導入し、キーワードプロセッサ作成、いくつかの音声入力システムと比較した。効率は明らかに上昇した。視線を移動させないことにより、診断医の疲労を減少させることができた。また、書き落としを減らすことにより、レポートの内容の精度も向上させることができた。欠点は、まだ、少なくともはないが、病院の診断部門の効率上昇のためのシステムとして、必要欠くべからざるものと考えられた。

3. 剖検時画像診断システムの樹立、特に Autopsy imaging organs (Ai-0) の確立のための機器開発。 研究担当者：江澤英史

【目的】

当院では 2000 年より剖検に際し、オートプシー・イメージング (Ai) という検査方法を導入し、新しい剖検のスタイルを確立した。オートプシー・イメージング (Ai = Autopsy Imaging)」の定義は、狭義には『画像解剖』、広義には『死亡時画像病理診断』であり、広義の意味を別の観点から表現すると『Ai 剖検』となる。Ai の概念を一言で言えば、「遺体検索法の一つに画像診断法を加える」ということになる。

しかし、屍体に画像診断を行う Ai-C (Autopsy imaging corpus) を行っても、画像とマクロ像を空間的に完全一致させることは困難であった。このため、摘出臓器画像と切り出しを同期させる Autopsy imaging organs (Ai-0) というシステムを考案した。剖検時に Ai-0 実施を可能にするため本研究が実施された。

【研究経過】

画像と臓器切り出し図を完全一致させるために、剖検により摘出された重要臓器を寒天で固め、臓器寒天箱 (AOB; agar organ box) を作成、その AOB に対して MRI, CT 等の画像診断を施行、その後 AOB を切り出すという手法で、マクロ像と画像の空間的完全同期を目指した。こうした Ai-0 slicer を開発するため、(株) アベ科学の協力の下、slicer の開発を行った。

【研究成果】

現在 version 7 の試作品が完成し、一定の厚さのスライスを安定して切離出来る系が、ほぼ基本的に完成に至った。現在、そうした Ai-0 システムを支える周辺機器開発を含めた、スライサーの改良を段階的に実施中である。

4. 子宮頸癌放射線治療の実態についての視察

研究担当者：大野達也、渡邊和洋、安孫子砂織、溝江純悦、辻井博彦

【概要】

2004 年 1 月 15-23 日に Mallinckrodt Institute of Radiology (St. Louis) と Massachusetts General Hospital (Boston) を訪問した。この視察の目的は、欧米の先端的治療施設の臨床や研究の活動状況を学ぶことであるが、今回は特に子宮がんの小線源治療について我々放医研との異同を検討してきた。

【内容および考察】

Mallinckrodt Institute of Radiology は、MD. Anderson Cancer Center と並んで米国でも 1, 2 を争う子宮がんの放射線治療施設であり、これまで多くの Radiation Oncology の教科書にその治療成績が記載されている。最も驚いたことは、米国の多くの病院では腔内照射の線源が低線量率から高線量率に移行しているということである。Mallinckrodt Institute of Radiology でも年間の新患 60 人中 40 人は高線量率であるという。治療の前処置も全身麻酔ではなくて鎮痛・鎮静剤を筋肉注射と経口薬で投与するのみである。これまでの米国の腔内照射＝低線量率かつ全身麻酔という概念は大きく変化しつつあるようである。高線量率腔内照射での治療方針は外部照射 20Gy まできたところで中央遮蔽し、直ちに腔内照射をはじめるというもので、腔内照射の線量が多い以外は、放医研と似ていると感じた。放医研ではこれまで 3000 例を超える子宮頸癌症例の治療を行ない、日本の子宮頸癌の放射線治療の標準化に貢献してきた。我々の治療方針と成績の講演の後、主任教授である Dr. Perez には「我々の結果と似ており、とてもよい治療成績である。長期の経過観察は今主流の化学放射線治療でも必要である」とコメントして頂いた。

一方、Massachusetts General Hospital の腔内照射は高線量率ではあるが、全身麻酔下でアプリケーションを挿入していた。担当医の Dr. Russell は従来の A 点による評価法をふまえて、正常組織は耐用線量以下にしながら、より腫瘍に線量を集中させる線源

配置をめざした腔内照射方法を開発していた。これは治療の個別化を目指したものであり、今後の成果が期待された。しかし、線源配置の最適化を追求するためにアプリケーションを全身麻酔下で挿入しなければならない、これでは患者 1 人に 4 - 5 時間の治療時間を要し効率が悪いことも事実である。

また、Dr. Perez とは、米国では標準的治療となった化学放射線治療について直接議論する機会を得た。彼は「個人的な意見」とした上で、「適切な放射線治療がおこなわれれば、化学療法の実益はないであろう」とコメントしていた。事実、Mallinckrodt Institute of Radiology で治療された化学放射線治療 150 人と同時期に治療された 800 人の治療成績を比べてみたが、差はなかったそうである。また Dr. Perez は、患者数の多いアジア地域では抗癌剤がとても高価であり、未だ標準的に普及しにくいことにも理解を示した。Dr. Russell はあくまでも化学放射線治療を推奨しており、Cisplatin 単剤よりも 5FU を組み合わせた方がより細胞毒性が強まり効果的であろうと話していた。放医研では、アジア 8 カ国と共同で臨床試験を施行中であり、米国の治療医も高い関心を寄せていた。

【まとめ】

米国では子宮頸癌の患者が減少しており、大きな施設でも年間 10 - 20 人ほどである。この点は日本も似ているが、高線量率腔内照射の歴史は放医研の方が 20 年以上も早い。化学療法と低線量率腔内照射が標準治療のエビデンスとなっていた米国は、高線量率腔内照射へ移行する途中で、いまだ議論すべきことが多く、放医研の治療成績には、米国の放射線腫瘍医も大きな関心をもっていった。

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3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2年目の予定を達成した。より具体的には、4次元CT装置に関しては、装置の製作設計を行うとともに、検出器の一部となる光センサーを製作した。また、4次元ビューアに関しては機能試験モデルの製作を行った。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、臨床試験を行うとともに、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	512x512x512
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、(1) 装置の製作設計と光センサーの製作、(2) 4次元ビューア機能試験モデルの製作、(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) 装置の製作設計と光センサーの製作

前年度までの試作試験および設計検討をもとに、表1の仕様を満たす4次元CT装置の製作設計を行い、終了させた。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。

また、本設計にもとづき2次元検出器の一部である光センサー152式（検出器1式分）を製作した。

2) 4次元ビューアの機能試験モデルの製作

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を目標仕様として設計検討を行い、その機能を基本的実現する試験モデルを製作した。本モデルは、内臓の高速メモリに記憶された4次元データに対して、表2の仕様を満足する画像処理を行うことができる。

今後、高速ディスクや超高速再構成装置とファイバーチャネルで接続することにより、4次元ビューアとして実用的に用いることができる。

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。

3) 機能試験機による評価

13 年度に導入した機能試験機を製作により、(1) ファントムによる物理性能評価、(2) ブタを用いた造影撮影、(3) 肝腫瘍患者および膝関節の動きに関する臨床試験を行った。

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で、16 年度に完成する装置においては改善される。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。

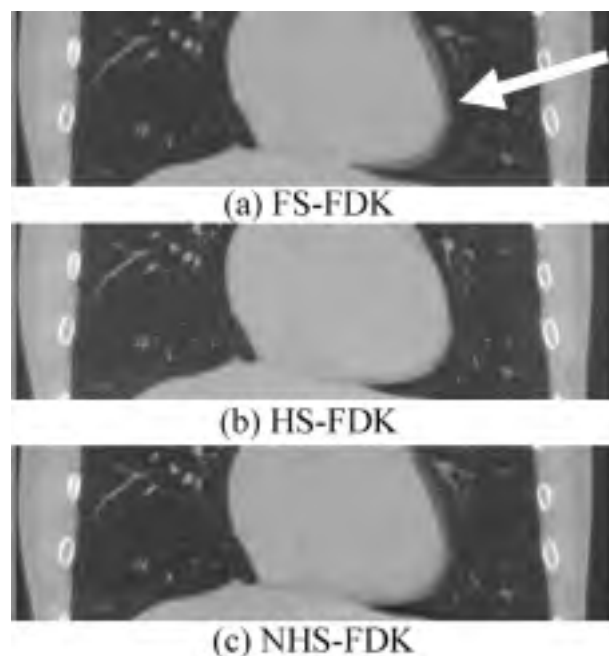
ブタを用いた造影撮影においては、心臓・大血管の経静脈撮影を行い、造影剤の動きをダイナミックに観察できた。また、冠動脈撮影を行い、心筋が濃染される時間経過も観察できた。

肝腫瘍患者については、3 例についてダイナミック造影撮影を行い、腫瘍の描出能を検討している。また正常ボランティアを中心に膝関節の運動を解析する研究を 8 例について行った。

4. 研究成果

上記の研究成果の一例として、半回転データからの再構成の結果を図 1 に示す。

図 1. 胸部の再構成データ。a) FS-FDK は、1 回転データからの再構成であり、明らかなモーションアーチファクトが観察される。b) HS-FDK は、半回転データからの再構成。c) NHS-FDK は、時間分解能を b) と同じに保って、かつ 1 回転データを用いたもの。この場合は、b) のアーチファクトがより少ない。



ロ) 次世代 PET 装置の開発

概況

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。1 対の 3 次元放射線位置検出器により陽電子放出核種点状線源を同時計数で計測した結果、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実証された。フロントエンド回路、同時計数回路については、製造中の段階である。シンチレータ・インゴット及び光電子増倍管は、一部の光電子増倍管を除いてほぼ確保された。120 個の検出器ユニットの一部を平成 16 年度中に量産する計画である。

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、稲玉直子、吉田英治、長谷川智之、北村圭司、山谷泰賀、清水成宜（医学物理部）、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 年度には腰部用 PET 装置の概念設計を行い、性能仕様を定めるとともに、装置の要素技術ごとに詳細設計を進めた。新方式に基づく深さ情報検出器を考案し試作した結果、実験室段階では 3 段までは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た。さらに、3 次元放射線位置検出器の量産化のための性能改良を行い、同時計数回路を試作し評価を行った。

4. 研究成果

- 1) GS0:Ce 結晶製造において $\phi 105\text{mm} \times 290\text{mm}$ の大型単結晶の育成に成功し量産を開始できる見通しを得た。蛍光出力の均一性が良好で、エネルギー分解能は結晶全体にわたって 10% 以下であった。この理由としては、LSO などと異なり、GS0 の発光源が一つのサイトの Ce^{3+} である

こと、Ce の偏析係数が約 0.7 と 1 に近いことなどが考えられる（特許出願番号 2003-27893）。さらに、結晶素子の蛍光減衰時定数を 10% の精度で選別する技術を確立した。

- 2) 大面積光電子増倍管 (52mm 角 256 チャンネル) の量産化に成功したのみでなく、256ch FP-PMT に光学結合する $16 \times 16 \times 4$ 結晶素子すべてを光学的に接続して 1 つの検出器ブロックとした新たな工夫の結果、結晶の判別能力がかなり向上していることが実証された。また、すべてに表面状態が鏡面の結晶を用いることにより、結晶素子全体においてより均一なエネルギー分布も得られるようになった。256ch FP-PMT を使用した 4 段 DOI 検出器に $16 \times 16 \times 4$ 個の結晶素子を判別するために十分な性能をもたせることに成功した（特許出願番号 特願 2003-67094）。
- 3) 次世代 PET 装置に使われる DOI 検出器素子は総数が 12 万個以上にもなるが、その感度校正をする方法は従来まで開発されていなかった。従来の PET 用 2 次元検出器では結晶素子が存在する領域がマップ上において規則的に等間隔で分布しているため、LUT の作成はマップデータの谷の部分を検索し、これらをつなぎ合わせることで領域を確定し位置弁別を行ってきたが、DOI 検出器は層ごとにマップへ反映されるパターンが異なり、これらの重ね合わせとして投影される。分解能を優先させる場合、多重散乱成分は位置弁別については不確定領域なので取り除く必要があるが、結晶領域も可能な限り広く取る方が好ましい。今回開発した新しい手法では、統計的クラスタリングで利用されるガウス混合モデル (MGM) を DOI 検出器がガンマ線の相互作用した結晶の弁別に利用する。MGM によるクラスタリングを行うことによってガウス分布に起因した領域を可能な限り利用して結晶弁別することができる。（特許出願番号 特願 2003-200616）。
- 4) 検出器フロントエンド回路として、PS-PMT のアノード出力不均一性を補正できる回路を付加した ASIC 回路を開発中であり、すでにテストチップが完成し性能評価の段階にある。後段の検出器信号処理回路に関して、浜松ホトニクスで開発している PET システムにおいて、64ch Flat Panel PS-PMT を検出器とし、重心位置演算

によるクリスタル弁別及びエネルギー弁別、2nsec 時間分解能タイムスタンプ方式によるタイミング出力等、本研究において開発を予定している次世代 PET システムとほぼ同様の回路方式を使用したシステムにおいて、設計通りの動作性能が得られることを確認した（特許出願番号 特願 2003-52652）。

- 5) CMOS プロセスを使用して MOSFET による高速低雑音前置増幅器の出力波形情報を直接デジタル化し、デジタル信号処理において、同時計数や波高分析の可能なエレクトロニクスとして高速の AD 変換器を組み合わせ、フロントエンド信号処理を行うチップを開発している。高速 ADC の利用により、従来調整の必要だった波形弁別などの処理回路についてもデジタル回路として容易に実現することができる。試作チップは、8 チャンネルの入力回路に対応しており、個々の入力チャンネルに APD を直接接続し、その信号を詳細に分析することが可能である。チップの特性を評価したところ、AD 変換部は、50MHz のクロックで動作し、積分非直線性は 1.4LSB (Least Significant Bit)、微分非直線性は 0.7LSB であった（特許出願番号 特願 2003-52652）。
- 6) 次世代 PET ではタイムスタンプ方式を用いた同時計数回路を採用する。昨年度試作した同時計数回路は、一対の処理回路ではあるが拡張性を有し、基板枚数を増やすことで複数対に対応できるよう設計したが、今年度はその基板を用いたフルシステムの検討を行っている。現状では PC への転送速度が最大計数率を既定してしまいが、試作機の結果によると Ultra-wide-SCSI のプロトコルを介した場合に単体での最大転送率は 2.3Mcps 相当が得られることを確認した。
- 7) 代数的／統計的な DOI-PET 画像再構成の計算コストを削減するために、DOI-PET 装置の有する感度分布関数を近似する手法を提案し、再構成像の画質に及ぼす影響について調査を行った。計算機シミュレーションを用いて、(1) 感度分布を検出素子対間の方向に沿って一様かつその垂直方向に対しても一様な分布でモデル化する手法と、(2) 検出素子対間の方向に沿った方向のみを一様とする手法を、正確に定義した感度分布関数を用いる手法と比較した結果、(2) の近似による画質劣化は少ないことを示した。
- 8) 頭部用 PET 装置のための筐体(ベッドを含む)の設計と製作を行った。筐体は 120 個の検出器

ユニット及び信号処理回路用ラックを格納できるもので、視野外放射線の遮蔽が考慮されており、ベッドに設置したファントムの 3 次元的な位置制御が可能である。既に筐体の発注を終えており、本年度 3 月に画像診断棟 2 階 SPECT 検査室の一部を改装して納入する予定である。

さらに、上記項目以外に以下特記事項があげられる。

- 1) 共同研究（リーディング・プロジェクトと協力する研究課題）：本共同研究は、平成 15 年度リーディングプロジェクト PET 関連研究「光技術を融合した生体機能計測技術の研究開発」を、放射線医学総合研究所の立場で側面から支援・協力する課題の 1 つとして位置づけられるものである。近年浜松ホトニクス株式会社で開発された 256ch flat panel 位置感応型光電子増倍管 (256ch FP-PMT) の上に、 $1.46\text{mm} \times 1.46\text{mm} \times 4.5\text{mm}$ のシンチレータを $32 \times 32 \times 4$ 層に配置する。3 次元小型結晶配列は、次世代 PET 開発研究の中で放医研が開発した技術を下に新たな光学的制御を工夫して試作を行った。GS0 結晶を FP-PMT 上に $16 \times 16 \times 4$ 層で配置し、 ^{137}Cs 点線源を用いた一様照射実験を行い、各素子の応答が十分に分離されることを示した。以上の結果から、同一結晶で 2 層の小動物 PET 用 DOI 検出器が実験室段階では可能であることが実証された。
- 2) 平成 15 年度科学研究費補助金（基盤研究 (A) (1)）：「高感度・高分解能・高速度の頭部用次世代 PET 装置を実現する集約的研究」のテーマで平成 15 年度より 3 年間実施される予定であり、次世代 PET に関する各要素技術の基礎研究を推進することが目的である。本年度は、新規に開発された $\phi 105\text{mm} \times 290\text{mm}$ の大型 GS0:Ce 単結晶の特性を評価した。蛍光出力のバラツキは、 $\phi 105$ 結晶、 $\phi 90$ 結晶ともに標準偏差で 14% であり、 $\phi 105$ 大型単結晶においても従来の $\phi 90 \times 210\text{mm}$ の単結晶と同様に蛍光出力の均一性に優れる。エネルギー分解能は結晶全体にわたって 10% 以下であり、その値、均一性ともに良好であった。また、DOI 検出器を構成する反射材等、結晶ブロックの光学条件に関する研究を行い、シミュレーション結果と良い一致を得た（特許出願番号 特願 2003-199808）。リストモード・データを臨床に活用するため、動体補正に関する新しい提案を行った（特許出願番号 特願 2003-351783）。

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（放射線におけるテララーメイド治療）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段階の過程から成る。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同定することであり、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3年目である15年度はこれまでの2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、相良雅史、岩川眞由美、道川祐市、三枝公美子、伴 貞幸、辻 厚至、野田秀平、石川敦子、石川顕一、大塚好美、木村 智、川井聖子、神田将和、田中裕子、古野亜紀、須堯 綾、須藤仁美、大月まり香、北沢知佐、後藤美也子、太田敏江、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、櫻井亜希子、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。

15年度目的

- 1) 放射線感受性 / 抵抗性に関わる臨床試料の収集
 - ・放射線感受性 / 抵抗性に関わる臨床試料の収集体制を確立し、がん患者約300人の血液試料及び診療情報を収集・解析する。
- 2) ヒト腫瘍組織並びにがん由来培養細胞株に関する研究
 - ・放射線治療効果と遺伝子発現との相関を調べるため、子宮頸がん約25症例分試料（放射線治療開始前及び治療中に得られた生検組織）について遺伝子発現解析を行う。
- 3) 多型頻度解析
 - ・放射線感受性遺伝子候補約50種類について、一般健常人、がん患者合計600人を対象にタイピングを行い、放射線治療有害反応の異なる集団毎に頻度解析を行う。
- 4) 遺伝子の機能解析
 - ・放射線感受性 / 抵抗性に特徴的な発現を示した遺伝子群について、機能解析を行う。
- 5) 放射線感受性遺伝子データベースの作成
 - ・診療情報データベースの解析データとSNP解析データとの統合データベースを作成する。

研究成果

- 1) 放射線感受性 / 抵抗性に関わる臨床試料の収集
 - ・放射線感受性 / 抵抗性に関わる臨床試料の収集体制を確立し、今年度はがん患者421人の血液試料を収集した（計989人、健常者と合計して1216人）。また、426人の診療情報を収集・統計解析し、多型解析に有効・無効である試料の判定を行った。
 - ・in vitro 放射線感受性テストであるコメットアッセイを250人のがん患者試料を用いて施行し、コメットアッセイから得られる結果と有害反応発症が関与することを示した。

2) ヒト腫瘍組織並びにがん由来培養細胞株に関する研究

- ・子宮頸がん 16 症例分試料(放射線治療開始前及び治療中に得られた生検組織)及び舌がん 15 症例について遺伝子発現解析を行った。発現プロファイルの異なる遺伝子群について、照射後臨床経過情報を得しだい、バイオマーカーとして評価する予定である。

3) 多型頻度解析

- ・放射線感受性遺伝子候補 108 種類 (648 か所の一塩基多型 (SNP)) について、一般健康人、がん患者延べ 670 人におけるタイピングを行い、33 遺伝子については、乳がん、子宮頸がん、前立腺がんにおける放射線治療有害反応 (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ることを明らかにした。
- ・コメットアッセイ、小核アッセイの結果によりそれぞれ層別化した患者群でも、多型頻度が異なる遺伝子群が存在することを明らかにした。

4) 遺伝子の機能解析

- ・siRNA を用いた遺伝子発現抑制による細胞の放射線感受性の変動を検討するために、ハイスループットアッセイ法の確立、コロニーアッセイ法と小核アッセイ法の効率化を行った。上記 3 で示した有害反応に強く関連する遺伝子について解析し、これらの遺伝子の中には発現を抑制すると放射線照射後に細胞の生存率を低下させる遺伝子があることを明らかにした。

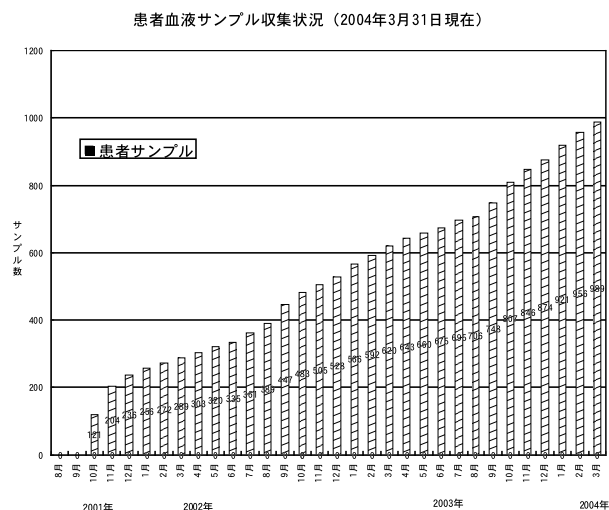
5) 放射線感受性遺伝子データベースの作成

- ・診療情報データベースの解析データと SNP 解析データとの統合データベース用ソフトを作成し、導入した統計解析ツールによる診療データの解析、多型頻度解析に供した。
- ・放射線照射後の遺伝子発現データを染色体上の遺伝子毎に表示できるゲノムビューワーを構築した。

6) その他

- ・マウスは、系統による遺伝的背景及び、ヒトとの遺伝子相同性についての情報もあり、ゲノム研究において優れた実験系である。私達は、三系統を用いた、皮膚・肺・腸管等各種臓器における放射線感受性差異に関する研究、遺伝子ノックアウトマウスを用いた研究、F2 マウスを用いた QTL 解析などを行い、放射線感受性遺伝子候補の選出、多因子関連疾患としての放射線感受性の検証、遺伝子機能解析に用いた。
- ・放射線感受性を鋭敏に感知できる測定法を開発することを目的として、放射線感受性の異なる

さまざまな培養細胞を用いて DNA 二本鎖切断のマーカーとなるヒストン H2AX のリン酸化の解析を行った。その結果、X 線照射後 12 時間での γ H2AX のフォーカスの量と細胞の放射線感受性との間に相関が認められた。



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、動物の中性子線照射(静電加速器)実験ならびに低線量率照射実験が可能な低線量影響実験棟が完成した。

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、濱野 毅³、石田有香⁴、伏木信次¹、高田真志⁵、石原 弘⁶、田中 泉⁶、宮原信幸⁷

(¹客員研究員、²リサーチフェロー、³学術振興財団特別研究員(～2月)、⁴テクニカルスタッフ、⁵宇宙放射線防護プロジェクト、⁶レドックス制御研究グループ、⁷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15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15年度も実験を継続し、瀕死または死亡マウスの病理解剖を行い、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(1～0.05Gy)または γ 線(4～0.2Gy)を照射し、24時間後に屠殺、胎児の脳を採取した。胎児脳のアポトーシスを指標にしたRBE解析を行う。

4. 平成15年度研究成果

中性子線による白血病発生のRBE実験については、マウスの終生飼育が継続中で、瀕死または死亡マウスの病理解剖を進めている。平成16年3月末までに、約1700匹(約67%)が死亡した。白血病、肝腫瘍、ハーダー腺腫瘍、副腎腫瘍、肺腫瘍の発生が多く、それぞれ線量効果関係がみられた。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を分析した結果、中性子線と γ 線による白血病の発生過程におけるIAPの逆転写～ゲノム組込み機構に相違がある可能性が示唆された。

胎児脳の組織標本は、一定視野における総細胞数とTUNEL陽性細胞数を計測した。TUNEL陽性細胞の比率は、中性子線では0.5 Gy以下の範囲で、 γ 線では1Gy以下の範囲でLQモデルに適合する傾向が見られ、RBEは約6前後と推定された。 γ 線についてさらに低線量のデータの追加実験を予定している。

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、土居雅広³、

(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、鶴飼英樹⁴、巽 紘一⁵、古野育子⁵、野田攸子⁵、久保えい子⁵、古瀬 健⁵

(¹リサーチフェロー、²重点研究支援協力員、³比較環境影響研究グループ、⁴科学技術特別研究員、⁵遺伝子発現ネットワーク研究グループ)

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 15 年度計画

(複合効果) 平成 14 年度までに、1) B6C3F1 マウスにおいて、X 線 (4 回分割照射) もしくは ENU によるリンパ腫発生の線量効果関係は、それぞれ 0.4Gy と 50ppm を閾値とするシグモイドもしくは直線モデルが適合することを明らかにした。また、複合暴露実験群を設置した。2) SD ラットを用いて、 γ 線と MNU、 γ 線と PhIP の複合暴露群を設定し、 γ 線による乳がんの線量効果関係が直線であることを示唆した。

(遺伝要因) 平成 14 年度までに、野生系統 C. B-17 雌マウスに 0.1 ~ 6.5Gy、DNA-PKcs 遺伝子変異 scid 雌マウスに 0.05 ~ 3Gy の γ 線を照射 (各群約 100 匹) した。胸腺リンパ腫の発生頻度は、C. B-17 マウスでは 1Gy まで 3% 以下で、5Gy で最高値 (13%) を示し、scid マウスでは 0.25 Gy 照射により有意に高率にリンパ腫が誘発された。胸腺リンパ腫のがん関連遺伝子として *Notch1* を同定した。*Notch1* 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。放射線誘発骨髄性白血病の発生に対する *Atm* 遺伝子の解析のため、戻し交配により C3H*Atm*-K0 マウスを作成した。

4. 平成 15 年度研究成果

(複合要因) 1) 胸腺リンパ腫発生の複合実験で、X 線の線量が 1 回あたり 1Gy では、ENU と相乗的な影響が観察されたが、0.4Gy (閾値線量) 以下では、ENU による発がんに影響を与えなかった。X 線誘発胸腺リンパ腫では、*Ikaros* 遺伝子の変異様式は、スプライシング異常、点突然変異、発現抑制など多様であり LOH を伴ったが、ENU 誘発リンパ腫では、LOH を伴わない点突然変異のみであった。2) ラット乳腺癌において、 γ 線 (2Gy) と MNU の複合暴露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った。

(遺伝要因) 1) 野生系統 C. B-17 におけ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、1Gy 以下ではほとんど誘発されなかった。scid マウスにおける線量効果関係はほぼ直線であり、発生率も高かった。また、scid マウスにおける γ 線誘発 *Notch1* 変異頻度の線量効果関係は直線であった。2) C3H*Atm*-K0 マウス骨髄の移植系において、*Atm* ホモ、ヘテロ欠損マウス骨髄とともに骨髄性白血病の有意な増加が認められなかった。しかしホモ欠損マウスで胸腺リンパ腫が頻発したので *Atm* 遺伝子は scid (DNA-PKcs) 遺伝子と同様、胸腺リンパ腫の抑制因子である。

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重点研究支援協力員、²研究推進部長、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 10^7 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・平成年度計画

(次世代影響) DNA シーケンシングによるの解析で、自然突然変異頻度 1×10^{-6} 以下を得た。3 Gy 照射群の 150 箇所の STS マーカーを 500 万塩基解析を行い、突然変異誘発頻度 1.4×10^{-6} を得た。1Gy 照射群では、3 Gy 照射群の結果から期待される頻度の突然変異を検出できず、線量依存性は直線的ではないと推定された。また *Aprt* 遺伝子 (3,088 塩基、537 匹) の解析では、新規突然変異の発生は検出されなかった。平成 15 年度は、精原細胞の誘発突然変異を解析し、精母細胞の結果と比較する。さらにマウスの特定ゲノム遺伝子領域ならびに超可変反復配列領域の解析を行う。

(生殖細胞影響) 平成 14 年度には、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 を照射して得た変異 *gpt* 遺伝子 93 個を調べ、照射群では G:C 部位の塩基変化と *gpt* 遺伝子内の小さな欠失が増加していることを明らかにした。平成 15 年度からは、*gpt*-delta マウス生殖細胞で放射線誘発 *gpt* 遺伝子突然変異頻度の線量効果関係を求める。

4. 平成 15 年度研究成果

(次世代影響) 精原細胞の γ 線 3Gy 照射による突然変異は、DNA 総数 5Mbp 当たり 1 個で、突然変異誘発頻度は 2×10^{-7} /bp/Gy で、精子細胞の頻度の約 1/8 であった。2) Ms6-hm 超可変反復配列領域のサザン解析は、X 線の線量に応じて 5 ~ 20% の頻度で突然変異の発生が検出されたが、*aprt* ゲノム遺伝子領域では突然変異の発生は検出されなかった。3) 精子

細胞に 0.5Gy の中性子線を照射による突然変異頻度は 2×10^{-7} で、中性子線の RBE は 5 ～ 6 と推定された。

(生殖細胞影響) 1) 生殖細胞(精子)における自然突然変異頻度は、 0.5×10^{-5} の値(予備的結果)を得た。2) サンプルサイズを大きくし、体外受精法を用いて 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の検出を行っている。3) 胎児体細胞以外の組織、脾臓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を求めた結果、それぞれ 1.1×10^{-5} と 2.9×10^{-5} であり、胎児細胞とほぼ同程度であることを明らかにした。

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

2003年2月1日のスペースシャトル・コロンビアの爆発事故以来、宇宙環境を利用した研究の進展に陰りが生じた。しかし今年(2004年)に入って、NASAの探査機が火星に大量の水が存在した証拠を次々と示すなど、人類の宇宙進出への意欲は以前にも増して大きくなってきている。米国のブッシュ大統領は、有人火星ミッション計画推進のための経費を含めた宇宙開発関連予算を増額した。

本プロジェクトにおける有人宇宙活動に関連した成果は、ロシア・プログレス宇宙船に宇宙放射線計測用の種々の線量計を搭載できたことである。線量計を載せたプログレスは、2004年1月末に打ち上げられ、この4月末に一部が回収された。今後線量計の読み取りと国際比較に取り掛かる予定である。

航空機被ばくに関しては、2003年10月28日に最大級の太陽フレアが発生したのに合わせ、国内外の航空機に搭乗して被ばく線量を実測した。その結果、日本では航空機内で観測されたことが極めて稀なForbush減少(地球磁場の圧縮により銀河宇宙線の大気圏への侵入が妨げられる現象)が確認できた。

生物影響に関しては、低線量放射線にあたった細胞核の応答を継続して調べており、確実な結果を得るには長期間を要する実験だが、着実な進展を見せている。脳神経系に対する影響については、神経細胞については米国BNLに完成したNASA宇宙放射線実験施設においてHIMACの追加実験を行った。個体影響については、現在なお実験結果を解析中である。微小重力下の放射線照射影響については、骨のカルシウム減少という点について十分な証拠が得られており、それを防ぐ手段についても具体化しつつある。

2004年2月には、国内外の専門家を委員とする国際助言委員会を開催した。その結果、当該活動に対する高い評価と今後の進展に向けた助言を受けることができた。

研究課題名

宇宙放射線による生体影響と防護に関する研究
代表者 藤高和信

研究担当者

1. 航空機被ばく線量算定と飛翔体の機器開発
藤高和信、山口 寛、保田浩志(企画室併任)、高田真志、金原 進、内堀幸夫、安田仲宏(リサー

チフェロー)、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(技術補助)、伊藤悦子(役務)、小沼玲実(役務)、新田哲士(実習生)、林賢太郎(実習生)、矢島佳央理(研究生)、野中希一(研究生)、並木佳世子(研究生)、松本健一(研究生)、落合佳子(実習生)

2. 低線量生体照射及び放射線と微小重力の相互作用

福田 俊、岡安隆一、鈴木雅雄、野島久美恵、飯田治三、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)、馬嶋秀行(客員協力研究員)、劉 翠華(技術補助)、樽見邦代(技術補助)、木津智香子(技術補助)、川井節子(技術補助)、斎藤志織(技術補助)、藤田千裕(役務)、中村麻利子(役務)、岡部 篤(実習生)、野中希一(研究生)、松本 聡(研究生)、高田幸宏(研究生)

目的・計画

1. 航空機被ばく算定と飛翔体の機器開発

航空機被ばく線量を小型線量モニタ(シリコン検出器、泡検出器等)で実測し、またCARIコードによるモデル計算を行い、日本を中心とする主要航路の被ばく線量情報の蓄積に取り組む。その成果は被ばく基準算定の際の基礎資料とする。また、宇宙放射線に最適化した個人モニタ(MgSiO₄, LiF, CR39等の組合せ)と実時間変動モニタ(実用型小型シリコン検出器、耐宇宙環境ダイヤモンド検出器、中性子線弁別計測ホスウィッチ型モニタ等)を内外の研究機関と協力して開発する。

2. 低線量生体照射及び放射線と微小重力の相互作用

宇宙放射線によるマウスの記憶・学習機能等の障害及び造血組織を中心とする発がんリスク、宇宙放射線と微小重力の複合効果によるラットのカルシウム代謝異常、宇宙放射線による細胞の核内及び細胞質損傷等に取り組み、それらを定量的に明らかにする。また、薬剤や栄養による宇宙放射線の障害軽減法を開発し、その有効性を示す。

研究経過

1. 航空機被ばく線量算定と飛翔体用の機器開発

1) 航空機乗務員が受ける線量の Cari-6 コードによる計算を継続。更に欧州の EPCARD コードによる試算も行った。これらの既存のコードとは別に、カスケードモデルを用い、大気圏内の宇宙放射線の空間分布に関する計算を実施した。航空機被ばくの正確な測定に備え、2002 年度から用意してきた各種放射線測定器の調整を継続中。小型の active 型モニタおよびパッシブ型モニタによる実測は、米国、欧州、オーストラリア等への海外出張の機会等を利用して数回実施した。またこれら機器の航空機搭載時に必要な EMI 試験（非電磁干渉試験）を受けた。

2) パッシブ型モニタの開発については、飛跡検出器にできる損傷の読取り技術を向上する改良を実施。また、光刺激蛍光線量計から発光パターンを簡便に読み取るための技術を開発。ポータブルシリコン検出器は既に実用化され、航空機へ搭載するための試験等を実施。また 2001 年より開始した宇宙放射線計測機器の国際比較実験（ICCHIBAN プロジェクト）を継続した。中性子ホスウィッチ型検出器については、三菱総研との共同研究で更なる小型化を検討。ダイヤモンド検出器の開発を継続。宇宙放射線場を擬態する計算コードについては、2 次宇宙線の発生パターンを考察しつつ調査した。マイクロビーム照射装置が完成して、宇宙環境で経験する低フルエンス粒子の生物影響研究の実施に向けて前進した。

2. 低線量生体照射及び放射線と微小重力の相互作用

1) 第 3 チームでは宇宙放射線による生物影響を、細胞レベル、個体レベルで研究している。最終的なゴールは宇宙環境に人類が滞在した際受ける、宇宙特有の放射線の人体影響を明らかにすることである。銀河宇宙線を擬似できる HIMAC での実験が主流を占め、X 線等の他の線源との比較も行われている。また本年度は米国ブルックヘブン国立研究所に新設された NASA National Space Radiation Laboratory において、神経細胞の重粒子線影響について照射実験を行った。

2) 宇宙放射線による骨量減少や骨脆弱化の影響について、若いラットを用いた照射直後の影響を重粒子線と X 線の 0.1 ～ 2Gy までの段階照射を実施、骨密度および形態の初期変化を期間区々で観

察した。また、放射線と後肢不動性処置による擬微小重力の組み合わせモデルによる初期変化以後の骨と骨格筋の影響を検討した。さらに、放射線被ばくの被曝年齢の相違による骨代謝と発癌を含む関連臓器の長期影響実験を行い、先行している 12 ヶ月齢群に、8 週齢群を加えて観察を開始した。

研究成果

1. 航空機被ばく算定と飛翔体の機器開発

1) 航空機被ばく算定

- (1) 航空機乗務員が受ける線量の Cari-6 コードと、欧州の EPCARD コードによる計算を行い、比較した。これまでのところ、成田発の場合、ニューヨーク路線が最大の被ばくをもたらす。その間の被ばくは 2 次曲線で表せるが、なお測定を継続中である。
- (2) 太陽系に入射した一次宇宙線の遷移はカスケード模型により計算されるが、陽子に比較して中性子線数が著しく大きい。中性子生成過程を記述するために、標的核破砕に伴い π 中間子生成が起こる点に着目した。また核子運動分布の有限性の制限から逃れることで、中性子発生が起ることがわかった。角分布に関しては、 π 中間子が前方小立体角内に集まり、一方で中性子は後方散乱が主要な寄与をするが、この結果は核内での多重散乱の効果で変更される可能性がある。本研究で得られた断面積は μ 粒子分布と中性子線量増加の両方を同時に説明するもので興味深い。
- (3) 小型モニタによる実測については、商業便で電子式小型線量計を用いた実測を継続してデータを収集、国際放射線防護会議で発表する予定で解析を進めている。こうした計算並びに実測で得られたデータを基に、商業便に何回搭乗できるか、その回数を示すことも可能である。その搭乗の基準値については、法規則の改訂もにらみつつ、検討をしていく予定。

2) 飛翔体の機器開発

飛跡検出器 (CR39) の読み取りのための高速顕微鏡装置をセイコープレジジョン株式会社と共同開発、スキャン速度と再現性の大幅な向上を実現した。独自に設計した光刺激蛍光読み取り装置を用いて、ガンマ線と重荷電粒子で発光のパターンが異なることを新たに見出した。

中性子ホスウィッチ型検出器については、検出器としての性能がほぼ目標を達成した。今後は、航空機等に搭載できるよう、更なるポータブル化のための設計に着手する。

また、高純度の人工ダイヤモンドを使用した検出

機器を製作し、その性能評価を行った。

宇宙放射線計測機器の国際比較実験 (ICCHIBAN プロジェクト) は、HIMAC 共同利用研究の制度を活用して、平成 15 年 5 月 19-30 日と平成 16 年 2 月 14-17 日の 2 回実施し、多くの国内外研究者の参加をみた。

2. 低線量生体照射及び放射線と微小重力の相互作用

1) 低線量生体照射

個体レベル (野島担当) では 1) 脳神経系 2) 造血系、3) 発がんの 3 つの課題について研究を進めている。

(1) マウスの脳の初代混合培養細胞を使って宇宙放射線に含まれる様々な核種や LET に対する応答性の相違を調べ、0.5Gy 以下の低線量でもそれらに依存して影響を受けることがわかった。さらに LET 依存性についてさらに検討を加えるために、米国ブルックヘブン国立研究所に新設された NSRL において 1GeV/n という HIMAC よりエネルギーの高い鉄線、チタニウム線を用いて実験を行い神経細胞の放射線影響について LET 依存性があることを示した。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 42 週まで観察し、炭素線では照射後約 20 週までは障害が見られるがその後は記憶の回復が見られた。鉄線で照射したマウスで回復しなかった。

(2) HIMAC で得られる重粒子線 He, C, Ne, Si, Ar, Fe を用いマウスに全身照射した後の血液系の細胞への影響に核種および LET (13-200keV/ μ m) に相違があるか検討した結果、Si (LET55keV/ μ m) に一番強い影響があることが示され、それより LET の高いアルゴン線や鉄線にくらべて影響が大きいことがわかった。

(3) 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について X 線、炭素線、鉄線でそれぞれ照射実験を行い RBE を求めた結果、炭素線は約 1.1、鉄線は 1.6 であった。

(4) 細胞レベル (鈴木・鶴岡担当) では、HIMAC 生物照射室内で継続している混合放射線低線量照射実験で、従来報告してきた突然変異誘発効果に対する遺伝的不安定性の誘導を再現したデータを得た。この減少がどの放射線に起因するのかを明らかにするために、上記の実験と同レベルの γ 線成分の低線量照射実験 (約 1mGy/8hr) を X 線棟標準線源室の ^{137}Cs の γ 線源を利用して開始した。現

段階で突然変異誘発効果に関して遺伝的不安定性を誘導する結果は観察されていない。一方、炭素イオンを約 1mGy/8hr の低密度で直接照射実験を行った結果、突然変異が増強される結果を得た。以上の結果から、粒子線成分が遺伝的不安定性を誘導しているものと考えている。

(5) DNA 修復欠陥・放射線高感受性細胞を用いた実験 (岡安担当) では、(重粒子線を含んだ) 相蓄積線量 10mGy 程度でもその成長に影響が見られ、修復遺伝子の低線量での機能解析に有用と思われる結果が出た。又修復欠陥の人細胞を用いた実験では high LET 重粒子線照射でも X 線照射と似た生存率が得られ、重粒子線照射自体がすくなくとも 1 つの修復系を抑制している知見が得られた。

2) 放射線と微小重力の相互作用および予防医学的検討

8 週齢のラットに放射線 (0.5 ~ 2Gy) と後肢不動性処置による擬微小重力を組み合わせると、実験開始 2 週間までそれぞれの要因および組み合わせによる骨密度は変化したが、その変化は線量によって異なることが認められた。しかし、5 ヶ月後までその影響の重症化あるいは回復はみられず、骨密度の変化は骨格筋の重量と高い相関を示した。照射直後の変化を検討するために、さらに低い線量を加えた (0.1 ~ 2Gy) 重粒子線および X 線を 8 週齢ラットに全身照射して経過を観察した結果、脛骨海綿骨および皮質骨の骨密度は 1, 3 日後の減少はわずかであったが、7, 14 日後では 0.1Gy 以上で明確にみられた。すなわち、骨密度の変化は、照射直後から短期間に起こり、放射線の骨の直接的な影響だけでなく骨格筋の萎縮などの変化が強く作用し、初期影響は回復することなく長期間にわたって残ることが認められた。現在骨標識した骨組織の検索による組織動態の解析を行っている。この結果から、放射線被曝による骨障害は、被ばく前からあるいは被ばく直後の予防措置が必要であることが知られ、同時に実施している骨粗鬆症の治療薬や骨活性物質の効果実験の結果と一致している。

宇宙環境において当面の被ばく対象となる宇宙飛行士が成人であることから、成人と類似した骨密度の年齢変化を示す 12 ヶ月齢のラットに重粒子線の 0.75Gy と 1.0Gy を照射した群では寿命短縮はみられたが、骨密度の明確な減少は観察されなかった。これらの群では卵巣や消化器系の発ガン率が増加している。さらに低い線量を照射した群、および 8 週齢で照射した群の観察は生存個体が多く継続中である。

ラットの骨代謝様式は人と異なることから、人との類似点を明確にするための基礎データの確立と人と同様な骨代謝を表すサルおよび犬の骨を用いて体重負荷と骨組織動態の関係の検討をすすめた。これらの基礎データを踏まえて、人への外挿を意識した低線量域における照射直後の骨とカルシウム・骨代謝関連臓器の障害と、実用性を考慮した予防医学的な処置方法の詳細な検討を継続する。

特記事項

本プロジェクト計画の妥当性や実績を厳密に評価してもらうため、2004年2月、8名の専門家（国外3名、国内5名）を招聘して国際助言委員会を実施した。その結果、本プロジェクトの活動は概ね高い評価を受け、研究の進展を図るよう助言を受けた。

平成16年度における本プロジェクトの原著論文数は20報、うち筆頭著者論文数は10報である。その他、プレス発表が2件（藤高、内堀）、表彰が2件（保田）などの特筆すべき成果がある。また、宇宙放射線被ばく管理に係る米国放射線防護測定審議会（NCRP）レポート No.142 に、本プロジェクトの論文3報が引用された。

2004年2月6日、航空機乗務員組合が適切な被ばく管理を国に求める要望書を提出し、それを受けて文部科学省から放医研に対して協力要請があった。また、2004年3月には、ウィーンでICRP/ICRUのタスクグループが開かれた（藤高）。欧州では航空機被ばくの規制へ向けた動きが着実に進んでいる。本プロジェクトでも、こうした国際的な動向や国（文部科学省等）の方針を踏まえつつ、航空機内放射線被ばくの実測や予測に係る調査研究に誠実に取り組んでいきたい。

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

概況

当研究は放医研の重点研究領域別プロジェクト研究として平成13年度から開始されたもので、部や他のプロジェクトの構成員も参加する放医研内の横断的なプロジェクトである。①急性放射線障害治療の基礎とするための高線量被ばくの病態生理研究、②新しい体内除染剤のための体内除染剤研究、③測定機器と線量評価システムの開発、④緊急時の環境影響に対するマニュアル作成、⑤被ばく影響の低減化のための放射線障害低減化研究（治療剤）からなる。この研究は、生物学・生化学・分子生物学、医学、動物学、電気工学、機械工学、物理学、放射線科学などの非常に広い分野からなること、開発や制度の構築などを含むこと、社会の要請に基づいて行われる事など特殊なプロジェクト研究である。また、他の施設では行わない点に注目しているなど特異的な研究である。

1. 高線量被ばくの病態生理に関する研究

被ばく医療部：平間敏靖、蜂谷みさを、中山文明、近藤久禎、河村砂織、高井大策（博士号取得若手研究員）、朴相姫（リサーチフェロー）、山本哲生（研究員）、青山千裕（重点研究支援協力員）、川口利華（重点研究支援協力員）、腰高由美恵（研究生）

放射線障害グループ：小池 学、二宮康晴、潮見友江（客員技術員）、河野真美（技術補助員）、小池亜紀（外注役務員）、生田統悟（客員協力研究員）大場基（客員協力研究員）

目的

当該研究は、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 signal 伝達へ与える影響と、その signal が細胞間で伝播する機構について解明すること、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ことを目的としている。今年度の成果は次のとおりである。

研究経過

1) 内因性 ROS の細胞内機能の解析を、 O_2^- を過酸化水素に変換する酵素 MnSOD、過酸化水素を分解する酵素 catalase の遺伝子を強制発現することにより解析し、ROS が MAP kinase などの細胞内 signal 伝達を介して、細胞の形質転換、遊走、分化、増殖、mtDNA への障害などに重要な関与をしていることを見いだした。

2) 放射線皮膚障害に関連する遺伝子を探索するために、100 種類以上の遺伝子を候補として得た。ノーザン法等で発現が確認できた遺伝子について、皮膚組織、ヒト再生皮膚モデル、正常皮膚細胞や上皮癌細胞を用いて解析をした。

研究成果

1) 外因性因子による細胞の apoptosis 誘導に ROS が果たす役割について、ROS の減少が細胞の感受性を高めることを見出した。また、mtDNA 欠失細胞において、ROS 産生低下を介した MAP kinase の活性低下に関連して細胞周期の遅れが生じた。

2) 放射線による皮膚の線維化を、試験管内での 3 次元培養皮膚を用いて再現することに成功した。この系を用いて、放射線により誘導される proteoglycan 合成に関わるある酵素を特定した。

3) 放射線感受性が高い毛細血管拡張性運動失調症に ROS がどう関わるかを解析し、ATM 遺伝子が定常状態および放射線照射後の ROS 除去に重要な役割を果たしていることを見出した。

4) 被ばくによる血清 amylase の増加の機構を解析するために、試験管内、およびマウスを用いて、放射線による amylase 産生増加を再現する実験系を作るための予備的な実験を行った。

5) 被ばくにより好中球が動員される機構を解析するために、放射線によって好中球で変動する遺伝子を探索し、19 の候補を得た。得られた 100 以上の発現変動候補遺伝子のうち 2 次 screening を行い、機能解析を行っている。

6) 高線量被ばくによる皮膚障害と関連した遺伝子の機能をより詳細に解析するための細胞株を 2 系統樹立した。

2. 体内除染剤研究

宇宙放射線防護プロジェクト：福田 俊、飯田治三、阿部由美（外注役務員）

被ばく医療部：明石真言、平間敏靖、近藤久禎、河村砂織、蜂谷みさを

目的

新しい体内除染剤について、その安全性、除去効果を動物実験により明らかにし、既存の体内除染剤について、動物実験にデータに基づき、安全で効果的な投与方法の manual を作成することを目的とする。

研究経過

1) Pu のキレート剤 DTPA の臨床的な使用方法に関し

て、(1) 吸入硝酸 Pu に対する効果、(2) 効果的な初期投与時期、(3) Pu 摂取量が異なる場合の人体投与推奨量の効果について明らかにした。

2) Pu の新しい除去剤 3, 4, 3-LIHOP0 が DTPA や CBMIDA より優れた効果を認めた。

3) 新しい除去剤 CAP, DTPP の除去効果は、3, 4, 3-LIHOP0 より低かったが、臓器によって効果の相違がみられた。

4) Co の除去剤 D-penicillamine の除去効果の成果を論文発表した。

5) Cs の除去剤 Prussian Blue のラットでの除去効果と犬での毒性試験、病理検索を進めた。

6) フランスとの共同研究で試験した Alendronate, 3, 4, 3-LIHOP0 の明確な効果は認められなかった。

研究成果

この研究は、新しい体内除染剤について、その安全性、除去効果を動物実験により明らかにすること、既存の体内除染剤について、動物実験にデータに基づき、安全で効果的な投与方法の manual を作成することを目的としている。今年度は、内部被曝実験棟改修工事に伴う短期実験の遅延があったが、長期継続実験は相当の対応により進行し、全体的に一部を除いて計画通りに進行した。一般に推奨されている量の Zn-DTPA, CBMIDA の長期経口投与で、寿命短縮量の Pu 投与群では延長効果が、骨肉腫発ガン Pu 投与群では抑制効果がみられた。劣化ウランの新しい除去剤 EHP の効果について、放射能計測できる投与量では急性毒性（腎臓毒性）によって高死亡率がみられた。

3. 緊急時精密測定・評価システムの開発

線量評価部：野田 豊、金ウングジュ

放射線安全課：佐藤 眞二

被ばく医療部：明石 真言

放射線障害グループ：早田 勇、南久松 真子、神田 玲子、古川 章、吉田光明

目的

当研究では、緊急時の迅速かつ正確な放射線核種の同定及び線量評価法をハード・ソフト両面から、また、直接的な物理的線量評価法、生物学的線量評価法と間接的な緊急時対応線量評価システムとの連携により、緊急被ばく医療としてのより高精度かつ迅速な線量評価システムの構築を図ることを目的とする。

研究経過

1) Guard counter となる特殊形状の大型 NaI(Tl) 検出器と小型液体 scintillation 検出器を設計・試作、

NaI(Tl) 検出器による Guard counter (低 background 特性) としての性能評価を行っている。

2) Ge 検出器の導入に当たり、起こりうる可能性のある事故の汚染核種を考慮し、Pu, U 等の特性 X 線を検知できる低 energy γ / X 線用の大面積 (70mm 径) の Ge 検出器を導入した。

3) ヒト培養上皮細胞を用いて PCC 誘導を促進する培養手法を開発し、線量推定の指標となる染色体異常を探索する。

4) 培養上皮細胞の場合における線量評価方法を構築している。auto-stage 装置とその制御プログラムを改良し、顕微鏡画像取り込み装置を構築した。染色体断片の線量効果関係 (10GyX 線まで) を調べた結果、この異常が線量推定指標に相当であることが明らかになった。また metaphase finder のプログラムを改良し、分裂中期細胞検出の精度を高めることに成功した。

研究成果

1) 低バックグランド放射能測定装置の開発としては、ガードカウンタとなる特殊形状の大型 NaI(Tl) 検出器とその昇降台の設計を行い、導入した。本目的に適合できる信号出力方法となる大型 NaI(Tl) 検出器の信号処理回路の改良を行っている。また、特殊形状の大型 NaI(Tl) 検出器に合わせて主検出器となる小型液体シンチレーション検出器およびガスフロー検出器の検出部の設計を行い、検出部の機構と信号処理回路を制作中である。

2) 培養上皮細胞の場合、培養や PCC 誘導に関して至適条件を用いても、PCC-Ring の出現頻度が末梢血リンパ球に比べ著しく低く、線量推定の指標としては不適であることがわかった。一方染色体断片の線量効果関係 (X 線 10Gy まで) を調べた結果、この異常が線量推定指標に相当であることが明らかになった。またメタフェーズファインダーのプログラムを改良し、分裂中期細胞検出の精度を高めることに成功した。

4. 放射線障害低減化研究

被ばく医療部：明石真言、渡辺恵子（客員技術員）

レドックス制御研究グループ：伊古田暢夫、安西和紀、古瀬雅子、石原 弘、田中 泉、鈴木桂子、石原文子（客員技術員）吉田 顕（外注役務員）

放射線障害研究グループ：相沢志郎、吉田和子、田中 薫

目的

放射線被ばくによる症状は、高線量であっても前駆症状以外の症状がすぐあらわれることはない。しかしあらわれてから治療方針を決定したのでは遅い。

JCO 臨界事故の被ばく経験から、高線量被ばくでは症状が出るまでの時期にできるだけ障害を低減化する必要性が改めて認識された。このように急性障害で予測される症状の低減化手法の開発は不可欠であると同時に、医学の進歩と共にLD50は上昇しており、高線量被ばく患者の発がんなどの後発生障害の低減化も重要な課題である。当該研究では、急性障害の低減化と同時に、発がんや胎内被ばくなど後発性影響の低減化も視野に入れた研究を目的としている。

研究経過

1) 神経芽細胞を用い、X線照射後の生存率をMTT(3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide) 様物質を用い放射線照射24時間後の生存率を求める系を構築した。

2) スピントラップ剤(PBN, POBN, DMPO)、MC-PROXYL(スピンラベル剤)、カルコン誘導体、LBC(乳酸菌死菌体)、等を用い、マウスのX線全身照射に対し30日間生存率を評価した。MC-PROXYL、POBNに顕著な防護効果があった。エダラボン(人の脳梗塞の治療剤、商品名ラジカット)を腹腔内投与して8GyのX線を全身照射すると、投与量依存的に生存率の顕著な上昇が見られた。

3) 放射線誘発骨髄性白血病の低減化検討のため、catechin 含有率30%の緑茶抽出物を0.15%投与(照射1週間前、照射直後)、非投与群についてそれぞれ10週令で3Gy照射・非照射群の計5群(680匹)についての実験群を平成13年度に設定した。14年度は純度の高い(カテキン含有率約90%)Polyphenon E (Poly-E) を0.5%投与・非投与についてそれぞれ10週で3Gy照射・非照射群の計4群(430匹)についての実験群を設定した。

4) in vivoでの放射線誘発遺伝子変異検索のために、遺伝子変異markerをもつP^{um}(pink-eyed unstable)マウスを用いて検討したが、非処置マウスを用いた場合に遺伝子変異への放射線の線量効果が観察されなかったため、Δ gptマウスの使用に変更した。

研究成果

1) 変小核試験による定量性の高い放射線障害検定系を確立し、放射線防護剤および抗酸化性食品成分等の障害防護程度を測定した。

2) Glutathion peroxidase (GPx)1、GPx4、superoxide dismutase (SOD)2およびSOD3遺伝子の強制発現ベクターを安定導入した細胞ラインを確立した。

3) 医薬であるエダラボン(商品名ラジカット)のマウスに対する放射線防護作用について、投与タイミングとして照射30分前、投与量として450 mg/kgが最適であることを明らかにした(DRF ≒ 1.3)。

4) ビタミンE誘導体であるTMGがマウスに対してX線照射後投与において有意な放射線防護作用を示すことを明らかにした(鎌谷勤京大名誉教授との共同研究)。

5) 0.15% GTE: 照射後18～21ヶ月経過し約50%のマウスが死亡している。放射線誘発骨髄性白血病の発症率は3Gy照射・対照食群と照射後GTEを投与した群では両者とも約9%であるが、照射前からGTEを投与した群での発症率は約6%と現在のところ低減化傾向を示している。

6) GTEよりcatechin純度の高いPolyE投与群は照射後9～11ヶ月経過しおり、骨髄性白血病が発症しはじめたところである。対照食群での発症率は4.5%、PolyE投与群では1.3%である。確定はできないがPolyEで白血病の発症率を低下させるかあるいは発症時期を遅らせる可能性が期待できる。

7) 5Gy照射後3日目のΔ gptマウス脾細胞の突然変異頻度について、統計的には有意差は認められず、catechin投与群でも同じ傾向であり、この実験は中止した。

5. 緊急時環境汚染対応研究

線量評価研究部：藤元憲三、白石久二雄、サファー・サラタ・クマール、木村真三、西村義一、渡辺嘉人、石博信人、仲野高志

目的

研究機関における小規模なRI汚染被ばく、線源紛失事故及びそれによる被ばく、RI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、測定器の開発、事故シナリオの作成を行う。

研究経過

平成11年度には室内灯の狭い範囲内における汚染を判別し各種を同定できる測定器としてガンマイメジャーを購入し、平成12年度には広面積表面の表面汚染検出器を開発し、野外の事故時の線量評価に対応できる装置を準備した。平成14年度にはガンマ線入射方向検出器の概念設計を行った。さらに、それらの測定マニュアルを作成し、一部をホームページに掲載できるようにした。

研究成果

今年度は野外における放射線事故時に必要とされるガンマ線入射方向の情報を求めることが出来る測定計の簡易型を作成し、その特性試験、解析ソフト開発を行った。また、それらの取扱方法をホームページに掲載できるようにした。

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、多様な分野の研究者が、それぞれの専門の切り口から研究を進めてきた。平成15年3月の改組に伴い構成員の約半数が緊急被ばく医療研究センターに移籍したが、研究活動自体は、本基盤研究課題の下で実施され、平成15年度も計画に沿った成果を上げることができた。また、海洋底における放射性物質の分布・挙動、モデル植物への放射線影響のように21世紀の防護体系構築に係わる新しい研究分野にも挑戦し、成果が出始めている。

1. 研究担当者

防護体系構築研究グループ：石樽信人、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、木村真三、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

日本の特定地域での土壌についてウラン同位体の分離・測定を行い、チェルノブイリ原発汚染地域の土壌との比較を行った。チェルノブイリ試料にのみ ^{236}U が確認できた。さらに同地域に濃縮 ^{234}U と ^{235}U の存在も確認した。またチェルノブイリ原発事故汚染地域（ウクライナ、ベラルーシ）で採取した食事試料について、U, Th, I, Cs, Sr 等の約 20 元素について、約 100 試料の分析を終えた。イメージングプレートによる環境汚染評価法の検討並びに核種移行に係わる結合物質（特に体内）の同定法に関しては、光輝尽発光体の感受性がフッ素含有量に依存すること、低エネルギー領域（60keV）で感受性が高いというエネルギー特性の存在を見出した。核種移行に係わる体内結合物質を、2 次元電気泳動法を用いて検索する方法に着手した。

2) 内部被ばく

(1) 新たな線源器官としての生殖腺や唾液腺に関する代謝情報を得るための実験を進めた。精巣や精巣上体等の雄性生殖器におけるトリチウムの取り込み率は肝臓や腎臓のそれと類似していた。一方、前立腺や唾液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、代謝モデルの再構築のための新たな線源器官としての重要性が明らかとなった。(2) キトサン添加飼料でラットを終生飼育し、生存率を観察した。飼育後からの平均生存日数を比較すると、キトサン摂取群で有意に寿命延長が認められた。キトサンは、ヒドロキシラジカルのラジカルスカベンジャーで、キトサンの持つこれらの機能が関与しているものと考えられるが詳細について検討を進めている。(3) 植物のライフサイクルでストレス感受性の高い胚発生過程での放射線照射に対する応答を不定胚、前杯細胞の *in vitro* 培養系で調べた。ニンジン不定胚では放射線照射により初期胚段階で発育が停止することを明らかにした。またスギ前杯細胞における放射線誘発細胞死に MAP キナーゼ経路が関わっていることが示唆された。

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手法の高度化を目標として、平成14年度までに、(1) 放射性核種の人体における残留率および排泄率をシミュレーション計算し、その結果得られた膨大なデータを、グラフィックデータベースとして放医研の外部向けホームページに公開し、(2) PCプログラム「MONDAL2 -内部被ばく線量評価支援システム-」を開発して、内部被ばく線量を容易に評価することを可能としてきた。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の基礎的検討を実施してきた。15年度は、前年度までに達成した線量評価手法の高度化を基礎とし、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、(1) 内部被ばく事例の調査を進め、諸外国を中心に100を超える事例を収集・解析するとともに、(2) 相互比較に使用する体外計測用実体ファントムを整備した。また、(3) MANDAL2をCD-ROM化し、関係諸機関に配布する体制が整った。これは、IAEAのトレーニングコース(ブダペスト、テヘラン、ムンバイ)で使用されている。

4) 放射線疫学と放射線リスク

低線量・低線量率の放射線影響の疫学的解明及び原発周辺住民の潜在的放射線リスク研究を継続した。諸外国でも医療放射線作業歴とがんリスクの量的評価は容易でない。診療放射線技師の死亡率の解析では、健康労働者効果はがんより腫瘍以外の疾患で大きい。放射線防護が十分でなかった初期で、リンパ・造血器系がんと職業被ばくの関連が疑われた。一方、平常時であっても原発周辺の健康リスクの見かけ上の増加がしばしば見られる。しかし、日本の原発所在地区の全固形がん、及び消化器系がんの死亡率の増加は見られなかった。チェルノブイリ原発事故では甲状腺がんの増加は依然継続している。これらは刊行された「職業・環境がんの疫学-低レベル曝露でのリスク評価」の中で総括された。また、放射線科学連載記事で、放射線リスクを修飾する因子の最近の知見を要約した。職業被ばくに関する国内外の研究協力の成果も学術誌に掲載された。この他、自然放射線規制(飲料水中ラドン)問題の疫学データの欠如を指摘し、また海外の医療放射線被ばく実態を把握するためスリランカ研究者を受け入れた。

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に、海洋環境試料中のPu同位体比測定手法を確立するとともに、海水中での粒子による移行・循環過程を解析した。海底堆積物中のPuについて、ICP-

MSを用いた同位体比測定手法を確立し、論文発表した。その手法を用いて、西部北太平洋縁辺部より採取した海底堆積物の分析を行い、ビキニでの水爆実験で出たプルトニウムが、海流によって比較的速やかに日本周辺に運ばれていたこと、1950年代の堆積物にその汚染の跡が記録されていることを特定した。また、北部北太平洋での観測結果をもとに、海洋表層における粒子態炭素の輸送過程を、 ^{234}Th を用いて評価することを試みた。

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

30種の海洋生物についてICP-MS、シンクロトロン放射光、TOF-MS/MSで元素分析を行った。淡水産のナマズによる水経由での ^{137}Cs の取り込み・排出及び体内分布を水槽実験で観察した。さらに ^{137}Cs を体内に取り込んだナマズを調理し、魚肉中の ^{137}Cs が他の食材に移行する程度について観察した。第7族に属するTc、Reについて濃度関係を調べた結果、TcとReは非常に高い相関関係にあり、同じような生体挙動をとることが示唆された。Reは7価として存在し、質量が1300程度の有機酸と結合していることが分かった。ナマズによる ^{137}Cs の水からの取り込みにおける濃縮係数はサイズによる差はあまり無かったが、生物学的半減期は小さい個体ほど排出が早くなる結果となった。魚肉中に含まれる ^{137}Cs の60%程度が煮汁および野菜などに移行することが分かった。

7) 海洋における放射性物質の環境汚染評価

褐藻類、ウミトラノオを指標として、 ^{99}Tc (半減期:約21万年)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 $^{108\text{m}}\text{Ag}$ (半減期:約420年)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 $^{108\text{m}}\text{Ag}$ の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、軟体類種間での同核種の蓄積量の比較を行った。北日本各地で入手した8地点のスルメイカ、8種のエゾバイ科の巻貝内蔵部分(中腸腺)の $^{108\text{m}}\text{Ag}$ 放射能濃度として、それぞれ、 $89 \pm 61 \text{ mBq/kg}$ -生、 $181 \pm 123 \text{ mBq/kg}$ -生が得られた。ICP-AESによる安定銀の分析値から比放射能を求めた結果、比放射能値は、それぞれ、 $69 \pm 29 \text{ Bq/g}$ 、 $47 \pm 24 \text{ Bq/g}$ が得られ、コウイカ、ミズダコ、ソデイカ等他の軟体類と比較しても種に大きく依存することなく有意な相違はないことが分かった。また、海域や生育環境の深度の間でも大きな差がないことから、海水中の $^{108\text{m}}\text{Ag}$ 比放射能は、わが国沿岸海域でほぼ一様であることが推測された。

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

環境中には人の健康や環境に影響を与える可能性のある多種多様なリスク源が存在するが、個々のリスク源がもたらす影響の種類や程度を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。放射線リスク認知の規準化や相対化を行うことにより、原子力等の異なるエネルギー生産システムが環境・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3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）：細胞増殖能とDNA二重鎖切断を指標にして砒素、アンチモン、カドミウムの細胞毒性に対するグルタチオンの影響を比較検討し、毒性発現の影響因子に関する新しい知見を得た。また、ベンゼン系有機化合物等の影響をDNA二重鎖切断を指標として検討し、重金属と比較した。

第2チーム（生態系影響評価のためのバイオマーカー及び手法の開発）：モデル生態系中の生物の個体数が、有害因子の負荷によって変化する程度を定量化するための「影響指数」を開発し、様々な有害因子による影響を比較評価することを可能にした。また、プランクトンへの炭素移行に及ぼす放射線と紫外線の影響を明らかにした。

第3チーム（複雑系解析手法による評価指標の開発）：重金属の負荷に対する個体群動態の用量応答を数理解析し、急性致死効果以外の影響（増殖阻害効果など）についても検討を進めた。また、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を作成した。シミュレーションを高度化するために必要なパラメータを取得した。

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）：プルトニウム同位体について分析法の高精度化を行った。また、森林等における放射性核種と関連元素の挙動についてデータを蓄積した。ヨウ素等の環境移行に果たす微生物の役割について新たな知見を得た。土壌動物（ミミズ等）への微量元素の移行に関しても基礎的な知見を蓄積した。

1. 研究担当者

比較環境影響研究グループ：村松康行、佐藤 宏、久保田善久、藤森 亮、武田 洋、宮本霧子、柳澤 啓、府馬正一、石井伸昌、土居雅広、吉田 聡、田上恵子、坂内忠明（以上研究員）、孫 学智（博士号取得若手研究員）、末富勝敏（リサーチフェロー）、田中伸幸（客員研究員）

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、放射線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）

- ・放射線と環境中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、重金属元素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

最初の2年間は、比較影響評価に必要な技術と手法開発に関した基本的な部分を確立し、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二重鎖切断と染色体解析法を指標とした放射線と環境有害物質の複合影響評価、砒素による染色体異常の誘発、マイクロコズム構成生物の個体数変化や死滅を指標とする放射線と他の有害因子の比較影

響および複合影響評価、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対する個体群動態を評価するための数理モデル開発、ユーグレナの重力走性を指標とした影響評価、実際の環境における放射性核種および関連元素の分布と挙動、セシウム及び重金属元素の根菜への移行係数、ヨウ素の微生物による揮発、等に関して多くの成果を得た（原著論文 39 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。

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：

砒素、アンチモン、カドミウムの細胞毒性に対するグルタチオンの影響を細胞増殖能、DNA 二重鎖切断を指標にして比較検討し、アンチモンの毒性発現にグルタチオンの関与が特に大きいことを明らかにした。

砒素の毒性発現機構に及ぼす DNA 二重鎖切断誘発能の影響について検討し、細胞の種類や用いる毒性の指標によって影響の程度が大きく異なることを見いだした。

パラコートやベンゼン系有機化合物等の化学物質が DNA に及ぼす影響を DNA 二重鎖切断を指標として検討し、重金属と比較した。

平成 16 年度以降に遺伝子発現を指標にした影響評価法を導入することを念頭に置いて、遺伝子発現解析に不可欠な RNA 抽出や cDNA 合成等の基本的手技を影響評価に応用するための方法を検討した。

2) 生態系影響評価のためのバイオマーカー及び手法の開発：

マイクロコズムを構成する多種生物の個体数が有害因子の負荷によって変化する程度を数理的なユークリッド距離で表わし、各有害因子による影響を評価するための指数とした。この「影響指数」を用いることで、種類が異なる様々な有害因子による影響を数値として比較評価することが可能となり、中期計画の主要な目標の一つを達成した。

水中から藻類やミジンコへの炭素移行に及ぼす放射線および紫外線負荷の影響を、C-13 トレーサー法によって定量的に解析した。また、ミジンコへの炭素移行に対する紫外線影響に関連して、可視光照射による修復現象を見いだした。

3) 複雑系解析手法による評価指標の開発：

ガドリニウム、銅、ニッケルの負荷による個体群動態の用量応答を数理解析し、大腸菌（被食者）への致死効果で起こる間接的な捕食圧低下をシミュ

レーションでも、ほぼ再現した。放射線と化学物質（重金属）による大腸菌への影響に関して、急性致死効果以外の影響（増殖阻害効果など）について、シミュレーションによる検討を進めている。

シミュレーションの高度化のため、構成生物種（テトラヒメナ、ユーグレナ）の代謝パラメータとその線量応答関係を、 γ 線照射実験により取得した。

個体群動態への影響を比較評価する手法として、絶滅確率の増加による持続可能性（確率）の低下を定量的に測定・評価・比較する数理モデルを尺度として採用することとし、シミュレーションに組み込むためのアルゴリズムを作成した。

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：

環境中の長半減期核種等の濃度と同位体比に関する分析データを蓄積した。特に、ICP-質量分析装置を用いたプルトニウム同位体の分析感度を向上させ、日本の土壌の分析値を蓄積した。また、環境中のレニウムの分析を継続し、水試料を中心にデータを蓄積した。放射性核種と関連する安定元素の分析も進め、チェルノブイリ事故で汚染した森林における結果を発表した。加えて、土壌から農作物へのヨウ素の移行係数を実験的に求めて発表した。

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、一部を発表した。また、土壌動物（ミミズ等）への微量元素の移行に関してオランダの研究所と協力し基礎的な知見を蓄積した。

ウランについて、土壌から化学形態別に抽出する手法を検討し、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に着手した。

5) その他の成果：

- ・平成 14 年度の安全研究センターシンポジウムの成果を「放射線と地球環境：生態系への影響を考える」という表題の図書として出版した。
- ・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開始した。ベラルーシの森林研究所等との共同研究により、森林における放射性セシウムと安定セシウムとの平衡関係を明らかにし、論文発表した。ヨウ素に関して、アメリカ、ポーランド、バングラデシュとのそれぞれ異なる研究協力を行い、成果を 3 つの論文として発表した。
- ・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。研究担当者が OECD の関連委員会のメンバーになっている他、

IAEA 主催の国際会議への参加や「あたらしい放射線防護の考え方-放射線環境防護入門」と題する会議の主催等を通して、国際及び国内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：

中期計画の3年目となる平成15年度は、当初より研究開発を進めてきた実験系の整備や測定器等が現場使用の段階となり、実環境での動態に関するデータ収集が進んでいる。特に、ラドン除去装置は、実験施設の本格運転に伴い、非常に高い除去効率の実証試験が可能になるなどの成果が出ている。ラドン曝露影響についても、極低レベルから曝露を進めているが、小核形成に上昇が認められ始めた。線量評価方法の検討も含めて、引き続き、データの収集解析を進める予定である。

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、一坪宏和、卓 維海、Csaba Nemeth（外国人特別研究員）小泉 彰（放射線防護・安全部、併任）、掛江直子（国立精神・神経センター精神保健研究所、客員研究員）、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）、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）、石森 有（サイクル機構、客員協力研究員）、石川幸治（（株）化研、客員協力研究員）、真田哲也（日本分析セ、客員協力研究員）、森泉 純（名大、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）、植崎幸範（福岡保環研、研究生）、安藤健作（名大、実習生）、西藤文博（名大、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。

- ・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15年度は、以下に示す個別の目標に向かって研究を進めた。

- 1）平成14年度までに構築・開発したラドン実験施設や各種測定技術を用い、制御模擬環境および実環境において線量評価に必要な各種基礎データを200件以上収集する。
- 2）ラドン除去装置を試作し、上記のラドン実験施設を用いて、その性能試験を実施する。
- 3）平成14年度に開発したラドン曝露装置により、培養細胞や動物を用いた曝露実験を実施し、生存率と小核形成率をパラメータとして、ラドンによる生物影響を定量的に調べる。

研究成果：

ラドン実験施設の本格利用が始まり、様々なラドン環境を模擬した性状・挙動実験などを実施した。ラドン測定器の比較・校正実験を通して、ラドン標準場として品質保証するためのトレーサビリティが確保できた。ラドン除去については、全く新しい原理に基づくトラップ装置の試作に成功した。また、培養細胞に対するラドン曝露実験からは、10 mGy 以上において小核形成率の上昇が観測されるなど基礎データの収集が進んでいる。

以下、7つの研究項目についてその進捗状況と成果を示す。

- 1）壊変生成物（子孫核種）粒径分布に関する研究
ラドン・トロン壊変生成物はガスではなく、粒子として空気中で振舞う。これらの壊変生成物を吸入した場合、その沈着部位・沈着率は粒径に強く依存するため被曝線量評価にとって重要な情報である。線量換算係数が相対的に高いナノメートル領域を精度良く測定できるように新たなGSA方式の拡散バッテリー法を提案し、その実用化を図った。チャンバー実験の結果、非付着成分の中心粒径が0.8 nm付近にあり、粒径が非常に揃っていることが判明した。また、キャリアとなるエアロゾルの有無によって付着成分は変化するが、非付着成分は安定であることも確認できた。

2) 呼吸気道部位別沈着量に関する研究

壊変生成物の詳細な粒径情報を実環境フィールドで多く得ることは容易ではない。その具体的な解決策の1つとして、呼吸気道を鼻咽頭部、気管-気管支部、肺胞部の3領域に分画捕集評価する方法を提案してきた。各種環境にてデータ収集中であるが、その分配比率はエアロゾル個数濃度に依存し、低濃度下では鼻咽頭部に60%以上も集中する例も観測されるなど、線量評価する上で重要な知見が得られつつある。

3) フィールド調査研究

ラドン・トロンの被曝様式はその環境により大きく異なるため、各種環境における実地調査を通してその特徴を把握する必要がある。ラドン・トロン弁別可能なパッシブ型簡易測定法による濃度水準調査にて特徴が認められた地域については、さらに詳細調査を進めている。中国黄土高原では、これまでの調査にて高濃度トロンの存在が判明しているが、トロン壊変生成物濃度の低さから線量は逆に低下する結果となっていた。平成15年度は粒径を中心にした調査を実施した結果、キャリアエアロゾルがサブミクロン領域のみではなく10 nm付近にも多く存在することが分かった。線量換算係数が両粒径間で10倍近い差があることを考慮すると、被曝線量が増加することになる。このようにフィールド調査を進めることにより、疫学調査結果を解釈する上で重要な知見が得られたと考える。

4) ラドン標準場の品質保証

ラドンには標準線源がないため測定器の開発や測定精度の維持管理は容易ではなく、結果的にラドン測定器の信頼性が他分野よりも劣る1つの要因となったと考えられる。放医研にラドン標準場が構築されたことで、相互に比較する実験は可能となったが、海外機関との相互比較は未だ実現していなかった。平成15年度はラドンで実績がある海外の主要研究機関(米国EML、英国NRPB、独国PTB)との研究交流を行い、基準とする電離箱などについて国際的なトレーサビリティを確保した。

5) ラドン除去技術に関する研究

ラドンは希ガスであるため、化学反応性に乏しいと考えられている。このためその除去は活性炭のような物理吸着を利用する方法などに限られていた。本課題では、アイデアに留まっていた反応原理を以下の方法で具体化した。化学反応性が高いハロゲン族のガスとラドンとをコロナ放電場に導入し活性を

高めることにより、フッ化ラドンの準安定状態を創出し、これを固定することに成功した。反応条件の最適化により、現在、99%以上のトラップ効率を得ている。なお、本除去方法については、平成15年に特許(名称:希ガス回収方法、特許番号:3491276)が成立した。本技術は被曝低減化技術として期待される。

6) 水中ラドンに関する研究

ラドンは空気中のみならず水中にも存在し、飲料水として利用した際の直接的な被曝要因となるばかりではなく、水利用時における気相への移行により空気中ラドン濃度の上昇要因となりその水中濃度評価は重要である。井戸水やラドン温泉水中のラドン濃度について、各種測定手法を比較検討した結果、この分野で古くより各地の衛生研究所等で用いられているIM泉効計と呼ばれる測定器の精度に問題があることが判明した。

7) 細胞レベルにおけるラドン曝露影響に関する研究

動物個体を用いたラドン曝露実験によって高濃度曝露時には発がん影響があることは既によく知られている。しかし、その被曝線量は吸収線量での表現が難しいため、通常、曝露濃度と曝露時間の積で簡単に表現されることが多い。また、低線量域では発がん実験自身が多大な困難さを有するため、本研究では、より単純な細胞レベルの実験系で、生物反応と線量との関係を調べている。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-液相培養系下でラドン曝露を実施している。また、曝露時のアルファ線照射様式を実験的に直接測定することにより付与エネルギー量から吸収線量を推定した。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。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とX線照射群に対して、サザン解析を実施している。X線照射群からは突然変異の発生を検出しているが、ラドン曝露群からは未だ検出されていない。

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14年度で古瀬雅子第二チーム主任研究員が定年退職し、15年度12月から稲野宏志元第三チームリーダーが客員研究員として加わった。

2. 研究担当者

伊古田暢夫（グループリーダー）、第一チーム：上田順市（チームリーダー）、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：小野田眞、第四チーム：鈴木桂子、石原弘、田中 泉、稲野宏志（客員研究員）、小野田真美（客員研究員）、葉丸晴子（客員技術員）、池 翠萍（客員技術員）、花木 昭（客員協力研究員）、藤井香織（重点支援）、上野恵美（重点支援）、斉藤圭太（連携大学院生）、西澤千穂（千葉大大学院、研究生）、盛武 敬（筑波大、研究生）、R. Khoroljav（研究生）、中島朝子（共立薬大、実習生）、Mandal Badal（客員協力研究員（JSPS フェロー））

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・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・ラジカル生成の *in vivo* 評価法を確立し、活性酸素・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 H0-1 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・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 PBN を用いる *ex vivo* スピントラッピング法と 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) を用いた活性酸素・ラジカルの *in vivo* 測定法を構築し、前者に関してはラット胆汁中の PBN-OH 付加体が、放射線による生体内ヒドロキシルラジカル生成を反映していること、ならびにこの評価法をマウスあるいはラットにおいて抗酸化物質評価、酸化ストレス負荷実験に適用し、その有効性を確認する研究を行った。

スピントラップ法を生体に適応するための基礎的な検討を行い、従来のトラップ剤 DMPO で見られたトラップ剤と一重項酸素との反応に基づくヒドロキシルラジカル生成が、新しいトラップ剤 DEPMPO では起こらないこと、および両トラップ剤共に生体膜を通過することを明らかにした。またスピントラップ剤 PBN とジメチルスルホキシドを用いる *ex vivo* スピントラップ法において、メチルガラートによる消去実験により胆汁中の PBN 付加体排泄量の増加が、生体内におけるヒドロキシルラジカル生成をモニターしていることを確認するとともに、数種類のイオウ含有化合物の生体内ヒドロキシルラジカル消去活性評価に適用し、システアミンやブンテ塩の強い消去活性を明らかにした。ACP を投与後のマウス腹部の ESR シグナルが一酸化窒素 (NO) 供与薬物 (ニトロプルシッドナトリウム) 投与で増大することを見出し、生体内 NO 検出の可能性を示した。

X 線や重粒子線の水溶液への照射により、ヒドロキシルラジカルおよび過酸化水素が線量に比例して、また同じ線量なら LET の低いほうがより多く水溶液中に生成することを、DMPO を用いたスピントラップ法およびスコプレチン法を用いて実証した。

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。

本年度はこれまでに構築した rt-RT-PCR 技術を用い、応答遺伝子および自己変異に寄与する放射線・活性酸素活性型内在レトロウイルスの RNA を正確に定量し、その動的解析を行った。

前年度に確立した rt-RT-PCR による RNA 定量技術を更に改良して選択性ならびに信頼性を高め、自己変異誘導型の内在レトロウイルスである H-LTR 型 IAP の RNA を多量の類似核酸共存下で定量することに成功した。当該技術を利用することにより、C3H

マウス造血細胞において、H-LTR 型 IAP が選択性かつ持続性に発現することを証明した。抗酸化性放射線防護剤である cysteamine を投与することにより、マウス macrophage 細胞株 RAW 264.7 細胞において誘導される HO-1 および junB 遺伝子が活性化することを見出した。rt-RT-PCR 法の適用を、通常の遺伝子活性化機構の解析にも適用するために、以前ノーザンブロット法で確認していたラット肝臓における HO-1 遺伝子の X 線照射による発現誘導を rt-RT-PCR 法でも測定し、同等の定量結果を得た。RAW264.7 細胞における junB mRNA 量の変動についても比較したところ、ノーザンブロット法による定量値の SD 値が 20% 以下であることに對して rt-RT-PCR による定量値の SD 値が 10% 以下であり、測定偏差が少なく再現性に優れていることを立証し、rt-RT-PCR 法を通常の mRNA の高精度定量技術として確立した。

細胞の活性酸素代謝系に改変を加えることにより放射線障害との相関を解析するために、活性酸素除去酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)1、GPx4、スーパーオキシドディスムターゼ (SOD)2 および SOD3 の遺伝子を改変しては乳類発現型人工遺伝子を構築した。当該遺伝子群の放射線障害に対する効果を分析するために、これらを安定導入した RAW264.7 細胞を確立した。

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、放射線により乳腺組織、乳腺上皮細胞に起こる NO 産生の動態を直接的に証明し、関与する NO 合成酵素 (NOS) アイソフォーム同定に関する研究を行った。

乳腺細胞による NO 産生に対する放射線の影響について、マウス乳腺上皮細胞 (HC11) 培養系を用いて検討した。乳腺細胞から培養液中に分泌された NO 量はグリース法により亜硝酸として定量した。その結果、X 線照射 (~ 30Gy) 直後に、照射線量依存的な NO 産生の亢進 (3-5 倍) は、特異的な NOS 阻害剤 (1mM L-NMMA または 0.1mM SMTc) の前処理によって抑制されなかった。従って X 線被曝した HC11 細胞培養系における一過性の NO 産生亢進は NOS を介さない経路が関与している可能性が考えられる。

細胞接着装置の変調は細胞の悪性化 (腫瘍化) と深く関わっており、外因性 NO が乳腺上皮細胞 (HC11) の細胞間接着に与える影響、特にタンパク質リン酸化と細胞接着装置との関連について調べた。NO 処理後 24 時間でチロシンリン酸化タンパク質が細胞接着部位に検出され、48 時間後細胞接着装置構成タンパク質 (オクルジン, ZO-1) の局在崩壊が認めら

れた。従って外因性の過剰 NO によるリン酸化が、細胞接着装置の制御に重要な役割を果たしている可能性を示した。

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

本年度は肝臓中の 8-OHdG 生成、および SOD 等の抗酸化酵素やグルタチオンなどの抗酸化物質の変動から放射線障害を評価し、障害を抑制するレドックス制御物質を探索・開発すること、ならびに活性酸素種によるシトクロム c 障害とアポトーシスの関係について研究を行った。

放射線照射 C3H/He 雄マウス肝臓の SOD 活性、GPx 活性を測定し、SOD 活性は照射による有意な変動は見られなかったが、GPx 活性 (2 時間 - 4 日) は 15Gy の照射で非照射群に比べて低下した。この結果は、GPx の方が SOD よりも放射線感受性が高いことを示している。LEC ラット肝臓の 8-OHdG/dG は有意に増加した。

アポトーシス現象のうちシトクロム c 蛋白質を介する経路について、シトクロム c ニトロ化修飾と他の因子との関連性を検討し、ニトロ化修飾に伴って caspase-9/Apaf-1 酵素複合体の活性化を抑制することが示された。この酵素複合体活性化に重要な別の因子である IAP (アポトーシス抑制蛋白質) を抑制する Smac/DIABLO 蛋白質の細胞質放出について調べ、PN の持続的付加によりミトコンドリアから細胞質に正常に放出されることが分かった。従って、ニトロ化によるシトクロム c の構造変化が酵素複合体活性化の分子機構に直接影響して活性化を抑制することが示された。PN に対する消去物質を探索し、PN による Tyr ニトロ化のみを阻害するインドール誘導体を見出し、従来提唱されていた caged radical 機構以外の経路が存在する事を示した。

フェノール性天然抗酸化剤のラジカル消去機構解析をクミルペルオキシラジカルを用い、アルテピリン C (プロポリス主成分) は、一段階水素原子移動機構で進行し、フラボノイド系においては、ケルセチンは電子移動反応で、一方ケルセチンよりもフェノール基の少ないルテオリン等では一段階水素原子移動で進行することを明らかにした。また、従来法では基質の電極への吸着などにより正確な測定が困難であったカテキンやケルセチンなどの酸化電位を、二次高周波交流ボルタンメトリー法により決定し、その酸化電位が低いほど、すなわち、電子移動酸化を受けやすいほど、ラジカル消去能が高い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グループの研究目的である。構成4チームのうち、第1チームは生物学的線量推定に関する研究、第2チームは放射線障害の修復要因の作用機序に関する研究、第3チームは放射線適応応答現象とその分子メカニズムに関する研究、第4チームは増殖・分化に対する放射線の影響に関する研究を実施している。

今年度は4月から辻さつき研究員が低線量生体影響プロジェクトから移籍し、9月からは吉田光明緊急被ばく医療センター生物線量評価室長と12月から同評価室の穂山美穂研究技術員が併任としてグループに加わった。しかし、神田主任研究員が1年間企画室に出向し、1月から相澤室長が企画室長に栄転してグループから離れたため、研究推進にかなりの影響が出た。また、晩発棟改修工事のために第2チームが本年度始めから終わりまで仮設実験研究室に引越して仕事を行うことになったことも、影響が大きかった。海外からの客員研究員として昨年度から継続して7月13日まで中国疾病予防控制中心放射防護与核安全医学所（前中国衛生部工業衛生実験所）の張偉助教授が本研究グループに滞在して共同研究を実施した。また、東邦大学大学院の尚奕さん、東京医科歯科大学大学院の長谷川真紀さん、千葉大学大学院の臺野和弘君、上越教育大学大学院の石塚研治君、昭和大学大学院の佐藤晴彦君、を研究生として受け入れて指導した。

以下に各チームの成果を要約して記す。

生物学的線量推定に関する研究（第1チーム）

早田 勇、南久松真子、神田玲子、古川 章、吉田光明*、穂山美穂*、張 偉**、尚 奕***（*併任、**客員協力研究員、***研究生）

染色体異常の解析により被ばく線量を推定する方法は生物学的線量推定法として最も優れた方法であるが、熟練技術を要し手数がかかるという難点がある。染色体分析に要する手数のうちの70%はスライドガラス上のどこに染色体分析ができる分裂細胞があるかを探す作業である。この作業を自動化するために市販のハードウェアとパソコンを使う分裂細

胞自動検出システムの開発を実施してきたが、実用的なシステムが完成し、本年度内に国内の事故対応線量評価ネットワークの6研究機関に供給することができた。

線量評価の指標となる2動原体と転座と呼ばれる染色体異常は理論的には1:1で出現する筈であるが、実際には転座が僅かに多く誘発される。この原因を解析するために、両異常が正確に判定できるギムザ単純染色法と染色体着色法の二重解析法で詳細な解析を行い、染色体切断断片のサイズのバランスが取れない時に転座が少なくなることが転座が僅かに多く誘発される原因であることを明らかにした。この発見は、被ばく後時間が経った場合の線量評価などの精度向上に役立つものである。

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（第2チーム）

相沢志郎、吉田和子、田中 薫、王 冰、大山ハルミ*、尚 奕**、藤田和子*、北川昌伸*、長谷川真紀**（*客員協力研究員、**研究生）

本研究は、放射線によって照射された生体における造血系細胞および胎生期形態形成期間の放射線影響とそれを修飾する各因子の効果、またアポトーシス誘発との関連について検討し、放射線障害の防護の機構を解明することを目的とする。

C3H マウスがマウスレトロ（フレンド）ウイルスに感染すると、非致死線量の3Gy 照射によっても赤血球減少により死亡するようになる。このウイルス感染による造血組織の放射線障害の亢進効果はp53 遺伝子機能に依存性であることを既に示したが、今年度は上流遺伝子であるAtm、DNA-PK 遺伝子の役割を各遺伝子変異C3H マウスを用いて検討した。その結果、両方のマウスで放射線誘発致死効果へのウイルス感染による亢進作用が観察され、亢進作用にはどちらかの遺伝子一つで十分という結果であった。Atm 遺伝子変異マウスでは赤血球減少の亢進作用も同様に観察されたが、DNA-PK 遺伝子変異(Scid) マウスでははっきりとした亢進作用が観察されず、致死効果の亢進作用に赤血球減少以外の作用機序の存在が示唆された。

In vivo でICR マウスにおいて、p53 とcaspase の阻害剤投与の前処理により、高線量放射線で誘発されたアポトーシスには一時的な抑制作用の傾向が見られたが、最終的に放射線の催奇形性効果への抑制

作用傾向を観察することは出来なかった。現在、阻害剤投与条件などを変える等して更に検討している。

In vivo で妊娠マウスに異なる線量率で 3.5Gy 全身照射を行う実験で、放射線誘発アポトーシス、胎児死亡およびマウス奇形発生に線量率効果が存在する事が認められた。

In vitro で軟骨細胞へ分化可能な、マウス胎児の肢芽細胞の培養系を樹立した。マウス胎児の脳細胞の培養系を用いた in vitro 解析系も樹立した。その培養系を用いて、肢芽細胞および脳細胞の増殖・分化における放射線誘発アポトーシスの役割、アポトーシス関連遺伝子 p53 と caspase の関与の有無とその作用機構について検討している。また、未照射細胞と照射細胞との混合培養の実験で、未照射細胞がアポトーシスを起こし、増殖と分化が低下するなどの bystander 効果の存在が認められた。この bystander 効果に gap junction が介与する事も明らかになった。

放射線適応応答現象とその分子メカニズムに関する研究（第 3 チーム）

湯川修身、根井 充、中島徹夫、王 冰*、臺野和弘**、能勢正子***、大山ハルミ****、沼田幸子****、稲葉浩子****、藤田和子****、佐久間恭子****、(* 第 2 チーム、** 研究生、*** 客員研究員、**** 客員協力研究員、***** 業務補助員)

低線量適応応答効果に関して、関与遺伝子制御タンパク質の同定、アポトーシス関与の同定、生存シグナル PKC の作用機序、線量率効果、および適応応答マウスの長期影響解析を行うことが本研究の目的である。

適応応答により救命されたマウスの生涯解析を行い、前照射無しでの致死線量照射後の生存は平均 16 日だが、前照射マウス群は 150 日以上生存期間延長がみられた。しかし、これらのマウスは正常老化マウスにも見られない体色変化、体重や造血幹細胞の減少などの異常な老化亢進や病的障害があり、放射線障害すべてを抑制しうるものではなかった。

マウス形態形成期において低線量前照射を行う前に p53 と pan caspase の阻害剤処理を行うと適応応答誘導が生じなくなった。caspase3 および caspase9 の阻害剤はアポトーシスの発現を抑制するが、適応応答誘導への影響は caspase9 阻害剤のみに見られた。ま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。更に樹立したマウス胎児肢芽細胞培養系を用い、in vivo と同じ照射条件での適応応答誘導に成功した。低線量照射細胞と未照射細胞との共同培養で、gap junction を介し

て未照射細胞の放射線感受性が高くなる bystander 効果の存在を見出した。適応応答で生まれたマウス新生仔寿命の終生観察を終了し、解析を行っている。

p21 遺伝子上流領域のプロモーター活性を解析するためのレポーターアッセイ系を構築し、低線量放射線照射によって p21 遺伝子上流領域において核タンパク質の結合が変化する部位の機能解析が可能となった。また、外来 DNA を染色体中に挿入できるウイルスベクターを用いてレポーター遺伝子を培養細胞に導入することにより、より感度の高い放射線応答性を示すことを明らかにし、放射線応答には遺伝子がクロマチン構造をとっていることが重要であることを示唆した。

低線量放射線で生じる生存シグナルの働く早期（照射後 20 分内）で cPKC (α あるいは β I) は局在性の変化を伴わずに活性化され生存シグナルに関わることを、PKC δ は照射後後期（照射後 4 時間後）に細胞死シグナルとして働くことを明らかにし、放射線応答において PKC は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。さらに適応応答を起こす細胞株を導入し細胞死を指標に生存シグナル検出を行っている。

増殖・分化に対する放射線の影響に関する研究（第 4 チーム）

廣部知久、五日市ひろみ、笠井清美、森 雅彦、村上正弘、小池 学、菅谷公彦、二宮康晴、佐藤晴彦*、石塚研治*、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)

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。

顆粒球マクロファージコロニー形成因子はマウスのケラチノサイトから放出されるメラノサイトの増殖・分化刺激因子で紫外線照射後にその産生が高まることを示唆する結果を得ることが出来た。

非相同末端結合反応経路 (NHEJ) に関与する因子の一つである XRCC4 遺伝子を破壊した細胞では、X 線による染色体異常が染色体型、染色体型共に上昇することを明らかにした。NHEJ において XRCC4 と複合体を形成し DNA 末端結合反応を行う DNA ligase IV について、その遺伝子破壊を進めた。

ゲノムの安定性維持機構と転写反応の関係を解析するため、遺伝子増幅過程の DHFR 遺伝子領域における転写反応装置の位置を同定することを目指し、RNA ポリメラーゼ II に対する抗体を用いたクロマチン免疫沈降法の条件を確立し、検出に用いる PCR 反

応用のプライマーセットを決定した。

G2 停止に関与するタンパクのうち、サイクリン B 陽性細胞の割合は、Si イオン線と X 線は同様に推移したのに対し、p21 (G2 期) 量の増加は Si 線の方が多いいことを明らかにした。さらに、DNA 障害を γ -H2AX に対する抗体を用いてモニターできる系を開発した。

薬剤誘発性の間期核染色体強制凝縮法を用いて作成した染色体標本を用いて、放射線照射により血液リンパ球に生じた染色体損傷、特に環状染色体 (PCC リング) の構造を原子間力顕微鏡で明らかにした。

Ku80 タンパク質の放射線感受性関連機能領域候補部分に点突然変異を持つ形質転換哺乳類細胞株を用い、この領域が放射線感受性に関与すること、この蛋白質が欠損すると放射線誘導性アポトーシスが検出されること、この領域の点突然変異が他の DNA 修復蛋白質との複合体形成に影響を及ぼすことを明らかにした。

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、齋藤俊行、福村龍太郎、高橋宏和、
笠間康次、法喜ゆう子、古野育子、野田攸子、
久保えい子、安倍真澄

目的

高精度遺伝子発現プロファイル解析 (HiCEP) の基本技術開発に続き、そのハイスループット化を主な目的に研究を行った。又、この技術で得られる成果とその機能解析も主な目標に設定した。

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：従来技術においてはシグナルの50%以上が擬陽性であり、この擬陽性が真性ピークと重なるために検出されるピークの多くが擬陽性ピークもしくは擬陽性を含むピークとなっていた。その結果、解析およびその後続くピーククロニングが困難もしくは不可能となっていた。

我々は反応を最適化することにより、全ピークの95%を真性ピークとする条件を見だし、各ピークと遺伝子の関係をほぼ1:1に決定できるようになった。このことは未知遺伝子を含む転写物総体（以降トランスクリプトーム）を明らかに出来ることを意味している。そこでマウス胚性幹（ES）細胞を例に発現している全転写物の同定、単離を試み、約38000のシグナルを同定した。更に、その内約20000のピーククロニングとそのシーケンス決定を行った結果、この中には未知遺伝子、非翻訳転写物が多く含まれていた。

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っている。この全過程の改良を行うことで本年度約10倍の処理能力向上を達成した。

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。このシステムにより、48サンプル/日が処理される。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。

- ・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、現在耐久性テストなどを行っている。反応の再現性は優れていた。
- ・PCR → ハイスループット化に伴って、異なる装置、異なる日時に行ったデータ相互の比較が必要となってきた。又当然のことながら将来異なる研究室間のデータ比較は必須となる。ハイスループット化技術開発段階で、PCR装置毎の微妙な温度の違い、また同じ装置内のウェル毎の温度の違いが発見された。具体的には0.5-1℃の差があり、これがデータの再現性を低下させていることが明らかとなった。現在、この問題を克服できる装置の開発を行っている。
- ・分離 PCR 後のサンプルのキャピラリー電気泳動による分離を16本キャピラリー対応の電気泳動装置で行う事により、処理数を大幅に増加させることが可能になった。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、96又は384キャピラリー電気泳動の使用が求められる。現在のシーケンス仕様の装置はハード面、ソフト面でHiCEPに使用に耐えうるものは存在せず、現在メーカー（米）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。
- ・大量情報処理 → HiCEP解析は～40,000ピーク/細胞の発現変動という膨大なデータを生産する。この情報をコンピュータ処理するためのソフトウェアの開発に取り組んだ。異なるサンプルから得られる数万のピークのそれぞれを全て対応させることは実際には極めて困難な作業である。今回、この作業をほぼ可能にするピークの正規化に成功し、処理能力が飛躍的に向上した。

ノックアウトマウス作成ラインの構築：ES細胞における相同性組み換え体の作成、及びその後の胚操作によるノックアウトマウスの作成ラインの構築に成功した。今年はRecQL4及びRecQL1遺伝子に関するノックアウトマウスをそれぞれ2系統ずつ作成した。RecQL4に関しては、早老症を示す初めてのモデル

ル生物として報告した。RecQL1 に関しては、標準的な飼育環境では特に異常は検出されず、現在更に解析を進めているところである。

References

Araki, R., Takahashi, H., Fukumura, R., Sun, F., Umeda, N., Sujino, M., Inouye, S-I., Saito, T., Abe, M. (2004) Restricted expression and photic induction of a novel mouse regulatory factor X 4 transcript in the suprachiasmatic nucleus. *J Biol Chem.* 279, 10237-10242 (on line publication Dec 29, 2003)

Fukumura, R., Takahashi, H., Saito, T., Tsutsumi, Y., Fujimori, A., Sato, S., Tatsumi, K., Araki, R., Abe, M. (2003) A sensitive transcriptome analysis method that can detect unknown transcripts. *Nucleic Acids Res.* 31, e94.

Hoki, Y., Araki, R., Fujimori, A., Ohhata, T., Koseki, H., Fukumura, R., Nakamura, M., Takahashi, H., Noda, Y., Kito, S. and Abe, M. (2003) Growth retardation and skin abnormalities of the Recql4-deficient mouse. *Hum Mol Genet.* 12, 2293-2299.

Takahashi, H., Umeda, N., Tsutsumi, Y., Fukumura, R., Ohkaze, H., Sujino, M., van der Horst, G., Yasui, A., Inouye, S.T., Fujimori, A., Ohhata, T., Araki, R. and Abe, M. (2003) Mouse dexamethasone-induced RAS protein 1 gene is expressed in a circadian rhythmic manner in the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Mol Brain Res*, 110, 1-6.

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15年度は中期計画の第3年度で、4報の論文発表を行うなど順調に成果が得られた。

顕微受精法に関しては、凍結死亡精子からのマウス個体作製を行い、長期保存には -20°C より -80°C と液体窒素内が適していることを示し、また、体外受精培地開発に関しては、精子の受精能獲得は培地の浸透圧と乳酸が影響していることを示した。

メダカ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、放射線感受性スクリーニングを9ファミリー、63ペアについて終了し、放射線感受性ミュータントの候補となる系統の一つを得た。

実験動物感染症の診断技術の高度化に関し、乳酸脱水素酵素ウイルス(LDV)感染症に対する高特異的血清診断法の確立のため、組み換えウイルスを用いた細胞内発現系により、診断用抗原に有用なLDV蛋白を回収した。

実験動物の生理・病態データ収集に関し、呼吸器病原細菌に対する当所生産マウス系統別感受性データの収集を計10系統について完了するとともに、感受性の異なるマウス系統の経時的な病理組織変化を調べ、高感受性系統が気道粘膜への病変が早期かつ重度であることを示した。

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、松下は東邦大学理学部で実験動物学の非常勤講師を、さらに松下と河野は東邦大学理学部において実験動物学実習の非常勤講師を務めた。

また、平成15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、重茂浩美

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

- ・顕微受精法を用いて、凍結死亡精子からのマウス個体を作製する。
- ・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に必要なイオン組成・濃度を設定する。
- ・メダカミュータジェネシスにおいて、突然変異誘発後、第3世代で放射線感受性スクリーニングを行う。
- ・実験小動物の主要な病原ウイルス感染症である乳酸脱水素酵素ウイルスの高特異的血清診断法の開発のため、組み換えウイルスを用いた診断用抗原の条件設定を行う。
- ・放射線影響研究に用いる実験動物の病態特性を明確にするため、呼吸器病原細菌(カーバチルス)に対する放医研生産マウス系統別感受性データの収集を計10系統について完了する。

研究成果

1. 耐凍剤未添加の通常培地で凍結(-20°C 、 -80°C 、液体窒素内)した融解死滅精子から顕微受精を用いて個体作成を試み3ヶ月の保存では保存温度に関わりなく20%程度の顕微受精卵子が個体発生したが、1年間の保存では -80°C 、液体窒素内保存精子で20%前後の発生率を示し -20°C 保存では個体発生率の低下(2%)が見られた。このことから長期(>3ヶ月)では -80°C 、液体窒素内での保存が適していることが示された。また排卵誘発ホル

モン投与後の卵齡が顕微受精卵の発生率にどのような影響を及ぼすかについて調べたところ、ホルモン投与後 13 時間から 22 時間の間では、顕微受精後 120 時間での胚盤胞期胚発生率 (55-80%) に体内あるいは体外加齡の両区に置いて有意差は認められず、卵齡の影響は見られなかった。

2. 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必要な条件の設定を行い、受精時と同様に浸透圧 (305mOsmols) が必須であり、卵子培養時には重要な代謝基質である乳酸が受精能獲得を阻害することが示された。またカルシウムの影響は、ほとんど受けないことが示された。
3. メダカのミュータジェネシス技術に関し、突然変異誘発後の第 3 世代で放射線感受性スクリーニングを 9 ファミリー、63 ペアについて終了した。
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。放射線高感受性ミュータントの候補と考えられた。
4. 乳酸脱水素酵素ウイルス (LDV) 感染症に対する、高特異滴血清診断法の確立のため、大腸菌、昆虫細胞、動物細胞等の各種発現系を用いて、ウイルスコア蛋白およびエンベロープ蛋白の発現実験を行った。組み換えバキュロウイルスを用いた昆虫細胞内発現系により、LDV M/VP-2 の発現が可能であった。発現 M/VP-2 蛋白は可溶化した状態で回収可能であり、Virion 由来の M/VP-2 と同様な性状を示し、診断用抗原として有用と考えられた。
5. 実験動物の病態データの収集に関し、放医研生産マウス 3 系統 (B10, B10. Thy1. 1, B10. D2) についてカーバチルスの感染実験を行い、いずれも中程度の感受性であることを示し、これにより放医研生産マウス計 10 系統の病態データの収集を完了した。さらに、本菌に高感受性の BALB/c-*nu* /+ マウスと低感受性の A/J マウスを用いて感染後の病理組織学的変化を経時的に比較した結果、A/J マウスと比べて BALB/c-*nu* /+ マウスに気道粘膜への菌体付着や組織病変が早期かつ重度に認められた。
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推進し、

発現プロファイル研究により同定された新規遺伝子群等を組み込んだ遺伝子改変マウスの作出実験を実施した。今年度は、特殊な機器を必要としない簡便な手法である胚性幹細胞 (ES 細胞) と宿主胚との凝集法を用い、3 種類の新規遺伝子 (R、G、K) を改変した ES 細胞由来の毛色キメラ個体の作出を行った。その結果、毛色キメラ個体作出成績は各々遺伝子 R が 28.9% (71 /246 匹)、遺伝子 G が 19.2% (14/73 匹)、遺伝子 K が 32.1% (17/53 匹)、対照区 : 72.1% (145/201 匹) と高率に作出できた。これらの毛色キメラ個体より生殖系列キメラマウスが 4 ライン作出でき、さらに 1 ラインは新規の遺伝子改変マウスとして系統化することに成功した。

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継続中で、1 系統は現在公表準備中である。

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突然変異・形質転換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

小木曾洋一、山田 裕（内部被ばく影響研究グループ）、中村慎吾、田中 聡（研究生）

2. 目的

本研究では、これまでに得られたプルトニウム生物影響研究の成果を踏まえ、以下を達成目標として、低レベルのプルトニウム吸入被ばく及び注射投与による発がんリスクとその特異性を動物実験により解析することを目的とする。

- ・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。
- ・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。

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昨年度に引き続き行った。

- ・低レベル（初期肺沈着量 20-30 Bq 以下）酸化プルトニウム吸入曝露ラット（W/M 系）に生じる肺腫瘍の病理組織学的診断とがん関連遺伝子変異について検索し、発生率の線量効果および腫瘍組織型・発生起源について、低 LET 放射線（X 線）照射同系ラットに発生した肺腫瘍との比較を行った。

- ・クエン酸プルトニウム注射投与マウス（C3H/He, C57BL/6, B6C3F1 の 3 系統）に生じる骨腫瘍およびリンパ造血系腫瘍等の病理組織学的診断とがん関連遺伝子変異について検索を行うとともに、その特異性についてアルキル化剤 MNU を投与し、あるいは低 LET ガンマ線照射マウス（C3H/He, C57BL/6, B6C3F1 の 3 系統）に発生した腫瘍、とくにリンパ腫との比較を行った。
- ・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。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継代可能な培養細胞株を確立し、これら細胞株および、化学物質や γ 線等で誘発されたラット呼吸道上皮細胞由来突然変異・形質転換細胞株を用いて、ヌードマウス皮下への移植による癌原性試験やがん化過程で発現・変異する遺伝子解析等を行った。

4. 研究成果

1) 酸化プルトニウム吸入曝露ラット肺腫瘍の線量効果とその特異性に関する研究

酸化プルトニウム吸入曝露群（対照群含む 800 余匹）、全身分割および胸部 X 線照射群（対照群含む 720 匹）それぞれに発生した肺腫瘍発生率の線量効果曲線を比較した。酸化プルトニウム吸入による癌腫について、X 線胸部照射による癌腫と比較した結果、直線部分の傾きと 50% 発生率の肺線量に約 10-11 倍の差異（すなわち生物学的効果比）がみとめられた。また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 倍高かった。しかしながら、腫瘍組織型では II 型肺胞上皮あるいは Clara 細胞由来の腺腫・腺癌が主体であり、X 線誘発肺腫瘍との大きな差異はみとめられなかったことから、標的（起源）は同一であるが、その発生率・発生数等程度において線質差が存在することが明らかにされた。

一方、酸化プルトニウム吸入による肺腫瘍(98例)、X線誘発肺腫瘍(33例)、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(それぞれ23例および15例; 仏DRR/CEAとの共同研究)の抽出DNAを用いたがん抑制遺伝子(*p53*)解析では、酸化プルトニウム吸入では、約13%の突然変異率と特定のExon(5および6)におけるCpGサイトの点突然変異が特徴であったが、X線あるいは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た。

2) クエン酸プルトニウム注射投与マウスの腫瘍スペクトルとその特異性に関する研究

クエン酸プルトニウム注射投与群(対照群含む3系統630匹)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で50-63%をピーク値とする線量効果反応を示した。ま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(すなわち同一起源・同一の発生機構により発生する)ことが明らかにされた。しかしながら、これら骨肉腫の新鮮凍結材料(11例)から抽出したDNAを用いたがん関連遺伝子(*p53*, *K-*, *H-*, *N-ras*)変異解析では、1例に*P53*のC→A点突然変異がみとめられたのみで、発癌機構との関連は明らかでない。

一方、クエン酸プルトニウム注射投与群で頻度は低いものの、早期(投与後180-300日)かつ高用量(5000Bq以上)投与動物にみとめられるリンパ腫は、免疫組織学的にThy1⁺, CD3⁺, CD5⁺, CD19⁺, CD79b⁺かつB220⁺の表現型を有し、B前駆細胞リンパ腫であり、これはアルキル化剤MNUを投与後急性(30-100日後)発症するThy1⁺, CD3⁺, B220⁺のT芽細胞性リンパ腫とは明らかに発症機構が異なることが明らかにされた。

γ線照射群(対照群含む3系統600余匹)は生涯飼育を継続中で、平成15年末時点で半数が死亡、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。これまでに得られた結果から、系統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目立っている。

3) 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記録資料作成

プルトニウムによる発癌および他の放射線源との

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)一覧をまとめた原本を作成し、保管状況を整備した。γ線照射マウス実験群に関するデータについては継続中である。

4) アルファ線特異的細胞応答に関する研究

酸化プルトニウム吸入ラットの肺腫瘍組織(腺癌)、及びクエン酸プルトニウム注射マウスの骨腫瘍組織(骨肉腫)、それぞれ1例から、10%牛胎仔血清入りDMEM培養により継代可能な培養細胞株を得た。肺腫瘍由来細胞(PuD2)は元の腺癌と類似する細胞形態を有し、surfactant apoprotein A陽性であったことから、II型肺胞上皮細胞由来と考えられた。染色体についてGバンド染色法により調べたところ、4番染色体のトリソミーと11番染色体の逆位と考えられる異常があった。一方、骨腫瘍由来細胞(mOS)は、紡錘形あるいは多核巨細胞の形態を有し、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ(TRAP)陽性であることから、少なくとも一部は破骨細胞由来であることが明らかとなった。

PuD2細胞をヌードマウス皮下に移植すると、定着・腫瘍形成し(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、気道上皮細胞や肺胞上皮由来の不死化細胞株(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(BPs)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mOS細胞をヌードマウス皮下に移植すると、定着・腫瘍を形成し、組織学的にも類骨・骨梁骨形成をみとめた。

次に、肺腫瘍の標的細胞である気道上皮細胞の分離・初代培養法について検討した。ウイスター系ラットの肺あるいは気管より酵素消化と密度勾配遠心分離により上皮細胞を多く含む画分を回収し、上皮細胞増殖因子等を含む無血清培地を用いて数回継代可能な初代培養系を確立した。アルファ線誘発突然変異・形質転換細胞株を得るために、大量の細胞照射を可能とするアルファ線(²³⁸Pu) *in vitro*照射装置の設定をおこなった。今後、アルファ線誘発突然変異あるいは形質転換細胞株の確立と、ヌードマウスへの移植による腫瘍原性・可移植性およびがん関連遺伝子変異解析を行い、上記化学物質あるいは低LET放射線誘発細胞株との比較によりアルファ線特異的細胞応答を明らかにする予定である。

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、以下を達成目標としている。そ普及型装置で使用されるイオン源は、より高い価数のイオンの生成が必要となる。また治療装置として、運転、メンテナンスが容易であることと、長時間安定であることが重要となる。これらのことを考えて、普及型重粒子線治療装置のイオン源部として、小型 ECR イオン源の開発を行った。

研究課題名

永久磁石を用いた小型 ECR イオン源の開発

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、熊田雅之、金澤光隆、野田耕司、取越正己、岩田佳之、上杉智教（博士研究員）、藤沢高志（客員研究員）、古川卓司（客員技術員）、田辺徹美（客員研究員）、曾我文宣（客員研究員）、鳴瀬卓也（客員技術員）、渋谷慎二（研究生）、丹大輔（研究生）、内山宙志（研究生）、平林誠貴（研究生）、上杉健弘（実習生）

2. 目的

ECR イオン源とは、電子サイクロトロン共鳴 (Electron Cyclotron Resonance) という現象を利用して得られた高エネルギー電子を強い磁場によって閉じ込め、それを繰り返し利用して中性原子を電離する装置である。仕組みとしては、イオン源内に導入されたガスに、外部からマイクロ波を加えると、プラズマ発生のトリガーとなる電子が電離生成される。電離した電子が磁場によって閉じ込められ、マイクロ波との共鳴で繰り返し加速される。その高エネルギーの電子が、イオンや原子と衝突して電子を一個ずつはがしていき、多価イオンを生成する。ECR イオン源のその他の特徴として、原理的に消耗部品を使わないことから、再現性が良く比較的大強度のビームを長時間安定に供給することができる。現在 HIMAC では 10 GHz のマイクロ波を用いた ECR イオン源 (NIRS-ECR) が治療用の炭素ビームを安定に供給している。しかし NIRS-ECR では、閉じ込め磁場

を最大 600 A の 2 台の電磁石で形成しているため、電源を含めた全体のサイズは 5.3 m × 6.9 m と大きく、また、維持費も高くなってしまう欠点がある。さらに、約 10 年間の運転経験より、大出力のクライストロン管を用いたマイクロ波アンプに故障が多く、また、部品点数が多いことから、経年劣化による回路などの故障も増えつつある。

これらの問題点を解決するために、永久磁石のみで閉じ込め磁場を形成する小型の ECR イオン源の開発を行っている。永久磁石型としての特徴は、プラズマの閉じ込めを永久磁石で行っているため、電力とスペースが小さくてすむことと、部品数が少ないために、メンテナンスが容易であることがあげられる。逆に、磁場が固定であるために、必要なイオンの必要な価数のビームに最適化することは非常に困難である。

3. 研究経過

イオン源の設計

図 1 にイオン源の概略図を示す。小型 ECR イオン源は、以下のような方針で設計が行われた。1) 最適な閉じ込め磁場の磁場分布を見つけ出すために、あらかじめ既存の NIRS-ECR を用いて C4+ を生成するのに最適な磁場を決定し、それを再現させることとした。NIRS-ECR よりも小さくつくるため、上流側と下流側のミラーピークと、 B_{min} が同じ値になるように磁石の配置と形状を決定した。2) マイクロ波源として 進行波管アンプ (Traveling-Wave-Tube Amplifier) を採用した。進行波管アンプは出力は大きくないが、周波数を大きく変えることができる。これにより、永久磁石を用いた ECR イオン源では、磁場の調整によるビームの最適化がはかれないという欠点を補うことができる。3) 炭素イオンを生成しつつけても、絶縁破壊が起こる事がない様な構造を工夫した。炭素イオンを生成していて一番問題になるのが、絶縁物への炭素の付着による絶縁破壊である。このイオン源では、永久磁石を用いることにより、ほぼ全ての部品を同一電位に保つことができ、使用する絶縁物の量を最小におさえることができた。絶縁物を使用している部分は、ビームの引き出し部分とマイクロ波の真空窓、および、装置を支える架台である。炭素の付着による絶縁破壊が起きないように、引出電極には円盤を取り付け、ビームが直接絶縁物を見ることが無い様にした。また、rf 窓はプ

ラズマチェンバーから直接見えないように 90 度曲げたところに取り付け、電子やイオンによる汚れを防ぐようにした。

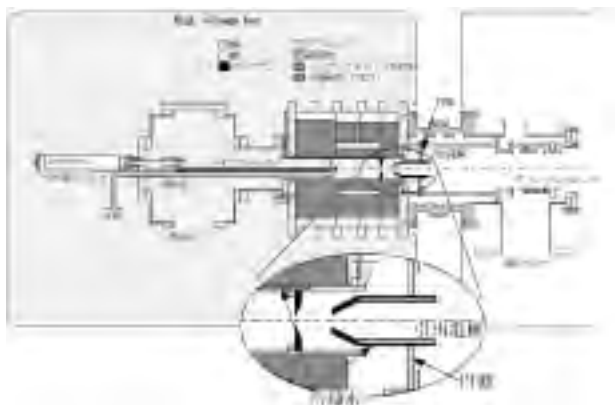


図 1. Kei2-source の概略図

イオン源のビームテスト

Kei2-source のビームテストは、テストスタンドにおいて行われている。現在までに、He, CH₄, O₂, Ar のガスを使用して、ビームテストを行った。

まずはじめにイオン源の基本的な性能を確認するために、CH₄ ガスを用いて、マイクロ波のパワー、周波数、引出電圧の依存性を測定した。

図 2、3 にマイクロ波のパワーを変えたとき、周波数を変えたときの C⁴⁺ のビーム強度の変化について示す。イオン源のパラメータは、C⁴⁺ の強度が最大になるように最適化し、パワーと周波数をそれぞれ変化させた。このときの引出電圧は 35 kV である。図 2 をみると、進行波管アンプの最大出力である 300 W でもまだビームが増える傾向にある。これはさらにパワーを増やすと C⁴⁺ のビーム強度が上がると予想できる。図 3 を見ると、周波数を変えたときに、ビーム強度が大きく変化しているのがわかる。

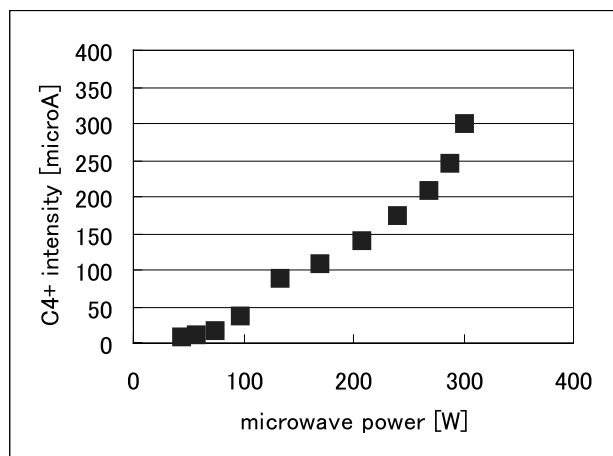


図 2. マイクロ波のパワー依存性

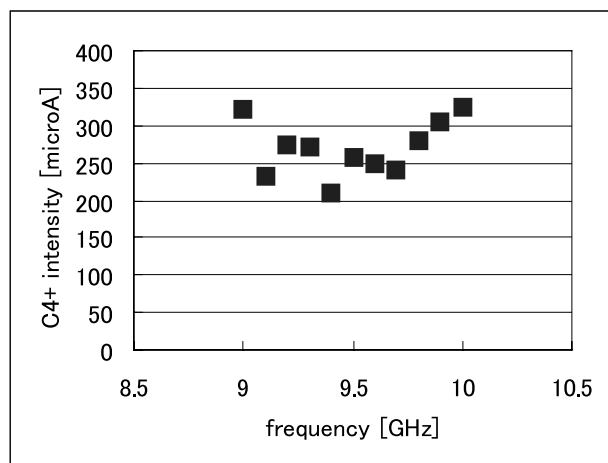


図 3. 周波数依存性。

図 4 に引出電圧を変えたときの、C⁴⁺ のビーム強度の変化について示す。図を見ると、電圧を上げることによって、大強度のビームを得られるのがわかる。しかし、目標の強度 (500 e μ A) には達していない。

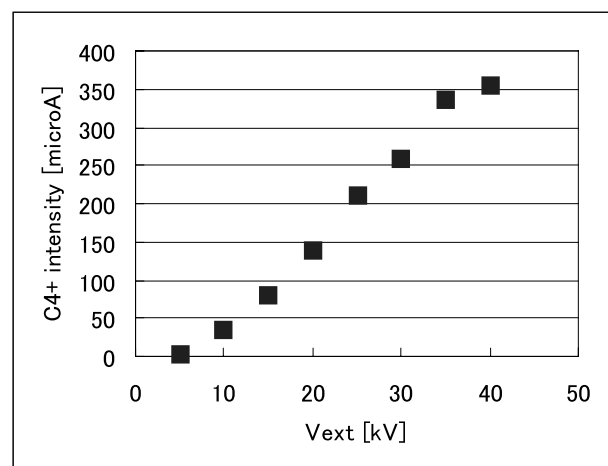


図 4. 引出電圧依存性

ビーム強度の増強

C⁴⁺ のビーム強度を目標値に達成させるには、以上の結果からマイクロ波のパワーと、引出電圧を上げることで解決できると考えられるが、今回はバイアスディスク法を用いて、ビーム強度の増強を図った。バイアスディスク法とは、イオン源内に電極を置き、プラズマから逃げ出してくる電子を追い返し電子の密度を上げ、多価イオンを増やす手法である。図 5 にバイアスディスクを用いたときと、無いときの炭素の価数分布を示す。バイアスディスクを用いたことによって多価イオンの強度は増え、目標値を達成することが出来た。

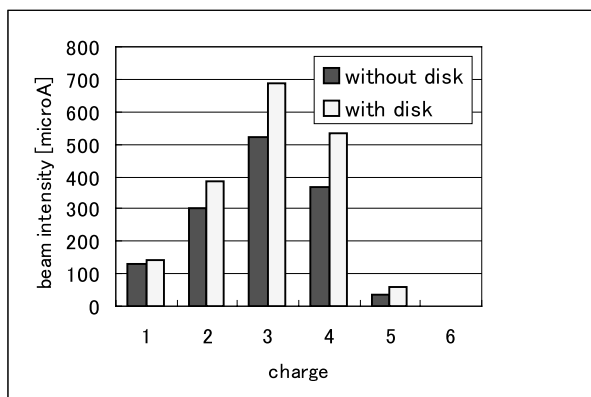


図 5. 炭素の加数分布

4. 研究成果

今回、普及型がん治療装置用の小型 ECR イオン源の設計製作、ビームテストを行った。ビームテストの結果、 C^{4+} の目標値が達成された。このイオン源の完成により、従来の電磁石を用いた ECR イオン源と比較して、電力、スペースともに 1/20 となった。

今後の予定として、信頼性を得るための、長時間運転試験（安定度試験）、下流の加速器への入射を考えてエミッタンス測定を行う予定である。

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

担当研究者

金井達明（医学物理部）、兼松伸幸（医学物理部）、
蓑原伸一（加速器物理・工学）、古山浩子（医学物理部）、
遠藤真広（医学物理部）、二見康之（客員協力研究員）

目的

放医研の重粒子線治療では、障害を減らすために多門の照射が試みられ、多くの成果を得てきた。しかし、これらの多門照射の隣り合う角度の照射では、どうしてもターゲット外で100%の線量が重なってしまう部分が生じる。また、100%の線量域が皮膚にまで広がる場合も多い。これらの線量を減らすことができれば、もっと腫瘍線量を増加させることができ、しいては障害を出すことなしに腫瘍治癒の確率を上げることができる。この研究課題ではこれらの問題解決に貢献するために、拡大した炭素ビームを用いて効率的に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、治療装置はこれらの機器の運動を治療計画どおりであるという保証をすることが重要である。患者の治療照射を安全に行うための、運動する機器を監視するシステムをはじめとした、新しい照射技術を実現する研究開発を述べる。

研究経過

照射中に同期して照射機器を動かす動的な照射を安全に実行するために、照射機器の制御装置とは全く独立に照射中に動作する機器の記録を行えるシステムを付加し、治療後、照射中の動きを確認できるシステムの構築を行った。この、装置を加えた全体的な試験を行い、治療照射に向けて準備している。

一方、積層照射時のQAの手段として、照射した線量分布を測定し、臨床線量分布に変換してCT画像上に表示するシステムを積層照射に適用するシステムの開発を行っている。

研究成果

これらの照射野と安全のための治療全体の試験を行い、臨床試験の準備を行っている。

積層照射QAのための臨床線量分布表示システムの第1バージョンが完成した。

研究課題 高精度な患者毎線量推定法の開発研究

研究担当者

金井達明（医学物理部）、溝田 学（各員協力研究員）、
蓑原伸一（加速器物理・工学）、兼松伸幸（医学物理部）、
古山浩子（医学物理部）、松藤成弘（加速器物理工学部）、
吉本光男（加速器物理工学部）、小森雅孝（博士号取得若手研究員）、
新谷恵理子（博士号取得若手研究員）

目的

現在の治療において、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。この決定の仮定において様々の、決定精度を劣化させている要因がある。これらの要因を減らし、しかも、効率の良いモニタ・プリセット値決定方法の開発をおこなう。

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、ほぼ終了し、患者の線量推定に試験的に適用できる体制を整えた。

また、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出てきた。線量の照射野依存性について、炭素線またはFragment粒子の大角度散乱がの効果が寄与してい

ることを確認した。

研究成果

患者線量測定の見証を試験的に始められるようになった。

研究課題 患者位置決めの見差の定量的解析

研究担当者

養原伸一（加速器物理工学部）、金井達明（医学物理部）

目的

現在の治療では、患者体内での動きは、ほとんど無視を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ために、研究課題を設けた。

研究経過

体幹部臓器の運動をリアルタイムで長時間監視・測定するために超音波画像を用いた追跡方法の研究を進めている。自由度の高い探触子固定アームに今年度は圧力センサーを追加した。体への圧力を同時に測定することで探触子の絶対座標（基準）と超音波画像上の位置関係の再現性が向上する。呼吸波形・超音波画像・探触子圧力を同時に測定・解析することで、現在の呼吸同期照射法の精度評価を進めている。

昨年度開発した現患者位置決めシステムでのCR (Computed Radiography) 利用に関して、今年度QA評価を行い、II 管画像の画質が不十分な場合及び故障時に対応して臨床利用できるようにした。

炭素線眼球治療時の眼球位置及びその視線方向を容易に精度よく調整できる装置を開発した。また照射位置での患者の眼球運動をリアルタイムで監視し、眼球が許容位置にあるか否かを自動的に判断して照射ビームをON/OFF できるシステムを開発した。10月からその一部は既に臨床利用されており、現在さらにビーム制御の臨床へ向けたQA評価を行っている。

研究成果

腫瘍の体内での動きが量的に明らかになってきた。

研究課題 高精度治療計画法の開発

担当研究者

金井達明（医学物理部）、兼松伸幸（医学物理部）、河野良介（博士号取得若手研究員）、養原伸一（加速器物理工学）、西尾禎治（客員協力研究員）

目的

ペンシル・ビーム法やモンテカルロ法などの新しい治療計画法を完成させ、高精度な治療計画を開発する。

研究経過

ペンシルビーム法による線量計算法を開発する。

開発されたペンシルビーム法について、ボーラス通過後の物理線量分布について実測により比較を行い、従来のブロードビーム法では予測誤差が大きかったが、ペンシルビーム法では高精度に予測できることが実証された。

一方で、この計算法では、散乱効果をカーボンイオンとして見積もっているために、SOBPの深部領域のフラグメント粒子の影響が大きいところでは、ビームの広がりをunderestimateするという課題も見つかった。つまり、重粒子線特有の生物線量になんらかの影響を与えると予測される。

重粒子線・線量分布を高精度に予測する高速モンテカルロ法を開発し、不均質媒質中の重粒子線・線量分布についてのペンシルビーム法並びに高速モンテカルロ法の評価を行う。

均質中の物理線量計算ですら、課題が見つかったことから、不均質媒質中でも高精度に線量分布予測する高速モンテカルロ法の開発までには至らなかった。

研究課題

2次ビーム・スポット・スキャンによる治療システムの開発

担当研究者

金井達明（医学物理部）、北川敦志（加速器物理工学部）、金澤光隆（加速器物理工学部）、新谷恵理子（博士号取得若手研究員）、富谷武浩（客員研究員）、養原伸一（加速器物理工学）、兼松伸幸（医学物理部）、吉本光男（加速器物理工学部）、西尾禎治（客員協力研究員）

目的

二次ビームポートで輸送される二次ビームを使った照射システムを構築する。

研究経過

2次ビームを用いたスポットスキニング照射の線量分布、及び照射領域の精度に関するデータを得る。

2次ビームについて、スポットビームの3次元線量分布を測定し、再現性の試験を行った。また、スポット・スキニング法のシステム試験を行い、結果をまとめている。

研究課題

2次ビーム・ポジトロン・カメラ・システムの開発

担当研究者

金井達明（医学物理部）、北川敦志（加速器物理工学部）、金澤光隆（加速器物理工学部）、新谷恵理子（博士号取得若手研究員）、富谷武浩（客員研究員）、蓑原伸一（加速器物理工学）、兼松伸幸（医学物理部）、吉本光男（加速器物理工学部）、西尾禎治（客員協力研究員）

目的

体内での粒子線の飛程を患者毎に直接計ることによって、治療の空間的な精度の向上を狙う。

研究経過

^{10}C ビームを用いて、現在のポジトロン・カメラにおける飛程測定の精度と必要線量との関係を求める。

頭部ファントムを用いたポジトロン・カメラでの飛程測定と、CT値から求められる飛程との比較実験を行った。この結果、CT値からの計算では最大1.6mmの誤差を生じていることを証明した。

研究課題 重イオンCT装置の開発

研究担当者

金井達明（医学物理部）、松藤成広（加速器物理工学部）、河野俊之（東工大）、大野久美子（東工大）

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

重イオンCTのための、重イオン位置検出器を新たに開発した。このシステムで、データを高速に取り

込み効率的なデータ収集方法の確立を行うための基礎的な試験を行ってきた。

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

研究担当者

金井達明（医学物理部）、松藤成弘（加速器物理工学部）、小森雅孝（博士号取得若手研究員）、福村明史（医学物理）、蓑原伸一（加速器物理・工学）、兼松伸幸（医学物理部）、加瀬優紀（連携大学院）、坂間誠（東工大）

目的

治療線量の決定や、分割回数の決定などには、現在の治療法から想定できる範囲での連続的な変化の中で行われる。この手法による最適な線量・分割回数の決定には時間がかかるし、局所的なミニマムに陥り最適ケースを見失う危険性がある。論理的なジャンプを必要とする。これらのより良い選択の指針となる物理量の把握は、最も重要である。ここでは、ビーム自身の線質の評価を系統的におこなう。

研究経過

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。

空間線量／線質分布の測定

ファイバーシンチで空間分布を測定する方式から、1の実験で使っている $\Delta E - E$ 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方式に変更した。カウンタシステムは 2m 程度水吸収体から離すことで 2 個以上の粒子が同時にカウンタシステムに入射する事象を抑えることができた。

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。

ROSSI カウンタを使用した μ ドシメトリの手法を用いて、様々の幅の治療炭素拡大 SOBP ビームで z 分布を測定した。効果は $E = kz^2$ の仮定を用いて臨床線量を導く試みを行った。このとき、飽和効果を入れれば、使用している臨床線量を再現できることがわかってきた。しかし、まだ、 γ 線を含めた適用には矛盾が存在することも判明した。

開発した評価手法に基づき、生物効果の評価を異種ビームへも拡大し、異種ビーム間での治療効果の予測を行う。また、治療に即したより現実的な形態下でのシミュレーション評価を行うため、物理的或いは放射線感受性的に heterogeneous な場合に適用できるようコードの改良を行う。

異なった生物効果評価手法から生じる差異を明らかにするため、現在放医研とドイツ GSI でそれぞれ臨床試験に用いられている手法を用い、同一条件下での生物線量分布の比較を行った。その結果、一回照射線量 4GyE 相当の場合には両者の間に大きな差異は認められなかったが、一回線量が増すに連れて大きな差が存在することが明らかとなった。

また、様々なビーム種・線量レベルで汎用を用いることの出来る生物効果評価手法の確立を目指して、放射線によって細胞核内に形成された損傷間の平均距離と生物効果の関連についての解析を行った。

研究課題 カロリメータ・線束測定による線量測定

研究担当者

福村明史（医学物理）、金井達明（医学物理部）、松藤成弘（加速器物理工学部）、小森雅孝（博士号取得若手研究員）、兼松伸幸（医学物理部）、遊佐 顕（科学技術特別研究員）

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

サーミスタの微小変化を測定するブリッジ回路を試作した。

ロックアップアンプを導入し、データ収集ソフトウェアを開発した。

各種サーミスタの特性試験を開始した。

電離箱による水吸収線量校正場を確立し、国際比較を実施した。

平行平板型電離箱の校正定数比を評価した。

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多い。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

研究担当者

金井達明 (医学物理)、蓑原伸一 (加速器物理・工学)、福村明史 (医学物理部)、松藤成弘 (加速器物理工学部)、兼松伸幸 (医学物理部)、遠藤真広 (医学物理部)、遊佐 顕 (科学技術特別研究員)、小森雅孝 (博士号取得若手研究員)、新谷恵理子 (博士号取得若手研究員)

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。

これらにより、QA ガイドラインは完成し、JASTRO の QA 委員会の審議を行っている。

普及型重粒子治療システムの照射系に関する実用的かつ発展的なシステムの概念設計を進める。

普及型治療計画システムの概念設計を行う。治療計画装置の中核であるビーム設定機能と線量分布計算機能を独立機能として設計製作する。

普及型の治療施設の具体的検討を始めた。

治療制御系では、減システムの反省からシーケンサなどのハードによる制御を中心に行うように検討中である。

普及型全体では、治療計画を中心にした考え方で設計を進めることにした。

治療計画では、患者毎の線量測定を行わなくて良いようなシステムにすること。

患者治療の流れをスムーズに行えるように治療計画・スケジュールシステムの構築を目指している。

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3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(1)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。また、千葉大学連携大学院生1名は博士号取得し他大学の助手に採用され、更に千葉大学連携大学院生1名を新たに迎えた。科学技術特別研究員1名は任期付き研究員採用となった。海外からは中国から国費留学生1名およびタイから原子力交流制度招聘研究員1名を受け入れた。若い研究者が活発に研究成果を揚げ、国際的感覚をはぐくむことができたことは誇りに思っている。

研究課題名 粒子線治療の生物効果に関する研究

研究担当者

安藤興一、古澤佳也、鵜澤玲子、小池幸子〔客員研究員〕、高井伸彦〔科技特研究員〕、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〕、宮戸靖幸〔連携大学院生〕、扶川武志〔リサーチフェロー〕、周光明〔客員協力研究員、9月まで〕、Ngamprayad, T.〔客員協力研究員、1月まで〕

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。

研究経過

平成17年度末までの中期計画目標の60%を達成することを15年度の到達点とする。

1) 次期治療ビーム選定:

ヒト由来腫瘍細胞の粒子線感受性差を調べるため、複数の扁平上皮癌細胞株に関して、X線及び炭素線感受性を比較する。

2) 正常組織への照射効果:

免疫染色などの手法により腸管の放射線感性変化についてのデータを得る。

3) 細胞致死損傷の機構:

SLDR(重致死損傷修復)のLET依存性についてデータを得る。

4) 国内外施設治療用粒子線の生物効果:

静岡県立静岡がんセンター陽子線の生物効果に関する比較データ取得を完了する。

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:

扁平上皮癌細胞11株についてX線及び炭素線データを取り終え、昨年度までの悪性黒色腫10株のデータと比較検討を行った。生存率曲線パラメータのうち、細胞間分布がX線と重粒子線の間で大きく異なるものは α/β 比とDq値であり、悪性黒色腫は扁平上皮がんよりも重粒子線に対する反応性が高い事が示された。

2) 正常組織への照射効果

- ・低LET炭素線(20 keV/ μ m) 9Gy1回照射後腸管クリプト細胞領域におけるサイトカインbFGF発現について、免疫染色した組織標本を作成し、顕微鏡下にて写真撮影を行った、画像解析により相対的陽性領域を定量した。照射直後にbFGF陽性領域が増大し、その後経時的に減少することが分かった。この減少は腸管クリプト生存率のD0値の減少(半減期40時間)と類似していた。
- ・炭素線発がんについては、平成15年度中にSOBP炭素線75 keV/ μ mでの照射(5 Gy ~ 60 Gy; 各群50匹; 総数350匹)は終了した。15 keV/ μ mと45 keV/ μ mについては全予定数(350匹づつ)のうち30%を照射した。 γ 線では80%を照射した。これらのマウスのうち、3匹に発がんが認められている。
- ・290 MeV_u炭素線照射による腫瘍増殖遅延と早期皮膚反応を比較した結果、(1) α/β 比は腫瘍ではLETに依存せず一定だが、皮膚ではLETに依存し

て増大していた、(2) 疑似細胞生存率曲線は、 γ 線では腫瘍細胞感受性が皮膚細胞より低いが 77 keV/...炭素線では両細胞間の違いは略無視できるほど小さいことを示していた。

- ・ 予備的に炭素線脳照射後の脳内毛細血管密度および S100 β (神経毒性誘導物質) の経日的変化とその関連性について検討した。レーザー共焦点顕微鏡を用いた脳内毛細血管密度を解析した場合において、照射側の大脳皮質、海馬および線条体の血管密度は、照射 1 週間後から軽度の低下がみられ、1 ヶ月後および 3 ヶ月後には著明な減少が認められた。また炭素線 30G y 照射 1 ヶ月後において学習能力の低下が認められたが、記憶に重要な海馬領域の病理変化は認められなかった。S100 β は脳虚血 (梗塞) などの障害と同様に、経日的に産生量 (陽性領域) が増加していることが判明した。

3) 細胞致死損傷の機構

- ・ 細胞致死効果における高 LET 線と X 線との相互作用を調べるため、2 分割照射した。1 回目には種々の LET (約 2keV/um の X 線から 1000keV/um の鉄イオンまで) で照射し、2 回目の放射線は X 線を用いた。結果、初回放射線の LET 如何にかかわらず、初回照射後 3-4 時間以内に、2 回目 X 線照射による生存率曲線は完全な肩の回復を示した。従って、高低 LET 線の相互作用は、あったとしても、数時間以内で消失することが分かった。

4) 国内外施設治療用粒子線の生物効果

- ・ 当初、静岡県立静岡がんセンター陽子線のデータ取得の完了を目指していたが、陽子線治療が開始したことに伴い、先方の都合により実験ができなかった。
- ・ 年度予定になかった国外での実験であるが、ドイツ GSI に提出していた課題が認められた。炭素線の生物効果に関して HIMAC との比較を行うことが可能となり、2004. 4. にマシンタイムが予定されている。

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

外山比南子、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（重粒子医科学センター・病院）

生駒洋子、大橋信一郎、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、2002 年度に開発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ル、重粒子治療計画DB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

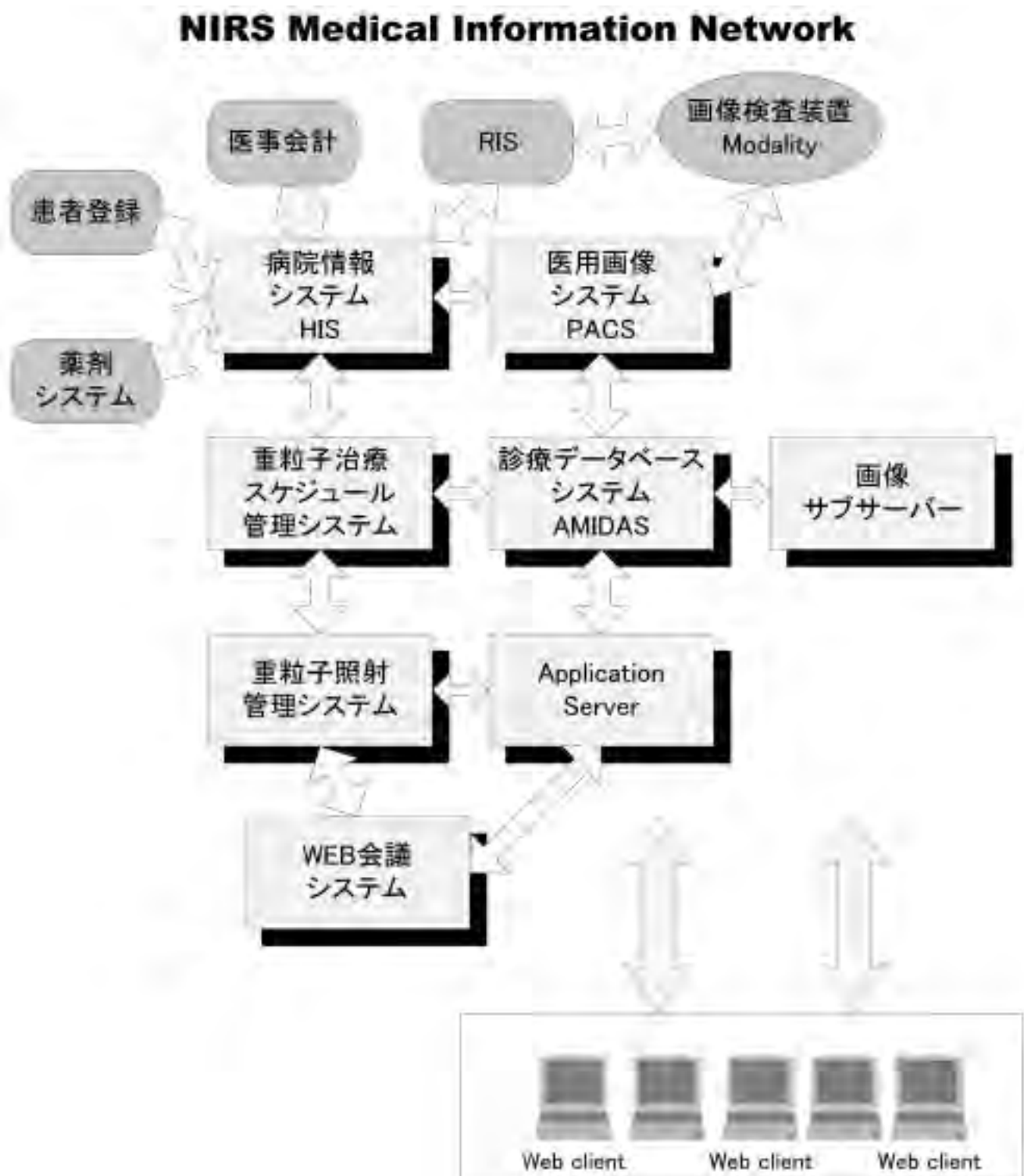
- ・倫理委員会提出用の書類作成ツールの使い勝手を良くし、登録をしやすくした。また、その際、自動的に生成される倫理委員会に提出する書類（患者病歴表、適格性確認表、説明および同意書など）の書式を、ユーザがhtmlの機能を用いて自由に変更できる機能を見直した。今まで、対象臓器やプロトコルによって異なっていた書式にあわせた書類の作成が可能となった。
- ・昨年度に続き、病院情報システム、治療計画 DB、重粒子治療スケジュール管理システムなどが持っている検査・治療情報を診療情報データベースに自動的に取り込むシステム間連携を充実させた。さらに多くの情報の発生源取得が可能になった。将来の電子カルテ導入に対応できるように、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



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15年度は公募により、治療関係13課題、診断関係5課題、生物関係54課題、物理・工学関係59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579人、所内約118人であった。

これらの研究を実施するために、HIMACのマシントータルとして延べ5178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15年度の研究成果として、原著論文79編、プロシーディングス41編、口頭発表219編、その他(著書、学会誌への寄稿、学位論文等)41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:4課題、A:10課題、B:4課題、F:0課題
生物班、S:7課題、A:41課題、B:6課題、F:0課題
物理工学班、S:5課題、A:53課題、B:1課題、F:0課題

HIMAC 共同利用研究 平成15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
13C003	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	放医研病院治療課	宮本忠昭
15C017	肝癌の重粒子線治療における最適照射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
15C023	放射線口腔粘膜障害の軽減法の研究	放医研病院治療課	外木守雄
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
13C028	重粒子線治療の臨床的RBEに関する研究4	放医研病院治療課	辻 比呂志
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
14C032	重粒子治療評価のための超高速造影MRIおよび血流MRIを用いたヒト腫瘍微小循環測定法の開発	放医研病院診断課	神立 進
14C033	婦人科腫瘍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	大野達也
14C034	骨軟部腫瘍の皮膚反応に対するDVH分析	放医研病院治療課	柳 剛
14C035	Fusion画像による重イオン線の局所肺障害の定量的評価の試み	東京慈恵会医科大学	森 豊

【診断】

整理番号	課 題 名	申 請 者 所 属	申 請 者
14D010	治療効果判定のための放射性薬剤の開発評価－核酸誘導体の腫瘍積に関する検討	大阪大学	井上 修
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
15D013	骨軟部悪性腫瘍重粒子線治療における C-11 methionine PET の有用性の研究	放医研病院診断課	吉川京燦
15D014	CT 付 PET 装置による自己放射化画像の検討	放医研病院診断課	吉川京燦

【生物】

整理番号	課 題 名	申 請 者 所 属	申 請 者
13B132	重粒子線によるがんの転移過程に及ぼす影響	大阪大学	手島昭樹
14B136	炭素線ならびに陽子線による網膜障害の基礎研究	千葉大学大学院医学研究院	溝田 淳
15B137	p53 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
15B138	メラトニンの重粒子線およびX線障害に対する防護効果の検討	千葉大学	斉藤正好
15B140	重粒子線治療の最適化のための生物学研究	放医研粒子線治療生物研究グループ	安藤興一
15D141	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
15D142	炭素線とγ線の mixed beam irradiation: 亜致死損傷の検討	神戸大学大学院	出水祐介
14B211	重粒子線照射に伴う骨代謝及び関連臓器の障害評価に関する研究	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	福田 俊
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
14B231	重粒子線による脳組織障害の予防・治療に関する研究	放医研放射線安全研究センター長	高橋千太郎
15B234	胎生期マウス大脳皮質層構築期の遺伝子発現に低線量重粒子照射が与える影響の解析	京都府立医科大学	伏木信次
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
13B238	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	島田義也
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	骨格筋への重粒子線の照射が筋繊維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に関する研究	放医研脳機能イメージング研究開発推進室	稲次基希
14B247	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
14B248	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
14B249	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
14B319	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by Carbon Beam	(財)放射線影響研究所	

【生物】

13B328	重粒子線低線量反復照射が及ぼす遺伝的不安定性に関する研究	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
15B334	高 LET 重粒子線による培養細胞アポトーシスの誘発機構	国際基督教大学	高倉かほる
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
13B413	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 欠損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
13B424	重粒子線によって誘発される DNA 酸化損傷の分析	東海大学	伊藤 敦
14B431	重粒子線の in vivo における酸素ラジカル生成に関する研究	放医研レドックス制御研究グループ	竹下啓蔵
15B439	膠芽種細胞に対する重粒子線照射におけるラジカル反応の基礎的研究	筑波大学	坪井康次
15B444	Global gene expression induced by high LET charged particles in normal human fibroblasts	Lawrence Berkeley National Laboratory Life Sciences Division	David J. Chen
13B446	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
14B451	重粒子線により誘起される DNA 微細構造変化の解析	九州大学大学院	山下昭二
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
14B516	カイコ生体反応による長期宇宙放射線曝露の総合影響評価に関する研究ーカイコの胚発生過程におけるポリオール蓄積量と放射線感受性ー	京都工芸繊維大学	古澤壽治
15B517	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness	Dipartimento di Scienze Fisiche Università "Federico II"	Marco Durante
15B520	Inactivation of human cells with different intrinsic radiosensitivity by carbon ions	University of Naples "Federico II" Department of Physical Sciences	Grossi
13B521	宇宙放射線(重粒子)照射の発がん性及び影響	(財)癌研究会癌研究所	樋野興夫
14B522	宇宙放射線(重粒子)のマウス血液細胞に対する生物効果	放医研宇宙放射線防護プロジェクト	野島久美恵
14B524	Molecular Study of the Mechanisms of Plant Genetic Mutation by Space Environment		Sun Yeging
14B525	重粒子線誘発突然変異スペクトラム	長崎大学	吉川 勲
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
13B625	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
13B626	前立腺癌細胞に対する炭素線照射後の DNA 修復機構	神戸大学	杉村和朗
14B632	膀胱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
13P005	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
13P009	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
13P026	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	南園忠則
13P028	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
13P032	相対論的イオンビームによる核オコロコフ効果	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
13P043	重粒子線と高密度プラズマの相互作用	東京工業大学原子炉工学研究所	小川雅生
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
15P051	陽子/クラスターノックアウト反応による原子核構造の研究	東北大学大学院	小林俊雄
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	金沢光隆
15P056	イメージングプレートの重粒子検出器への応用	山形大学	櫻井敬久
15P057	ファンビーム方式重イオン CT システムの開発と性能評価	東京工業大学大学院	河野俊之
15P060	重粒子ビームのフルエンス、LET 分布に関する研究	放医研医学物理部	小森雅孝
13P065	軽い重イオンのマイクロシメトリー (Microdosimetry of Heavy Ions)	Dept. of Radiological Health Sciences Colorado State University	T. B. Borak
13P066	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測定	放医研加速器物理工学部	金沢光隆
14P083	Measurements of element Production cross section and fragment emission angles of C, Si and Fe in H, C and Al targets	Lawrence Berkeley Nat. Lab.	Jure Skvarc
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	PZT 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
13P110	電子密度測定による治療計画の高精度化に関する基礎研究	放医研加速器物理工学部	取越正己
13P111	重荷電粒子に対する物質の電離収率並びに蛍光効率の測定	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
13P112	マルチレーザー連則製造のためのオンライン分離システムの開発	千葉大学大学院	篠原 厚
13P113	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
13P120	Measurements of Double-Differential Neutron Production Cross Sections from Intereactions of Energetic Heavy Ions with Lithium, Aluminum, Polyethylene and Simulated Martian Regolith	Michigan State University National Superconducting Cyclotron raboratory	R. M. Ronning-en
13P121	スクロースラジカル生成における重粒子線照射の効果	福島県立医科大学	中川公一
13P126	LET calibration of the TL response of CaF2:Tm-Further investigations	Atomic Institute of The Austrian Universities	Leopold Summerer
13P129	相対論的エネルギーの分子イオンチャネリング	東京都立大学大学院	東 俊行
13P131	陽子線と Beam ON LINE 型ポジトロンカメラの利用によるターゲット中での Autoactivation に関する基礎研究	放医研医学物理部	西尾禎治

【物理・工学】

整理番号	課 題 名	申 請 者 所 属	申 請 者
14P132	プラスチックシンチレータ中での 11C と 12C の核破砕反応	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
14P134	中性子ハロー核のアイソバリックアナログ状態	放医研加速器物理工学部	岩田佳之
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
15P145	水ターゲットに対する重粒子線の反応		並木佳世子
15P146	固体飛跡検出器 CR-39 を用いた Fe 画同位体弁別実験		小平 聡
15P147	Verification and calibration of BP-1 detectors for the R-Process Isotope observer	Space Sciences Laboratory, University of California Berkeley	B. A. Weaver
15P148	過熱液適型検出の重イオンに対する応答	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
15P151	イオンマイクロビームによる細胞照射に関わる要素技術開発	放医研基盤研究部	湯川雅枝
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
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	長谷部信行
15P155	Measurement and Identification of Space Heavy Ions by CR-39	Institute of Modern Physics Chinese Academy of Sciences	Wei Zengquan
15P156	普及型炭素線治療施設における照射野形成法の研究		東 修
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	中高エネルギーは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	魚住祐介
15P165	電離場雇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

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3年目に当るため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及び制御装置の開発を行い、その応用法を実証した。 ^{18}F 標識化合物の超高比放射能化を行い、新たに末梢性ベンゾジアゼピン受容体リガンド (^{18}F -FETDAA1106) 等を開発した。また、低酸素細胞イメージング剤、NMDA 及び AMPA 受容体等の PET 薬剤を開発した。脳内ブチリルコリンエステラーゼ活性測定を可能とし、健常者での評価を行った。 ^{111}In 標識抗テネイシン C 抗体により、心筋梗塞後のリモデリングを非侵襲的に検知する可能性を示した。一方、臨床研究では地下鉄サリン事件被害者を対象にして、脳内アセチルコリンエステラーゼ活性測定を行い、心的外傷後ストレス症候群 (PTSD) の病態解明の可能性を示した。さらに、民間企業との積極的な共同・受託研究を進め、外部資金の獲得に努めるとともに、わが国では初めてとなる PET を用いた本格的な臨床試験 (治験) 第 I 相を実施した。

1. 研究担当者

棚田修二、鈴木和年、原田平輝志、入江俊章、富士清、小島隆行、柴田貞夫、須原哲也、村山秀雄、吉川京燦、外山比南子、伊古田暢夫、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、張 宏

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及び制御装置の開発

- (1) 多数の標識反応前駆体 (^{18}F -FETBr、 ^{18}F -FMeI、 ^{18}F 、 ^{11}C - CH_3I 等) を利用でき、しかも他施設でも利用できる自動合成装置と移動可能な汎用制御装置の開発を行った。この製造装置と制御装置を用いて ^{18}F -FETDAA1106 や ^{18}F -FetTy 等の試験生産を行い、臨床利用に十分耐えられる性能であることを証明した。

2) ^{11}C 標識化合物

- (1) 前年度試作したグリニャー反応を利用する多用途自動合成装置を用いて ^{11}C 標識 EtI, PrI, 等の製造法の確立を行い、それぞれ 3, 7GBq (100mCi) 以上の製造が可能であることを実証した。また、条件を選択することにより、重要な反応中間体である ^{11}C 標識 EtI と iPrI を同時に製造できた。

3) ^{18}F 標識化合物

- (1) 高比放射能化に取り組み、 ^{18}F -FETDAA1106 に関して脳内受容体研究に十分な 185GBq (5Ci) / μmol を達成した。この際、 ^{18}F の分離濃縮の過程で比放射能の低下が起こっていることを見だし、さらなる比放射能の向上の可能性があることが判明した。

4) PET/SPECT 核種の試験生産開始

- (1) 低酸素部位のイメージング剤として期待されている ^{61}Cu -ATSM の製造法を確立し、動物 PET を用いた試験的評価を行った。 ^{76}Br の遠隔製造システムを製作し、それを用いた ^{76}Br の製造を行うと共に、 ^{79}Br (p, 4n) $^{76}\text{Kr} \rightarrow ^{76}\text{Br}$ 反応による ^{76}Br の最大製造可能量を実測データに基づき推定した。その結果、動物実験には対応できるが、人 PET には不十分であることが判明した。

5) 中枢アミノ酸受容体の PET 薬剤の開発

- (1) NMDA 受容体 NR2C サブユニット選択的 PET 薬剤である Acetyl- ^{11}C]L-703, 717 については、自動製造法を確立すると共に前臨床評価を行った。
- (2) 新規 NMDA 及び AMPA 受容体 PET 薬剤の標識合成と動物評価を行い、特に内在性リガンドに非感受性な PET 薬剤の開発を検討し、NMDA 受容体のグリシン結合部位のインビボイメージングに有望な新規リガンドを開発した。その他、グリシントランスポーター部位 (1 化合物)、NMDA 受容体イオン

チャンネル部位(1 化合物)、及び NR2B サブユニット部位(2 化合物)に選択的な新規リガンドの¹¹C 高比放射能合成を行った。

6) 新しい生体分子機能測定のための PET/SPECT 放射薬剤の開発に関する研究

- (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を行っている¹⁸F 標識薬剤に関し、インビトロでの特性評価、小動物インビボでの動態評価の結果、いくつかの有望な候補薬剤を見出した。
- (2) 脳ブチリルコリンエステラーゼ活性測定の 2 つの PET 薬剤につき、健常者での有効性評価を検討した。
- (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継続してきたが、急性心筋梗塞の病態モデルラットを用い、¹¹¹In 標識抗テネイシン C 抗体 (Fab') の集積動態の評価を行い、ラット心筋梗塞部への高濃度集積を非侵襲法により初めて明らかにし、心筋梗塞後のリモデリングを非侵襲的に検知しうる可能性を示した。

7) 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、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 (採血を必要とする方法と無採血での解析法) を開発した。現在その評価検証を行っている。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、その定量的解析法を検討、確立した。
 - (1) ¹¹C-MP4A/PET の特性を用いたアルツハイマー病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、地下鉄サリン事件被害者を対象とした研究を実施し、少数例ではあるが被害者の側頭葉皮質での酵素活性の有意低下を認め、心的外傷の後遺症 (PTSD) を捉えられる可能性を示した。また、比較的酵素濃度の高い小脳や脳幹における酵素活性測定に適した¹¹C-MP4P/PET 測定法を用い、小脳疾患症例を対象とした臨床研究を開始し、これらの疾患病態の評価・鑑別に関する本法の有用性の検討を進めている。
- #### 8) 骨軟部腫瘍における重粒子線がん治療の効果判定と経過観察におけるメチオニン PET の有用性を病院診断課と共同で評価し、その成果を発表した。
- #### 9) 画質を向上させる物理計測の研究に関して：
- 人体頭部の PET 画像が躯幹中の RI 線源からの散

乱放射線により影響を受けて画質を劣化させる問題に関して、ファントム実験と計算機シミュレーションの結果を比較分析することで、鉛板からなるボディーシールドの幾何学的配置と画質改善度を定量的に評価し、そのシールド効果を最適化することが可能であることを示した。

4. その他の特記事項

- 1) FDG 水溶液の分析に関する業務請負契約を複数の民間企業と締結し、全国から 193 検体の分析依頼を受け相応の収入を得た。
- 2) 複数の企業とノウハウ実施契約を締結し、自動合成装置や制御装置だけでなく、特殊ヒータ、放射能検出器などの装置部品に関しても放医研で独自開発した技術の普及に努力した。
- 3) 新しい抗がん剤として注目を集めている分子標的薬剤のゲフィチニブ (イレッサ) の¹¹C 標識を行い、粒子線治療生物研究グループや病院と共同で担がんマウスを用いたバイオラジオグラフィー測定を行った。
- 4) 「RI 標識抗テネイシン C 抗体を用いた心筋のテネイシン C の分子イメージングの開発」に関する研究報告 (小高謙一 (研究生)) が第 50 回米国核医学会 (ニューオーリンズ) において心臓血管部門 Young Investigator Award 第 4 位受賞および 2003 年米国心臓学会 Melvin Judkins Young Investigator Award 最終選考受賞を獲得した。
- 5) 塩野義製薬との受託研究において、抗うつ薬 (LY248686) の PET による臨床試験 (治験) 第 I 相を実施し、相応の外部資金を獲得した。

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多核種多次元計測の開発研究を行うための、7T400mm 級自己シールド型マグネットの開発を終了した。

1. 研究担当者

池平博夫、棚田修二、須原哲也、小畠隆行、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 滋、黒田浩明、橋本謙二、大須賀敏明、高梨潤一、奥川忠博、露口利夫、八巻邦次、渡辺淳也、福田吉宏、武田真一、多田弘子、小野光弘、藤崎美久、松澤大輔

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

脳血管における血流動態を血管壁の弾力性の因子も考慮して 4 次元画像解析法の開発を行った。

2) 微量計測

マイクロイメージングコイルを用いて、100～200 μ m までの脳血管イメージングに成功した。

独法成果活用事業

A. 実験用 NMR システムの導入準備

7T/400mm 級自己シールド型マグネットの試作終了、据付も完了した。

B. 実験的検討

1. MRS 計測に関する研究

- 1) MRS による研究ではプロトン MRS/I による画像でのアミノ酸等の脳内代謝物質の量的、空間的評価による、臨床診断への応用を引き続き行った。
- 2) 多核種 MRS 計測法の開発として炭素 13 による人体計測を開始し最適化を行った。

2. fMRI に関して

脳の fMRI による高次機能評価法を完成し、健常者並びに患者ボランティアに実施し方法論の応用検討ならびに臨床研究のデータ蓄積を行っている。

3. 高性能共振器の開発

- 1) Proton, ^{13}C 各核種に対して 1.5T および 7T に適合した高周波共振器の開発を行った。
- 2) 高周波共振器の種類については、大型表面コイルおよびボリウムコイルの形式で開発を行った。
- 3) 7T 用の共振器については、TEM 型およびコンデンサー型それぞれを試作し、シミュレーションにより性能の確認を行った。

4. 研究支援

PET および防護体系グループへの研究支援として MR の 3 次元画像計測と処理の提供を行っている。さらに重粒子研究の基礎臨床への画像支援も行った。

放医研内外との研究協力、支援研究の今年度の課題数は 31 課題であった。

5. 超高磁場 NMR システムの導入状況

7T400mm 級自己シールド型 MRI 用マグネットの R&D を終了した（神戸製鋼所 電子技術研究所）。

本研究は、平成 14 年度から 4 ヶ年計画で行われている、独法成果活用事業「多核種多次元 NMR の臨床測定法の開発」課題に関わる大型実験動物仕様の研究用核磁気共鳴イメージング装置製作のための超電導マグネット開発を目的とする。本研究で必要としている核磁気共鳴イメージング装置用の超電導マグネットは、既製製品としては存在しない。したがって希望する目的基準に達する仕様を得るため、必要な要素技術に関し、R & D を行っている。

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 による電子密度情報の定量性の確認を引き続き行うとともに、豚の臓器等を試料として、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 の臨床への適用を目指した技術開発の可能性を探るため、基本的な測定をもとに問題点の洗い出しを行った。単色 X 線 CT の実験は、国内放射光施設を利用して行った。

1. 研究担当者

(加速器理工学部) 取越 正己、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、(東京工業大学) 北 浩志

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) システムを構築して、2 色 X 線 CT の定量性の測定を行った。測定法は SPring-8 と KEK-AR で異なっており、前者は 40keV と 70keV の 2 つの単色 X 線を独立に用いる方法に対して、後者は 40keV とその 2 倍高調波の 80keV の単色 X 線が混合した X 線ビームを用いた (2 色混合 X 線 CT)。その場合、混合比を変えた 2 種類の X 線ビームを使用した。これらの方法で、測定される電子密度の定量性を検証した。その結果、約 ± 1% の精度で電子密度が決定されることが分かった。

2 色 X 線 CT の実用化研究の一つとして、高フレームレートの 2 次元 (2D) X 線検出器を開発し、性能評価を H14 年度から開始した。本検出器を用いて電子密度測定値の定量性の確認を行い、継いで画像取得を中心に、SPring-8 で実験を行った。一方、2 色混

合 X 線 CT の技術開発を進めるために、KEK-AR で 1DCT を用いて実験を続けた。

平成 15 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 120 時間/年であった。

4. 研究成果

4.1 2 色 X 線 CT 実験とその成果

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 $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}(\text{Pr})$ シンチレータのアレイで構成される。各要素は 1.028 mm (縦) $\times 0.894 \text{ mm}$ (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 $0^\circ \sim 180^\circ$ 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。

ラット胸部画像

2 色 X 線 CT で得られる典型的な画像を示す。図中左上、右上に 40keV と 70keV の X 線に対する減弱係数で表したラットの胸部の断面画像を示す。肺が低い減弱係数値で明瞭に表れている。ラットはビームラインに対して斜めに置いたため、肺のほぼ縦断面に近い画像が得られている。左下、右下に電子密度画像と実効原子番号画像をそれぞれ示した。肺は肺胞が集まった組織であり、他の臓器に比べ空気を大量に含む。このため、平均的に見た電子密度は低いと思われる。これが減弱係数画像や電子密度画像で肺野が明瞭なコントラストで現れている理由と考えられる。一方、実効原子番号画像では肺野は、周辺

組織との区別が付かず、コントラストの乏しい画像となった。これは、肺の組成の実効原子番号が周辺組織に近いことが原因と考えられる。

豚の脳画像

6ヶ月齢の豚の臓器の新鮮標本を被写体として2色X線CT撮影を行った。標本は屠殺後切除した臓器を容器に詰め、周囲に寒天を流し込んで、回転中の標本の動きを止めるための処置とした。寒天は生理食塩水で溶解して、更に腐敗防止措置としてアジ化ナトリウムを混合した。40keV画像には脳実質中に脳裂溝に沿って低減弱係数部分が現れ、これは脳髄質と脳皮質がパターンとして見えていると考えられる。一方、70keV画像にはこのようなパターンは見られず、脳断面一様に均一な様相を呈した。

電子密度画像ではこれら減弱係数画像の特徴を反映して、脳断面全面において一様な電子密度値を示している。脳髄質と脳皮質との電子密度差は0.5%程度であり、殆ど差がないと見ることができる。一方、実効原子番号画像では脳髄質に対応すると思われる箇所が、脳皮質部に比べ約3%低い実効原子番号値を示した。測定では、試料中に水試料を入れ、測定精度確認を行った。本測定で得られた水の電子密度値は $3.323 \pm 0.009 \times 10^{23}$ で、理論値に比べ0.6%の差があった。これは、昨年度の1DCTの結果と矛盾のない結果であった。

脳以外に、豚の臓器として腎臓、肝臓、脾臓、膵臓、心臓について2色X線CT撮影を行った。これらの結果では電子密度画像で見えているものの、実効

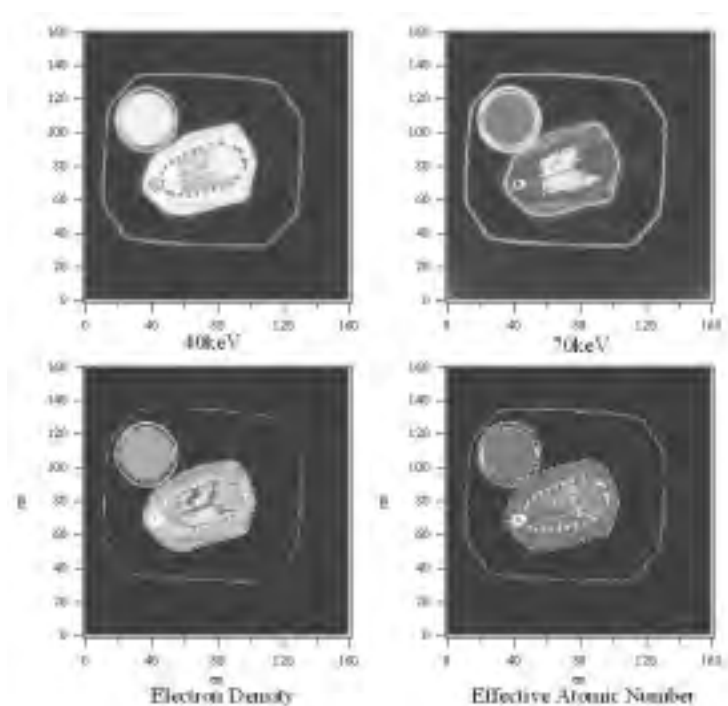
原子番号画像で見えない、またはその逆の例などが散見されている。これらの持つ医療情報上の価値については、今後更に調査する。

4.2 2色混合X線CT

KEK-ARのビームラインNE5Aを用いて実験を行った。実験では、表面を研磨したSi(220)結晶分光器を用いて、基本波(40keV)と2倍高調波(80keV)を強調したX線ビームを生成した。分光器下流にフィルターを挿入して、40keVと80keVの相対比率を変化させて、混合比の異なる2種類のX線ビームを生成した。

検出器は1DCTを用いて、定量性の確認実験を行った。この実験では、新たな問題点が発覚した。分光結晶、フィルター並びにビーム自身の揺れにより、2色の混合比が変動し、これが絶対値測定上の誤差になっている可能性がある。この問題を解決するために、X線のエネルギー情報を積極的に活用する方法を採った。これは、CdTeの1次元アレイを用いて、フォトンカウンティングする方法である。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。

CdTeを用いた実験ではX線管を用いて動作特製確認のための基本測定を開始した。実験ではCdTeアレイの動作特性、電子密度導出のアルゴリズムの研究を行った。本検出器を用いた放射光による試験は未実施であり、来年度KEK-ARで実験をすることでその有効性を確認する予定である。



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、および核医学診断・治療に関する実態調査を行った。また、前年度より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装置の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

- ・X線CTにおいて16列の検出器を擁するいわゆる

マルチ検出器CTによる検査時の被検者の臓器組織線量を人体型組織等価ファントムおよび小型線量計（ガラス線量計・熱ルミネッセンス線量計）を用いて測定し、実効線量を評価した。16列検出器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。临床上の必要性和画質・画像の量のバランスを計ることが必要である。

- ・CTによる患者の簡易的被ばく線量指標を実効線量との関連に於いて設定する為、従来の線量指標では不十分とされるマルチ検出器CTに適用できる指標に採用すべく、ファントムと電離箱の実効長と測定範囲を試行した。検出器列の増加に伴い被ばく範囲が増えるため線量指標とするための測定域を広くする必要があり、特殊なファントム・電離箱を要するため、一般病院への普及に問題が残る。
- ・従来型のX線CTによる各臓器組織の被ばく線量を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計算により評価した。具体的には胸部及び腹部のCT撮影における各臓器のエネルギー吸収をスライス毎に算出し、臓器毎に照射領域と線量の関連性を検討した。
- ・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た。特に頭頸部および骨盤領域を中心にデータを収集した。症例により大きな違いがあるが、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。データを担当医にフィードバックすると共にデータベース化するための整備を開始した。

2) 医療被ばくに関する実態調査

本年度は核医学診断・治療についての調査を行った。診断及び治療のための核医学の実態を性別、年齢、目的部位、使用核種、投与方法などについて郵送方式によるアンケート調査を行った。核医学を行っている1225医療施設、及びPET検査を実施している55施設に対し、全数調査とした。回答率は一般核医学施設に於いて55%、PET施設では58%であった。

研究成果

骨盤領域の Interventional Radiology (IVR) 施術 30 例における患者・術者の線量評価の結果を示す。

患者表面線量の測定はガラス線量計素子を 3 本 1 組として X 線入射側に 15 点設置した。手技ではほぼ左右対称に X 線照射が行われるため、カテーテル挿入側を清潔域とし、反対側のみ線量計を設置した。

術者の表面線量は体表面の全身 16 カ所に TLD, ガラス素子各 3 本を一組として張り付けた。検査中の積分線量を測定した。患者の深部線量は、人体型組織等価ファントム 30 例における平均条件を再現する方法で測定した。

手技の平均条件、線量の平均値を表 1 に示した。測定位置 15 点の患者表面線量の平均値は 2.3 ～ 416.3mGy にわたった。全例中で最高線量は、透視は 33.5 分、DSA 撮影が 11 回行われた 1.65Gy であった。30 例の平均条件により測定した主な深部臓器線量は卵巣で 9.5mGy、子宮で 11.4mGy であった。平均実効線量は 3.26mSv と推定した。術者表面線量は水晶体付近で平均 0.046mGy であった。平均線量の最高は左上腕で 0.105mGy であった。

IVR は手技の内容や症例により透視時間、DSA 撮影回数が大きく異なり、表 1 の平均線量に付した標準偏差にも明らかなように被ばく線量は大きく異なった。表面線量が最大 1.65Gy であった症例で卵

表 1. 30 例の平均条件及び線量

			平	均
透視時間	min	27.9	±	10.6
透視平均管電圧	kV	74.9	±	6.64
透視合計	mAs	2369	±	1272
DSA 撮影数		8.66	±	2.55
患者表面線量 (mGy)				
15 点の最大値		364.	±	339.
最小値		5.31	±	6.95
推定実効線量	(mSv)	3.26	±	3.05
術者表面線量 (mGy)				
左 上腕		0.105	±	0.146
左 手背		0.068	±	0.120

巣・子宮の線量を比例で求めるとそれぞれ約 43mGy、52mGy となった。国際放射線防護委員会 (ICRP) はその報告書 No. 85 において患者の線量が 1Gy 以上の被ばくがあるときは記録を残し、3Gy を越えるときは受療者にその旨伝え、必要な経過観察を行うべきであるとしている。そのためには被ばく線量が部位の特定を含め、精度良く行われる必要がある。

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、原田平輝志、鈴木和年

- ・末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) 測定のための新規リガンド [^{11}C]DAA1106 と [^{18}F]FEDAA1106 の定量法の確立: 提案されているいくつかの受容体定量解析法について、シミュレーションによってその特性、推定精度を調べることで [^{11}C]DAA1106 に適した解析法を検討し、健常者のデータでその妥当性を検証して、新規リガンド [^{11}C]DAA1106 の定量法を決定した。
- ・統合失調症患者における前シナプス機能測定: 統合失調症患者 1 名に対して、未服薬状態およびリスパダール服薬直後 1 日後、1 ヶ月後、3 ヶ月後にわたり複数回の前シナプスのドーパミン代謝測定を [^{11}C]DOPA を用いた PET により行った。結果、服薬直後より線条体および前部帯状回において、ドーパミン代謝の一過性の低下がみられ、以後増加する方向に転じていた。視床、海馬および扁桃体においては、服薬直後よりドーパミン代謝機能は上昇し、服薬一ヶ月以後は安定高値を保っていた。この部位差が症状および認知機能にどのように関わっているかについては現時点では明らかではない。今後さらなる検討が必要であると思われる。
- ・老年痴呆における末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) の測定: 軽度のアルツハイマー型痴呆患者 2 名に対して [^{11}C]DAA1106 を用いた PET により末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) 受容体結合について検討を行った。結果、同年齢の正常者群と比較して、アルツハイマー型痴呆患者では皮質から辺縁系におよぶ広範な領域で末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) 受容体結合が増大していることが明らかとなった。神経細胞障害に伴いグリア細胞上で、末梢性ベンゾジアゼピン受容体結合が増加することが知られており、その測定は痴呆および変性疾患の診断や病態把握の面で有用であると考えられた。
- ・5-HT 輸送体リガンド [^{11}C]DASB の定量法の検討: これまで 5-HT 輸送体のリガンドとして用いられていた [^{11}C] (+)McN5652 より

選択性、親和性の高い [^{11}C]DASB の動脈採血を必要としない、よりノイズに強い定量法を米国 NIH のグループと共同開発した。今後この [^{11}C]DASB をもちいた疾患研究、服薬研究の検討を開始する。

- ・サル Activation study: 我々は日常においてテレビチャンネルを変える時やコンピュータ上での処理作業時など、制御システム (制御器) と複雑・抽象的な媒体 (被制御体) との間の操作ルールが変化しても状況依存的に適応することができる。本研究では、ショベルとの操作ルールが異なる 3 条件下 (スタンダード: ジョイスティックとショベルの動作方向一致、X リバース: 水平方向逆転、Y リバース: 垂直方向逆転) でジョイスティックを操作しショベルを移動させる道具遠隔操作課題をサル 2 頭の右手に訓練しそれぞれの条件下で遂行中の局所脳血流を 150 水によるポジトロン CT でスキャンし測定した。ジョイスティックを弄玩時 (コントロール条件) のスキャンとの差分画像から、スタンダード条件では前頭前野、背側運動前野、頭頂葉、視覚野、小脳に活動を認めた。さらにルール変更適応後のそれぞれのリバース条件に共役する脳内領域も同一領域に認められたことから、これらの領域が構造化された操作知識の状況依存的な再構成に重要な役割を果たすことが示唆された。
- ・サルパーキンソン病モデルの神経変性過程 PET 評価: 神経毒 MPTP によるパーキンソン病モデルサルを用いた研究は多く行われているが、慢性モデル完成までの黒質線条体神経の変性過程を経時的に評価した研究はほとんどない。我々はカニクイザルに MPTP を 3 ないし 6 週間ごとに反復投与してパーキンソン病モデルを作成し、その過程 (初期、中期、後期、完成期) における黒質線条体ドーパミン神経の変性過程について PET を用い [^{11}C]PE2I、 ^{11}C]DOPA、 ^{11}C]Raclopride、 ^{11}C]SCH23390 でそれぞれドーパミントランスポーター (DAT) 結合能、ドーパミン代謝能、ドーパミン D2 受容体 (D2R) 結合能、ドーパミン D1 受容体 (D1R) 結合能を定量測定し、行動指標 (自発運動量、症候観察スコア) との関係を検討した。その結果、症候観察スコアは初期にはほとんど変化せず中期以降に悪化した。線条体の DAT 結合能、ドーパミン代謝能は症候観察スコアの悪化に先立ち初期から低下がみられ、D2R 結合能は初期に一旦低下したが、D1R 結合

能はほとんど変化しなかった。

- ・ラットパーキンソン病モデルにおける神経変性の PET 評価と行動の相関:ラット片側脳に 6-hydroxy dopamine (6-OHDA) 投与し、ドーパミン神経変性と旋回行動の相関関係を、ドーパミントランスポーター、D2 受容体のポジトロン標識リガンドである [^{11}C]PE2I、[^{11}C]raclopride を用いて検討した。投与後 methamphetamine (MAP, 2 mg/kg)、apomorphine (APO, 0.2 mg/kg) を皮下投与し、それぞれ旋回回数を計測した。[^{11}C]PE2I によるシナプス前機能評価、[^{11}C]raclopride によるシナプス後機能評価を autoradiography (ARG) 法にて解析した。さらに、6-OHDA 処置したラットに MAP 投与後、[^{11}C]PE2I、[^{11}C]raclopride を用いて PET scan を施行した。6-OHDA 投与量の増加に伴い MAP、APO 投与後のそれぞれ投与側と反対側への旋回回数の増加を有意に認めた (共に $p < 0.001$)。MAP 投与後の旋回回数は [^{11}C]PE2I での線条体の binding 比 (障害側/正常側) と負の相関を認めた。APO 投与後の旋回回数は [^{11}C]raclopride での binding 比と正の相関を認めた。PET では、[^{11}C]PE2I では左右の Binding Potential は 2.29 ± 0.34 、 0.34 ± 0.13 (mean $\pm$ SD) であり、6-OHDA 投与側において有意に低下した ($p < 0.001$)。[^{11}C]raclopride は 1.56 ± 0.15 、 2.15 ± 0.17 と投与側において有意に高値であった ($p < 0.001$)。片側 6-OHDA 投与ラットにおける旋回行動はシナプス前機能の低下、シナプス後機能の亢進と強い相関を示していることが確認された。

- ・DAA1106 誘導体、[^{11}C]DAA1106、[^{11}C]i-propyl-DAA1106 および [^{18}F]EDAA1106 の前臨床評価: PET による脳移行性の比較と特異結合の有無の確認および ARG 法による損傷部位への集積の確認しているところである。

- ・サルを用いた [^{11}C]verapamil の脳排泄機構の検討: PET を用いた [^{11}C]verapamil 排泄機構における P-glycoprotein 依存性の確認と定量法の検討しているところである。

2) 神経ジェネティクス研究

石川裕二、山内正剛

gac 突然変異体についてポジショナルクローニングを進めたところ、gac locus 周辺においては組み換えが極端に抑制されているため、ウオーキングは困難であることが判明した。これとは別の突然変異体 (血球異常を主症状とする) who については順調に進み、原因遺伝子を同定することに成功した (Mechanism of Development に論文投稿中)。ENU 誘発突然変異メダカの原因遺伝子同定の最初の成功例

である。また、この突然変異メダカはヒト遺伝病 (ADP) のモデル動物になることが判明した。Oot 突然変異体については、形態発生解析を終了した

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

- ・HIMAC により局所照射されたラットの脳に発生する晩発性脳障害 (神経組織の浮腫、壊死、出血) を MRI により非侵襲的に検出することを試み、脳障害を検出するための MRI の撮像諸条件を確定した。
- ・予防法の研究として、HIMAC の脳局所照射の前にラジカルスカジベンジャー (エタラボン) を投与することにより、放射線誘発障害が有意に抑制されることを明らかにした。

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

テトラサイクリンによる遺伝子発現制御システムに D_2 受容体遺伝子をつないだ発現ベクターを組み込んだ HeLa 細胞がドキシサイクリン刺激によって D_2 受容体を発現することを binding assay を用いて確認した。この細胞をヌードラットの肩の部分に植え込み腫瘍を増殖させた後、ドキシサイクリン刺激により D_2 受容体が発現することを [^{11}C]FLB をリガンドとして PET 画像として捉えた。また、腫瘍の大きさを MRI によって定量した。

2.2.7 HiCEP

1. 概況

平成15年11月1日付けで先端遺伝子発現研究センターが創設され、推進室と高精度遺伝子発現プロフィール研究プロジェクトが設置された。センター長には高橋千太郎が、プロジェクトリーダーには安倍真澄が就任した。プロジェクトには3チームを配し、第1チーム、第3チームのチームリーダーは当面、安倍が併任することし、第2チームは斉藤俊行がチームリーダーをつとめることとなった。また、研究センターの全体的な調整や事務的業務のため、推進室を設置した。本年度末において、常勤職員（併任を含む）5名に加え、センター研究員や客員研究員、技術補助員など総勢約16名のスタッフで研究を実施中である。

本研究センターは、安倍プロジェクトリーダーが開発してきた高カバー率遺伝子発現解析法（High Coverage Expression Profiling法、HiCEP法と略す）を活用し、多方面への応用をはかることを主たる目的としている。生命科学の分野においては、ヒトの遺伝情報（ヒトゲノム）の解読完了を受け、研究の焦点が遺伝子の転写と翻訳に関する研究（いわゆるポストゲノムの研究）へと移ってきている。放医研ではかねてより、放射線被ばくにより誘発される様々な生体の影響を動物個体からDNAのレベルにいたる広範な視点に立ち研究を続けており、その過程で放射線に応答する遺伝子を見つけ出しその機能を明らかにすることが非常に重要であることが認識され、このHiCEP法の開発に着手した。今般、その成果を世に問うべく新たなセンターを設置して、技術の高度化、各分野への応用、共同研究の展開を進めるものである。HiCEP法を中心に高感度・高精度で、かつ適用範囲の広い先端的な遺伝子発現解析法の実用化と応用に関する研究を実施するとともに、放射線安全研究センターや重粒子医科学センターを中心とする所内の各組織、さらには国内外の研究機関や大学との強力な連携、協力、共同研究を推し進め、ポストゲノム研究のブレークスルーとなるべく全力を挙げて研究に邁進している。

平成15年度は11月の創設以来、短い期間ではあったが、以下に述べるような研究・開発において顕著な成果を得ることができた。また、安倍グループリーダーをはじめ多数を海外関連研究機関・学会へ派遣することにより国際交流をはかるとともに、共同研究先である理化学研究所の再生・分化研究所か

ら関連分野で先導的な研究を実施している研究者を招聘して当該分野へのHiCEP法の利用を含めた内容の講演会を開催するなど、幅広い活動を進めている。（高橋千太郎）

2. 高精度遺伝子発現プロフィール研究プロジェクト

研究担当者

荒木良子、齋藤俊行、福村龍太郎、笠間康次、門田幸二、孫富艶、安倍真澄

高度先端解析技術開発プログラム

新規高精度遺伝子発現プロフィール（HiCEP）法の開発

1) 目的

先端遺伝子発現解析研究センター高精度遺伝子発現プロフィール研究プロジェクトは主として、文部科学省「21世紀型革新的先端ライフサイエンス技術開発プロジェクト（RR2002）・高度先端解析技術開発プログラム」を遂行することを目的とし、具体的には以下の目標を立てて研究業務を進めている。

- a) 次世代高精度遺伝子発現プロフィール解析技術の開発
- b) 当該技術のハイスループット化
- c) 微量試料による解析システムの開発
- d) 本技術を用いた研究ーゲノムリプログラミング因子の単離、サーカディアンリズム形成機構に関与する因子の単離、放射線応答遺伝子の網羅的単離
- e) 遺伝子発現プロフィールデータベースの構築と登録・公開

2) 研究経過及び結果

上述した目標毎にその概要を以下に記す。

- a) 次世代高精度遺伝子発現プロフィール解析技術の開発：従来のハイブリダイゼーション技術を用いた遺伝子発現プロフィール法とは全く原理の異なる技術を開発した。未知遺伝子を既知遺伝子同様検出できるところが大きな特徴である。又全転写物の約70%の検出、1.2倍の高精度は従来技術を大きく越える能力である。類似した技術が有する擬陽性シグナルの問題を克服したことが今回の技術開発につながった。具体的には従来技術では50%以上のシグナルが擬陽性で、更に真性シグナルもこの擬陽性シグナルとのオーバーラップによっ

て正確なシグナル強度比較に用いる事が困難となり、更にはシグナルピークの分取も実際的ではなかった。我々はこの擬陽性ピークを全体の5%以下にする反応条件を見だし、このことによって既知遺伝子のみならず未知遺伝子も解析可能なシステムの構築に始めて成功した。これら未知遺伝子の中には非翻訳転写物も多く含まれており、新たな遺伝原理の発見に貢献できる可能性もある。又本技術によって全ての真核生物がゲノム科学的アプローチの対象となった。

b) HiCEP 技術のハイスループット化：この部分は安全研究センター・遺伝子発現ネットワーク解析グループとの共同研究で行っている（詳しくは、「放射線応答遺伝子発現ネットワーク解析研究」の項目参照）。

c) 微量試料による解析システムの開発：ハイスループット化と微量試料による解析技術の開発が本プログラムの今後の柱である。最終的には1細胞で発現している4－5万種にも及ぶ転写物の発現変動を正確にキャッチすることを目指している。開発当初1千万細胞が必要であったものを、現在では1万細胞と1/1000にまで出発材料を少なくすることに成功した。これはトータル RNA でヒトやマウスの場合約0.1マイクログラムである。この系の開発は、主に核酸のハンドリングを磁気ビーズで行うことにより可能となった。現在更なる少量化を図っており、10－100細胞の解析の可能性も見え始めている。

d) 本技術を用いた研究：遺伝子発現プロファイル解析技術が真に研究者にとって有用なものになるためには、実際にこの系を用いた研究を行いつつ検証と改良を重ねることによって成される。我々は共同研究を含む実際のアプリケーションで検証しようとしている。実際には発現変動が特段の意味を持ち、放射線治療などの日内タイミングの重要性からサーカディアンリズム研究を、また被ばく治療を見据え、幹細胞研究を行っている。今年度はマウス胚性幹（ES）細胞のHiCEP解析により得られるピークの同定、更にはそのピークと遺伝子の関係を決定した。この情報を用いる事で放射線照射時にES細胞内で発現誘導される遺伝子の網羅的単離が可能となった。現在、ES細胞で約2万種の転写物を決定し、一方で放射線照射後に発現変動する遺伝子解析を行っているところである。

e) 遺伝子発現プロファイルデータベースの構築と登録・公開：本プログラムには、重要なデータベースが2種類存在する。ひとつは各シグナル（ピークとして検出される）と遺伝子の関係を示すHiCEPピークデータベースであり、もう一つが各細胞、各生物、種々の状態における細胞内の遺伝子発現プロファイルを格納したデータベースである。今年度、この公開、登録の受け皿となるホームページを公開した。現在多くのアクセスがある。この夏を目標にマウスES細胞のピークデータベースとプロファイルデータベースを公開予定である。

2.2.8 原子力基盤技術総合的研究

2.2.8.1 放射線損傷の認識と修復機構の解析とナノレベルでのビジュアル化システムの開発

概況

原子力基盤技術クロスオーバー研究は5技術領域（放射線生物影響分野、ビーム利用分野、原子力用材料技術分野、ソフト系科学技術分野、計算科学技術分野）にわたる分野における合計47の研究課題を有する。国立試験研究機関、特殊法人等が連携・協力した相乗効果で研究開発を効率的に推進し、開発された研究成果を産業や社会を含めた他分野に波及することを目的とした5ヵ年計画の研究制度で、本年度は最終年度である。放医研は、生物影響分野の「放射線障害修復機構の解析による生体機能解明研究」（参加機関：理化学研究所、原子力研究所、放射線医学総合研究所、国立感染症研究所、国立医薬品食品衛生研究所）において「放射線損傷の認識と修復機構の解析とナノレベルでのビジュアル化システムの開発」と「ラドン健康影響研究」を実施し、「放射性核種の土壌生態圏における動的解析モデルの開発」（参加機関：原子力研究所、理化学研究所、放射線医学総合研究所、気象研究所、環境科学技術研究所）において「放射性核種の土壌生態圏における移行および動的解析モデルに関する研究」を実施した。また、ビーム利用分野の「マルチトレーサーの製造技術の高度化及び利用研究」（参加機関：理化学研究所、物質材料研究機構、放射線医学総合研究所）において「マルチトレーサーの製造技術の高度化と先端科学技術への応用を目指した基盤研究」を実施した。

各分担課題の本年度の主な進捗状況を以下に報告する。

放射線損傷の認識と修復機構の解析とナノレベルでのビジュアル化システムの開発

早田 勇、村上正弘、南久松真子、神田玲子、古川章、湯川修身、根井 充、中島徹夫、王 冰、能勢正子*、大山ハルミ*、稲葉浩子*、沼田幸子*、藤田和子*、臺野和広**、（放射線障害研究G）、巽 紘一、古野- 福土育子（放射線応答遺伝子発現 NW 解析研究G）、高萩真彦（低線量生体影響プロジェクト）、山口 寛、蔵野美恵子***（宇宙プロジェクト）

（*客員協力研究員、** 研究生、*** 非常勤職員）

放射線突然変異の検出・解析及びその誘発機構解明を進める上で先端技術開発に役立てるため、放射

線障害の認識、回復機構に関する知見を得て、放射線損傷部位のナノレベルでの検出から修復及び突然変異を誘発する一連の過程を可視化する技術を開発することが本研究の目的である。

本年度は上述の5研究機関と合同で技術検討会を4月16日（放医研）、6月26日（理研）、9月17日（東北大学）、11月13日（衛研）の4回開催し、研究交流委員会を9月1日に東京で開催し、進捗状況の報告や討論および共同研究の打ち合わせを行った。また、1月6－7日に経団連会館で他分野と合同で進捗状況（今期研究最終）報告会を開催した。さらに、3月23日に上記5研究機関と東北大学、近畿大学、環境科学技術研究所の研究者を演者として、国立感染症研究所で『低線量域放射線に特有な生体反応の多面的解析を目指して』という勉強会（講演会）を開催し今後どのような研究が必要であるかにつき討議を行った。3月に成果報告書（行政的）をまとめ、平成16年夏までに「放射線障害修復機構の解析による生体機能解明研究」成果最終報告書を出版する予定である。

以下に4つのサブグループの本年度の主な研究成果を要約する。

- 1）放射線応答遺伝子の機能の解析、およびDNA修復関連遺伝子と適応応答機構の研究については、前年度見出したGADD45遺伝子近傍に結合する低線量放射線応答因子を同定するため、コンペティション法を実施し、Oct, HNF, KLFファミリーの転写因子が低線量放射線に応答してGADD45遺伝子近傍に結合することを明らかにした。また、酵母ワンハイブリッド法により、これまで放射線応答における機能が報告されていなかった転写因子の低線量放射線応答を明らかにした。
- 2）試験管内反応系によるDNA鎖切断修復に関与する蛋白質群のDNA高次構造形成能の解析については、モデル実験系において、DNA二本鎖切断損傷部位に誘導した修復蛋白質ならびに核構造因子の選択的な凝集化は、DNA-PK活性に依存した切断部位再結合反応を効率的に進める構造的な条件であると共に、核マトリックス関連因子のリン酸を引き起こすことを確認した。この系の再結合活性を担う主要な酵素としてligase IIIを同定した。一連の成果から、従来より知られるLigase IV/XRCC4に依存した経路とは異なる、第二の修復

経路の存在とその責任因子が生化学的に初めて明らかにした。

- 3) 原子間力顕微鏡 (AFM) を用いた蛋白質-DNA 複合体の可視化については、AFM により放射線抵抗性細菌由来の DNA 修復関連タンパク質と DNA の相互作用を詳細に可視化解析し、その結合様式を明らかにした。また、AFM 解析および生化学的解析 (ゲル濾過 HPLC) により修復関連タンパク質が複合体を形成していることを示唆する結果を得た。さらに、好熱古細菌の DNA ポリメラーゼの損傷塩基認識機構の解析に AFM を利用し、従来の分子生物学的解析では明らかになっていなかった構造を可視化解析する事が出来た。
- 4) DNA 鎖切断の分子動力的解析については、分子動力学シミュレーションで損傷 DNA の解析を行い、正常 DNA の「動的振舞」は塩基配列に依存するが、そこに損傷 (dimer 又は ssb) が生じると、塩基配列にあまり依存せず、局所の動きが抑制されるという結果を得た。

2.2.8.2 放射性核種の土壌生態圏における移行および動的解析モデルに関する研究

内田滋夫（廃棄物技術開発推進室）、田上恵子（比較環境影響研究グループ）、石井伸昌、中丸康夫（博士号取得若手研究員）、荻生延子（客員技術員）

本研究は、放射性核種の内、特に環境（土壌生態圏）中に放出されてから時間とともにその存在形態が異なる核種を対象とし、これら核種の土壌中での存在形態の変化を、室内実験等で追跡するとともに、植物への取り込みをモデル化することを目標に、平成11年度から開始した。本研究は、原子力基盤技術総合研究の第3期研究であり、五つの参加研究機関（原研、気象研、放医研、理研、環境研）が相互に研究協力・共同研究（クロスオーバー研究）を行いながら、それぞれの研究を実施している。

本年度は、以下の3つのテーマについて研究を行った。

(1) 大気－水田土壌－水稻系における放射性核種の動的解析モデルの開発

水田生態系における放射性ヨウ素の動的移行モデルを開発した。原子力施設に起因する公衆の被ばく線量を合理的に評価するためには、日本人の主食であり、摂取量が多い白米の摂取に起因する内部被ばく線量を評価する必要がある。そのためには、評価対象となる放射性核種の圃場系における挙動について十分に把握する必要がある。本研究では、ヨウ素を対象として、圃場系（大気－水田表水－水田土壌－水稻系）の動的コンパートメントモデルを構築した。子実部は籾殻、糠、白米の3コンパートメント、茎葉は内部と外部の2コンパートメント、土壌と表層水は各1コンパートメントとしてモデルの構築を行った。子実部に直接沈着したヨウ素の子実内部への分配は短期間に終わりその後の再分配もないという実験データを基に、籾殻、糠、白米へ直接沈着すると仮定してモデルを構築した。

本モデルに使用した移行パラメータは、主に放医研がこれまで実験等によって取得したデータから導出した。さらに、チェルノブイル原子力発電所事故時に我が国で測定されたフォールアウトデータ（降水中のI-131データ）をソースタームとし、いくつかの解析条件で解析することにより、モデルの妥当性について検討した。計算は、実測値が得られた1986年5月のフォールアウトについて解析を実施し、

あわせてイネの生育期間の区分に従い、各期間に同様のフォールアウトが発生したと仮定した場合の収穫期における白米中濃度について比較検討した。5月や6月に汚染した場合、出穂期前であるため穂への直接沈着は無いが、水田土壌に沈着したI-131の経根吸収による移行が認められる。しかし、I-131は半減期が8日であるため、収穫時には物理的減衰によりその量は非常に少ない。

一方、収穫直前の9月に汚染があった場合は最も白米への移行量が多くなる。穂が大気中に出てくる8月についても、9月程ではないが多くのI-131が白米中に存在することが分かった。

さらに、各コンパートメントのI-131量を比較すると、水田土壌が最も多く、短半減期核種であるI-131の場合はあまり問題にならないが、超半減期核種であるI-129の連続放出の場合は、土壌への蓄積効果を十分考慮する必要があることが示唆された。

(2) 経根吸収による植物体へのTcとReの移行

環境中においてテクネチウム（Tc）の植物移行に関する知見を得るために、同族元素のレニウム（Re）を用いることを検討した。これまでの研究から、TcとReの植物による吸収挙動は類似していると考えられるが、TcとReの植物による吸収挙動を同時に測定した例はない。そこでトレーサー実験によりTcとReの植物への吸収挙動について基礎的実験を行った。

【材料及び方法】ハツカダイコンは、発芽後本葉が5-6枚に生長するまで（約20-30日）温室において養液栽培した。植物は根に付着する養液を十分ペーパータオルで拭き取ったのち、マルチトレーサー（含 ^{183}Re ）及び ^{95m}Tc を添加した養液を入れた栽培容器に一本ずつ植え付け、数日間根の部分だけ浸漬した。その後、植物試料は根を純水で2度洗浄し、水滴をよく拭き取ったのち根、大根、葉に切り分けた。60℃で乾燥後、RI濃度をGe半導体検出装置（Seiko EG&G）で測定を行った。また、植物を育てる前後のRIを添加した養液中のRIの濃度変化についても測定を行った。

【結果及び考察】数日間のハツカダイコンの生育前後における養液中RIの濃度変化について、希土類元素やY、Rh及びSeは初期濃度に比べて0.4-0.7と低くなり、CoやSrはほぼ1であった。TcとReは0.7-

1.1 とばらついたが、両核種間での吸収の程度に大きな差は見られず、ほとんどの場合は水とともに吸収されるような挙動がみられた。Fig. 1 に植物体内での分布を示す。養液中から急速に減少した元素は根部に吸着しており、上部への移行量が小さいが、Tc と Re は葉や大根部に同じように移行したことがわかった。したがって、水溶性の Tc と Re の植物による吸収挙動は類似していると考えられる。

本実験に使用したマルチトレーサーは、本クロスオーバー研究に参加している理化学研究所加速器基盤研究部の榎本秀一博士、蛭沼利江子博士及び羽場宏光博士より、提供していただいた。また、 ^{95m}Tc は東北大学大学院理学研究科の関根勉先生より提供していただいた。

(3) Re の分析法開発および環境試料中の Re 濃度

Tc と化学的挙動が似ている Re (レニウム) の移行係数等をフィールドにおいて取得した。さらに、標準岩石試料中の Re の定量、青森県近海の海水試料中の Re の濃度、東京湾内の Re 鉛直分布、河川水中の Re 濃度、植物中の Re 濃度、等を測定した。Re は、地球上で存在度が低い元素であり、岩石中には 1ppb 以下、海水では数 ppt である。これまで、海水や隕石に関しては幾つか報告があるが、土壌や植物はほとんど分析されていない。我々が得たデータは、地球科学的にも重要である。

本研究における「招へい制度」により、本年度は (1) イギリス、インペリアルカレッジ大学、ジョージ・ショー準教授、(2) アメリカ、ジョージア大学、トーマス・ヒントン準教授、(3) フランス、原子力安全放射線防護 (IRSN) のフェデリック・エリオル博士、および (4) 中国、環境放射生態学研究センターのヨンガン・ツー教授が来日し、放医研および環境科学技術研究所研等において共同研究を実施した。

また、本研究の研究者派遣制度により内田上席研究員が平成 15 年 10 月 12 日から平成 15 年 10 月 19 日まで、低レベル放射能測定に関する ICRM 国際会議出席のため、オーストリア、ウィーンに出張した。

なお、本研究課題は平成 11 年から 15 年までの 5 カ年計画であり、本年が最終年度である。第 3 期クロスオーバー研究として最終報告書をまとめた。

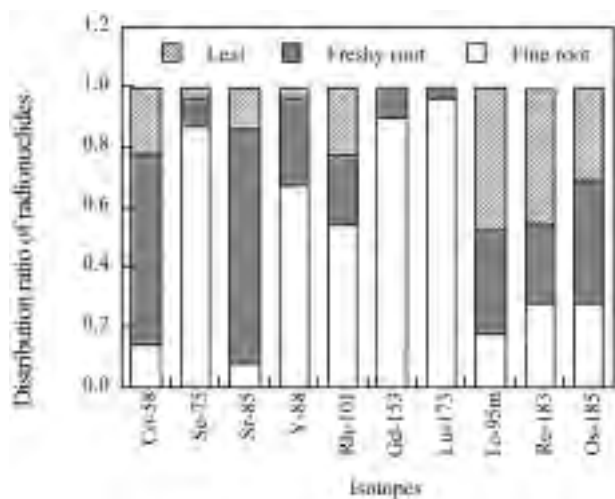


Fig. 1. Distributions of radionuclides in plant parts absorbed by plant roots from nutrient solution.

2.2.8.3 マルチトレーサーの製造技術の高度化と先端科学技術研究への応用を目指した基盤研究（原子力基盤技術総合的研究）

概況

原子力委員会基盤技術推進専門部会の定める「原子力基盤クロスオーバー研究の展開について（平成10年2月）」に基づき、複数機関が参加して推進するクロスオーバー研究のひとつとして、平成11年度から15年度にかけての第3期計画として新たなマルチトレーサーの開発や製造過程の自動化による安定供給、さらには新たなマルチトレーサー技術としての複数核種同時ガンマ線源イメージング装置（MT-GEI）を開発する。

放医研では、マルチトレーサー多様化技術を確立する一環として製造時の被ばく低減を実現するため（1）リサイクル型ターゲットおよび（2）モジュール化した自動・遠隔製造装置を順次開発するとともに、（3）マルチトレーサーの優位性を生かせる計測法として、生体内の複数エネルギーのガンマ線源分布を、生育状態のまま測定可能なコンプトンカメラの画像再構成サブシステムの開発を進めてきた。

今年度が研究計画の最終年度に当たるため成果のまとめと波及効果を念頭におき、

- （1）HIMAC とサイクロトロンを用いた高エネルギー重イオン核反応生成物に関する基盤研究（高度化）として、重粒子線照射実験における核反応生成物のオンライン測定法を確立し、ターゲットの形状並びにキャッチャー水の液性による収率依存性等の基礎データ収集を継続し、可能なら反跳核の溶液化学的挙動について知見を得る。
- （2）モジュール型連続化学分離装置の設計，開発に関する研究（自動化学分離）として、 ^{64}Cu 製造法の最適化を図ると共に自動化のためのソフトウェア開発を行う。 ^{76}Br についても励起関数測定と照射システムの開発を行う。
- （3）複数核種同時イメージング装置の開発と基礎・臨床医学応用のための基礎的研究（イメージング装置）として、複数核種同時イメージング装置のシミュレーションを行い、補正改良されたコンプトンカメラ用画像再構成手法の実用化に見通しをつける。

ことを目標に研究を進めた。

研究課題名

マルチトレーサーの製造技術の高度化と先端科学技術研究への応用を目指した基盤研究（原子力基盤技術総合的研究）

1. 研究担当者

柴田貞夫、鈴木和年、富谷武浩、平澤雅彦、西川正子（画像医学部）、篠原 厚（阪大院）、横山明彦（金大）

2. 目的

新たなマルチトレーサーの開発や製造過程の自動化による安定供給，さらには新たなマルチトレーサー技術としての複数核種同時ガンマ線イメージング装置（MT-GEI）を開発する。

3. 研究経過

（1）高度化：

理研 RI ビームファクトリー照射エネルギー近傍での核反応生成物に関するデータを平成8年度から重粒子プロジェクトの照射実験で得てきた。重核ターゲットに関する基礎データとして炭素ビーム誘起による金ターゲットフラグメンテーションについて生成物断面積の精密化を目的とした実験を行い、EPAX II 経験式の計算値を比較した。実験と計算の不一致については原因を追求中である。また、常圧下で繰り返し使用可能なターゲットの開発の一環として水銀ターゲットを想定し、アマルガム抽出によるマルチトレーサーの調整実験を行い抽出条件の検討を行ない、本法の有効性を示した。しかし、ユーザーが水銀の毒性を嫌うため利用が見込めないのが、核破碎反応生成物がターゲットより反跳で飛び出すことを利用して、液体キャッチャーを用いて直接取り出し、マルチトレーサーとして利用する方法を開発することとした。反跳核反応生成物捕集装置の開発のための照射実験を行い、主に方法論のハードな問題点やオンライン測定による短寿命核種の測定を目的としたが、キャッチャーである水の放射化が強く、その β バックのため短寿命生成物の測定が困難であった。しかしながら、ターゲットの形状の修正や中性子の遮蔽等で測定可能になることもわかった。

（2）自動化学分離：

化学分離操作をモジュール化し、マルチトレーサー製造を遠隔的・自動的に行うことを可能とするため、自動化学分離装置用可搬型自動制御装置および制御用ソフトウェア作成、溶解モジュール、溶媒抽出モジュール、イオン交換分離モジュールの試作を行ってきた。溶解蒸発乾固モジュールと溶媒抽出

モジュールともにその制御プログラムにより金箔を用いたシミュレーション実験の結果、開発した装置を用いてターゲットの金を自動的に除去する事に成功した。本装置のHOTテストとして、溶解蒸発乾固モジュールとイオン交換分離モジュールおよび制御プログラムを用いてCoから ^{61}Cu の自動分離精製を行った。核反応としては、 $^{59}\text{Co}(\alpha, 2n)^{61}\text{Cu}$ 反応を用いた。照射後、コバルトを濃硝酸で溶解し、純水で希釈後、イオン交換カラムを通すことにより、400 MBq程度の ^{61}Cu を核種純度95%以上で得ることができた。この ^{61}Cu 溶液を蒸発乾固させ、酢酸緩衝液を加えてpHを調製した後、 $\text{H}_2\text{ATSM/DMSO}$ 溶液を加えて反応させることにより、低酸素細胞描出用 $^{61}\text{CuATSM}$ を合成した。

(3) イメージング装置：

コンプトンカメラ方式による複数RI3次元分布同時イメージングシステムの画像再構成サブシステム構築を目的とし、画像再構成手法の文献調査に次いで2種類の新たな解析的画像再構成手法の数理的開発、並びに、画像再構成を具現する並列処理計算機システムの構築を行った。また、数理的に開発した画像再構成手法を計算機上に具現すべくソフトウェアの開発を進めた。さらに、これらの画像再構成手法に、本方式に特有かつ必須なコンプトン散乱角不確定性補正を組み込んだ。開発したソフトウェアによる基礎シミュレーションより、本画像再構成手法がコンプトンカメラの小型化に適した物であることを立証した。

4. 研究成果

(1) 高度化：

反跳核反応生成物捕集装置の開発のための照射実験を、主として短寿命核種の測定により行なってきた。初期の実験ではキャッチャーである水の放射化が強く、その β バックのため短寿命生成物の測定が困難であったが、ターゲットチェンバー／ホルダーを改良し、チェンバー本体の容量及び循環系の容量を削減することにより、バックを減少させることに成功した。照射部と検出器との間の距離を伸ばすことにより、照射中に大量に発生する熱中性子の影響を減らすことに成功し、ターゲットチェンバーのAl起源短寿命核種の反跳生成物が確認された。現在移送収量と既測定の前飛程の関係を解析中。さらに、溶媒には水、pH3、pH5酢酸溶液を用いた実験から溶液のpHを酢酸酸性側へ変えることによって捕集効率が全般的に上がったことや、遷移金属元素領域において、全体的に収率が下がっていること等が分かった。液体キャッチャーへの捕獲収率と液性など

の関係、ターゲット形状の選択（箔、ワイヤー、多孔質材料、化合物など）、単寿命核種の生成収率測定など基本的なデータ収集をし、理研ビームコースに組みこむ製造装置の設計概念を得た。

(2) 自動化学分離：

キレート樹脂をイオン交換モジュールに応用し、Coターゲットからの ^{61}Cu 分離性能の向上を図った。Auターゲットに対しては陽イオン交換樹脂を用いて、陽イオン核種と陰イオン核種の分離に成功したが、ターゲット分離には溶媒抽出法が優れていることを確認した。 ^{76}Br については励起関数測定と照射システムの開発を遂行中。

(3) イメージング装置：

開発したコンプトンカメラのための散乱角不確定性補正を含む画像再構成法を用いたシミュレーションより、再構成画像の統計ノイズと3つのパラメータ（ γ 線エネルギー、画像解像度、取得データ数）の関係を分析し、コンプトンカメラの設計で重要となる基本的基準の導出を行った。また、開発したコンプトンカメラ用画像再構成法を、PET用のフーリエリビニング法と結合し、3次元画像再構成法に拡張し、対応するソフトウェアを開発した。

基礎・臨床医学応用コンプトンカメラ用の γ 線検出素子に関して、国際会議への参加等に基づく調査・実験・評価を経て、高解像度全エネルギー対応SPECTとしてのコンプトンカメラ本体の概念設計を推進した。

2.2.8.4 ラドン健康影響研究

概況：

本課題では、天然の放射性核種であるラドンおよびその子孫核種の吸入被ばくによる健康影響を明らかにすることを目標としている。平成14年度までに、ラドン実験施設の整備、物質透過力が弱いアルファ線に適した曝露実験系の構築などを主に進めてきた。平成15年度は、確立したALI培養下にある気道上皮細胞に対してラドン曝露実験を実施し、曝露による影響を調べた。

研究担当者：

山田裕司（ラドン研究グループ）、米原英典（ラドン研究グループ）、福津久美子（ラドン研究グループ）、床次眞司（ラドン研究グループ）、石川徹夫（ラドン研究グループ）、卓 維海（ラドン研究グループ）、山内正剛（低線量プロジェクト）、小泉 彰（放射線防護・安全部、併任）、

目的：

ラドンおよびその子孫核種の吸入被曝による健康影響を調べるための1つとして、ヒトの培養細胞レベルの実験的研究を行う。

研究経過：

1) 培養細胞実験系の構築：

(1) α 線照射に適した培養法の構築について

ラドンなどから放出される物質透過力が弱い α 線照射実験に適した培養実験系ということで、本研究では、培養細胞表面が空気層に接することができる気相-液相培養法ALI (Air Liquid Interface) の確立を最初に試みた。高倍率デジタル顕微鏡による形態学的観察では、気道上皮細胞の繊毛運動を映像化してその活発な動きを確認した。他方、通常培養下では、培養後数日で繊毛細胞は消失した。ここでもALI培養法がin vivoに近い状態を再現していることを確認できた。

つぎに、放射線応答を見るため、in vivoとin vitro (ALI培養) でX線照射した。その結果、細胞生存率と小核形成率において両者に有意な差は認められなかった。さらに、Am-241の α 線をex vivo(個体から気管を取り出し切開した状態)とin vitro (ALI培養)に照射した実験でも、両者に差は認められなかった。これらの結果から、本研究で確立したALI培養は、in vivoの状態を再現していると判断し

た。

(2) ヒトの培養細胞による実験について

ラドンによる健康影響を見るためには最終的にはヒトで評価する必要があるが、個体レベルでは容易ではない。細胞レベルで影響を見る本研究では、ヒトの細胞を実験に供することが可能であり、ここでは正常ヒト気管上皮細胞を入手して実験を行った。本来は(1)で記したALI培養下で実験をすべきであるが、ラット細胞と異なりヒト細胞では増殖能力が非常に低く実験に供することができなかった。このため、ALI培養ではなく通常培養に戻して実験を行った。ヒト細胞とラット細胞それぞれにX線照射を行い、コロニー形成による生存率曲線と小核形成を観察したところ、ヒトの方が有意に高い感受性を示した。Am-241の α 線照射による実験でも、同様に感受性に違いが認められた。従って、ラット細胞での実験結果から、ヒトでの影響を推測する際には注意が必要である。

2) ラドン曝露実験系の構築：

(1) 細胞曝露実験に適したラドン線源の作製について

細胞レベルのラドン曝露実験には、小型で扱いやすく、線源強度が大小さまざまで、発生が安定したラドン線源が不可欠である。作製したラドン線源は繊維状のポーラスなセラミックス固体線源で、ラジウム(Ra-226)溶液滴下量を調整することにより線源強度として4桁の範囲を確保した。

(2) ラドン曝露実験系の構築について

上記の線源を多種類強度で複数枚用意することで、広い濃度範囲を達成し、再現性が高い実験が可能となった。曝露可能な濃度範囲は数100 Bq/m³から最大で少なくとも100万 Bq/m³まで達成した。ただし、この最大値は使用している濃度モニタの測定上限に近いことによる実測上の制約であって、線源強度だけ考えればこの100倍近い高濃度も可能である。ヒトが生活している屋内環境で高ラドン濃度地域が数100 Bq/m³から数万 Bq/m³の濃度であることを考えると、線量率を考慮した曝露実験を含めて対応可能と考える。

研究成果：

1) 吸収線量評価方法について

ラドン曝露で問題となる α 線は、Rn-222の5.5

Mev の α 線、Po-218 の 6.0 Mev の α 線、Po-214 の 7.7 Mev の α 線の 3 本である。 α 線は物質透過力が弱く空気層だけでもそのエネルギーは減弱する。吸収線量 Gy は単位重量あたりに付与されるエネルギー量 J の総和で定義されることから、曝露対象がどのようなエネルギーを持つ α 線で照射を受けているかは非常に重要である。また、ラドン壊変生成物の平衡状態は曝露容器内へのラドン投入流量にも依存することが分かっている。実際の培養細胞の曝露場で、そのエネルギースペクトルを実測したところ、スペクトルはかなりブロードに変化していることが判明し、この減弱補正なしでは線量を過大評価してしまうことが明らかとなった。この補正は線量評価の精度向上に結びついた。

2) ラドン曝露実験について

ラットの気道上皮細胞に対して、曝露濃度が 1.5×10^3 Bq/m³ から 8.1×10^5 Bq/m³ の範囲で最大 1 週間の連続曝露を行った。その結果、吸収線量が 10 mGy を越える辺りから小核形成率が増加する傾向が認められているが、その上昇は 2-3 倍程度であり、上昇力は強くない。線量が最も高い実験時の α 線照射密度は約 0.01 本 / s/mm² であり、対象細胞の大きさを 10 μ m 角と考えると曝露期間中に細胞は 0.5 個の α 線の照射を受けていることになるが、 α 線のエネルギーは一様ではないため、単純に α 線のヒット数で関連づけることは難しい。今後は、さらに高い線量域でのデータの集積が必要と考える。一方、細胞生存率については、本曝露範囲内ではコントロール群とほとんど差が認められなかった。

3) 遺伝子突然変異について

細胞内で生じている生物反応を観るため、小核形成率という指標に加えて、遺伝子突然変異の検出を試みている。マウスの FM3A 細胞のラドン曝露群と X 線照射群に対して、サザン解析の結果、10 Gy の X 線照射群からは突然変異の発生を検出しているが、ラドン曝露群からはこれまでの検索範囲では検出されておらずネガティブの結果であった。

2.3 基礎的・萌芽的研究

15年度の理事長調整費による指定研究（萌芽的研究）については、所内公募に基づき、所内外の研究者からなる課題審査ワーキンググループ（計48名）により、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、厳正な事前評価を行い、最終的に22課題を採択した。14年度からの継続課題については、評価結果も参考資料として用いられた。

課題代表者の身分については、部長・室長級研究者によるものが1課題、研究員によるものが15課題、その他（博士号取得若手研究員等によるもの）が6課題であった。また配分研究費は1課題あたり平均1,000千円であった。ポスドク等の若手研究者が提案する研究課題の採択数は、全採択課題数の約27%であり、昨年度の若手中心の課題採択傾向とは異なるものとなった。本来、萌芽的研究は若手の研究者

が提案する新規課題に配分されるべき研究費であるが、今年度は、次期中期計画課題の創成をにらんだ選考を行ったため、常勤研究者の提案する課題が採択される割合が高くなったと考えられる。

平成14年度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15年4月に公開報告会を開催した。本研究は単年度での実施を基本としているため、具体的な研究成果が研究期間中に形となるケースは少ない。しかし、関連実績についてフォローアップを行った結果、今年度学会発表28件（うち国際学会発表5件）、論文発表17件、特許申請1件等の具体的な成果が出始めており、次期中期計画における研究のシーズを生みだす培地としての役割を果たしつつある。

理事長調整費による指定研究（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	放射線安全研究センター・ 低線量生体影響プロジェクト・ 研究員	今岡達彦	なし	放射線発がんの標的としての乳腺幹細胞系の基礎的研究
2	研究基盤部・ 実験動物開発・管理室・ 任期付き研究員	重茂浩美	なし	マウス特異的病原ウイルスレセプターの分離・同定に関する研究
3	放射線安全研究センター・ 放射線障害研究グループ・ 主任研究員	小池 学	1人	高齢社会に向けた放射線治療の開発モデルに関する研究
4	放射線安全研究センター・ レドックス制御研究グループ・ 連携大学院生	斉藤圭太	2人	ヒドロキシアミン型プローブを用いたESR法による非侵襲的NO計測についての検討
5	研究推進部・ 研修課・ 主任研究員	白川芳幸	なし	放射性物質の存在位置と核種の遠隔同定法の研究
6	放射線安全センター・ 比較環境影響研究グループ・ リサーチフェロー	末富勝敏	2人	CXCR2のsiRNA導入によるメラノーマ細胞増殖抑制及び放射線照射併用による増殖抑制効果の増強に関する研究
7	放射線安全センター・ 放射線障害研究グループ・ 主任研究員	菅谷公彦	2人	ゲノムの不安定性に関連する遺伝子の同定と機能解析

8	緊急被ばく医療センター・ 線量評価研究部・ 研究員	武田志乃	3 人	雄性生殖器官等におけるトリチウムの バイオキネティックと線量評価
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・ 連携大学院生	Chi Cuiping	なし	Investigation of the effects of oxidative stress on genotoxicity in living hairless mouse skin
10	フロンティア研究センター・ 放射線感受性遺伝子プロジェクト・ 研究員	辻 厚至	なし	新規放射線感受性遺伝子探索のための ハイスループット放射線感受性解析法 の開発
11	放射線安全研究センター・ レドックス制御研究グループ・ 主任研究員	中川秀彦	なし	タンパク質クラスター解析による機能 単位としてのサブプロテオーム研究
12	放射線安全センター・ 放射線障害研究グループ・ 主任研究員	中島徹夫	なし	ヒト上皮系細胞を用いた皮質小胞輸送 系の解析とストレスによる変化
13	放射線安全研究センター・ レドックス制御研究グループ・ 研究生	西澤千穂	なし	光増感反応で生成するフェノール化合 物のグルタチオン抱合体の同定とその 毒性に関する研究
14	放射線安全研究センター・ 放射線障害研究グループ・ 主任研究員	根井 充	なし	低線量放射線応答性プロモーターを利用 した遺伝子治療の開発
15	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	2 人	生体高分子イオンと電子線との相互作用 に関する研究
16	重粒子医科学センター・ 粒子線治療生物研究グループ・ 主任研究員	古澤佳也	10 人	細胞に対する重粒子線マイクロビーム のダイレクトヒットバイスタンダー効果
17	重粒子医科学センター・ 粒子線治療生物研究グループ・ 連携大学院生	宮戸靖幸	なし	ミトコンドリア作動薬を用いた放射線 誘発アポトーシス増感作用と放射線感 受性因子に関する研究
18	重粒子医科学センター・ 病院・ 病院長	溝江純悦	4 人	循環血清 free DNA（腫瘍）の検出とその 臨床応用に関する研究
19	放射線安全研究センター・ 放射線障害研究グループ・ 主任研究員	森 雅彦	1 人	ヒト細胞における RAD18 遺伝子の破壊 及び DNA 相同組換え改善の試み
20	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	安野史彦	1 人	痴呆疾患に対する活動型ミクログリア の生体内定量による早期鑑別及び治療 有効性の評価
21	放射線安全研究センター・ 防護体系構築研究グループ・ 主任研究員	吉永信治	2 人	飲料水中ラドンとがん死亡に関する疫 学研究:福岡県二丈町を対象とした地域 相関研究
22	緊急被ばく医療センター・ 線量評価研究部・ 主任研究員	渡辺嘉人	なし	植物胚発生過程におけるストレスシグ ナル伝達に関する研究

2.4 外部資金研究等

2.4.1 競争的研究

文部科学省等の政府機関はもとより科学技術振興機構、日本学術振興会等の各種団体、民間企業等から外部資金の積極的導入を図る。具体的には、毎年度、対前年比5%増、あるいは中期計画期間中に独法化以前に比べ25～30%増の外部資金を獲得することを目標とした。

平成15年度は前年度からの継続も含め、新規に「新規高精度遺伝子発現プロフィール(HiCEP)法の開発」、「血液脳関門の薬物排出能力の個人差の解析」、「日本人由来不死化細胞の寄託」、「放射性核種をマルチトレーサーとした海洋表層での二酸化炭素循環メカニズムに関する研究」、「高度放射線医療のためのシミュレーション基盤の開発」、「消化器扁平上皮癌の最先端多戦略治療拠点」、「体細胞核の再プログラム化を実行する遺伝子の同定」等、主要5分野の研究開発委託事業及び科学技術振興機構等、その他の資金による研究課題を実施したほか、さらに競争的資金を獲得して研究を実施するよう努めた。

また、前年度からの継続分として、「放射能調査研究費」、「小型加速器実証製作・普及事業」、「三次被ばく医療体制整備調査」、「放射性核種生物圏移行パラメーター調査」を引き続き実施した。さらに、新規の政府委託研究・事業として、「沿岸－外洋域における放射性核種の動態の総合的調査」、「国連科学委員会等学術情報収集」を開始したほか、民間も含めたその他の外部金を獲得して研究・業務を実施するなど、放医研の特長を生かした受託研究を実施した。獲得状況は次の通り。

○競争的外部資金獲得の状況（平成15年度実績）

平成15年度合計額 555百万円(平成14年度実績632百万円)

1. 特定課題実施

544百万円(14年度実績610百万円)

1) 科学技術振興調整費(文部科学省等)

3件 20百万円(6件 67百万円)

2) 主要5分野の研究開発委託事業

5件 265百万円(3件 263百万円)

3) 科学研究補助金(文部科学省、日本学術振興会)

25件 80百万円(21件 36百万円)

4) 厚生科学研究費補助金

4件 19百万円(0)

5) がん研究助成金

2件 3百万円(0)

6) 地球環境保全等試験研究費

2件 62百万円(1件 25百万円)

7) 科学技術振興機構関係

2件 58百万円(4件 181百万円)

8) その他

39百万円(31百万円)

2. ポスドク等

11百万円(14年度実績23百万円)

1) 科学技術特別研究員

5名 6百万円(7名 9百万円)

2) 重点研究支援研究員

0名 0百万円(6名 6百万円)

3) 外国人特別研究員

(フェローシップ)5名 5百万円(4名 7百万円)

3. 受託研究等

「先進小型加速器の実証製作・普及事業(文部科学省・電源特会)(679百万円)」、「第三次被ばく医療体制整備調査(文部科学省・電源特会)(212百万円)」、「沿岸－外洋域における放射性核種の動態の総合的調査(文部科学省・電源特会)(69百万円)」、「放射性廃棄物共通技術開発(資源エネルギー庁・電源特会)(145百万円)」、「放射能調査研究費(文部科学省・受託事業)(53百万円)」、「国連科学委員会等学術情報収集(内閣府・受託事業)(13百万円)」を、受託研究として実施した。

さらに、民間企業からの受託研究を実施した(70百万円)。

2.4.1.1 科学技術振興調整費（科学技術総合研究委託費）

東アジアの地表面ラドンフラックスの評価

(1) 研究代表者

卓 維海（放射線安全研究センター ラドン研究グループ）

(2) 研究概要（目的）

天然放射性物質ラドンは主に土壤中に存在するラジウムの壊変によって生成する。ラドンの半減期が約3.8日で、化学的に不活性であるので、同じ地表面に発生源をもつ大気汚染物質の良いトレーサとなる。ラドンをトレーサとして、様々な大気輸送モデルの検証・改良には、広域における地表面ラドンフラックスの分布情報は不可欠である。本研究では、広域における地表面ラドンフラックスの測定方法およびモデル評価方法の開発を行い、実測およびモデル計算により東アジアにおける地表面ラドンフラックスを評価することを目的とする。

(3) 平成15年度の研究成果

1) 東アジアにおける地表面ラドンフラックスの測定

日本・中国・韓国における代表性がある20ヶ所の観測点において、前年度で開発したモニタリングポストを設置し、一年間にわたる地表面ラドンフラックス及び気象パラメータの連続測定を行った。ラドンフラックスの測定は四半期ごとに行い、気圧・温度などの気象パラメータは月ごとに収集した。全ての観測点における連続測定はほぼ順調に実施でき、場所・季節によってラドンフラックスは大きく異なることが示された。

2) 観測点における地表面ガンマ線線量率の測定

SS-γスペクトロメータを用いて、全ての観測点における地表面ガンマ線線量率を測定した。各観測点における地表面ガンマ線線量率と年間平均ラドンフラックスとの相関性があり、地表面ガンマ線線量率によるラドンフラックスの推定は可能であることを示した。

3) 観測点における土壌粒径および放射能の分析

各観測点における土壌サンプルを採集し、実験室において土壌粒径および放射能（主に ^{226}Ra 、 ^{232}Th ）を分析した。土壌粒径の測定により、観測点における土質を確認でき、土壌放射能の分析により、各観測点におけるラドンの発生源である ^{226}Ra の定量をできた。これらのデータが実測したラドンフラックスの解析及びフラックス予測モデルの検証には非常に重要となった。

【先導的研究等の推進】

DNA修復に関与する核構造因子の解析

(1) 研究代表者（所属部課名）

塩見 忠博（放射線安全研究センター 低線量生体影響プロジェクト）

(2) 研究概要（目的）

DNA損傷の修復過程における細胞核内構造因子の役割の解明

(3) 平成15年度の研究成果

1) 高次分子複合体の構造解析

前年度に引き続き、試験管内で効率的なDNA修復反応を再現する条件である、遠心分離を介した修復因子—損傷DNA複合体の凝集体形成について分子構造の観点より解析を行った。新たな試みとして、光学顕微鏡をもちいて蛋白質-DNA複合体の溶液中における分子形態の観察を行った。

その結果、効率的な修復反応を促す沈降性の巨大複合体を形成する条件では、核蛋白質がDNAの高次構造に大きな変換をもたらしていること、即ちコイル状態からグロビュール状態への相転移が起きていることを見出した。

2) 高次分子複合体の機能解析

ノックアウト細胞株を用いた解析から、核蛋白質の凝集化と連携しておこるDNA二本鎖切断修復過程には、従来から知られるDNA ligase IV/XRCC4リガーゼ複合体の関与は認められなかった。DNA ligase IV/XRCC4と同様にDNA依存性プロテインキナーゼ（DNA-PK）により活性調節を受けるという特徴をもち、しかも核蛋白質凝集化に参加する新たなリガーゼの分離を試みた。その結果、Ligase IIIの関与が確認された。

3) 特異的分子指標の同定

放射線によりDNA損傷を受けた細胞では、その核蛋白質のDNA依存的な凝集性に顕著な変化が認められた。蛋白質凝集性の変化は主に核マトリックス関連因子に生じており、このうちヒストンH1に関しては特定部位のアセチル化の程度が凝集性の変化と対応することが質量分析の結果より推察された。このような変化は、放射線被曝後に少なくとも数十回分裂した細胞集団においても維持されていることから、放射線損傷に起因するepigeneticな変化と関連するものと考えられた。

【国際的リーダーシップの確保：1件】

アジアにおける生命倫理に関する対話と普及

(1) 研究代表者（所属部課名）

山内 正剛（放射線安全研究センター 低線量生体影響プロジェクト）

(2) 研究概要（目的）

医療科学技術分野における急速な進展から派生する法的・社会的な諸問題に関する議論の展開が早い生命倫理分野の情報について、主に欧米においてフォローアップ研究を実施しつつ、アジアにおいてリージョナルワークショップを開催してアジア各国の状況を把握し、本最終年度に開催されるアジア生命倫理国際会議を通じて、国際社会、特に欧米社会に対して、アジアの生命倫理事情についての情報発信を行い、国際社会における相互理解を図ることを目的として本研究を実施した。

平成15年度は、とくに「ゲノム科学研究における生命倫理の取り組み」と「生命倫理関連の制度およびガイドライン運用の国際比較」に焦点をあて、生命倫理に関する最新情報を収集するフォローアップ調査研究を行い、平成15年9月に京都で開催されたアジア生命倫理国際会議において調査結果を報告した。本フォローアップ調査研究は、本研究計画の中核実施機関である京都大学との適切な連携を図りつつ、放医研ラドン研究グループ客員研究員（掛江直子）と低線量生体影響プロジェクトチームリーダー（山内正剛）の2人であたった。

(3) 平成15年度の研究成果

本年度の欧米における最新の生命倫理事情に関する実地調査は、平成15年8月16日から24日にかけて豪州で、平成16年1月18日から23日にかけて米国で実施した。訪問先は、ICRR2003 総会会場（豪州ブリスベン市）、母子総合病院（豪州アデレード市）、ハーバード大学（米国ボストン市）、ジョージタウン大学（米国ワシントン市）であった。本年度のフォローアップ研究にかかる出張者は山内正剛のみであり、掛江直子は出張による調査研究には参加しなかった。なお、帰国後の調査資料の取りまとめ等は、山内正剛と掛江直子の二人で実施した。

出張者は、それぞれの会議または研究機関において、わが国における生命倫理事情に関する講演を行うとともに、ヒト個人情報の取り扱いや、知的財産権の取り扱いに関連する生命倫理事情について、倫理審査委員会メンバーらとの意見交換を行った。以下に特記事項を記す。

オーストラリア国における「ゲノム科学研究における生命倫理の取り組み」ならびに「生命倫理関連の制度およびガイドライン運用」の調査要点は以下

の通りである。

まず、オーストラリア国では、医師や研究者に対する信頼感が厚く、遺伝病家系に関する個人情報の取り扱いにおいても、とくに神経質にはなっておらず、またその必要もないと考えているとのことであった。具体的には、患者や患者家系の構成メンバーの個人情報を記載したノートは、通常の鍵がかかる戸棚に保管する程度のセキュリティで十分であると考えているとのことであった。日本では、このような手法による個人情報の管理は原始的に過ぎ、到底受け入れられるものではないと考えられている。しかしながら、現実には、このような保管方法で何ら問題は生じていないとのことである。個人情報の取り扱いには特別に神経質となっているわが国や米国における事情とは大きく異なっていた。しかしながら、このことは、豪州ではいまだに旧態依然とした医師と患者の父権主義的な関係が継続していることを意味するものではなく、医師の適切な説明、患者の理解ならびに同意に基づいて、世界最先端レベルの先進的な医療行為が実施されている。多民族国家であるオーストラリア国は、パブリックコンサルテーションなどを通じて国民的合意形成をはかる国家として知られており、このような個人情報の取り扱いの手法についても、十分な国民的議論が行われた結果、社会的コンセンサスが得られているようである。

また、オーストラリア国においても、わが国や他の欧米諸国と同様に、医科学研究より派生する知的財産権の取得や保護にはきわめて積極的であり、訪問先のような公立の病院においても、内部研究予算の支援を受けたベンチャービジネスが設立されていた。豪州における知的財産に対する考え方は米国と同様のものであり、わが国と比較すると、かなり積極的に知的財産権の獲得や保護に乗り出している。特に、知的財産権の保護に関する制度的な整備には、法的な面からもきわめて熱心に取り組んでおり、わが国としても見習うべき点が多くあるのではないかと評価される。豪州における現地調査で得られた知見は、9月に実施した京都会議において、フィードバックされた。

次に、米国における「ゲノム科学研究における生命倫理の取り組み」ならびに「生命倫理関連の制度およびガイドライン運用」の調査要点は以下の通りである。

米国は医療の方法に対して特許の取得を認める世界でも数少ない国のひとつである。公共の福祉に直結する医療に特許を認めることは、GATT-TRIPS 協定（General Agreement on Tariffs and Trade - Trade