

放射線医学総合研究所資料集

2016年度

2017年度



量子科学技術研究開発機構



放射線医学総合研究所

目 次

1	信頼性保証・監査室.....	1
2	加速器工学部.....	3
2-1	先進粒子線治療システム開発チーム.....	4
2-2	治療ビーム研究開発チーム.....	6
2-3	治療システム開発チーム.....	9
2-4	粒子線照射効果研究チーム.....	10
2-5	照射システム開発チーム.....	13
2-6	静電加速器運転室.....	16
3	標識薬剤開発部.....	18
3-1	放射性各種製造チーム.....	21
3-2	標識技術・プローブ開発チーム.....	23
3-3	PET薬剤製造チーム.....	26
4	計測・線量評価部.....	29
4-1	放射線計測技術開発チーム.....	31
4-2	イメージング物理研究チーム.....	34
4-3	内部被ばく線量評価チーム.....	36
4-4	外部被ばく線量評価チーム.....	39
4-5	生物線量評価チーム.....	42
5	放射線影響研究部.....	45
5-1	発達期被ばく影響研究チーム.....	46
5-2	幹細胞発がん研究チーム.....	48
5-3	長期低線量発がん研究チーム.....	50
5-4	生活習慣・ストレス影響研究チーム.....	53
5-5	食習慣影響研究チーム.....	56
5-6	環境子ども学研究チーム.....	58
6	放射線障害治療研究部.....	61
6-1	体内除染研究チーム.....	61
6-2	幹細胞研究チーム.....	63
6-3	組織再生治療研究チーム.....	65
6-4	放射線がん生物学研究チーム.....	68
6-5	粒子線基礎医学研究チーム.....	70
6-6	障害分子機構解析研究チーム.....	72
7	福島再生支援本部.....	75
7-1	環境影響研究チーム.....	79
7-2	環境移行パラメータ研究チーム.....	82
7-3	環境動態研究チーム.....	85
8	廃棄物技術開発研究チーム.....	88
9	人材育成センター.....	92

10	被ばく医療センター	101
11	放射線防護情報統合センター	104
	11-1 リスク評価チーム	105
12	臨床研究クラスター	107
	12-1 病院	108
	12-1-1 医療情報室	113
	12-1-2 メディカルデータバンク	118
	12-1-3 医学物理室	121
	12-2 放射線品質管理室	124
	12-3 臨床研究支援室	127
	12-4 重粒子線治療研究部	130
	12-5 分子イメージング診断・治療研究部	135
	12-5-1 核医学診断・治療研究チーム	136
	12-5-2 医工連携画像研究チーム	138
	12-5-3 核医学基礎研究チーム	141
	12-5-4 機能分子計測チーム	143
	12-6 脳機能イメージング研究部	149
	12-6-1 脳とこころの研究チーム	151
	12-6-2 脳疾患トランスレーショナル研究チーム	152
	12-6-3 システム神経回路研究チーム	157
	12-6-4 脳疾患モデル開発チーム	160
13	技術安全部	164
	13-1 保安管理課	164
	13-2 放射線安全課	168
	13-3 工務課	183
	13-4 生物研究推進課	187
14	重粒子線がん治療装置運転関連業務（加速器工学部 重粒子運転室）	206
15	サイクロトロン運転実績（加速器工学部 サイクロトロン運転室）	214
16	国際協定・覚書一覧	216
17	受賞及び表彰	220
18	主なイベント・プレス発表	221

1. 信頼性保証・監査室

業務目標・内容

放射性薬剤の院内製造や装置利用に関する品質管理体制構築の助言や監査、審査マネージメントを通じて、臨床研究や先進医療の信頼性保証活動を実施する。

主な成果

医学系倫理指針や臨床研究法といった臨床研究に関するコンプライアンスを遵守し、量研および放医研の臨床研究が実施できるよう、信頼性保証体制（図1）を構築している。

臨床研究信頼性保証体制

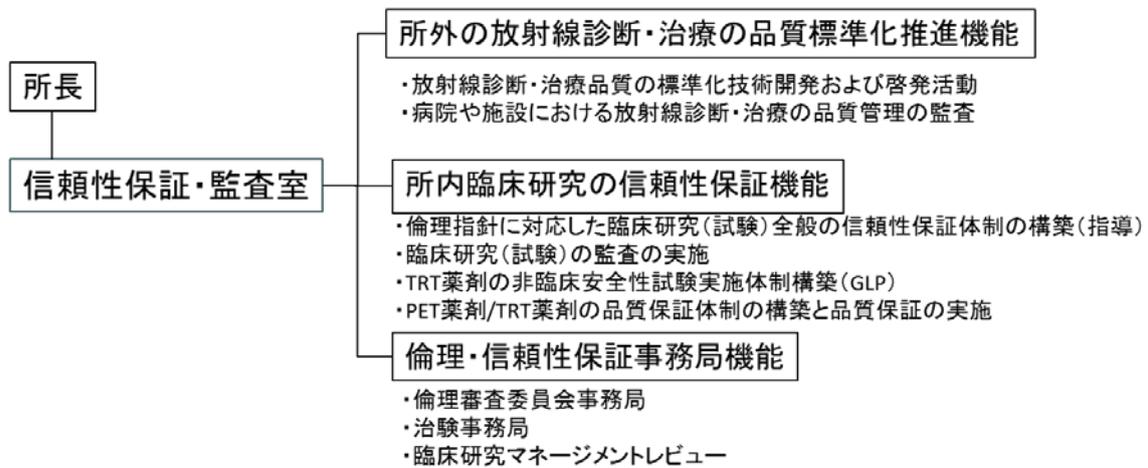


図1 臨床研究信頼性保証体制

(1) 所外の放射線診断・治療の品質標準化推進機能

院内製造放射性薬剤の品質標準化活動の一環として、製造基準や試験法を日本核医学会と共同で策定し、また国内唯一の PET 施設の監査機関として監査体制を構築し、国内の PET 施設の監査を実施している。全国の PET 薬剤製造施設監査を 2016 年に 8 件、2017 年には延べ 11 件実施し、PET 薬剤製造認証施設が計 14 施設となった。また、PET 撮像施設監査機関としても日本核医学会から認定をうけ、PET 撮像施設監査を 1 件実施した。さらに、PET 薬剤製造品質保証の啓発活動として、日本核医学会春季大会における講習会（平成 29 年 4 月 22 日）や PET サマーセミナーでの講演（平成 29 年 8 月 26 日）などを実施し、国内の PET 検査の質向上に貢献した。

(2) 所内臨床研究の信頼性保証機能

臨床研究の信頼性の確保には、研究の実施内容やデータの信頼性について、モニタリングの実施が欠かせない。2016 年、2017 年に重粒子線治療研究や PET 臨床研究のモニタリングをそれぞれ 9 回、16 回実施し、データの信頼性活動を実施している。また、重粒子線治療の J-CROS 先進医療 A のデータの信頼性確保に向け、平成 29 年 6 月、7 月に J-CROS 5 施設の監査を実施し、平成 29 年 9 月に J-CROS 監査委員会を開催した。

また、量研で総力を挙げて注力している標的アイソトープ治療薬剤 ^{64}Cu -ATSM の非臨床および品質保証を

担当し、治験促進に貢献した。一方、福井大学や日本核医学会と実施している骨転移診断薬剤 Na^{18}F の開発について、規格設定や品質保証および非臨床開発を担当し、治験推進に貢献した。両薬剤とも、2018 年中に治験に移行する予定である。

(3) 倫理・信頼性保証事務局機能

当室では、研究倫理審査委員会（現在は、臨床研究審査委員会に改名）の事務局として倫理審査に携わっている。倫理審査委員会事務局は、倫理審査当日の審査遂行だけでなく、医学系指針などの規制に準拠した倫理審査が実施できるよう体制構築にかなり労力を必要とするが、そういう理由もあり、委員会の認定制度が設けられている。その認定の1つである AMED による倫理審査委員会の認定を取得すべく、倫理審査および事務局の手順書を大幅に改善し、2017 年 6 月に認定を取得した（図 2）。また、2018 年 4 月から施行の臨床研究法に対応できるよう、AMED の平成 29 年度中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会基盤整備事業に応募し、採択され（平成 30 年 2 月）、領域会議にて審査受託に関する課題とノウハウを共有した。その結果、平成 30 年 4 月の臨床研究法施行に向けて、規程の改正や手順書の整備、委員会の体制を整備し、平成 30 年 3 月に厚生労働省による臨床研究審査委員会認定を取得することができた（図 3）。

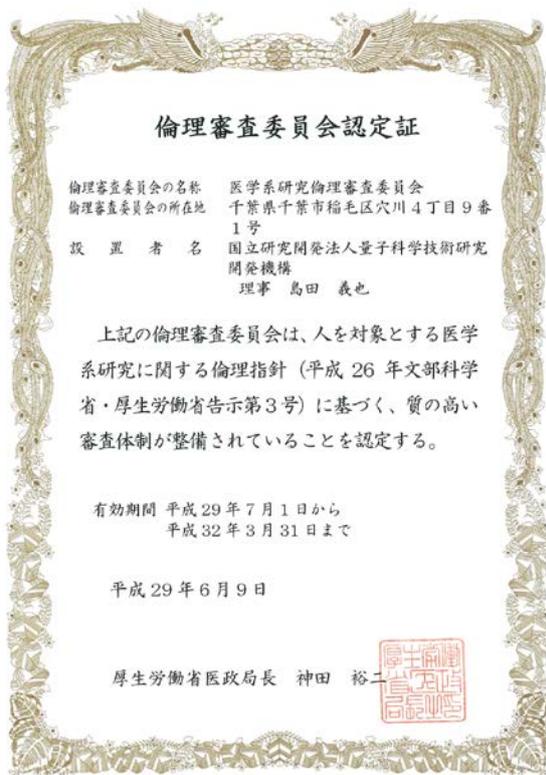


図 2 AMED による倫理審査委員会認定証

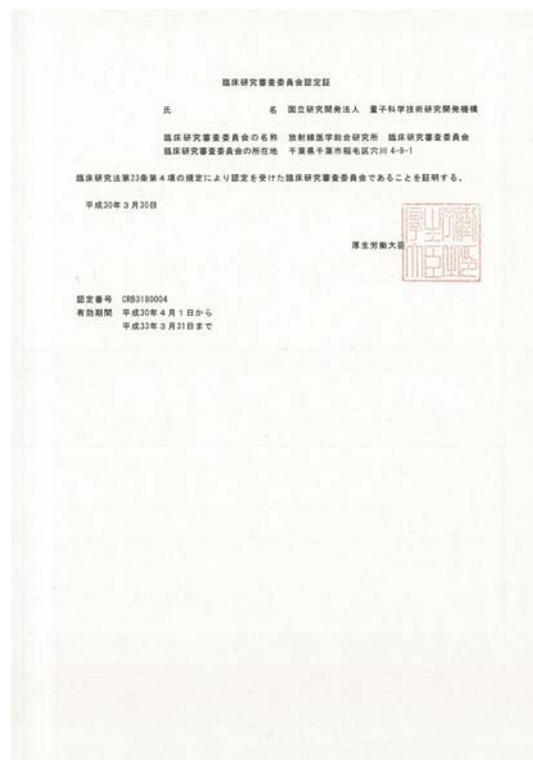


図 3 厚生労働省による臨床研究審査委員会認定証

部課室員

室長：脇 厚生

室員：栗原千絵子、松田真也、加藤悠子、金子いづみ、岩隈佳寿子、大島かおる、原田直樹

2. 加速器工学部

業務目標・内容

加速器工学部には、大きく分けて2つの役割がある。ひとつは、放医研部門における医学研究を、物理工学面から支えるものである。具体的には、重粒子線がん治療装置のさらなる高度化を目的とした加速器・照射技術の研究開発や、生物効果を考慮した治療計画等の研究開発を進めるとともに、新しい標的アイソトープ治療を可能とするサイクロトロン加速器の研究開発をおこなっている。もうひとつは、HIMAC 重イオンシンクロトロン、サイクロトロン加速器、2台の静電加速器（マイクロビーム・PIXE、中性子発生）など貴重な量子ビーム・放射線源について、施設の共用あるいは共同利用研究として国内外の研究者・技術者による活用を広く促進するものである。

主な成果

医学研究分野における2016年、2017年の最大のトピックスは、新治療研究棟における超伝導回転ガントリーを用いた臨床試験の実施である。超伝導回転ガントリーは2015年の装置納入後、2016年一年間をかけて、さまざまな試験や改良、コミッショニングを継続してきた。ここでは、超伝導電磁石の運用技術の確立、回転ガントリーにおけるスキニング照射の補正技術の確立、X線位置決めにおける位置精度補正技術の確立、各種QA技術の確立など、多くの研究開発が必要であった。その結果、2017年度より頭頸部・骨盤部腫瘍を対象に、回転ガントリーを用いた重粒子線治療の安全性確認を主目的とした臨床試験を開始することができた。この臨床試験は安全に終了し、これらの部位については、2018年度より保険・先進診療が実施されている。一方、体幹部の呼吸同期を必要とする部位についても、2017年度下半期より臨床試験が開始され、順調に推移していることから、2018年度上半期には終了し、保険・先進診療に移行する予定である。

また、次世代の重粒子線治療装置である量子メスの研究開発も2017年度より体制が整い本格化してきた。放医研部門はマルチイオン照射技術と超伝導シンクロトロンの開発を担当しているが、両者とも2017年度には基本設計や実験準備がほぼ終了し、2018年度より本格的な試験を開始する予定となっている。

一方の施設共用あるいは共同利用研究へのビーム供給は、各加速器で順調に推移している。2017年度のHIMAC共同利用では、重粒子線がん治療に3307時間、共同利用研究に4172時間（生物系53研究課題、物理系60研究課題）のビーム供給を行った。治療照射においては炭素のみであるが、共同利用研究においては水素からキセノンまでの様々な核種を供給した。障害によって供給が止まった時間は、運転時間の2.1%程度であった。特に、2017年3月8日に発生した4号受電トランスの故障により下リングから一定期間ビーム供給ができなくなった。今後は老朽化により、このようなトラブルが増加することが懸念される。

サイクロトロン、静電加速器における最大のトピックスは、2017年6月に研究推進ユニット、静電加速器運転室、サイクロトロン運転室が共同で、「共用施設等運営委員会」を発足させたことである。この委員会の下部組織として、「サイクロトロン・静電加速器課題選択・評価部会」も同時に設置し、共用施設等運営委員会の外部委員による応募課題の採否と実施課題の評価を開始した。これにより、研究課題の採択・評価に関して、HIMACに準じたオープンな体制が確立できた。

大型サイクロトロン加速器は、2017年度に年間1646時間のビーム供給をおこなっている。その中で、放射性薬剤の製造研究が896時間(52.8%)を占めており、標的アイソトープ治療の研究の進展により、利用時間は着実に増加している。また、企業などへの有料ビーム提供も増えており、2017年度には193時間になり、全体の

11.7 %を占めるようになってきている。静電加速器においても、中性子利用を中心に有料ビーム提供が着実に増加しており、Li 中性子ターゲットの開発などユーザー利用を促進する研究開発を実施している。

部課室員

部長：白井敏之

2-1. 先進粒子線治療システム開発チーム

業務目標・内容

- ・重粒子線がん治療、RI をもちいた診断・治療、放射線の人体への影響に関して、高度化研究開発を行う。
- ・先端的な研究施設・設備を機構内外の研究に利用を促進し、当該分野の研究成果の最大化を図る。
- ・研究者・技術者人材の育成ならびに、研究開発によって期待される成果の普及に取り組む。

主な成果

(1) 回転ガントリーにおけるスキャニング照射装置コミッショニング ガントリー用新ノズル設計

回転ガントリーにおけるスキャニング照射装置のレイアウトを図 1(a)に示す。本照射装置は、小型化（ガントリーの小径化）の観点から、最終の 90 度偏向部より上流にスキャニング電磁石を配置している。また、照射ポートに関しても小型化のための改良が施されている。エネルギースキャン方式（レンジシフトを使用せず、加速器によるエネルギー変更のみで深さ方向のスキャンを行う）への移行を受け、ガントリーの照射ノズルではレンジシフトを設置しない設計とした。図 1(b)に、固定ポートとガントリーのノズル比較図を示す。ノズル先端をアイソセンター寄りにすることでモニタなどの各種散乱源を下流に寄せるような配置とした。正副線量モニタ、位置モニタ、リッジフィルタにも改良が施され、散乱およびレンジ損失の低減が図られた。このような照射系機器の改良により、エネルギースキャン時に使用される極低エネルギービームにおいても散乱によるビームサイズ増大を最低限に抑えることを可能としている^[1]。

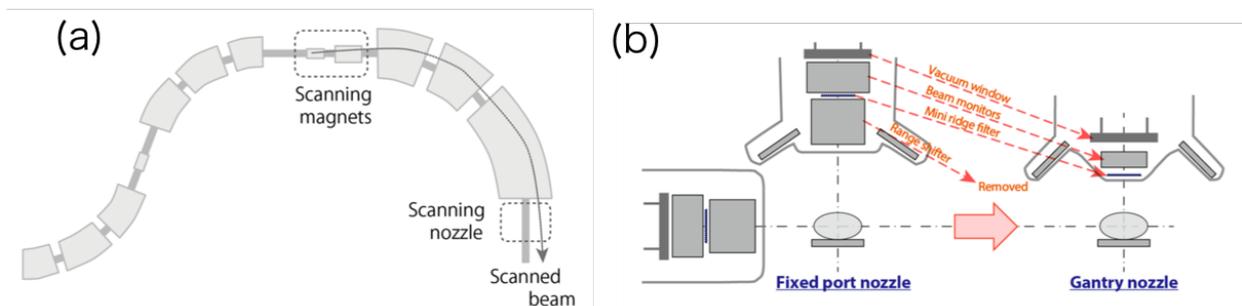


図 1. (a) 回転ガントリーにおけるスキャニング照射装置のレイアウト。(b) 固定ポートとガントリーの照射ノズル比較図。

回転ガントリーにおけるビームコミッショニング

放医研の回転ガントリーでは、スキャン電磁石を最終の偏向電磁石の上流に配置したことにより、スキャン位置が歪むという問題点があった。そのため、我々はスキャンしたビーム位置の偏差から、偏向電磁石の磁場誤差を逆算し、これを補正する手法(以降、歪曲補正と記載する)を考案した。図2左に補正後のスキャン位置の測定結果を示す。補正前は最大で2 mm 程度の予定照射位置との差が確認されたが、歪曲補正の結果、スキャンされるビームの位置精度は治療運用に必要とされる ± 0.5 mm 程度に抑制できていることを確認した。

上記補正の上で、異なるサイズの標的に照射した場合の、深部線量分布の検証を行った(図2右)。全

ての照射野において、測定値と計算値の差は僅か(1.5%以内)であった。その後、実患者の治療計画を使用した試験や、多角度における線量分布検証、日々運用のためのQA測定のプロトコルなどの確認を行い、2017年5月より治療運用を開始した。

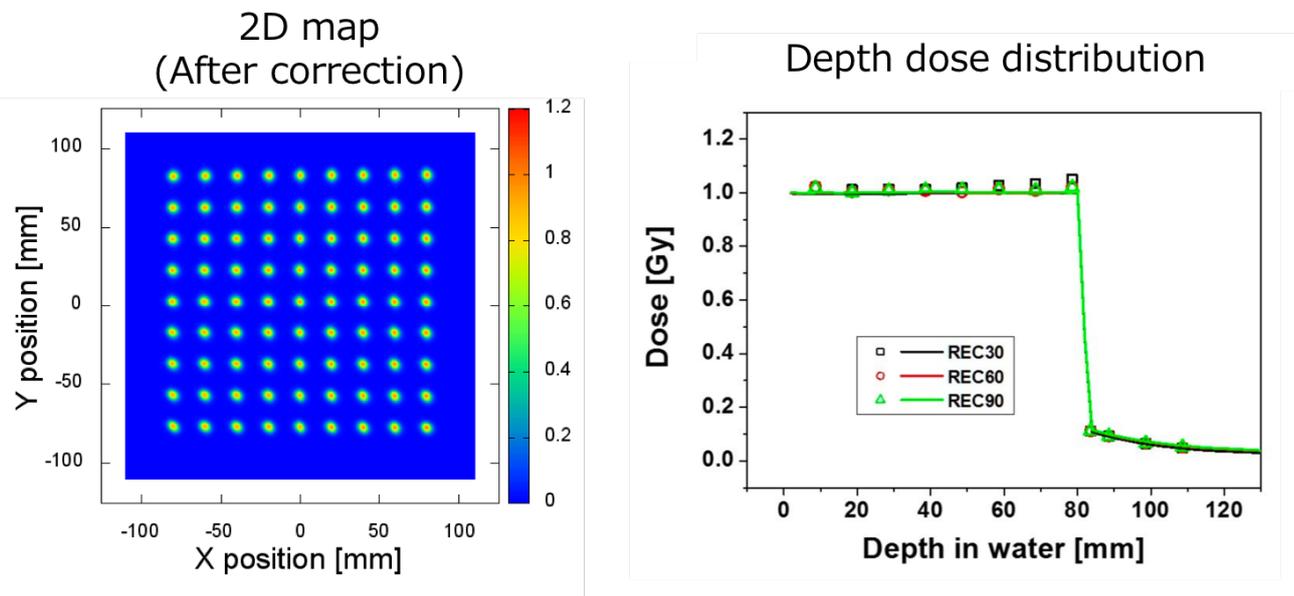


図2. 歪み補正(偏向電磁石の磁場誤差によるビーム軌道ずれを補正)後のスキャン位置測定結果(左図)と、異なる大きさの照射標的に対する深部線量分布の検証結果(右図)。

(2) 新型スキャン照射装置の開発

株式会社東芝(代表機関)(以下、東芝)との共同研究により、走査用電磁石からアイソセンターまでの距離を従来機器の9 mから、3.5 mまで大幅な短縮化を実現した(図3)^[2]。

従来機器では、2台の走査電磁石を用いて、ビームを直交する2方向に走査し患部を塗りつぶすように照射を行っていた。従来機器では、電磁石の干渉等の問題があり、2台の走査電磁石をビーム進行方向に並べて配置していたが、本機器では東芝のコイル巻線製造技術を活用することで1台の電磁石として配置することに成功した。これにより磁場を効率良く発生させ、照射位置までの距離の短縮化を実現した。

本機器を回転ガントリーに適用することで、重粒子線用回転ガントリーを従来約2/3まで小型化することが見込まれている。

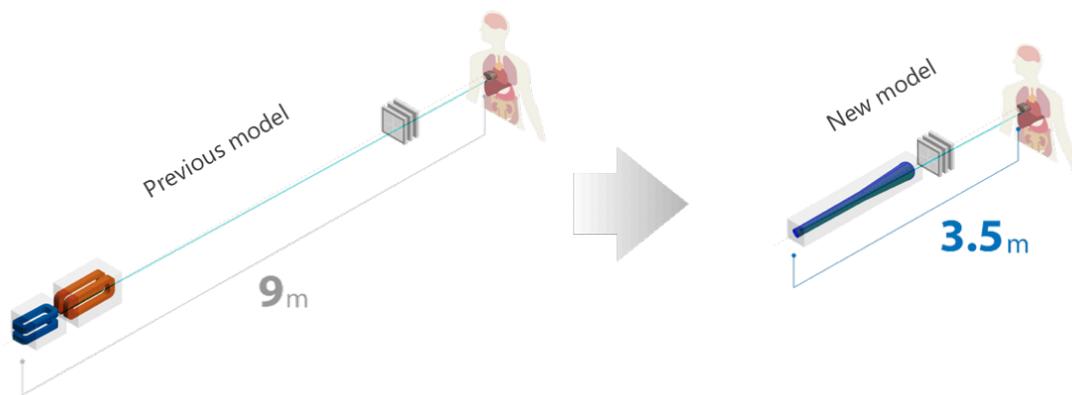


図3. スキャニング照射機器のサイズ比較（左：従来、右：本機器）

参考論文

- [1] T. Furukawa et al., in Proceedings of PASJ2016, Chiba, Japan, 2016
 [2] 2017年5月10日 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構プレスリリースより

部課室員

チームリーダー：古川卓司

チームメンバー：原洋介、水島康太、皿谷有一、早乙女直也

2-2. 治療ビーム研究開発チーム

業務目標・内容

当チームでは「重粒子線がん治療、RI を用いた診断・治療、放射線の人体への影響に関して高度化研究を行う」ことを組織目標として、多岐にわたる研究開発を行っている。更なる**重粒子線がん治療**の高度化のためには、腫瘍や重要臓器内での放射線感受性のバラつきを把握（**診断**）し、それに応じて「適切なビーム」を「適切な量」だけ、「適切な位置」に照射する必要がある。「適切なビーム」や「適切な量」を定めるには、**その放射線が人体におよぼす影響**を把握する必要がある。また、ビームを「適切な位置」に照射するためには、高精度な**照射技術**に加え、ビームの**停止位置を可視化**する技術が要求される。多岐にわたる研究開発の成果を統合することで重粒子線がん治療の高度化を図り、この治療法の未来を切り開くことを目指して研究開発を進めている。

主な成果

(1) マルチイオン照射に向けた研究開発

放医研では、1994年から炭素線がん治療が開始され、以降23年間、炭素線がん治療に関わる様々な研究開発が進められてきた。しかしながら、更なる治療成績の向上や適用部位の拡大を目指すことは放医研の重要な使命である。とくに、難治がんの一つである膵癌を制御することは、重要な課題である。

我々は、これまでの臨床的・生物学的・物理的な研究成果や開発してきた照射技術を統合し、炭素線に加えてヘリ

ウム線や酸素線を組み合わせて照射を行う強度変調マルチイオン照射法を提案した^[1]。各イオン種の特徴を最大限に活かすことで、重要臓器への障害を起こすことなく腫瘍への治療効果をこれまで以上に高めることが可能になる(図4)。

強度変調マルチイオン照射法の実現のためには、各イオンビームの体内飛程をこれまで以上に高精度で計算する必要がある。そこで、阻止能比計算に用いる粒子線の実効エネルギーを最適化することで、体内飛程の計算精度を向上させた^[2]。

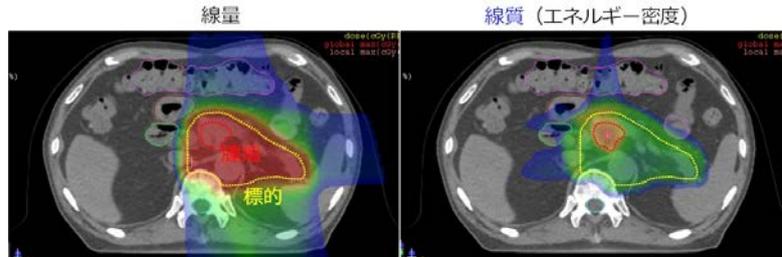


図4. 強度変調マルチイオン照射で実現される膵臓癌症例への線量分布と線質(エネルギー密度)の分布。

(2) 治療用 RI ビーム生成に関する研究開発

重粒子線治療での治療計画にて用いられる入射炭素イオンの体内飛程はX線CT撮影の結果より評価されており、実際の飛程との間に誤差が生じる。この誤差の影響を低減させる一つの方法として、入射ビームとして陽電子放出核を使用し、それより放出される消滅 γ 線を PET 装置で撮影することで、ビームの停止位置を直接測定する方法が挙げられる。

重粒子線治療の更なる高精度化を目指して、この方法を実現させるために、我々は ^{11}C イオン生成用 ISOL (Isotope Separator On-Line) システムの開発を進めてきた。この ISOL システムは、小型サイクロトロン、 ^{11}C 生成用標的、 ^{11}C 分子生成/分離システム(CMPS)、一価イオン源(SCIS)、荷電増幅器(CB)から構成される^[3]。2016-2017年度においては、荷電粒子の空間電荷効果を考慮した粒子計算(PIC法)により、高い生成効率を持つ SCIS の設計開発を進めてきた。その結果、 CO_2^+ イオンのイオン生成効率として 5.5%を達成する SCIS の開発に成功した(図5)。また、この結果と、これまでに開発した標的及び CMPS の性能から、後段に備わる CB に要求される効率を 2%程度にまで低減できることが判明した。

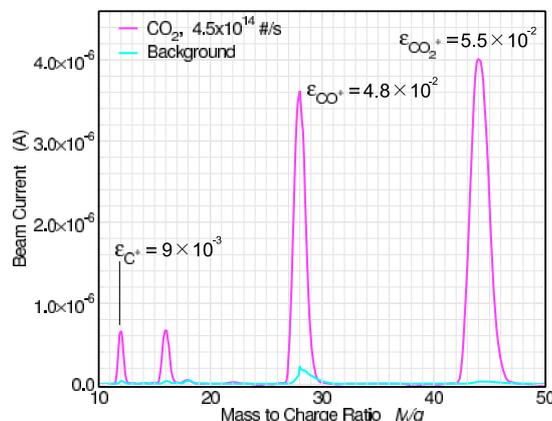


図5. 一価イオン源(SCIS)により生成されたイオンの価数分布、及びイオン化効率。

(3) プレートチューナーによる多価イオンのビーム強度増強

普及型入射器の運用コスト削減のため、多価イオンの強度増強を目指した研究開発を行っている。ECR イオン源

には、マイクロ波が上流側チェンバーに漏れ出さないように、銅製の rf シールドが上流側ミラー磁場のピークから 5 mm 上流の位置に設置されている。今回は多価イオンの強度増強のために、rf シールドを駆動させ、マイクロ波のチューナー（プレートチューナー）として使用した。プレートチューナーは、上流側ミラー磁場のピークから上流に向かって 30 mm 駆動できるようにした。図 6 にマイクロ波の周波数が 9.86 GHz のときの、Ar⁷⁺ビームのプレートチューナーの位置依存性を示す。ガス流量やアインツェルレンズの電圧は Ar⁷⁺が最大に

なるように調整した。引出電圧は 20 kV である。マイクロ波の出力は 300 W である。Ar⁷⁺のビーム強度は 7 mm の位置で最大となった。これまで設置していた位置（5 mm）と比較して、3 倍程度の強度増強となった。

また、2 mm の位置でプラズマが消えているような状態があった。これらのことから、プレートチューナーの位置はプラズマに大きな影響を与えていると考えられる^[4]。今後は、プレートチューナーとマイクロ波 2 重加熱法を組み合わせ、さらに多価イオンの強度増強を図る。

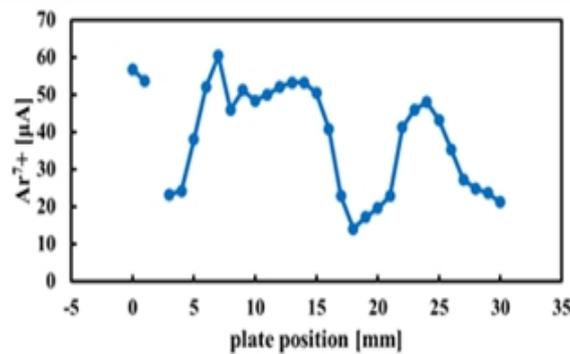


図 6. プレートチューナーの位置依存性。

(4) 線量分布高精度化のためのハニカム型リッジフィルタの開発

重粒子線スキャニング治療においては、ビームライン末端にリッジフィルタと呼ばれるビームエネルギー変調装置を設置する。リッジフィルタは階段型のリッジバーを 1 ユニットとし、これを一定間隔で並べた周期的な構造をしている。設計通りにエネルギーを変調させるためには、ビームが複数のユニットをカバーする空間的な広がりを持つ必要がある。しかし、腫瘍への線量集中性を高めるためにビームサイズを微細化する要求が高まっており、現状のリッジフィルタの構造はこれに対応していない。

本テーマでは、従来のリッジフィルタよりもビームの照射範囲内に多くのユニットを充填出来るハニカム型リッジフィルタ（図 7）を開発した。ビームサイズがユニットの配置間隔よりも小さい場合でも、ハニカム型リッジフィルタを使用することで、エネルギーを安定して変調できることを示した^[5]。また 3D プリンタを使って安価に製作できることを示した。

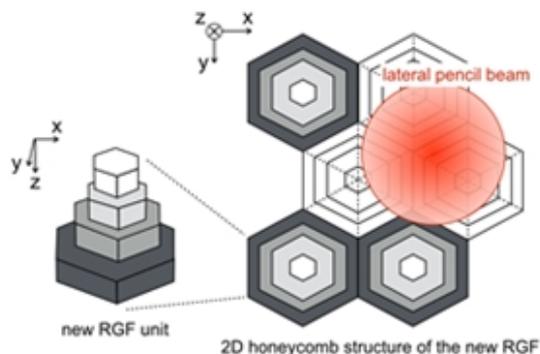


図 7. ハニカム型リッジフィルタの構造。

参考論文

- [3] T. Inaniwa, N. Kanematsu, K. Noda, T. Kamada, “Treatment planning of intensity modulated composite particle therapy with dose and linear energy transfer optimization”, *Physics in Medicine and Biology* **62** (2017) 5180-5197
- [4] T. Inaniwa and N. Kanematsu, “Effective particle energies for stopping power calculation in radiotherapy treatment planning with protons and helium, carbon, and oxygen ions”, *Physics in Medicine and Biology* **61** (2016) N542-N550
- [5] K. Katagiri, A. Noda, K. Nagatsu, M. Nakao, S. Hojo, M. Muramatsu, K. Suzuki, T. Wakui, and K. Noda: A singly charged ion source for radioactive ^{11}C ion acceleration, *Rev. Sci. Instrum.*, 87 02B509-1-4, 2016, DOI: 10.1063/1.4935899
- [6] M. Muramatsu, K. Hamada, T. Watanabe *et al*, “Improvement of microwave injection for heavy ion production at compact ECR ion source”, *Proceedings of 17th International Conference on Ion Sources* (2017)
- [7] R. Tansho, T. Furukawa, Y. Hara *et al*, “Development of a new ridge filter with honeycombe geometry for a pencil beam scanning system in particle radiotherapy”, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B* 406(A) (2017) 352-255

部課室員

チームリーダー：稲庭拓

チームメンバー：片桐健、村松正幸、丹正亮平、小池亜紀、野田章、兼松伸幸（併任）、小池学（併任）

2-3. 治療システム開発チーム

組織目標

放医研で実施している炭素線スキャニング照射治療において、医用画像処理から治療高精度化を支える技術開発、ならびに治療への導入を行っている。これは、画像誘導粒子線治療という言葉で知られている。粒子線治療において最初のステップとなる、治療計画用CT画像取得、治療計画における非線形画像レジストレーション、治療時の自動位置決め、そして、照射中の呼吸同期の多岐にわたる範囲を対象としている。また、人工知能(artificial intelligence)の導入により、従来技術を大幅に改善する可能性があり、今後の画像誘導粒子線治療の可能性を広げていく。

主な成果

2015年、炭素線スキャニング照射 呼吸同期治療の臨床試験が開始された。そこでは、透視画像を照射中に取得し、画像情報から腫瘍位置をリアルタイムに算出し、治療ビーム On/Off の制御を行うシステムを導入した（マーカレストラッキング）。従来技術の場合、事前に金属マーカを体内に留置し、透視画像でマーカを追跡していた。しかし、侵襲的であること、そして、金属マーカ位置が治療期間中に変わることがあるため、改良の余地が議論されていた。それ故、マーカレストラッキングは、患者への負担が少なく、さらなる治療高精度化が見込める技術であり、世界で初めて臨床治療に導入した。

臨床試験の結果を評価し、2017年前期に薬事取得が完了した。そのため、2017年後期からは先進医療としてマーカレストラッキング呼吸同期法を肺と肝臓を対象とし、臨床治療で使用している。透視画像で直接腫瘍を観察する

ため、日ごとの患者の腫瘍/臓器位置変化にも十分対応することができ、確実に腫瘍に治療ビームを照射することができた。例えば、図 8 では 1 回目と 12 回目の照射時の呼気相の透視画像である。黄色丸が腫瘍位置、オレンジ(左図)/緑(右図)が照射位置となる。同じ呼気相にもかかわらず 1cm 以上も腫瘍位置が異なっていることがわかる。このような状況が治療中に生じたとしても、安心して治療が進められることが大きなメリットである。

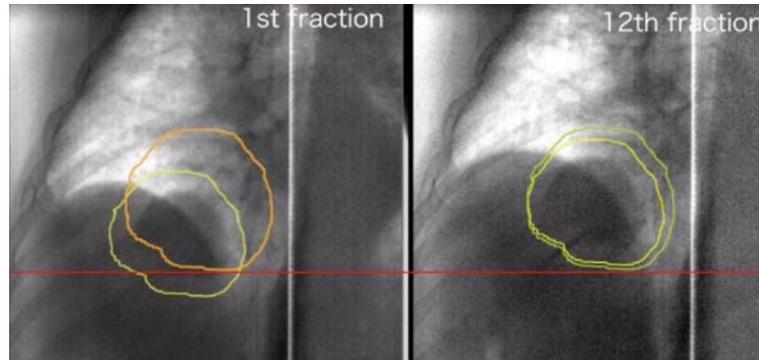


図 8. 照射時の呼気相の透視画像

これらの技術は、医療機器メーカー 2 社と共同研究をすすめており、粒子線ならびに光子線治療機器の商品開発を進めている。

参考論文

[8] Shinichiro Mori, et.al. Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 95, No. 1, pp. 258-266, 2016

部課室員

チームリーダー：森慎一郎

2-4. 粒子線照射効果研究チーム

業務目標・内容

当チームでは、「重粒子線を用いたがん治療研究」の推進に貢献するため、治療に用いる放射線の物理的な性質、「線質」が生物・臨床的な効果に及ぼす影響についての研究をしている。その関係をモデル化することによって、重粒子線がん治療の特徴を明らかにすることを目指している。

主な成果

(1) 重粒子線治療用生物効果モデル MKM への酸素効果の取り込み

放医研の重粒子線治療計画では 2011 年より、それまで用いてきた標準的な生物効果モデルである LQ (linear quadratic) モデルに替えて、MKM (Microdosimetric Kinetic Model) を用いている。MKM は放射線が μm サイズの非常に小さい領域、ドメインに与えるエネルギー量からその効果を推定するもので、複雑な線質の放射線場であっても精度良く生物効果を予測することが可能である。

しかしこれまで、生物効果が周囲の酸素濃度によって変化する酸素効果は MKM の中では考慮していなかった。

腫瘍内の低酸素領域は放射線に対する抵抗性に繋がる。そこで、MKM のパラメータのうちドメインと細胞核の大きさ、また基準となる放射線に対する感度を酸素分圧によって変化させるモデルを確立し^[9]、細胞が低酸素状態であっても様々な放射線に対する応答を精度良く推定することが可能となった (図 9)。

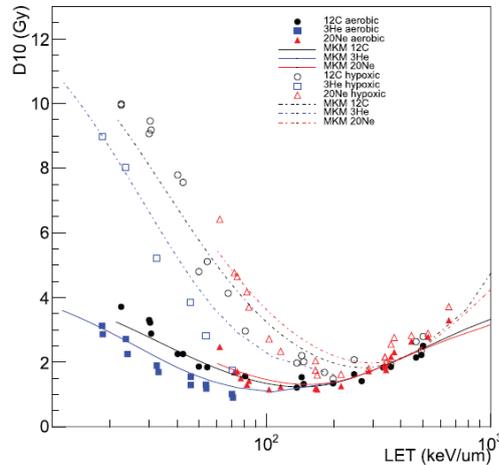


図 9. MKM で予測した通常酸素分圧 (実線) と低酸素状態 (破線) の HSG 細胞の D10 値^[9]

(2) Si 半導体検出器によるマイクロドシメトリー計測

上述のような μm サイズの領域に放射線が付与するエネルギー量を調べることをマイクロドシメトリーという。マイクロドシメトリー計測では一般に組織等価比例計数管 TEPC (tissue-equivalent proportional counter) が用いられる。TEPC では直径数 cm の組織等価ガスを μm サイズの生体と等価とみなすが、重粒子線治療場のように cm 以下のスケールで放射線場が複雑に変化している場合には正確な測定が困難である。そこでオーストラリア・Wollongong 大学との共同で、Si 半導体検出器によるマイクロドシメトリー計測を試みている。Si と人体とのエネルギー吸収特性の違いを補正^[10]することで、実空間上で μm スケールの領域に付与されるエネルギーの測定に成功した (図 10)。

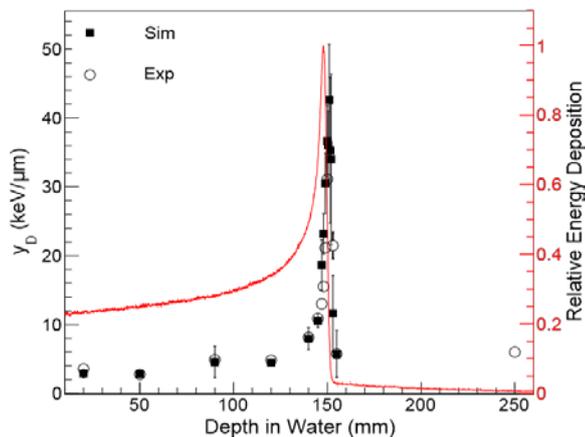


図 10. Si 半導体検出器による線エネルギー測定結果

(3) 治療計画データからの LET 分布の導出

重粒子線治療計画装置では臨床効果の指標として吸収線量に線質に応じて変化する生物学的効果比 RBE (relative biological effectiveness) を乗じた RBE 荷重線量を表示している。従来この線質自体は出力していなかったが、過去の治療での腫瘍制御や正常組織障害を詳細に解析する上で線質を考慮する重要性が高まってきた。

そこで、過去の治療計画データから代表的な線質の指標として線エネルギー付与・LET (linear energy transfer)

分布を出力するシステムを整備した (図 11)。臨床結果の解析に LET 分布を考慮することで、より高精度な臨床効果の理解に繋がることが期待される。

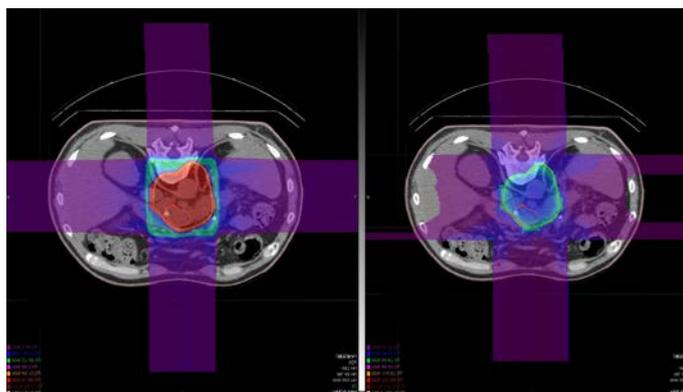


図 11. RBE 荷重線量分布 (左) と LET 分布 (右) の例

(4) 正常組織障害確率の解析

重粒子線がん治療は従来の放射線治療に比べると高い腫瘍効果と同時に周囲の正常組織への影響が小さな治療法であることが知られている。この特徴を明らかにするため、従来行ってきた腫瘍制御確率のモデル解析に加え、新たに正常組織障害確率のモデル解析を進めている。

X線治療で広く用いられている Lyman-Kutcher-Burman モデルを用いて初期の前立腺がん治療の際に生じた直腸障害の線量応答を解析した結果 (図 12) [11]、炭素線治療では直腸への線量の最大値が障害の有無に大きく影響することが分かった。X線治療に比べると線量応答曲線の揺らぎは小さいことから、治療計画上で直腸への線量の最大値を評価することにより障害を避けることが可能であることが示唆された。今後モデルの改良と同時に他の部位へも解析対象を拡大し、より安全な重粒子線がん治療に貢献したいと考えている [12]。

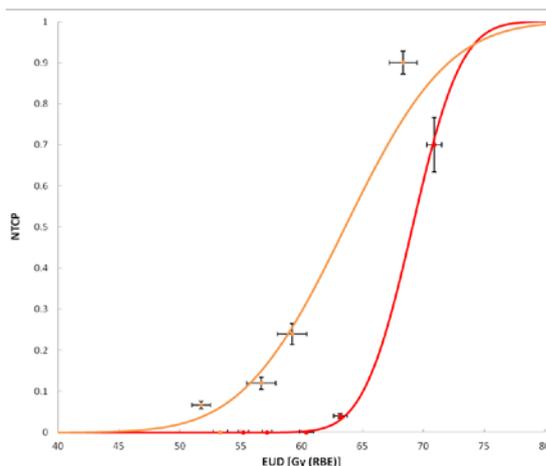


図 12 前立腺がん治療後の直腸障害の NTCP 曲線

参考論文

- [9] C. Bopp, R. Hirayama, T. Inaniwa, A. Kitagawa, N. Matsufuji and K. Noda: Adaptation of the microdosimetric kinetic model to hypoxia, *Physics in Medicine and Biology*, 61, 7586-7599 (2016).
- [10] D. Bolst, S. Guatelli, L. T. Tran, L. Chartier, M. F. Lerch, N. Matsufuji and A. B. Rosenfeld: Correction factors to convert microdosimetry measurements in silicon to tissue in ^{12}C ion therapy, *Physics in Medicine and Biology*, 62, 2055-2069 (2017).

- [11] M. Fukahori, N. Matsufuji, T. Himukai, N. Kanematsu, H. Mizuno, A. Fukumura, H. Tsuji and T. Kamada: Estimation of late rectal normal tissue complication probability parameters in carbon ion therapy for prostate cancer, *Radiotherapy and Oncology*, 118, 136-40 (2016).
- [12] N. Matsufuji: Selection of carbon beam therapy: biophysical models of carbon beam therapy, *Journal of Radiation Research*, 59, 58-62 (2018).

部課室員

チームリーダー：松藤成弘

チームメンバー：宮原伸幸、金原進、新田祐樹、稲庭拓（併任）、兼松伸幸（併任）、坂間誠（併任）、
福田茂一（併任）

2-5. 照射システム開発チーム

業務目標・内容

本チームの業務は、「重粒子線照射法の高度化研究を進めるとともに、現照射装置の運転維持管理業務及び改良開発研究を行うこと」である。運転維持管理業務については、円滑な重粒子線治療を遂行するため、他部署や運転員と協力し照射装置および治療運用に関わるハードウェア・ソフトウェアの点検、修理および機能改善に取り組んでいる。改良開発研究については、重粒子線治療に関わる照射法、線量評価、運用管理、放射線管理等に関する研究開発を行っている。さらに、加速器工学部の他部署と協力し、ガンマ線照射装置・X線発生装置の維持管理および共用施設の運用も行っている。

主な成果

(1) 重粒子線治療運用の維持管理・改良に関する研究開発

重粒子線棟 (HIMAC 棟) 治療装置の維持管理

放医研では、1994年にブロードビーム法を用いた炭素線治療を HIMAC 棟にて開始した。2011年にはスキヤニング法による治療照射を新治療研究棟にて開始し、適用拡大を行ってきた。その結果、治療の多くのプロトコルをスキヤニング法を用いた治療にシフトすることに成功し、HIMAC 棟における治療患者数は現在、大幅に減少している。一方で、治療患者に関係なく、治療照射の品質保証・品質管理についてはこれまでと同一であることを担保する必要があり、2016、2017年度において、HIMAC 棟の維持管理運用方法を大幅に見直した。例として、以下が挙げられる。

- a. 少人数での運用を可能とするためのツール群の開発・整備
- b. 定期点検の分散実施
- c. 治療室の集約：全室の維持管理を継続する一方、治療運用については B 室 1 室で実施

特に c. については、従来、A/C 室で行ってきた眼球脈絡膜悪性黒色腫の治療照射を B 室で実施するための、

コミッショニング試験（線量分布測定、システムフロー試験等）、ハードウェア整備を遂行した。これに関連し、位置分解能の極めて高いガフクロミックフィルムの治療炭素線に対する線量応答に関する研究を行った¹²⁾。

HIMAC 棟の治療運用については、自由診療実施など様々な要因により変化が予想されるため不透明であるが、病院、他部署と協力し適切な対応を行っていく予定である。

治療管理システム（TMS）の運用

重粒子線治療業務の効率化をはかるとともに、治療装置の種類が全く異なる重粒子線棟と新治療研究棟の治療室を一体的に運用するために、治療ワークフローの全体をサポート・管理する治療管理システム（TMS）の設計・製作・管理・維持・改善等を進めてきた。このシステムは、新しい患者の受付から治療照射にいたるまでの各段階で利用される各種の業務システムと情報連携を行い、患者治療情報を収集・提供するシステムとなっている。（図 13）

従来からある診断・照射のそれぞれに特化した放射線科情報システム（RIS）とは異なり、時々刻々と変わる患者治療情報を医療スタッフ全員が共有する共に、限られた医療スタッフで多数の患者を治療するために、効率のよい治療スケジューリング機能を提供するものであり、放射線治療の業務全体をサポートする新しい世代の情報システムといえる。2016、2017 年度は治療運用方法の変更に対して、以下の対応を行った。

- ・ 2016 年 5 月より粒子線治療の一部が保険適応となり、診療区分管理方法を変更した。
- ・ 2017 年 4 月よりガントリー室（G 室）の臨床試験開始に向けて、スキャニング固定治療室（E 室と F 室）と同等に扱えるように機能を追加した。

また、以下について継続した検討を進めており、更なる治療運用の効率化、安全性向上に貢献していきたい。

- ・ 運用支援機能の操作性と画面表示の視認性と可読性の改善
- ・ 照射(外来)時間スケジュール管理機能の追加
- ・ 統計機能の改善
- ・ 運用変更に伴うスケジュール支援機能の改善

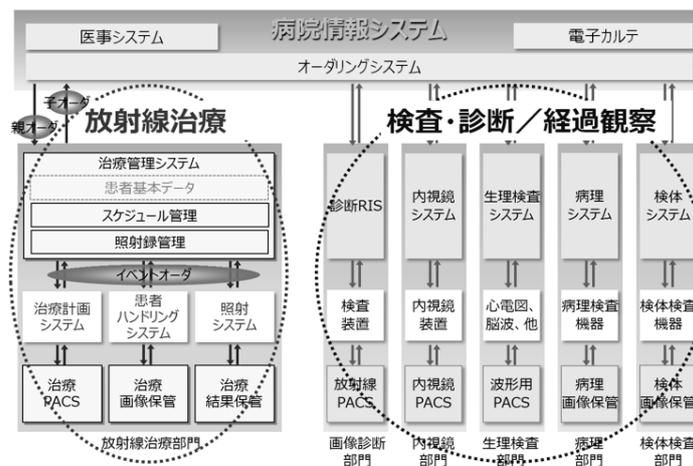


図 13. 治療運用システムにおける TMS の位置づけ

G 室眼治療に向けたシステム整備

上述の通り、現在 HIMAC 棟治療室で治療を実施している眼球脈絡膜悪性黒色腫を 2018 年度より回転ガン

トリー照射装置（新治療研究等 G 室）で治療するためのシステム整備や、コミッションング、治療照射方法、品質保証方法の検討・確立について、病院、医学物理室と協力し実施した。治療照射については、HIMAC 棟での照射が約 10 秒以内であったのに対し、G 室では 1 分程度まで長くなるため、医師が行う治療照射を支援するソフトウェアを整備した。（図 14）



図 14. G 室眼治療用医師支援ソフト

(2) ガンマ線照射装置・X 線発生装置の維持管理および共用施設運用

X 線棟、ガンマ線照射施設、実験動物研究棟 X 線室、低線量影響実験棟、SPF 動物生産棟ガンマ線照射室に設置されている合計、X 線発生装置 6 台、ガンマ線照射装置 7 台の維持管理業務を行っている。特に共用装置として運用がされている PANTAK HF-320S（X 線棟第 4 照射室）、スタンド型ガンマ線照射装置（X 線棟標準線源室）、二方向二線源同時ガンマ線照射装置（ガンマ線照射施設セシウム第 1 照射室）については、定期的に、線量計校正、装置の出力・線量分布測定を行い、共用施設ユーザーに精度の高い照射場を提供している。

(3) 継続中の研究について

炭素線治療運用および施設運用に関連して、現在主に以下の研究を進めている。

- ・ 小型線量・線質測定器の開発
- ・ 炭素線治療患者のリスク評価を目的とした全身線量・線質評価システム
- ・ 実験用照射場の概念設計
- ・ 粒子線治療施設における放射化に関する研究

参考論文

- [13] S. Yonai and V. Spano, "Dose to radiological technologists from induced radionuclides in carbon ion radiotherapy," *Radiation Protection Dosimetry*, 170(1-4), 322-325 (2016)
- [14] S. Yonai, C. Arai, K. Shimoyama, N. Fournier-Bidoz, "Experimental evaluation of dosimetric characterization of gafchromic EBT3 and EBT-xd films for clinical carbon ion beams," *Radiation Protection Dosimetry*, (2018)
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncy006>

チームリーダー：米内俊祐

チームメンバー：石川剛弘、熊谷忠房、武井由佳、兼松伸幸（併任）、福田茂一（併任）、古川卓司（併任）、松藤成弘（併任）、森慎一郎（併任）

2-6. 静電加速器運転室

職場目標・内容

静電加速器運転室では、管理する2台の加速器、X・ γ 放射線発生装置、ラドン曝射装置、及び共実機器について所内外の研究者の活用促進を図るとともに、PIXE技術の高度化や中性子発生用ターゲット開発等を行い、ユーザーの拡大を目指している。

主な成果

静電加速器運転室では今後の施設共用に関する他部門との統合を見据え、2017年6月に研究推進ユニット、及びサイクロトロン運転室と共に事務局として「共用施設等運営委員会」を発足させた。

この委員会は外部委員5名、内部委員2名で構成され、下部組織として、サイクロトロン・静電加速器課題選択・評価部会も同時に設置し、共用施設等運営委員会の外部委員により応募課題の採否と実施課題の評価を行っている。今後、サイクロトロン・静電加速器マシンタイム部会、共同実験施設利用部会も発足させる予定である。

課題募集は、サイクロトロンが半年毎に2回募集、静電加速器が年1回募集、希望があれば前期終盤に追加募集という形をとっていたところを、HIMACの課題募集に合わせ、

1. 課題実施年度の前年度に課題募集し、採択されたものは1年を通して有効。
2. 6月～9月に追加課題募集を行い、採択されたものは半年有効。

という制度に変更した。

また、外部機関に所属される方がこれらの施設を利用する際は、その機関と放医研との間で共同研究契約を締結し、協力研究員等の身分を得て頂く必要があったが、こちらもHIMAC共同利用研究と同じく共同研究契約を締結する必要が無い共同利用研究員の身分で利用できるようになった。この変更により、事務手続きのための量と時間が大幅に省略できるようになり、昨今の利用者の大幅な増加にも対応できるようになった。

2017年度実施の課題は、採択審査を2016年度中に行ったため前制度での運用であったが、2017年6月に現在の制度を開始したことから、後期の追加課題募集から本制度の実質的な運用を開始した。しかし、殆どのユーザーは前期から利用されていることもあり、応募数は1件のみであった。

2018年度は2017年度中に課題募集を行い、

◇サイクロトロン：物理・工学7課題、物理・工学有償4課題

◇PIXE・SPICE：生物5課題、生物有償1課題、物理・工学1課題、物理・工学有償1課題

◇NASBEE：生物4課題、物理・工学5課題、物理・工学有償1課題

の応募があり、課題評価の結果、全て採択となった。



図 15 課題審査の対象となる施設。左から、サイクロトロン、PIXE 分析システム、SPICE（マイクロビーム細胞照射装置）、NASBEE（中性子発生用加速器システム）。

部課室員

チームリーダー：濱野毅

チームメンバー：及川将一、石川剛弘、須田充、内田祐棋、三浦厚、酢屋徳啓、小林亜里砂、小川原亮、佐藤明美

3. 標識薬剤開発部

業務目標・内容

標識薬剤開発部は、臨床診断・治療や生体機能の計測に有用な放射性標識薬剤の開発と、薬剤合成のために必要な放射性核種の製造開発や有用な標識技術の開発研究を行っている。今中期において、生体内現象を可視化する放射性プローブライブラリーを拡充するため、診断用途の新規候補核種と新規PET薬剤の開発を進めると共に、炎症等のプローブ開発・研究を行う。

また、新規がん等のプローブ候補を探索し、金属も含めた核種で標識した診断・治療用放射性プローブを種々の動物モデルにより評価し、臨床への薬剤候補の絞り込みを進めている。一方、開発部は年間約1500回の診断・治療用放射性薬剤等を製造し臨床研究等に提供し、基盤組織としての役割を果たしている。さらに、15年間以上に亘り、全国120以上のPET 施設より放射性薬剤の委託分析を受け、臨床診断研究用の ^{18}F FDG等の品質保証を行い、日本の核医学研究に貢献し続けている。

主な成果

(1) 効率的な照射法の開発と医学的に有用な金属・ハロゲン核種の製造

現在我々が注力している標的アイソトープ治療研究において、製造・利用しているアルファ線放出 RI はアスタチン-211 (At-211) である。我々は、取扱いが難しいターゲット物質であるビスマスに対し、独自に開発した照射装置により、効率の良い照射と At-211 の大量かつ安定製造を可能にした。At-211 を使用して、有望な放射性薬剤を多数開発し、それらの有用性を検証している。

このほか、アスタチンと同様のアルファ線放出 RI であるアクチニウム-225 (Ac-225) や、オーージェ電子放出 RI である白金-191 (Pt-191) の製造法について検討を行っているところである。また、診断と治療の両研究に応用可能な銅-64 (Cu-64) の大量生産にも成功にしており、所内外のいくつかの共同研究に対して、高品位な Cu-64 を定常的に供給している。いずれも我が国の核医学診断・治療を支える、高い需要と期待がなされている RI であり、我々はこれらの RI を利用した多くの応用研究を発展・推進するための基盤技術構築を継続していく。

(2) 放射性核種による標識技術の開発研究有用な標識薬剤の開発研究

我々はこの2年間で ^{11}C ヨウ化メチルと ^{18}F 臭化フルオロエチルなどの標識合成中間体を使用し、数多くの PET プローブ候補を探索してきた。また、 ^{11}C ホスゲン安定製造し、非対称 ^{11}C ウレアやカルバメート構造を有するプローブの合成に取り組んだ。さらに、 ^{11}C 二硫化炭素の製造法を最適化しプローブ開発に使用してきた。

一方、我々は種々の標識技術を生かしながら、生体分子や機能を捕捉するための様々な標識薬剤や手法の開発、探索及びその実用化を行っている。主に代謝型グルタミン酸受容体、トランスロケータタンパク質の生体タンパク質や、薬物排出システムに関わる各種トランスポーターの機能を定量的に測定できる PET プローブを開発し、小動物などを用いて有用性の検証を実施してきた。さらに、診断だけでなく、標的アイソトープ治療を目指した新規 ^{211}At や ^{64}Cu 標識薬剤の開発研究も開始した。

(3) 放射性薬剤製造法・分析法の開発研究と薬剤の臨床提供

我々はこの2年間で20種類以上のPET薬剤を、約600名の被験者に提供してきた。また、薬剤の定常提供を行いながら、新たなPET薬剤を5種臨床利用できるようにPET薬剤審査委員会の承認を得て、安定的に臨床提供を行うことを可能にした。

2017年度において特筆すべき点は、国立がんセンター中央病院で癌の治験薬として臨床評価する ^{64}Cu -ATSMの治験薬GMP化を進めたことである。2018年度から ^{64}Cu -ATSMを安定的に提供できるように、製造及び品質検査のバリデーションを実施し、無菌的に安全に薬剤を所外に提供できる体制を構築した。

さらに、日本におけるPET薬剤、特に ^{18}F FDG注射液の品質を保証するために、 ^{18}F FDG注射液の比放射能及び不純物(CIDG)の測定及び残留溶媒の測定の受託分析を継続的に行っており、2016、2017年度ともに300検体以上の分析を行い、自己収入を安定的に獲得している。一方、施設の老朽化が顕著となり、施設運営費も不足している厳しい環境の中、我々はサイクロトロンや合成装置などのトラブルによる放射性薬剤の臨床提供中止を出来るだけ低減させるために、部員一丸となり努力し技術レベルを高め、薬剤の安定製造と定常提供を行い続けている。

参考論文

- [1] Obata H, Khandaker MU, Furuta E, Nagatsu K, Zhang MR. Excitation functions of proton- and deuteron-induced nuclear reactions on natural iridium for the production of ^{191}Pt . *Appl Radiat Isot.* **2018**, in press.
- [2] Cheng R, Mori W, Ma L, Alhouayek M, Hatori A, Zhang Y, Ogasawara D, Yuan G, Chen Z, Zhang X, Shi H, Yamasaki T, Xie L, Kumata K, Fujinaga M, Nagai Y, Minamimoto T, Svensson M, Wang L, Du Y, Ondrechen MJ, Vasdev N, Cravatt BF, Fowler C, Zhang MR, Liang SH. In Vitro and in Vivo Evaluation of ^{11}C -Labeled Azetidincarboxylates for Imaging Monoacylglycerol Lipase by PET Imaging Studies. *J Med Chem.* **2018**, 61, 2278–2291.
- [3] Ohya T, Zhang MR, Nagatsu K, Fukada M, Hanyu M, Suzuki H, Minegishi K. Small-scale production of ^{67}Cu for a preclinical study via the $^{64}\text{Ni}(\alpha, p)^{67}\text{Cu}$ channel. *Nucl Med Biol* **2018**, 59, 56–60.
- [4] Sasaki T, Aoki K, Yamashita R, Hori K, Kato T, Saito M, Niisawa K, Nagatsu K, Nozaki T. Development of an externally controllable sealed isotope generator. *Appl Radia Isot.* **2018**, 133, 51–56.
- [5] Chung SJ, Yoon HJ, Cheon GJ, Youn H, Kim MJ, Xie L, Lee YS, Jeong JM, Chung JK, Kang KW, Zhang MR. ^{18}F FEDAC as a targeting agent for activated macrophages in DBA/1 mice with collagen-induced arthritis: Comparison with ^{18}F FDG. *J Nucl Med.* **2018**, 59, DOI:10.2967/jnumed.117.200667.
- [6] Khandaker MU, Nagatsu K, Minegishi K, Wakui T, Zhang MR, Otuka N. Study of deuteron-induced nuclear reactions on natural tungsten for the production of theranostic ^{186}Re via AVF cyclotron up to 38 MeV. *Nucl Inst Met Phys Res B*, **2017**, 403, 51–68.
- [7] Kumata K, Yui J, Zhang Y, Kurihara Y, Ogawa M, Mori W, Fujinaga M, Zhang MR. ^{11}C BCTC: Radiosynthesis and In Vivo Binding to Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamily Member 1 (TRPV1) Receptor in the Mouse Trigeminal Nerve. *Bioorg Med Chem Lett.* **2017**, 27, 4521–4524.
- [8] Mori W, Takei M, Furutsuka K, Fujinaga M, Kumata K, Muto M, Ohkubo T, Hashimoto H, Tamagnan G, Higuchi M, Kawamura K, Zhang MR. Comparison between ^{18}F fluorination and ^{18}F fluoroethylation reactions for the synthesis of the PDE10A PET radiotracer ^{18}F MNI-659. *Nucl Med Biol.* **2017**, 55, 12–18.
- [9] Yamasaki T, Fujinaga M, Shimoda Y, Mori W, Zhang Y, Wakizaka H, Ogawa M, Zhang MR. Radiosynthesis and evaluation of new PET ligands for peripheral cannabinoid receptor type 1 imaging. *Bioorg Med Chem Lett.* **2017**, 27, 4114–4117.
- [10] Fujinaga M, Luo R, Kumata K, Zhang Y, Hatori A, Yamasaki T, Xie L, Mori W, Kurihara Y, Ogawa M, Nengaki N, Wang F, Zhang MR. Development of a ^{18}F -Labelled Radiotracer with Improved Brain Kinetics for Positron Emission Tomography Imaging of Translocator Protein (18 kDa) in Ischemic Brain and Glioma. *J Med Chem.* **2017**, 60, 4047–4061.
- [11] Kawamura K, Fujinaga M, Shimoda Y, Yamasaki T, Zhang Y, Hatori A, Xie L, Wakizaka H, Kumata K, Ohkubo T, Kurihara Y, Ogawa M, Nengaki N, Zhang MR. Developing new PET tracers to image the growth hormone secretagogue receptor 1a (GHS-R1a). *Nucl Med Biol.* **2017**, 52, 49–56.

- [12] Yamasaki T, Fujinaga M, Mori W, Zhang Y, Wakizaka H, Nengaki N, Xie L, Hatori A, Zhang MR. In Vivo Monitoring for Regional Changes of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 1 (mGluR1) in Pilocarpine-Induced Epileptic Rat Brain by Small-Animal PET. *Sci Rep.* **2017**, *7*, 14945-1-9.
- [13] Zhang X, Kumata K, Yamasaki T, Cheng R, Hatori A, Ma L, Zhang Y, Xie L, Wang L, Kang HJ, Sheffler DJ, Cosford NDP, Zhang MR, Liang SH. Synthesis and preliminary studies of a novel negative allosteric modulator [¹¹C]QCA for imaging of metabotropic glutamate receptor 2. *ACS Chem Neurosci.* **2017**, *8*, 1937-1948.
- [14] Okamura T, Okada M, Kikuchi T, Wakizaka H, Zhang MR. Kinetics and metabolism of apocynin in the mouse brain assessed with positron-emission tomography. *Phytomedicine* **2018**, *38*, 84-89.
- [15] Wang L, Cheng R, Fujinaga M, Yang J, Zhang Y, Hatori A, Kumata K, Yang J, Vasdev N, Du Y, Ran C, Zhang MR, Liang SH. A Facile Radiolabeling of [¹⁸F]FDPA via Spirocyclic Iodonium Ylides: Preliminary PET Imaging Studies in Preclinical Models of Neuroinflammation. *J Med Chem.* **2017**, *60*, 5222-5227.
- [16] Kumata K, Yamasaki T, Hatori A, Zhang Y, Mori W, Fujinaga M, Xie L, Ohkubo T, Nengaki N, Zhang MR. Synthesis and In Vitro Evaluation of Three Novel Radiotracers for Imaging of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 2 in Rat Brain. *Bioorg Med Chem Lett.* **2017**, *27*, 3139-3143.
- [17] Sakata M, Toyohara J, Ishibashi K, Wagatsuma K, Ishii K, Zhang MR, Ishiwata K. Age and gender effects of ¹¹C-ITMM binding to metabotropic glutamate receptor type 1 in healthy human participants. *Neurobiol Aging*, 2017, *55*, 72-77.
- [18] Alrumayana F, Okarvia SM, Nagatsu K, Yanbawia S, Aljammaza I. Development of a nickel plated aluminum krypton-81m target system. *Appl Radia Isot.* **2017**, *121*, 6-11.
- [19] Cui C, Hanyu M, Hatori A, Zhang Y, Xie L, Ohya T, Fukada M, Suzuki H, Nagatsu H, Jiang C, Luo R, Shao G, Zhang MR, Wang F. Synthesis and Evaluation of [⁶⁴Cu]PSMA-617 Targeted for Prostate-Specific Membrane Antigen in Prostate Cancer. *Amer J Nucl Med Mol Imag.* **2017**, *7*, 40-52.
- [20] Szelecsényi F, Kovács Z, Nagatsu K, Zhang MR, Suzuki K. Production cross sections of radioisotopes from ³He-particle induced nuclear reactions on natural titanium. *Appl Radia Isot.* **2017**, *119*, 94-100.
- [21] Ma Y, Kumata K, Yui J, Zhang Y, Yamasaki T, Hatori A, Fujinaga M, Nengaki N, Xie L, Wang H, Zhang MR. Synthesis and evaluation of 1-(cyclopropylmethyl)-4-(4-[¹¹C]methoxyphenyl)piperidin-1-yl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile ([¹¹C]CMDC) for PET imaging of metabotropic glutamate receptor 2 in the rat brain. *Bioorg Med Chem.* **2017**, *25*, 1014-1021.
- [22] Kawamura K, Shimoda Y, Yui J, Zhang Y, Yamasaki T, Wakizaka H, Hatori A, Xie L, Kumata K, Fujinaga M, Ogawa M, Kurihara Y, Nengaki N, Zhang MR. A useful PET probe [¹¹C]BU99008 with ultra-high specific radioactivity for small animal PET imaging of I2-imidazoline receptors in the hypothalamus. *Nucl Med Biol.* **2017**, *45*, 1-7.
- [23] Ohya T, Nagatsu K, Suzuki H, Fukada M, Minegishi K, Hanyu M, Fukumura T, Zhang MR. Efficient preparation of high-quality ⁶⁴Cu for routine use. *Nucl Med Biol.* **2016**, *43*, 685-691.
- [24] Hanyu M, Kawamura K, Takei M, Furutsuka K, Shiomi S, Fujishiro T, Ogawa M, Nengaki N, Hashimoto H, Fukumura T, Zhang MR. Radiosynthesis and quality control of [¹¹C]TASP457 as a clinically useful PET ligand for imaging of histamine H3 receptors in human brain. *Nucl Med Biol.* **2016**, *43*, 679-684.
- [25] Ishibashi K, Miura Y, Ishikawa K, Zhang MR, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Relationship between type 1 metabotropic glutamate receptors and cerebellar ataxia. *J Neurol.* **2016**, *263*, 2179-2187.
- [26] Minegishi K, Nagatsu K, Fukada M, Suzuki H, Ohya T, Zhang MR. Production of scandium-43 and -47 from a powdery calcium oxide target via the ^{nat/44}Ca(α ,x)-channel. *Appl Radia Isot.* **2016**, *116*, 8-12.
- [27] Shimoda Y, Yamasaki T, Fujinaga M, Ogawa M, Kurihara Y, Nengaki N, Kumata K, Yui J, Hatori A, Xie L, Zhang Y, Kawamura K, Zhang MR. Synthesis and Evaluation of Novel Radioligands Based on 3-[5-(Pyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzotrile for Positron Emission Tomography Imaging of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 5. *J Med Chem.* **2016**, *59*, 3980-3990.
- [28] Wang L, Mori W, Cheng R, Yui J, Hatori A, Ma L, Zhang Y, Rotstein BH, Fujinaga M, Shimoda Y, Yamasaki T, Xie L, Nagai Y, Minamimoto T, Higuchi M, Vasdev N, Zhang MR, Liang SH. Synthesis and Preclinical Evaluation of Sulfonamido-based [¹¹C-Carbonyl]-Carbamates and Ureas for Imaging Monoacylglycerol Lipase. *Theranostics* **2016**, *6*, 1145-1159.
- [29] Kawamura K, Kumata K, Takei M, Furutsuka K, Hashimoto H, Ito T, Shiomi S, Fujishiro T, Watanabe R, Igarashi N, Muto M, Yamasaki T, Yui J, Xie L, Hatori A, Zhang Y, Nemoto K, Fujibayashi Y, Zhang MR. Efficient radiosynthesis and non-clinical safety tests of the TSPO radioprobe [¹⁸F]FEDAC: Prerequisites for clinical application. *Nucl Med Biol.* **2016**, *43*, 445-453.

- [30] Kikuchi T, Okamura T, Okada M, Ogawa M, Suzuki C, Wakizaka H, Yui J, Fukumura T, Gee AD, Zhang MR. Benzyl [¹¹C]Hippurate as an Agent for Measuring the Activities of Organic Anion Transporter 3 in the Brain and Multidrug Resistance-Associated Protein 4 in the Heart of Mice. *J Med Chem.* **2016**, *59*, 5847–5856.

部課室員

部長：張 明栄

部員：福村利光、藤林康久、大池由紀子、斧淵由野、高橋ゆり子、中村典子

3-1. 放射性核種製造チーム

業務目標・内容

我々のチームは、放医研が有する 3 台の加速器を利用して、核医学や自然科学研究で使われる放射性核種 (RI) を効率よく、また高純度で製造するための研究開発を行っている。RI は核反応によって作られ、加速器から得られる高速の粒子 (光の速さの 3 割程度) をターゲット物質と呼ばれる原料に衝突させ、原子核を構成する陽子・中性子の数を変化させることで行う。目的とする核反応を効率よく起こすために、高速粒子の種類やエネルギー、ターゲット物質 (元素) や化学形を選びながら高品位な RI が得られるように、我々は照射装置の設計も含めた検討を行っている。また作業時の被ばくを抑えるために、自らが使いやすい機能を備えた遠隔操作装置の設計・開発も行っている (図 1)。

照射によって製造した RI はその後、化学的な分離・精製を経て実利用、即ち、イメージングや標的アイソトープ治療研究などを目的とした新薬開発に供される。我々が製造する大多数の RI は半減期が短く、放射能の減衰を最小限にとどめるためには、RI の分離・精製に速さと確実性が求められる。従って、照射装置の開発同様、目的の RI 精製に特化した効率の良い分離技術の確立、並びに作業時の被ばくを低減するための機器開発を行うことも我々の主要な活動の一つとなっている。

この結果、イメージング用途で利用するポジトロン・ガンマ線放出核種、及び治療研究用途で今後益々需要が伸びると期待されているアルファ線・ベータ線・オージェ電子放出核種について、我々は現在までに 33 種類の RI 製造に成功している。我々のチームは、需要や魅力が高いものの入手が難しい希少な RI などの製造基盤技術を確立することで最新の放射線研究を支え、所内外の研究者に対してこれらの RI を定常的に供給・頒布することにより、核医学のみならず、放射線を利用する全ての研究発展に貢献することを目標にしている。

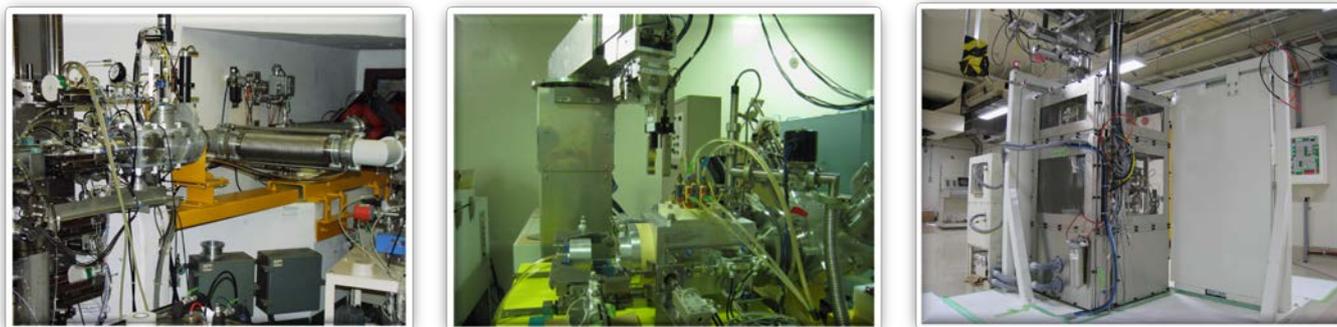


図 1. 我々が開発してきた照射装置の数々： 実践的利用から研究開発目的まで。いずれも現役活躍中。

主な成果

レントゲン写真に代表される体内の透過画像は、放射線の有効利用法として広く社会的に認知されている。さらにこの数十年は分子イメージング研究の成果によって、身体の仕組みや薬物の働きを観察出来る放射性診断薬が創られてきた。その結果、PET や SPECT 撮影法によって得られる機能画像情報は、臨床現場や創薬研究において重要な働きをしている。

例えば、がん細胞に集まりやすい放射性診断薬と PET 診断の組合せは、がんの発見や病状の確認・診断を目的に、日常的な検査法として我々の健康維持に役立っている。こうしたなか、放射線が持つもう一つの魅力である“治療効果”について、我々は薬物側から検討することにした。

放射線治療は既に、身体に優しいがん治療法の一つとして応用されており、放医研 HIMAC に代表される外側から放射線を与える方法によって、がん細胞の縮小・消滅に優れた効果を発揮している。この“外照射療法”は、身体のある特定の部位にがんが存在し、放射線を打ち込むべき場所を特定出来る“固形がん”に対して有効な治療法ですが、白血病（血液のがん）や転移などによって広く不明瞭に広がってしまった“非固形がん”へ照準を定めることが難しいという制限がある。

そこで、イメージングを目的に開発されてきた放射性診断薬などに利用されている RI を、細胞への障害性がより高いと考えられる治療用 RI（アルファ線やベータ線、オージェ電子放出核種）に変更し、体内に投与した薬物から放出される放射線によって治療効果を期待する研究に注目が集まっている。例えるならば、“身体の内側に存在する微小な放射線治療装置”あるいは“放射線を出す抗がん剤”の研究開発といった表現になる。この治療法は“内照射療法”や“標的アイソトープ治療”とよばれ、これからの核医学研究における大きな一つの柱として進展が期待される分野になっている。

この数年来、我々は候補として挙げられているいくつかの治療用 RI のうち、製造が難しいもののがん治療に対する高い効果が期待出来るアルファ線放出 RI の製造と、それを用いた治療薬の開発に注力してきた。この RI が崩壊すると、名前の通りアルファ線（＝高いエネルギーを持ったヘリウムの原子核）を放出し、その軌跡上にある物体へ放射線のエネルギーを与えます。この軌跡（アルファ線の飛程）は 0.1 mm 程度と非常に短いため、目標とするがん細胞へ効率よく放射線エネルギーを与えつつ、正常細胞への放射線照射を最小限に抑えられるという、理想的な治療方法を提供出来るものとして大きな期待が持たれているところである。

現在我々が注力している標的アイソトープ治療研究において、製造・利用しているアルファ線放出 RI はアスタチン-211 (At-211) という半減期 7.2 時間のハロゲン元素です。アスタチンの原料となるビスマス (Bi) は、

取扱いが難しいターゲット物質の一つとされていますが、上述した照射装置（図 1 右）により、効率の良い照射と At-211 の製造が可能となっている。

今回我々が開発目標とした候補化合物の一つは、MABG (メタアスタトベンジルグアニジン) というもので、神経細胞芽腫などの治療に有効とされている。ここで、At-211 のような放射性ハロゲンは揮発性が高く、安全な取扱いが難しいことも広く認識されている課題である。従って我々は、図 2 に示すアスタチン遠隔標識装置を開発し、高い治療効果を持った放射線治療薬を安全かつ簡便に得られることを可能にした。本装置は、At-211-MABG を利用した共同研究課題において、所外施設へ技術導出され、現在性能評価を行っているところである。

このほか、アスタチンと同様のアルファ線放出 RI であるアクチニウム-225 (Ac-225) や、オーグ電子放出 RI である白金-191 (Pt-191) の製造法について検討を行っているところである。また、診断と治療の両研究に応用可能な銅-64 (Cu-64) の大量生産にも成功にしており、所内外のいくつかの共同研究に対して、高品位な Cu-64 を定常的に供給している。

いずれも我が国の核医学診断・治療を支える、高い需要と期待がなされている RI であり、我々はこれらの RI を利用した多くの応用研究を発展・推進するための基盤技術構築を継続していく。

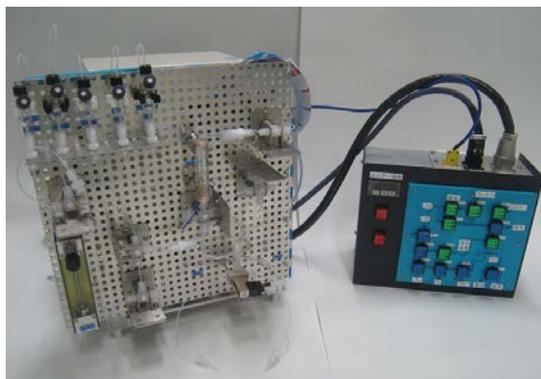


図 2. At-211-MABG 標識化合物合成装置

部課室員

チームリーダー：張明栄

チームメンバー：永津弘太郎、鈴木寿、深田正美、大矢智幸、峯岸克行、尾幡穂乃香、堺俊之

3-2. 標識技術・プローブ開発チーム

業務目標・内容

当チームでは、診断や治療に用られる放射性核種であらゆる化合物を標識することを目指して、以下の課題に取り組んでいる。

- ・ 放射性核種による標識に有用な放射性反応中間体の開発
- ・ 新しい標識反応の設計と自動合成装置による実現
- ・ 高い比放射能（放射性核種と非放射性核種の割合）と放射化学収率を達成するための標識技術の開発

さらに、世界最高水準の比放射能の放射性核種製造技術を用い、高品位な標識薬剤の製造と応用研究を進める。また、これらの標識技術を応用して、放医研内外の様々な標識化合物製造の要望に答えている。

この2年間で ^{11}C ヨウ化メチルと ^{18}F 臭化フルオロエチルなどの汎用性の高い標識中間体を使用し、数多くの PET プローブを開発した。また、 ^{11}C ホスゲンを安定製造し、非対称 ^{11}C ウレアやカルバメート構造を有するプローブ開発に応用した。さらに、 ^{11}C 二硫化炭素や ^{11}C シアンなどの有用な標識中間体の製造法を最適化し、これらの標識中間体による効率的な標識技術を確立した。

これらの標識技術を生かして、生体内の分子や機能を画像化するための様々な標識薬剤の開発及びその実用

化にも取り組んでいる。代謝型グルタミン酸受容体やトランスロケータタンパク質といった生体タンパク質や、薬物排出システムに関わる各種トランスポーターの機能を定量的に測定できる PET プローブなどを多数開発し、小動物などを用いた研究を進めている。さらに、標的アイソトープ治療を目指した、副作用が少なく、抗がん作用を有する標識薬剤の開発研究も行っている。

主な成果

(1) 標識合成中間体 ^{11}C CS₂の製造と応用

^{11}C 標識二硫化炭素 (^{11}C CS₂) は ^{11}C 標識チオカルボニル化合物の合成において有用な中間体であるが、その合成と応用についての報告例は少なく、国内では全く報告がない。そこでまず PET プローブ開発に有用な ^{11}C CS₂ の製造法を確立した。 ^{11}C CS₂ は ^{11}C 標識ヨウ化メチル ^{11}C CH₃I を五硫化二磷 (P₂S₅) もしくは硫黄 (S₈) と高温下で反応させることで製造できることが報告されている。しかし S₈ ではほとんど目的の ^{11}C CS₂ は得られず多量の硫黄が溶出しました。一方 P₂S₅ では 95% 以上の変換効率で ^{11}C CS₂ を与えることが判った。

次に得られた ^{11}C CS₂ を利用し、 ^{11}C 標識チオカルボニル化合物 (^{11}C ジスルフィラム : ^{11}C DSF) の合成を行った。DSF は抗酒薬として 50 年以上前から使用されているが近年その抗がん作用について注目が高まっている化合物でありながら、体内動態が不明であった。そこで、 ^{11}C DSF を標識合成し、小動物 PET により体内動態を検討した。 ^{11}C DSF の合成では、 ^{11}C CS₂ をジエチルアミンと反応させ ^{11}C ジエチルジチオカルバミン酸に変換し、これをヨウ素 (I₂) で酸化的二量化し ^{11}C DSF を合成しようと試みたが全く反応が進行しなかった。そこで二量化の効率を高めるため系内に予め CS₂ を添加し反応を行ったところ、効率よく目的物 ^{11}C DSF を世界で初めて合成することに成功した (図 3)。合成した ^{11}C DSF をマウスに投与しところ、大半の放射能が速やかに膀胱に排泄されるという動態を画像化することにも成功した。今後この ^{11}C DSF を用いた更なる研究が期待される。



図 3. ^{11}C CH₃I から ^{11}C CS₂ への変換と ^{11}C ジエチルジチオカルバミン酸を経由する ^{11}C DSF の合成

(2) 有機アニオントランスポータ PET プローブの開発

近年、脳血管の内皮組織 (血液脳関門) や心臓に存在する有機アニオン排出トランスポータである多剤耐性関連タンパク質 4 (MRP4) や有機アニオントランスポータ 3 (OAT3) の働きが注目されている。例えば、服用による小児の異常行動で社会問題にもなったタミフルの活性化体は、血液脳関門に存在する MRP4 や OAT3 により脳血管で排出され、その脳内移行を制限していることが示唆されている。また、心臓では MRP4 が cAMP を心筋から排出することで心筋内の cAMP 濃度を調節し恒常性の維持に関わっていることが示唆されている。

このようなことから、これらのトランスポータ活性のインビボでの測定は、脳や心臓の疾患診断だけでなく、治療薬剤の開発や薬物治療方針の策定に寄与すると期待できる。そこで、これまでの当チームの異物排出トラ

ンスポータに関する研究に基づき、脳内や心筋内で MRP4 および OAT3 のポジトロン核種標識された基質を生成させることで、これらのトランスポータ活性を定量測定し得る PET プローブを開発した。

種々の検討から最有力の候補化合物として見出した^[11C]馬尿酸ベンジルエステルについて MRP4 ノックアウトマウスおよび OAT3 ノックアウトマウスを用いて検討を行ったところ、この ¹¹C 標識化合物は、マウスにおいて脳の OAT3 および心臓の MRP4 の活性を定量測定し得る PET プローブであることが示された (図 4)。

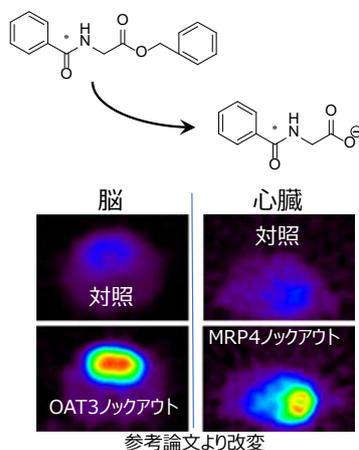


図 4. PET プローブの構造と^[11C]馬尿酸のマウス脳/心臓内蓄積

(3) ^[18F]フルオロベンゼン環を有する新規炎症 PET プローブ^[18F]FDPA の開発

近年、^[18F]フッ素マイナスイオンを用い、ベンゼン環に ¹⁸F を導入する新規標識方法が報告されてきた。しかし、殆どの方法は簡単なモデル化合物に限っており、様々な置換基を有する PET プローブの合成に対応できていない。また、自動合成装置による製造がなく、手合成に頼っている。

そこで、我々は、ヨードイリドを標識前駆体として ¹⁸F との反応により^[18F]フルオロベンゼン環を有する新規の炎症プローブである^[18F]FDPA を合成し、評価を行った(図 5 上)。まず標識前駆体 **1** を再現性よく合成した。次いで、この前駆体を ¹⁸F と反応させ、種々の反応条件を検討した結果、60% 以上の収率で反応が進行することがわかった。そして、自動合成装置により^[18F]FDPA を効率良く合成する方法を確立した。

この新しい PET プローブを 2 種類の脳内炎症モデルを用いて評価した。アルツハイマー病モデルでは、正常マウスに比べ病変マウスの脳において、高い放射能集積が見られた。また、虚血ラットモデルでも、脳の正常側に比べ、病変部位に高い放射能集積が確認されたことから(図 5 下)、^[18F]FDPA により脳内炎症を画像化できることが明らかとなった。現在、この標識技術を応用した数種の標識化合物の合成及び評価を行っており、その中にヒトの脳疾患の診断に有用な PET プローブを見出しつつある。

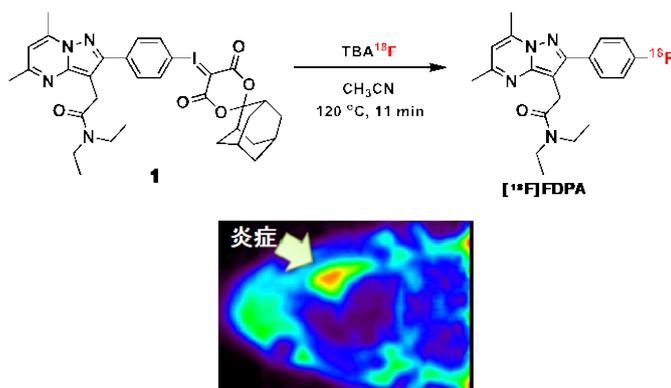


図 5. [^{18}F]FDPA の標識合成（上）とラット虚血モデルにおける炎症イメージング（下）

部課室員

チームリーダー：張 明栄

チームメンバー：菊地達矢、石井英樹、羽鳥晶子、藤永雅之、破入正行、岡田真希、岡村敏充、謝琳、山崎友照、熊田勝志、張一鼎、東梨佳子、小川政直、栗原雄祐、念垣信樹、森若菜、蔣翠萍

3-3. PET 薬剤製造チーム

業務目標・内容

当チームでは、安定して安全な多種の臨床利用可能な PET 薬剤を提供し、さらに、高品質の保証された放射性薬剤を臨床利用できるようにするために、日本核医学会 PET 薬剤製造基準（学会 GMP）に準拠した PET 薬剤や治験薬 GMP に対応した放射性薬剤の提供を行っている。その他、PET 薬剤を使用した臨床及び研究利用を促進させるために、安全で効率的な PET 薬剤の製造法の開発及び確立を行い、また、広く利用できる迅速で汎用性の高い品質検査法の開発及び確立を行っている。また、今まで培ってきた世界有数の PET 薬剤製造技術及び分析技術について標準化を行い、所外への技術移転を促進し、新しい診断法や治療法の開発を支援していく。

主な成果

（1）PET 薬剤の安定的供給

2016 年度において臨床利用している PET 薬剤は 12 種類あり、約 300 人の被験者に PET 薬剤を提供してきた（表 1）。2017 年度においては臨床利用している PET 薬剤は 9 種類であり、約 200 人の被験者に PET 薬剤を提供してきた（表 1）。2017 年度は、提供数がやや減少しているが、 ^{11}C 標識薬剤に比べて ^{18}F 標識薬剤の提供回数が多くなってきており、 ^{18}F 標識薬剤の需要が増えてきていることから、多種の ^{18}F 標識薬剤の合成が安定的に行えるように、老朽化した製造システムの更新を行った。さらに、半減期が ^{11}C 標識薬剤に比べて長い（約 110 分）の ^{18}F 標識薬剤の合成回数の増加に伴い繰り返し合成による作業者の被ばくをできるだけ低減するため、既存の 3 台の合成装置で安全に ^{18}F 標識薬剤を合成できるように製造体制の見直しを行い、安定的に多くの ^{18}F 標識薬剤を提供できる製造環境を整えた。また、サイクロトロンや合成装置のトラブルによる PET 薬剤の臨床提供中止を出来るだけ低減させるために、トラブル対応を迅速に行えるようにハードとソフトウェアを合わせて更新し、今後も確実に安全に安定的に PET 薬剤を臨床提供し続けることを目指した改善を行う。

表 1. PET 薬剤ごとの被検者提供数

薬剤名	2016年度	2017年度 (2月まで)
[¹⁸ F]FDG	93	60
[¹¹ C]BTA(PiB)	74	55
[¹⁸ F]PMPBB3	0	35
[¹¹ C]PBB3	78	33
[¹⁸ F]NMI-659	0	11
[¹⁸ F]FMeNER-d ₂	2	10
[¹¹ C]SCH	0	10
[¹¹ C]ABP688	19	8
[¹¹ C]FLB457	0	1
[¹¹ C]WAY100635	10	0
[¹⁸ F]MPPF	10	0
[¹⁸ F]AMPBB3	5	0
[¹¹ C]RAC	5	0
[¹¹ C]NMPA	4	0
[¹¹ C]DASB	2	0
[¹¹ C]HMS011	2	0

(2) 新規 PET 薬剤の臨床利用への促進

2016 年度は、放医研で開発されたタウイメージング用 PET 薬剤 [¹⁸F]PMPBB3 を臨床利用できるように製造及び品質検査法を確立し、PET 薬剤審査委員会の承認を得て、安定的に臨床提供を行うことを可能とし、2017 年度から安定的に提供し続けている。次に、がんイメージング剤として有用性を示した新規アミノ酸誘導体 PET 薬剤 [¹¹C]AIB も臨床利用できるように製造及び品質検査法を確立し、PET 薬剤審査委員会の承認を得て、安定的に臨床提供を行うことを可能とした。

2017 年度においては、海外で臨床利用されている有用な Phosphodiesterase 10A 選択的 PET 薬剤である [¹⁸F]MNI-659 を臨床利用できるように製造及び品質検査法を確立し、PET 薬剤審査委員会の承認を得て、安定的に臨床提供を行うことを可能とし、直ちに臨床提供を始めた。さらに、新規に開発されたモノアシルグリセロールリパーゼ選択的 PET 薬剤である [¹⁸F]T-401 及びがんイメージング剤として有用性を示した新規アミノ酸誘導体 PET 薬剤 [¹¹C]MeLeu の 2 薬剤を臨床利用できるように PET 薬剤審査委員会の承認を得て、安定的に臨床提供を行うことを可能とした。このように、2 薬剤以上の PET 薬剤を迅速に臨床研究で利用できるように体制を確立し、さらに、治験に使用する PET 薬剤を利用できるような体制を構築している。

(3) 治療用放射性薬剤の治験薬 GMP 化

2017 年度は、国立がんセンター中央病院で癌の治験薬として臨床評価する ⁶⁴Cu-ATSM の治験薬 GMP 化を進めた。2018 年度から安定的に提供できるように、製造及び品質検査のバリデーションを実施し、無菌的に安全に ⁶⁴Cu-ATSM を所外に提供できる体制を構築している。

(4) 信頼性が保証された受託分析による他機関の PET 薬剤の品質保証

日本における PET 薬剤、特に ^{18}F FDG 注射液の品質を保証するために、 ^{18}F FDG 注射液の比放射能及び不純物 (CIDG) の測定及び残留溶媒の測定の受託分析を継続的に行い、2016、2017 年度ともに 300 検体以上の分析を行った (表 2)。2017 年度は、安定して信頼性の高い分析結果を提供するために電気化学検出器分析システムの更新を行い、バリデーションを実施し、現状の分析より精度の高い分析を構築することを可能とした。2018 年度から分析システムを移行できるように書類の作成を行い、安定的に信頼性の高いデータを提供し続けてく。

表 2. 受託分析検体数

	2016年度	2017年度 (2月まで)
FDG,CIDG測定	232	204
残留溶媒測定	153	141

部課室員

チームリーダー：河村和紀

チームメンバー：橋本裕輝、武井誠、狩谷香、根本和義、嵐大輔、大久保崇之、富樫隆啓、藤代智也、古塚賢士、武藤正敏

4. 計測・線量評価部

業務目標・内容

計測・線量評価部は5つのチームからなり、放医研内の各部とも連携して、医療分野を含む様々な分野において必要とされる放射線計測技術の開発と、放射線防護や被ばく事故に求められる人の線量評価及びその手法開発を進めている。



図1. 計測・線量評価部の5チームとその主なミッション

主な成果

2016～2017年度の計測・線量評価部の主要な成果・トピックとして次の2つを取り上げたい。一つ目は2017年6月6日に日本原子力研究開発機構で発生した作業員のプルトニウム内部被ばく事故における対応である。同事故は、我が国においてキレート療法が実施された国内初のプルトニウム吸入汚染事例となった。当部は、被ばくした作業員5名の受入れ時から放医研の各部と緊密に連携し、線量評価を中心に対応を行い、暫定的な被ばく線量評価を公表した。その結果、当初12 Svと評価された最大被ばく作業員の放医研による線量評価結果は100～200 mSvであった。当該作業員の内部被ばく線量評価では、バイオアッセイ及び肺モニタから得られた計測値をICRPの線量評価モデルによる予測値と比較し、摂取状況に関する合理的な解釈を行った上で、線量評価値に大きく影響するプルトニウム粒子の粒径や可溶性に関わるパラメータを決定した。なお、線量評価に関しては、プルトニウムの体内動態がキレート剤による修飾を受けるため（その結果として尿中への排泄が促進される）、これを考慮した線量評価手法を現在検討している。

今回の事故対応ではまた、当然のことではあるが、万一の被ばく事故に対する不断の準備が重要であることが改めて認識された。特に、プルトニウムを初めとするアクチノイド核種のバイオアッセイに関しては、前中期計画期に地道に一から築き上げてきた職員の努力によるところが大きい。また、体外計測の主要な装置となった肺モニタについては、前中期計画期に現在の鉄遮へい室内に移設することにより、被検者のスペースが確保され、長時間測定における被検者の身体的負担を軽減することができた。

他方、今回の事故対応の経験を通じて様々な課題も見出された。より多数の被ばく患者が発生した場合の対応や老朽化した設備の更新等の難しい課題もあるが、我が国における関連機関等とともに、さらに実行性のある被ばく医療体制の構築に資する線量評価プラットフォームの構想を実現したい。

二つ目の話題は、アジア線量評価グループ（ARADOS : Asian Dosimetry Group）の設立である。ARADOSは

2015年に韓国原子力医学院（KIRAMS）の Wi-Ho HA 氏の提案により、日本、韓国及び中国が中心となり、アジア諸国の線量評価関連の研究の推進や人材育成を主な目的として、第1回 ARADOS 年次会合において参加者の合意を経て設立された。2017年11月8-10日には、第3回 ARADOS 年次会合を量研・放医研において開催し、約30名の国内外の研究者が参加した。ARADOSを牽引する立場にある量研・放医研では、我が国で発生した東電福島原発事故や前述のプルトニウム内部被ばく事故等の教訓や我が国での線量評価関連研究の情報等の情報共有により、ARADOSの発展に貢献してゆきたいと考えている。

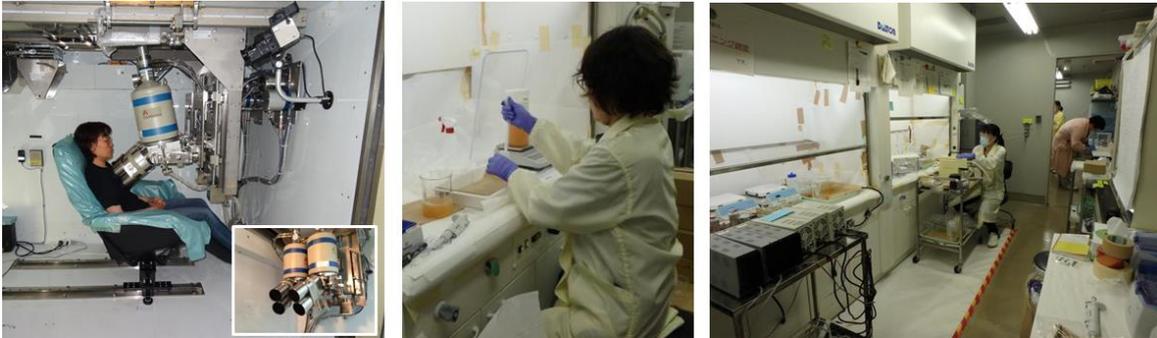


図2. プルトニウム内部被ばく事故に伴う線量評価対応の状況

左写真は肺モニタによる測定（被検者は当部職員）、中央及び右写真はバイオアッセイの実施状況

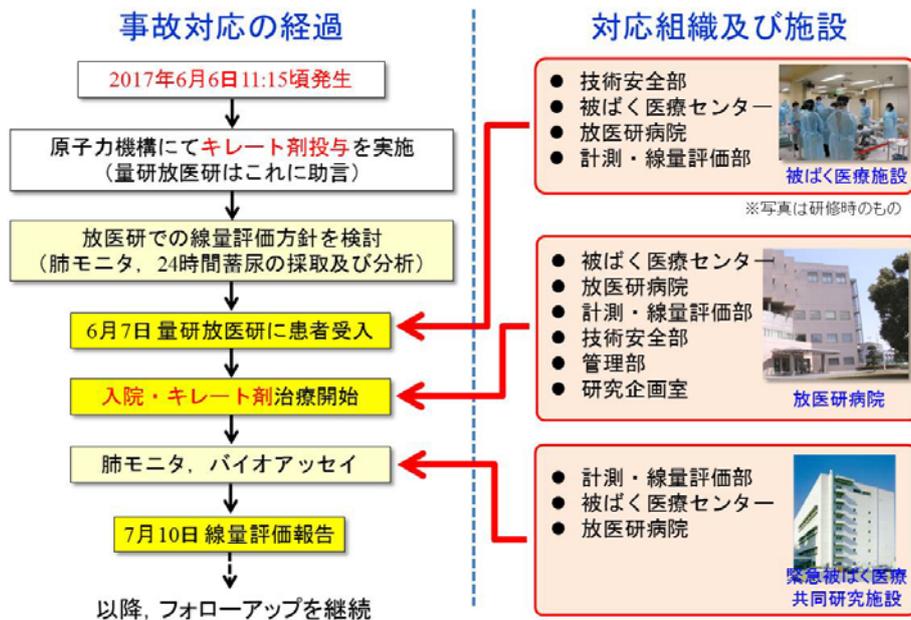


図3. プルトニウム内部被ばく事故における放医研の主な対応組織



図 4. 第 3 回 ARADOS 年次会合の開催（放医研にて）

参考論文

[1] 原子力機構法令報告第 2 報（平成 29 年 7 月 21 日）, <https://www.jaea.go.jp/02/press2017/p17072102/>

部課室員

部長：栗原治

4-1. 放射線計測技術開発チーム

業務目標・内容

放射線治療場や宇宙放射線環境、福島第一原子力発電所事故後を含む地上環境放射線等の多様な放射線場において、高精度に計測・線量評価が可能な計測技術やイメージング技術、被ばく事故対応に必要な線量評価技術を開発している。

主な成果

(1) 標的アイソトープ治療に資する単一細胞レベルでの α 線の局所線量計測技術の開発

治療法に限られる転移がん等に対する効果的な治療法として、 α 線放出核種を付加した薬剤を用いた標的アイソトープ治療が期待されており、量研では、 α 線放出核種の ^{211}At を活用した研究が進められている。しかしながら、 ^{211}At を付加した薬剤を投与した後、実際にどれくらいの薬剤ががん細胞に届き、細胞にどれくらいの線量の α 線が吸収されるのか、明らかになっていない。CR-39 固体飛跡検出器を用いて、がん細胞から放出される α 線の飛跡を、顕微鏡下で可視化することで、細胞一個当たり吸収される α 線のエネルギーを評価する手法を開発した。HER2 と呼ばれるタンパク質が細胞の表面に存在しているがん細胞にだけ結合する抗体であるトラスツズマブ（商品名ハーセプチン）に、 ^{211}At を付加した ^{211}At -トラスツズマブとヒト胃がん細胞 (NCI-N87) を混合した溶液を、CR-39 プレート上へ分散させ、図 5 のように顕微鏡下で可視化した細胞像と細胞から放出される α 線の飛跡像を重ね合わせました。これにより、がん細胞一個から放出される α 線の本数とその LET（線エネルギー付与）を実測することができ、細胞一個当たりの吸収線量を評価可能となった。 ^{211}At -トラスツズマブが、どれくらいの効率でがん細胞に結合しているかを調べた結果、80%の細胞から α 線が放出されていることを明らかにした^[2]。

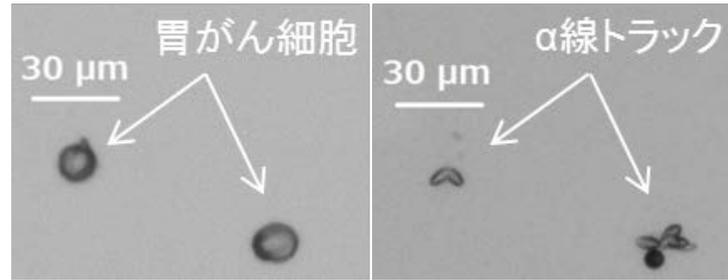


図 5. がん細胞（左図）に結合した ^{211}At -トラスツズマブから放出された α 線トラック（右図）との対応付けの例

（2）福島復興に資する環境放射能サーベイ

ゲルマニウム半導体ガンマ線スペクトロメータをモニタリングカーに搭載した走行サーベイシステム（Radi-Probe）を開発し、東京電力福島第一原子力発電所周辺における放射線環境調査を 2011 年から継続的に実施してきた。測定したガンマ線エネルギースペクトルから ^{137}Cs や ^{134}Cs 等を高精度に計測し、その分布状況ならびに経時変化の調査が可能である。特に、 $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ 比に着目したサーベイの結果、図 6 のように福島県域における $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ 比の頻度分布からは 2 つないし 3 つの成分(0.955, 1.045, 1.095)が検出され、それぞれが 1 号機と 3、2 号機の核燃料に対応すると考えられる。 $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ 比から東京電力福島第一原子力発電所の北北西に延びる 2011 年 3 月 12 日の 1 号機水素爆発だけに由来する汚染沈着地域の全体を特定した^[3]。 $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ 比の計測結果は、将来的に、大気拡散シミュレーションの定量性の改良、初期被ばく線量評価の精度向上、に役立つと考えられる。

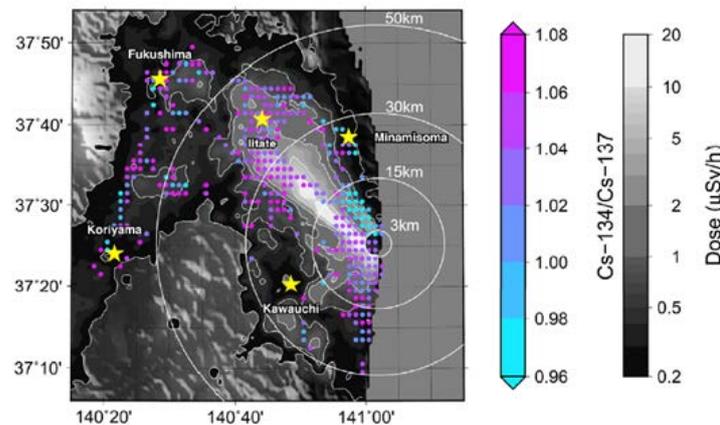


図 6. 福島県域における $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ 比分布マッピング

（3）創傷部アクチニド汚染を蛍光 X 線分析法で定量するための手法の開発

核燃料取扱施設で事故が発生し、創傷部がアクチニドに汚染されている可能性がある場合に、汚染の定量を行うことは容易ではない。これは、アクチニドの多くの同位体が γ 線をほとんど放出しないためである。また、健全皮膚の汚染は α 線計測によって検出可能だが、創傷部では血液により α 線が遮蔽されるため、 α 線計測による汚染の定量は困難である。一方で、アクチニドの多くは半減期が長く、単位放射能当たりの原子数が多い。このため、信号強度が原子数に比例する蛍光 X 線分析により、汚染の定量を行う手法の開発を前中期計画期から進

めている。

(4) 環境中ラドン・トロン²²²の屋内外濃度モニタリングと計測器の国際標準化

国民が環境中のラドンやトロン²²²に由来する放射線によって受けている被ばく線量の把握に資するため、屋内外のラドン・トロン濃度の長期モニタリングならびにラドン・トロン濃度計測器の国際標準化を進めている。建物の階数や内外等の様々な観測点でのラドン・トロン濃度が経時変化するのは気象的な要因によるものであることを明らかにした^[4]。長期モニタリングにおいて生じる欠損を含む観測値に対しては、マシーンラーニングを適用することにより、観測値に影響する様々な気象パラメータの組み合わせを抽出し、観測値を再構築する手法を開発した(図7)^[5]。また、計測器の国際標準化の取り組みとして、アジア4カ国(中国、インド、日本、タイ)の既存ラドン・トロン施設のトレーサビリティの検証を目的として、様々な空気中濃度に対する比較評価試験を実施し、施設間の偏りや精度の評価を試みた。

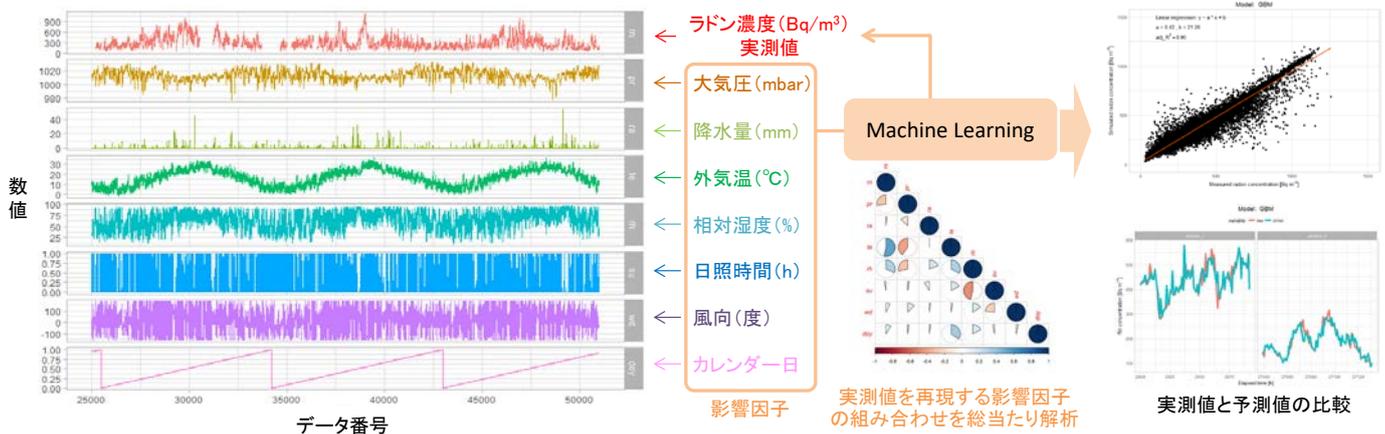


図7. 大気中ラドン濃度に影響する様々な気象因子にマシーンラーニングを適用

(5) 汚染水、汚染廃棄物中ウランの全反射蛍光 X 線分析法による定量法の開発

東電福島第一原子力発電所の廃炉作業が進むと、ウランに汚染された汚染水や、ウランに汚染された廃棄物などの汚染レベルを迅速にスクリーニングする必要がある。全反射蛍光 X 線分析法は、溶液試料に対しては従来の蛍光 X 線分析法をはるかにしのぐ高感度測定が可能な分析法である。ガレキ浸漬液にウラン溶液を混合させた溶液(汚染水モデル)や、ウランを含有する硝酸中に乾燥土壌やコンクリート粉砕物を加えて成分を溶出させた溶液(ウラン汚染物質酸溶出液モデル)の全反射蛍光 X 線分析を行い、汚染水モデルでは法令排水基準の100分の1以下の精度でウランを検出できることを明らかにした^[6]。ウラン汚染物質酸溶出液モデルでも同等の検出下限値を得ているが、そこから汚染廃棄物の汚染量に結びつけるための検討を今後行っていく。

参考論文

- [2] Kodaira et al., PLoS ONE, 12(6) (2017) e0178472.
 [3] Kobayashi et al., J. Environ. Radioact., 178-179 (2017) 84-94.

- [4] M. Janik, Nukleonika,61(3) (2016) 295-302.
[5] M. Janik et al., Science of The Total Enviroment, 630(15) (2018) 1155-1167.
[6] Matsuyama et al., J. Nucl. Sci. Tech., 54(9) (2017) 940-943.

部課室員

チームリーダー：栗原治

チームメンバー：小平聡、小林進悟、吉井裕、Janik Mirosław

4-2. イメージング物理研究チーム

業務目標・内容

PET（陽電子断層撮影法）は、がん診断や脳研究、分子イメージング研究を推進する手段として期待されている。放射線医学総合研究所（放医研）は、1979年に日本初のPET装置を開発して以来、PET研究を続け、今や分子イメージング研究の世界的リーディング機関のひとつとなった。PET装置については、空間分解能や感度、コストなどの点で課題が残されており、次世代技術の研究開発は世界的な競争下にある。イメージング物理研究チームは、独自アイデアの創出と実用化を二本柱に、核医学物理研究を推進している。

主な成果

（1）成果の概要

放医研第一期中期計画（2001-2005年度）において、イメージング物理研究チームは、空間分解能と感度を両立する4層DOI検出器を世界に先駆けて開発した。DOI検出器は、その後、株式会社島津製作所により乳房専用PET装置として実用化された（2017年9月「産学官連携功労者表彰厚生労働大臣賞」受賞）。

放医研第二期中期計画（2006-2010年度）では、DOI検出器を応用した新発想のPET装置の研究開発に着手した。具体的には、世界初となる開放型PET装置「OpenPET」を考案した。また、半導体光センサーであるシリコンフォトマル（SiPM）の登場を受けて、PETの理論限界分解能の実現を目指し、次世代DOI検出器「X'tal cube」（クリスタルキューブ）を開発した。

第三期中期計画（2011-2015年度）では、2012年のドイツイノベーションアワード受賞などによる弾みを受け、フルサイズのOpenPET装置の試作機開発に成功した（2017年4月「科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)」受賞）。また、このフレキシブルな放射線検出器システムを応用して、独自アイデアである頭部専用のヘルメット型PET装置のデモ機開発にも成功した。現在、本装置の製品化に向けて、株式会社アトックスとの共同研究を行っている。一方で、X'tal cubeで培った技術は、既存MRIをPET/MRIに拡張できる「アドオンPET」を可能にした。

そして放医研は、2016年4月に、新法人「量子科学技術研究開発機構」（量研）の一員として、新たなスタートを切った。OpenPET、ヘルメット型PET、アドオンPETの実用化に向けた研究開発をより力強く推進するとともに、PETとコンプトンイメージングの長所を組み合わせた新アイデア「Whole gamma imaging (WGI)」

の研究開発をスタートした。本稿では、ヘルメット型 PET と WGI についてレポートする。

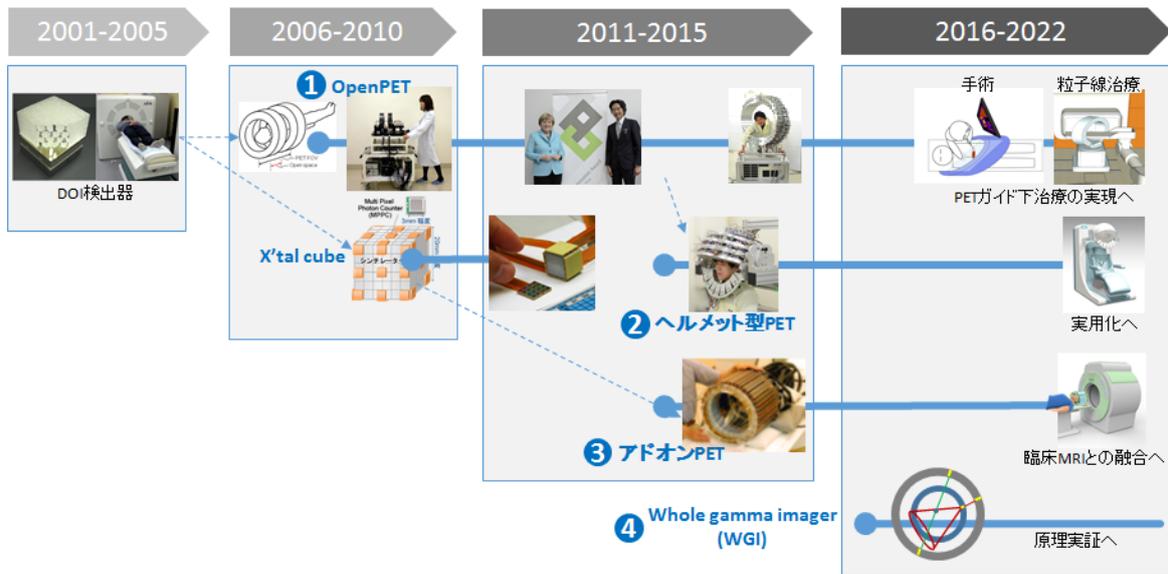


図 8. 中期及び中長期計画における PET 装置開発の歩み

(2) ヘルメット型 PET 装置の開発

高齢化が進む中、認知症患者数の急増が社会問題化している。脳 PET の潜在ニーズを受けて、頭部専用 PET 装置の研究開発が行われてきたが、どれも検出器配置は円筒形状のままであった。有限の検出器数において放射線検出感度を最大化するためには、できる限り検出器を測定対象に近づけることが有効である。そこで我々は、頭部検査においては、円筒よりも半球状の検出器配置のほうが高い感度を実現できると考えた。具体的には、DOI 検出器を並べた半球部にあご部検出器を追加した世界初のヘルメット型 PET 装置を開発し、小型で高感度・高分解能な頭部 PET 装置の普及に道筋をつけた。2017 年度は、より圧迫感がなくなるように、あご部検出器を後頭部に移す改造を行った。これは、追加検出器は、数が同じであれば効果は位置に依存しないというシミュレーション結果に基づいたものである。実際には、後頭部検出器では、あご部検出器時に設けていたマージンが不要になったため、改造により約 7% 感度が上がった。

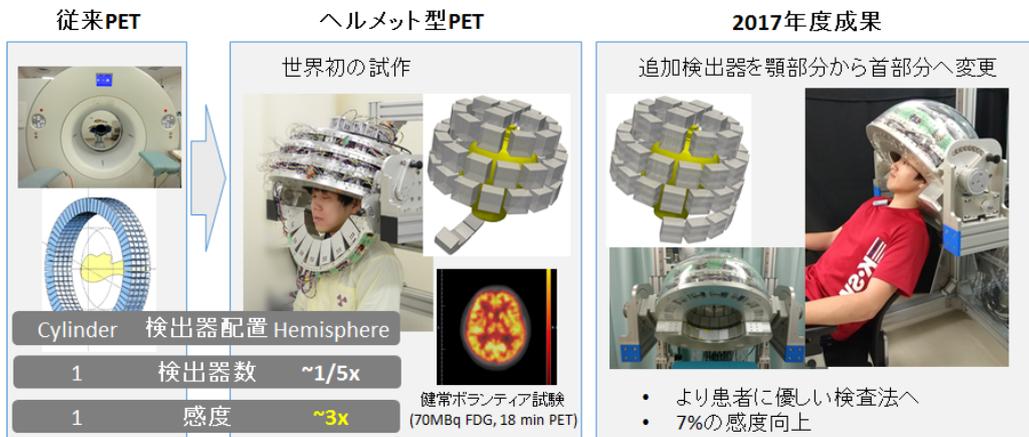


図 9. ヘルメット型 PET 装置開発

(3) Whole gamma imaging (WGI) コンセプト

PET の技術が成熟に向かう今、単一細胞レベルのセル・トラッキングなどの新たなニーズに応えるためには、原理自体を変えるような大きなブレークスルーが求められる。そこで我々は、放医研国際オープンラボ (IOL) や QST 理事長ファンドなどの支援のもと、ミュンヘン大学 (LMU) Katia Parodi 教授らのグループと共同で、PET とコンプトンイメージングを組み合わせた新コンセプト「Whole gamma imaging」(WGI) の装置開発を 2016 年度に開始した。WGI の基本概念は、検出可能なガンマ線をすべて画像化に活用することである。具体的には、通常の PET 検出器の内側に、コンプトン散乱の検出に特化した散乱検出器リングを追加する。幅広い核種がイメージング対象になるため、標的アイソトープ治療薬の可視化に役立つ。さらに、対象核種を、 ^{44}Sc など陽電子崩壊 (511keV 放射線ペアの放出) とほぼ同時に単一ガンマ線 (^{44}Sc の場合 1157keV) を放出する 3 ガンマ核種に置き換える。すると、511keV ペアの同時計数により特定される線分 (LOR) と、1157keV ガンマ線のコンプトン計測により特定される円錐表面の交点として、核種位置が特定されるため、理屈の上では、1 回の壊変からでも位置が特定できる。開発 2 年目となる今年度は、初年度のシミュレーション結果に基づいて装置試作を行い、放医研標識薬剤開発部の協力のもと、WGI のコンセプト実証 (^{44}Sc イメージング) に成功した。具体的には、線と円錐表面の交点として、半値幅 12.7mm の位置特定精度が得られた。今後は、検出器の改良などにより、精度改善を図っていく予定である。

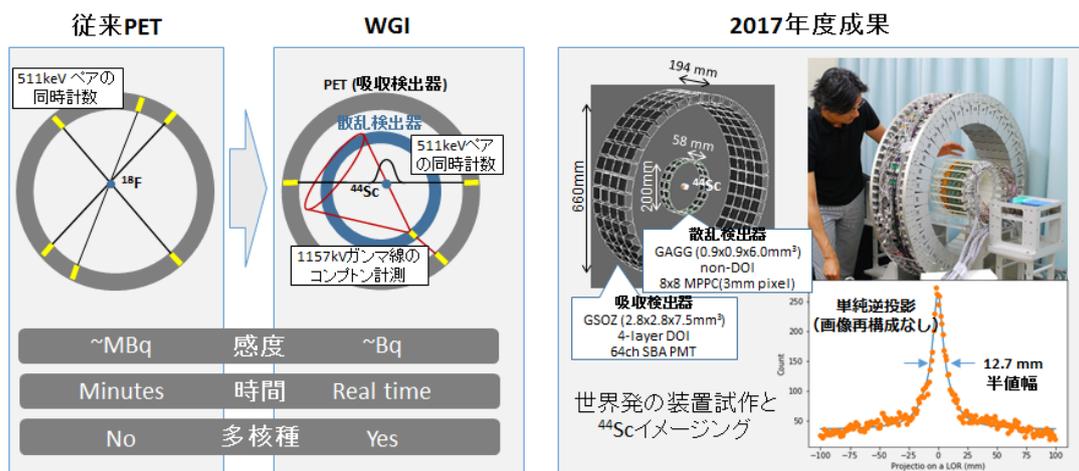


図 10. Whole gamma imaging 装置開発

部課室員

チームリーダー：山谷泰賀

チームメンバー：吉田英治, 稲玉直子, 田島英朗, 寅松千枝, 錦戸文彦, Akram Mohammadi, 田久創大, 新田宗孝, 脇坂秀克, 小島藤乃, Abdella M. Ahmed, 岩男悠真, Md Shahadat Hossain Akram, 赤松 剛, 蛭海元貴

4-3. 内部被ばく線量評価チーム

業務目標・内容

- ① 多様な被ばく事故に適用可能な線量評価手法の開発を行う。

- ② 主にアクチノイド核種を対象としたバイオアッセイの技術の維持及び向上を図る。
 ③ 東電福島原発事故による住民及び緊急作業員が受けた内部被ばく線量の推計を行う。

主な成果

(1) アクチノイド核種を対象としたバイオアッセイの迅速化

評価対象とする放射性核種が α 放射体または β 放射体である場合、内部被ばく線量評価は主として排泄物を試料としたバイオアッセイ法による。バイオアッセイは、生体試料中の放射性核種を抽出するための一連の化学分析（前処理及び化学分離）を必要とするため、これに要する時間が課題とされてきた。本研究では、尿試料を対象として、湿式灰化法、鉄共沈法及び核種分離用抽出レジンを組み合わせた分析手順の最適化を細部にわたって行うことにより、従来法に比べて大きく時間短縮が可能な分析手法を開発した(図 11)。同手法により、分析手順の簡略化及び回収率の安定化も同時に達成された。開発した分析手法の評価のため、国際相互比較プログラム (PROCORAD) に参加し、主催者から送付された尿試料に本手法を適用し、評価対象核種であった ^{239}Pu 及び ^{241}Am の定量結果の放医研からの報告値は真値の $\pm 5\%$ 以内で一致した。同手法は、2017 年 6 月に発生した日本原子力研究開発機構・大洗研究開発センター（以下、JAEA 大洗）の作業員のプルトニウム内部被ばく事故におけるバイオアッセイにも適用した。今後もさらに分析技術の改良を進めるとともに、便試料や他核種に対する迅速な分析手法の構築を目指してゆく。

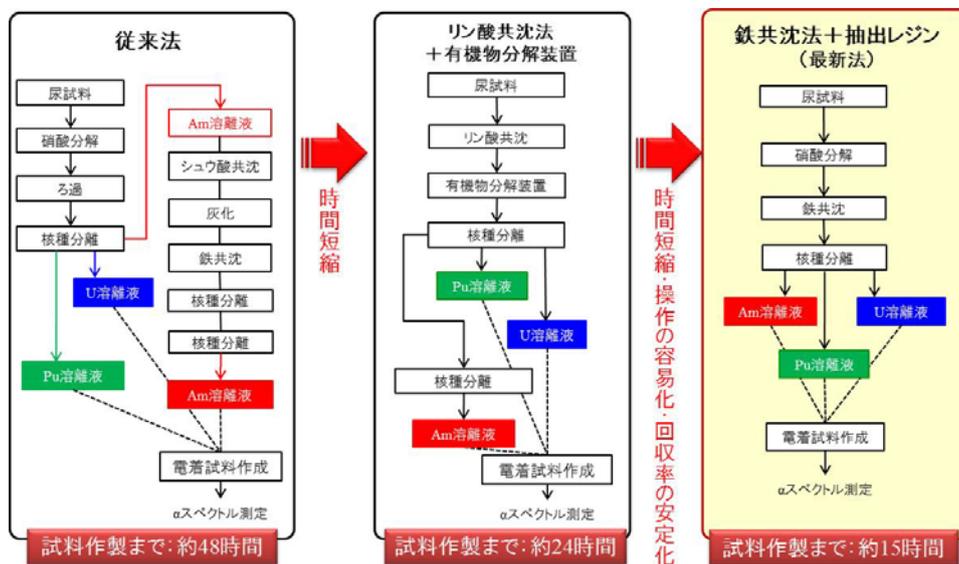


図 11. 従来法及び開発した尿バイオアッセイ手法

(2) JAEA 大洗におけるプルトニウム内部被ばく事故対応

2017 年 6 月 6 日に発生した JAEA 大洗にある燃料研究棟において発生した作業員のプルトニウム内部被ばく事故に際し、内部被ばくチームでは肺モニタを用いた体外計測及び尿バイオアッセイ（前術）を行い、線量評価結果を報告した¹⁷⁾。同評価においては、対象核種とした Pu 及び ^{241}Am の体内動態モデル等を参照し、 ^{241}Am の肺沈着量及び初期便中の排泄量（便バイオアッセイについては JAEA に分析を依頼）の関係から吸入したエ

アロゾルの実効的な粒径範囲を特定するとともに、この条件で推定した各核種の摂取量と尿中排泄量の関係から吸入したエアロゾルの可溶性タイプを決定した (図 12)。ただし、今回の線量評価は、作業者の内部被ばく線量を低減するために投与されたキレート剤 (Ca/Zn-DTPA) の効果を考慮しておらず、現在検討を進めている。キレート剤による線量低減効果は、①血液中においてキレート剤がプルトニウム等と結合及び②キレート剤自身の速やかな尿中排泄の 2 つの機序による。したがって、上記を考慮した線量評価を行うには、プルトニウム、キレート剤及びこれらの複合体を統合した体内動態モデルの構築が必要である。

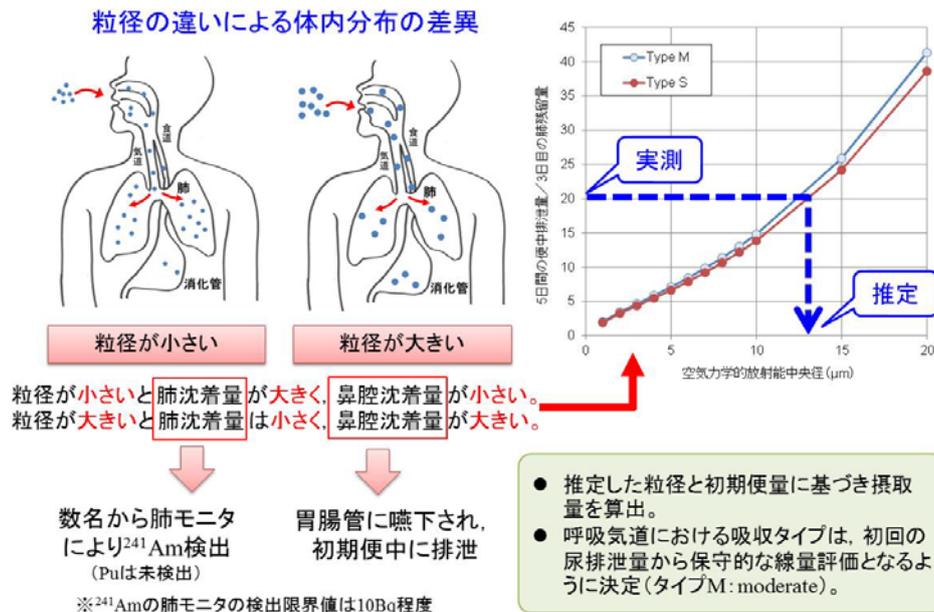


図 12. 線量評価のアプローチ

(3) 東電福島原発事故による住民及び緊急作業員が受けた内部被ばく線量の推計

2012年度より、福島県住民を対象とした事故初期の内部被ばく(主として放射性ヨウ素による甲状腺被ばく)の推計に関する研究に取り組んでいる^[8]。近年のトピックとしては、福島県立医科大学から提供を受けたホールボディカウンタ等の実測値を有する者の避難行動情報を用いて、被ばく線量と行動パターンとの関連性を解析している^[9]。

緊急作業員の内部被ばく線量の推計においても、問題となるのは住民と同様に事故初期に受けた被ばくである。放医研では、2011年5月下旬から7月上旬にかけて高線量被ばくを受けた緊急作業員の甲状腺中ヨウ素の測定を行ったが、さらに詳細な線量評価を行う観点から、同作業員内6名の同意を得て当人の核磁気共鳴画像(MRI)を取得し、これを基にボクセルファントムを作成した。今後、個人毎に作成されたボクセルファントムを用いて、検出器(甲状腺モニタ)の計数効率や個人の甲状腺体積を考慮した吸収線量の評価等を進めてゆく予定である。

(4) 福島県ホールボディカウンタ精度調査

東電福島原発事故以降、福島県住民の内部被ばく線量測定のために導入されたホールボディカウンタ(WBC)の精度調査を2012年度より継続している^[10]。2016年度は12施設18機及び2017年度は6施設8機のWBCに

ついて、放医研が所有する BOMAB ファントムを用いて定量精度を確認した。また、同調査に併せて、WBC 担当者に対する体外計測及び線量評価に関する教育のため、各施設での個別研修及び年 1 回の集団研修を実施した。

(5) 国際連携

2017 年度のアジア線量評価グループ (ARADOS) の活動の一つであった甲状腺計測の相互比較試験に参加し、放医研の結果を年次会合で報告した。同試験により放医研の測定精度が十分高い水準にあることが確認された。

参考論文

[7] 原子力機構法令報告第 2 報 (平成 29 年 7 月 21 日), <https://www.jaea.go.jp/02/press2017/p17072102/>

[8] E. Kim et al. J. Radiat. Res. 57(S1), i118-i126 (2016).

[9] N. Kunishima et al. Health Phys. 116(2), 512-525 (2017).

[10] T. Nakano et al. Radiat. Prot. Dosim. 170(1/4), 215-127 (2016).

部課室員

チームリーダー：栗原治

チームメンバー：仲野高志・金ウンジュ・谷幸太郎・矢島千秋・大野雅子・石樽信人・橋本昇三・古山一夫・阿山香子・宮木麻由

4-4. 外部被ばく線量評価チーム

業務目標・内容

①我が国では国民線量の大半を占めるとされる医療被ばくの現状把握のため、IVR における従事者や近年線量限度の見直しが検討されている水晶体等の詳細な被ばく線量評価のためのシミュレーションを検討した。

②蛍光ガラス線量計を用いた光子線治療線量監査における線量評価法について、ISO を通じた国際規格化プロジェクトを進めた。

③ α 線放出核種製剤 (At-211) を用いた内用療法に付随する線量評価に関する予備的な検討を行った。

④原子力災害等対応に必要となる線量評価手法の整備とその技術の高度化のために、ICRP Publication に基づく内部・外部被ばく線量算出や解析を進めている。

主な成果

①のテーマに関連して、モンテカルロシミュレーション用のワークステーションを整備し、各種体系を模擬的に構築中である。特に最近開発された Polygon ファントムによる詳細な人体模擬ファントムを入手し、これを用いた水晶体線量評価の計算体系の構築を進めている。

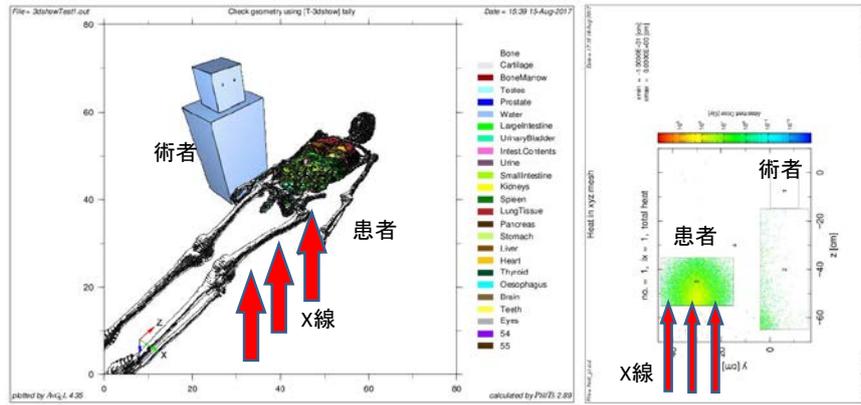


図 13. 医療被ばく線量評価のための計算体系例

②のテーマに関連して、放医研が技術開発し、事業化を達成した蛍光ガラス線量計による光子線治療装置の線量監査における線量評価法について、ISO の TC85/SC2 委員会（放射線防護関連）にてプロジェクトリーダーとして新規規格を提案して了承され、委員会ドラフトを作成する段階まで達している。また、本技術を FNCA（アジア国際協力フォーラム）放射線治療プロジェクトの多施設臨床研究の品質向上のために適用し、成果を論文発表した^[11]。

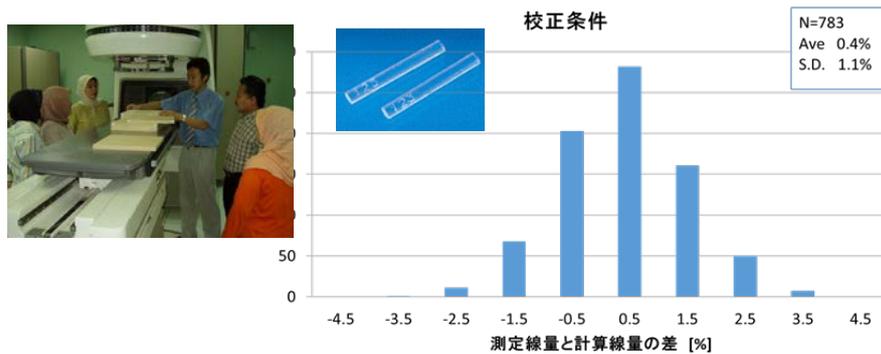


図 14. 国内 783 ビームの監査結果

③のテーマに関連して、²¹¹At（半減期：7.2 時間）から放出される α 線は、生体組織内では最大約 70 μ m の飛程しかないことから、臓器内における α 線の線量分布を 3 次的に μ m スケールで測定・検証する必要がある。その予備的検討として、²¹¹At-MABG を投与したマウス実験を行い、イメージングプレート（IP）による臓器切片のオートラジオグラフィ（ARG）を実施して、2 次元 RI 分布画像を取得した（図 13）。At-211 は崩壊過程で α 線の他に X 線も放出するので、IP の観測像ではコントラストが悪く、線量分布の把握が困難である（図 13 右）。そこで X 線成分を画像上から除去した α 線の線量付与分布画像を取得した（図 14）。この手法により、RI 薬剤（例えば α 線放出核と β 線放出核）が同一臓器内でどのように分布しているかを詳細に把握することが可能となる。今後はその他の主要な臓器内分布を観測するとともに、この動物実験による成果を基に α 線内用療法における患者の被ばく線量評価を検討する予定である。

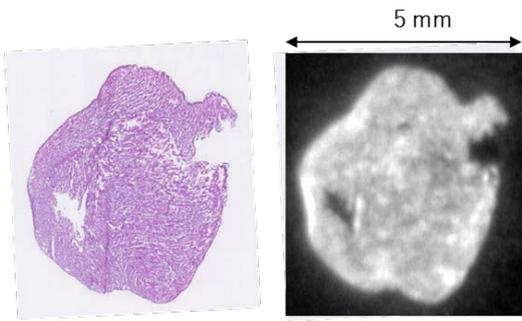


図 15. マウス心筋スライス。HE 染色顕微鏡画像 (左)。オートラジオグラフィ (右)

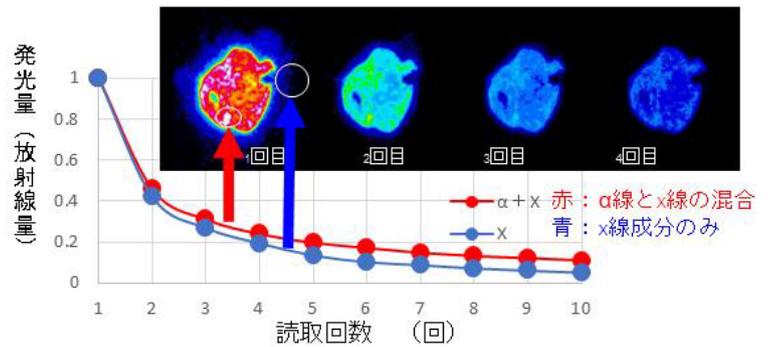


図 16. 粒子弁別オートラジオグラフィ。グラフはイメージングプレート発光量が、α線と X 線由来の画像で減衰が異なることを示している。

④のテーマに関連して、東電福島第一原発事故で放出された放射性物質の中に不溶性セシウム含有粒子が観測されたことに伴い、これに対する放射線リスクの関心が高まったことから、ICRP の線量評価モデルを基礎として、不溶性粒子の個々の体内動態 (沈着場所、残留時間、移行先) をモンテカルロ法を用いてシミュレーションし、確率的な線量評価 (実効線量係数の確率密度分布) を試算した。

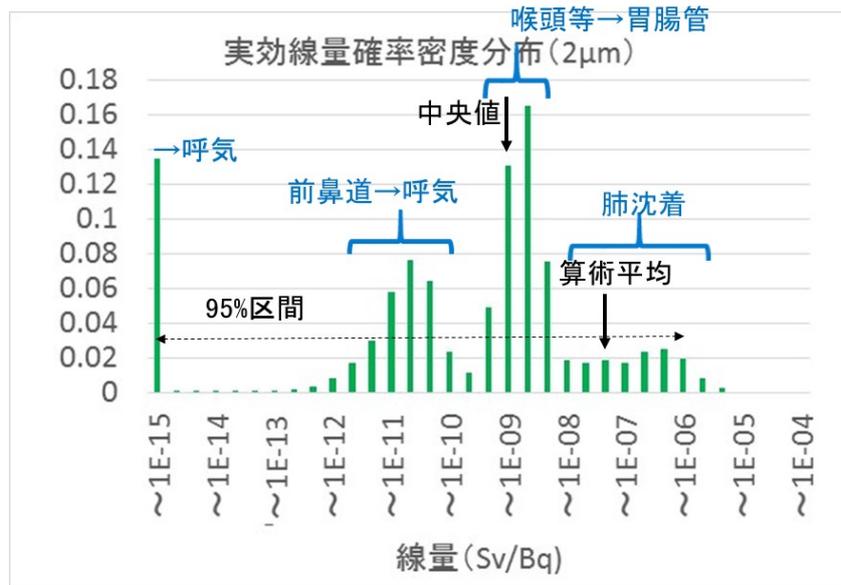


図 17. 確率的手法により導出した実効線量係数の確率分布 (粒径 2μm の ¹³⁷Cs 粒子を 1Bq 摂取した場合)

参考論文

[11] H. Mizuno, S. Fukuda, A. Fukumura et al. Multi-centre dose audit for clinical trials of radiation therapy in Asia. Journal of Radiation Research 2017;58(3): 372-377

部課室員

チームリーダー：赤羽恵一

チームメンバー：松本正紀、水野秀之、小原哲

4.5. 生物線量評価チーム

業務目標・内容

- ①大規模な放射線災害等で生じうる多数の被ばく者や高線量を伴う局所被ばく等の、多様な被ばく状況に適用できる生物線量評価手法の開発を目指した研究
- ②プルトニウムを初めとする α 放出核種が関与する被ばく事故・汚染事故の線量評価対応に資する技術開発

主な成果

(1) ハイスループット及び局所被ばくへの対応を目指した生物線量評価手法の開発

多数被ばく者への対応を目指した生物線量評価法の開発については、フローサイトメトリーによる染色体異常を検出する方法についてさらなる高精度化を目指して研究を行っている。

また局所被ばく線量評価のための皮膚細胞を用いた線量評価法を開発しており、抜毛により毛根周辺に付着する皮膚細胞の簡便な初代培養に成功した。この初代培養細胞を染色体異常等の線量評価法に用いる試験を行っている。現在の課題として、皮膚細胞の増殖に2日以上の時間が必要であること、線量が上がると増殖成功率が顕著に低下すること、および皮膚細胞の獲得に毛周期が影響することなどの実用上の問題があり、これを解決するための細胞増殖条件の検討などを行っている。

(2) プルトニウム内部被ばく事故における対応

2017年6月に日本原子力研究開発機構で発生した作業員のプルトニウム内部被ばく事故では、放医研で確立してきたプロトコールに基づき、被ばく患者5名の染色体解析に基づく線量評価を行い、被ばく医療の診断に資する情報を速やかに提供した。生物線量評価の具体的内容としては、ギムザ染色法による二動原体分析、3色FISH法による二動原体染色体分析及びフローサイトメトリーによる染色体分析（前術）であり、いずれの方法でも高い被ばく線量は認められなかった。

(3) 生物線量評価における国際協力および国内ネットワークへの協力

国際標準化機構（ISO）の国内対応委員として、FISH法による生物線量評価法の国際標準プロトコール作成に貢献した^[12]。その他にも、IABERD（International Association of Biological and EPR Radiation Dosimetry、生物学的線量評価および電子スピン共鳴法による線量評価に関する国際委員会）委員およびWHO（世界保健機構）のBioDoseNet（生物学的線量評価の国際ネットワーク）メンバーを継続して務め、我が国における生物線量評価技術に対する国際的なプレゼンスを示した。一方、国内においては、生物線量評価のための「染色体ネットワーク」会議において委員長を務め、国内標準プロトコールの確立に向けて検討を行った。その一環として、2017年5月～8月に実施された国際技術比較調査に染色体ネットワークの全メンバーが参加した。同調査は、日本、中国、韓国を主要メンバーとしたアジア線量評価グループ（ARADOS）のワーキンググループ3（生物線量評価班）によって実施された。実験的照射線量が伏せられた3種類の末梢血試料から得られた染色体画像（各

1200 枚) が配付され、染色体異常を判定し、線量評価を行うものである。当チームは3種類ともに線量評価値と実際の照射線量が一致し、高評価を受けた。11月には染色体ネットワーク会議で技術検討会を開催し、研究者だけでなく技術者・検査者も交えて、国際技術比較調査で使用した染色体画像と自己の判定結果を照らし合わせながら詳細な比較検討を行い、日本の生物線量評価の技術水準の向上に貢献した。こうした国際的な技術比較調査に国内の染色体ネットワークの全メンバーが参加することは初の試みであり、今後も継続することが重要である。

(4) α 線核種が関与する事故時の迅速対応の確立

α 線放出核種の吸入摂取事故では、吸入量を迅速に評価することが課題の一つである。エアロゾル計測の分野では、エアロゾルを計測するために α 線放出核種によるイオン化を利用している。この技術を逆手に取り、吸入摂取した α 線放出核種によるイオンをエアロゾルを用いて計測することで、摂取量の迅速評価を目指して実験を行った。その結果、 α 線放出核種の強度によりイオン量が増加すること、エアロゾルを用いた場合の方がイオンをより多く検出できることが明らかになった。今後は、検出限界、定量に関して実験を重ねることで、新たな評価法を提案する。

ヒト皮膚に近いブタ皮膚を用いた模擬皮膚汚染での α 線検出効率を、実測を模擬したサーベイメータ計測で求めた。また、汚染表面での α 線スペクトル計測を行い、数値シミュレーション解析を行った。その結果、汚染核種の酸性度により検出効率に差があり、皮膚表面での汚染分布に差があることが明らかになった。また、プルトニウムとアメリシウムでは汚染分布に差があることも明らかになった。今後は、汚染分布の IP 画像と数値シミュレーションの結果を照合することで、酸性度による皮膚汚染分布の詳細を明らかにする。



図 18. ARADOS 生物線量評価グループの会合 (2017 年 11 月 9 日, 放医研にて)

参考論文

[12] 国際標準化機構, ISO / DIS 20046: 2017 (E).

部課室員

チームリーダー： 数藤由美子

チームメンバー： 福津久美子・高島良生・穂山美穂・平井百樹

5. 放射線影響研究部

業務目標・内容

放射線を安全に安心して利用するためには、科学的な根拠に基づいた放射線取り扱いの規制や管理が重要である。そのために必要な研究のひとつが、どれほどの放射線が体にどれほどの影響をおよぼすのかについて、定量的に評価し、その仕組みを解明する研究である。このような研究の重要性は、特に原発事故を受けて再認識されている。

主な成果

放医研ではこれまで、マウスやラットを用いて放射線の様々な生体影響について情報を提供してきた。最近では、子どもと大人の違いや生活習慣の違いに着目し、放射線ががんなどの病気のリスクをどのくらい高めるのかを研究してきた。今後は、これまでの動物実験等の成果をさらに発展させ、放射線が病気のリスクを高める仕組みを、最新の科学技術を用いて明らかにしていくとともに、これらの知見を疫学調査で得られている知見と統合し、より信頼性の高いリスク評価に役立てていく。この一環として、当研究部と放射線防護情報統合センターとの共同で、低線量放射線影響研究のために必要な、放射線影響の生物学的研究と疫学研究（ヒトを対象とした研究）の統合の展望についての海外機関報告書の解説論文も、作成した^[1]。

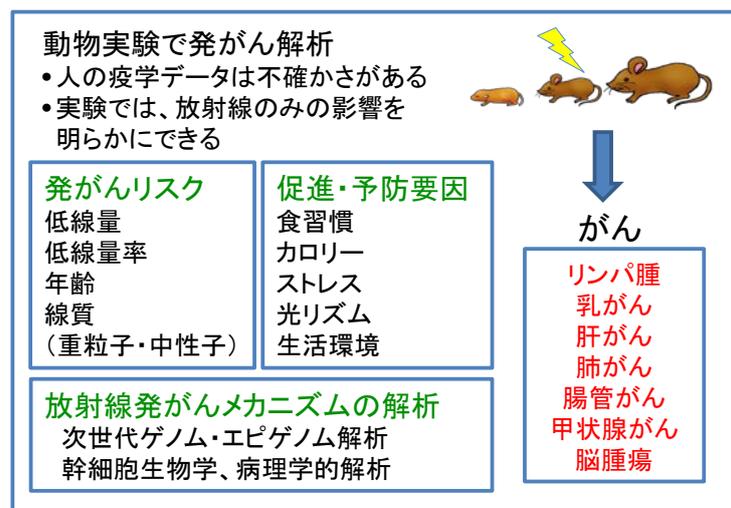


図 1. 放射線影響研究部の研究概要

また、ヨーロッパでは、いくつもの研究機関がプラットフォームを形成して、取り組むべき課題を明確にして、効率的な分担や予算配分を行って低線量研究を行う仕組みがある。日本にはそのような仕組みがない。そこで、国内外の研究機関等と連携して、取り組むべき課題を抽出し、課題解決のための活動を推進する組織（Planning and Acting Network for Low Dose Radiation Research、略称 PLANET）を構築する活動を行っている^[2]。さらに、この一環として、放医研で蓄積した動物実験の試料・資料を共同研究に用いるためのアーカイブの構築も行っている。

参考論文

[1] 今岡達彦、勝部孝則、川口勇生、臺野和広、土居主尚、中島徹夫、森岡孝満、山田裕、王冰、神田玲子、西村ま

ゆみ、二宮康晴、村上正弘、吉永信治、柿沼志津子. NCRP 解説書 24「低線量放射線の健康影響：放射線生物学・疫学の統合の展望」の概要. 保健物理 52(2): 68-76, 2017

[2] 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所放射線リスク・防護研究基盤準備委員会. 放射線リスク・防護研究基盤準備委員会報告書.平成 29 年 3 月 31 日

(http://www.nirs.qst.go.jp/publication/radiation_risk/01.pdf アクセス日平成 30 年 3 月 2 日)

部課室員

部長：柿沼志津子

部メンバー：飯塚大輔、砂押正章、金小海、尚奕、甘崎佳子、西村由希子、上西睦美、品川まゆみ、平澤和子、渡辺文子、小原えり子、菅原由美子、森本泰子、西村まゆみ、高島賢、柳原啓見、遠坂歌子、太田原雅美、大塚あや子、岡部まゆみ、小川真里、長田春美、金佳香、小谷幸恵、瀬尾ひとみ、畑中宏美、藤田美鈴、本多淑恵、今井高志（併任）

5-1. 発達期被ばく影響研究チーム

業務目標・内容

次世代シーケンス等の最先端技術を用いたがんのゲノム、エピゲノム解析により放射線被ばくによる発がんのメカニズムを明らかにし、発がんのリスク評価や予測・予防法の開発に役立てることを目的としている。

主な成果

(1) 小児期の放射線被ばくで肝臓がんリスクが高くなるメカニズムを解明

原爆被爆者の疫学調査では、被ばく時に低年齢であるほど、原爆放射線による肝がんの相対リスクが高いことが報告されている（図 2）。しかしながら、なぜ小児期の被ばくで肝臓がんのリスクが高くなるかについては分かっていなかった。

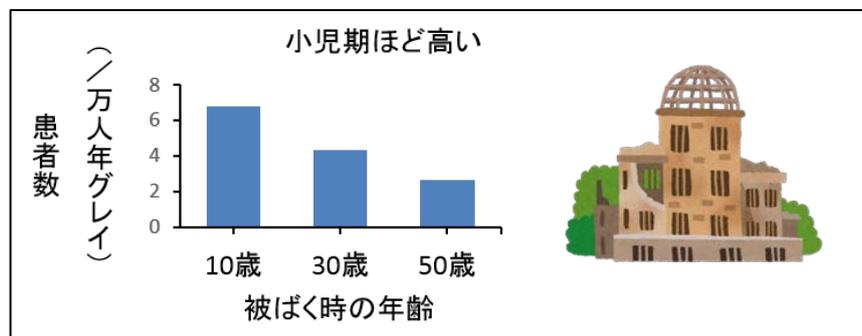


図 2. 原爆被爆者調査における肝臓がんリスク

当研究部におけるマウスを用いた発がん実験でも疫学調査と同様の結果が得られたことから、本研究では、放射線被ばく後のマウスの子どもと大人の肝臓の細胞の様子を解析した。

その結果、放射線照射後、マウスの子どもの肝臓の細胞は、さらに勢いよく増殖することが分かった（図 3）

¹³⁾。これは、子どもの肝臓の細胞が放射線被ばく後に傷ついたまま増殖することが発がんのリスクを高めている可能性を示唆している。

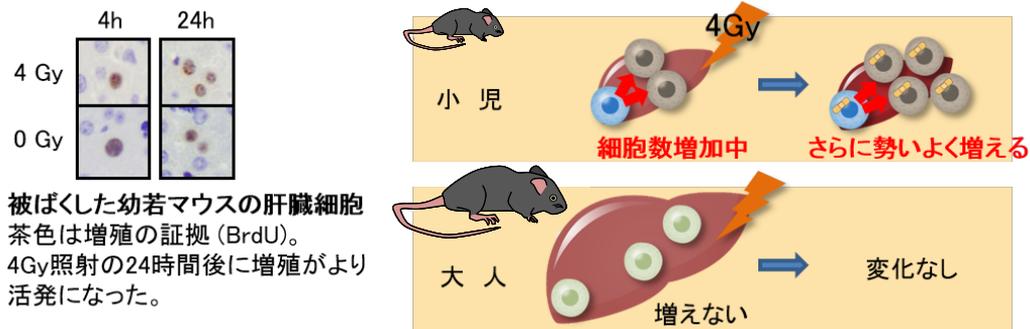


図3. 子どもの肝臓の細胞は、放射線被ばくによってさらに勢いよく増える

本研究により、小児期の放射線被ばくが肝臓の発がんのリスクを高める仕組みの一端が明らかになった。今後は他の臓器についても知見を増やすと共に、分子・細胞レベルでの発がんメカニズムの解明を目指す。

(2) 放射線被ばく後に発生した乳がんに見られる遺伝子の読み取り異常を解明

がんは、遺伝子の異常によって起こる病気である。近年の研究により、がんの発生には、ゲノム DNA (遺伝子) の突然変異の他に、DNA のメチル化といった化学修飾により、遺伝子の読み取り (スイッチの ON/OFF) を調節するエピゲノム (図4) の異常が関わっていることが分かってきた。しかしながら、放射線被ばくによるがんの発生にエピゲノムの異常が関わっているかについては分かっていなかった。

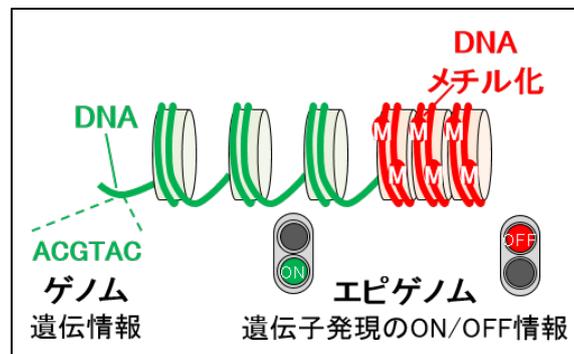


図4. ゲノムとエピゲノム

ヒトを対象とした疫学調査から、乳腺は、放射線被ばくによる発がんのリスクが最も高い組織の一つであることが知られている。そこで本研究では、まず乳がん注目し、ラットモデルを用いて、放射線被ばくで発生した乳がんに見られるエピゲノムの異常を探索した。その結果、放射線被ばくにより発生したラットの乳がんの細胞では、Ezh2 と呼ばれるタンパク質 (エピゲノムを制御する因子) が異常に蓄積し、多くのがん関連遺伝子のスイッチの ON/OFF 異常を引き起こしていることが分かった (図5) ¹⁴⁾。



図 5. 乳がんにおける Ezh2 (エピゲノム制御因子) の異常な蓄積とがん関連遺伝子のスイッチ調節異常

本研究で明らかになったがんのエピゲノム異常は、放射線による発がんのリスク評価のための分子指標や、発がんの予測・予防の分子標的として利用できる可能性がある。そのため、今後は放射線被ばく後、がん発生の早期に起こる異常について明らかにしていく。

参考論文

- [3] Shang Y, Sawa Y, Blyth BJ, Tsuruoka C, Nogawa H, Shimada Y, Kakinuma S. Radiation Exposure Enhances Hepatocyte Proliferation in Neonatal Mice but not in Adult Mice. *Radiation Research* 188(2):235-241 (2017).
- [4] Daino K, Nishimura M, Imaoka T, Takabatake M, Morioka T, Nishimura Y, Shimada Y, Kakinuma S. Epigenetic dysregulation of key developmental genes in radiation-induced rat mammary carcinomas. *International Journal of Cancer*, in press (2018).

部課室員

チームリーダー：柿沼志津子（併任）

チームメンバー：齋藤俊行、臺野和広、石川敦子、相場俊樹

5-2. 幹細胞発がん研究チーム

業務目標・内容

最新の生命科学や量子技術を駆使して、放射線が幹細胞に与える影響を科学的に解明し、それを通して放射線被ばくによる発がんのリスクをより深く理解することを目指している。

放射線に被ばくすると、被ばくの量によっては、がんのリスクが増える。低線量の放射線への被ばくによるリスクの大きさが線量とどのような関係にあるかを解明することは、残された大きな課題の一つである。このために重要な研究の一つが、「幹細胞」の観点から放射線による発がんのメカニズムを解明することである。

なぜ幹細胞か？

幹細胞に注目する理由は、以下の通りです。

放射線が当たった細胞のすべてが、がんになりうるわけではありません。たとえば皮膚の細胞は1ヶ月ほど入れ替わり体から出ていきます。出ていく直前の細胞には、がんになる可能性がほとんどありません。

一方、私たちの体には「組織幹細胞」と呼ばれる細胞があります。この細胞は、私たちの体にある細胞を生み出す、おおとの細胞で、非常に長い期間、体の中であって、たくさんの細胞を生み出します。

がんの元になるのは、この組織幹細胞やそれに近い細胞（ここでは、まとめて幹細胞と呼びます。）だと考えられています。そのため、放射線被ばくによるがんリスクを解明するためには、幹細胞を研究することが非常に重要なのです。

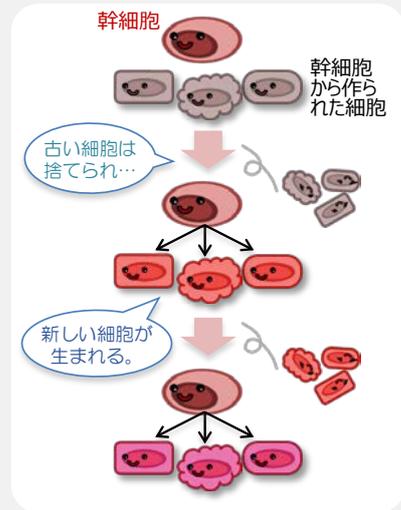


図 6. 幹細胞に注目する理由

主な成果

(1) 中性子線の乳がん誘発効果が年齢により異なることを解明

高いところを飛ぶ飛行機や宇宙船の中、一部の放射線を使ったがん治療、原子力事故などでは、中性子線という放射線の一種が出てくる場合がある。中性子線被ばくが健康に与える影響は、X線やガンマ線のような普通の放射線と比べてかなり強いことが、昔から知られている。しかし、その強さが年齢によって異なるかどうかは、よくわかっていなかった。

本研究では、中性子線に被ばくした後の発がんリスクが、被ばくした時の年齢によって異なるかどうかを調べた。この実験では「NASBEE」（ナスビー。Neutron-exposure Accelerator System for Biological Effect Experimentの頭文字）という装置を利用した。これは、動物を長期飼育できる高レベルの衛生環境で、加速器を使って中性子線を動物に照射できる、世界でもオンリーワンの施設である。

実験の結果、新生児期や思春期前に被ばくしたラットでは、思春期後に被ばくしたラットと比べて、乳がんの発生が少ないことが、世界で初めてわかった（図7）。

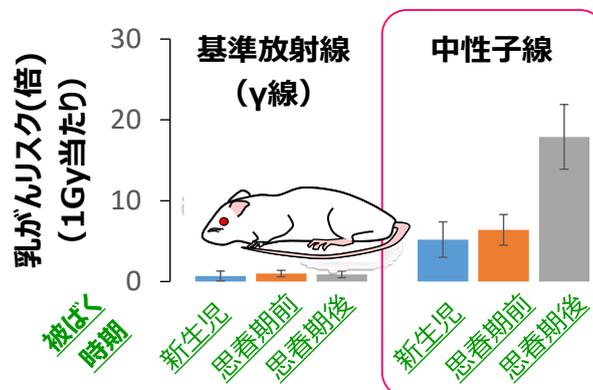


図 7. 3つの年齢でγ線または中性子線を照射したラットの乳がんリスク (0.05~1Gy照射した結果を1Gyあたりに換算したもの)

放射線から人を防護するための計算では、中性子線の影響はX線やガンマ線の最大 20 倍であると仮定することが、国際放射線防護委員会の勧告等で決められている。粒子線治療の二次がんリスク予測の研究でも、そのような方法を使ったものがある。今回の実験結果から、この方法で、子どもにおける乳がんリスクを過小評価することはない（安全に評価できる）と推定される。この成果は、国際的に有名な放射線影響研究の学術誌「Radiation Research」に掲載された^[5]。

今後は、他の臓器における中性子線の影響を明らかにすることが課題である。また、本研究で用いたラットの乳がんの実験系を使用して、ゆっくり、じわじわと放射線に被ばくする場合の発がんリスクを調べて発表することも予定している。

（2）文部科学省の大型研究資金を獲得

本研究チームでは、2017 年度から 3 年間、文部科学省国家課題対応型研究開発推進事業「英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業」を受託し、研究課題「幹細胞のキネティクスから発がんの線量率効果を紐解く」を推進している。

この研究では、放射線被ばくの後に幹細胞がどのような動的变化（キネティクス）を示すかに着目している。ゆっくり・じわじわとした放射線被ばくの場合に、急な被ばくよりも発がんが少なくなる効果（＝線量率効果）のメカニズムについて、実験とコンピュータシミュレーションによって新たな知見を産み出し、将来的には放射線リスクの推定のさらなる合理化に結びつけたいと考えている。

この研究課題は、量研内では放医研と東海量子応用研究センター、外部機関として電力中央研究所と長崎大学とともに進めていく。

参考論文

[5] Imaoka T, Nishimura M, Daino K, Hosoki A, Takabatake M, Kokubo T, Doi K, Showler K, Nishimura Y, Moriyama H, Morioka T, Shimada Y, Kakinuma S. Age Modifies the Effect of 2-MeV Fast Neutrons on Rat Mammary Carcinogenesis. *Radiat Res* 188(4): 419-425, 2017

部課室員

チームリーダー：今岡達彦

チームメンバー：鶴岡千鶴、仲田佳広、工藤健一、西村まゆみ（併任）

5-3. 長期低線量発がん研究チーム

業務目標・内容

本研究チームは、最先端の遺伝子解析技術を用いて低線量・低線量率放射線被ばくによる発がんリスクの全容を科学的根拠に基づいて明らかにすることを目的に研究を進めている。

がんは、さまざまな要因により発生するため、放射線被ばくの発がん影響とそのメカニズムを解明するため

には、放射線以外の要因によるものと区別して調べる必要がある。一般に、大量の放射線を被ばくした場合には、がんの発生率が被ばく量に比例して明らかに増加することが知られており、この増加分は被ばくに起因する発がんであると合理的に考えられる。しかし、被ばく量が少ない低線量被ばくや、少しずつじわじわと長期間被ばくする低線量率被ばくは、がんの発生率の増加が小さいため、発がんリスクに関して明瞭な議論をすることが困難な状況にある。これらの問題を解決することは、低線量・低線量率放射線被ばくによる発がんリスクを解明する上で極めて重要なことと言える。私たちは、分子レベルで放射線誘発腫瘍と自然誘発腫瘍を区別することで、この難題の解決を目指している。

主な成果 “低線量率放射線被ばくの発がん影響を動物実験で明らかに”



図 8. 線量率「一度に」と「じわじわ」の違い

本研究は、特殊な発がんモデルマウスである *Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウスを用いて、低線量率被ばく後に発生したがんが被ばくに起因したものを直接的に調べることにより、低線量率被ばくの発がんリスクを評価することを目的にした。

Ptch1 遺伝子ヘテロ欠損マウスは、小脳のがんである髄芽腫が自然発生する。また、出生前後の被ばくにより髄芽腫の発生頻度がさらに増加する。我々は、これまでに被ばくに起因する髄芽腫と自然に発生した髄芽腫では、がんの原因遺伝子 (*Ptch1* 遺伝子) の状態が異なっており、それを遺伝子解析により区別できることを明らかにした。今回の研究成果は、同様な解析法を用いることで、従来の統計的な手法では明らかにできなかった低線量率被ばくに起因するがんが、実際にどのくらい増加しているかを直接的に明らかにした¹⁶⁾。

今後の展望

低線量被ばくによる健康影響については、科学的なデータがまだ十分ではない。本成果は、新しい実験手法を導入することにより、より詳細で信頼のおけるデータが得られることを実証したものである。今後、同様の手法を用いて様々な実験動物や被ばく条件での研究を展開していくことで、低線量率被ばく影響の全容解明に近づくことが期待できる。

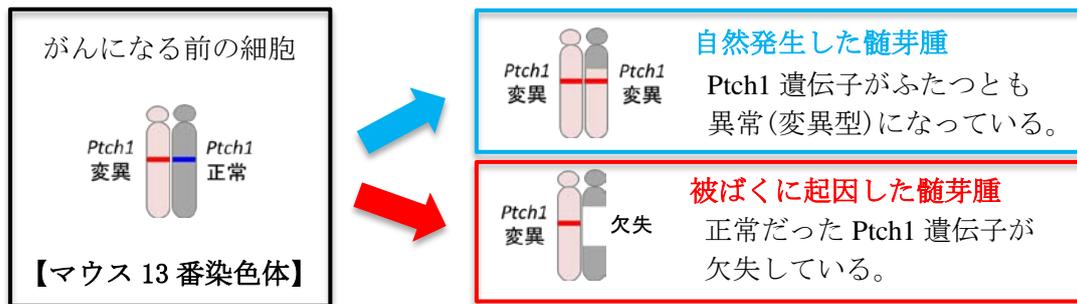


図 9. 放射線被ばくに起因する髄芽腫の区別 (Ishida, et al., Carcinogenesis, 31(9), 2010.)

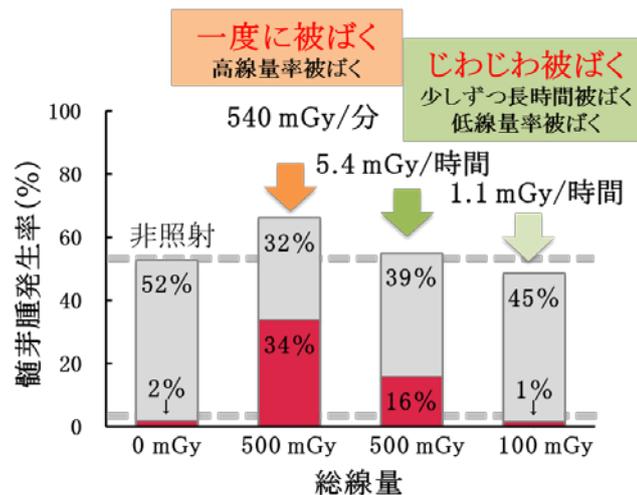


図 10. 髄芽腫発生率

トピックス “日本学術振興会の科学研究助成金や環境省の大型研究資金を獲得”

本研究成果は、2016 年度から 2018 年度までの 3 年間、日本学術振興会の科学研究助成金基盤研究(C)を研究課題「放射線発がんリスクは被ばく時年齢によってなぜ変わる？ -小脳発生過程から紐解く-」の獲得に貢献し、発がん機構の解明を進めている。加えて、2015 年度から 2017 年度の 3 年間は、日本学術振興会の科学研究助成金基盤研究(C)を研究課題「子ども期の被ばくにおける低線量率放射線誘発腫瘍の特異性に関する研究」を獲得し、消化管腫瘍における低線量率被ばくの発がんリスクの解明を進めている。更に、2017 年度から 2019 年度の 3 年間、環境省放射線健康管理・健康不安対策事業「放射線の健康影響に係わる研究調査事業」に採択された研究課題「放射線誘発小児甲状腺がんの特異性に関する実証研究」において、小児期における低線量率被ばくによる甲状腺がんのリスク評価を進めていく。私たちは、様々な特殊なモデルマウスを用いて、複数の臓器における発がんリスクを解明していく。

成果のまとめ

- 低線量率被ばく(少量ずつ長期間被ばく)した場合の発がんリスクについて、直接的な評価に初めて成功した。
- 被ばくの線量が同じで、時間あたりの被ばく量が少ないほど、被ばくに起因するがんのリスクが低下することが分かった。
- 時間あたりの被ばく量がある程度以下にまで少なくなると、全く被ばくしていない場合と同等のリスクになることが分かった(被ばくに起因する、がんのリスクが見えなくなった)。

参考論文

[6] C Tsuruoka, BJ Blyth, T Morioka, M Kaminishi, M Shinagawa, Y Shimada and S Kakinuma. Sensitive detection of radiation-induced medulloblastomas after acute or protracted gamma-ray exposures in *Ptch1* heterozygous mice using radiation-specific molecular signature. *Radiation Research*, 186 (4), 2016.

部課室員

チームリーダー：柿沼志津子（併任）

チームメンバー：森岡孝満

5-4. 生活習慣・ストレス影響研究チーム

業務目標・内容

我々の暮らす現代生活においては、様々な場面で放射線に触れる、利用する機会がある。放射線業務（研究業務、原発作業員、廃炉作業員等）の方はもちろん、放射線を利用した医療技術の進歩により、診断・治療で放射線を利用する（医療従事者、患者等）ことが多くある。一方で、我々は様々な環境要因にも曝されている。それらは健康に影響することも知られている。医療従事者等、放射線を扱う方は多くのストレスの中、業務を行っている。私達のチームは現代生活特有な環境要因として、社会心理的なストレス（対人関係など社会生活からくるストレス）や光による生活周期の乱れ（シフト制業務、不規則時間生活）が、我々に及ぼしている影響が、放射線の影響を修飾しうるかどうかを研究している。また、我々が日常摂取する食由来因子に、放射線影響を低減するものがないかなど、放射線の影響を低減化する因子を探る研究もしている。



図 11. 対面飼育モデル。このように仕切り板を介して、異なった群で育ったマウスをしばらく飼育してから仕切り板を外す。この後 2 匹飼育にすると、過度な攻撃行動はなく 2 匹飼育は継続できる。

(社会心理的ストレス等の修飾効果)

生活習慣の中での、社会心理ストレスの放射線影響への修飾効果を見るために、マウスにおける動物実験を開始している。マウスは群で生活する一方、マウスの雄は縄張り意識を持ち、自分の縄張りに他の群に属するマウスが侵入すると敵対行動をとる。しかし、少しの間（一週間から一ヶ月）飼育ケージの間に仕切り板を介して飼育することで、物理的な攻撃行動はあまり起さなくなる実験系がある。この系では仕切り板を除いた後には、お互いのマウスの間に心理的なストレスが生じていることが生理学的検査で明らかにされており、この系を用いて放射線影響との関連を調べている。興味深いデータを得ているので、近いうちに結果を発表する。また、飼育環境の光周期を変えることでマウスに時差呆けを起し、不規則生活時間のストレスの模倣とする実験を開始している。

(食由来成分の放射線影響修飾効果)

食由来成分の放射線影響修飾機構の研究を進めている。現在、にんにく油成分の一種がもつ放射線防護能についての解析を進めている。また、食品成分については千葉大学園芸学部とも共同研究を行なっている。



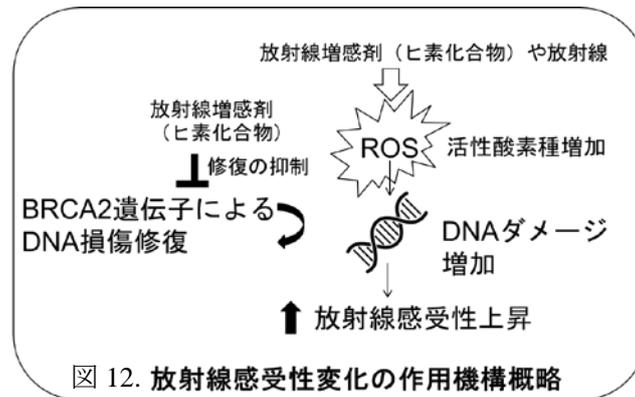
主な成果

(1) 放射線影響におけるタンパク質発現変化—高線量率と低線量率の違い—

様々な場面における放射線影響を調べる時に、結果としての発がんは重要な評価指標ですが、そこに至る分子レベルでの変化を知ることも重要である。それは影響が見えてくる前の未病状態での健康影響指標としても、また放射線防護物質の効果を判断する指標にもなる。我々は高線量率と低線量率での放射線により誘導されるタンパク質の違い、被ばく後の変化が持続するものなどを見出した^[7]。ここで見いだされたタンパク質は生活習慣、ストレスの修飾作用や食由来成分の放射線防護効果の指標として解析に用いることができる。

(2) 放射線感受性の変化への外的要因修飾の分子機構

これまでも我々は、生活の中で摂取する高脂肪食やアルコール飲用による放射線感受性の修飾効果の研究もしてきている^[8]。要因の一つとして、生体内の抗酸化能制御機構に作用して、感受性を変化させることを見い出している。マウスで明らかになったことを、さらに分子レベルで理解すべく、細胞の応答機構の変化も解析している。機構解析を行なう中で、我々は毒性物質であるヒ素が低い濃度では、放射線に対してがん細胞をより感受性にさせる（増感剤）として作用する仕組みに抗酸化能の変化、DNA 修復能の変化が関わっていることを明らかにした^[9]。放射線に対しての感受性を変化させる機構が明らかにできれば、正常細胞を守るだけでなく、がん細胞を効率的に叩く放射線治療にもつながる。機構研究については発がんに関係する、がん幹細胞の研究等をフランスの研究機関とも協力して進めている。



今後の展望や課題

生活習慣、ストレスは現代生活を送る中で不可避のものである。うまく折り合いながら私達は暮らしている。そのような外的な環境要因は放射線影響に、どのように関わるかは放射線作業に従事する方達にとってだけでなく、一般の方にも関わりある重要な検討課題である。外的要因の放射線影響への修飾効果を、放射線のリスクを低減させるため、また医療などにうまく利用することもできるかもしれない。食由来成分は日常的な健康促進、或いは、例えば宇宙滞在において、放射線影響を予防するために日常的に摂取する放射線防護物質としても期待できる。このように生活習慣改善、ストレスとの付き合い方の理解を通して、健康増進への利用や、放射線治療の効率化、適正化への貢献にもつながればと考えている。

参考論文

- [7] Tetsuo Nakajima, Bing Wang, Tetsuya Ono, Yoshihiko Uehara, Shingo Nakamura, Kazuaki Ichinohe, Ignacia Braga-Tanaka III, Satoshi Tanaka, Kimio Tanaka, and Mitsuru Neno. *Journal of Radiation Research* 2017 Jul 1;58(4):421-429. doi: 10.1093/jrr/rw133. Differences in sustained alterations in protein expression between livers of mice exposed to high-dose and low-dose rate radiation.
- [8] Tetsuo Nakajima, Guillaume Vares, Bing Wang and Mitsuru Neno. Chronic intake of Japanese sake mediates radiation-induced metabolic alterations in mouse liver. *PLoS One* 11, e0146730, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0146730.
- [9] Yasuharu Ninomiya Dong Yu, Emiko Sekine-Suzuki, Tetsuo Nakajima. *Anticancer Res.* 2017 Aug; 37(8):4111-4117. Synergistic effects of arsenite on radiosensitization of glioblastoma cells.

部課室員

チームリーダー：中島徹夫

チームメンバー：二宮康晴、岩井妙子、佐久間恭子

5-5. 食習慣影響研究チーム

業務目標・内容

従来の放射線防護は、ヒト集団の平均的な放射線感受性に基づいて体系化されてきた。しかしながら、近年、放射線感受性の個人差に配慮した、きめ細かな放射線防護の必要性が認識され始めている。放射線感受性の個人差要因としては、年齢や性別がよく知られている。食習慣等の生活習慣の影響については、定量的評価はなされていないものの、マウスの摂取カロリーを約 80%に制限することによって照射後の骨髄性白血病発生率が抑えられること等、発がんリスク（放射線感受性）を変動させうることを示す科学的な根拠が数多く報告されている。

生活習慣に起因する健康問題の中で、肥満は、先進国において特に深刻な問題となっている。米国では、成人の 1/3 が肥満、1/3 が太り気味、1/3 が正常との報告がある。日本においても食習慣の欧米化により肥満が増加している。肥満は、メタボリックシンドロームのリスクの増加など、そのひと自身の健康を害するのみならず、その子供への影響も懸念される。胎生期は身体の発達に極めて重要な時期であることから、母体の栄養状態・健康状態が胎児にも強く影響し、将来の健康や病気のリスクを決定するとの学説がある。これを Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)説と言う。

我々は前中期計画において、マウスモデルを用いて、偏った栄養バランス（高脂肪餌、低脂肪餌、通常餌摂取制限による栄養不良）によりその個体の放射線感受性が高くなることや、マイルドな通常餌摂取制限によりその個体における放射線のゲノム毒性が軽減されることを示した。本中期計画では、母親の食習慣が、その子供の世代の放射線感受性、特に放射線発がんに影響する可能性を、高脂肪餌で飼育した過剰カロリー摂取マウスモデルを用いて検討している（図 13）。また、この実験系で放射線発がんのバイオインディケーターを探索している。本研究課題の成果は、放射線感受性の個人差を反映したより細やかな放射線防護（テーラーメイド放射線防護）や、放射線発がんリスクを低減化する方法の確立につながることを期待される。

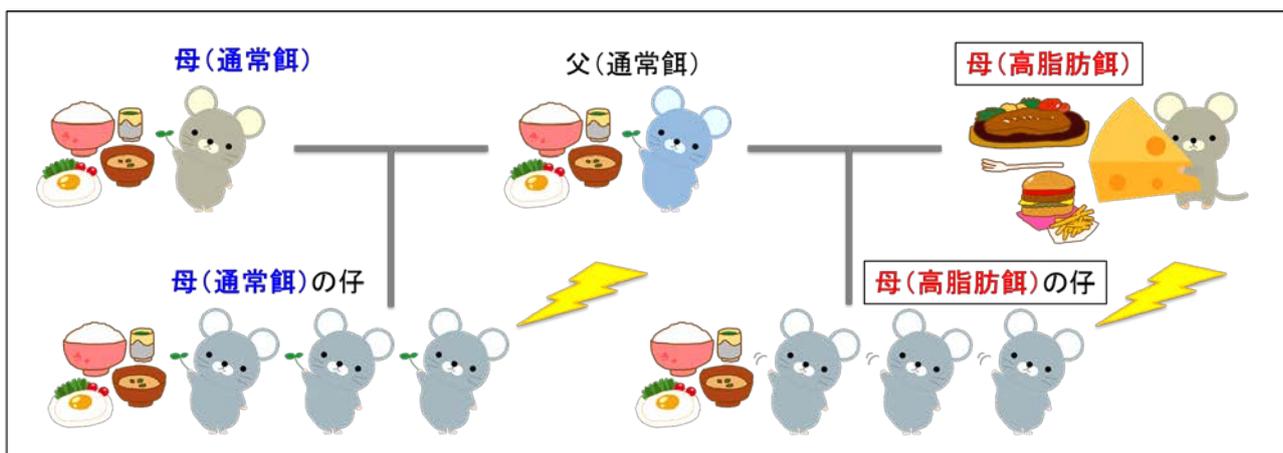


図 13. 子供世代での放射線感受性を比較検討する

※仔マウスは全て通常餌で飼育

主な成果

過剰なカロリー摂取、偏食や過度のダイエットによる栄養バランスの不均衡、デスクワーク中心の生活による恒常的な運動不足、夜型生活などによる不規則な概日行動、晩婚化等にもなう高齢出産など、経済成長や科学技術の発展は、日本人の生活習慣に大きな変化をもたらしてきた。現代型生活習慣は、メタボリック症候群など様々な

疾病のリスクを高める。また、胎生期は身体の発達に極めて重要な時期であることから、母体の生活習慣が胎児に影響し、将来の健康や病気のリスクを決定する可能性も指摘されている（DOHaD 説）。実際、胎生期の低栄養状態が成人期におけるメタボリック症候群、骨粗鬆症、乳癌などの発生リスクを上昇させるとの疫学調査がある。我々は DOHaD の観点から、先進国で深刻な問題となっている過剰なカロリー摂取による母親の肥満が、子供の放射線発がんリスクに影響する可能性とその機構、予防法の解明を目的に、マウスの放射線発がん実験モデルを構築し、2016 年 4 月に 1 回目の終生飼育実験に着手した（図 14）。1 回目の実験では全仔マウスを終生飼育する。死亡個体については解剖して病理組織学的解析を行うことで、発がん（胸腺リンパ腫、肝臓がん）頻度と母親の食習慣との相関について評価する。1 回目の実験で得られた知見をもとに、同様の実験系で、酸化ストレスマーカー（血中 8OHdG 濃度）、ゲノム変異（染色体異常、小核形成）、エピゲノム変異（DNA メチル化）、トランスクリプトーム、プロテオーム等の解析を継続的に行う予定である。この実験で得られる成果により、親の食習慣によって子供の放射線感受性が修飾される可能性の有無を検証する。さらに、放射線感受性を修飾する生活要因にもとづく放射線防護体系の構築に寄与する情報を提供する。

その他、マウスの身体拘束モデル実験系を構築し、精神的ストレスによる放射線感受性修飾を染色体異常や小核形成の頻度により評価した。その結果、放射線によるゲノム変異誘導の頻度が、精神的ストレスによって変化する可能性があることを示し、専門誌に報告した^{[10],[11]}。

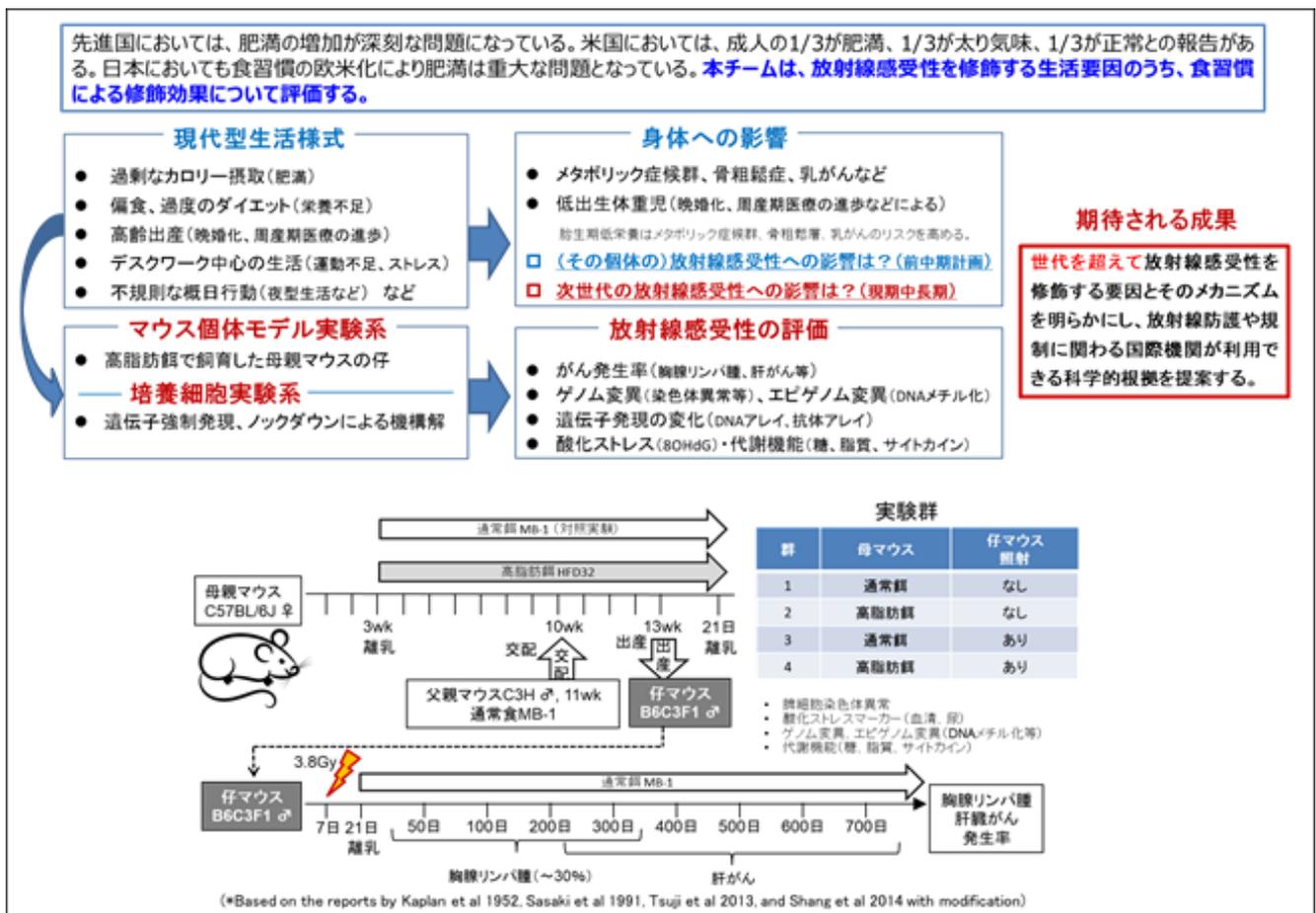


図 14. 離乳直後から高脂肪餌で飼育した肥満モデル母マウスから得られた仔マウス（B6C3F1）における放射線影響を、通常餌で飼育した正常母マウスから得られた仔マウス（対照群，B6C3F1）と比較する。生後 1 週間後に X 線（3.8 Gy）照射し、離乳後は通常餌で飼育する。これまでの報告から、この照射条件で、胸腺リンパ腫および肝臓がんが高頻

度に発生することが予想される。

参考論文

- [10] T. Katsube, et al. Effects from chronic restraint-induced stress on radiation-induced chromosomal aberrations in mouse splenocytes, *Mutation Research* 813: 18-26, 2017.
- [11] B. Wang, et al. Revisiting the health effects of psychological stress-its influence on susceptibility to ionizing radiation: a mini-review. *Journal of Radiation Research* 57 (4): 325-335, 2016.
- [12] Jian Zhang, Ziyang Wang, Anqing Wu, Jing Nie, Hailong Pei, Wentao Hu, Bing Wang, Peng Shang, Binyan Li, Guangming Zhou. Differences in responses to X-ray exposure between osteoclast and osteoblast cells. *Journal of Radiation Research* 58(6): 791-802, 2017.
- [13] Pauline Jeannot, Ada Nowosad, Renaud T Perchev, Caroline Callot, Evangeline Bennana, Takanori Katsube, Patrick Mayeux, Francois Guillonneau, Stephane Manenti, Arnaud Besson, p27Kip1 promotes invadopodia turnover and invasion through the regulation of the PAK1/Cortactin pathway, *eLife* 2017;6:e22207. DOI: 10.7554/eLife.22207.
- [14] Qin Wang, Liqing Du, Yan Wang, Chang Xu, Zhijuan Sun, Yue Fu, Bing Yang, Yueying Wang, Chuanje Mu, Saijun Fan, Lu Cai, Takanori Katsube and Qiang Liu, The development and biological characteristics of a novel potentially radioresistant inbred mouse strain, *Molecular Medicine Reports* 15: 759-767, 2017.
- [15] Yi Xie, Bing Wang, Kaoru Tanaka, Hong-Yan Li, Qiu-Yue Zhao, Hong Zhang. Enhancement of radiosensitivity of MCF-7 breast cancer cells subjected to X-ray or carbon-ion irradiations. *Nuclear Science and Techniques* 27:11, 2016.

部課室員

チームリーダー：王冰

チームメンバー：勝部孝則，村上正弘，田中薫，新井ひろみ，中島幹子，広部定男

5-6. 環境子ども学研究チーム

業務目標・内容

本研究チームは、子どもの育つ環境を改善することで放射線による健康障害を予防、低減できるかを科学的に明らかにすることを目的に研究を進めている。

子どもは、原子力発電所の事故や自然災害などにより生活スタイルが一変することによる心理的、身体的ストレスの影響を受けやすいと考えられている。また、子どもは大人より放射線に対して感受性が高いことから被ばく後の発がんリスクが懸念されている。それ故、発がんリスクの低減化策の提唱は、極めて重要と言える。

近年、エンリッチメント環境（豊かで快適な「良いストレス：eustress」）が健康を増進することが実験的に実証されつつある。脳の老化やメタボリック症候群の抑制、更には発がんの抑制効果などが報告されている。我々は、実験動物を用いて遊びや運動、社会的交流がある豊かな環境（エンリッチメント環境、EE：Enriched Environment）を提供することで、放射線に対して発がん感受性が高いと考えられている幼若期における EE の効果を検証し、放射線による健康障害や発がんに対する低減化策の提唱を目指している。

主な成果 “エンリッチメント環境による健康増進効果と放射線被ばく影響の低減効果を明らかに”

本研究は、実験動物であるマウスを用いて、EE が幼若期放射線被ばく後の健康影響リスクを低減するかについて内分泌機能の変化を定量的に評価し、明らかにすることを目的とした。また、EE のがんの予防効果を、ヒト家族性大腸腺腫症モデルである $Apc^{Min/+}$ マウスを用いて検証を行った。

実験動物の飼育は、通常ケージ（大きさ：300×170×110mm）に5匹で飼育する環境を標準飼育群（SE： Standard Environment）、通常ケージの約8倍程度のケージ（大きさ：542×426×200mm）に遊具（回転盤、隠れ家、トンネル、ブロックなど）を設置し、5匹で飼育する環境をEE群として実験を行った（図15）。

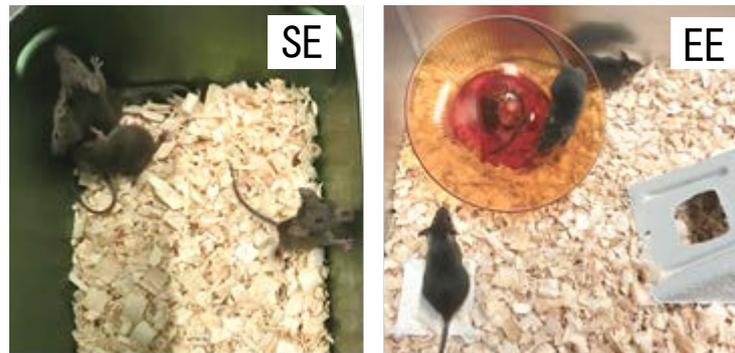


図15. エンリッチメント環境での飼育
SE: 標準飼育、EE: エンリッチメント環境飼育

EE は、SE に比べて体重の増加を有意に抑えることが分かった。その効果は、開始年齢に関係なく認められた。また、EE は白色脂肪と褐色脂肪の重量も有意に減少させる効果があった。加えて、血清検査結果よりEE は脂質代謝、糖代謝及び内分泌ホルモンの分泌にも好影響を与えることも分かった。更に、ヒト家族性大腸腺腫症のモデルマウスを用いた研究結果より、EE は放射線照射により誘発された腫瘍の増殖を抑えることが分かった。以上の結果は、生活の環境改善が放射線の健康影響の低減化に有効であることを示しており、今後の施策の基礎情報を提供するものと考えられる。

今後の展望

これまでの発がん予防研究は、植物中に存在する化合物であるフィトケミカルが対象であった。しかし、本研究では、化合物ではなく「豊かな環境 (EE)」を提供することで、放射線による健康影響や発がんの予防を実証した大変ユニークなものである。今後、同様な実験条件を用いて、低線量被ばくによる健康影響や発がんに対する低減効果も期待できる。更に、EE は副作用を懸念する必要がなく、ヒトへの応用（試み）も期待できる。

トピックス “文部科学省と環境省の大型研究資金を獲得”

本研究は、2015年度から2017年度までの3年間、文部科学省国家課題対応型研究開発推進事業「英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業」で採択された研究課題「エンリッチメント環境による Eustress(よいストレス)で放射線のリスクを低減する」で得られた成果である。

更に、2018 年度から 3 年間は、環境省放射線健康管理・健康不安対策事業「放射線の健康影響に係わる研究調査事業」に採択された研究課題「エンリッチメント環境による小児期連続放射線被ばくの健康影響に対する低減化研究」において、小児期における低線量率被ばくによる消化管腫瘍の発生に対する EE の抑制効果の検証を進めている。

この研究では、EE による①放射線発がんに対するリスク低減化、②ホメオスタシス増強効果、③放射線発がんに対する修飾因子に着目して解析を進めていく。そして、EE の効果のメカニズムについて新たな知見を見出し、将来的には放射線による健康影響や発がんリスク低減化の施策に繋げたいと考えている。

参考資料

- [16] 国立研究開発法人 放射線医学総合研究所 文部科学省 国家課題対応型研究開発推進事業 英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業 「エンリッチメント環境による Eustress (よいストレス) で放射線のリスクを低減する」 成果報告書、平成 28 年 3 月
- [17] 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 文部科学省 国家課題対応型研究開発推進事業 英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業 「エンリッチメント環境による Eustress (よいストレス) で放射線のリスクを低減する」 成果報告書、平成 29 年 3 月

部課室員

チームリーダー：柿沼志津子（兼任）

チームメンバー：森岡孝満（兼任）、西村まゆみ（兼任）

6. 放射線障害治療研究部

放射線障害治療研究部は、「体内除染研究」「組織再生治療研究」「幹細胞」「障害分子機構解析研究」「粒子線基礎医学研究」「放射線がん生物学研究」の計 6 チームで構成されている。被ばく時の緊急対応（除染）、治療を目標に、更に重粒子線治療、内用療法など放射線利用研究を、いずれも分子またはそれ以下のレベルでの機構解明というアプローチを軸に取り組んでいる。マウス個体を用いた実験から、組織・細胞生物学、発生工学、分子生物学、薬学、定量化学、量子化学的方法による解析まで、即ち、電子から個体までをカバーし、放射線被ばく時の生命現象の理解とそれらの結果を元にした治療法の開発に挑んでいる。加えて、重粒子線、陽子線マイクロビームなど、量研が有する特徴的な先端機器を用いた研究も我々の強みである。本資料集では 2016 年度から開始された今中長期計画の最初の 2 年間に報告された成果を、よりインパクトあるものを中心に、収集した。これらは各研究チームが今後 5 年間で達成すべき研究目標の土台となるものばかりである。

6-1. 体内除染研究チーム

業務目標・内容

- 1) 核燃料物質であるアクチニドや放射性物質による内部被ばくが発生することに備え、内部被ばく線量を低下させるために必要な以下の研究を推進する。
- 2) 動物実験モデルを使用して、体内に入った核燃料物質などがどのように体内を移動するのかを精細に調べ、その排泄を促進するための方法を開発するとともに、その効果を検証する。
- 3) 動物や細胞モデルを使用して、核燃料物質などが体内でどの程度影響するかを定量的に分析する技術を改良し、内部被ばく線量評価方法の精緻化を目指す。

主な成果

東電 F1 における燃料デブリや汚染水、廃棄物処理などの廃炉作業では、核燃物質を含む放射性核種の二次的な事故等による周辺への汚染や被ばくが懸念されることから、関連核種の体内動態や体外排泄促進に関する科学的知見の整備が求められている。中でもウランは腎障害を生じることが知られている。ウランは放射活性が低く、汎用の分析手法では組織中の微量ウランの検出は困難であるため、これまで体内挙動はよく理解されていない。そこで放射光マイクロビームを利用してウランを投与したラット腎臓についてウラン分布・局在解析を行い、尿細管の特定領域にウランが濃集することを示した。その濃集部のウランの酸化状態を、さらにマイクロビームによりスペクトル分析したところ、腎臓内で還元型の化学形に変化しているウランが検出された。このことから、腎臓に濃集したウランが酸化還元触媒として生体の活性酸素産生に関与している可能性や不溶性の還元型化学形態をとることで、残存性の一因となっていることが考えられ、ウランの毒性メカニズム解明や効果的なウランの体外排泄策につながる成果が得られた。

体内を循環したり特定の臓器に溜まっている放射性物質を速やかに身体の外に排泄させる技術を実験動物で研究するために、東電 F1 事故以降の広範な環境汚染の原因物質である放射性セシウムをモデルとして、その検証と排出

促進技術の改良を試みた。放射性セシウムをマウスに投与して体内循環と排出速度を分析し、排出を早める種々の薬剤の効果を検証した。その結果、利尿薬と呼ばれる尿の量を増加させる薬剤は排出速度を低下させてしまう傾向があること、マウスの飲み水の量を増やしたりする措置で排出を早める傾向となることが分かった。また、放射性セシウムの体外排出促進剤として承認されている医薬品であるラディオガルドーゼの効果を増強する手段を検討したところ、この薬剤の有効成分であるプルシアンブルー結晶をハイドロゲルに包埋した剤型を使用することで、排出促進効果は数倍に増加した。また、ハイドロゲル製剤化することにより、従来の薬剤よりも消化管粘膜障害を軽減して大量に投与することも可能であることを示した。このことから、核燃料物質の体外排出を促進するためには、核燃料物質に吸着する物質を体内の核燃料物質に効果的に届けるように化学的形狀を改良することが、実用可能な体内除染に最速であることが示され、今後の核燃料物質の体内除染研究戦略に活用している。

放射線被ばくによる影響の程度を量的に評価する技術は、放射線の計測やシミュレーションによる物理的線量評価技術に加え、被ばくした生体から得られた材料の分析から得られるバイオドジメトリー技術を組み合わせることで、より信頼性の高い線量評価が期待される。数 Gy 以上の高線量被ばく時のバイオドジメトリー技術は既に確立しているが、内部被ばくのような低線量被ばく後のバイオドジメトリー技術は発展途上であり、技術の確立が求められ

ている。そこで我々はマウスをモデルとして、100mGy 程度の低線量の放射線を全身照射したマウスから採取したごく微量の血液を用いた技術開発を行った。その結果、血液中に含まれる放射線に高感度な白血球細胞の中で、被ばく線量に比例して増加する RNA を同定し、それを精密定量する技術を確立した。このバイオドジメトリー技術は、被ばくした際の線量がわからなくても、被ばく後に採取した微量の血液の RNA を分析することで、被ばく線量を推定することができるものである。今後はこの技術を更に進展させて、放射線物質や核燃料物質による内部被ばくの際に臓器ごとの被ばく線量を推定したり、ヒトにも適用できるように開発を進める予定である。

参考論文

- [1] Kitahara K, Numako C, Terada Y, Nitta K, Shimada Y, Homma-Takeda S, J. Synchrotron Rad. 24 (2017) 456-462.
- [2] Tanaka I, Ishihara H, Yakumaru H, Tanaka M, Yokochi K, Tajima K, Akashi M, Biol. Pharm. Bull. 39 (2016) 353-360.
- [3] Ishihara H, Tanaka I, Yakumaru H, Tanaka M, Yokochi K, Fukutsu K, Tajima K, Nishimura M, Shimada Y, Akashi M, J. Radiat. Res. 57(2016) 25-34.

部課室員

チームリーダー：石原 弘

チームメンバー：武田志乃、大町康、田中泉、薬丸晴子、田中美香、横地和子、鈴木享子、板倉雄一、
吉田峻規

6-2. 幹細胞研究チーム

業務目標・内容

再生医療を用いた放射線障害治療の実現のため、幹細胞のゲノム安定性に注目した基礎研究を行っている。iPS 細胞は、再生医療においてドナー不足を解消する決定的手法として期待されているが、一方で、そのゲノムにかなりの数の変異が存在することも明らかになってきた。これらは移殖時の拒絶反応や移殖細胞の癌化に関与する可能性があることから、解決すべき問題と考えられている。我々は、iPS 細胞に生じる変異の生成機構を解明し、変異抑制法の確立を目指す。

主な成果

iPS 細胞は体細胞から樹立される過程で、エピゲノム（ゲノムの塩基配列以外のゲノム情報。ゲノムのメチル化やヒストン修飾など。）の大きな変更を伴う。我々は、このような体細胞型から初期胚型へのエピゲノムの変更中（ゲノム初期化という）にゲノムが安定に維持されているか否かを知るため、同一のマウス系統から樹立した iPS 細胞と、ゲノム初期化を起こしていない ES 細胞(初期胚を培養して得られる多能性幹細胞)の全ゲノム領域の点突然変異を解析したところ、iPS 細胞には多くの変異が存在しており、しかも、その性質も ES 細胞とは異なる(トランスバージョンが多い)ことを明らかにした^[4] (図 1)。更に、異なるゲノム初期化手法で樹立される体細胞核移植 ES 細胞 (ntES 細胞) との比較も行った。その結果、ntES 細胞は iPS 細胞に比べるとやや数が少ないものの、ES 細胞に比べて明らかに異なる質の変異が見つかった^[5] (図 1)。

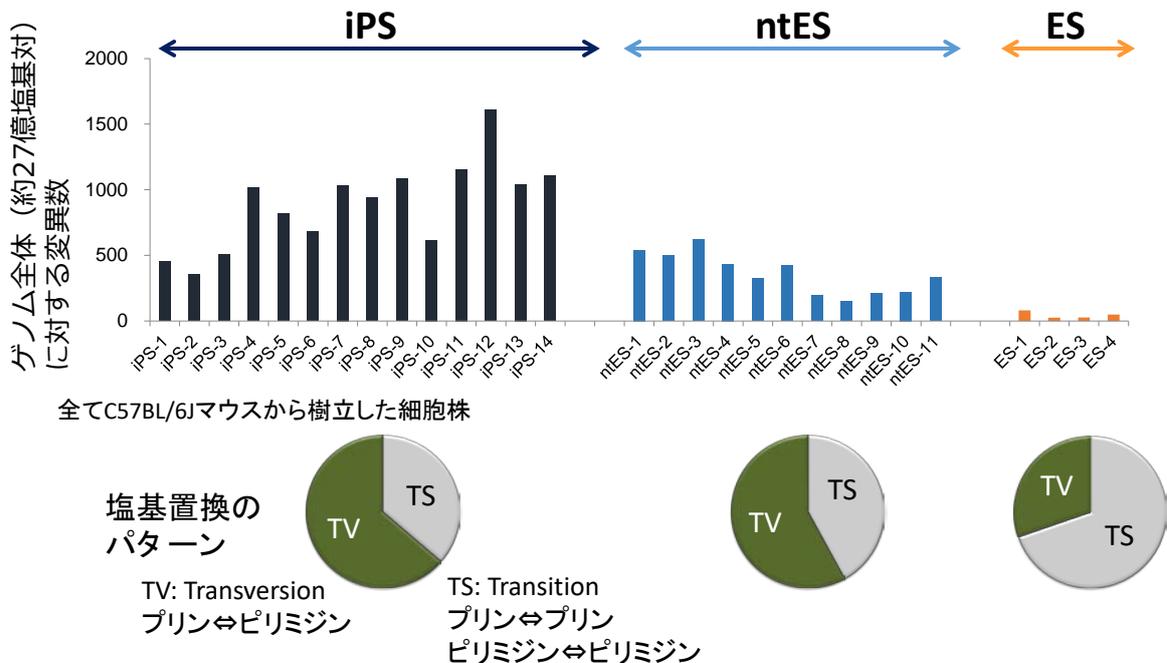


図 1 マウス iPS 細胞と核移植 ES (ntES) 細胞、そして ES 細胞との点突然変異の数・質の比較

次に、これらの変異の発生時期の同定を試みた。それまでは、iPS 細胞に見つかる変異の多くは、体細胞の段階で既に存在していた変異であるという考え方が広く信じられていた。しかしながら、我々は、iPS 細胞においても ntES 細胞においても、iPS 細胞コロニー中のその変異の存在比率を解析する手法により、ゲノム初期化中に発生したと考えられる変異を多数同定した^{[4],[5]}。

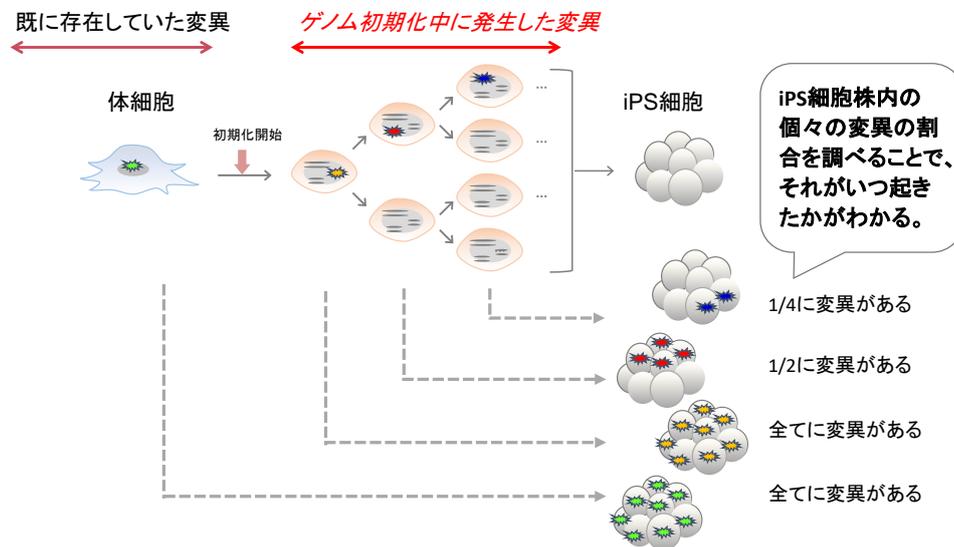


図 2. ゲノム初期化に伴う変異の同定

更に、これらの変異のゲノム上の分布を解析した。その結果、iPS 細胞の点突然変異は、核ラミナ結合部位と呼ばれる、核膜に接するゲノム部位に多いことが明らかになった^[6]。点突然変異発生の原因を考える上で重要な情報である。

上記成果を元に、今後は、iPS 細胞における点突然変異の低減化に取り組む。

参考論文

- [4] Sugiura M, Kasama Y, Araki R, Hoki Y, Sunayama M, Uda M, Nakamura M, Ando S, Abe M. Induced pluripotent stem cell generation-associated point mutations arise during the initial stages of the conversion of these cells. *Stem Cell Reports*. 2014 Jan 2;2(1):52-63.
- [5] Araki R, Mizutani E, Hoki Y, Sunayama M, Wakayama S, Nagatomo H, Kasama Y, Nakamura M, Wakayama T, Abe M. The Number of Point Mutations in Induced Pluripotent Stem Cells and Nuclear Transfer Embryonic Stem Cells Depends on the Method and Somatic Cell Type Used for Their Generation. *Stem Cells*. 2017 May;35(5):1189-1196.
- [6] Yoshihara M, Araki R, Kasama Y, Sunayama M, Abe M, Nishida K, Kawaji H, Hayashizaki Y, Murakawa Y. Hotspots of De Novo Point Mutations in Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Rep*. 2017 Oct 10;21(2):308-315.

部課室員

チームリーダー：荒木良子

チームメンバー：藤田真由美、法喜ゆう子、小原千寿香、滝沢和也、菅 智、砂山美里、今留香織、中村美樹、吉田 華、樋口晴美、進藤由希子

6-3. 組織再生治療研究チーム

業務目標・内容

放射線障害に対する予防・治療法の開発を行っている。マイクロビームなど量子科学技術を応用しながら、分子レベルでの放射線障害修復機構の解明を目指している。重粒子線治療、糖鎖生物学、毛髪科学など関連分野と連携しながら、再生医療研究を実施している。

主な成果

(1) FGF による放射線障害治療研究

我々は放射線組織障害に対する予防・治療薬として繊維芽細胞増殖因子(FGF)に注目してきた^[7]。放射線脱毛機構研究でも FGF18 の関与に関して新たな知見を得た。毛髪は休止期では放射線抵抗性であるが、FGF18 はこの休止期毛包で多く発現し、しかも毛周期を休止期に維持している。本研究では、この放射線抵抗性に対して FGF18 が重要な役割を果たすことを明らかにし、成長期に FGF18 を投与することで放射線毛包障害の改善が認められることを示した。すなわち、FGF18 を投与することで、毛包皮膚角化細胞の細胞周期を G2M に停止させ、放射線照射による DNA 損傷の修復を促進させた。それにより、毛包の障害が改善し発毛が促進されることが認められた。また、休止期毛包における放射線抵抗性が、この FGF18 による作用であることを示唆するとともに、成長期毛包に FGF18 を作用させることで、放射線毛包障害の予防に効果があることを明らかにした^[8]。今後、FGF18 の発現欠損させたマウスモデルを作製することで、より詳細に放射線毛包障害機構を解明し、放射線脱毛症の治療法の開発につなげていく予定である。

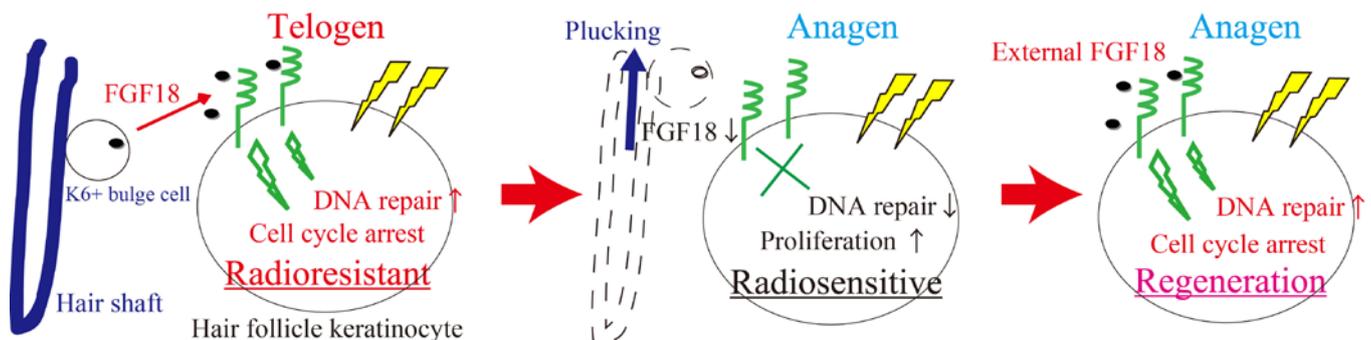


図3. 毛包における FGF18 と放射線抵抗性との関係

(2) 糖鎖による幹細胞内シグナル制御研究

マウス ES 細胞において、分化促進に関わるシグナル分子が O-GlcNAc 糖鎖修飾することで、マウス ES 細胞が未分化性を維持している明らかにした。すなわち、分化を促進する FGF4 シグナルの構成因子である PKC ζ が O-GlcNAc 修飾を受けており、これにより FGF4 シグナルが抑制され、分化抑制につながっていた。以上、マウス ES 細胞における細胞内シグナル制御機構で、糖鎖が直接関わっていることを初めて明らかにした。今後、ヒトの多能性幹細胞においても検討し、再生医療の向上につなげて行く予定である^[9]。

(3) タンパク質のアセチル化修飾を介した DNA 損傷修復機構の解明

我々は、DNA 損傷修復における、タンパク質のアセチル化修飾に着目した研究を行なっている^[10]。ヒストンアセチル化酵素である p300 および CBP は、放射線照射などで生じる DNA 二重鎖切断 (DSB) 部位に集まり、そこでヒストンをアセチル化することによりクロマチン構造を変換させ、DNA 損傷修復を促進する。一方、p300/CBP は非ヒストンタンパク質も修飾するが、DSB 修復における役割は不明であった。我々は、DNA 修復に関わる非ヒストンタンパク質の中で、p300/CBP によってアセチル化されるものを探索した結果、DSB 修復に関わるヒト RAD52 がアセチル化されることを発見した。DSB 部位でアセチル化を受けた RAD52 は、次に SIRT2 と SIRT3 の脱アセチル化酵素により、脱アセチル化されることも明らかにした。DNA 相同組換えによる修復の過程では、DSB 末端は削られて突出した一本鎖 DNA が生じ、そこには一本鎖 DNA 結合タンパク質の RPA や DNA 相同組換えの中心的タンパク質である RAD51 が集まる。RAD52 は一本鎖 DNA や RPA および RAD51 と結合することが知られていたが、我々は、アセチル化により RAD52 とこれらの DNA やタンパク質との結合力が増大することを明らかにした。一方、RAD52 がアセチル化されない場合は、DNA 修復が不完全な状態で RAD52 や RAD51 が DNA 損傷部位から離れてしまい、そのことにより DNA 相同組換え修復が阻害されることを明らかにした。さらに、DNA 損傷後のリン酸化修飾を介したシグナル伝達に重要な ATM キナーゼが、RAD52 のアセチル化に必要であることを明らかにした。この理由は、RAD52、p300/CBP、SIRT2 および SIRT3 の DSB 部位への集積に ATM が必須であるからであった。この結果は、リン酸化とアセチル化の全く異なるタンパク質修飾の間に、関連性があることを示している。以上の研究結果より、我々は、DNA 損傷による ATM キナーゼの活性化が引き金となって RAD52 や p300/CBP が DSB 部位に集まりそこで RAD52 のアセチル化が起きること、また、このアセチル化が DNA 相同組換え修復に必要であることを証明した。

(4) ヒトがん細胞・正常細胞間における放射線誘発バイスタンダー応答の研究

放射線誘発バイスタンダー効果は、照射された細胞の周辺の非照射の細胞にも放射線被ばくに類似した細胞応答が見られる現象である。放射線がん治療においても、線量が集中するがん患部の周辺に存在する組織へのバイスタンダー効果の制御は正常組織障害の軽減ならびにリスクにおいて重要課題である。そこで、我々は異種細胞間であるがん細胞と正常細胞間におけるバイスタンダー効果に着目した研究を実施している。重粒子線がん治療において用いられている高 LET な炭素イオンをヒト膠芽腫 T98G 細胞に照射し、非照射の正常ヒト皮膚繊維芽細胞への影響を解析した結果、DNA 損傷誘発、突然変異体頻度ならびに活性酸素種産生の上昇などの負の影響が表れた。さらには、これらは、バイスタンダー細胞が 20 回の細胞分裂後にも顕著であり、バイスタンダー効果の晩発的な影響を示唆する結果を得た。また、このようなバイスタンダー効果は、一回照射にくらべて、線量の分割照射の方が軽減されることも明らかにした^[11]。

さらに、マイクロビーム細胞照射装置 SPICE を活用し、単一細胞レベルでの詳細な異種細胞間バイスタンダー応答の解析を実現した。ヒト肺がん細胞とヒト肺正常細胞が混在するような条件下におけるバイスタンダー効果は非照射のがん細胞と正常細胞の両方に DNA 二本鎖切断を誘発するだけでなく、正常細胞ががん細胞への影響を修飾し持続するといった現象を確認した。また、マイクロビーム照射されたがん細胞の DNA 二本鎖切断修復は、その近傍の正常細胞によって促進されることも明らかにした^[12]。今後は、放射線がん治療の高度化に向け、放射線抵抗性

を示す低酸素がん細胞におけるバイスタンダー効果についても研究を進めていく予定である。

(5) 重粒子線による不整脈治療の開発

従来取り組んでいた心筋梗塞部位の重粒子線アブレーションによる方法から、細胞接着因子(Cx43)発現によって心組織再生を図り、心臓電気伝達の改善による不整脈制御法に発展させた。この効果を動物実験^[7]から重粒子線縦隔腫瘍治療患者まで拡げて確認した^[14]。

参考論文

- [7] T. Miura, M. Fujita, M. Kawano, K. Imadome, T. Yasuda, S. Nishihara, T. Imamura, M. Masuzawa, T. Imai, F. Nakayama. Strong radioprotective FGF1 signaling down-regulates proliferative and metastatic capabilities of the angiosarcoma cell line, ISOS-1, through the dual inhibition of EGFR and VEGFR pathways. *Clin Tran Radiat Oncol* 2017; 7:83-90
- [8] M. Kawano, S. Umeda, T. Yasuda, M. Fujita, A. Ishikawa, T. Imamura, T. Imai, F. Nakayama. Hair cycle resting phase determines radioresistance of Hair Follicles by arresting hair cycling. *Adv Radiat Oncol* 2016; 1:170-181
- [9] T. Miura, M. Kume, T. Kawamura, K. Yamamoto, T. Hamakubo, S. Nishihara. O-GlcNAc on PKC ζ inhibits the FGF4-PKC ζ -MEK-ERK1/2 pathway via Inhibition of PKC ζ phosphorylation in mouse embryonic stem cells. *Stem Cell Reports* 2018; 10:272-286
- [10] E. Kakumu, S. Nakanishi, H.M. Shiratori, A. Kato, W. Kobayashi, S. Machida, T. Yasuda, N. Adachi, N. Saito, T. Ikura, H. Kurumizaka, H. Kimura, M. Yokoi, W. Sakai, K. Sugawara. Xeroderma pigmentosum group C protein interacts with histones: regulation by acetylated states of histone H3. *Genes Cells* 2017; 22: 310-327
- [11] N. Autsavapromporn, C. Liu, T. Konishi. Impact of co-culturing with fractionated Carbon-ion-irradiated cancer cells on bystander normal cells and their progeny. *Radiat Res* 2017, 188, 335-341
- [12] A. Kobayashi, T. A. F. Tengku Ahmad, N. Autsavapromporn, M. Oikawa, S. Homma-Takeda, Y. Furusawa, J. Wang, T. Konishi. Enhanced DNA double-strand break repair of microbeam targeted A549 lung carcinoma cells by adjacent WI38 normal lung fibroblast cells via bi-directional signaling. *Mutat Res* 2017; 803-805
- [13] M. Amino, K. Yoshioka, Y. Furusawa, S. Tanaka, N. Kawabe, T. Hashida, T. Tsukada, M. Izumi, S. Inokuchi, T. Tanabe. Inducibility of ventricular arrhythmia 1 year following treatment with heavy ion irradiation in dogs with myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017; 40, 379-390.
- [14] M. Amino, K. Yoshioka, M. Shima, T. Okada, M. Nakajima, Y. Furusawa, S. Kanda, S. Inokuchi, T. Tanabe, Y. Ikari. Changes in arrhythmogenic properties and five - year prognosis after carbon - ion radiotherapy in patients with mediastinum cancer. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018; 23: e12468.

部課室員

チームリーダー：中山文明

チームメンバー：三浦太一、川野光子、高橋慶子、濱三智夫、古澤佳也、小西輝昭、安田武嗣

6-4. 放射線がん生物学研究チーム

業務目標・内容

放射線治療、特に、標的アイソトープ治療や重粒子線治療の更なる高度化を目指し、細胞生物学、分子生物学等の手法を用いた医学・生物学研究をしている。また、新しい放射線治療法の研究開発も行っている。

主な成果

致死的で予後が非常に悪い胃がん腹膜播種（腹膜に転移した胃がん）に対するアルファ線を用いた新規標的アイソトープ治療薬剤の開発に成功した。

胃がんは日本のみならず世界的に見ても罹患数や死亡数が上位のがんである。早期で発見される胃がんについては、予後が良好で治癒も期待できる。しかし、転移した胃がん、特に、腹膜に散らばるように転移した“胃がん腹膜播種”は、手術や重粒子線がん治療を含めた外照射放射線治療等の適応もない。また、現在のところ、抗がん剤や分子標的薬による薬物療法も限界がある。このため、腹膜播種胃がんの患者の平均生存期間は数ヶ月と非常に予後が悪いことが知られている。このような状況の下、効果的な薬剤や治療法の開発が強く望まれている。

我々のチームは、以前、標識薬剤開発部と共同で、放射線の飛ぶ距離が細胞数個分で、当たった細胞を殺傷する能力が高いアルファ線を出す核種（アスタチン-211） ^{211}At を加速器で製造することに成功している。この ^{211}At を腹膜に播種した胃がん細胞に届けることが出来れば、周囲の正常組織や細胞に障害を与えることなく、腹膜播種胃がんを殺傷することが出来るのではないかと我々は考えた。

^{211}At を腹膜に播種した胃がん細胞に届ける方法として、我々は、正常細胞と比べてがん細胞表面に非常に高密度に存在し、胃がんの 10-20% で過剰に存在していると言われる HER2（ヒト上皮細胞成長因子受容体タイプ 2）タンパク質に着目した。この HER2 タンパク質に選択的に結合する抗体を用いて ^{211}At を腹膜播種した胃がん細胞だけに届ける戦略を考えた。そこで、HER2 タンパク質に強く結合する抗体（トラスツズマブ）に ^{211}At を結合した ^{211}At -トラスツズマブを作製し、胃がん腹膜播種に対するその治療効果をモデル動物において実証することを目的として実験を行った。

^{211}At をトラスツズマブ抗体に結合させた標的アイソトープ治療薬、 ^{211}At -トラスツズマブを作製し、その治療効果を確認するため、HER2 陽性胃がん細胞を腹膜に移植した腹膜播種胃がんモデルマウスの腹腔にトラスツズマブ単体、 ^{211}At 単体、および ^{211}At -トラスツズマブをそれぞれ 1 回投与して、60 日間観察した。トラスツズマブおよび ^{211}At は、それぞれ単体の治療でも、投与量を増やすことでがんを治療することは可能であるが、標識抗体（ ^{211}At -トラスツズマブ）の治療効果と、それぞれ単体での効果を比較するために、トラスツズマブの量や放射能は標識抗体と同じにしており、それぞれの投与量は抑えている。

その結果、トラスツズマブまたは 1MBq の ^{211}At をそれぞれ単体で投与した群（6 匹）では観察期間中に、すべてのマウスでがんが増殖し死に至った。一方、1MBq の ^{211}At -トラスツズマブを投与した一群（6 匹）では、5 匹が生存し、そのうち 2 匹ではがん消失（がん細胞が確認できない状態）し、残りの 3 匹では 50-90% のがん退縮が認められた。図 4 は、それら治療マウスの代表的な写真である。 ^{211}At -トラスツズマブ投与群では、副作用として懸念された体重や白血球数の減少は観察されず、肝臓や腎臓の機能異常も認められなかった。

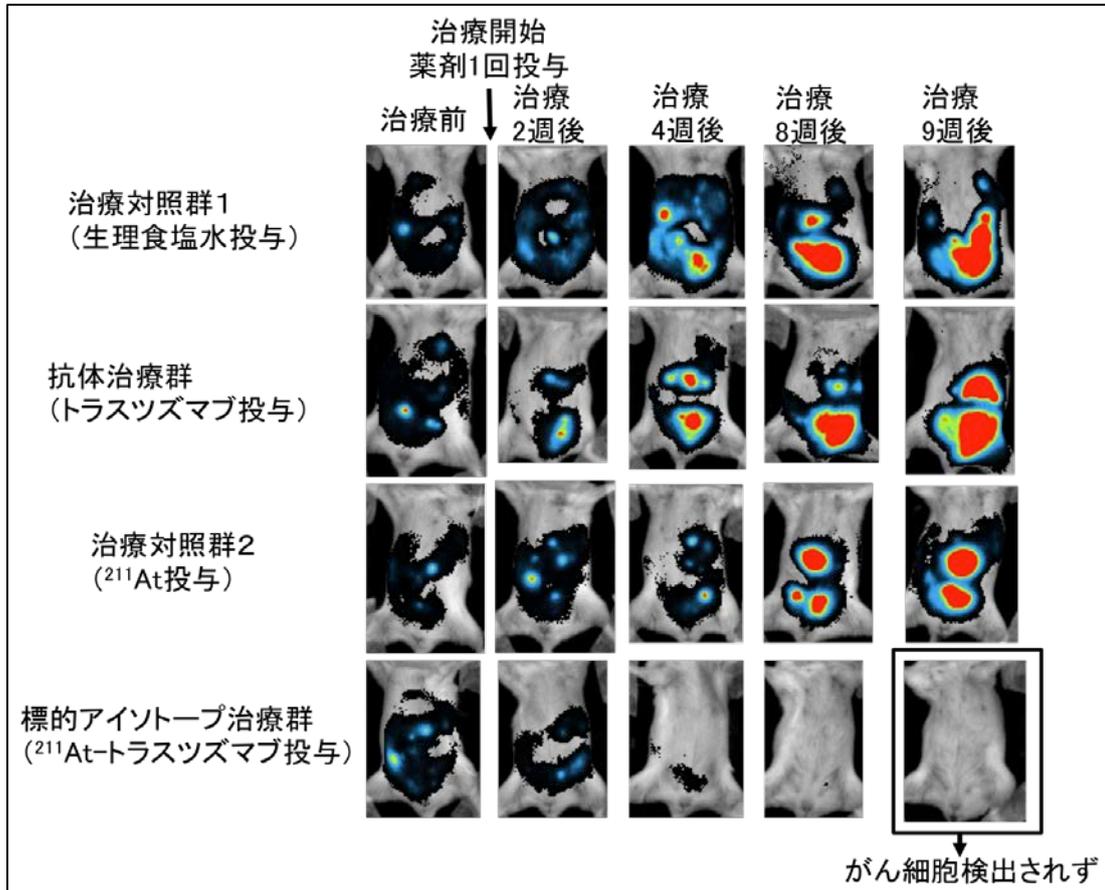


図 4. 腹膜播種胃がんの治療結果と治療マウスのイメージング画像。移植した胃がん細胞には、発光酵素（ルシフェラーゼ）遺伝子が組み込まれており、がん細胞の発光輝度を計測することで、がん細胞の増殖の有無を生きたままの動物で調べることが可能である。図のように治療対照群（生理食塩水投与）や抗体治療群（トラスツズマブ投与）、及び治療対照群（ ^{211}At 投与）では、腹膜でのがん細胞が増殖している。一方、アルファ線を放出する標的アイソトープ治療群（ ^{211}At -トラスツズマブ投与）では、治療してから4週以降で、がん細胞の退縮が顕著に認められ、9週ではがん細胞が検出されなかった。

この成果により、 ^{211}At -トラスツズマブによる標的アイソトープ治療は、HER2 陽性の胃がん腹膜播種に対する副作用の少ない、効果的な治療法となることが期待される。今後はヒトへの応用に向けて、ヒトへの投与に適した薬剤合成、安全性の検討や治療最適化のための検討などに取り組み、臨床研究に進めていきたいと考えている。

参考論文

[15] Li HK, Morokoshi Y, Nagatsu K, Kamada T, Hasegawa S*. Locoregional therapy with alpha-emitting trastuzumab against peritoneal metastasis of human epidermal growth factor receptor 2-positive gastric cancer in mice. *Cancer Sci.* 2017;108(8):1648-56.

部課室員

チームリーダー：長谷川純崇

チームメンバー：鵜澤玲子、平山亮一、鈴木基史、中島菜花子、諸越幸恵、小原麻希、亀山則子、佐久間誠、仲田一美、李 恵子

6-5. 粒子線基礎医学研究チーム

業務目標・内容

体表を傷つけずに体内のがんを死滅させることを最大の狙いとする放射線治療では、標的とするがん組織に致命的な大線量を照射することと、周辺正常生体組織への放射線障害を回避する照射方法の両方が重要である。治療効果を上げるため「がん」に大量の放射線を当てようとすると、標的組織の前後への放射線被ばくによる障害（副作用）も大きくなるというジレンマがあった。ところが、重粒子線には γ 線など一般の放射線（光子）のように物質を透過する性質を保ちながらも、その進行方向に沿ってエネルギーを集約させられるという特徴があり、これは重粒子線がん治療において標的となるがんの前後の正常組織の障害を最小にとどめることに役立つ。大規模な臨床治験を通して重粒子線治療が第一適用となるがんが特定されるなどの成果の一方で、「がん幹細胞」「ゲノム変異誘発」など細胞固有の生物学的な性質に基づく治療抵抗性や再発といった、放射線以外のがん治療にも等しく存在する、がんの様々な生物学的問題が解決を待っている。当チームでは、これまで粒子線生物研究で蓄積された基礎医学的な成果を背景に、難治性がんの克服とさらなる副作用の低減のため、いっそう高い目標に挑む。

また、加速器による人工的な重粒子線と同様の性質をもった粒子線は地磁気圏外の宇宙空間では太陽や遙か彼方の銀河（恒星）から降り注いでいることが知られている。治療においては組織限局的にごく短時間被ばくすることとどまる重粒子線でも、有人惑星探索等の目的で長期間連続的に全身被ばくの機会が増大すると、発がんなど「晩発障害」のリスクが懸念される。この問題に対して、我々は放射線障害を受けた個体の治癒過程を組織・細胞レベルで観察できる新しい実験動物モデルを導入し、特にゲノム DNA 損傷から発がんリスクを増加させる生体機構の研究を行っている（新学術領域研究「宇宙に生きる」）。

2017年度は、量研が奨励する「難治性がんのための新しい治療法（量子メス）の開発」に関連する成果があったので報告する。

主な成果

アスベストの肺への沈着により長い潜伏期を経て発症する悪性胸膜中皮腫は診断が難しく、進行がんとして見つかり治療が大変困難である。当チームの崔星主任研究員、鈴木雅雄上席研究員らは共同で、悪性中皮腫細胞に対する炭素線単独或いは抗癌剤シスプラチンとの併用により治療効果が向上することを細胞実験レベルで確認した。

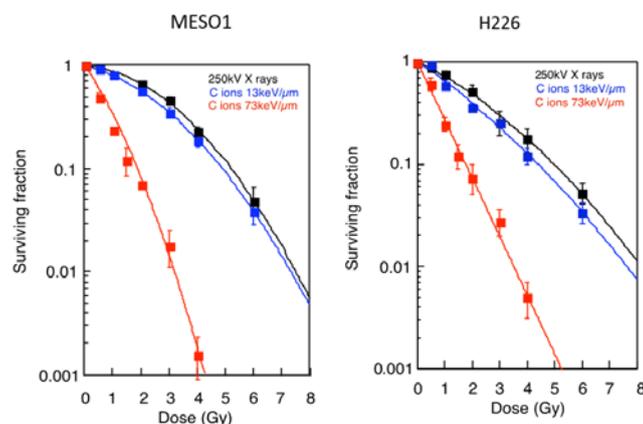


図 5. 2つの悪性中皮腫細胞のX線（黒）と炭素線（赤）による生存率曲線

悪性中皮腫細胞に対する炭素線単独或いは抗癌剤シスプラチンとの併用効果を世界で初めて実施し、その高い殺傷効果を確認した。これは、難治性悪性中皮腫に対する炭素線による効果的ながん治療の実現を目指す重要な一歩になる（プレス発表 2018.1.30）。

また、HIMAC 及びサイクロトロンを用いた、ヒト由来がん細胞株（21 種）・正常細胞（2 種）に対する粒子線（ヘリウム、炭素、ネオン、酸素、シリコン、鉄イオン、プロトン）の細胞致死効果の実験結果から、細胞死の cross section は、がん細胞・正常細胞の起源を問わず、また粒子線の核種によらず LET 値の関数として解釈できることが判った。その一方で、悪性脳腫瘍（グリオブラストーマ）由来の細胞株（T98G）の様に致死感受性が大きく異なる抵抗性のがん細胞が存在することも判った（図 6）。今後この結果をもとに、がん細胞の致死効果と正常細胞の晩発影響（遺伝子突然変異）の二面から、効率よくがん細胞を殺しかつ正常細胞の悪影響を最小限度に抑える照射の条件（イオン種・エネルギー・分割法）の検討を進めて行く予定である。

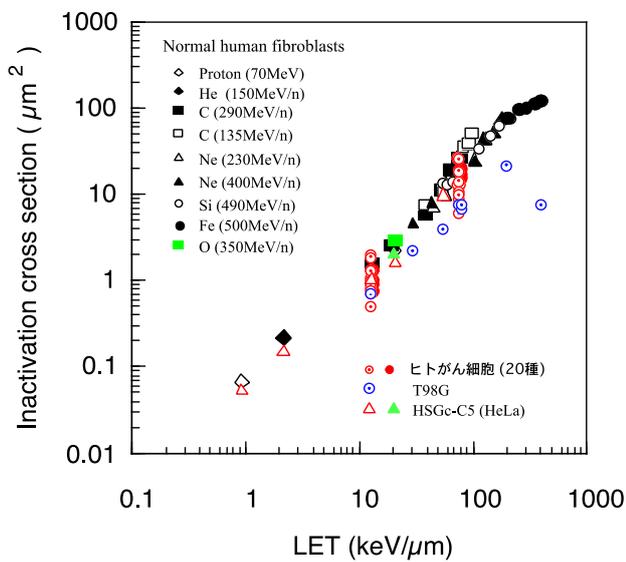


図 6. ヒト正常細胞(2 種)とがん細胞株(21 種)の致死効果の cross section の LET 依存性

参考論文

- [16] I. Shiraishi, N. Shikazono, M. Suzuki, K. Fujii, A. Yokoya, Efficiency of radiation-induced base lesion excision and the order of enzymatic treatment. *Int. J. Radiat. Biol.* 93, 295-302, 2017.
- [17] S. Sai, M. Suzuki, E. H. Kim, M. Hayashi, G. Vares, N. Yamamoto, T. Miyamoto, Effects of carbon ion beam alone or in combination with cisplatin on malignant mesothelioma cells *in vitro*. *Oncotarget*, *in press*.
- [18] N. Autsavapromporn, C. Liu, T. Konishi, Impact of Co-Culturing with Fractionated Carbon-Ion-Irradiated Cancer Cells on Bystander Normal Cells and Their Progeny. *Radiat. Res.* 188, 335-341, 2017.
- [19] C.P. Allen, H. Hirakawa, N. Izumi-Nakajima, S. Moore, J. Nie, N. Sharma, M. Sugiura, Y. Hoki, R. Araki, M. Abe, R. Okayasu, A. Fujimori, J.A. Nickoloff, Low- and High-LET Ionizing Radiation Induces Delayed Homologous Recombination that Persists for Two Weeks before Resolving. *Radiat. Res.* 188, 82-93, 2017.

部課室員

チームリーダー：藤森 亮

チームメンバー：鈴木雅雄、崔 星、劉 翠華、平川博一、伊藤圭子、佐野理江、鶴岡葉子、方 雅群、丸山二葉

6-6. 障害分子機構解析研究チーム

業務目標・内容

- 1) 放射線により生体内で生成する活性酸素・フリーラジカル、あるいはそれらによる生成物を「定量」し、更にそれらの生じやすさの目安としての組織内レドックス状態を評価する。
- 2) レドックス反応に基づく放射線防護作用を持つ物質を探索し、その抗酸化「反応メカニズム」を解析する。
- 3) がんの転移メカニズムを研究し制御を試みる中で酸化ストレスに対する「生体応答」を探る。

主な成果

X線または炭素イオン線で照射した水溶液試料中に生じるヒドロキシルラジカル ($\bullet\text{OH}$) は、局在して生成しており、数 mmol/L あるいは数 mol/L の2つの濃度で生じていることが予想され、また線エネルギー付与率 (LET) の大きな重粒子線では LET の増大に伴って数 mmol/L の $\bullet\text{OH}$ の割合が減少することを報告していた^[20]。しかしながら mol/L レベルの $\bullet\text{OH}$ 生成について、その存在を十分に証明したとは言い切れない部分が残っていた。そこで改めて、低 LET フォトン放射線によって水中に発生させた $\bullet\text{OH}$ について、mol/L レベルの生成密度の存在を検証し報告した^[21]。本論文では、 $\bullet\text{OH}$ の検出試薬 (DMPO) の密度に対して検出した $\bullet\text{OH}$ (DMPO-OH) の濃度をプロットして得られる曲線の3相を示す形状が、線量、線質および線量率を変えても変化しないこと、また γ 線の場合にフォトン当たり約 180 分子の $\bullet\text{OH}$ が生じていることを明らかにし、 $\bullet\text{OH}$ の生成密度が試料を通過するフォトンの数とは無関係に一定であることを確かめた。さらに mmol/L レベルの抗酸化薬剤を用いて mmol/L レベルの $\bullet\text{OH}$ 生成のみがキャンセルされるが mol/L レベルの $\bullet\text{OH}$ 生成を示す直線部が残ることから、mol/L レベルの極めて密な $\bullet\text{OH}$ 生成を確かめた。活性酸素種・フリーラジカル種の定量に関する研究は、松本が中心となって進めている。

2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) は特徴的な紫色の結晶で、比較的安定なフリーラジカル種である。そのラジカル部分は容易に酸化または還元されて常磁性を失う。また、DPPH が酸化あるいは還元されると、黄色に変化することから分光計で容易に測定することができる。そのため DPPH は酸化還元プローブとして、これまで多くの化合物の抗酸化能評価に利用されてきた。しかし、水にまったく溶けないため、その応用は有機溶媒中での脂溶性化合物の評価に限られていた。我々は β -シクロデキストリンを用いることにより、脂溶性安定ラジカルである DPPH を水溶化することに成功した^[22]。これにより、水溶液中と有機溶媒中のレドックス反応を同一の分子プローブを使って評価することが可能になった。そこで今回、炭素線の比較的低 LET な部分で照射した水あるいは有機溶媒中のレドックス反応を、DPPH を分子プローブとして評価し報告を行った^[23]。フリーラジカルの反応メカニズムの解析に関する研究は、中西を中心に進められている。

フォトン放射線照射後に再増殖した腫瘍細胞は、増殖速度、転移数が増加し、腫瘍移植後の生存日数が短くなったが、炭素線照射後に再増殖した腫瘍組織ではこれらの変化は見られなかった。これには腫瘍組織内に形成される新生血管の形状の違いが関与するであろう観察結果が得られた。これにより、炭素イオン線とフォトン放射線による *in vivo* での再増殖腫瘍の性質の変化が明らかになった^[24]。本研究は、QST 未来ラボ・量子 MRI 研究グループと共同で行った。また別の研究では、繰り返し照射によって生じる放射線抵抗性は、X線に比べて炭素イオン線により小さく、抵抗性発現の機構に mTOR 遺伝子シグナル伝達の活性化が関与していることが示された^[25]。がん転移メカニズムを通して生体応答を探るこれらの研究は、下川が中心となって展開している。

磁気共鳴ベースのレドックスイメージングは、安定ニトロキシルラジカルをレドックス感受性分子プローブとして用い、動物組織におけるラジカル由来の信号の消長から組織内のレドックス状態を評価する方法である。電子常磁性共鳴 (EPR) の分野で開発されてきたが、 T_1 強調 MR 画像でもニトロキシルラジカルを検出できるため、より解像度と時間分解能が勝っている MRI の分野へと展開されている。最近、EPR 分光法、EPR イメージング、または MRI を用いた動物組織レドックス状態評価において、測定ボリュームあるいは ROI の設定が解析結果に及ぼす影響を比較し報告した^[26]。また、血液脳関門透過性レドックス感受性ニトロキシルラジカル造影剤による脳における MR レドックスイメージングの実行可能性を 1 T と 7 T の異なる磁場条件において比較し、1 T 装置でも充分実行可能であることを動物実験により示し報告した^[27]。レドックスイメージング研究は、米国立衛生研究所群・米国立がん研究所、あるいは QST 未来ラボ・量子 MRI 研究グループとの共同研究で進めている。

現在、米国立がん研究所とシカゴ大学が先を競って、生体組織内の酸素濃度イメージング法の開発を進めている。酸素濃度イメージング法は、EPR スペクトル—空間イメージングの原理を応用したもので、米国立がん研究所のグループは測定速度と画像解像度を重視した自由誘導減衰 (FID) の測定とシングルポイントイメージング (SPI)、シカゴ大のグループは安定性を重視したスピンエコー測定とプロジェクションイメージングを基本に開発を行っている。松本は、米国立がん研究所と共同研究を行い、その技術開発において重要な助言を行ってきた。2014 年から開発を開始した電子スピンの T_1 緩和に基づく酸素濃度解析法は、いくつかの異なる TR で FID を測定し SPI 法により再構成した画像強度と TR の関係から酸素濃度を解析するもので、最近これを完成し報告した^[28]。

このほかにも、造影剤の体内動態の解析に関する研究等を行っている。例えば、EPR 酸素濃度イメージングの造影剤として、また ^{13}C 標識ピルビン酸の代謝イメージングにおいて ^{13}C 核の動的核偏極に使用されるトリアリルメチルラジカルのマウス体内動態について、低体温時の動態変化とそのメカニズムを示した^[29]。また、放射線の生体影響の物理化学的な数値化に関する研究も行っており、放射線によるマウス下肢短縮の程度および経時変化を数値化し、照射後数か月間かけて生じる放射線影響の評価法として提案した^[30]。

EPR を使って電子スピンを観察し、それを介して生体分子あるいは生体そのものからの数値化された情報を定量的に得ることを試みている。また、電子スピンと核スピンの相互作用を利用して、より分解能の高い画像情報を得ることも開始している。フリーラジカル種、すなわち電子スピンを、化学的あるいは物理的に生体内で生成させることによって生体に影響を与えることが可能であり、既のがん治療に応用されている。生体内に生じてしまった電子スピンを化学的に消去することは、酸化ストレスの軽減や老化予防、また放射線防護に役立つ。生体情報の定量性の向上と、定量情報に基づく確実な電子スピン制御が今後の課題と考える。

参考論文

- [20] Matsumoto K, Ueno M, Nakanishi I, Anzai K, Chem. Pharm. Bull. 63 (2015) 195–199.
- [21] Ogawa Y, Sekine-Suzuki E, Ueno M, Nakanishi I, Matsumoto K, J. Clin. Biochem. Nutr., published online ahead of print, doi: 10.3164/jcfn.18-15.
- [22] Nakanishi I, Ohkubo K, Imai K, Kamibayashi M, Yoshihashi Y, Matsumoto K, Fukuhara K, Terada K, Itoh S, Ozawa T, Fukuzumi S, Chem. Commun. 51 (2015) 8311–8314.
- [23] Nakanishi I, Yamashita S, Shimokawa T, Kamibayashi M, Sekine-Suzuki E, Ueno M, Ogawa Y, Ozawa T, Matsumoto K, Org. Biomol. Chem. 16 (2018) 1272–1276.

- [24] Sato K, Nitta N, Aoki I, Imai T, Shimokawa T, Sci Rep. 8 (2018) 1458.
- [25] Sato K, Azuma R, Imai T, Shimokawa T, Cancer Sci. 108 (2017) 2004–2010.
- [26] Matsumoto K, Mitchell JB, Krishna MC, Free Radic. Res., 52 (2018) 248–255.
- [27] Nakamura M, Shibata S, Yamasaki T, Ueno M, Nakanishi I, Matsumoto K, Kamada T, Yamada K, Aoki I, Am. J. Transl. Res. 9 (2017) 4481–4491.
- [28] Matsumoto K, Kishimoto S, Devasahayam N, Chandramouli GVR, Ogawa Y, Matsumoto S, Krishna MC, Subramanian S, Magn. Reson. Med., published online ahead of print, doi: 10.1002/mrm.27182.
- [29] Matsumoto K, Hyodo F, Mitchell JB, Krishna MC, Magn. Reson. Med. 79 (2018) 1212–1218.
- [30] Ueno M, Nakanishi I, Matsumoto K, Biol. Pharm. Bull., 41 (2018) 368–373.

部課室員

チームリーダー：松本謙一郎

チームメンバー：中西郁夫、下川卓志、関根(鈴木)絵美子、上野恵美、乳井美奈子、小川幸大、東梨佳子、
上林将人、黒澤ふき、牧野祐典

7. 福島再生支援本部

業務目標・内容と主な成果

2011年3月11日に東日本大震災が発生し、その津波により東京電力(株)福島第一原子力発電所(以下、福島第一原発)で大規模な事故が発生した。環境中に大量の放射性物質が放出され、多くの住民の方々が避難を余儀なくされたばかりでなく、環境中の放射線量の高さから帰還することが困難な地域も残っている。

2012年7月13日に「福島復興再生基本方針」が閣議決定され、被ばく線量を正確に評価するための調査研究、低線量被ばくによる健康影響に係る調査研究、沿岸域を含めた放射性物質の環境動態に対する共同研究を行うとされた。また、「避難解除等区域復興再生計画(2014年6月改定、復興庁)」においては、復旧作業員等の被ばくと健康との関連の評価に関する体制の整備、県民健康調査の適切かつ着実な実施に関し必要な取組を行うとされた。放医研は事故発生当初から様々な活動をしてきていたが、さらにこれら国の決定を受けて支援本部を組織し、福島第一原発事故後の福島復興再生への支援に向けた調査研究を包括的に、かつ他の研究機関とも連携して行うこととした。

国民の安全と安心を科学的に支援するため、これまでに主に以下の三つの研究課題を行ってきた。

①「放射性物質の環境中の動態とそれによる人や生態系への影響などの調査・研究」

(福島再生支援本部環境影響研究チーム、環境移行パラメータ研究チーム、環境動態研究チーム担当)

- ・極微量の放射性核種の高精度迅速分析法の確立、福島の住民の周辺環境での放射性核種の移行と影響の調査、住民が将来にわたって受ける線量の評価とその低減化。

②「住民や原発作業員の被ばく線量と健康への影響に関する調査・研究」(計測・線量評価部担当)

- ・東電緊急作業従事者に対する疫学的研究(線量再構築、生物線量評価等)、「県民健康調査」における外部被ばく線量評価、福島県民の内部被ばく線量推計、および住民の被ばく線量モデルの構築。

③「低線量・低線量率被ばくによる影響の評価とそのリスク予防に関する研究」

(2017年度終了、一部放射線影響研究部で継続)

- ・動物実験による低線量率放射線の小児における影響評価、長期の放射線被ばくによる影響が組織幹細胞に蓄積する機構の解明に資する研究、放射線被ばく後のカロリー制限等による発がんリスク低減効果の実証、動物実験研究資源のアーカイブの作成と公開。

これらの研究成果は論文としてまとめられ、正確な科学的情報として発信すると共に、IAEA等の国際的専門組織のプロジェクトに参加し報告している。

上記の福島復興再生への貢献のための調査研究に加えて、福島県立医科大学「ふくしま国際医療科学センター先端臨床研究センター」内での福島研究分室の運用を開始し、福島県水産試験場、福島大学等と連携して福島県における環境調査を実施している。

一般市民へのアウトリーチ活動としては、「福島県放射線教育・防災教育フォーラム」、「福島県環境創造シンポジウム」、「日本科学未来館 Lesson#3.11 シンポジウム」等において本部の活動成果を展示、報告している。また、いわき市との連携協力の合意に基づき、調査・研究の中継拠点として「福島再生支援本部いわき出張所」を開設し、浜通り地域における情報収集や情報発信などを行うと共に、いわき市民を対象とした「放射線科学講座」や放射線実験教室「サイエンスラボ」を共同で開催している。さらに「放射線被ばくの健康相談窓口」

を所内の専門家、退職者、臨床心理士の協力を得て開設し、市民からの相談に細やかに対応している。

事故後 7 年が経過して放射性物質による環境汚染状況や生活状況が刻々と変わる中、現在の市民の方々のニーズに応えられるような調査・研究を進め、今後も福島の再生のために関わり続ける所存である。



図 1. 放射線科学講座「放射線科学研究の最前線～放医研における研究成果：医療と環境～」
(2018 年 1 月 27 日・いわき市)

(1) 対外活動

福島再生支援本部として行った対外活動を以下に示す。

2016 年度 福島再生支援本部いわき出張所 講演会

目的	概要	場所	参加者	実施日
いわき出張所の設置及びいわき市と放医研の放射線対策の取り組みに係る連携協力の合意に基づき講演会を実施する。	「放射線医学の最前線～放医研の研究でわかってきたこと～」 放医研の講演者 2 名による講演（質疑応答含） ・重粒子線がん治療 ・分子イメージングによるガン検診と治療の融合	いわき市総合保健福祉センター 多目的ホール	医療関係者、および一般市民（会社員、教育関係、自営業、主婦、農業、官公庁） 約 150 名	2016 年 9 月 17 日

2017 年度 福島再生支援本部いわき出張所 サイエンスラボ

目的	概要	場所	参加者	実施日
研究者の話や実験を通じ、いわき市の小中学生の放射線に対する理解向上と研究への興味をもってもらう。	ビデオ「ぼくはほうしゃせん」視聴、霧箱および遮蔽実験。 空き時間を利用して測定器による放射線計測実習。	いわき市総合保健福祉センター 多目的ホール	小学 3 年生から中学生までの子供を中心に、その保護者、および教育関係者など、総数約 160 名	2017 年 8 月 6 日～ 8 月 7 日

2017 年度 福島再生支援本部いわき出張所 講演会

目的	概要	場所	参加者	実施日
いわき出張所の設置及びいわき市と放医研の放射線対策の取り組みに係る連携協力の合意に基づき講演会を実施する。	「放射線医学の最前線～放医研の研究でわかってきたこと～」 放医研の講演者2名による講演（質疑応答含） ・不安なく放射線診断を利用して頂くために ・最近の福島の海について	いわき市総合保健福祉センター 多目的ホール	医療関係者、および一般市民（会社員、教育関係、自営業、主婦、農業、官公庁） 約 150 名	2018 年 1 月 27 日

2017 年度 福島県環境創造シンポジウム出展

目的	概要	場所	参加者	実施日
放医研が実施している福島県内の調査事業を紹介することにより、福島再生支援本部の活動に関して理解を深めてもらう。	放医研が実施している福島における調査事業活動のポスター展示とその概要説明	福島県環境創造センター交流棟	国内の専門家および一般参加者約 50 名	2018 年 3 月 4 日

(2) 放射線被ばくの健康相談窓口業務

東日本大震災直後（2011 年 3 月）当時の放射線防護研究センターで本業務を開始し、2016 年度からは福島再生支援本部で継続して実施、発信すべき情報の精査や電話相談対応者のアレンジ等を行っている。表 1 は 2016・2017 年度の一般電話相談の対応者の延べ人数を月別、職種別に集計したものである。電話相談件数は開設当初の 2011 年 3 月がピークで、窓口業務も毎日実施していたが、相談件数が急激に減少していったため 2012 年 6 月から週 3 日（13 時～16 時）の対応となった。その後さらに相談件数が減少したため、2016 年度から火・金曜日の週 2 日での対応とした。2016・2017 年度はおおむね 15～20 件／月となっている（表 2）。

また、相談内容の変化に対応するため、2012 年度から専門の健康相談カウンセラーを、2017 年度 10 月からは医療被ばくの専門職員を配置した相談体制をとっている。

表 1 放射線被ばくの健康相談窓口(一般電話相談)対応者延べ人数の月別集計結果

2016 年度	2016									2017		
	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月		1 月	2 月
研究者 (OB を含む)	24	21	27	29	26	27	25	26	21	25	23	27
健康相談カウンセラ ー	16	16	16	18	18	18	16	17	14	16	16	18

2017 年度	2017									2018		
	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月		1 月	2 月
研究者 (OB を含む)	25	25	30	25	24	28	28	21	26	25	26	29
健康相談カウンセラ ー	16	16	18	16	16	18	18	14	16	15	16	18
医療被ばく専門研究 者							9	7	7	8	8	9

表 2 放射線被ばくの健康相談窓口(一般電話相談)対応件数の月別集計結果

2016 年度	2016									2017		
	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月		1 月	2 月
対応件数	28	29	28	22	19	32	18	18	11	10	18	25

2017 年度	2017									2018		
	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月		1 月	2 月
対応件数	24	15	31	14	20	29	13	9	7	11	15	30

部課室員

本部長：石田 敦郎 (2016 年度)、野田耕司、山田 裕 (2017 年度)

本部メンバー：千葉智子、福原弘樹

7-1. 環境影響研究チーム

業務目標・内容

福島第一原発事故が野生生物（野ネズミ、サンショウウオ、メダカ、針葉樹）に与える放射線影響を、現地調査と検証実験により調べ、福島県の住民周辺環境の健全性を評価している。

主な成果

野ネズミ（主にアカネズミとヒメネズミ）については、放射線影響の指標としてリンパ球の染色体異常を調べてきた。日本固有の種であるアカネズミ、ヒメネズミは実験ネズミ（ハツカネズミ）とは別の属に分類されており、ハツカネズミで利用されている染色体異常解析手法がそのまま使えるとは限らない。不安定型染色体異常（2 動原体染色体異常）の簡便な検出手法としてハツカネズミで利用されている C-band 法をアカネズミとヒメネズミに適用したところ、ヒメネズミではセントロメアを明瞭に同定できたのに対し、アカネズミではセントロメアが不明瞭であり、2 動原体のような不安定型染色体異常の検出が困難であることが分かった。そのため、2015 年度まではヒメネズミのみで C-band 法による 2 動原体染色体異常 (Dicentric) 試験を行ってきたが、2016 年度以降は、高分解能を有する FACS を使ってアカネズミの染色体を単離し、比較的大きな染色体（1 番、2 番、5 番）を基質として染色体 FISH 用プローブを開発することに成功し、アカネズミの 3 対の染色体を 3 色（図 2 参照、緑：1 番染色体、黄：2 番染色体、赤：5 番染色体）に染めることを可能とした。この染色体 FISH 用プローブを使い、福島の汚染レベルの異なる場所で捕獲したアカネズミの染色体異常頻度を比較したところ、高汚染地域に生息するアカネズミで有意に高い異常頻度が観察され、また、各ネズミ個体の被ばく線量評価に基づき、線量（率）-影響関係を解析したところ、線量（率）に依存して染色体異常が増加する傾向が認められた¹⁾。染色体サイズはこの 3 染色体間でほぼ同一であるため理論的に組換え頻度も同等になることが推測されたが、実際の組換え頻度は放射線被ばくとは無関係に 2 番染色体で非常に高く、2 番染色体にフラジャイルサイト（脆弱部位）が存在することが示唆された。染色体に脆弱部位が存在すると放射線に被ばくしなくても組換え頻度が上昇するため、放射線の影響が見えにくくなる。そのため、2 番染色体は放射線による染色体異常試験のツールとして不適格であり、2 番染色体以外の比較的大型の染色体を選択し、新しい染色体 FISH 用プローブを開発する必要性が生じた。そこで新たに FACS で大型染色体を分離し、それを基質にプローブを開発したところ、3 番染色体と 4 番染色体が完全に分離できていないサンプルを基質としたことが判明したが、3 番染色体と 4 番染色体の色調が違って明確に分別できるため、結果的に 1 番、3 番、4 番、5 番染色体の 4 色 FISH を可能とするツールを開発することができた。今後、新規開発したプローブを使い、福島の野ネズミの染色体異常を解析する予定である。

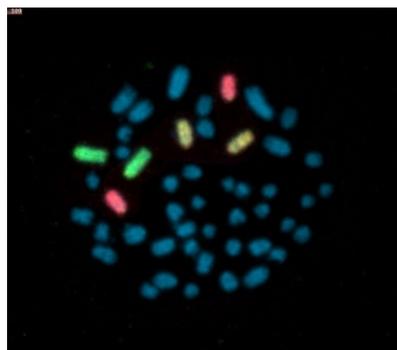


図 2. アカネズミの 1 番、2 番、5 番染色体の FISH 像

サンショウウオ（トウホクサンショウウオ；両生類）については、胚から亜成体期まで γ 線を連続照射し、その影響を調べる実験を 2012 年度より行ってきたが、2016 年度以降も継続し、2017 年度末で照射日数は 2100 日を超えている。体重増加を指標とした場合、これまでと同様、2016 年度以降も、 $33\mu\text{Gy/h}$ では影響が見られず、 $510\mu\text{Gy/h}$ では体重増加の抑制が見られた。一方、 $150\mu\text{Gy/h}$ では、2015 年度は体重増加が抑制されていたのに対し、2016 年度以降は影響がなくなった。また、2017 年春の繁殖期（照射開始後 1800 日目）には、非照射対照群と $33\mu\text{Gy/h}$ では 90%以上の個体で第二次性徴（オスの生殖結節、メスの発達した卵管）が見られたのに対し、 150 と $510\mu\text{Gy/h}$ で第二次性徴が見られた個体は皆無であった。これまでの現地調査で、帰還困難区域に生息するサンショウウオの吸収線量率の最高値は $50\mu\text{Gy/h}$ と評価されているので、これらの γ 線照射実験の結果から、線量が高い帰還困難区域であっても、そこに生息するサンショウウオの成長や性成熟に放射線影響が生じる可能性は低いことが示唆された。一方、原発事故後間もない 2011 年から 2012 年に帰還困難区域で採取した各種生物とその生息場所の環境媒体の放射性セシウム濃度を測定し、空間線量率も加味して、それら生物の吸収線量率を評価したが、草本植物、両生類、昆虫、ミミズの線量率は ICRP の誘導考慮参考レベルを下回っており、放射線影響が生じた可能性は低いことが示唆された^[2]。

メダカについては、これまで帰還困難区域内で継続的に野生メダカを採集し、その放射線影響を調べてきた。今回引き続き、福島第一原発から約 7 km にある溜池から野生メダカを採集し、その放射線影響を調べた。2017 年 9 月、溜池周辺の空間線量率は平均 $6.5\mu\text{Sv/h}$ で、2012 年度平均の $22.9\mu\text{Sv/h}$ と比べると、確実に空間線量率の低下が見られた。採集した 6 匹の野生メダカのエラから小核試験法で異常染色体を検出したところ、小核出現率はこれまで同様 0.1%程度であり、これは放医研で維持しているメダカと同程度の出現率であり、福島の野生メダカに放射線影響は確認されなかった。また今回ガラス線量計を用いて溜池周辺 9 地点での線量率を測定した（図 3）。池底辺の線量率は $34\sim 236\mu\text{Gy/d}$ の間で大きく違いがあり、最小値と最大値では約 7 倍の開きがあった。また水面、中間層、底辺では、底辺がもっとも高い値であった。最も線量の高かった地点で、メダカの平均的寿命 2 年をそこで過ごした場合を試算すると、生涯被ばく線量は 170 mGy 程度と見積もられた。

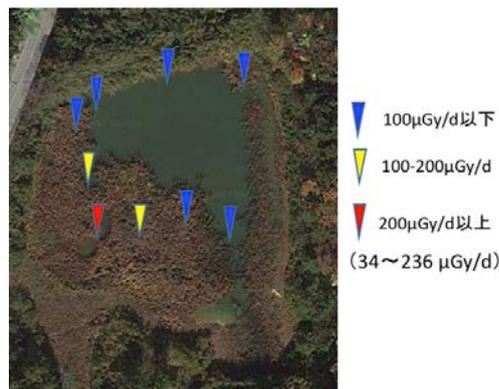


図 3. 帰還困難区域内の溜池における線量率

針葉樹については、野外で形態変化が観察されたとする報告があるが^[3]、我々の調査でも、帰還困難区域内の森林では、空間線量率が低い地域のもみ個体群と比べて空間線量率が高い地域のもみ個体群で、二股様の分枝という形態変化の発生頻度が顕著に増加していることが観察されている。そこで、もみの成長・形態形成に対して放射線が影響を及ぼした可能性を検証するために、ガンマ線照射施設内でもみの苗木を栽培し（図 4）、人為的な放射線長期照射によっても高線量地域と同様の現象が発生するかを調べている。その結果、1 日に 150 mGy 程度以上の非常に高い線量率では γ 線照射開始後まもなくから苗木の芽の成長が強く阻害され、1 日に 25 mGy 程度以上の線量率でも 1 年以上の照射により分枝に異常が発生することが明らかになった。しかし、福島第一原発事故後の高線量地域におけるもみの被ばくを念頭においたより低い照射線量率では、1 年程度の照射

では苗木の成長に明瞭な変化は見られず、長期的な放射線影響の有無を評価するためにはさらに継続した観察が必要とされる。また、こうした放射線照射実験で得られる結果に基づいて高線量地域のモミに観察された現象を解析するためには、モミが森林内で実際に被ばくした放射線量をできるだけ正確に推定することも重要である。樹木の被ばく線量についてはヒトの場合のように精密な推定方法が確立していないので、枝葉や芽の構造について詳細な幾何学的モデルをコンピューター上に構築して、土壌や樹木に含まれる放射性物質からの放射線により成長部位が被ばくする線量をシミュレーションによって計算する方法を開発している。樹木の枝葉や芽には福島第一原発事故直後に放射性物質が直接付着し、またその後の転流によって植物体内を移動したため、そうした樹体内の放射性物質から放出される放射線によって成長部位の被ばく線量が高くなることが推定されている。



図 4. モミの γ 線照射実験

参考論文

- [1] Kawagoshi, T. et al., 2017. Chromosomal aberrations in large Japanese field mice (*Apodemus speciosus*) captured near Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant. *Environ. Sci. Technol.* **51**, 4632 – 4641.
- [2] Fuma, S. et al., 2017. Radiocaesium contamination and dose rate estimation of terrestrial and freshwater wildlife in the exclusion zone of the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant accident. *J. Environ. Radioact.* **171**, 176 – 188.
- [3] Yoschenko, V., Nanba, K., Yoshida, S., Watanabe, Y. et al., 2016. Morphological abnormalities in Japanese red pine (*Pinus densiflora*) at the territories contaminated as a result of the accident at Fukushima Dai-Ichi Nuclear Power Plant. *J. Environ. Radioact.* **165**, 60 – 67.

部課室員

チームリーダー：久保田善久（2016年度）、野田耕司、府馬正一（2017年度）

チームメンバー：渡辺嘉人、丸山耕一、川越大輝、塩見尚子、添田晴日

7-2. 環境移行パラメータ研究チーム

業務目標・内容

福島第一原発事故後、環境中に放出された放射性核種がどこに分布し、どのように変化しているのか、という研究は多く行われているが、地域や条件によって生データは値が異なることから、そのままでは他の地域に利用することができない。本チームでは、例えば土壌から野生動物への移行割合や経時変化を「環境移行パラメータ」として変換・蓄積し、パラメータの幅や代表的な値を示すことで、他地域への適用や将来予測に役立てることを目的として調査研究を進めている。将来の内部被ばく予測という観点から、食品に着目してデータ収集を進めており、2016年度および2017年度はそれぞれ狩猟動物と山菜を中心に研究を行った。

主な成果

環境中に新たに追加された放射性核種は、食品に移行する。それらを継続して摂取しても、内部被ばくが年間1 mSvを超えないようにするために、我が国では流通する一般食品に対しては、放射性Csとして100 Bq/kgの基準値が設けられている。しかし山菜や狩猟動物等を自家消費する場合、この基準値に縛られない。したがって、天然から食材を採取してきた場合、どの程度の濃度レベルにあるのかは、実測をしないと解らないが、土壌単位面積あたりの降下量 (Bq/m²) から動植物中濃度 (Bq/kg) への移行割合 (パラメータ値) があれば、それを用いて、食材中の放射性Cs濃度を地域ごとにおおまかに推定できる。この移行割合を面積あたりの移行係数 (T_{ag}) と呼ぶ (図5)。T_{ag}はチェルノブイリ後のヨーロッパで多く取得され、国際的にも用いられる環境移行パラメータ値であるが、我が国ではこれまでにデータがなかった。そこで本チームでは狩猟動物や春の山菜に対してのT_{ag}を導出することを試みた。なお、水分含量によって値が大きく変動することを避けるために、動植物中濃度は乾物重を用いるのが一般的であるが、食材はほとんどの場合生であることから、本研究では生重での報告としている。

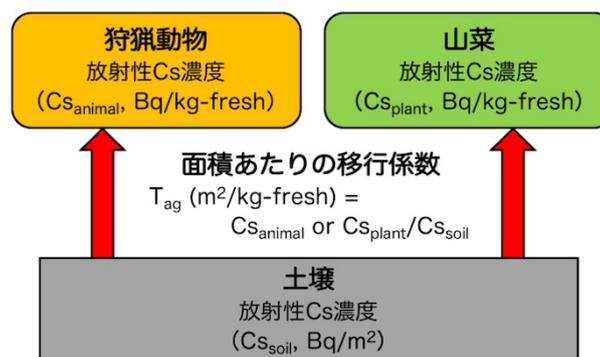


図5. 面積あたりの移行係数

狩猟動物については、厚生労働省の食品モニタリングデータを用いた。モニタリングデータは市町村単位までは明らかになっている。福島県内においては、県は独自により詳細な採取範囲を報告していることから、それらの地域と文部科学省による土壌モニタリング結果を付き合わせることでT_{ag}を求めた。福島県外については、土壌濃度データの点数も減ること、また事故サイトから距離が離れるにつれて降下量がほぼ均一なレベルになってくることから、市町村単位でT_{ag}を導出した。2011-2015のT_{ag}についてはすでにまとめて報告した (Tagami et al., 2016)。

春の山菜については、まず、量研機構放医研敷地内で2012年から定期的にサンプリングしている山菜を用

いることとした。測定例としてフキノトウ中の ^{137}Cs 濃度の経時変化の測定結果を図 6 に示す。事故から 1 年

経過したときの ^{137}Cs に比べて、4-6 年目の値は濃度が 1 桁ほど低く、また減少傾向は見られないことから、当該サンプリング場所においては今後も著しい濃度減少は見られないものと考えられた (Tagami and Uchida, 2017)。したがって、この期間のデータを用いて T_{ag} を求めた。

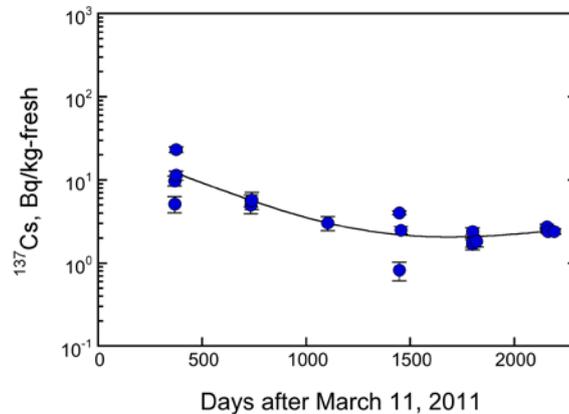


図 6. 放医研敷地内 (千葉市) で採取したフキノトウ中の ^{137}Cs 濃度の経時変化

得られた T_{ag} を表 3 に示す。比較のために、IAEA から報告されている環境移行パラメータ集のデータ (IAEA, 2009) から、同種もしくは近縁種の結果についても、チェルノブイリ事故から 3-6 年に採取されたもののみを選択して示した。 T_{ag} を比較すると、狩猟動物の中ではキジとカモ類が他の 4 種に比べて 1 桁低かったが、IAEA のデータと比較すると、日本のデータはキジを除き 1 桁程度低かった。食性の違いが影響している可能性があり、特に欧米では狩猟動物が秋にキノコを食べることにより体内濃度が上昇する季節変動を示していたが、日本では同様の傾向は明確ではなかった (Tagami et al., 2016)。

春の山菜については欧米では利用がないため、IAEA からの報告はない。今回得られた値は $(0.6-2.2) \times 10^4$ であった。水分含量が 90% 程度であるため、乾物重ベースでは 10^{-3} のオーダーになるが、この値はベリー類やキノコ (IAEA, 2009) に比べて 1-3 桁低い値であった。

表 3. 食用野生動植物の面積あたりの T_{ag} ($\text{m}^2/\text{kg-fresh}$)

生物名 (学名)	期間	n	幾何平均値	IAEA Tecdoc 1616 (2009) 事故後 3-6 年目
イノシシ (<i>Sus scrofa</i>)	2014-2016	1258	2.9×10^{-3}	$(1.3-6.7) \times 10^{-2}$
ニホンジカ (<i>Cervus nippon</i>)	2014-2016	208	5.6×10^{-3}	$(3-5) \times 10^{-2}$ for <i>C. elaphus</i>
ツキノワグマ (<i>Ursus thibetanus</i>)	2014-2016	252	3.1×10^{-3}	4.5×10^{-2} for <i>U. arctos</i>
キジ (<i>Phasianus versicolor</i>)	2014-2015	11	1.6×10^{-4}	3.2×10^{-4} for <i>P. colchicus</i>
ヤマドリ (<i>Syrnaticus soemmerringii</i>)	2014-2015	11	1.8×10^{-3}	-
カモ類 (<i>Anas zonorhyncha</i> etc.)	2014-2015	24	2.5×10^{-4}	2.4×10^{-3} for Waterfowl
フキノトウ (<i>Petasites japonicus</i> (Siebold et Zucc.) Maxim.)	2014-2017	12	2.2×10^{-4}	-
ツクシ (<i>Equisetum arvense</i>)	2014-2017	14	8.4×10^{-5}	-
ヨモギ (<i>Artemisia indica</i> var. <i>maximowiczii</i>)	2014-2017	6	1.3×10^{-4}	-
イタドリ (<i>Fallopia japonica</i>)	2014-2017	5	5.8×10^{-5}	-

キノコは秋に利用される山菜の一つであり、Cs を吸収することが良く知られている。上述したように野生動物の放射性 Cs 濃度に影響すること、春の山菜に比べて T_{ag} が高いことから注目される。ただし、キノコの T_{ag} はキノコの種類によって大きく変わることから、どのようなキノコの種類が自然環境下で放射性 Cs 濃度が高くなるのかについて検討した（田上ら, 2017）。その結果、日本でもヨーロッパと同様に共生菌のタイプが濃度が高くなる傾向があることがわかった。

今後は淡水魚などについても濃縮係数のデータ収集を行い、食品への移行の程度を明らかにしていくと共に、これらのデータを IAEA の研究プログラム MODARIA II 等を通して、日本で得られた環境移行パラメータを、国際的に利用される形にまとめていく予定である。

参考文献

- [4] IAEA (2009). Quantification of Radionuclide Transfer in Terrestrial and Freshwater Environments for Radiological Assessments. IAEA-TECDOC-1616, IAEA, Vienna.
- [5] Tagami, K., Howard, B. J., Uchida, S. (2016). The time-dependent transfer factor of radiocesium from soil to game animals in Japan after the Fukushima Dai-ichi nuclear accident. *Environmental Science and Technology*, 50(17), 9424-9431.
- [6] Tagami, K., Uchida, S. (2017). Changes of effective half-lives of ^{137}Cs in three herbaceous plants and bioavailable ^{137}Cs fraction in soil after the Fukushima nuclear accident. *Applied Geochemistry*, 85, 162-168.
- [7] 田上恵子, 内田滋夫. (2017). 自然環境下において放射性セシウム濃度が低いキノコの種類推定. *Radioisotopes*, 66(8), 277-287.

部課室員

チームリーダー：石田 敦郎（2016 年度）、田上恵子（2017 年度）

チームメンバー：鄭 建、石井伸昌

7-3. 環境動態研究チーム

業務目標・内容

福島第一原発事故により放出された放射性物質について、事故後の経過に伴う放射性物質の生態系での移行等の調査を行い、人々が周辺環境から受ける被ばく線量の評価やその低減策等の提示により住民の不安解消に資することを目的としている。

主な成果

(1) 表面電離型質量分析法を用いたストロンチウム-90 (^{90}Sr) の分析法について

ガンマ線放出核種であるセシウム-134 (^{134}Cs) やセシウム-137 (^{137}Cs) の放射性セシウム (Cs) は、ゲルマニウム半導体検出器を用いて試料を直接測定することができる。一方で、 ^{90}Sr はベータ線放出核種のためゲルマニウム半導体検出器を用いて測定することはできない。またベータ線検出器はエネルギー弁別ができないために他のベータ線核種 (例えばカリウム-40) を除去し、放射能濃度が低い環境試料については、大量の試料を灰化などで減容し、放射性 Sr の化学分離操作を経て、 ^{90}Sr とイットリウム-90 (^{90}Y) のミルキングに 2 週間静置し、測定を行う必要がある。近年、質量分析装置を用いた色々な放射性核種の測定法が増えている。これは、測定試料から放出される放射線を計測する方法と異なり、質量毎に検出された量から放射性核種の濃度を定量する方法である。放射能濃度が低い環境試料の場合、放射能測定に時間を要することが多い。一方で質量分析法では放射能計測に比べて短い時間で放射能濃度や同位体比を求めることができる利点がある。そこで、表面電離型質量分析装置 (TIMS) を用いて ^{90}Sr を定量する方法を確立した。TIMS とは、精製分離および濃縮した測定試料を金属フィラメントに塗布し、それを質量分析装置のイオンソース部にセットする。このフィラメントを高真空条件で加熱し、電場と磁場でイオン中の元素同位体を分離収束させた後、検出器で元素同位体の存在比を精密に測定できる装置である (図 7)。湖底堆積物、ワイルドベリーや水道水などの既知濃度の標準試料を用いて、液体シンチレーションカウンター (LSC) 法と比較を行った。LSC 法では測定に湖底堆積物 5g、ワイルドベリー 10g や水道水 100mL の試料量と測定までに 2 週間の時間を必要としたが、TIMS を用いた場合は湖底堆積物 0.5g、ワイルドベリー 2g や水道水 10mL の試料量と 1 時間の測定時間で推奨値と同じ ^{90}Sr 濃度を得ることができた。TIMS を用いた場合は試料量が少ないため、放射性 Cs や共存する同位体や元素の影響を受けることもなく、低濃度の ^{90}Sr を測定することに成功した¹⁸⁾。今後はこの方法を用いて福島環境中の放射性 Sr のデータの集積を行う予定である。



図 7. (1) TIMS, (2) フィラメントとフィラメントに試料の塗布

(2) 福島海域における放射性核種の影響について

セシウム(Cs)

事故直後の 2011 年 4～5 月には、海水中で事故由来の放射性 Cs が福島沖だけでなく、北西部北太平洋で観測された。2017 年 6 月現在、福島沿岸の海水中の ^{137}Cs 濃度は、福島第一原発事故以前の濃度レベル(数 Bq/m^3)まで減少する傾向にあるが、沿岸流や台風等の影響により福島第一原発近傍では数十 Bq/m^3 に濃度が上がる時もあった。堆積物については、福島原発沖合よりも小名浜沿岸の放射性 Cs 濃度が高い傾向が続いている。これは福島第一原発からの距離に関係なく、小名浜沖合の堆積物には Cs が吸着しやすい小さい粒子(シルトや粘土鉱物等)や有機物が多く含まれていることが要因と考えられる¹⁹⁾。

プルトニウム(Pu)

福島第一原発事故後から、継続して、福島沖で海水や堆積物中の Pu 濃度やその同位体比についてモニタリングをしている。これまで ^{239}Pu 、 ^{240}Pu や ^{241}Pu は検出されたが、これら Pu 同位体比は、1950-60 年代の大気圏内核実験やマーシャル諸島核実験場のイベントに由来しており、本事故由来の Pu 同位体は確認されなかった。これは本事故によって海洋へ放出された Pu 同位体の総量よりも、1950-60 年代の核実験等によって海洋に付加された Pu 同位体の総量の方が大きいためである。また海水中の Pu 同位体の迅速な定量法の開発を行った¹⁰⁾。

放射性物質による海洋生物への影響

2016～2017 年に福島沖で採取され、市場に流通する魚類可食部中の放射性 Cs 濃度は、ほとんどが $3\text{Bq}/\text{kg}$ -生重量以下であった。

(3) 長期的な住民線量評価モデルの構築 —食品摂取による内部被ばく評価システムについて—

福島県住民が周辺環境から将来にわたって受ける内部被ばく線量の評価のため、食品摂取による被ばく線量評価システムの開発を進めてきた。本システムは、チェルノブイリ事故後に欧州で開発された内部被ばくアセスメントツール“CORPORE”を日本の状況で活用するために改修した“日本版 CORPORE (WEB-CORPORE)”を軸に構築されている。主な改修点は、日本における豊富な食材や多様なメニューへ対応するための料理や食材のデータベース化と摂取放射エネルギーからの被ばく線量の推計と履歴の表示である(図 9)。WEB-CORPORE の試験実装後、システム検証のため食事メニューの模擬データを用いた線量計算テストを開始した。簡略的かつ保守的な条件を想定した模擬データによる予備的な計算結果ではあるが、福島県住民が流通食品の摂取により今後 50 年間に受ける被ばく線量は 1mSv に満たないことが示された(図 10)。今後も本システムの検証を継続して開発を進める。現状では福島事故の影響による日常の食事からの追加被ばく線量は極めて低いと考えられ、厚生労働省発表の放射性物質濃度検査結果においても検出限界以下の食品が多い。本システムで長期的な住民の線量推計を行うため、検出下限以下あるいは放射性物質濃度データの無い食品の扱いについても検討が必要である。

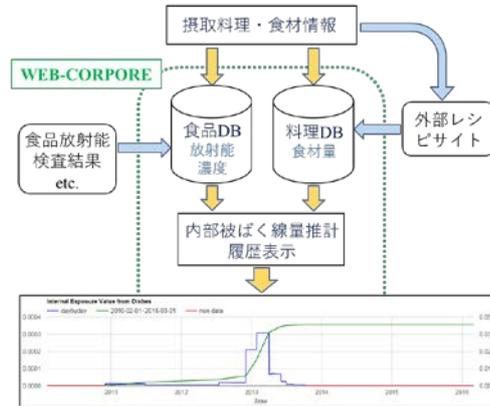


図 9. 食品摂取による被ばく線量評価システムの概念

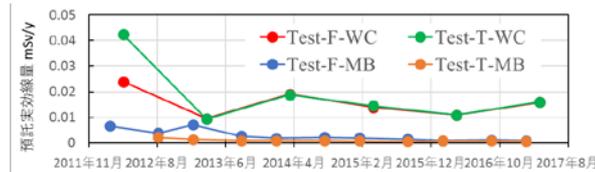


図 10. 模擬データを用いた WEB-CORPORE の線量計算テスト結果食品摂取による被ばく線量評価システムの概念図

参考論文

[8] Sahoo, S.K. et al., 2017. Measurement of ⁹⁰Sr activity in Fukushima soil samples affected by nuclear accident. Proceedings of the 4th International Conference on Environmental Radioactivity, 186.

[9] Fukuda, M. et al., 2017. Factors controlling ¹³⁴Cs activity concentrations in sediment collected off the coast of Fukushima Prefecture in 2013-2015. *Geochemical Journal*, 52, 201 – 209.

[10] Men, W. et al., 2018. Establishing rapid analysis of Pu isotopes in seawater to study the impact of Fukushima nuclear accident in the Northwest Pacific. *Scientific Reports*, 8, 1892.

[11] Hasegawa S. et al, 2016. A study of a development of internal exposure management tool suited for Japanese diet behavior. In: *Radiological Issues for Fukushima’s Revitalized Future*, 221 – 232.

部課室員

チームリーダー：青野辰雄

チームメンバー：Sarata K. Sahoo、新江秀樹、高萩真彦、Norbert Kavasi、福田美保、Sharayu Kasar、矢島千秋

8. 廃棄物技術開発研究チーム

業務目標・内容

放射性廃棄物を処分した後の長期安全評価は、過去や現在の様々な自然現象を参照にした数理モデルにより行われる。長期的には放射性核種が処分場から放出され、地下水等により移動し、最終的に人間の生活環境に到達すると予測されている。そのため、人の生活圏における核種移行メカニズムと被ばく経路について適切にモデル化を行い、影響を評価することが必要である。モデルに使われる環境移行パラメータは、環境条件に依存して値が変わると考えられるため、我が国独自のデータを取得しておく必要がある。放医研では古くから環境放射生態学を進めており、グローバルフォールアウトを中心に、生活圏における種々の放射性核種の動態や、モデルに用いられる環境移行パラメータを室内実験やフィールド調査により得ている。我々は特に放射性廃棄物に関連する重要核種に着目して環境移行パラメータを取得し、環境移行メカニズムについて研究を進めている。

主な成果

(1) 放射性炭素の水田における挙動に関わる研究

TRU 廃棄物には、物理学的半減期が長い放射性炭素 (^{14}C , $T_{1/2}=5730$ 年) が含まれ、被ばく線量評価において、線量支配核種と評価されている。土壌生態系において、これらの元素は微生物の作用により土壌から揮散することが示唆されている。その結果、長期的には土壌固相-液相-気相間でのこれら元素の分配率が変化する可能性がある。そこで、 ^{14}C の揮散に対する微生物の影響について研究を行った。

これまでに全国各地より採取した水田土壌 ($n=97$) を用いて、 ^{14}C の固相、液相、気相への分配率を求めている。本実験に用いた土壌は風乾土 ($\phi<2\text{mm}$) であり、固液比は 1:10 である。放射性廃棄物、特に放射化した金属廃棄物からは低分子カルボン酸の ^{14}C が発生する可能性があることから、 ^{14}C 標識酢酸をトレーサとして溶液に添加し、7 日間 23°C にて連続振とうを行った。その結果、 ^{14}C 初期添加量の $66.0\pm 8.5\%$ が気相へ、 $29.3\pm 6.4\%$ が固相へ、そして $4.7\pm 6.1\%$ が液相へ分配されることが分かった。一方、殺菌処理した土壌では添加した ^{14}C の $96.8\pm 1.2\%$ が液相に残存し、残りの数%だけが気相へと移行した (図 1)。この結果から、 ^{14}C の固相への移行や揮散に対して微生物活動が重要な役割を担っていることが確認できた。

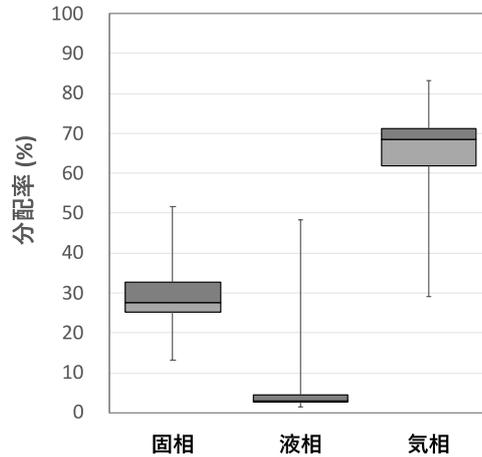


図 1. 水田土壌における ¹⁴C の固相、液相、気相への分配率

環境移行モデルパラメータとしてよく利用される土壌-土壌溶液分配係数 (K_d) を固相と液相中の ¹⁴C 濃度から求めたところ、値の範囲は 6.8-284 L/kg で、平均値は 99.4 L/kg であった。これまで酢酸等の低分子有機態の ¹⁴C は固相への収着特性が低く K_d 値も小さいと考えられてきた。例えば、Kaneko ら (2003) はポルトランドセメントに対する ¹⁴C 標識酢酸の K_d を求め、9.5 L/kg の値を得ている。但し、この値は揮散した ¹⁴C を考慮せず求められた値である。水田土壌とセメントとの違いはあるが、¹⁴C の揮散を考慮した場合、 K_d 値はより高くなる可能性がある。一般に、 K_d 値が低い元素は農作物に取り込まれやすく、その結果、公衆に対する被ばく線量の寄与が高くなる傾向にある。そのため、土壌生態系について ¹⁴C の移行パラメータを評価する場合、微生物の活動による揮散を考慮する必要があることが分かった。

我々は得られた結果を元に、水田環境における米穀粒への ¹⁴C の移行をモデル化し、2017 年に稲の生長も反映した動的モデルを完成させた。図 2 にモデルの概念図を示す。放射性廃棄物処分場から水を経由して水田に流入した低分子有機態の ¹⁴C の一部は、微生物に取り込まれて固定され (K_d)、一部は微生物から排出されて ¹⁴CO₂ として大気に放出される。すなわち稲は、水-土壌に残留した ¹⁴C を経根吸収で、また大気放出された ¹⁴CO₂ を光合成により植物体に取り込む。取り込まれた ¹⁴C が玄米に移行して蓄積されることになる。本モデルを用いれば、長期的に連続して水田に ¹⁴C が流入した場合の評価に加え、動的モデルであるため、いつの時点で田面水が汚染したのかを入力すれば、米への移行量推定にも応用できる。本モデルとパラメータを併せて提供することで、より確度の高い線量評価に役立つと期待される。

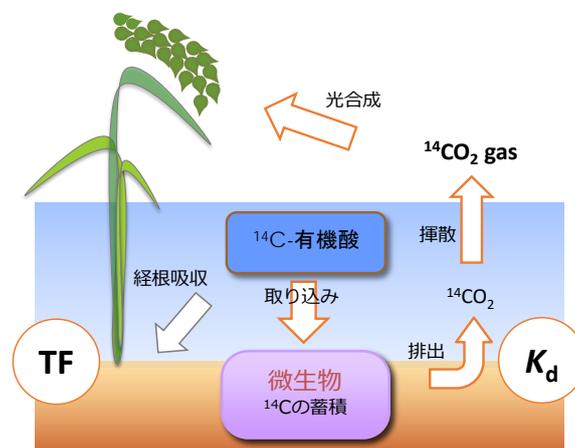


図 2. 水稻による ¹⁴C の取り込み経路

(2) 土壌中の微量プルトニウム同位体測定の開発

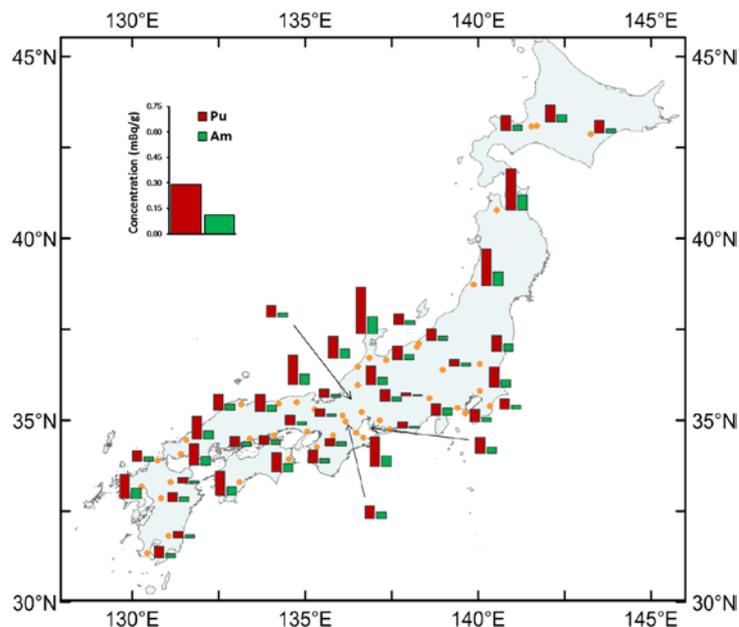
我が国において、土壌から農作物へのプルトニウム (Pu) の移行割合のデータがほとんどない。放射性廃棄物処分検討対象核種とされている ^{239}Pu と ^{240}Pu は、それぞれ $T_{1/2}$ が 2.4 万年と 6560 年と長く、長期挙動を考える必要がある。そのため、短期間の室内トレーサー実験データよりも、フィールドで得られるグローバルフォールアウト Pu データの方がより実用的である。そこでフィールドでの Pu データに着目して研究を進めてきた。ただし、Pu の量が極めて微量であり、検出下限値を下げるのが課題であった。

本研究では、土壌中の微量 Pu 測定のために、適切な試料前処理、マトリクスと干渉元素からの Pu 分離と濃縮、さらには高感度な質量分析について検討を行い、新たな分析法を開発することに成功した。前処理については、特に有機物による Pu 回収率低下が著しいことから、試料の灰化を導入している。ただし、硝酸だけで

Pu を抽出する場合には、 500°C 以上で土壌を灰化すると Pu が一部溶出できない形態に変化することもあるため、 450°C 以下で灰化している。2016-2017 年度には、さらに、樹脂分離によりマトリクスと干渉元素の分離法を開発した。例えばウラン(U)は干渉元素の一つであり、土壌試料には Pu に比べて多く含まれる (数 $\mu\text{g/g}$)。今回測定に利用した高分解能 ICP 質量分析法 (SF-ICP-MS) では、 ^{238}U のピークのテーリングやウラン水素化物 ($^{238}\text{U}^+\text{H}$) により、 ^{239}Pu 測定に妨害が生じてしまうため、U を最大限除去する必要がある。本研究開発した抽出クロマトグラフィー分離法の条件設定により、非常に高い U 除去係数 (供試土壌中総量/分離後溶液中総量) = 1.6×10^7 を得ることができた。さらに SF-ICP-MS 測定においては、脱溶媒導入装置を用いることにより、従来法で測定した場合に比べて約 30 倍の感度が得られた。開発した分析法は、加速器質量分析法に匹敵する極めて高感度な方法といえる。土壌試料 1 g を用いた場合、 ^{239}Pu と ^{240}Pu の検出限界として、それぞれ 0.24 fg/g と 0.14 fg/g を達成した (Wang ら, 2017)。また、本分析法は従来法に比べて時間も短時間で行うことができる。例えば、20 サンプルの分離に約 12 時間、測定を含めて 2 日以内にデータを出すことができる。なお、本分析法を応用して、 ^{241}Am 分析法も開発した (Wang ら, 2016)。

開発した分析法を用いて、畑土壌 44 試料中の ^{241}Am 濃度と $^{239+240}\text{Pu}$ 濃度の分析を行った結果を図 3 に示す。Pu はこれまでの測定の範囲内であり、Am についてはほとんどデータが無かったが、既存データと比較するとその範囲内であることがわかった。

Pu 分析法については、尿試料にも応用できることを確認している (Ni ら, 2018)。

図 3. 畑土中の $^{239+240}\text{Pu}$ と ^{241}Am 放射能濃度分布

参考論文

- [1] Ishii et al. (2010) J. Nucl. Sci. Technol. 47, 238-243.
- [2] Kaneko et al. (2003) Mat. Res. Soc. Symp. Proc. 757, 621- 626.
- [3] Ni et al. (2018) Anal. Chim. Acta, 1000, 85-92.
- [4] Wang et al. (2016) Anal. Chem. 88, 7387-7394.
- [5] Wang et al. (2017) Anal. Chem. 89, 2221-2226.

部課室員

チームリーダー：内田滋夫

チームメンバー：田上恵子、鄭 建、石井伸昌、芦田能美、門 武、王海、倪 有意

9. 人材育成センター

業務目標・内容

人材育成センターは、放射線防護や放射線の安全な取扱い等に関係する人材及び幅広く放射線の知識を国民に伝える人材等を育成するための研修を実施すると共に、社会的ニーズに応え、放射線事故等に対応する医療関係者や初動対応者に対して被ばく医療に関連する研修を実施している。また、中学校や高校、大学等からの依頼に応じて講義や実習を実施したり、中学校等で放射線の出張授業を行うなど、学校における理科教育支援も行っている。更には、新たな放射線教育法や教材の開発に向けて研究開発活動にも積極的に取り組んでいる。

主な成果

2016 年度は、運営費交付金により 10 研修（のべ 15 研修）、外部資金により 3 研修、行政機関等からの依頼により 8 研修（のべ 10 研修）、千葉市立中学校での出張授業として 8 講義、被ばく医療センター等が主催した研修への協力として 13 研修（のべ 16 研修）を実施し、のべ 3,144 名の研修生を受け入れた。2017 年度は、運営費交付金により 7 研修（のべ 14 研修）、外部資金により 5 研修、行政機関等からの依頼により 11 研修（のべ 15 研修）、千葉市立中学校での出張授業として 13 講義、被ばく医療センター等が主催した研修への協力として 12 研修（のべ 13 研修）を実施し、のべ 3,198 名の受講者を受け入れた。特に、2016 年度からは原子力規制人材育成事業に着手し、これまで行ってきた放射線防護課程を学生や若手社会人を対象とした研修に模様替えするとともに、放射線の物理や測定を主眼とする防護一般課程と生物影響やリスクコミュニケーションを主眼とする防護健康影響に分離し、内容をアップデートさせた。また、それぞれ 10 日間の通常課程の他に 5 日間の短期課程を設け、多くの学生等が受講しやすいように配慮するとともに、新しい試みとして文科系の学生を対象とした放射線基礎課程も新設した。放射線の取扱いにまつわる諸問題を学生が自ら考え判断できることを目的に掲げ、外部クラウドサービスを利用した研修生参加型の講習方法を取り入れる等、新たな研修形態の試みも開始した（図 1）。研修生が積極的に講習に参加していくことにより、受講内容の理解が進むとともに満足が高まることが確認され、最終的に研修効果が高まると考えられた。今後は、より多くの研修課程で研修生参加型講習の取り入れを進める予定である。



図 1. メンチメーター等の web サービスを利用し、講師と研修生間の双方向のコミュニケーションを介した講義、演習の試み

一方、研修事業以外の活動として、2017 年度には日本放射線影響学会第 60 回大会において「放射線リテラシーの構築に向けて」というタイトルでワークショップを開催し、義務教育、高等教育、職業教育における放射線教育を俯瞰するとともに、一般公衆に対する放射線知識の普及について議論した（図 2）。放射線教育においては、子供の頃から身近な放射線の存在を知ることが重要であり、先入観を持たずに放射線利用に際して合理的なリスク認知を踏まえた放射線防護技術を身に着けることが望ましいと考えられる。そのためには学校教育や職場教育、そして一般市民とのリスクコミュニケーションも含めた様々な局面での教育の積み重ねとして、放射線教育の構造化を図ることが重要であると考え、その中で人材育成センターが果たすべき役割を明確にすべく検討を進めている。

日本放射線影響学会第60回大会ワークショップ2
平成29年10月26日

放射線リテラシーの構築に向けて

- 福島原発事故を経験して見直される放射線教育
 - 国民的な放射線の正しい理解： **義務教育**
 - リスクを前提とした放射線安全研究： **高等教育**
 - 社会的不安への対処： **リスクコミュニケーション**
 - 放射線医療の技術革新： **放射線医療技術者教育**

各局面での放射線教育の変化を俯瞰

- 放射線教育の構造化（機能的分担と連携、整合）

- 現状と課題および新たな試み
 - 清水裕子先生（放医研）：義務教育支援の試み
 - 松本義久先生（東工大）：原子核・原子力理工学分野における放射線生物学の課題と挑戦
 - 勝村庸介先生（日本アイソトープ協会）：看護師の放射線教育における課題と挑戦
 - 木下富雄先生（国際高等研究所）：公衆を対象とした放射線のリスクコミュニケーション

図 2. 放射線教育の今後の方向性に関し、日本放射線影響学会でワークショップを開催

QST 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 nirs
放射線医学総合研究所

放射線看護課程100回記念講演会

【日時】：平成29年11月10日(金)15:00~17:00
【場所】：放射線医学総合研究所 研修棟3階(予定)
千葉市稲毛区穴川4-9-1

放射線看護課程は1994年に始まり、今年度秋開催の原稿で第100回を迎えました。第100回を迎えるにあたり、これまで放射線看護課程にご協力いただいた方々、また放射線看護教育に関わっておられる方々にご講演いただき、放射線看護課程の歴史を振り返りつつ放射線看護教育の重要性を再確認し、今後の放射線看護教育について考える記念講演会を開催いたします。どなたでも書でご参加ください。皆様のご参加をお待ちしております。

100th ANNIVERSARY

プログラム

15:00~ 開会挨拶

15:10~ **放射線看護課程の歴史**
上島 久正(元 放射線医学総合研究所 養成訓練部 教務室長)

15:25~ **放射線看護課程の現在**
清水 裕子(放射線医学総合研究所 主任研究員)

15:40~ **放射線看護課程の卒業生として**
山口 純子(厚生中央病院 看護部 第34回放射線看護課程受講生、現在 放射線看護課程 IVRでの看護 講師)

15:55~ 休憩

16:10~ **放射線看護教育における課題**
大野 都子(京都医療科学大学 教授) 量子科学技術研究開発機構

16:25~ **放医研・病院看護科での教育**
小原 昭真(放射線医学総合研究所 総務課課長)

16:40~ **徳ばく医療と放射線看護教育**
岡石 真直(量子科学技術研究開発機構 執行役)

16:55~ 閉会挨拶

懇話会(17:15~)
会費：3,000円、会場：放医研食堂

※いずれも、参加ご希望の方は放射線看護課程100回記念講演会事務局 100@nirs.jpまでご連絡ください。

図 3. 放射線看護課程が社会の要請の応え続けて第 100 回を迎え、振り返り講演会の開催

更に、2017年9月に第100回放射線看護課程を実施したことから、100回開催を踏まえた放射線看護課程の振り返りとして、「放射線看護課程100回記念講演会」を開催した(図3)。重粒子線がん治療の開発をはじめとして、放射線医療における目覚ましい技術革新は、放射線医療の多様性と患者数の増大をもたらし、今後ますます放射線に関する専門知識を有する看護師が数多く必要となることが予想される。また、原子力災害等の放射線緊急事態に際して、看護師は被災者の看護や除染に携わるのみならず、Face to Faceの触れ合いを通じた被災者の心のケアに当たる役割も想定される。しかし一方で、医療従事者に特徴的な倫理観により、多くの看護師は放射線医療を受ける患者さんのケアに際して自分自身の被ばくを顧みない傾向がある。従って、今後看護師は放射線防護の正しい知識を踏まえた上で、放射線に関する患者の不安に寄り添いながら安心を与える役割を果たすことが求められる。第200回放射線看護課程に向けて、本課程をますます充実させて参る所存である。

一方、福島第一原発事故前後の放射線研修に対する社会的要請の変遷^{[1],[2]}や義務教育における放射線講習を通じた理科教育支援^[3]、及び看護師に対する放射線教育の必要性^[4]をテーマとして、原著論文と技術報告書の発表も行った。図4は、放医研人材育成センターで開催する研修事業が、福島第一原発事故を境にどのように変化したかについて解析した例であり、事故後には依頼研修が顕著に増加したこと、そしてその約半数が学校や教育委員会からの依頼による学生を対象とした研修であったことを示している^[3]。これらの分析を踏まえ、引き続き社会の要請にタイムリーに応える研修を実施していくとともに、新たな放射線教育法や教材の開発に向けて研究開発活動にも積極的に取り組んで参る所存である。

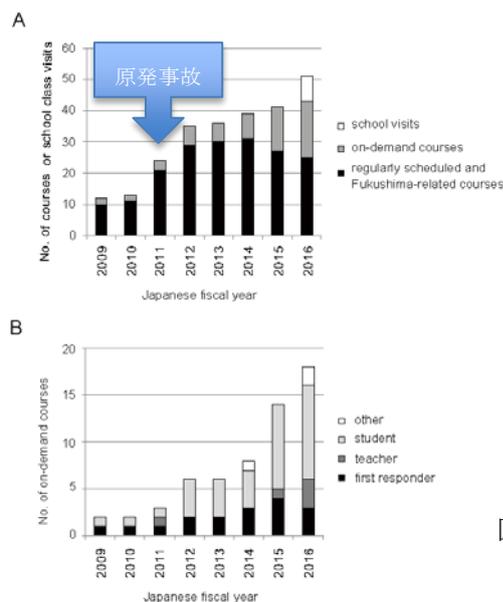


図4. 放医研人材育成センターで開催する研修事業の変遷に関する分析例

業務実績一覧

(1) 2016年度

原子力規制人材育成事業により「防護一般課程」を新規に開始するとともに、試行的に千葉市立中学校への出前授業を開始した。合計 36 課程 46 回の研修を実施し、総計 1,305 名の研修生を送り出すとともに、27 件の講師派遣依頼に対応した。

研修事業実績

課程名	回	実施日	定員	受講者数	対象等
運営交付金で実施の定常研修 (計 10 研修、のべ 15 研修)					
放射線看護課程	第 95 回	6 月 6 日～6 月 10 日	30	35	放射線診療に従事する看護師、准看護師
〃	第 96 回	9 月 26 日～9 月 30 日	〃	27	
〃	第 97 回	11 月 28 日～12 月 2 日	〃	36	
〃	第 98 回	1 月 23 日～1 月 27 日	〃	32	
放射線防護課程	第 119 回	5 月 16 日～5 月 27 日	12	18	放射線の基礎知識がある放射線業務従事(予定)者
医学物理コース	第 12 回	7 月 11 日～7 月 15 日	20	15	理工系・医療技術系修士以上 or 診療放射線技師実務経験者
		7 月 11 日～7 月 20 日	12	8	
		7 月 17 日～7 月 20 日		2	
院内製造 PET 薬剤の「製造基準」の教育プログラム	(講義)	10 月 11 日	10	4	PET 薬剤の製造に関与、PET 薬剤の治験を行う製薬メーカー、病院内に GMP 施設構築、PET 薬剤装置の販売や保守メーカー
	(実習)	10 月 12 日		0	
	(講義・実習)	10 月 11 日～10 月 12 日		9	
NIRS 放射線事故初動セミナー	第 13 回	7 月 5 日～7 月 8 日	20	29	消防・救急、警察などの初動対応者、搬送関係者、放射線利用施設の防災・安全担当者、自治体関係者
〃	第 14 回	10 月 25 日～10 月 28 日	〃	32	
産業医生涯研修	第 3 回	9 月 24 日	20	16	日本医師会認定産業医の称号の更新を希望する医師
放射線医学基礎課程	第 3 回	5 月 9 日～5 月 13 日	14	7	放射線科若手医師などの放射線科医および放射線診療にかかわる医師
国民保護 CR テロ初動セミナー	第 4 回	6 月 16 日～6 月 17 日	30	29	消防・救急、警察などの初動対応者、搬送関係者、放射線利用施設の防災・安全担当者、自治体関係者
〃	第 5 回	7 月 28 日～7 月 29 日	〃	36	
NIRS 被ばく医療セミナー	第 15 回	12 月 14 日～12 月 16 日	20	23	医師、看護師、診療放射線技師、その他の病院職員
教員向け研修	第 6 回	3 月 27 日～3 月 28 日	20	7	中学高校理科教諭

外部資金(文科省、規制庁)による研修 (計 3 研修)					
低線量放射線リスク研修	第 3 回	8 月 24 日～8 月 26 日	24	24	原子力(放射線含む)分野に興味を持つ学部学生、大学院生並びに同分野で働く社会人
放射線防護とリスクマネジメント研修	第 3 回	3 月 13 日～3 月 24 日	20	13	
防護一般課程	第 1 回	2 月 20 日～3 月 3 日	24	25	理工系分野で学ぶ大学生、大学院生、高等専門学校 4.5 年生及び若手社会人
被ばく医療センターと共同で実施した研修 (計 5 研修、のべ 7 研修)					
原子力災害時医療中核人材研修	第 2 回	6 月 22 日～6 月 24 日	20	20	原子力災害拠点病院の医師、看護師、診療放射線技師
〃	第 3 回	10 月 5 日～10 月 7 日	〃	24	
〃	第 4 回	1 月 18 日～1 月 20 日	〃	26	
ホールボディカウンター計測研修	第 2 回	12 月 21 日～12 月 22 日	10	19	ホールボディカウンターをはじめとした必要機器類の管理を実施する原子力拠点病院職員
甲状腺簡易測定研修	第 1 回	2 月 8 日	20	15	プログラムへの助言や提案ができる関係諸機関からの推薦者(本研修は試験)

					実施のため)
NIRS Training Program on Radiation Emergency Medicine for Korean Medical Professionals 2016 【KIRAMS】	-	4月19日～4月21日	-	27	韓国の緊急被ばく医療従事者
CBC	-	8月29日～9月16日	-	24	アジアの緊急被ばく医療従事者

依頼研修 (計8研修、のべ10研修)					
海上原子力防災研修		11月9日～11月11日	-	14	海上保安庁職員
2016年度 第1期原子力施設検査官基礎研修		7月15日	10	10	規制庁職員
2016年度 実験研修 (環境放射能測定)		10月31日	20	22	規制庁職員
千葉県警研修		11月14日	-	23	千葉県警察職員
〃		11月15日	-	29	〃
千葉県総合教育センター		8月8日	20	20	千葉県小中高等学校、支援学校教員
〃		8月9日	〃	10	〃
千葉県高等学校生物分科会		10月28日	-	17	千葉県高等学校生物担当教員
立教新座中・十文字女子高		12月26日～12月27日	-	21	中学生、高校生
N KIDS CLUB (札幌日大)		11月19日	-	54	小学生 (5年生)

機構内他部署と共同して実施した研修 (計8研修、のべ9研修)					
愛知県江南市立北部中学校		5月13日	-	9	中学生
東京学館高等学校		6月10日	-	18	高校生
千葉東高等学校		7月21日	-	12	高校生
文京学院大学		8月2日	-	44	大学生
〃		8月3日	-	44	〃
富山高等専門学校		10月19日	-	39	高等専門学校生
サイエンスキャンプ		8月4日～8月6日	-	16	小学生
船橋市立飯山満中学校		11月24日～11月25日	-	3	中学生
子供霞が関見学デー		7月27日～7月28日	-	60	小学生等

千葉市立中学校出前授業 (計2校で8講義)					
山王中学校		10月25日～10月26日	-	178	中学生 (3年生)
千草台中学校		12月12日	-	80	中学生 (3年生)

講師派遣実績

依頼元	実施日	場所	依頼内容
NPO 環境平和持続の会	5月21日	青山学院大学青山キャンパス	放射線についての講義「環境問題と社会」
株式会社 パサージュ	5月6日	福島県立修明高等学校鮫川校 視聴覚室	食と放射能に関する説明会
東北電力株式会社	5月31日	宮城県仙台市青葉区	「私たちの暮らしの中の放射線」
メットライフ生命保険会社	9月1日	メットライフ生命保険株式会社社内会議室	「がんという病気とその最新の治療」
千葉県	9月3日	松戸商工会議所 (千葉市)	放射線に関する講習会
千葉県	11月20日	きぼーる会議室 (千葉市)	放射線に関する講習会

公益財団法人原子力安全技術センター	7月26日	くにびきメッセ（島根県立産業交流会館）松江市	放射線と放射能の基礎知識
公益財団法人原子力安全技術センター	8月5日	ソフトピアジャパンセンター（岐阜県大垣市）	放射線と放射能の基礎知識
日本原子力文化財団	8月27日	サーラシティ浜松	福島第一原子力発電所の事故による周辺環境への影響
株式会社 パサージュ	9月7日	太田生涯学習センター	食と放射能に関する説明会
公益財団法人原子力安全技術センター	8月17日	メルパルク松山	放射線と放射能の基礎知識
公益財団法人原子力安全技術センター	8月7日	メルパルク松山	放射線と放射能の基礎知識
公益財団法人原子力安全技術センター	8月19日	茨城県開発公社ビル	放射線と放射能の基礎知識
福島県いわき市教育委員会	11月15日	いわき市文化センター	第6回 いわきグローバルアカデミー「いわき志塾」
一般財団法人日本環境衛生センター	11月9日	県環境放射線センター	「帰還と営農再開に向けた農業者を対象とした健康講座」
一般財団法人日本環境衛生センター	11月11日	川俣町中央公民館	「帰還と営農再開に向けた農業者を対象とした健康講座」
一般財団法人日本環境衛生センター	11月17日	飯館村交流センター	「帰還と営農再開に向けた農業者を対象とした健康講座」
一般財団法人日本環境衛生センター	12月2日	県男女共生センター	「帰還と営農再開に向けた農業者を対象とした健康講座」
一般財団法人日本環境衛生センター	12月7日	いわき市社会福祉センター	「帰還と営農再開に向けた農業者を対象とした健康講座」
一般財団法人日本環境衛生センター	12月15日	県環境創造センター	「帰還と営農再開に向けた農業者を対象とした健康講座」
株式会社 パサージュ	10月26日	ひばり生涯学習センター	食と放射能に関する説明会
株式会社 エクシードコネクト	10月21日	いわき市立小名浜学校給食共同調理場 会議室	食と放射能に関する説明会
株式会社 エクシードコネクト	10月22日	アットホームおおたま	食と放射能に関する説明会
株式会社 エクシードコネクト	12月14日	松川第一仮設住宅集会所	食と放射能に関する説明会
株式会社 エクシードコネクト	3月12日	大玉村農村環境改善センター 多目的ホール	食と放射能に関する説明会
東奥日報社	2月10日	青森県むつ市内ホテル	身近な放射線の基礎知識学ぶ講座
高知救愛会	2月11日	高知医療センター	原子力災害における医療救済者の実際

（2）2017年度

原子力規制人材育成事業により「防護一般・短期課程」、「防護健康影響課程」、「防護健康影響・短期課程」、「文科系のための防護基礎課程」を新規に開始した。合計 38 課程 49 回の研修を実施し、総計 1,443 名の研修生を送り出すとともに、10 件の講師派遣依頼に対応した。

研修事業実績

課程名	回	実施日	定員	受講者数	対象等
運営交付金で実施の定常研修（計7研修、のべ14研修）					
放射線看護課程	第99回	6月5日～6月9日	30	29	放射線診療に従事する看護師、准看護師
〃	第100回	9月25日～9月29日	〃	30	
〃	第101回	11月27日～12月1日	〃	34	
〃	第102回	1月22日～1月26日	〃	27	
医学物理コース	第13回	7月10日～7月14日	20	19	理工系・医療技術系修士以上、or 診療放射線技師実務経験者
〃	第13回	7月10日～7月16日	10	5	

NIRS 放射線事故初動セミナー	第 15 回	5 月 16 日～5 月 19 日	20	25	消防・救急、警察などの初動対応者、搬送関係者、放射線利用施設の防災・安全担当者、自治体関係者
〃	第 16 回	10 月 3 日～10 月 6 日	〃	24	
〃	第 17 回	10 月 30 日～11 月 2 日	〃	23	
産業医生涯研修	第 5 回	9 月 23 日	20	10	日本医師会認定産業医の称号の更新を希望する医師
国民保護 CR テロ初動セミナー	第 6 回	5 月 31 日～6 月 2 日	30	28	消防・救急、警察などの初動対応者、搬送関係者、放射線利用施設の防災・安全担当者、自治体関係者
〃	第 7 回	7 月 5 日～7 月 7 日	〃	27	
NIRS 被ばく医療セミナー	第 16 回	12 月 13 日～12 月 15 日	20	24	医師、看護師、診療放射線技師、その他の病院職員
教員向け研修	第 7 回	3 月 27 日	20	32	教諭

外部資金（規制庁）による研修（計 5 研修）					
防護一般課程	第 2 回	2 月 19 日～3 月 2 日	24	28	理工系分野で学ぶ大学生、大学院生、高等専門学校 4.5 年生及び若手社会人
防護健康影響課程	第 1 回	8 月 28 日～9 月 8 日	24	21	
防護一般・短期課程	第 1 回	8 月 7 日～8 月 11 日	24	21	
防護健康影響・短期課程	第 1 回	3 月 12 日～3 月 16 日	24	22	
文科系のための防護基礎課程	第 1 回	8 月 21 日～8 月 23 日	24	21	文科系分野で学ぶ大学生、大学院生、及び若手社会人

被ばく医療センターと共同で実施した研修（計 5 研修、のべ 6 研修）					
原子力災害時医療中核人材研修	第 1 回	6 月 21 日～6 月 23 日	20	26	原子力災害拠点病院の医師、看護師、診療放射線技師
〃	第 3 回	9 月 13 日～9 月 15 日	〃	20	
ホールボディカウンター計測研修	-	12 月 21 日～12 月 22 日	10	20	ホールボディカウンターをはじめとした必要機器類の管理を実施する原子力拠点病院職員
甲状腺測定研修	第 2 回	10 月 11 日	20	20	プログラムへの助言や提案ができる関係諸機関からの推薦者
NIRS Training Program on Radiation Emergency Medicine for Korean Medical Professionals 2016 【KIRAMS】	-	4 月 25 日～4 月 27 日	-	20	韓国の緊急被ばく医療従事者
アジア	-	9 月 19 日～9 月 21 日	-	23	アジアの緊急被ばく医療従事者

依頼研修（計 10 研修、のべ 13 研修）					
文京学院大学		4 月 6 日	-	41	大学生
〃		4 月 7 日	-	38	
立教新座中学校理科部		7 月 27 日～7 月 28 日	-	21	中学生
神奈川大学附属中学校		7 月 31 日	-	20	中学生
千葉県総合教育センター		8 月 18 日	-	7	千葉県小中高等学校、支援学校教員
〃		8 月 25 日	-	12	
N kids club（札幌日大中）		11 月 25 日	-	50	小学生（5 年生）
千葉県警察		6 月 27 日	-	24	千葉県警察職員
〃		6 月 28 日	-	25	
海上原子力防災研修		12 月 6 日～12 月 8 日	-	14	海上保安庁職員
十文字高校		12 月 25 日～12 月 26 日	-	14	高校生
福井工業大学		9 月 11 日～9 月 12 日	-	12	大学生
未来の科学者育成プログラム		8 月 24 日	-	11	千葉市中学生、高校生

機構内他部署と共同して実施した研修 (計7研修、のべ7研修)				
市立千葉高等学校	5月8日	-	39	高校生
県立千葉東高等学校	7月24日	-	5	高校生
日本原子力文化財団	11月10日	-	19	
防衛大学校	11月28日	-	30	防衛大学校生
船橋マスター学院	12月18日	-	29	生涯学習
高洲第二中学校	11月15日～11月17日	-	2	中学生
サイエンスキャンプ	8月3日～8月5日	-	32	小学生

千葉市立中学校出前授業 (4校で13講義)				
稲毛高校附属中学校	7月28日	-	68	中学生
千城台南中学校	11月15日	-	90	中学生
こてはし台中学校	2月1日	-	135	中学生
花見川中学校	1月18日～1月19日	-	126	中学生

講師派遣実績

依頼元	実施日	場所	依頼内容
NPO 法人 HAB 研究機構	6月3日	昭和大学 上條講堂	「知っておきたい膵臓がんとその治療法」
株式会社 エクシード コネクト	7月7日	郡山市立郡山第一中学校 体育館	食と放射能に関する説明会
アフラック	10月4日	アフラック会議室内(新宿 三井ビル)	「重粒子線治療について」セミナー
株式会社 エクシード コネクト	10月22日	福島県大玉村 大玉カン トリークラブ	食と放射能に関する説明会
一般社団法人公共ネッ トワーク機構	9月25日	時事通信社会議室 (東京 都中央区)	「危機管理セミナー2017」
公益財団法人原子力安 全技術センター	7月20日	石巻市河北総合センター ビッグバン	「放射線と放射能の基礎知識」
いわき市教育委員会	11月3日	いわき市文化センター	第6回 いわきグローバルアカデミー「いわき 志塾」
南相馬市役所市民生活 部生活環境課	12月13日	鹿島生涯学習センター	食と放射能に関する説明会
国立大学法人 長岡技 術科学大学	12月1日	長岡技術科学大学 原子 力安全・システム安全棟 301	「システム安全と地域連携新潟モデルに基づ く原子力規制人材育成」のバックエンド工学持 論
食と放射能に関する説 明会事務局	2月6日～ 2月9日	山田クリニック (福島県 須賀川市)	食と放射能に関する説明会

参考論文

- [1] Hachiya M, Akashi M.: Lessons Learned from the Accident at the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant-More than Basic Knowledge: Education and its Effects Improve the Preparedness and Response to Radiation Emergency. Radiat Prot Dosimetry. 171: 27-31 (2016)
- [2] Shimizu Y, Iida H, Neno M, Trends of training courses conducted in Human Resources Development Center of National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology after the Fukushima Dai-ichi nuclear power plant accident. Health Phys. 113: 66-70 (2017)
- [3] Shimizu Y, Iida H, Neno M, Akashi M, Importance of Supporting School Education on Radiation After the Fukushima

Daiichi Nuclear Power Plant Accident.: J Health Edu Res Dev, 5: 214 (2017)

- [4] Yoshida N, Miyazaki M, Neno M, Prospective increase in the training chance for nurses to learn radiation. Integr Cancer Sci Therap, doi:10.15761/ICST.1000244 Volume 4(3): 1-2 (2017)

部課室員

センター長：根井充

センターメンバー：飯田治三、清水裕子、宮崎祥匡、吉田奈美、山田裕司、吉本泰彦、笠井清美、榎本宏子、有馬利昭、中里綾子、中村佳世、松井陽子、吉野智恵子、三嶋全弘（以上 2016-2017 年度）、小野田眞、松下悟、佐藤宏、米山美砂子（以上 2016 年度）、矢島浩彦（以上 2017 年度）

10. 被ばく医療センター

業務目標・内容

- ・原子力規制委員会の高度被ばく医療支援センター等として、他機関と連携し、原子力災害対策・被ばく医療における中核機関として、被ばく患者の診療、国内の体制整備、研修といった機能を果たすこと。
- ・事故対応に備え、内外の訓練や研修を利用し自職員の能力向上を図り、資機材の維持管理をし、対応体制を整備すること。
- ・過去の被ばく患者の健康診断等を通じ、健康障害についての追跡調査を行うこと。
- ・国外向け研修会を開催するなど、国際機関との協力活動を通じて情報発信を行うこと。

主な成果

- ・**サミット対応**：伊勢志摩サミット時に会場周辺に QST 職員を派遣するなど、国からの依頼に基づき、放射線・核 (RN) テロ等への医療体制整備に協力しました (2016.05)。
- ・**大洗事故対応**：大洗事故に対応し、専門医療機関として核燃料物質の内部被ばく患者を受け入れ、被ばく医療の中核機関として整備されていた機能を駆使して、その被ばく線量評価と治療を的確に行いました (2017.06～現在)。
- ・**IAEA-CBC 指定**：IAEA の緊急時対応能力研修センター (アジア地区における被ばく医療対応および線量評価分野) に (世界で 4 施設目として) 指定されました (2017.09)。
- ・**WHO-CC 再指定**：WHO の協働センターに、1 期目の 4 年間の活動が認められ、再指定されました (2017.09)。
- ・**国際研修 4 回実施**：被ばく医療分野の国際研修を 4 件実施し、国際ネットワークの強化に取り組んできました (IAEA 研修：2016.08-09、KIRAMS 研修：2016.04、2017.04、アジア研修 (IAEA-CBC として)：2017.09)。

【その他の研修】

- ・全国に 5 つある高度被ばく医療支援センターの中でも特に中核として、原子力規制庁の委託事業で原子力災害時の医療体制を担う人材の高度・専門的な研修を 9 件実施しました。
 - 原子力災害時医療中核人材研修：5 回
 - ホールボディカウンター計測研修：2 回
 - 甲状腺簡易計測研修：2 回
- ・委託事業以外でも医療や初動対応人材向けの研修を 11 件実施しました。
 - NIRS 被ばく医療セミナー：2 回
 - NIRS 放射線事故初動セミナー：5 回
 - 国民保護 CR テロセミナー：4 回
- ・所内外の研修等に職員を参加させることで能力の向上を図り、対応体制の整備を進めました。
 - 機構内研修：35 回
 - 機構外 (海外) 研修：7 回 (3 回)
- ・所外の研修等に講師を派遣しました (37 件)

【訓練】

- ・ 国や自治体等、外部の訓練に参加して職員の能力向上や対応体制を整備しました。
 - 原子力総合防災訓練：2回（国：2016.11（北海道）、2017.09（佐賀県））
 - 自治体の原子力防災訓練：9回（宮城県：2016.11、2017.11、富山県：2016.11、茨城県：2016.11、2017.11、鹿児島県：2017.01、2018.02、静岡県：2017.02、2018.02）
- ・ 国際機関等の訓練に参加して職員の能力向上や対応体制を整備しました。
 - IAEA-RANET の JAT 訓練（福島県：2017.10）
 - IAEA の国際緊急時対応演習：3回（ConvEx-3：2017.06、ConvEx-2b：2016.06、2017.12）
- ・ 機構独自の訓練を実施して職員の能力向上や対応体制を整備しました。
 - 患者受け入れ訓練：2回（2016.11、2017.09）
 - 千葉連携机上演習：3回（2016.11、2017.06、2018.02）
 - 千葉連携実働演習：2回（2017.01、2018.02）
 - 協力協定病院患者搬送訓練：2回（2017.02、2018.02）
 - 車両運転訓練：1回（2017.03）
 - 避難退域時検査訓練：1回（2017.12）
 - 3チーム合同教育訓練：1回（2018.02）

【その他の体制整備】

- ・ 原子力規制委員会により指定された高度被ばく医療支援センターの診療および支援機能の整備（統合原子力防災ネットワークシステムを追加整備を行うなど）を進めました（2016.04-2018.03）。
- ・ 厚生労働省からの委託で緊急時にオンサイトへ医療チームを派遣する体制の整備（ネットワーク事業）に協力しました（2016.4-2017.03）。
- ・ 海外派遣の際に携行する資機材について輸出貿易管理令の非該当証明書を取得するなど輸出入関連書類の整備を充実させました。
- ・ 医療及び防災関係者向けの支援として、放射線被ばく・汚染事故発生時の24時間受付対応「緊急被ばく医療ダイヤル」を開設しており、28件の相談を受け、被ばく可能性のある事例（2件）の診療を行いました。
- ・ 原子力防災に関わる道府県の依頼により、住民からの安定ヨウ素剤に関する専門的質問への電話相談体制を維持しました（2016.04-2018.03）。
- ・ 東電福島第一原発医療室、OFC、福島県立医大などと、関係医療機関のTV会議に週2回定期的に参加し、情報共有しました。
- ・ 総務省消防庁防災科学技術研究推進制度「地域多機関連携を基盤とする放射線災害現場対応研修・訓練手法の開発」を受託し、千葉連携で研修や演習を実施しました（2016.06-2018.03）。

【その他】

- ・ 東海村臨界事故や東電福島第一原発事故など、過去の事故・事件による被ばく患者の追跡調査を行いました（のべ31名）。

- ・東海村臨界事故住民健診に毎年2日間（計4日間）医師を派遣しました。
- ・厚生労働省科学研究費補助金事業「放射線障害に関する文献等の評価」に協力しました。
- ・以下の外部資金を獲得しました（計177,236,450円）。

◇原子力規制庁：原子力施設等防災対策委託費（高度被ばく医療支援センター業務の実施(量研)）事業

2016年度 78,571,140円

2017年度 65,099,509円

◇厚生労働省：2016年度原子力施設内の緊急作業時被災労働者対応ネットワーク構築事業(20,542,128円)

◇道府県（島根県）：原子力防災のための安定ヨウ素剤電話相談事業支援業務

2016年度 5,232,182円

2017年度 5,231,491円

◇総務省消防庁：地域多機関連携を基盤とする放射線災害現場対応研修・訓練手法の開発

2016年度 1,509,000円

2017年度 1,051,000円

参考論文

- [1] Trials and Errors of Coordination and Collaboration with Local Agencies for Responses to Destructive Events: The Case of Chiba City, Japan
富永隆子, 高島良生, 清水裕子, 相良雅史, 明石真言
Archives of Emergency Medicine and Critical Care, 2(2), 2017.06
- [2] Current situations and discussions in Japan in relation to the new occupational equivalent dose limit for the lens of the eye
Sumi Yokoyama, Nobuyuki Hamada, Toshiyuki Hayashida, Norio Tsujimura, Hideo Tatsuzaki, Tadahiro Kurosawa, Kuniaki Nabatame, Hiroyuki Ohguchi, Kazuko Ohno, Chiyo Yamauchi-Kawaura, Takeshi Iimoto, Takeshi Ichiji, Yutaka Hotta, Satoshi Iwai, Keiichi Akahane
Journal of Radiological Protection, 37(3), 659-683, 2017.05
- [3] 東京電力福島第一原子力発電所事故前後における日本の緊急被ばく医療体制
富永隆子, 明石真言, 相良雅史, 立崎英夫
Japanese Journal of Disaster Medicine, 21(1), 1-9, 2016.07
- [4] 被ばく医療専門家の育成－放医研の取り組み－
立崎英夫, 蜂谷みさを
「放射線」誌 特集記事；「特集」--「放射線教育と人材育成に関する概況」, 41(2), 93-95, 2016.03

部課室員

チームリーダー：立崎英夫

チームメンバー：相良雅史、小林圭輔、三井正紀、富永隆子、堤弥生、稲生浩子、橋口尚子、伊藤秀毅、川上利彦、長谷川正哉、上村洋平

11. 放射線防護情報統合センター

業務目標・内容

放射線防護の主な目的は放射線の有害な影響から人の健康を防護する点にある。そのために疫学研究などの放射線影響研究の成果をベースに放射線規制の基準は決められているが、価値観やリスク認知といった社会科学的観点も考慮されている。また、放射線防護の範囲は広く、日常生活で受ける放射線からの防護（自然放射線、医療で受ける放射線、放射線利用により計画的に管理されている放射線）もあれば、事故や核テロのような非常事態下での防護、事故後の回復や復旧の時期の防護が含まれる。こうした防護に関しては、状況別に応じたポリシーに従い、基準が設けられ、対策が講じられる。

我が国は、放射線防護の基礎となる科学的知見を創出し、体系の構築・見直しのための国際的な議論に参加するとともに、国際的に合意された放射線防護の考え方を尊重し、規制に取り入れてきた。当センターでは、こうした放射線防護向上の一連のプロセスを潤滑に進めるために、所内の関連部署や国内外のさまざまな機関と協力して放射線防護情報を集約し、社会に役立てる研究業務を実施している。

主な成果

(1) 国際機関と我が国のパイプ役として

国内の線量管理機関や学協会、研究機関と協働して、我が国の被ばくに関する線量データや東電福島第一原発事故による影響等に関する研究情報を集約し、原子放射線の影響に関する国連科学委員会（UNSCEAR）等、国際的専門組織に提供している。特に 2017 年度には、職業人が受ける被ばくや患者さんが受ける被ばくに関する我が国の実態を取りまとめて UNSCEAR に提供するとともに、報告書作成に向けた議論に専門家として参加した。情報収集に向けて、また UNSCEAR の国内対応委員会の事務局として、我が国の放射線影響研究の成果を国際社会での議論に反映する活動も担っている。

(2) 放射線行政の技術支援機関として

行政機関からの依頼に応じて、調査や情報提供を行っている。また 2014 年度からは原子力規制委員会からの委託により、放射線影響・防護に関する正確な情報発信のための Web システムを構築している。さらに国や地方自治体の審議会等に専門家として参加し、放射線の健康リスクや防護の原則に照らし合わせて、行政機関間の制度上の斉一性や国際動向との整合性を高める支援を行っている。

(3) オールジャパンのハブとして

放射線影響や防護分野の学術コミュニティをネットワーク化し、研究成果や実態調査結果および国際動向を我が国の防護向上に役立てている活動をしている。医療被ばく研究情報ネットワーク（14 学協会が参加）や放射線影響研究機関協議会（8 機関が参加、2 機関がオブザーバー）の事務局を務めている。2017 年度からは放射線防護関連 4 学会からなる“放射線防護アカデミア”を立ち上げ、放射線規制のために必要な研究の洗い出しを行い、原子力規制委員会に提案する活動を始めた。

(4) 研究者集団として

放射線防護向上の一連のプロセスを進めるために必要な情報収集・解析を行う研究を実施している。2016-2017年度には、放射線検査の線量情報の自動収集システムと CT 臓器線量推定システムを連結し、患者さんの被ばく線量が自動的に記録できるシステムを開発した。また、より正確なリスク評価のための統計モデルも開発した（チーム紹介をご覧ください）。その他、ヒト以外の生物の被ばくやリスクー便益ーコスト分析など、放射線防護の原則と我が国の実状のギャップを埋める研究を進めている。

部課室員

センター長：神田玲子

センターメンバー：吉永信治、三枝新、坂内忠明、川口勇生、土居主尚、古場裕介、石黒千絵、小林隆子、辻さつき、赤羽恵一(併任)、奥田保男(併任)、米内俊佑(併任)

11-1. 放射線防護情報統合センター リスク評価チーム

業務目標・内容

本チームは2017年4月に発足した新しい研究チームである。職業被ばくや医療被ばく、環境放射線の被ばくなど、私たちが身の回りで受ける放射線による健康影響のリスク評価に関する調査研究を進めるとともに、それらのデータに対する統計解析手法の開発・高度化に関する研究を行っている。また、放射線の健康影響について、特に最近の疫学研究で報告された結果を収集して取りまとめることにも注力し、どのような放射線量でどれくらいのリスクがあるかなどについて情報発信し、社会に正確な知識が普及することを目指している。

主な成果

2017年度は、長期低線量被ばくによる健康影響を評価するための新たな統計モデルの開発に取り組んだ。放射線の健康影響を評価するために一般に使用されている統計モデルでは、長期あるいは複数回にわたって被ばくした場合でも、線量を合計した値を用いて1回の被ばくとして取り扱っている。例えば、年齢によって受ける線量が異なる図1と図2の例では、60歳時点ではいずれも累積線量として100 mGyが解析に用いられる。この場合、被ばくした年齢によって感受性が異なることを考慮することができない。そこで私たちは、異なる時点で受けた様々な被ばく線量に対して、同じデータから統計学的に推定した重みを与えることに着目し、その重みを解析に取り入れた新たな統計モデルを開発した。これによって、従来の統計モデルでは考慮できなかった、被ばくの履歴や被ばく時年齢による感受性の違いを考慮した上で健康影響をより正確に評価することが可能となった。

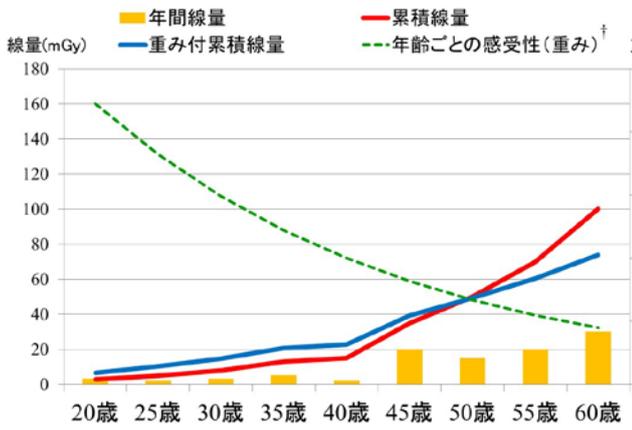


図1. 高齢時に被ばく線量が高くなる仮想例

† 重みは相対的な大きさを示す

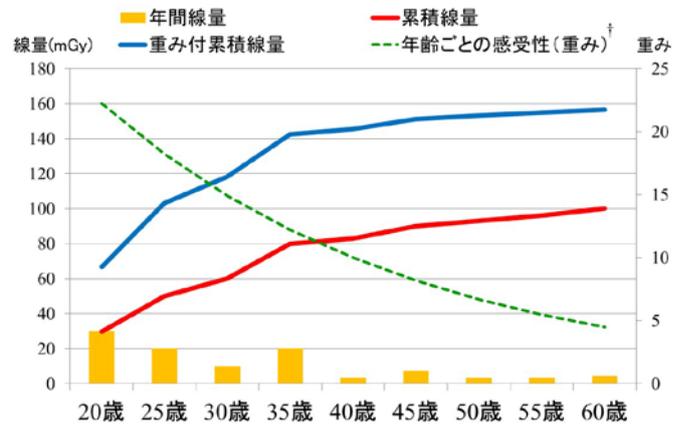


図2. 高齢時に被ばく線量が低くなる仮想例

† 重みは相対的な大きさを示す

シミュレーションで発生させた仮想的な放射線被ばくとがんの疫学データを用いて計算した結果、被ばくする年齢によって放射線に対するがんリスクが異なる状況では、従来の統計モデルを適用した場合は、がんリスクが大幅に過小評価あるいは過大評価されることが確認された。これに対し、新たに開発した統計モデルを適用した場合は、想定した値に近いがんリスク推定値が得られることが確認された。今後は様々な疫学研究を想定したシミュレーション計算により開発した統計モデルの妥当性を検証するとともに、このモデルを実際の職業被ばく等の疫学データに適用することにより、長期被ばくあるいは分割被ばくによるがんリスクの正確な評価を行っていく予定である。

部課室員

チームリーダー：吉永信治

チームメンバー：土居主尚、赤羽恵一（併任）、奥田保男（併任）、米内俊佑（併任）

12. 臨床研究クラスタ

業務目標・内容

臨床研究クラスタは、病院、重粒子線治療研究部、分子イメージング診断治療研究部、脳機能イメージング研究部の4つの部門で構成されている。

研究病院である特性を常に念頭に置きつつ、研究開発した診断・治療法を新たに保険収載あるいは先進医療へ導入させるためエビデンスの蓄積と他の治療方法との比較を国内外の他施設と協力して進めている。また、重粒子線がん治療装置のさらなる高度化を目的とした加速器・照射技術の研究開発、特に画像誘導治療法や回転ガントリーを用いた強度変調重粒子線照射法の研究開発、さらには生物効果を考慮した治療計画等の研究開発にも取り組んでおり、重粒子線がん治療について、効果的で、患者負担が少なく（副作用低減を含む）、より短期間、より低コストでの新たながん治療法の確立を目指している。さらに海外への普及に資する技術指導・人材育成・技術移転及び標準化等の体制強化を、国内及び国際連携をとりつつ進めるとともに、超伝導等の革新的技術を用いた重粒子線治療装置の小型化研究を進めていく。

加えて、高齢化社会において重要性を増している認知症等の精神・神経疾患の病態の解明と診断の高度化を目的に、脳機能解明、疾患診断及び治療評価等の研究開発を基礎から臨床まで一貫した体制で行うことにより、特に精神・神経疾患の症状の背景にある回路レベルの異常（脳の領域感の連結や神経伝達の異常）と分子レベルの異常（毒性タンパク質蓄積等）の解明に関し、多用なイメージ手法を用いて統合的に進めている。

部課室員

クラスタ長：鎌田 正

副クラスタ長：辻 比呂志

12-1. 病院

(1) 診療業務

表 1 患者数

年度	入 院							外 来			
	入院患者数	退院患者数		入院患者延数	1日平均患者数	病床利用率	平均在院日数	新患者数	外来患者延数	1日平均患者数	平均通院日数
	総数	総数	死亡 (再掲)								
H28	1,028	1,030	1	12,789	35.0	36.5	12.4	1,174	14,992	61.4	12.77
H29	1,045	1,044	1	12,396	34.0	35.4	11.9	1,196	15,201	62.3	12.71

表 2 疾患別患者数

疾病別患者数 (合計)		口腔・咽頭	胃	直腸およびS字状結腸	その他の消化器	咽頭	気管・気管支・肺	骨	皮膚	乳房
H28	男	82	8	0	1,098	33	650	94	153	0
	女	143	0	0	647	28	373	98	203	211
	計	225	8	0	1,745	61	1,023	192	356	211
H29	男	104	9	0	1,141	41	597	93	110	0
	女	132	0	0	611	31	295	95	195	305
	計	236	9	0	1,752	72	892	188	305	305

疾病別患者数 (合計)		子宮頸	その他の子宮	卵巣	その他女性器	睾丸	膀胱	脳	その他明示された部位	白血病	その他リンパ
H28	男	0	0	0	0	0	5	0	4,950	0	440
	女	1,046	189	17	0	0	3	0	394	0	298
	計	1,046	189	17	0	0	8	0	5,344	0	738
H29	男	0	0	0	0	0	3	8	4,834	0	504
	女	1,121	207	14	1	0	10	13	359	0	280
	計	1,121	207	14	1	0	13	21	5,193	0	784

表 3 照射方法別、線源種類別、悪性新生物の放射線治療件数

方法別		外部照射									内部照射(小線源)	
種類別	総数	新患	X線 (MV)		電子線 (MeV)					¹⁹² I r 370GBq (マイクロセクトロン)		
			6	10	6	10	12	16	20			
H28	実 数	1,004	43	188	777	33	3	3			実 数	50
H29		1,584	78	654	857	19	39	9	3	3		61
H28	門 数	2,952		649	2,223	74	3	3			延 数	182
H29		4,954		2,141	2,740	19	39	9	3	3		232

※X線との併用あり

表 4 X線診断件数

X線診断件数		
	H28	H29
透視	34	63
撮影	3,265	2,129

表 5 X線CT診断件数

X線CT診断件数	
H28	H29
4,177	4,070

表 6 MRI診断件数

MRI診断件数		
	H28	H29
1.5T	1,361	1,480
3.0T	661	760

表 7 RI診断患者数

RI診断患者数	
H28	H29
43	32

表 8 PET 検査件数

PET 検査	件数	
	H28	H29
メチオニン PET	0	0
FDG PET	696	625
FLT PET	0	0
その他	209	184
総 数	905	806

表 9 検体検査件数

検体検査	件数	
	H28	H29
尿一般検査	1,567	2,321
生化学検査	114,406	118,648
免疫血清検査	19,030	18,195
血液 抹消血液	7,008	7,613
交差試験	5	13
外注検査	4,718	4,425
合計	146,734	151,215

表 10 生理機能検査件数

	H28	H29
心電図検査	319	295
肺機能検査	1,925	1,055
生理検査・合計	2,244	1,350

表 11 細菌検査件数

	H28	H29
細菌検査(院内環境)	156	156
細菌検査(外注)	58	47
細菌検査・合計	214	203

表 12 病理学的検査件数

	H28	H29
病理(組織検査)	371	372
病理(細胞診)	87	153
病理学的検査・合計	458	525

表 13 臨床研究支援システム件数

	H28	H29
病理標本作成支援	192	785

表 14 病理解剖件数

病理解剖	死亡数	男		女		剖検数	男	女	剖検率	オートプシ ー・ イメージング	男		女	
		男	女	男	女						男	女		
H28	1	0	1	0	0	0	0	0	0%	0	0	0	0	
H29	1	1	0	0	0	0	0	0	0%	0	0	0	0	

表 15 採血件数

	H28	H29
外来・入院採血	4,797	5,044

表 16 入院患者給食統計

	総給食数	一日平均給食数	栄養指導	穀物エネルギー比	動物蛋白質比	PEC/E%
H28	31,750	87.0 食	44 件	46%	55%	P16%・F23%・C61%
H29	31,713	86.9 食	65 件	46%	56%	P16%・F23%・C61%

(2) 薬剤室業務

表 17 薬剤業務

	処方箋枚数		調剤件数		調剤延日数	
	H28	H29	H28	H29	H28	H29
外来	1,128	759	2,944	1,981	39,370	26,492
入院	8,096	5,458	14,330	9,661	78,142	52,682

表 18 注射業務

	注射箋枚数		注射件数		注射延薬剤数	
	H28	H29	H28	H29	H28	H29
外来	3,620	3,583	3,620	3,583	4,268	4,224
入院	5,601	6,539	7,841	9,155	13,840	16,159

表 19 製剤業務

1人1日当	エネルギー (Kcal)	タンパク質 (g)	脂肪 (g)	Ca (mg)	Fe (mg)	ビタミン A (μg)	ビタミン B1 (mg)	ビタミン B2 (mg)	ビタミン C (mg)
H28	1,948	76	50.3	631	7.8	710	0.92	1.24	123
H29	1,925	76	49.4	652	7.4	770	0.91	1.21	128
	製剤回数		製剤件数		製剤延薬剤数				
	H28	H29	H28	H29	H28	H29			
一般製剤	25	25	43	41	43	41			
滅菌製剤	34	38	36	44	36	44			

表 20 血液業務 (特定生物由来製品管理簿対象)

	依頼伝票数		取扱件数		血液製剤単位数	
	H28	H29	H28	H29	H28	H29
血液成分製剤	5	13	5	15	10	28
血漿分画製剤	0	0	0	0	0	0

表 21 麻薬業務（麻薬管理簿対象）

	麻薬箋枚数		取扱件数		麻薬延薬剤数	
	H28	H29	H28	H29	H28	H29
麻薬内服剤	489	433	489	433	10,705	4,068
麻薬外用剤	17	24	17	24	77	110
麻薬注射剤	13	9	13	9	13	9

表 22 医薬品情報業務

	件 数		ページ数	
	H28	H29	H28	H29
医薬品鑑別	1,011	1,013	1,413	1,416
薬剤ニュース	7	15	7	15
医薬品情報誌	11	10	590	489

表 23 医薬品等供給業務（処置薬剤等払出）

	請求伝票数	払出件数	払出延薬剤数
H28	399	1,995	16,355
H29	414	2,070	16,970

12-1-1. 医療情報室

業務目標・内容

(1) 業務

診療系システムの構築と管理

医療情報室では病院において診療に用いる診療情報系のシステム全般（電子カルテシステム、PACS、看護システム、臨床検査システム、薬剤システム、栄養管理システム、検像システムなど）とインフラに関する構築と維持管理を行っている。診療情報系のシステム自体の構築はおよそ5年周期であるが、診療上において医療安全上の問題や診療報酬の改訂、あるいは研究目的などの理由でシステムの改修が必要になった場合に、これを立案・構築している。なお、日々の業務において利用者から使用上の問い合わせや不具合などが生じた場合には、都度対応し、診療業務に支障が生じないように務めている。

また、診療あるいは研究に用いるデータに対するセキュリティ関連の管理や利用者に対する教育を行っている。

(2) 研究

JCROS

重粒子線治療を行っている医療機関（放射線医学総合研究所、群馬大学、九州国際重粒子がん治療センター、兵庫県立粒子線医療センター、神奈川県立がんセンター）で実施されている治療症例を収集し、データの統計・分析を行っている。なお、2017年度からはフォローアップ情報などを含めた収集・分析も開始しており、各症例ごとの治療効果などについても今後は評価することになる。

JROD

日本放射線腫瘍学会との共同研究事業として、我が国における放射線治療施設の治療状況やスタッフ数などの基本的部分の登録（構造調査）と症例実績の登録（症例登録）について調査・研究を行っている。我が国におけるがん疾患・治療などを俯瞰的な視点から解析し論文化を進める。

医療被ばく

15施設で行われたCT検査における医療被ばく関連の情報を収集し統計・解析を行い、該当施設にその結果を報告すると共に、我が国における医療被ばくの実態などに関する論文化を進め、今後の診断参考レベルなどの改訂に大いに寄与することが予測される。

機械学習関連

診療系システムに保管されている10,000症例の情報をもとに治療効果予測や最適な治療計画の立案などを機械学習と呼ばれる技術を利用して研究・開発する。これを進めるには、CTなどの画像情

報などをもととしたがんの輪郭抽出、線量分布、治療効果及び副作用（急性、晩発性）を含む予後情報などが重要となる。

主な成果

(1) JCROS

2017 年度 3 月までに登録された症例数は以下の表に示すとおり 3,303 症例である。

表 24

施設名	全体	先進A	先進B	保険診療	臨床試験	自由診療
全体	3,303	2,616	96	415	89	87
九州国際重粒子線がん治療センター	1,080	997	27	50	0	6
兵庫県立粒子線医療センター	265	139	4	107	0	15
放射線医学総合研究所病院	1,083	747	31	161	89	55
神奈川県立がんセンター	299	258	11	30	0	0
群馬大学附属病院	576	475	23	67	0	11

(2) JROD

2017 年度に行った主な結果について以下に示す。

< 症例登録 >

- ・対象機関：2016 年 1 月から 12 月
- ・登録施設数：102 施設（登録率 62.2%）
- ・登録症例数：50,405 件（男性: 26,496 件, 女性: 23,912 件）

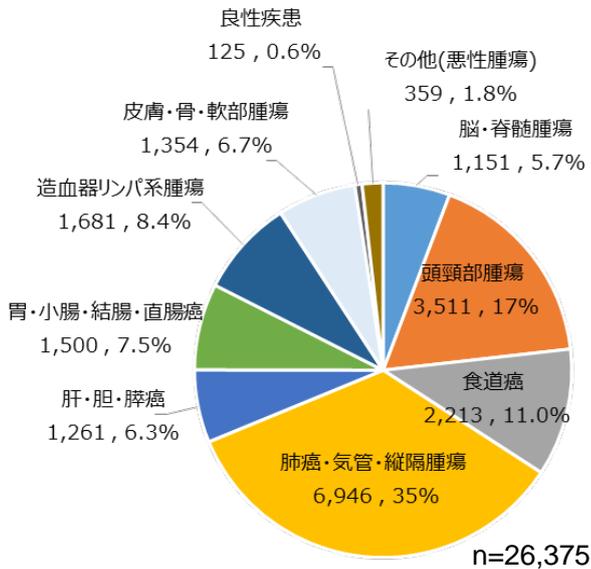


図 1 JASTRO 疾患別割合【男性】

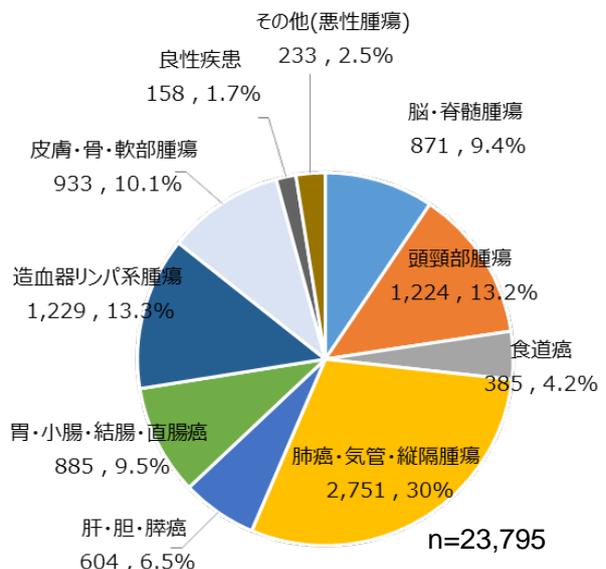


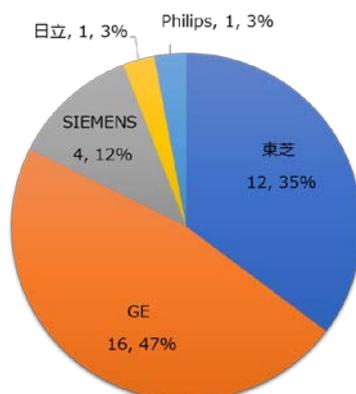
図 2 JASTRO 疾患別割合【女性】

<簡易構造調査>

<ul style="list-style-type: none"> 光子線治療施設 <ul style="list-style-type: none"> 回収率: 59.3% (504/850) 実患者数: 172,026 脳定位照射実患者数: 12,778 体幹部定位照射実患者数: 5,705 IMRT 実患者数: 25,622 	
<ul style="list-style-type: none"> 重粒子線治療施設 <ul style="list-style-type: none"> 回収率: 100% (5/5) 実患者数: 2,009 臨床研究等: 62 自由診療: 55 先進 A: 1,531 先進 B: 94 保険診療: 267 	<ul style="list-style-type: none"> 陽子線治療施設 <ul style="list-style-type: none"> 100% (14/14) 2,791 9 234 2,322 0 226

(3) 医療被ばく

- 対象施設数 15 施設 (13 施設収集完了)
- 収集件数 81,063 件
- 対象 CT 装置 34 台



n=34/15 施設

図3 調査した CT 装置のメーカー内訳

n=284,502

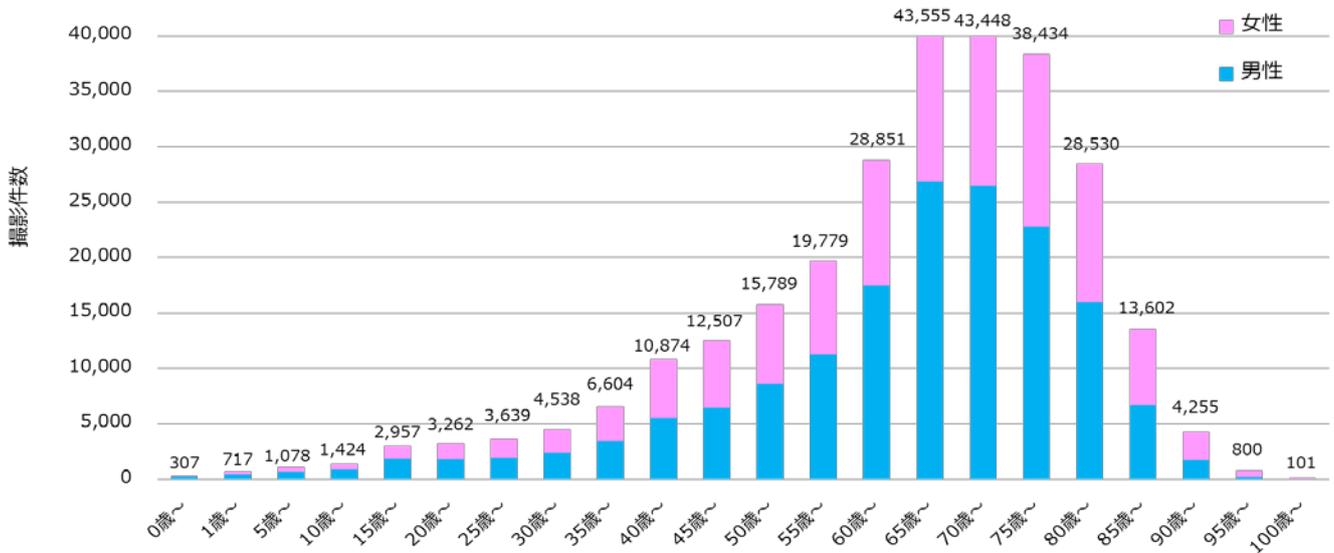


図 4 2017 年度までに収集した男女別件数 男性：163,426 件 女性：121,073 件（計：284,502 件）

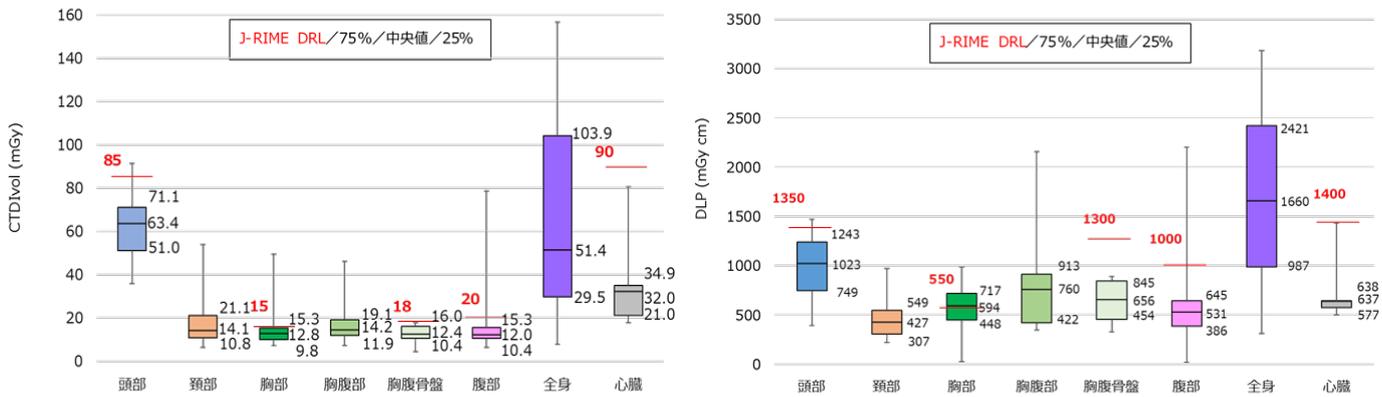


図 5 成人 CT 検査 CTDIvol(mGy)、DLP(mGy cm)と J-RIME DRL との比較 (n=284,502)

参考論文

[1] Nakada Y, Okuda Y, Tsuge T, Suzuki J, Sakamoto H, Yamamoto T, Konishi Y, Tsujimoto T, Nishiki S, Satoh T9, Aoyama N, Morimoto K, Aita M, Yamashita Y, Yoshitake T, Mukai M, Yokooka Y, Yokohama N, Akahane K. AUTOMATIC ACQUISITION OF CT RADIATION DOSE DATA: USING THE DIAGNOSTIC REFERENCE LEVEL FOR RADIATIONDOSE OPTIMIZATION. Radiat Prot Dosimetry. 2018 Feb 7. doi:10.1093/rpd/ncy003

部課室員

室長：奥田 保男

室員：小林暁、長谷川慎、梅原健輔、横岡由姫、大田淳子、仲田佳広、松田由美子、鍋田陵子、新島奈々子

12-1-2. メディカルデータバンク室

業務目標・内容

現中長期では「臨床試料を診療情報と共にバンク化し、がんの基礎生物学研究への展開と臨床へのフィードバックを図る」ことが計画されている。メディカルデータバンク(以下 **MDB** と略す)室では、ベンチサイド(実験室)からベッドサイド(病院)へのトランスレーショナル研究支援として、来院されたがん患者さんに基礎研究への参加をお願いしている。即ち、倫理委員会の審議を経て研究所所長により承認された「包括的同意研究計画」を患者さんに説明し、同意して頂いた場合には血液等試料を保存する。収集された試料の情報は、基礎生物学研究者向けにホームページ上で公開している。また、倫理指針の遵守と限られた試料の透明性のある配分を行うため、**MDB** 利用委員会*が設置されており、**MDB** 室は運営事務局を担当している。

主な成果

(1) **MDB** 体制の構築

包括的同意が得られた患者さんの登録では、患者名を匿名化記号に置き換え、病名、病期、診療情報など電子カルテに含まれる研究に必要な情報を抽出し、また、研究用血液等の保存・管理を行っている。これまでに、これら情報/試料の収集・保管と所内向けカタログ発行(HP)の準備を進め、2017年より公開している(図6)。

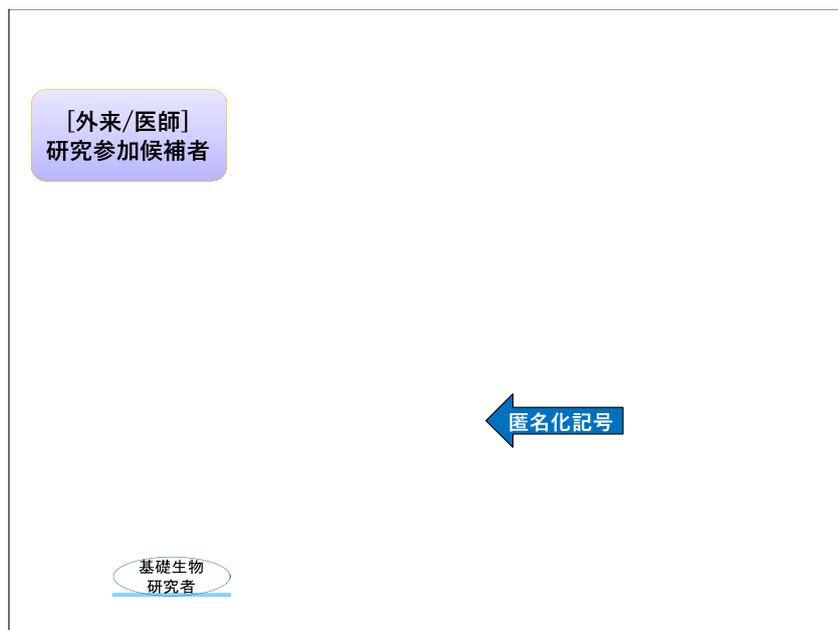


図6 メディカルデータバンク体制

(2) 説明・同意・登録

放医研における **MDB** 事業は、2012年5月包括的同意体制整備準備室の設置によりスタートした。その後、**MDB** の推進に関する規定や、倫理委員会に提出する研究計画を策定し、2014年5月19日より活動を開始した(第I期)。第I期は1年間にわたって、医療情報の解析を目的として患者さんに研究参加の説明を行ない、匿名化、同意取得情報の管理体制を検討した。この間、480名の患者さんに説明を行ない、474名から研究参加の同意を得ることができたことから(同意取得率98%)、2015年5月に **IRB** 承認を受

け血液試料の保存と利用を推進する第Ⅱ期へ移行した。これまでの同意取得状況について図7に示す。同意取得率は血液試料の利用を含めても97.4%と大変高率であった。

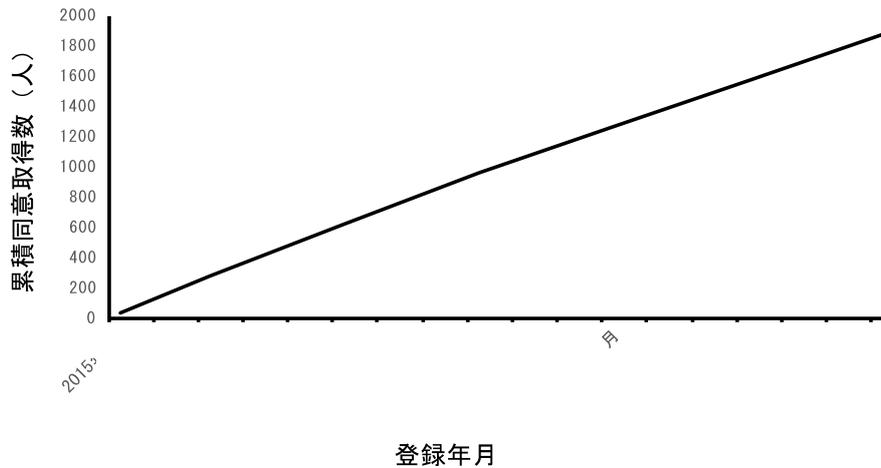


図7 MDB 同意取得数 (2015年5月～2018年3月)

(3) 試料の保管

研究への参加、血液試料の提供に同意を示し、癌治療を受けられた場合には、血液試料、診療情報に匿名化記号を付けて管理している。血液試料はDNA解析用、RNA解析用、血漿分画として、それぞれEDTA2K採血管、PAX gene RNA採血管、LH(ヘパリンリチウム)採血管に分注・処理を行ない、RNA解析用以外の試料はさらに4本に分注してマイナス80度の専用冷凍庫に保存している。RNA解析用は1本での保存である(2018年3月時点)。

(4) 試料の利用

現在保存されている血液試料の癌種別内訳を図8に示した。前立腺癌612例、頭頸部癌186例、骨軟部腫瘍154例等、全体で1541例となっており、血液試料保存を開始した2015年度以降ほぼ一定の割合で増加中である。これらの癌別に年齢範囲、男女別登録数をMDBカタログとし、適時更新している。

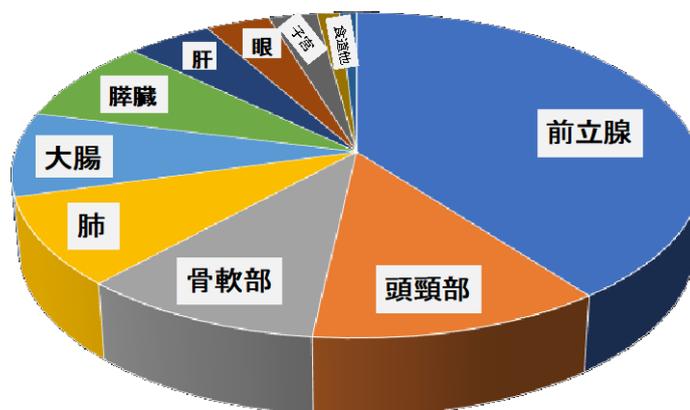


図8 血液試料の癌種別内訳 (総数 1,541 例、2017年12月末)

MDBで保存した試料・情報の扱いは、放射線医学総合研究所所長の下に設置されたMDB利用委員会で審議され、決定された試料利用手順はホームページ上で公開している。また、同じ分類の癌でも癌の進

行や新しい治療法の開発等によりプロトコールが異なることもあるため、研究計画の立案を MDB 利用委員会として支援する体制を整えている。診療情報としては、癌の組織型、ステージ、TNM 分類、放射線治療条件、治療効果、副作用などが提供可能である。基礎研究の成果をベッドサイドで速やかに活かすため、ぜひとも MDB を活用して頂きたい。

※MDB 利用委員会構成員 (*委員長 #副委員長)

辻 厚至*、小此木 範之#、根井 充、齋藤 俊行、西井 龍一、石原 弘、臺野 和広、下川 卓志、赤羽 恵一、横岡 由姫

部課室員

室長：今井高志

室員：磯村 明美、末吉 紀子、西田 さやか、平手 理砂、清水 一範 (併)、竹下 美津恵 (併)、箕輪 美貴子 (併)、内田 紗希 (併)、本間 道子 (併)

チームメンバー：岡田直美、今井礼子、小藤昌志、粕谷吾朗、中嶋美緒、小此木範之、牧島弘和

12-1-3. 医学物理室

業務目標・内容

当室は「重粒子線を用いたがん治療研究」を他の部署と共同で推進し、特に、治療計画、治療に必要な補助具、治療用放射線の線量・線質の測定と評価に関わる研究開発と臨床業務を行うことを所掌としている。臨床業務においては、設備の整備と維持管理、治療計画作業員への指示と結果の確認、随時発生する様々な問題の迅速な解決のため、シフト体制を組んでチームとして対応している。

主な成果

(1) 治療計画用 X 線 CT による患者モデルの高精度化

一般に放射線治療計画では X 線 CT 画像を用いて患者を計算機上にモデル化し、治療ビームによる体内線量分布を計算して評価する。近年、計算技術の進歩によってこの計算をモンテカルロ法で実施することが可能になりつつあるが、CT 画像は X 線の減弱係数 (CT 値) を可視化したもので高精度計算に必要な人体組織の密度や元素組成を直接知ることはできない。そこで我々は標準人体モデルに基づいて任意の CT 値から最も確からしい密度と組成を推定する方法を開発した^[2]。さらに、この研究成果を現在の治療計画法におけるビーム飛程計算に利用するための評価を実施し^[3]、2017 年 4 月より重粒子線治療に導入した。

(2) 誤差に対する重粒子線治療計画の頑健性評価法の研究

CT 撮影と治療照射の間の患者の変化あるいは計算や照射の精度限界などにより、治療計画は治療に対して必ず誤差を含む。これら誤差の線量分布への影響の小ささを頑健性 (robustness) と呼び、これを高めるために治療計画の過程で人為的に様々なパターンの誤差を与えて線量分布への影響を評価する方法が提案されているが、計算時間が膨大になるような手順の追加は日常の臨床運用には困難である。そこで我々は、誤差のない状態での計画線量分布を基に飛程誤差および設置誤差を考慮して線量分布を高速変形させ、分割照射の効果を考慮してその影響を評価する方法を開発した^[4]。現在は線量分布への影響だけでなくさらに治療効果への影響を評価する方法の研究を進めている。

(3) 重粒子線治療の分割効果の評価法の研究

一般に放射線治療では複数日にわたる分割照射を行うが、細胞殺傷効果は分割線量の二次関数の関係にあるため同じ総線量でも治療効果は分割法による。特に日々異なる方向からのビームを適用する重粒子線治療では標的外組織は日ごとに異なる線量を受けるが、現在は総線量分布のみで治療計画を評価している。そこで我々は分割効果を補正した線量指標として、基準とするがん細胞株に対して治療で与えるのと同じ殺傷効果を得るのに必要な無限分割照射の基準放射線の線量、すなわち生物学的実効線量 (biologically effective dose、略して BED) をとり、治療計画データから患者体内の BED 分布を導出する方法を開発した。例として対向二門配置に対して、毎日二門の治療と一日一門を交互に照射する治療では BED 分布はあまり変わらず、分割数を 12 回、8 回、4 回、2 回と変化させても BED 分布形状への影響は小さいことがわ

かった^[5]。

(4) 回転ガントリー照射装置の臨床導入と品質保証

2017 年度より臨床運用を開始した新治療研究棟回転ガントリー照射装置は、巨大な回転機構上に配置された照射機器を利用するため、導入における性能検証と日常の品質保証では回転による影響の評価が必要となる。そこで我々は蛍光膜と CCD カメラを利用したビーム測定装置を利用してガントリー回転に伴うビーム位置変動を検出するシステムを開発し^[6]、日常の品質保証手順に組み入れた。また、これまで HIMAC 棟治療室で治療してきた眼球脈絡膜悪性黒色腫を 2018 年 4 月から回転ガントリー照射装置で治療するためのシステム整備を行った。特に照射方法の異なる照射装置及び治療計画装置を利用するにあたって、従来治療との線量や RBE の整合性の検証 (図 9)、最適な線量分布を形成する治療計画法の検討 (図 10)、治療を模擬した照射実験による治療計画の精度検証 (図 11)、治療照射や品質保証のための手順の確立や必要な装置開発 (図 12) を実施した。

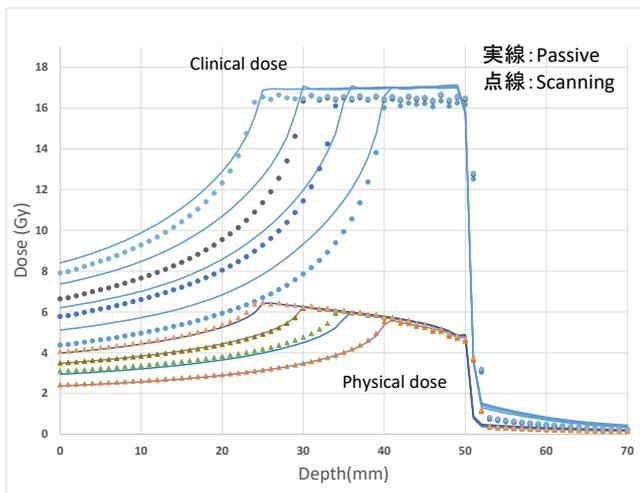


図 9 従来の 17 Gy (RBE) 処方の照射 (passive) とそれに相当する回転ガントリーでの照射 (scanning) の深部線量分布



図 10 強度変調スキヤニグ照射による治療計画の例

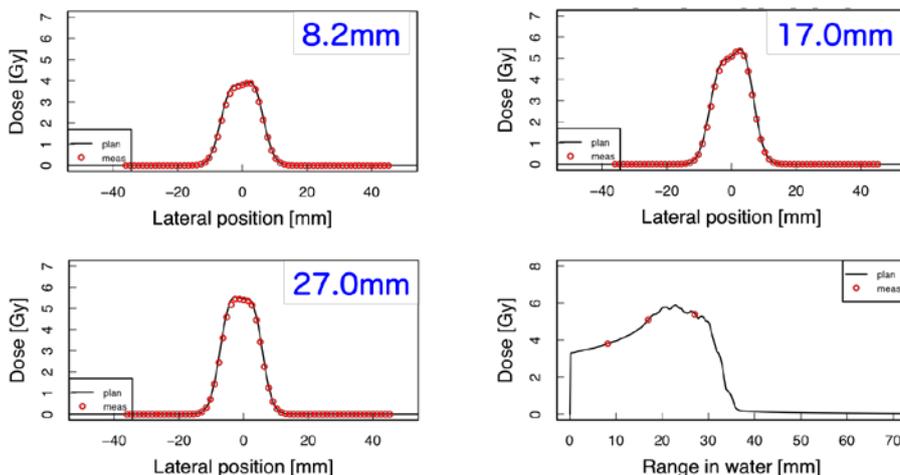


図 11 模擬治療ビームの計画と測定の 3 代表水深での線量分布比較



図 12 水深 2.9 mm から測定可能な新型薄窓水ファントム装置

参考論文

- [1] N. Kanematsu, T. Inaniwa, M. Nakao: Modeling of body tissues for Monte Carlo simulation of radiotherapy treatments planned with conventional x-ray CT systems, *Physics in Medicine and Biology*, 61(13), 5037-5050, 2016-07, DOI:10.1088/0031-9155/61/13/5037
- [2] 兼松伸幸, 森慎一郎, 稲庭拓: 粒子線治療計画のための CT 値阻止能比変換の校正方法の更新, *医学物理*, 37(1), 34-37, 2017-09, DOI:10.11323/jjimp.37.1_34
- [3] M. Sakama, N. Kanematsu, T. Inaniwa: A robustness analysis method with fast estimation of dose uncertainty distributions for carbon-ion therapy treatment planning, *Physics in Medicine and Biology*, 61(15), 5818-5836, 2016-08, DOI:10.1088/0031-9155/61/15/5818
- [4] N. Kanematsu, T. Inaniwa: Biological dose representation for carbon-ion radiotherapy of unconventional fractionation, *Physics in Medicine and Biology*, 62(3), 1062-1075, 2017-02, DOI:10.1088/1361-6560/62/3/1062
- [5] N. Saotome, T. Furukawa, Y. Hara et al.: Design and performance of daily quality assurance system for carbon ion therapy at NIRS, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B*, 406(A), 356-360, 2017-09

部課室員

室長：兼松伸幸

室員：坂間誠、早乙女直也、松藤成弘（併任）、稲庭拓（併任）

12-2. 放射線品質管理室

業務目標・内容

放射線品質管理室では以下の業務を実施しています。

- 1) 保有する施設、設備及び技術を活用し、装置の品質管理と保証やそれに基づく臨床試験の信頼性保証、並びに、放射線等の分析・測定精度の校正や保証への貢献。
- 2) 光子線・重粒子線の放射線治療に関する品質管理及び品質保証並びに品質管理に資する研究開発。
- 3) 研究者・技術者人材の育成ならびに、研究開発によって期待される成果の普及。
- 4) 放射線品質管理や医学物理に関連する国際的専門機関への貢献。

主な成果

粒子線治療装置の安全性、性能についての国際および国内規格制定への貢献について紹介する。

放射線治療は外科手術などと比較して患者さんに負担が少なく、治療部位の機能を温存できるなど生活の質(QOL)を保てる治療法である。使用する放射線も従来の X 線だけではなくより線量集中性の良い陽子線や炭素線などの粒子線を用いた粒子線治療が注目され粒子線治療装置、施設が日本だけでなく世界中で増加している。そのような背景のもと粒子線治療装置の安全性、性能についての規格を制定する機運が高まってきた。この国際規格の制定の国内対応を行うために、一般社団法人日本画像医療システム工業会に SC-5305 粒子線治療装置分科会（以下、分科会）が設置され、放医研からは粒子線治療の専門家を委員として派遣した。

2014 年 9 月には国際電気標準会議(IEC)が国際電気規格「Particular requirements for the basic safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment」(IEC 60601-2-64)（以下、IEC 規格）を制定した。これを受けて分科会では IEC 規格を日本工業規格にする作業を行い、「粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項」(JIS T 60601-2-64)（以下、本規格）が 2016 年 5 月 1 日に設定された。この規格は IEC 規格を基に、技術的内容及び構成を変更することなく作成した日本工業規格である。本規格の構成は親規格である「医用電気機器—第 1 部：基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項」(JIS T 0601-1:2014)（以下、通則）に従っている。内容については粒子線治療装置固有の項目について内容を追加あるいは置換しており、JIS 規格化する際に国内での実情に合わせて IEC 規格と異なる場合はそのことについて注記している。

本規格の提供範囲は「正常な使用において、核子当たりエネルギーが 10MeV/n～500MeV/n の範囲の軽イオンの放射線ビームを投与する装置」である。国内では重粒子線という言葉が用いられるが、国際的には軽イオン(light ion)が一般的に用いられる。また、粒子線装置に対応するために新たに 44 の定義語が追加されている。この規格の特徴的な定義語として「機器参照点、ERP」がある。これは寸法の参照及び線量計測の実施のために定めた空間内の参照点として定義されている。多くの場合は、この機器参照点はアイソセンタと同一である。ビーム照射機器がアイソセントリックでない場合を考慮して ERP が定義されており、本規格では ERP が随所に使われている。粒子線の特徴である「粒子飛程」は吸収線量の相対値が附属文書で指定された値となる、ファントム中の表面から最速の深さと定義されている。この指定された値は、飛程変調ビームでは公称の変調中心深における線量を基準とした百分率として、また、飛程非変調ビームでは線量最大深における線量を基準とした百分率として与えられる。従って粒子線治療装置のユーザはその装置で使われている粒子飛程の定義に使わ

れている値を確認する必要がある。

粒子線治療装置特有の三次元照射野形成のための用語も定義されている。「アプリータ架台 (APPLICATOR CARRIAGE)」は工具を使用せずには分離することが不可能な照射ヘッドの最遠部のことである。アプリータ架台には患者コリメータ、ボラスなどの粒子線アプリータを装着することができる。アイソセンタ又は機器参照点に対して繰り出し・引き込みが可能のものが多くの施設で採用されていて通称スノートと呼ばれている。この他に「飛程変調 RMD (RANGE MODULATION DEVICE, RMD)」、「レンジシフタ (RANGE SHIFTER)」等も定義されている。

さらに、最近標準的に導入されるようになったスキヤニング照射法に対応する用語も定義されている。「スキヤニングモード (SCANNING MODE)」は横方向に広い照射野を生成する、走査されたビームの投与方法のことで、スキヤニングモードの形には、「一様スキヤニング (UNIFORM SCANNING)」及び「変調スキヤニング (MODULATED SCANNING)」がある。「一様スキヤニング」は標的を治療するのに十分に大きさの照射野を作り出すために放射線ビームが事前に決められたパターンで横方向に走査されるスキヤニングモードで、この横方向走査の間、照射野内の線量分布が一様となるように、ビームのフラックスは意図的には変更されないと定義されている。一方、「変調スキヤニング」は異なる横方向位置では患者に投与するフルエンスが異なるように、小さな径の粒子線を標的の横方向に走査し、標的をカバーするのに十分な大きさの照射野を作るスキヤニングモードと定義されている。

多くの粒子線治療施設では粒子線加速器一台に対して治療室および照射装置が複数ある。その状況に対応するために「粒子線分配システム (LIGHT ION BEAM DISTRIBUTION SYSTEM)」が放射線を放射線源から幾つかの治療室、実験室又はビームダンプに輸送するために用いられる、機器及び制御システムから成るシステムのことと定義されている。

粒子線治療装置の安全性については、電気的安全性、機械的安全性、放射線に関する安全性、その他の安全性についてそれぞれ規定している。特に機械的安全性については機器の動きの緊急停止については詳細に規定されている。昨今の制御機器の発展により「プログラマブル電子サブシステム」が含まれる場合、リスクマネジメントによる安全性の確認が要求されている。また、放射線に関する安全性については、粒子線はX線と線質が異なるためより詳細に規定されている。患者への副次的放射線に関する防護として、照射野限定器からの軽イオンの漏れおよび放射線照射野の投影の外側の副次的放射線が規定されている。併せて試験方法についても規定されている。また、この規格と対になる粒子線治療装置の性能開示に関する国際規格が近日発表される予定で対応する日本工業規格も作成されることになっている。

医療機器、特に粒子線治療装置を含む放射線医療機器に関する国際規格・プロトコルはあまり馴染みがないが、これらの規格は JIS 等の国内規格として、プロトコルは各種ガイドラインに採用されることもあり装置のユーザ、製造メーカにとって非常に重要である。国際規格・プロトコルの制定には各国から専門家が派遣され内容が議論されそれぞれのスキームに沿って決定されていく。これらの活動にできるだけ初期の段階からそれぞれの専門家が積極的に関わりをもって活動していくことが本邦のユーザ・メーカにとって合理的な規格・プロトコルにするために重要であり、国際規格・プロトコル制定への関与、情報共有などに積極的に取り組んでいく。

参考論文

- [1] JIS T 0601-2-64:2016 医用電気機器—第2—6 4部：粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項
- [2] Medical electrical equipment -- Part 2-64: Particular requirements for the basic safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment
- [3] 「粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項」(JIS T 60601-2-64) について、線量校正センターニュース 第7号 p6-8, 公益財団法人医用原子力技術研究振興財団

部課室員

室長：福村明史

室員：福田茂一、水野秀之、深堀麻衣、須田充、五十嵐直美、赤羽恵一、稲庭拓、兼松伸幸、熊谷忠房、
白井敏之、松藤成弘、米内俊祐

12-3. 臨床研究支援室

業務目標・内容

臨床研究支援室は文字通り臨床研究の支援を業務としている。私たちの守備範囲はとても広く、臨床研究クラスタで行われる全ての臨床研究が対象になる。現状では研究の数に比べて室員数が少ないので、全ての支援業務を担うことができていないが、放医研で行われる全ての臨床研究の質を高め、より高いレベルの成果に結びつくように体制を整え、業務を遂行していきたいと考えている。

臨床研究支援室の主な業務内容

表 25

研究開始前	<ul style="list-style-type: none"> ・新規臨床研究立案時の各種相談を受ける。 ・研究計画書、同意説明文書等、新規申請時の書類作成補助 ・外注検査の手配、 ・必要物品の準備 ・臨床研究保険および傷害保険の契約、その他研究に必要な契約の締結補助 ・各種資材や症例ファイルの作成（ワークシート、適格性チェックシート、電子カルテテンプレート、被験者識別コード一覧表、患者説明補助資料等） ・所内関係各部署との調整・連絡、 ・研究毎に必要な各種委員会のセットアップ ・外部機関（共同研究機関、患者紹介施設、治験依頼者、ARO、厚労省等）との調整・連絡窓口 ・スタートアップミーティングの開催、 ・臨床研究登録や情報公開手続きの補助 ・モニタリング・監査の準備
研究実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・外部機関（共同研究機関、患者紹介施設、治験依頼者、ARO、厚労省等）との調整・連絡窓口 ・所内関係各部署との調整・連絡窓口 ・健常ボランティア募集業務、 ・試験スケジュール調整 ・被験者および家族からの相談窓口、 ・被験者や家族への連絡、事前説明 ・同意説明補助、 ・被験者のケア、 ・検査の準備、補助 ・血液検体等の処理、保管管理、送付、 ・必要物品や使用機器の管理 ・ワークシート等への記録、 ・EDC へのデータ入力 ・各種記録（同意書や申請資料等）の保管・管理 ・被験者への協力費や旅費の支払い、 ・来所（介護タクシーを含む）、入院や昼食等の手配 ・検査結果の送付（紹介施設、研究対象者）、 ・保険会社や検査会社の窓口 ・研究の進捗管理、 ・各種変更申請や実施状況報告書等の書類作成補助や申請手続き ・モニタリング業務、
研究終了後	<ul style="list-style-type: none"> ・各種記録（同意書や申請資料等）の保管・管理 ・終了報告書作成補助
開始～終了後	<ul style="list-style-type: none"> ・先進 B の提出書類の作成（申請資料、変更届、SAE 報告、定期実績報告、総括報告等） ・臨床研究ボランティア募集システムの運営・管理 ・モニタリング・監査の対応

主な成果

2016 年度～2017 年度の臨床研究支援実績

（1）先進 B の立ち上げおよび実施の支援

先進 B では、3 試験（膀胱癌、前立腺癌、直腸癌）は申請機関として、2 試験（肝癌、肺癌）は協力機関として実施しており、開始のための諸手続きや実施体制の整備の支援を実施している。

特に、放医研が申請機関である 3 試験は、研究調整事務局として千葉大 ARO と連携し、研究計画書、

説明文書の作成支援、各種手順書の作成・整備を行ってきた。また、試験を逸脱なく適確に実施するための資材（ワークシート、被験者スケジュール表、登録可否判定ツール、SAE 発生時の対応フロー等）を作成し、他の協力機関にも提供している。すでに試験が開始されている 2 試験（膵臓癌、前立腺癌）では、厚労省への申請手続、各種変更届、SAE 報告、実績報告等の定期報告に関して、協力医療機関を取りまとめ、対応してきた。さらに、膵癌の試験では、効果安全性評価委員会も開催し、事務局としての役割も果たした。放医研内では、試験に必要なデータを確実に収集するために、電子カルテのテンプレートを作成し、被験者スケジュール表等のツールを活用し、質の高い試験の実施に努めている。

（２）臨床研究の支援

PET や MRI のイメージング研究では、2016 年度以前から継続している 16 試験と 2016 年度以降に新規で開始した 22 試験の計 38 試験を開始前準備、健常ボランティアの募集、紹介患者の受入、同意説明補助、検査来所時の対応まで、ほぼフルサポートで支援を実施した。イメージング研究では、EDC や症例報告書はないが、適格性チェックリストやワークシート等のツールを作成して、指針や計画書を遵守して逸脱なく実施できるように工夫した。また、精神神経疾患の患者が対象で研究のためのみに来所するため、被験者や家族の不安や疑問に対応して、被験者保護に配慮して実施できるよう支援している。

重粒子線治療研究は、2016 年度から支援を開始し、新規の 10 試験の支援を実施した。重粒子線による試験治療は医師や病院スタッフが実施するため、支援室としては倫理審査委員会への各種申請手続きや、開始前の実施体制の整備、実施中は、共有カレンダーを利用したスケジュール管理や電子カルテの掲示板へのアラート記載を通じての事前に逸脱防止に努め、随時、カルテで実施状況を確認して、研究の質の確保に努めることに重点をおいて支援している。

（３）モニタリング業務の実施

重粒子線治療研究 2 試験、イメージング研究 1 試験、先進 B の肺癌試験のモニタリング業務を実施した。当初は、他の研究のモニタリング業務も実施する予定だったが、マンパワーの不足のため全てに対応することは困難だった。モニタリング業務を実施していない研究（モニタリングを ARO に委託した先進 B を含む）では、事前に逸脱等のリスクを回避するためのツールの作成・活用するとともに、発生した逸脱の防止策をこうじて対応し、定期的にダブルチェックする等により、研究の質の確保に努めている。

（４）臨床研究ボランティア募集システムの運営・管理

イメージング研究では、健常ボランティアのデータは必須なので、その募集のため、放医研 HP の「臨床研究ボランティア募集システム」を運営・管理している。研究毎の募集の掲載、メールマガジン送信による募集、応募者の適格性確認、事前の説明、スケジュール調整等を行い、健常者対象の臨床試験の実施に寄与している。健常ボランティアの試験の参加に関しては、臨床試験受託事業協会の被験者照合システムを利用して重複参加を防止し、被験者保護と試験の質の確保に努めている。また、当システムのデータベースを利用することで、リピーターの被曝線量管理も実施している。2016 年度と 2017 年度の 2 年間で、23 案件の募集を実施し、93 名が説明会に参加、91 名が研究に参加した。

(5) その他

JASTRO の施設訪問調査の受入れ準備や調査当日の対応を実施した。また、メディポリス国際陽子線治療施設の訪問調査にも同行し、調査に参加した。

今後の展望や課題

2016 年度以前から支援しているイメージング研究では、すでに支援体制が確立していて全試験を支援・管理できているが、2016 年度以降に開始した重粒子線治療の研究では、先進 B と一部の臨床研究支援にとどまっているのが現状である。常勤 2 名、短時間 1 名の CRC では、現在の業務を維持するのが限界であるため、今後、必要な人材を確保し、重粒子線治療研究への支援の充実、国際共同試験や治験の実施にも対応できるようにすることが望まれる。

各種倫理指針や規程の遵守に加え 2018 年度から施行された臨床研究法にも対応し、倫理性・科学性・信頼性を担保したより質の高い臨床研究を実施できるよう支援していきたいと考えている。

部課室員

室長：辻比呂志

チームメンバー：鈴木和子、川上志津子、富田美津枝、市川順子

12-4. 重粒子線治療研究部

業務目標・内容

重粒子線治療研究部では、腹部、骨盤部および頭頸部・胸部腫瘍臨床研究チームの3チームで、重粒子線治療の臨床研究全般に携わっている。平成28年に骨軟部腫瘍の保険適用が認められ、現在はその適応拡大が大きな目標だが、この度、頭頸部腫瘍と前立腺癌への保険適応が認められるという大きな成果を上げることができた。今後、さらに保険適応の拡大を目指して放医研以外の重粒子線治療施設と協力して、臨床研究を進めていく。また、加速器工学部と協力して新しい治療装置を用いた新たな重粒子線治療の開発にも取り組んでいる。独自に開発された重粒子線の回転ガントリ照射装置も利用して、より安全で、より効果的で、より短期間での新たながん治療法の確立を目指している。

主な成果

重粒子線治療研究部全体の成果としては、今年度の保険医療診療報酬の見直しにより、頭頸部腫瘍と前立腺がんが新たに保険適応となったことが、社会的にも最もインパクトのあるものと言える。図に示すように、放医研では昨年3月までに約11000例の重粒子線治療を実施してきたが、今回の頭頸部（眼腫瘍を含む）、前立腺にすでに保険収載されている骨軟部腫瘍を加えると治療症例の約半数を占めることになる。症例数から見れば、適応の半数が臨床研究の大きな目標の一つである保険収載を達成したことになる。しかし、重粒子線治療の適応症は広範囲に及ぶため、疾患種別としてはまだ4分の1程度であり、より広い範囲で保険医療として重粒子線治療を提供できるよう臨床研究を継続する必要があると考えている。

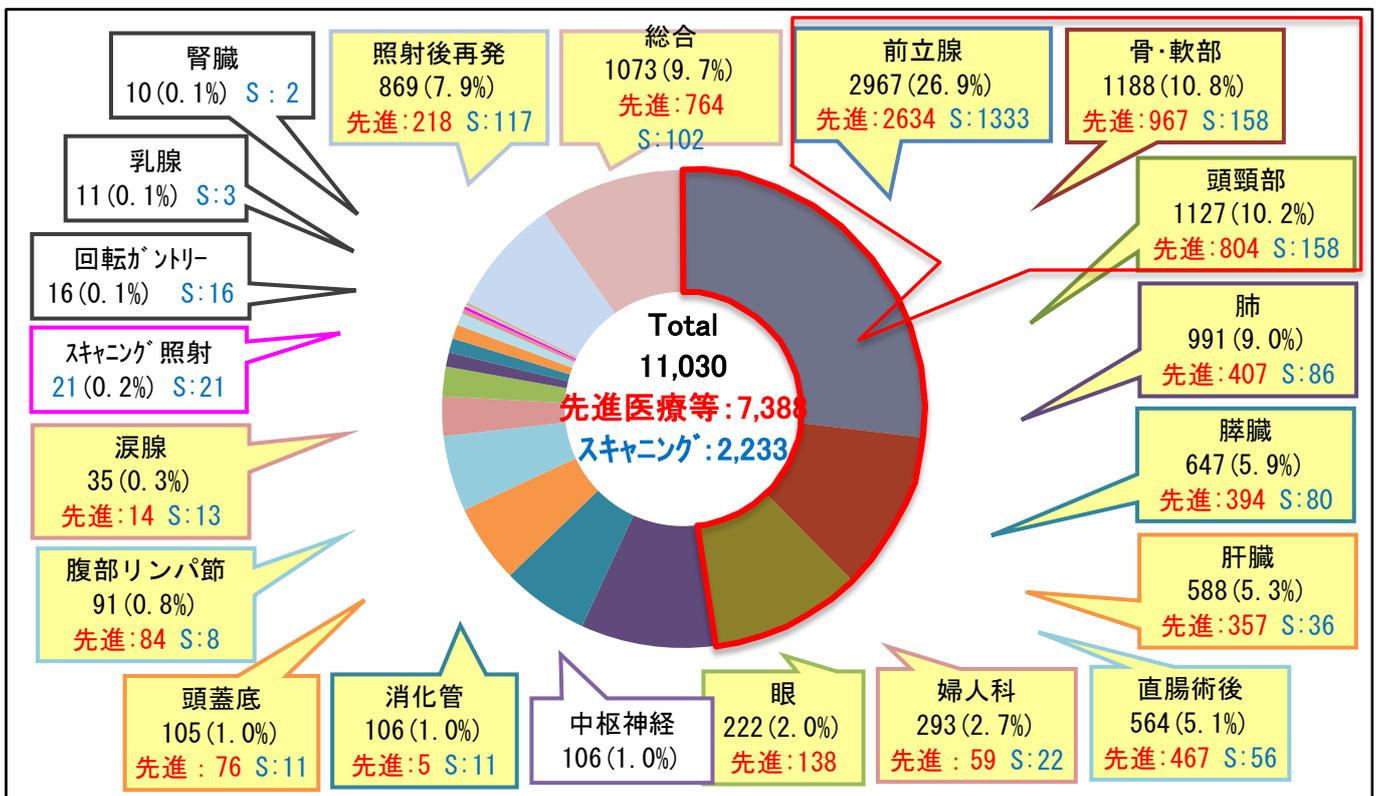


図13 放医研における疾患部位別重粒子線治療症例数（1994年6月～2018年3月）

赤枠は2018年4月時点で保険適応となった疾患

保険適応の拡大に結びついた臨床研究の成果としては、何よりも長年に亘る地道な臨床研究とそれをまとめた論文の掲載の貢献が大きいと思われる。特に、2016年に先進医療の見直しが行われ、従来以上に重粒子線治療の有用性を示す科学的根拠を強く求められるようになってから、国内各施設からのデータを収集して多施設共同研究として多くの論文を投稿し、さらににそれらの業績を含む文献レビュー（システムティックレビュー）にも取り組んだ。その結果が、それぞれの疾患における保険適応の科学的根拠と見なされたと言えると思われる。放医研単施設での論文も含めて、腹部腫瘍臨床研究チーム、骨盤部腫瘍臨床研究チーム、頭頸部・胸部腫瘍臨床研究チームのこの2年間の論文^{[10]~[48]}を見るとすでに保険適応となった骨軟部腫瘍^{[10][11]}、前立腺癌^{[12]~[15]}、頭頸部腫瘍^{[16]~[29]}に加えて、肝臓癌^[28]、大腸癌^{[29]~[33]}、婦人科腫瘍^{[34]~[38]}、肺癌^{[39]~[44]}などすべての疾患部位で論文が投稿されており、チーム内でバランス良く臨床研究が行われていることの証だと思われる。さらに、病院医学物理室や加速器工学部と協力してスキヤニング照射のような新たに開発された技術の医学利用についての論文投稿^{[45]~[48]}も行っており、将来の重粒子線治療の発展に結びつく成果だと評価できると思われる。

チームの功績としては、先進医療 B 臨床試験の進捗も重要な成果（表）である。保険適応となった前立腺癌をはじめ5つの試験が計画され、すでに4つは開始されおり、5つめの直腸癌も間もなく開始となる見込みである。とても厳しい審査を受け、厳密なルールで運用される臨床試験を着実に実施していることも、重粒子線治療に携わる医療者、医学研究者としての信頼につながり、保険適応に少なからず好影響をもたらしたと考えられる。前立腺癌は保険適応となったことで、別の形での試験継続になるが、それ以外の疾患についても重粒子線治療の有用性を示すための信頼性の高い臨床試験として継続し、成果獲得を目指す予定である。

将来の発展に向けては、量子メス治療を目指しての臨床研究の推進が重要な課題となった。保険適応の拡大により、日常業務は増大しているが、研究所病院としてより優れた治療方法の可能性を追求することも今現在の診療と同様に重要であると認識している。保険適応となった前立腺癌でも超短期（4回）照射の臨床試験を準備中であり、マルチイオン照射の可能性を検討する研究も始まっている。保険収載というきわめて現実的な目標が徐々に達成されつつある状況で、さらに治療の高度化を進めることが、重粒子線治療の有用性を高め、真の普及につながると考えている。

表 26 先進医療 B 臨床試験の進捗状況

対象疾患 (主担当施設)	目標症例数 試験期間	参加施設	倫理審査 最終承認	厚生局許可 (告示)	登録 可否	登録患者数 (前年同月数)	
肝細胞癌 (群馬大学)	130例 登録4年 観察3年	群馬	160526	160601	可	4	
		九州	済	161001	可	4	
		放医研	170117	161001	可	0	
		兵庫	161004	170101	可	2	
		神奈川					
						合計 10 (2)	
I期非小細胞肺癌 (九州重粒子セ)	150例 IA: 105 IB: 45 登録4年 観察3年	九州	160906	160701	可	7	
		放医研	170117	170201	可	3	
		群馬	161027	170201	可	4	
		兵庫	161004	170301	可	2	
		神奈川					
						合計 16 (0)	
局所進行腺癌 (放医研)	82例 登録2年 観察2年	放医研	161216	161001	可	7	
		群馬	170125	170301	可	3	
		九州	170110	170301	可	4	
		神奈川	170420	170701	可	0	
						合計 14 (0)	
高リスク前立腺癌 (放医研)	156例 登録2年 観察5年	放医研	170114	170101	可	27	
		群馬	170222	170401	可	28	
		九州	170203	170401	可	20	
		神奈川	170316	170701	可	19	
						合計 94 (0)	
直腸癌術後骨盤内再発 (放医研)	32例 登録2年 観察3年	国内5施設での実施に向け、厚生省審議会で審議中 (180118 技術審査部会「適」判定)				総合計 (4疾患)	134 (2)

参考論文

- [10] **Clinical Efficacy of Carbon Ion Radiotherapy for Unresectable Chondrosarcomas.** R. Imai, T. Kamada, et al. ANTICANCER RESEARCH, 37(12), 6959 - 6964, 2017
- [11] **Carbon Ion Radiation Therapy for Unresectable Sacral Chordoma: An Analysis of 188 Cases.** R. Imai, T. Kamada, et al. Int. J. radiat. oncol. biol. phys, 95(1), 322 - 327, 2016
- [12] **A multi-institutional analysis of prospective studies of carbon ion radiotherapy for prostate cancer: A report from the Japan Carbon ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS).** T. Nomiya, H. Tsuji, et al. Radiother. and oncol., 121(2), 288 - 293, 2016
- [13] **Cancer-specific mortality of high-risk prostate cancer after carbon-ion radiotherapy plus long-term androgen deprivation therapy.** G. Kasuya, H. Ishikawa, et al. Cancer Science, 108(12), 2422 - 2429, 2017
- [14] **Significant impact of biochemical recurrence on overall mortality in patients with high-risk prostate cancer after carbon-ion radiotherapy combined with androgen deprivation therapy.** G. Kasuya, H. Ishikawa, et al. Cancer, 122(20), 3225 - 3231, 2016
- [15] **Five-year quality of life assessment after carbon ion radiotherapy for prostate cancer.** K. Maruyama, H. Tsuji, et al. Journal of radiation research, 58(2), 260 - 266, 2017
- [16] **Carbon ion radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear.** M. Koto, A. Hasegawa, et al. Head Neck. 38(4):512-516, 2016
- [17] **Evaluation of the safety and efficacy of carbon ion radiotherapy for locally advanced adenoid cystic carcinoma of the tongue base.** M. Koto, A. Hasegawa, et al. Head Neck. 38 Suppl 1:E2122-2126, 2016

- [18] **Definitive carbon-ion radiotherapy for locally advanced parotid gland carcinomas.** M. Koto, A. Hasegawa, et al. *Head Neck.* 39(4):724-729, 2017
- [19] **Radiation-induced parotid gland atrophy in patients with head and neck cancer after carbon-ion radiotherapy.** T. Morikawa, M. Koto, et al. *Anticancer Res.* 36(10):5403-5407, 2016
- [20] **Long-term outcomes after carbon-ion radiotherapy for oral mucosal malignant melanoma.** K. Naganawa, M. Koto, et al. *J Radiat Res.* 58(4):517-522, 2017
- [21] **Multicenter study of carbon-ion radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck: Subanalysis of the Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study (1402 HN).** M. Koto, Y. Demizu, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 97(5):1054-1060, 2017
- [22] **Prognostic factors of adenoid cystic carcinoma of the head and neck in carbon-ion radiotherapy: The impact of histological subtypes.** H. Ikawa, M. Koto, et al. *Radiother Oncol.* 123(3):387-393, 2017
- [23] **A multicenter study of carbon-ion radiation therapy for head and neck adenocarcinoma.** JI. Saitoh, M. Koto, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 99(2):442-449, 2017
- [24] **Multi-institutional retrospective study of mucoepidermoid carcinoma treated with carbon-ion radiotherapy.** K. Shirai, M. Koto, et al. *Cancer Sci.* 108(7):1447-1451, 2017
- [25] **A custom-made mouthpiece incorporating tongue depressors and elevators to reduce radiation-induced tongue mucositis during carbon-ion radiotherapy for head and neck cancer.** H. Ikawa, M. Koto, et al. *Pract Radiat Oncol.* 8(2):e27-e31, 2018
- [26] 肉腫を除く頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究 (J-CROS 1402 HN) 小藤昌志、出水祐介、他 *頭頸部癌* 43(3):362-366, 2017
- [27] **A multicenter study of carbon-ion radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Sub-analysis of the Japan carbon-ion radiation oncology study group (J-CROS) Study (1402 HN).** NS. Sulaiman, Y. Demizu, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 100(3):639-646, 2018
- [28] **A retrospective multicenter study of carbon ion radiotherapy for locally advanced olfactory neuroblastomas.** H. Suefuji, M. Koto, et al. *Anticancer Res.* 38(3):1665-1670, 2018
- [29] **Efficacy and safety of carbon-ion radiotherapy for lacrimal gland carcinomas with extraorbital extension: a retrospective cohort study.** K. Hayashi, M. Koto, et al. *Oncotarget.* 9(16):12932-12940, 2018
- [30] **Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Combined analyses of 2 prospective trials.** G. Kasuya, H. Katou, et al. *Cancer,* 123(20), 3955 - 3965, 2017
- [31] **Carbon-Ion Radiation Therapy for Pelvic Recurrence of Rectal Cancer.** S. Yamada, T. Kamada, et al. *Int. J. radiat. oncol. biol. phys,* 96(1), 93 - 101, 2016
- [32] **Particle Radiation Therapy for Gastrointestinal Cancers.** M. Shinoto, D. Ebner, et al. *Current Oncology Reports,* 18(3), 17-1 - 17-9, 2016
- [33] **Carbon-ion radiotherapy for isolated para-aortic lymph node recurrence from colorectal cancer.** Y. Isozaki, S. Yamada, et al. *Journal of surgical oncology,* 116(7), 932 - 938, 2017
- [34] **Clinical outcomes of carbon ion radiotherapy with concurrent chemotherapy for locally advanced uterine cervical adenocarcinoma in a phase 1/2 clinical trial (Protocol 1001).** N. Okonogi, M. Wakatsuki, et al. *Cancer medicine,* , 2018
- [35] **Long-term Outcomes of Carbon-ion Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the**

- Uterine Cervix.** N. Okonogi, M Wakatsuki, et al. *ANTICANCER RESEARCH*, 38(1), - 463, 2018
- [36] **Human papillomavirus genotype affects metastatic rate following radiotherapy in patients with uterine cervical cancer.** N. Okonogi, D. Kobayashi, et al. *ONCOLOGY LETTERS*, 15(1), 459 - 466, 2018
- [37] **Clinical Impact of Re-irradiation with Carbon-ion Radiotherapy for Lymph Node Recurrence of Gynecological Cancers.** S. Shiba, N. Okonogi, et al. *Anticancer Research*, 37(10), 5577 - 5583, 2017
- [38] **Carbon-ion radiotherapy for locally advanced cervical cancer with bladder invasion.** S. Shiba, M. Wakatsuki, et al. *Journal of radiation research*, 57(6), 684 - 690, 2016
- [39] **Prognostic analysis of radiation pneumonitis: carbon-ion radiotherapy in patients with locally advanced lung cancer.** K. Hayashi, N. Yamamoto, et al. *Radiat Oncol.* 12: 91, 2017
- [40] **Carbon-ion radiotherapy for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer at multicenters.** M. Karube, N. Yamamoto, et al. *J Radiat Res* 58: 761-764, 2017
- [41] **Carbon-ion re-irradiation for recurrences after initial treatment of stage I non-small cell lung cancer with carbon-ion radiotherapy.** M. Karube, N. Yamamoto, et al. *Radiother Oncol* 125: 31-35, 2017
- [42] **Carbon-ion radiotherapy for non-small cell lung cancer with interstitial lung disease: a retrospective analysis.** M. Nakajima, N. Yamamoto, et al. *Radiat Oncol.* 12: 144, 2017
- [43] **A dose escalation clinical trial of single-fraction carbon-ion radiotherapy for peripheral stage I non-small-cell lung cancer.** N. Yamamoto, T. Miyamoto, et al. *J Thorac Oncol.* 12: 673-680, 2017
- [44] **Single-fraction carbon-ion radiation therapy for patients 80 years of age and older with stage I non-small cell lung cancer.** M. Karube, N. Yamamoto, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 95: 542-548, 2016
- [45] **Carbon-ion pencil beam scanning for thoracic treatment - initiation report and dose metrics evaluation.** M. Karube, S. Mori, et al. *J Radiat Res* 57: 576-581, 2016
- [46] **Comparison of carbon-ion passive and scanning irradiation for pancreatic cancer.** M. Shiomi, S. Mori, et al. *Radiother. and oncol.* 119(2), 326 - 330, 2016
- [47] **Dose escalation study with respiratory-gated carbon-ion scanning radiotherapy using a simultaneous integrated boost for pancreatic cancer: simulation with four-dimensional computed tomography.** S. Kawashiro, S. Mori, et al. *The British Institute of Radiology*, 90(1072), 20160790-1 - 20160790-7, 2017
- [48] **Respiration-gated fast-rescanning carbon-ion radiotherapy.** エブナー ダニエル, 辻比呂志, 安田茂雄, 山本直敬, 森慎一郎, 鎌田正 *Japan. J. of Clinic. Oncol.* 47(1), 80 - 83, 2017

部課室

チーム名：頭頸部・胸部腫瘍臨床研究チーム、腹部腫瘍臨床研究チーム及び骨盤部腫瘍臨床研究チーム

室員

チームリーダー：辻比呂志、山田滋、山本直敬

チームメンバー：岡田直美、今井礼子、小藤昌志、粕谷吾朗、中嶋美緒、小此木範之、牧島弘和

12-5. 分子イメージング診断・治療研究部

業務目標・内容

私たちの部は、分子イメージング診断治療研究部、英語名は「Department of Molecular Imaging and Theranostics」と言い、主としてがん関連のイメージングと治療に関連した研究開発を行っている。分子イメージングは2000年前後から新たなコンセプトとして研究開発が始まり、今や世界的に定着した言葉となった。生体内での分子プロセスの可視化に関する基礎的・臨床的研究とそれを用いた検査・画像診断法を意味している。Theranosticsという言葉は「治療 (Therapy) と診断 (Diagnosis) の融合」を意味する造語で、がん診療と治療の分野を中心に近年盛んに使われるようになった言葉である。私たちの部は、分子イメージングを用いて治療と診断の概念を融合・統合し、同時並行で (あるいは時間差で) 行い、治療の適否の判定、治療の安全性の確認、治療中あるいは治療後にその効果を診断できるような医学技術の創造、構築に向けての基礎的・臨床的研究を行っている。組織体制としては、核医学分野の基礎と臨床、MRI 分野の基礎と臨床の4分野に分かれて、4つのチームで研究開発を進めている。

主な成果

個別のチームでの研究成果以外に、チーム共同で進めている会部連携や成果発表、その他研究プロジェクトなどに関して記載する。

(1) 産業界連携の推進

企業も参加する大型研究プロジェクト(OPERA, AMED/CiCLE)への参加により、産業界連携を進めている。OPERA: 研究費総額5年間6億円、QST受入総額2千万円、参加企業: アトックス、トヨタ自動車、住友重機工業、日本メジフィジックス、日立製作所、富士フイルム RI ファーマ等。AMED/CiCLE: 研究費総額8年間30億円、QST受入総額1.6億円、参加企業: 日本メジフィジックス、大日本住友製薬等。量子イメージング創薬アライアンス「次世代MRI・造影剤」において、アステラス製薬・第一三共・帝人等と連携活動を開始している。

(2) 大学・研究機関との共同研究・人材の育成

人材の育成: 大型研究プロジェクト(OPERA, AMED/CiCLE, 融合脳, 革新脳等)も含めて、大学・研究機関との共同研究を進めている。所内での教育システムの講師を担当し(機構内教育2件、看護課程8件・東・小島)、また客員教授などの併任も進めており(4件、北海道大学、千葉大学、首都大学東京、横浜市立大学等、東・小島)、人材育成にも貢献している。

(3) 国際協力・技術移転

IAEAの次世代がん治療創出のプロジェクト「RCA6071」、IAEAの核医学医師育成地域訓練コースへの講師としての参加なども積極的に行っており、国際協力でも活発に活動している。

部課室員

部長：東 達也

メンバー：阿南和子、上島文子、駒井彩紀子

12-5-1. 核医学診断・治療研究チーム

業務目標・内容

私たちの研究チームは、放射性医薬品を用いた機能的イメージングによる診断法の開発と放射性医薬品を用いた新たな治療開発を実際の臨床につなげる研究を行っている。加えて放医研病院の画像診断課の核医学診断の病院臨床業務にも従事している。がんの治療は手術や外部から放射線を当てる局所的な治療法に加え、全身に広がっている可能性のある転移と言われる病変を標的とした全身治療を組み合わせることでよく行われる。放射性医薬品を用いた標的アイソトープ治療は抗がん剤などの様に全身へ広がっている病変をターゲットとした治療である。基礎研究チームと協力し、臨床で特に開発要望が高い疾患をターゲットとしたがんモデル動物での基礎研究を行い、次に臨床研究への橋渡しとして安全性の評価や臨床試験準備などを行っている。更に、治療前後の評価として病変への特異的集積性の高い放射性医薬品を用いた新たな診断法の開発にも取り組んでいる。

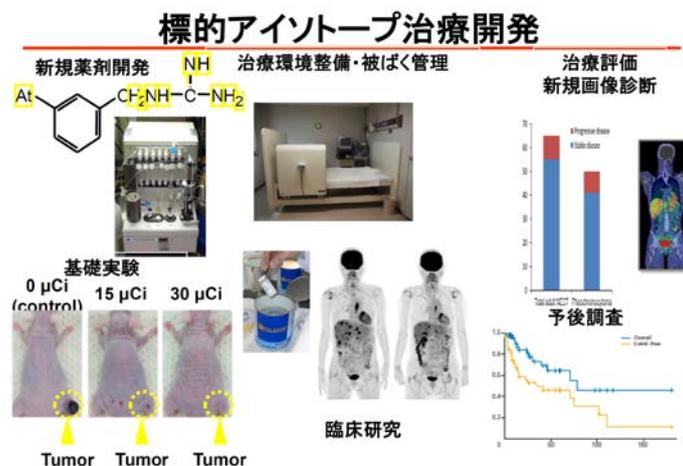


図 14 標的アイソトープ治療開発

主な成果

(1) α 線標識 *meta*- ^{211}At -astatobenzylguanidine (^{211}At -MABG)による褐色細胞腫の治療開発研究^[49]

褐色細胞腫への ^{131}I -MIBG の治療効果は限定的であり、新規治療法開発が望まれる。I-131 を α 線放出核種 At-211 に置換した ^{211}At -MABG は、褐色細胞腫の治療薬剤と予想される。そこで、褐色細胞腫マウスモデルに ^{211}At -MABG を投与し、抗腫瘍効果の評価と病理学的解析を行った。

PC-12 移植マウスに $15\mu\text{Ci}$, $30\mu\text{Ci}$ の ^{211}At -MABG を尾静脈より単回投与を行った。 ^{211}At -MABG 投与群は腫瘍増殖が対照に比して抑制された($15\mu\text{Ci}$: $9.6\pm 5.5\%$ vs control: $509.2\pm 169.1\%$, $P < 0.01$; $30\mu\text{Ci}$: $3.3\pm 3.4\%$ vs control, $P < 0.01$)。 ^{211}At -MABG 投与後の腫瘍の経時的な病理解析では、1 日後にリンパ球の浸潤とネクロ

ーシスの誘導、7日後には線維化が観察された。 $^{211}\text{At-MABG}$ は早期に細胞死を高度に誘導し、悪性褐色細胞腫の治療に有用と示唆される。

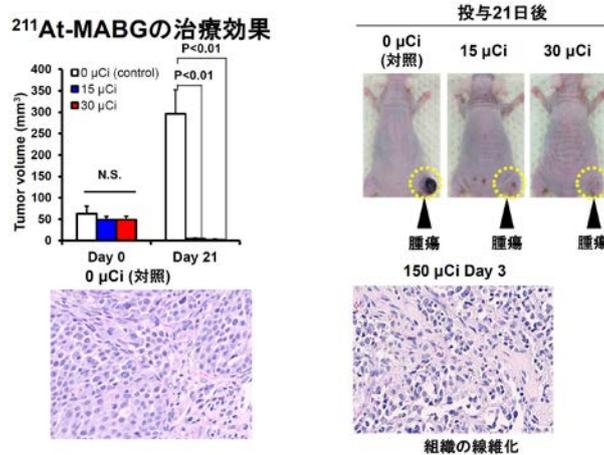


図 15 $^{211}\text{At-MABG}$ による褐色細胞腫の治療効果

(2) Translocator protein を標的とした *N*-benzyl-*N*-methyl-2-[7,8-dihydro-7-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-8-oxo-2-phenyl-9*H*-purin-9-yl] acetamide (^{18}F -FEDAC) による炎症イメージングの開発研究^[50]

トランスローケータ蛋白 18kDa (TSPO) は炎症病変に発現することが知られている。がんの放射線治療後には腫瘍壊死に伴う炎症病変と再発による細胞活性の上昇の鑑別が困難な場合がある。本イメージングにより両者の鑑別を行う臨床研究の準備を進めている。

(3) 放医研病院核医学診断部門

放医研病院では ^{18}F fluorodeoxyglucose ポジトロン断層撮影 (FDG PET/CT) およびシンチグラフィ検査 (骨シンチ、腎シンチ) を実施している。重粒子治療前のがんのステージングや重粒子線治療後の治療効果評価として利用されている。

放医研病院核医学診断部門

病院に設置されているPET/CT装置

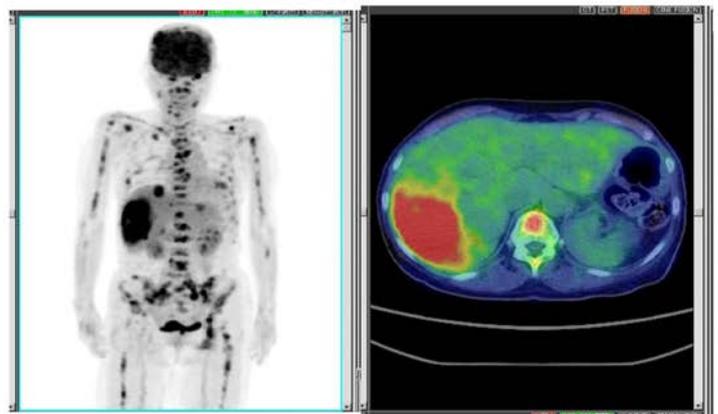


図 16 ^{18}F -FDG PET/CT によるがんの画像診断

参考論文

- [49] Ohshima Y, Sudo H, Watanabe S, Nagatsu K, Tsuji B.A, Sakashita T, Ito Y.M, Yoshinaga K(Corresponding author), Higashi T, Ishioka N.S: Antitumor effects of radionuclide treatment using α -emitting *meta*-²¹¹At-astato-benzylguanidine in a PC12 pheochromocytoma model. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018 (in press)
- [50] Manabe O, Kikuchi T, Scholte A J.H.A, Mohammed El Mahdiui, Nishii R, Ming-Rong Zhang, Suzuki E, Yoshinaga K(Corresponding author): Radiopharmaceutical tracers for cardiac imaging. J Nucl Cardiol 2017 (in press)

部課室員

チームリーダー：吉永恵一郎

チームメンバー：西井龍一、鷺野弘明、山崎香奈、伊東奈津江、山崎万里子

12-5-2. 医工連携画像研究チーム

業務目標・内容

最新画像計測技術の導入および新規技術の開発を、医工連携を軸として部門横断的に行い、その臨床応用を通して、画像診断・治療研究を進めていく。これと平行して、上記で取得されるデータの生理学的背景の探索を行い、分子イメージング研究としての基礎的エビデンスを確立・発信する。また、それぞれの手法の高い安全性を維持するため、日本国内外の基準に準拠した安全性評価と品質管理を行う。

主な成果

(1) DTI に適した品質評価用ファントムの開発^[51]

Diffusion tensor imaging (DTI) は水拡散の異方性や拡散方向を定量的に評価できる撮像法である。DTI では拡散強調の度合いを決める *b*-value を設定する必要がある、各装置の能力において最大値やその精度は大きく変動するため、装置毎に標準ファントムを利用した quality control (QC) を行う必要がある。特に、*b*-value のコンポーネントである拡散時間 (diffusion-time : T_{diff}) は装置により自動的に決定されるため、 T_{diff} の違いが測定値に大きく影響を与えない特徴が求められる。本検討では、多数のガラス製毛细管構造からなる plate を連結した capillary plate ファントム (CP) と、polyethylene fiber Dyneema の束を熱収縮チューブで結束したファントム (Dy) をそれぞれ作成し、DTIQC 用の標準ファントムとしての有用性を検討した。

DTI 撮像 (実験用 7T MRI、*b*-value = 0, 1000 s/mm²、 T_{diff} = 37.7, 97.7 ms) において、Dy で計算された拡散パラメータ (FA, MD) は T_{diff} 依存性が小さいが、一方、CP では T_{diff} に依存して拡散パラメータが大きく変化した(図 17)。また、Dy における、Multiple *b*-value (実験用 7T MRI, *b*-value = 0 to 8000 s/mm² in 14 steps, T_{diff} = 37.7、97.7 ms) での信号変化は T_{diff} 依存性が小さいが、CP では大きく異なった(図 1)。

Dy での拡散パラメータ、b-value に対する信号変化は、CP のものと比較して T_{diff} 依存性が小さく、Dy の方がより DTI QC に適していると考えられた。

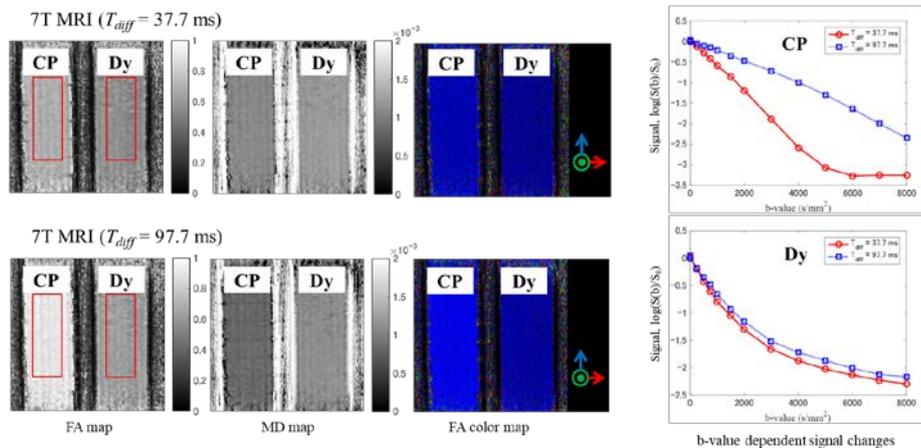


図 17 それぞれのファントムのマップ(左)と b 値に依存した信号変化(右)

(2) MR 信号 editing 法を用いた脳内微小代謝物の観測^[52]

小児領域で $^1\text{H-MRS}$ は広く利用され、その有用性が広く知られている^[53]。 γ -アミノ酪酸 (GABA) は脳において主要な抑制性脳内神経伝達物質である。近年、 $^1\text{H-MRS}$ でのスペクトル差分法 (edited-MRS、図 2) を用いた *in vivo* ヒト脳内 GABA レベル測定が行われているが^[54]、新生児脳内 GABA の報告はなされていない。本研究は、臨床用 3T MR 装置 (Siemens) を用いた edited-MRS 法で、新生児脳内 GABA レベルを調べることを目的とした。

対象は新生児 38 名である。Edited-MRS データの収集には MEGA-PRESS シーケンス ($TE/TR = 69/1500$ ms)^[55]を用い、選択領域は基底核 (3.7-7.6ml) および小脳 (3.7-9.4ml) とした。データ解析には Gannet ソフトウェア^[56]および自作のソフトウェアを用い、GABA+ (高分子などの寄与含む、図 18)/クレアチン (Cr) および GABA+/水 (Water) のピーク面積比に Cr および水濃度を考慮に入れた n-GABA+/Cr、n-GABA+/water を求めた。また児童 12 名 (10.2 ± 3.6 歳 (平均 \pm SD)) を対照児童群とした。

新生児における n-GABA+/Cr、n-GABA+/Water は基底核、小脳共に対照児童群よりも有意に低かった (Mann-Whitney U test: n-GABA+/Cr 基底核 $p < 0.001$, 小脳 $p < 0.01$; n-GABA+/Water 基底核 $p < 0.001$, 小脳 $p < 0.01$)。

Edited-MRS 法を用いて *in vivo* GABA レベルを調べることができた。基底核・小脳両領域において新生児の GABA+レベルは対照児童群よりも有意に低いことが示され、脳脊髄液での GABA 濃度 (新生児<小児) の報告^[57]と傾向が一致していた。GABA+/Cr 比によって異なる年齢群間を評価する場合は、Cr 濃度に注意する必要があることが示唆された。

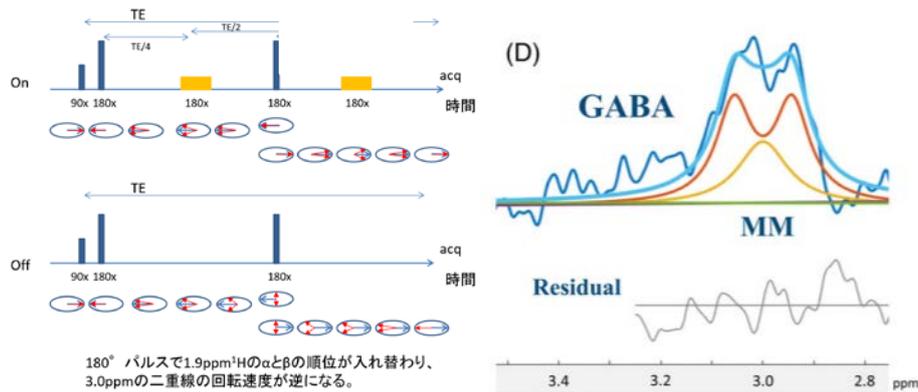


図 18 Edited-MRS(左)と得られる GABA+スペクトル

Edit のオン・オフでスペクトルが反転し差分をとることで GABA と高分子 (MM) の複合信号である GABA+の取得が可能となる。

参考文献

- [51] Tachibana A, Tachibana Y, Kershaw J, Sano H, Fukushi M, Obata T. Comparison of Glass Capillary Plates and Polyethylene Fiber Bundles as Phantoms to Assess the Quality of Diffusion Tensor Imaging. *Magn Reson Med Sci*. 2017 Dec 5. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0079.
- [52] Tomiyasu M, Aida N, Shibasaki J, Umeda M, Murata K, Heberlein K, Brown MA, Shimizu E, Tsuji H, Obata T. In vivo estimation of gamma-aminobutyric acid levels in the neonatal brain. *NMR Biomed*. 2017 Jan;30(1). doi: 10.1002/nbm.3666. Epub 2016 Nov 11. PubMed PMID: 27859844; PubMed Central PMCID: PMC5216898.
- [53] *Plos one* 2013;8:e82746.
- [54] *NeuroImage* 2014;86:43.
- [55] *NMR Biomed* 1998;11:266.
- [56] *JMRI* 2014;40:1445.
- [57] *Electrophoresis* 2014;35:1181.

部課室員

チームリーダー：小島隆行

チームメンバー：生駒洋子、立花泰彦、富安もよこ、今泉晶子、尾松徳彦、岸本理和、橘篤志、Ritu Bhusal Chhatkuli、Jeffrey Kershaw、鎌田宏子、三井悦子、神戸勇汰、影山肇、尾松美香、高堂裕平、田桑弘之

URL :

http://www.nirs.qst.go.jp/amr_diag/

12-5-3. 核医学基礎研究チーム

業務目標・内容

我々は、イメージングと治療の両方に利用できる薬剤の開発研究を行っている。がんには、正常臓器とは異なる特徴的な分子が発現しており、それらを目印にしてがん放射線核種を効率よく運ぶことができれば、がんの特異的なイメージングや治療が可能となる。そこで、標的となる分子を認識する抗体やペプチド等をイメージングに適した放射性核種(ガンマ線放出核種やポジトロン放出核種)で標識し、がんモデル動物でがんや正常臓器への集積を評価して新しいがん標的イメージング法の開発を行っている。また、治療に適した放射性核種(α 線放出核種や β 線放出核種)で標識し、標的アイソトープ治療薬剤としての基礎的評価も行っている。

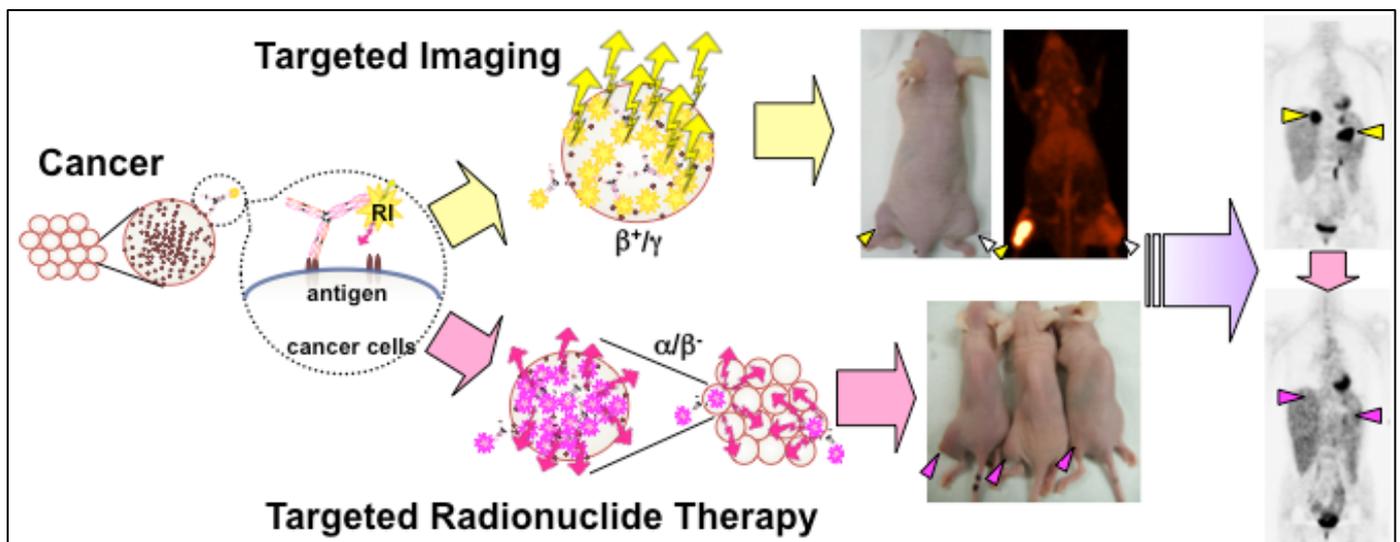


図 19 イメージングと治療の両方に利用できる薬剤の研究開発の概要

主な成果

(1) モノカルボン酸トランスポーター(MCT)を標的とするクマリン誘導体のマルチモダルイメージングプローブの開発研究^[58]

MCTは、様々な腫瘍で高発現しており、腫瘍イメージング標的分子として有用と考えられている。そこでMCTに対して阻害活性と蛍光を有する7-amino-carboxycoumarin (7-ACC)をリード化合物としてPETプローブの開発を行った。まず、7-ACC誘導体である**2**、**3**を合成しMCTに対する阻害活性を調べた。代表的なMCT阻害剤である α -cyano-4-hydroxycinamic acid (CHC)の IC_{50} は $11.4\mu M$ 、**2**は $0.2\mu M$ 、**3**は $9.3\mu M$ であった。**2**の阻害活性はCHCの55倍と高かったことから、**2**をポジトロン核種のひとつC-11で標識したPETプローブ $[^{11}C]2$ を開発した。 $[^{11}C]2$ を皮下腫瘍モデルマウスに投与し、ダイナミックPETを行ったところ、腫瘍への集積は低かった。**2**が血漿タンパク質と結合することが原因と考えられた。一方、 $[^{11}C]2$ は初期に脳への高い集積を示した。MCTは、アストロサイトとニューロン間のエネルギー輸送を行うトランスポーターでもあることから、アストロサイトの機能異常などのイメージングに有用な性質を有していると考えられる。**2**をリード化合物として、最適化を進めることで、腫瘍あるいは中枢神経系疾患のイメ

ージングに有用な PET プローブとなることが期待される。

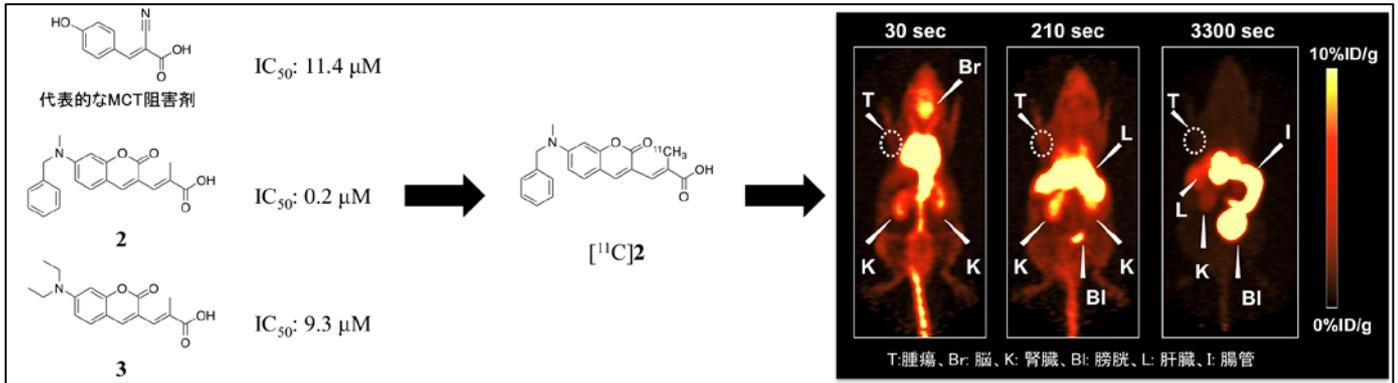


図 20 MCT を標的とした PET プローブ^{[11C]2} を含む候補化合物の構造と^{[11C]2} を用いたダイナミック PET

(2) 膵癌を標的とした^{[90Y]ITGA6B4} と PI3K/mTOR 阻害剤の併用療法の開発研究^[59]

膵癌は非常に予後の悪い癌であり、新たな治療法が求められている。我々は、膵癌に高発現している $\alpha\beta3$ インテグリンを標的とした放射免疫療法(RIT)の新規薬剤^{[90Y]ITGA6B4} が高い治療効果を示すことを膵癌モデルマウスで示した。しかし根治には至らなかったため、さらに高い治療効果を示す治療法の開発が必要であることが明らかとなった。そこで、膵癌の増殖に関与している PI3K と mTOR の両方を阻害する BEZ235 が放射線増感効果も有することから、^{[90Y]ITGA6B4} と併用することでさらに高い治療効果が期待できると考え、その治療効果の評価を膵癌モデルマウスで行った。^{[90Y]ITGA6B4} と BEZ235 の併用療法は、BEZ235 単独あるいは^{[90Y]ITGA6B4} に比べ高い治療効果を示すことを明らかにした。この併用療法を受けた腫瘍において、増殖マーカーである Ki-67 の有意な減少、DNA 二重鎖切断のマーカーである p-H2AX の増加、PI3K と mTOR 経路のマーカーである p-4EBP1 の減少も明らかにした。これらのことより、^{[90Y]ITGA6B4} と BEZ235 の併用療法は膵癌の新しい治療法として有用であることが示された。

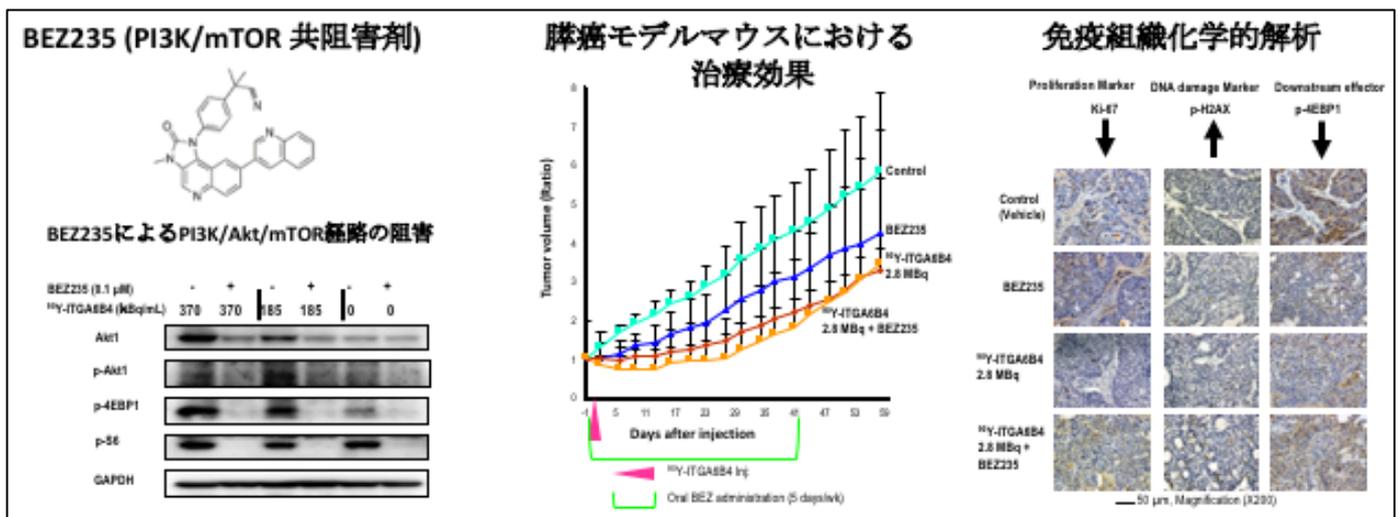


図 21 膵癌モデルマウスにおける^{[90Y]ITGA6B4} と BEZ235 の併用治療効果

参考文献

[58] Tateishi H, Tsuji AB, Kato K, Sudo H, Sugyo A, Hanakawa T, Zhang MR, Saga T, Arano Y, Higashi T. Synthesis and evaluation of ¹¹C-labeled coumarin analog as an imaging probe for detecting monocarboxylate transporters expression.

Bioorg Med Chem Lett. 2017 Nov 1;27(21):4893-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.09.033.

[59] Aung W, Tsuji AB, Sudo H, Sugyo A, Ukai Y, Kouda K, Kurosawa Y, Furukawa T, Saga T, Higashi T. Combined treatment of pancreatic cancer xenograft with 90Y-ITGA6B4-mediated radioimmunotherapy and PI3K/mTOR inhibitor. World J Gastroenterol. 2017 Nov 14;23(42):7551-62. doi: 10.3748/wjg.v23.i42.7551.

部課室員

チームリーダー：辻厚至

チームメンバー：吉井幸恵、U Winn Aung、金朝暉、須藤仁美、立石裕行、大江洋子、須堯綾、五十嵐峰子
藤原健太郎、小川由利子、黒田直子、檜原扶紀子

12-5-4. 機能分子計測チーム

業務目標・内容

病気を発見し、理解し、治療を含めた医療に還元するために、新しいイメージング技術や造影剤を開発し、病気に適用する研究を行っている。安全に体内を観察できる高磁場 MRI 技術を基盤に、疾患の構造や病態を可視化する機能性造影剤（例えば細胞機能や障害発生を予測する造影剤、機能性ナノ粒子によるセラノスティクス）、脳機能やその同調性解析、核医学や光学技術を必要に応じて組み合わせるマルチモーダル、高精度イメージングを達成するための先端的装置・撮像法・情報技術等の研究開発に取り組んでいる。開発した技術は、病態モデルによる前臨床研究にて有効性を検証し、より高精度の診断技術や幅広い分野の医学研究に役立てる。最近の取り組みとしては、量子科学技術を活用した、高感度・高速での定量撮像が可能な 7 テスラ MRI 装置の開発、ナノ粒子を活用した新しい造影剤・治療剤の開発と応用、そして前臨床における全脳解析法の研究開発に力を入れている。

主な成果

MRI（磁気共鳴画像法）は、磁場と FM 電波を用いることで人体の内部を安全かつ詳細に観察できる方法で、体の形だけでなく、脳の機能、がんの血流、温度、さまざまな代謝などを同時に計測できる。パルスプログラムというソフトウェアのアップグレードや新たな造影剤開発で、その機能を追加できるため、将来は「万能計測装置」になる可能性を秘めた夢のある計測技術である。その開発には、多くの技術分野の結集が必要である。当チームでは、1) 「ナノ技術」や化学合成技術を使って、新しい機能を持つ造影剤を作ることによって新しい診断や治療法を生み出そうとしている。また、2) 機械学習（AI）を含めた情報科学を活用した画像解析技術、3) MRI 装置の開発・改良、4) 多様な病気や診断や治療に対する応用として、がんと脳神経疾患を中心に最新技術の活用を目指している。

（1）悪性度の高いがんの領域を見つけるセンサー型 MRI 造影剤（ナノマシン造影剤）の開発

最近、がん治療が進歩し、幾つかのがんに対して効果的な治療が可能になりつつある。しかし、治療が

上手くいかないがんでは、その内部に治療抵抗性を持つ悪性度の高いがん細胞が存在するといわれている。当チームでは、ナノ医療イノベーションセンター・東工大・東大と共同で、「腫瘍内低酸素・低 pH 領域」を MRI により高感度で可視化できるセンサー型の「ナノマシン造影剤」の開発に成功した。ナノマシン造影剤は、既存の MRI 造影剤よりも、より「腫瘍のみ」を限定して検出する特異性や検出感度に優れ、1.5 mm の微小な転移したがんを高感度で検出することができた。ナノマシン造影剤は、がんの早期発見、転移を見つけること、治療効果を予測すること、治療効果判定への応用が期待でき、将来的に見落としの無い確実性の高いがん診断と治療が可能になることが期待される。

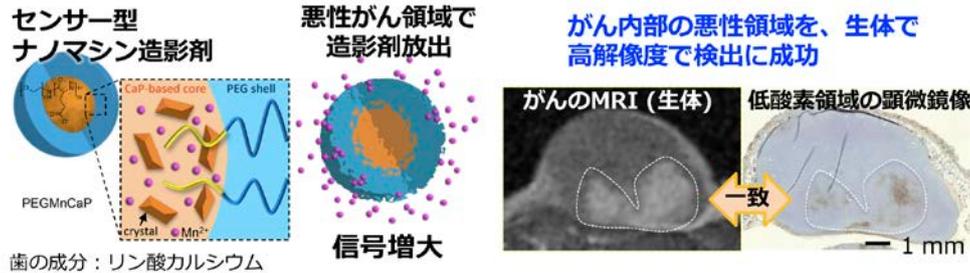


図 22 歯の成分であるリン酸カルシウムを主成分とするナノマシンは、悪性度の高い腫瘍が持つ低 pH に反応して造影剤を放出。放出された造影剤はがん組織と結合して、高い造影効果を生み出し MRI の信号を増大させる。Nat Nanotechnol. 2016 Aug;11(8):724-30.

(2) 「見ながら治すナノ薬剤送達システム」。がんに集まり、お風呂の温度に加温すると薬剤を放出、その様子が MRI で見える造影・治療剤の開発と応用（温度感受性リポソーム造影剤）

「がん」の治療方法として多くの場合で活用される化学療法は、全身に分布するため副作用が患者の大きな負担になっている。量研と大阪府大では多機能ナノ粒子を用い、「みる」と「治す」を同時に行う「ナノ薬剤送達治療システム」を開発した。腫瘍部分に薬剤が集まり放出される様子を MRI によって高精度に可視化できるため、副作用を軽減し治癒効果を向上させることができる。しかしこの技術では、大きくなったがんに対しては深部に到達できず、効果が小さい場合がある。そこで、同研究チームは重粒子線治療と併用することで、大腸がん移植モデルマウスに対して高い治療効果を確認した。本成果は患者さんの負担を軽減し、より効果的ながん治療の実現を目指す一歩である。

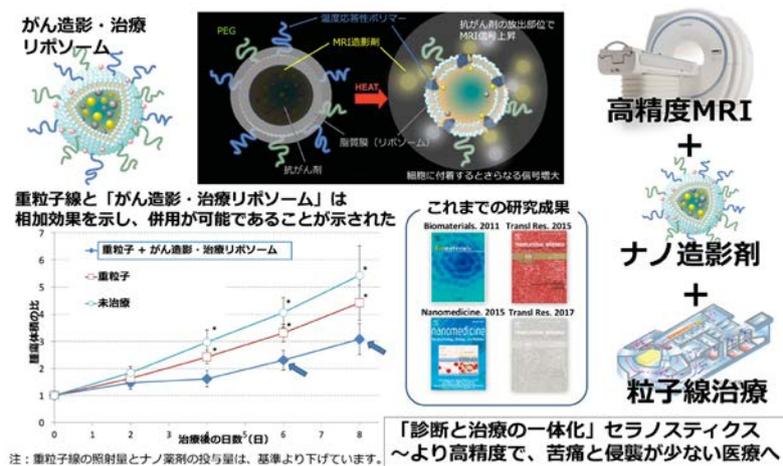


図 23 各がん治療法には、得意分野と苦手分野がある。多くのナノ粒子による薬剤送達治療は、大きくなりすぎて内部が複雑ながんを不得意とし、重粒子線治療は転移がんを不得意とする。この研究では、ナノ薬剤送達システムと粒子線治療が、相加的に作用することを示したもので、現在は MRI とナノ技術を融合し、多様なセンサーや治療技術の開発を進めている。Transl Res. 2017 Jul;185:24-33.

(3) 低分子センサー型造影剤、量子ドットマルチモーダル造影剤、高解像 MRI 等の開発と応用

上記の他にも、多様な技術を開発し、国内外の大学や他の研究部などの研究テーマに対して積極的に貢献し、多様な病気への応用を研究している。例えば、低分子センサー型造影剤としては、多くの病気と関連するフリーラジカルの生成やその消去能力を検出するニトロキシラジカル造影剤の開発と応用を、放射線障害治療研究部・九大薬学・ブルガリア Sofia 大・Trakia 大と共同で進めている。また、量子ドットを用いて蛍光イメージングと MRI の両方で確認して精度を向上させる開発、脳全体の網羅的機能解析技術、脳を超高解像度で 3D 解析する技術開発などを行っている。

(4) 量子制御 MRI コンセプトと産学連携への貢献

次世代の研究開発コンセプトとして、「量子制御 MRI」が採択され、量研本部・QST 未来ラボとして 2017 年秋より活動を開始した。このコンセプトでは「原子核スピンの量子状態を、物理工学的（電磁氣的）、化学的そして生物的現象を利用して積極的に制御する」という視点に立ち、分野横断的な先端技術と熱意ある研究者が集まり、生物および病態モデルの微小形態・機能・代謝の観察に革新をもたらす新世代の生体イメージングと学術分野の開拓を目指している。

また、産学連携の枠組として、量子イメージング創薬アライアンス「次世代 MRI・造影剤」（略称：MRI アライアンス）が 2017 年秋より活動を始め、企業と大学、国研が集まり予備実験をしながら新たなシーズを見だし、実用化に繋げるための場としてスタートした。

参考論文

- [60] Ogi H, Nitta N, Tando S, Fujimori A, Aoki I, Fushiki S, Itoh K. Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Revealed Nerve Fiber Alterations in Aspm Mutated Microcephaly Model Mice. *Neuroscience*. 2017 Dec 16. pii: S0306-4522(17)30884-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.12.012. [Epub ahead of print] PubMed PMID:29253521.
- [61] Semkova S, Nikolova B, Zhelev Z, Tsoneva I, Zlateva G, Aoki I, Bakalova R. Loading Efficiency of Polymersomes with Contrast Agents and their Intracellular Delivery: Quantum Dots Versus Organic Dyes. *Anticancer Res*. 2018 Feb;38(2):825-831. PubMed PMID: 29374708.
- [62] Ni R, Ji B, Ono M, Sahara N, Zhang MR, Aoki I, Nordberg A, Suhara T, Higuchi M. Comparative in-vitro and in-vivo quantifications of pathological tau deposits and their association with neurodegeneration in tauopathy mouse models. *J Nucl Med*. 2018 Feb 1. pii: jnumed.117.201632. doi: 10.2967/jnumed.117.201632. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29419480.
- [63] Sato K, Nitta N, Aoki I, Imai T, Shimokawa T. Repeated photon and C-ion irradiations in vivo have different impact on alteration of tumor characteristics. *Sci Rep*. 2018 Jan 23;8(1):1458. doi: 10.1038/s41598-018-19422-x. PubMed PMID:

- 29362374; PubMed Central PMCID: PMC5780469.
- [64] Ishikawa A, Tokunaga M, Maeda J, Minamihisamatsu T, Shimojo M, Takuwa H, Ono M, Ni R, Hirano S, Kuwabara S, Ji B, Zhang MR, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Sahara N. In Vivo Visualization of Tau Accumulation, Microglial Activation, and Brain Atrophy in a Mouse Model of Tauopathy rTg4510. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):1037-1052. doi: 10.3233/JAD-170509. PubMed PMID: 29332041.
- [65] Nakamura M, Shibata S, Yamasaki T, Ueno M, Nakanishi I, Matsumoto KI, Kamada T, Yamada KI, Aoki I. Feasibility of magnetic resonance redox imaging at low magnetic field: comparison at 1 T and 7 T. *Am J Transl Res.* 2017 Oct 15;9(10):4481-4491. eCollection 2017. PubMed PMID: 29118910; PubMed Central PMCID: PMC5666057.
- [66] Bakalova R, Zhelev Z, Shibata S, Nikolova B, Aoki I, Higashi T. Impressive Suppression of Colon Cancer Growth by Triple Combination SN38/EF24/Melatonin: "Oncogenic" Versus "Onco-Suppressive" Reactive Oxygen Species. *Anticancer Res.* 2017 Oct;37(10):5449-5458. PubMed PMID: 28982855.
- [67] Georgieva E, Ivanova D, Zhelev Z, Bakalova R, Gulubova M, Aoki I. Mitochondrial Dysfunction and Redox Imbalance as a Diagnostic Marker of "Free Radical Diseases". *Anticancer Res.* 2017 Oct;37(10):5373-5381. Review. PubMed PMID: 28982845.
- [68] Morishita K, Okamoto Y, Murayama S, Usui K, Ohashi E, Hirai G, Aoki I, Karasawa S. Water-Proton Relaxivities of Radical Nanoparticles Self-Assembled via Hydration or Dehydration Processes. *Langmuir.* 2017 Aug 8;33(31):7810-7817. doi:10.1021/acs.langmuir.7b01126. Epub 2017 Jul 24. PubMed PMID: 28678510.
- [69] Luo Y, Fujita H, Nedelescu H, Biswas MS, Sato C, Ying S, Takahashi M, Akita K, Higashi T, Aoki I, Sugihara I. Lobular homology in cerebellar hemispheres of humans, non-human primates and rodents: a structural, axonal tracing and molecular expression analysis. *Brain Struct Funct.* 2017 Aug;222(6):2449-2472. doi: 10.1007/s00429-017-1436-9. Epub 2017 May 15. Review. PubMed PMID: 28508291.
- [70] Sato K, Kerever A, Kamagata K, Tsuruta K, Irie R, Tagawa K, Okazawa H, Arikawa-Hirasawa E, Nitta N, Aoki I, Aoki S. Understanding microstructure of the brain by comparison of neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) with transparent mouse brain. *Acta Radiol Open.* 2017 Apr 17;6(4):2058460117703816. doi: 10.1177/2058460117703816. eCollection 2017 Apr. PubMed PMID: 28491462; PubMed Central PMCID: PMC5405886.
- [71] Kokuryo D, Aoki I, Yuba E, Kono K, Aoshima S, Kershaw J, Saga T. Evaluation of a combination tumor treatment using thermo-triggered liposomal drug delivery and carbon ion irradiation. *Transl Res.* 2017 Jul;185:24-33. doi:10.1016/j.trsl.2017.04.001. Epub 2017 Apr 21. PubMed PMID: 28482173.
- [72] Shiraishi K, Wang Z, Kokuryo D, Aoki I, Yokoyama M. A polymeric micelle magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent reveals blood-brain barrier (BBB) permeability for macromolecules in cerebral ischemia-reperfusion injury. *J Control Release.* 2017 May 10;253:165-171. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.03.020. Epub 2017 Mar 18. PubMed PMID: 28322975.
- [73] Kim J-H, Eguchi H, Umemura M, Sato I, Yamada S, Hoshino Y, Masuda T, Aoki I, Sakurai K, Yamamoto M, and Ishikawa Y. Magnetic metal complex-conducting copolymer core-shell nanoassemblies for single-drug anticancer

- platform, NPG Asia Materials. 2017 9:e367. Doi: 10.1038/am.2017.29.
- [74] Bakalova R, Lazarova D, Zlateva G, Zhelev Z, Spassov L, Aoki I. Visualization of overproduction of superoxide in living cells using nitroxide-enhanced magnetic resonance imaging – new insight on the molecular nature of the functional MRI, *Annals of Sofia University “St. Kliment Ohridski” Faculty of Medicine*, 2017 01;2:123-134
- [75] Sawada K, Aoki I. Age-dependent sexually-dimorphic asymmetric development of the ferret cerebellar cortex. *Symmetry*. 2017 Mar;9(40). doi: 10.3390/sym9030040.
- [76] Araki T, Murayama S, Usui K, Shimada T, Aoki I, Karasawa S. Self-Assembly Behavior of Emissive Urea Benzene Derivatives Enables Heat-Induced Accumulation in Tumor Tissue. *Nano Lett*. 2017 Apr 12;17(4):2397-2403. doi:10.1021/acs.nanolett.6b05371. Epub 2017 Mar 7. PubMed PMID: 28264561.
- [77] Ohtake M, Umemura M, Sato I, Akimoto T, Oda K, Nagasako A, Kim JH, Fujita T, Yokoyama U, Nakayama T, Hoshino Y, Ishiba M, Tokura S, Hara M, Muramoto T, Yamada S, Masuda T, Aoki I, Takemura Y, Murata H, Eguchi H, Kawahara N, Ishikawa Y. Hyperthermia and chemotherapy using Fe(Salen) nanoparticles might impact glioblastoma treatment. *Sci Rep*. 2017 Feb 20;7:42783. doi: 10.1038/srep42783. PubMed PMID: 28218292; PubMed Central PMCID: PMC5316938.
- [78] Sawada K, Fukunishi K, Kashima M, Imai N, Saito S, Aoki I, Fukui Y. Regional difference in sulcal infolding progression correlated with cerebral cortical expansion in cynomolgus monkey fetuses. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017 Jan 21. doi:10.1111/cga.12209. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28109019.
- [79] Wells JA, Shibata S, Fujikawa A, Takahashi M, Saga T, Aoki I. Functional MRI of the Reserpine-Induced Putative Rat Model of Fibromyalgia Reveals Discriminatory Patterns of Functional Augmentation to Acute Nociceptive Stimuli. *Sci Rep*. 2017 Jan 12;7:38325. doi: 10.1038/srep38325. PubMed PMID: 28079057; PubMed Central PMCID: PMC5228122.
- [80] Zhelev Z, Ivanova D, Bakalova R, Aoki I, Higashi T. Synergistic Cytotoxicity of Melatonin and New-generation Anticancer Drugs Against Leukemia Lymphocytes But Not Normal Lymphocytes. *Anticancer Res*. 2017 Jan;37(1):149-159. PubMed PMID: 28011485.
- [81] Wells JA, Thomas DL, Saga T, Kershaw J, Aoki I. MRI of cerebral micro-vascular flow patterns: A multi-direction diffusion-weighted ASL approach. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Jun;37(6):2076-2083. doi: 10.1177/0271678X16660985. Epub 2016 Jan 1. PubMed PMID: 27461904.
- [82] Nagai Y, Kikuchi E, Lerchner W, Inoue KI, Ji B, Eldridge MA, Kaneko H, Kimura Y, Oh-Nishi A, Hori Y, Kato Y, Hirabayashi T, Fujimoto A, Kumata K, Zhang MR, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Takada M, Richmond BJ, Minamimoto T. PET imaging-guided chemogenetic silencing reveals a critical role of primate rostromedial caudate in reward evaluation. *Nat Commun*. 2016 Dec 6;7:13605. doi:10.1038/ncomms13605. PubMed PMID: 27922009; PubMed Central PMCID: PMC5150653.
- [83] Ji B, Kaneko H, Minamimoto T, Inoue H, Takeuchi H, Kumata K, Zhang MR, Aoki I, Seki C, Ono M, Tokunaga M, Tsukamoto S, Tanabe K, Shin RM, Minamihisamatsu T, Kito S, Richmond BJ, Suhara T, Higuchi M. Multimodal Imaging for DREADD-Expressing Neurons in Living Brain and Their Application to Implantation of iPSC-Derived Neural Progenitors. *J Neurosci*. 2016 Nov 9;36(45):11544-11558. PubMed PMID: 27911758.

- [84] Georgieva E, Zhelev Z, Aoki I, Bakalova R, Higashi T. Detection of Redox Imbalance in Normal Lymphocytes with Induced Mitochondrial Dysfunction - EPR Study. *Anticancer Res.* 2016 Oct;36(10):5273-5279. PubMed PMID: 27798888.
- [85] Zhelev Z, Ivanova D, Bakalova R, Aoki I, Higashi T. Inhibition of the Pentose-phosphate Pathway Selectively Sensitizes Leukemia Lymphocytes to Chemotherapeutics by ROS-independent Mechanism. *Anticancer Res.* 2016 Nov;36(11):6011-6020. PubMed PMID: 27793928.
- [86] Ivanova D, Zhelev Z, Aoki I, Bakalova R, Higashi T. Overproduction of reactive oxygen species - obligatory or not for induction of apoptosis by anticancer drugs. *Chin J Cancer Res.* 2016 Aug;28(4):383-96. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.04.01. PubMed PMID: 27647966; PubMed Central PMCID: PMC5018533.
- [87] Atanasova S, Nikolova B, Murayama S, Stoyanova E, Tsoneva I, Zhelev Z, Aoki I, Bakalova R. Electroinduced Delivery of Hydrogel Nanoparticles in Colon 26 Cells, Visualized by Confocal Fluorescence System. *Anticancer Res.* 2016 Sep;36(9):4601-6. PubMed PMID: 27630301.
- [88] Morishita K, Murayama S, Araki T, Aoki I, Karasawa S. Thermal- and pH-Dependent Size Variable Radical Nanoparticles and Its Water Proton Relaxivity for Metal-Free MRI Functional Contrast Agents. *J Org Chem.* 2016 Sep 16;81(18):8351-62. doi: 10.1021/acs.joc.6b01509. PubMed PMID: 27541011.
- [89] Mi P, Kokuryo D, Cabral H, Wu H, Terada Y, Saga T, Aoki I, Nishiyama N, Kataoka K. A pH-activatable nanoparticle with signal-amplification capabilities for non-invasive imaging of tumour malignancy. *Nat Nanotechnol.* 2016 Aug;11(8):724-30. doi: 10.1038/nnano.2016.72. Epub 2016 May 16. PubMed PMID: 27183055.
- [90] Nishino A, Tajima Y, Takuwa H, Masamoto K, Taniguchi J, Wakizaka H, Kokuryo D, Urushihata T, Aoki I, Kanno I, Tomita Y, Suzuki N, Ikoma Y, Ito H. Long-term effects of cerebral hypoperfusion on neural density and function using misery perfusion animal model. *Sci Rep.* 2016 Apr 27;6:25072. doi: 10.1038/srep25072. PubMed PMID: 27116932; PubMed Central PMCID: PMC4846861.
- [91] Zhelev Z, Ivanova D, Lazarova D, Aoki I, Bakalova R, Saga T. Docosahexaenoic Acid Sensitizes Leukemia Lymphocytes to Barasertib and Everolimus by ROS-dependent Mechanism Without Affecting the Level of ROS and Viability of Normal Lymphocytes. *Anticancer Res.* 2016 Apr;36(4):1673-82. PubMed PMID:27069145.

部課室員

チームリーダー：青木伊知男

チームメンバー：菅谷公彦、Rumiana Bakalova、長田健介、高草木洋一、八幡憲明、佐藤千佳、山浦圭、張弘、柴田さやか、新田展大、林清華、石原よし江、高草木香織、那須井久子

12-6. 脳機能イメージング研究部

業務目標・内容

ヒトの心を司る脳の働きは、脳内の多数の脳神経伝達物質によって担われており、また認知症や神経変性疾患では脳内にタウやアミロイドベータといった異常たんぱくの蓄積が認められる。脳の働きや機能異常はこれら分子が大きく関わるが、脳の特徴はそれら分子の働きの間となっている膨大な神経回路と脳内における機能局在にある。脳機能イメージング研究部では、生体でそれら分子や回路がどのように働き、さらには病的状態でそれら分子や回路がどう変化するかをイメージングでとらえることによって、多様な精神・神経疾患の診断や治療評価へ貢献を目指している。脳機能イメージング研究部の特徴として、生体における脳活動の詳細なメカニズムを探るために、遺伝子改変動物から人までの幅広い対象を、2光子レーザー顕微鏡、小動物用 PET、MRI さらには霊長類用の PET、MRI から臨床用の PET、MRI と多様なイメージング手法を用いて、薬理学、神経科学、認知心理学、生化学、精神医学、神経内科学、老年医学、核医学など多様な背景を持つ研究者で構成される脳疾患トランスレーショナル研究チーム、脳疾患モデル開発チーム、脳とこころの研究チーム、システム神経回路研究チームの4つのチームで統合的に研究を行っていることが挙げられる。PET や MRI を用いることでヒトの脳内における神経伝達物質受容体の変化や、異常分子の蓄積の広がり、さらに脳内の機能的な結合性などをイメージングすることができるが、脳に直接接触することなく測定できる情報ではその情報が真に何を反映しているかの確認には限界がある。そのため脳の動作メカニズムや病気メカニズムを探るためには、ヒトのイメージングで得られたデータの背景を、動物を用いて確認することによって初めてヒトで得られたデータの真に意味するところも明らかになると考えられる。モデル動物に関しては、遺伝子改変マウスを含む多くのモデルが、はたしてヒトの病態を正確に反映しているかという点に関しては常に問題になるところだが、イメージング技術はモデル動物のヒトとの相同性に関して同じイメージング指標を用いた評価ができることから、モデル動物の有効性に関する評価にも有効である。

一方脳の病気を考えるに当たって、特に精神の病気では正常と異常の境界が必ずしも明瞭ではないのが実態である。認知症のような神経変性疾患においても老化という現象をどうとらえるかによって、病気の線引きは変わってくる。脳機能イメージング研究部では、脳の正常機能のメカニズムを追求していくことによりそこからの偏りである病的脳の特徴を捉えると共に、うつのような精神疾患と認知症のような神経変性疾患でしばしば見られる類似の症状に対して、症状の発現に関わるメカニズムを解明することにより、脳機能の変調に伴う回路の脆弱性やそれに関わる共通の分子メカニズムの解明を目指している。ヒトの脳の解析は、単に病気の診断に貢献するだけではなく、脳の仕組みから新たな人工知能のアイデアも作り出されるなど多くの発展が期待されている。また脳機能イメージング研究部では、研究で得られた成果をいち早く社会に実装するために、製薬企業をはじめとした民間との連携を積極的に進めている。産学連携のさらなる推進により、民間企業のニーズをくみ取ると共に、民間との人的交流も目指していく。

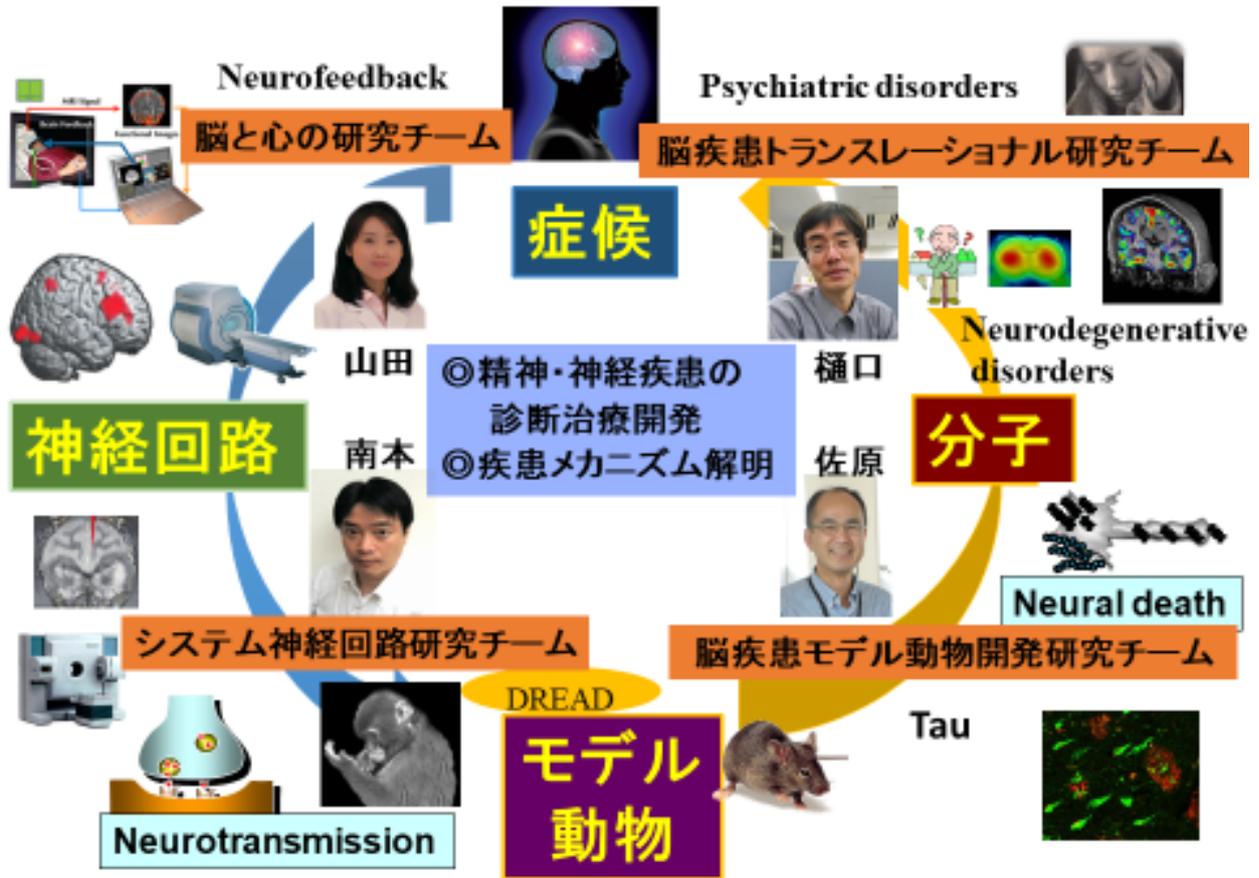


図 24 脳機能イメージング研究部の研究体制

主な成果

臨床研究としては統合失調症でドーパミン D2 受容体の高親和性状態を見いだした他、うつ病患者のノルアドレナリントランスポーター密度と注意機能の変化を見いだした。また健常者の中の認知機能の幅から悲観的知覚バイアスが強い人ほど、前帯状皮質膝前部の活動が高まりやすく、絶望感の高い人ほど、覚醒や注意に関連する視床と前帯状皮質背側部との機能的結合が強いことを見いだした。認知症の臨床研究においては新規イメージング薬剤 ^{18}F PM-PBB3 を開発することに成功し、企業との連携により国内外で ^{18}F PM-PBB3 の臨床評価を開始した。さらに基礎研究においてタウ病変イメージング薬剤である PBB3 が、他のイメージング薬剤で検出できないような、様々な疾患におけるタウの異常を画像化しうることを、複数の薬剤の比較により明らかにした。またモデルマウスで二光子レーザー顕微鏡イメージングによりタウ病変を有する神経細胞が炎症性のグリア細胞とどのように相互作用し、細胞死に至るかを追跡し、関西研究所との連携により、高出力の二光子レーザーを広視野のメゾスコープに適用することで、従来法の 200 倍のボリューム視野獲得を達成した。霊長類を用いた研究からは特定の脳部位の神経活動を操作する人工受容体タンパク質を遺伝子導入技術により発現させ、それを PET により画像化し、発現のタイミングや位置、範囲、強さを生きたまま評価することに成功した。

部課室員

部長：須原哲也

メンバー：堀口隆司、岩沢優子、谷澤茜、渡邊智美、富倉栄子

12-6-1. 脳とこころの研究チーム

業務目標・内容

精神症状に関連する認知の歪み（認知バイアス）の神経機構解明

主な成果

（1） うつ病患者のノルアドレナリントランスポーター密度と注意機能^[1]

本研究では、ノルアドレナリントランスポーター（NAT）がうつ病の発症に関連している可能性に着目し健常者とうつ病患者を対象に、(S,S)-[18F]FMENR-D2 を用いて、脳内の NAT 密度を PET で調べた。その結果、うつ病患者群の視床の NAT 密度が健常者群に比べ約 30% 高いことが判明した（図 25、26）。また、この NAT 密度に着目して認知機能検査を行った結果、その密度が高い患者ほど注意・覚醒機能が高まっていることが見出された。注意・覚醒機能にはノルアドレナリンが作用していることが分かっていること、またストレスの影響が大きく、不眠や食欲低下の強い一部のうつ病患者においては注意・覚醒機能がむしろ高まっていることから、その背景にノルアドレナリン神経伝達機能の異常が関与していることが本研究によって見出された。これらの成果は、今後、NAT をターゲットに注意・覚醒機能の正常化を目指したうつ病の治療戦略につながるものと期待される。

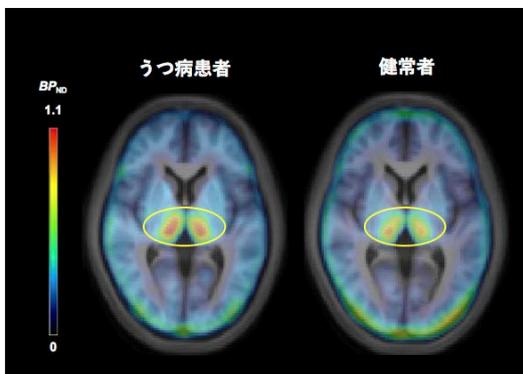


図 25 うつ病患者と健常者の脳内 NAT の PET 画像
黄色で囲っている部分が視床。

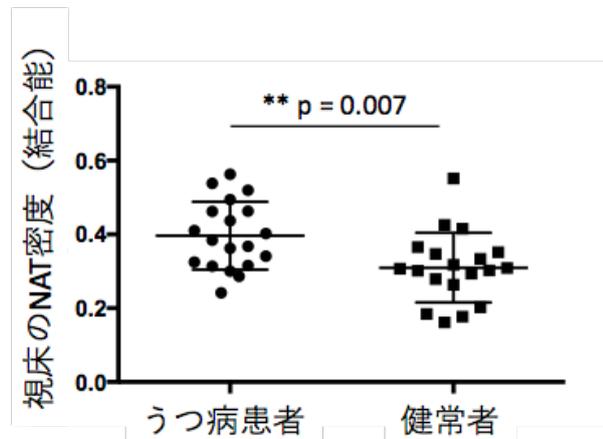


図 26 視床の NAT 密度

健常者と比較して、うつ病患者の NAT 密度が有意に高い。

（2） 抑うつ症状に関わる悲観的思考の神経基盤^[2]

我々は、コンピュータグラフィックスにより幸福表情と悲しみ表情を異なる割合で混ぜた曖昧表情を作成した（図 27）。各被験者は fMRI 実施中に、各表情が悲しみを表しているか、喜びを表しているかを回答する。悲しいと回答した割合を基に psychometric function を描くと図 28 のようになる。各被験者の曲線（緑）から算出した、悲しみと喜びの判断が同じ割合になる点（主観的等価点）は個人差が大きく、主観的等価点が低い場合、物理的には幸福の割合が高い表情に対しても悲しみを強く知覚する。すなわち、悲観的な知覚バイアスを持つことを意味する。そして、悲観的知覚バイアスが強い人ほど、図 29 の前帯

状皮質膝前部の活動が高まりやすく、絶望感の高い人ほど、覚醒や注意に関連する視床と前帯状皮質背側部との機能的結合が強まりすぎていることが判明した。今後、前帯状皮質の神経活動をターゲットとしたニューロフィードバック訓練により、悲観的知覚バイアスを修正するための、新たな非薬物療法開発につながるものと期待される。

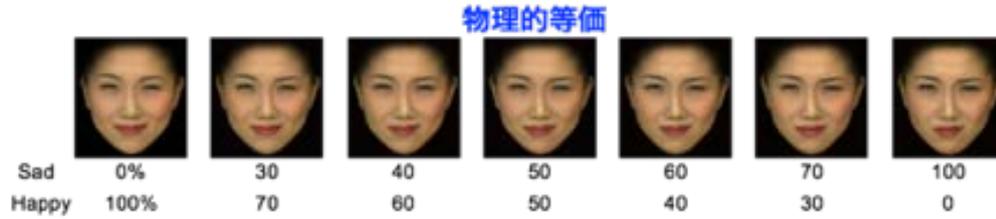


図 27 曖昧表情

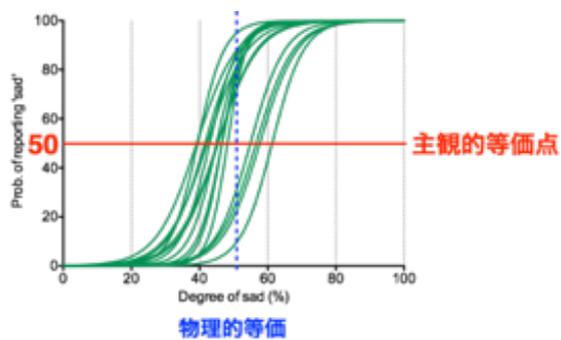


図 28 悲観的知覚の Psychometric function

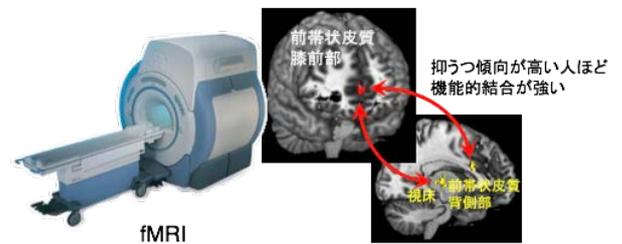


図 29 悲観的知覚バイアスの神経回路

参考論文

- [1] Moriguchi S, Yamada M, Takano H, Nagashima T, Takahata K, Yokokawa K, Ito T, Ishii T, Kimura Y, Zhang MR, Mimura M, Suhara T. Norepinephrine Transporter in Major Depressive Disorder: A PET Study. Am J Psychiatry 2017, 174(1):36-41.
- [2] Ito T, Yokokawa K, Yahata N, Isato A, Suhara T, Yamada M. Neural basis of negativity bias in the perception of ambiguous facial expression. Sci Rep 2017, 7(1):420.

部課室員

チームリーダー：山田真希子

チームメンバー：伊藤岳人、伊里綾子、横川啓太、小島一步、西村春輝、鷹野雅弘、平野成樹、溝上陽子、徳永留美

12-6-2. 脳疾患トランスレーショナル研究チーム

業務目標・内容

うつ病、統合失調症、認知症をはじめとする「脳とこころの疾患」は、2013年度より厚生労働省が医療計画に含める5大疾病の1つである「精神疾患」として、対策と制圧に向けた重点的な取り組みがなされている。この中で認知症は、脳内に異常タンパクが沈着して神経が変性する変性型認知症として発症し、その代表格が

アルツハイマー病である。変性型認知症は脳内でどのような病態が生じるのか、分子レベルで明らかになってきているが、病態を効果的に抑制する治療法は確立していない。一方、うつ病や統合失調症は、症状を改善する治療法がすでに存在するが、脳内の分子病態は不明な点が多く、客観的な診断も困難である。そこで我々は、ポジトロン断層撮影（PET）や核磁気共鳴撮影（MRI）を基軸としたイメージングにより、認知症で起こる精神症状の元になる神経伝達異常や神経回路異常が、うつ病や統合失調症でも生じるかどうかを検証し、症候を引き起こす脳内病態を、疾患研究を相互に橋渡しすることで追究している。また、疾患モデル動物で明らかになった病態を、実際の患者でイメージングにより検証し、ヒトとモデル動物の異同に基づいてモデル動物を改良するなど、基礎と臨床を相互に橋渡しすることで研究を促進している。

このように当チームでは、各種精神神経疾患を相互につなぎ、基礎と臨床を双方向につなぐトランスレーショナル研究が中核となっているが、これを可能にするために、モデル動物のマクロとミクロを共通性の高いイメージング手法で解析する技術開発を行っている。さらにモデル動物で有用性が確認されたイメージング薬剤を臨床に応用し、モデル動物とヒトを共通の画像指標で評価することに重点を置いている。脳病態を捉えるイメージング技術としては、アルツハイマー病の脳内に沈着するアミロイドβ（Aβ）とタウという2種類のタンパクの凝集体を、世界に先駆けてモデル動物とヒトの両方で可視化することに成功した^{[3][4]}。特にタウ病変を可視化するイメージング薬剤は生体二光子レーザー顕微鏡とPETで利用できるトレーサーで、マクロとミクロ、モデル動物とヒトの病態を相互に比較することを可能にしている。これにより、タウ病変を標的とする、アルツハイマー病の治療薬候補物質を、マイクロイメージングを用いて生体内の個々の病変を追跡することで迅速に評価し、モデル動物ひいては患者のマクロイメージングで長期的に評価することができるため、治療薬開発が促進すると見込まれる。実際に、この評価系を用いた治療薬の評価が、複数の企業との共同研究により進められている。

うつ病や統合失調症においては、セロトニン系、ドーパミン系などいくつかの神経伝達系を薬剤で調節することで、症状を抑えることができる。しかしながら、うつ病や統合失調症でこれらの神経伝達系が異常をきたすという明瞭な証拠は得られていない。むしろ神経受容体の状態変化や、興奮系と抑制系のバランスの崩れが、神経回路異常ひいては精神症状の出現をもたらす可能性がある。このような考えに基づいて、神経細胞死が顕著に起こる認知症を起点に、精神症状の元になる神経伝達物質や関連分子の変化を、PETと核磁気表明スペクトル解析（MRS）により明らかにし、うつ病や統合失調症で同様の変化をきたすかどうかを調べる研究を進めている。

主な成果

（1） 認知症タウ病変を画像化する薬剤の開発とマルチモーダルイメージングへの応用

当チームが開発したタウ病変イメージング薬剤である PBB3 は、アルツハイマー病のみならず、非アルツハイマー型認知症やモデルマウスにおけるタウの沈着も検出できることを特徴とする。この長所により、PBB3 は他のイメージング薬剤で検出できないような、様々な疾患におけるタウの異常を画像化しうることを、複数の薬剤の比較により明らかにした（図 30）^[5]。

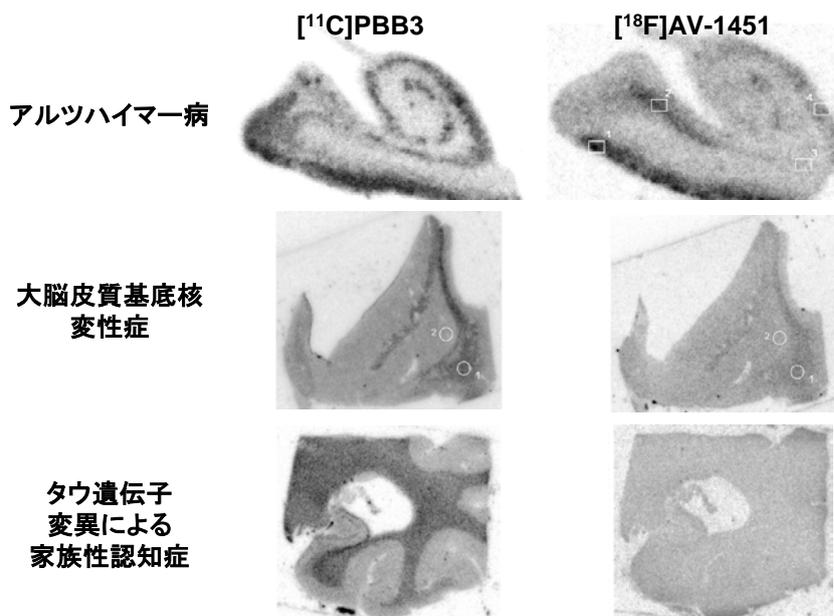


図 30 アルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症（大脳皮質基底核変性症、タウ遺伝子変異による家族性認知症）患者由来の脳切片を用いたオートラジオグラフィー準隣接切片で、2 種類のタウ病変 PET イメージング薬剤の結合性を比較している。アルツハイマー病の脳切片にはどちらの薬剤も結合するが、結合する部位はかなり異なっている。非アルツハイマー型認知症の脳切片には、PBB3 はよく結合するが、AV-1451 の結合は弱い。(Ono et al. Brain 2017)

さらに我々は、PBB3 よりも倍以上高いコントラストで各種タウ病変を検出できる新規イメージング薬剤 PM-PBB3 を開発することに成功した（図 31）。PBB3 が放射性半減期の短い ^{11}C で標識されるのに対して、PM-PBB3 は半減期が比較的長い ^{18}F で標識されるため、デリバリー医薬品としての可能性も含め、普及性の高い認知症診断薬となりうる。そこで企業との連携により、国内外で PM-PBB3 の臨床試験を準備中である。すでに第 0 相が米国で終了し、第 1/2 相を近々実施予定である。

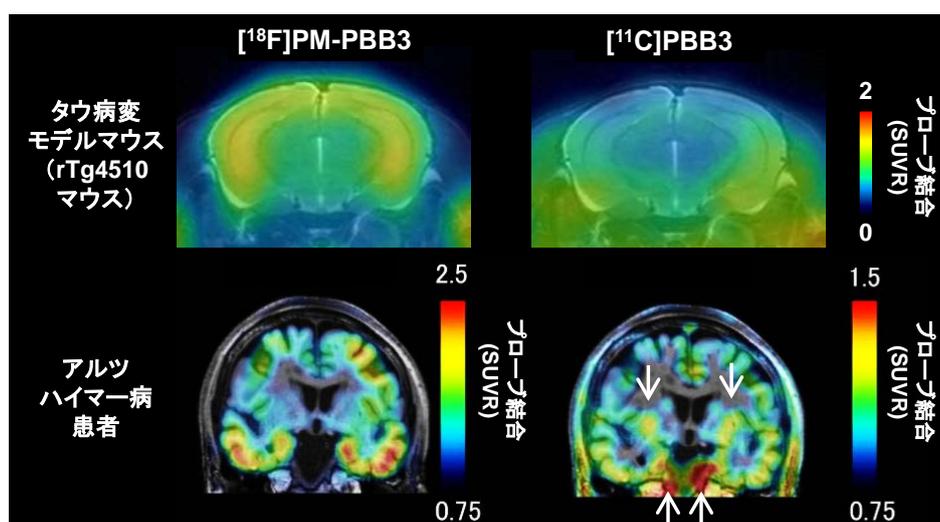


図 31 タウ病変モデルマウスおよびアルツハイマー病患者における、PBB3 と PM-PBB3 の PET 画像の比較

モデルマウスでもアルツハイマー病患者でも、PM-PBB3 は PBB3 を大きく上回るコントラストで、脳内の

タウ病変を検出している。PBB3 で認められる非特異的シグナル (矢印) は、PM-PBB3 では極めて少ない。

PBB3 や PM-PBB3 のさらなる特長として、蛍光化合物でもあることより、PET のみならず生体二光子レーザー顕微鏡に応用可能なことが挙げられる。PBB3 の放射性標識体をタウ病変モデルマウスに投与して、脳内のタウ蓄積、炎症性変化、神経細胞死の相互関係を、PET と MRI を駆使して明らかにした^{[6][7]}。これと並行して、PBB3 や PM-PBB3 の非標識体を投与したモデルマウスで二光子レーザー顕微鏡イメージングを実施し、タウ病変を有する神経細胞が炎症性のグリア細胞とどのように相互作用し、細胞死に至るかを追跡できるようになった。

既存の二光子レーザー顕微鏡の視野は、約 500 ミクロン四方と狭く、深さも 500 ミクロン程度までしか観察できないことより、脳内のごく一部の情報が得られるに過ぎない。我々は機構の統合効果研究プロジェクトの中で、関西研究所との連携により、高出力の二光子レーザーを広視野のメゾスコープに適用することで、従来法の 200 倍のボリューム視野獲得を達成した。これにより、モデルマウス脳内の広範囲神経回路を一度に可視化し、タウ病態と回路破綻の関係を解明できると見込んでいる。

(2) 精神神経疾患病態における神経受容体異常の可視化

統合失調症の幻覚・妄想などの症状を改善する治療薬として、ドーパミン D2 受容体拮抗剤が用いられるが、同受容体が統合失調症でどのように変化するのは、未だに明らかではない。D2 受容体は、生体脳においてドーパミンが結合しやすい状態と結合しにくい状態の 2 種類が存在すると考えられているが、我々はそれぞれの状態を検出する 2 つの PET 薬剤をヒトに適用し^[8]、統合失調症ではドーパミンが結合しやすい状態にある D2 受容体の比率が高まることを見出した^[9] (図 32)。

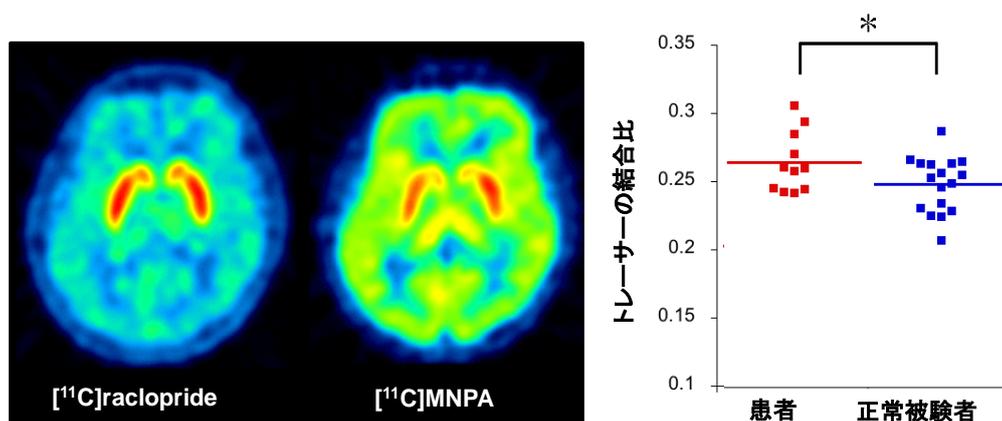


図 32 (左) D2 受容体全般を検出する raclopride と、ドーパミンが結合しやすい状態の D2 受容体を検出する MNPA という 2 種類のトレーサー薬剤を用いた PET 画像(Kodaka et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013) (右) 大脳基底核における、2 つのトレーサーの結合比が、統合失調症患者で統計的に有意に (* $p = 0.018$) 増加 (Kubota et al. Int J Neuropsychopharmacol 2017)。

興奮系と抑制系の神経伝達のバランスが崩れることが精神症状に結びつく可能性に関しては、興奮系としてグルタミン酸神経伝達に着目し、PET イメージング薬剤の開発を行ってきた。中でもイオンチャンネル型受容体である AMPA 受容体トレーサーの開発に積極的に取り組み、モデル動物^[10]およびヒト^[11]の PET イメ

ージングを達成した (図 33)。また、代謝賦活型グルタミン酸受容体 5 型 (mGluR5) を可視化する新規 PET トレーサーを作出し、これを用いて、高頻度で精神症を状呈する前頭側頭型認知症のモデル動物および患者で、mGluR5 の減少を見出した。さらに mGluR5 への PET トレーサーの結合と、MRS で検出される脳内グルタミン酸濃度が、食事摂取など生理的な状態に伴ってダイナミックに変化することを発見した。MRS で計測されるグルタミン酸濃度や、抑制系伝達物質である GABA の濃度は、神経活動の増加に伴い上昇することも明らかになった。こうした計測技術は、統合失調症における興奮系と抑制系を評価する際にも有用性を発揮することが期待される。

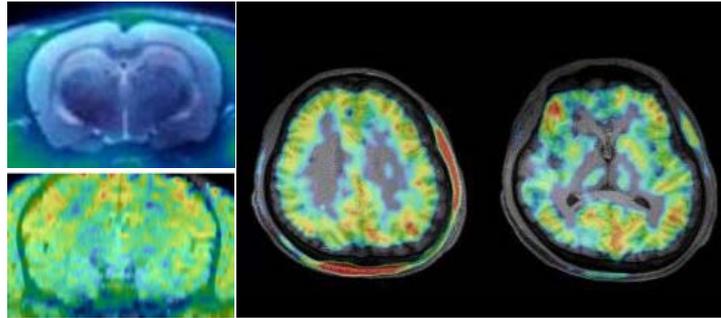


図 33 ラット (左上)、アカゲザル (右上)、ヒト (下) の脳内 AMPA 受容体 PET 画像。トレーサー薬剤として、新規化合物 HEMS011 を投与。ラットおよびアカゲザル (Oi et al. J Med Chem 2015) は冠状断、ヒト (Takahata et al. EJNMMI Res 2017) は水平断の画像。

参考論文

- [3] Maeda J, Ji B, Irie T, Tomiyama T, Maruyama M, Okauchi T, Staufenbiel M, Iwata N, Ono M, Saido TC, Suzuki K, Mori H, Higuchi M, Suhara T. Longitudinal, quantitative assessment of amyloid, neuroinflammation, and anti-amyloid treatment in a living mouse model of Alzheimer's disease enabled by positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*. 2007, 27(41), 10957-68.
- [4] Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinoyoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VMY, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal control. *Neuron*. 2013, 79(6), 1094-1108. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.07.037.
- [5] Ono M, Sahara N, Kumata K, Ji B, Ni R, Koga S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM, Yoshida M, Hozumi I, Yoshiyama Y, van Swieten JC, Nordberg A, Suhara T, Zhang MR, Higuchi M. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. *Brain*. 2017, 140(3), 764-780. DOI: 10.1093/brain/aww339.
- [6] Ishikawa I, Tokunaga M, Maeda J, Minamihisamatsu T, Shimojo M, Takuwa H, Ono M, Ni R, Hirano S, Kuwahara S, Ji B, Zhang M-R, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Sahara N In vivo visualization of tau accumulation, microglial activation and brain atrophy in a mouse model of tauopathy rTg4510 *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018, 61(3): 1037-1052. DOI: 10.3233/JAD-170509.
- [7] Ni R, Ji B, Ono M, Sahara N, Zhang M-R, Aoki I, Nordberg A, Suhara T, Higuchi M Comparative in-vitro quantification of pathological tau deposits and their association with neurodegeneration in tauopathy mouse models *Journal of Nuclear Medicine* 2018, DOI: 10.2967/jnumed.117.201632.

- [8] Kodaka F, Ito H, Kimura Y, Fujie S, Takano H, Fujiwara H, Sasaki T, Nakayama K, Halldin C, Farde L, Suhara T. Test-retest reproducibility of dopamine D2/3 receptor binding in human brain measured by PET with [¹¹C]MNPA and [¹¹C]raclopride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013, 40(4), 574-9. DOI: 10.1007/s00259-012-2312-8.
- [9] Kubota M, Nagashima T, Takano H, Kodaka F, Fujiwara H, Takahata K, Moriguchi S, Kimura Y, Higuchi M, Okubo Y, Takahashi H, Ito H, Suhara T. Affinity States of Striatal Dopamine D2 Receptors in Antipsychotic-Free Patients with Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 Nov 1;20(11):928-935. DOI: 10.1093/ijnp/pyx063.
- [10] Oi N, Tokunaga M, Suzuki M, Nagai Y, Nakatani Y, Yamamoto N, Maeda J, Minamimoto T, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. Development of Novel PET Probes for Central 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolyl)propionic Acid Receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, 58(21), 8444-62. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00712.
- [11] Takahata K, Kimura Y, Seki C, Tokunaga M, Ichise M, Kawamura K, Ono M, Kitamura S, Kubota M, Moriguchi S, Ishii T, Takado Y, Niwa F, Endo H, Nagashima T, Ikoma Y, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. A human PET study of [¹¹C]HMS011, a potential radioligand for AMPA receptors. *EJNMMI Res*. 2017, 7(1), 63. DOI: 10.1186/s13550-017-0313-0.

部課室員

チームリーダー：樋口真人

チームメンバー：篠遠仁、島田斉、前田純、久保田学、下條雅文、関千江、高堂裕平、高畑圭輔、田桑弘之、高橋真奈美、[ZHOU, Xiaoyun](#)、奥山翼、漆畑拓弥、佐野康徳、互健二、仲野義和、橋本聡華、山本保天

12-6-3. システム神経回路研究チーム

業務目標・内容

私たちの「こころ」のはたらきは、1千億を超える「神経細胞」が互いに繋がってできた「神経回路」が「システム」として正しく働くことで成り立っている。このシステムの不全は精神・神経疾患で見られるさまざまな症候を引き起こす。当研究チームは、ヒト同様に高度に発達した前頭葉をもつニホンザルやマーモセットなど霊長類動物を対象として神経回路のシステムの動作原理の理解を目指すとともに、精神・神経疾患の病態解明や診断・治療法の開発に取り組んでいる。神経科学や工学、心理学、医学、獣医学などさまざまなバックグラウンドをもつ研究者が集い、行動解析や薬理・電気生理学的手法に加え、生体イメージング(PET/MRI)による全脳活動計測や最先端の遺伝子導入法による神経活動操作などの複数の技術を融合した独自性の高い研究を展開している。

主な成果

(1) 脳内に「やる気」のスイッチ、目で見て操作

—霊長類の生体脳で人工受容体を画像化する技術を確立

脳には特定の機能を担当する神経細胞集団からなる「神経核」とよばれる多数の部位があり、それらの部位が協調して働くことで判断や意思決定など様々な高次脳機能を生み出している。この仕組みが破綻し

て精神・神経疾患等の病態を示すことから、特定の脳部位の神経活動を操作することによって変化する機能を同定することが重要である。この目的のため、実験動物の特定の脳部位の神経細胞集団に「スイッチ」の役割をする人工受容体タンパク質を遺伝子導入技術により発現させ、その受容体にだけ作用する薬で神経活動を局所的に操作する手法が様々な研究に用いられてきた。

しかし、従来、標的となる神経細胞集団に狙い通り受容体が発現しているかを確認するためには、すべての実験終了後に脳組織標本を作製して確認するしか手段がなかった。特にヒトに近いサルを対象とした実験では、利用できる個体数が限られることもあり、人工受容体を発現させるような遺伝子導入技術を利用して脳機能操作に成功した研究例はごく少数だった。

私たちは人工受容体遺伝子を組み込んだウイルスベクターをサルの特定の脳部位の神経細胞集団に感染させ、発現した人工受容体を PET により画像化し、発現のタイミングや位置、範囲、強さを生きたまま評価することに成功した (図 34)。

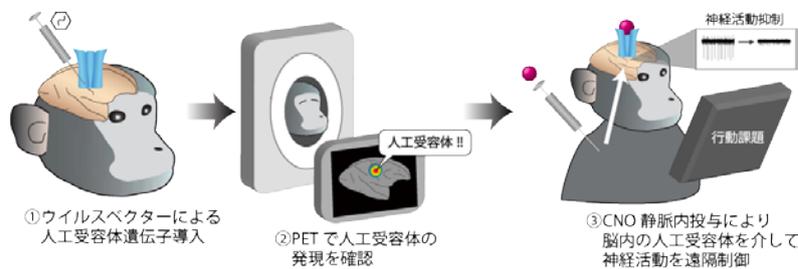


図 34 PET モニタリングによるサル脳神経活動操作法

サルが生きた状態で人工受容体の発現を確認した後、神経活動操作等の実験を行うことが可能になった。

さらに、吻内側尾状核という神経核の一部の神経細胞群に人工受容体を発現させ、受容体に作用する薬剤を全身投与し神経活動を「スイッチ・オフ」にしたところ、それまでサルが問題なくこなしていた報酬量に基づく「価値判断」に障害がみられ、この脳領域が価値判断に基づいて「やる気の調節」を担っていることが確認できた^[12] (図 35)。

また、私たちは、このような人工受容体によるサルの脳活動操作により、同様の価値判断に前頭眼窩野と嗅周野という脳領域間の神経連絡が必須であることを明らかにした^[13]。

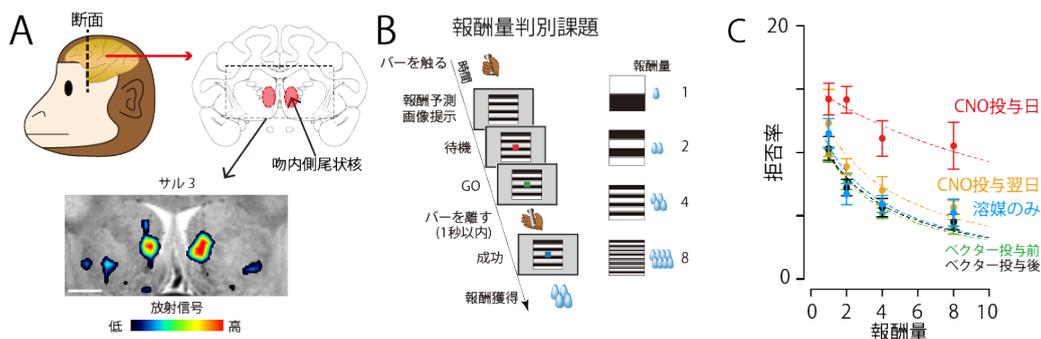


図 35 人工受容体を介した吻内側尾状核の抑制によるサルの価値判断行動の変化

A: 左右両側の吻内側尾状核に人工受容体を発現するウイルスベクターを投与後 45 日目の ^{11}C -CLZ を

用いた PET 測定による人工受容体の画像化。B:報酬量を判別する行動課題の模式図。C:全体の試行回数のうち、バー離し行動を拒否した試行の割合。報酬量と反比例の関係を示すことが知られている。

(2) トウレット障害の発症メカニズム解明に新展開

—音声チック症状を呈する霊長類モデルを開発・解析

トウレット障害は、咳払いや奇声などを発してしまう「音声チック」症状と、まばたきや顔しかめなどの動きを繰り返し行ってしまう「運動チック」症状が、ともに1年以上にわたって継続する神経発達障害で、18歳未満に0.1～1%の割合で発症するといわれている。特に音声チックは、症状による肉体的・精神的苦痛に加え、しばしば周囲の誤解を招くことで社会生活に影響することがあるが、有効な治療法は現在も確立されていない。治療法の開発には、音声チックを呈するモデル動物の開発と、症状をもたらす脳のメカニズムの解明が急務だった。

私たちと韓国・日本の複数の研究機関からなる研究チームは側坐核と呼ばれる脳部位の活動を興奮状態にすることにより音声チックを再現できるモデルザルの作出に世界で初めて成功した。このモデルザルの脳活動を PET で調べたところ、発声に関わることが知られている前部帯状皮質という部位で脳活動が過剰に亢進していることを見出した(図36)。さらに、側坐核、前部帯状皮質および発声運動に関わる一次運動野(特に口腔顔面領域)の各部位の神経活動を電位測定により調べたところ、これらの部位の神経活動が同期することによって音声チックの症状が発現するという脳のメカニズムが明らかになった。このメカニズムをターゲットにした音声チックの治療法の開発につながることを期待される¹⁴⁾。

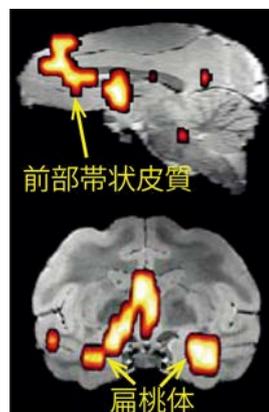


図36 トウレット障害モデルサルにおける病態回路のイメージング

音声チック中に過剰に亢進した脳部位として前部帯状皮質(上)や扁桃体(下)が特定できた。

今後の展開

私たちが確立した「脳に発現させた人工受容体を画像化する技術」により霊長類の脳神経活動制御の信頼性を飛躍的に高めることができた。これにより、ヒト同様に高度に発達した前頭葉を備えるサルの特定の神経回路を操作することで一時的に障害される機能を調べることで、高次脳機能研究にブレークスルーをもたらすことが期待できる。また、トウレット障害モデルのような精神・神経疾患の症候を一時的に再現する霊長類モデルを作出することに応用できる。イメージング技術を用いることで、その病態回路を明らかし、治療標的の探

索など創薬への展開が期待できる。さらに、人工受容体遺伝子を精神・神経疾患の原因となる神経細胞群に導入して、症状が出た時にだけ薬で抑えるような、画期的治療法の開発にも応用が可能となる。

参考論文

- [12] Nagai Y, Kikuchi E, Lerchner W, Inoue KI, Ji B, Eldridge MAG, Kaneko H, Kimura Y, Oh-Nishi A, Hori Y, Kato Y, Hirabayashi T, Fujimoto A, Kumata K, Zhang MR, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Takada M, Richmond BJ, Minamimoto T. PET imaging-guided chemogenetic silencing reveals a critical role of primate rostromedial caudate in reward evaluation. *Nat Commun.* 7: 13605 (2016)
- [13] Eldridge MAG, Lerchner W, Saunders RC, Kaneko H, Krausz KW, Gonzalez FJ, Ji B, Higuchi M, Minamimoto T, Richmond BJ. Chemogenetic disconnection of monkey orbitofrontal and rhinal cortex reversibly disrupts reward value. *Nat Neurosci.* 19(1):37-39 (2016)
- [14] McCairn KW^s, Nagai Y^s, Hori Y, Ninomiya T, Kikuchi E, Lee JY, Suhara T, Iriki A, Minamimoto T, Takada M, Isoda M, Matsumoto M. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. *Neuron* 89(2):300-307 (2016)

部課室員

チームリーダー：南本 敬史

チームメンバー：平林 敏行、宮川 尚久、永井 裕司、堀 由紀子、藤本 淳、三村 喬生、小山 佳

12-6-4. 脳疾患モデル開発チーム

業務目標・内容

健康長寿を支える明るい未来を目指して、認知症に対する治療薬や予防薬の開発、さらに早期診断技術の開発が精力的に進められている。我々の研究チームでは、アルツハイマー病などの神経変性型認知症の中核病理であるタウタンパクの脳内蓄積メカニズムに着目して研究を進めている。生理的に機能しているタウタンパク質が毒性を獲得することで認知症が発症するという仮説に基づき、認知症モデル動物を用いて下記の研究を進めている。

(1) タウ毒性に起因したタンパク質老化と認知症制御の研究

多くの神経変性疾患ではタウタンパク質が脳内に蓄積し、加齢とともに蓄積領域が広がっていくことが知られている。我々はタウ毒性に起因した生体での神経細胞死、神経炎症、神経伝達異常との関連性を探りながら、認知症発症メカニズムの探索と認知症制御の仕組みについて研究を進めている。

(2) マルチモーダルイメージング技術を用いた認知症診断・治療法の開発

本研究施設では小動物を対象とした陽電子放出断層撮像 (PET) イメージング、核磁気共鳴イメージング (MRI) や二光子顕微鏡による蛍光イメージング技術を用いて生体脳イメージングが可能である。これらの技術を用いて認知症モデル動物の病態 (タンパク質蓄積、脳萎縮、神経炎症、神経伝達異常、神経細

胞死など)の進行過程を評価するシステムを構築し、認知症の早期診断技術や治療薬などの開発を目指している。

主な成果

本研究チームでは、精神・神経疾患の発症メカニズムの解明と診断・治療薬開発を目指して、動物モデルの脳イメージング研究を進めてきた。2013年、本研究部より世界に発信されたタウ PET イメージング技術^[15]を用いて、動物モデルを用いた治療評価系の確立を目指してきた。これまで、ヒト神経疾患のタウ病態を反映するマウスモデルを活用し、核磁気共鳴イメージング(MRI)、タウリガンド^{[11C]PBB3}によるタウ PET イメージング、神経炎症を評価する PET イメージングを実施し、生体における病態の進行度の評価を行ってきた。タウ PET と神経炎症 PET との相関を調べることで、タウ病変に呼応して神経炎症が上昇する傾向が明らかとなった。また、PET データがタウ病変、ミクログリアの活性化などを正確に反映していることを証明するため死後脳の病理解析を行い、それぞれの相関関係を調べた結果、確かにこれらの生体イメージングが病理像を反映していることを突き止めた^[16]。

また、タウリガンド^{[11C]PBB3}の結合特性に関する詳細な解析を行い、タウ病変に対しヒト、マウスモデルで同等の結合親和性を有すること、タウ以外に対する結合親和性について、これまで^{[11C]PBB3}以外のリガンドで報告されていた MAO-A/MAO-B との結合が見られないことなどが明らかとなり、^{[11C]PBB3}の有用性が証明された^[17]。

加えて、国内・国外の研究者との共同研究を通して、タウリガンド^{[11C]PBB3}のタウオパチー以外の神経疾患に対する結合特性評価^[18]、家族性前頭側頭葉変性症患者由来の iPS 細胞におけるタウ依存的な細胞機能異常の検出^[19]、クライオ電顕解析から明らかとなったタウ線維の分子構造をもとに明らかとなった PBB3 結合特性^[20]などの成果を国際誌に発表した。

以上の結果を踏まえて、マルチモーダル生体イメージング技術をもちいた認知症治療薬開発プラットフォームを確立した^[21]ことから、今後は、本システムを用いてヒトとマウスモデルにおいてトランスレータブルな認知症診断・治療法の開発を促進する。タウオパチーマウスモデルで有用性が証明された治療評価系をモデルケースとして、精神・神経疾患の新規動物モデル開発を継続する。

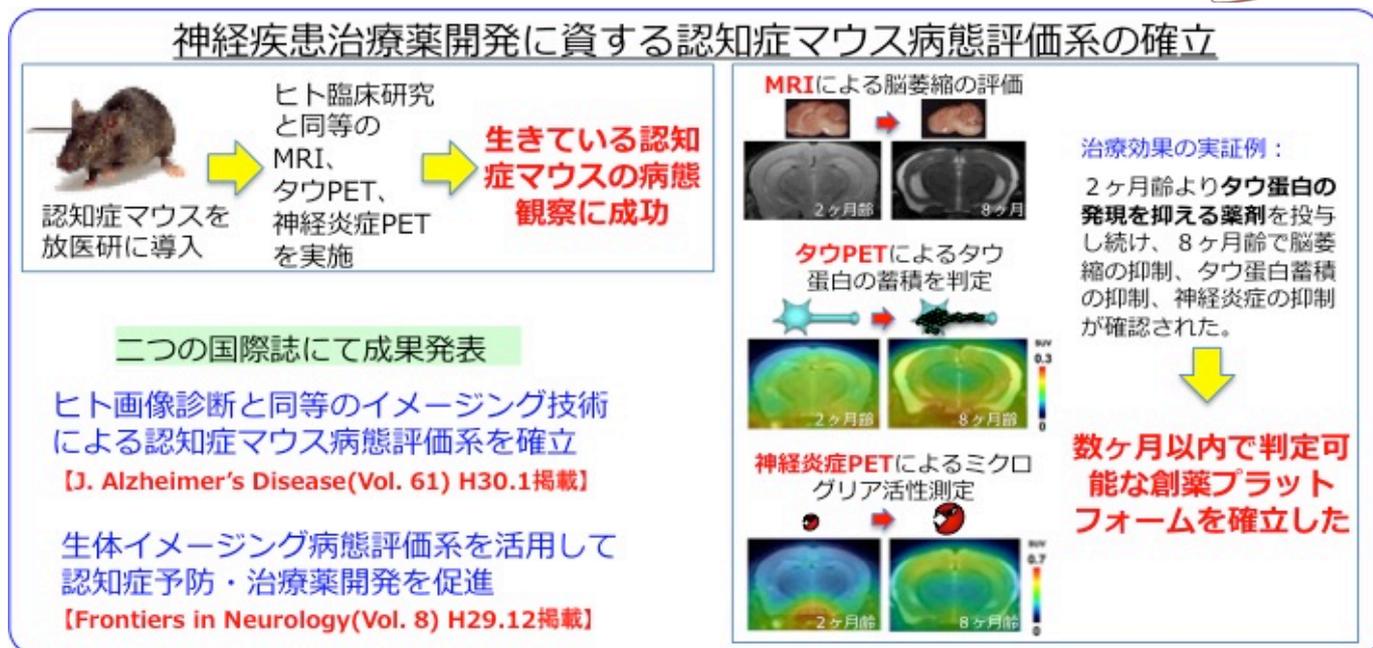


図 37 神経疾患治療薬開発に資する認知症マウス病態評価系の確立

参考論文

- [15] Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinoyoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VMY, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal control. *Neuron* 2013, 79(6), 1094-1108
- [16] Ishikawa I, Tokunaga M, Maeda J, Minamihisamatsu T, Shimojo M, Takuwa H, Ono M, Ni R, Hirano S, Kuwahara S, Ji B, Zhang M-R, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Sahara N In vivo visualization of tau accumulation, microglial activation and brain atrophy in a mouse model of tauopathy rTg4510. *J. Alzheimer's Disease* 2018 61(3): 1037-1052, DOI: 10.3233/JAD-170509
- [17] Ni R, Ji B, Ono M, Sahara N, Zhang M-R, Aoki I, Nordberg A, Suhara T, Higuchi M Comparative in-vitro quantification of pathological tau deposits and their association with neurodegeneration in tauopathy mouse models. *J. Nuclear Medicine* 2018, DOI: 10.2967/jnumed.117.201632
- [18] Koga S, Ono M, Sahara N, Higuchi M, Dickson DW. Fluorescence and autoradiographic evaluation of tau PET ligand PBB3 to α -synuclein pathology. *Movement Disorder* 2017 32(6): 884-892, DOI: 10.1002/mds.27013
- [19] Imamura K, Sahara N, Kanaan NM, Tsukita K, Kondo T, Ohsawa Y, Sunada Y, Kawakami K, Hotta A, Yawata S, Watanabe D, Hasegawa M, Trojanowski JQ, Lee VM, Suhara T, Higuchi M, Inoue H. Calcium dysregulation contributes to neurdegeneration in FTL D patient iPSC-derived neurons. *Scientific Report* 2016 Oct 10;6:34904 doi: 10.1038/srep34904.
- [20] Goedert M, Yamaguchi Y, Mishra S, Higuchi M, Sahara N Tau filaments and development of positron emission tomography (PET) tracers *Frontiers in Neurology* 2018, February:9:70, DOI: 10.3389/fneur.2018.0070
- [21] Sahara N, Shimojo M, Ono M, Takuwa H, Febo M, Higuchi M, Suhara T In vivo tau imaging for a diagnostic platform of tauopathy using the rTg4510 mouse line *Frontiers in Neurology* 2017 December:8:663, DOI: 10.3389/fneur.201700663

部課室員

チームリーダー：佐原成彦

チームメンバー：季斌、小野麻衣子、木村妙子、佐々木沙由里、南久松丈晴、大澤加奈、結城加織

13. 技術安全部

■安全管理、施設整備及び生物実験・研究に関わる研究基盤業務

業務目標・概況

技術安全部は、研究所全体の安全に責任を持つ独立した管理部門として必要な体制を整備し、法令を遵守して安全を確保するとともに、研究の発展等に応じて施設を整備・維持し研究活動を支援している。

保安管理課は、職員の安全に関することのほか、消防、毒物劇物等の化学物質、作業環境及び環境保全に関する業務を所掌している。

放射線安全課は、放射性同位元素及び核燃料物質等に係る許可申請、職員等の個人被ばく管理、放射線業務従事者の教育訓練、放射線安全管理設備の維持管理、環境放射線の測定・監視、放射性廃棄物の管理など、放射線や放射性物質の使用等に関する放射線安全全般を所掌している。

工務課は、エネルギー管理、環境整備、一般産業廃棄物の処理、土地・工作物・建物に関すること、建物附帯設備の整備・維持保全・計画、電気工作物等に関わる業務を所掌している。

また、技術安全部は放射線科学・放射線医学に係わる研究のうち、放射線が人体に及ぼす影響研究や放射線を利用した治療研究等で必要となる実験動物を用いた研究について、適正な動物実験を行うための支援を行っている。

生物研究推進課は、この支援として、生殖工学技術を用いた実験動物の開発・供給、実験動物施設の環境整備と維持管理、実験動物施設と実験動物に対する衛生的な品質保証、また支援に必要となる技術導入や技術開発を所掌している。

13-1. 保安管理課

■一般安全管理業務

業務内容

保安管理課は、安全確保に係る教育訓練、敷地・建物内の一般安全確保、出入管理等研究所セキュリティ、研究所内の業務上の負傷・疾病の処理、ヒヤリハット・危険予知（KY）の推進、事故対策・対応の実務等のほか、消防計画に基づく防火・防災管理、毒物・劇物等の化学薬品及び有害物質の安全確保、職員の作業環境等労働安全に関すること、大気汚染防止及び排水水質管理等環境の保全に関することなど、安全確保の立案・推進に関する幅広い業務を所掌し、安全活動全体を統括している。

主な成果

フロン排出抑制法について；

2001年に「特定製品に係るフロン類の回収及び破壊の実施の確保等に関する法律（フロン回収・破壊法）」が制定されたが、フロン類をとりまく状況の変化を踏まえ、これまでのフロン類の回収・破壊に加え、フロン類の製造から廃棄までのライフサイクル全体にわたる包括的な対策が取られるよう、2013年6月に法改正され、名称も「フロン類の使用の合理化及び管理の適正化に関する法律（フロン排出抑制法）」と改められた（2015年4月1日施行）。

2016 年度の、放射線医学総合研究所におけるフロン類算定漏えい量は、249.2 t-CO₂ であり、機構全体のフロン類算定漏えい量約 498 t-CO₂ のおよそ半分となった。(機構全体で 1000 t-CO₂ を超えると、国への報告義務が生じる。)

化学物質リスクアセスメントについて；

化学物質による健康被害が問題となった胆管がん事案など最近の労働災害の状況を踏まえ、2014 年「労働安全衛生法の一部を改正する法律」で一定の危険性・有害性が確認されている化学物質による危険性又は有害性等の調査（リスクアセスメント）の実施が事業者の義務となり、2016 年 6 月 1 日に施行された。

放射線医学総合研究所では、2016 年度に「安全衛生管理規則労働安全衛生マネジメントシステム実施要領」を一部改正し、同年度 1 月から化学物質リスクアセスメントの実施を開始した。

危険物施設（一般取扱所）の予防規定の制定；

消防法に基づき、特高変電所を対象とした予防規程を制定し、千葉市長の認可後、2017 年 8 月 9 日より運用を開始した。

千葉労働基準監督署による立入検査

2017 年 7 月に千葉労働基準監督署による立入検査があり、有機溶剤、特定化学物質を含む化学物質全般については是正勧告及び指導事項を受けて、技術安全部長を統括管理者とした有機溶剤、特定化学物質の管理体制、取り扱い等を定めた放射線医学総合研究所規則「有機溶剤及び特定化学物質等管理規則」を制定し、2018 年 1 月 1 日付で施行し研究所全体で統一的管理を行う体制を整えた。

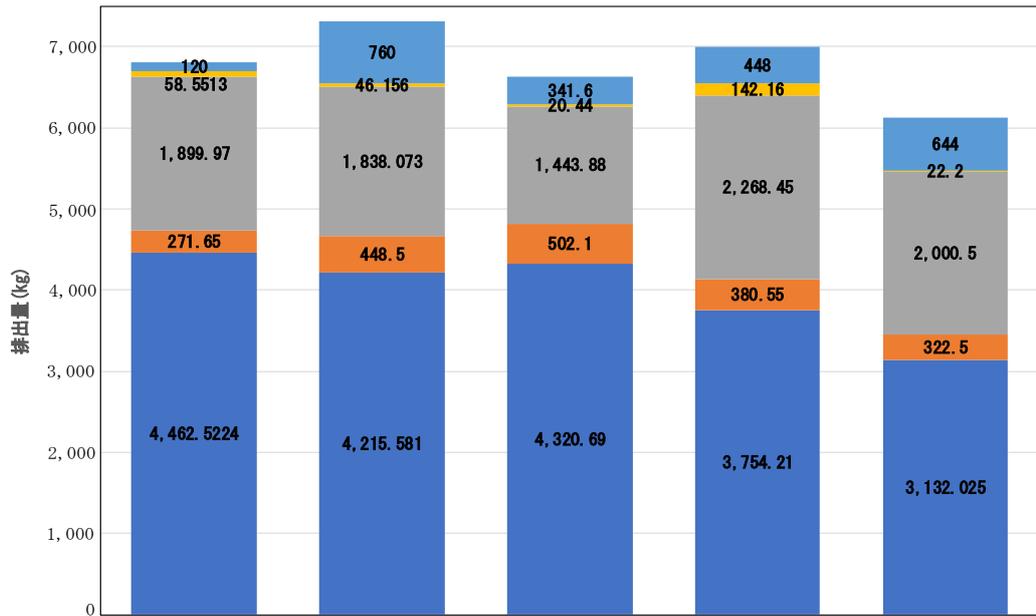
■保安管理課業務

(1) 防災関係

	平成 28 年度	平成 29 年度
消防総合訓練、通報訓練	H28.8.24 H28.11.30 H29.3.24	H29.8.30 H29.11.14 H30.3.16
消防用設備の総合点検	H28.9.26 ～H28.10.8	H29.9.11 ～H29.9.28
消防用設備の機器点検	H28.9.26 ～H28.10.8 H29.2.27 ～H29.3.9	H29.9.11 ～H29.9.28 H30.2.13 ～H30.2.28
消防要員の教育訓練(実技)	H28.11.30	H29.11.14
危険物施設(一般取扱所)に係る総合訓練		H29.12.15

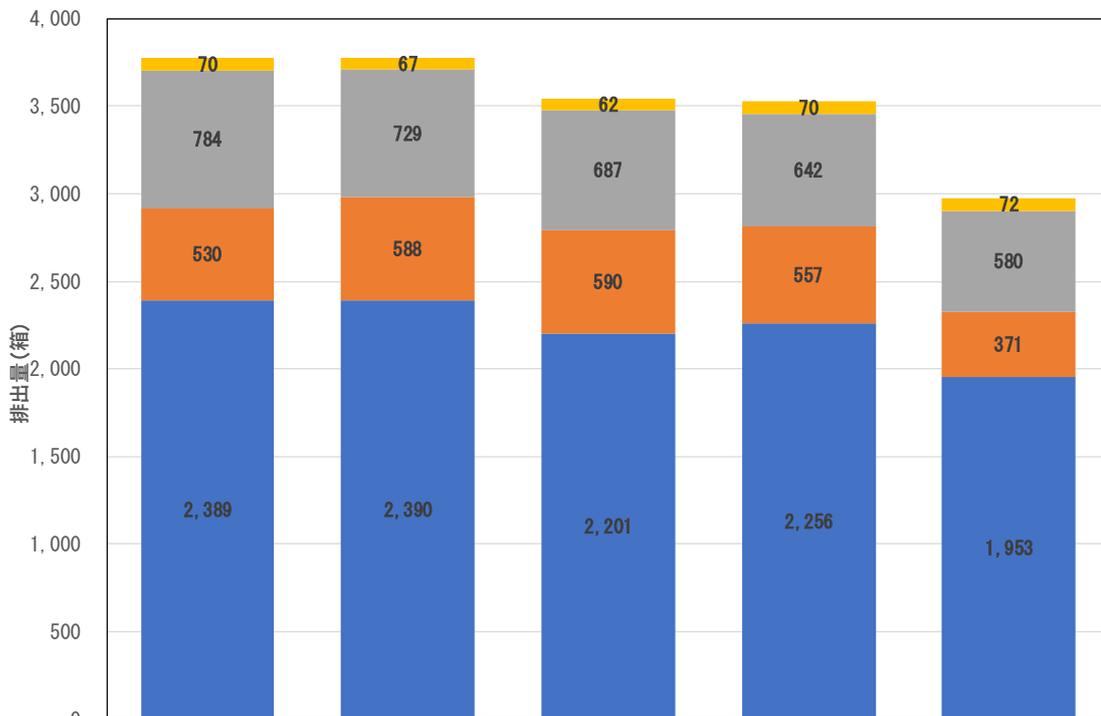
(2) 薬品及び特別管理産業廃棄物の管理

	平成 28 年度	平成 29 年度
有害廃棄物(廃試薬等)の処理委託	H28.12.14	H29.9.13 H29.12.13
有害廃棄物(廃水銀等)の処理委託		H29.12.13
PRTR 法第一種指定化学物質の千葉市への報告	H28.6.16	H29.6.15
麻薬に係る千葉県への報告	H28.11.1	H29.11.1
向精神薬に係る千葉県への報告	H29.2.3	H30.2.7
覚せい剤に係る千葉県への報告	H28.12.7	H29.12.8
是正勧告前の作業環境測定(有機溶剤、特定化学物質等) ：千葉地区	H28.8.26 H29.3.22	H29.10.20
是正勧告後の作業環境測定(有機溶剤、特定化学物質等) ：千葉地区		H30.1.22 ～H30.2.14
是正勧告後の局所排気装置定期自主検査：千葉地区		H30.1.24 ～H30.1.31
是正勧告後の作業環境測定(有機溶剤、特定化学物質等) ：福島研究分室		H30.2.26 ～H30.2.27
是正勧告後の局所排気装置定期自主検査：福島研究分室		H30.2.26



	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度
廃油(kg)	4,462.5224	4,215.581	4,320.69	3,754.21	3,132.025
廃アルカリ(kg)	271.65	448.5	502.1	380.55	322.5
廃酸(kg)	1,899.97	1,838.073	1,443.88	2,268.45	2,000.5
汚泥(kg)	58.5513	46.156	20.44	142.16	22.2
金属くず(廃乾電池含む)(kg)	120	760	341.6	448	644
処分実績額(円)	2,216,654	1,217,580	956,249	1,442,318	1,027,177

図1 有害廃棄物年度別排出量



	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度
研究系(50ℓ/箱)	2,389	2,390	2,201	2,256	1,953
研究系(20ℓ/箱)	530	588	590	557	371
医療系(50ℓ/箱)	784	729	687	642	580
医療系(20ℓ/箱)	70	67	62	70	72
処分実績額(円)	4,976,523	4,943,869	4,589,392	4,660,624	3,669,680

図2 感染性廃棄物年度別排出量

(3) 環境保全関係

	平成 28 年度	平成 29 年度
ばい煙発生施設のばい煙測定	H28.9.20 H29.3.15	H29.9.13 H30.3.14
温室効果ガス排出量の千葉県への報告	H28.7.29	H29.7.10
ダイオキシン測定及び千葉県への報告	H29.2.23	H30.3.13
排水水測定	4.13,27、5.11,25 6.8,22、7.13,27 8.10,24、9.23,28 10.12,26、11.9,24 12.14,21、1.11,25 2.8,22、3.8,22	4.12,26、5.10,24 6.14,28、7.12,26 8.9,23、9.13,27 10.11,25、11.8,22 12.13,29、1.10,24 2.14,28、3.14,20

13-2. 放射線安全課

■放射線安全管理業務

業務内容

放射線安全課は、放射性同位元素、核燃料物質の安全確保を行っている。

放射線安全管理業務では、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（以下「放射線障害防止法」という。）及び核原料物質、核燃料物質及び原子炉の規制に関する法律（以下「原子炉等規制法」という。）に基づく関係省庁への申請・届出、放射線施設・設備の点検管理、放射線測定（環境放射線監視を含む）、放射線業務従事者の個人被ばく管理、放射線安全に係る教育訓練、放射性廃棄物処理等を行った。

（下記にある平成 29 年度の集計結果のうち、特に明記していないものは、平成 30 年 1 月時点集計で平成 30 年 2,3 月見込みのものである）

平成 28 年度及び平成 29 年度においては、サイクロトロン棟等の使用線源の追加・数量の増加等の変更許可申請等に係る対応を行った。

また、上記に係る重要事項については、放射線安全会議を開催し、審議を行った。

主な成果－平成 28 年度－

(1)スリム放医研プロジェクトチームの中間報告会を受けた対応

平成27年10月15日開催の第100回運営連絡会議において、「スリム放医研プロジェクトチームの中間報告会を受けた今後の対応について（理事長決定）」によりコスト削減の提示を受け、研究の現場を含めて委託に頼らない管理体制の検討を開始した。

検討した結果、放射線測定等の一部の業務を委託に頼らず、平成29年度より研究現場と放射線安全課との実務的な業務割当を行うこととした。

(2)放射線障害予防規定の改正

平成 28 年度から機関名称が独立行政法人放射線医学総合研究所から国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所に変更されたことにより、規定の改正及び記載の適正化を行った。

主な成果—平成 29 年度—

(1)放射線障害予防規定の改正

組織及び役職名称変更に基づく規定の改正及び記載の適正化を行った。

(2) 放射線障害防止法に基づく定期検査・定期確認の受検

放射線障害防止法に基づき、3年に1度の定期検査・定期確認を平成29年5月に7日間かけて受検した。受検範囲は所内すべての放射線施設と法令で求められている記録類の確認である。本確認は計画のとおりを受検し、6月に合格証を受領した。

(3)放射線障害防止法改正への対応

平成29年4月に放射線障害防止法が改正され、放射性同位元素に対する防護措置が必要となり、放射線障害防止法に適合するよう検討を開始した。防護措置については平成31年度中に完了する予定である。

(4)JAEA 大洗事故に対する対応

JAEA 大洗研究開発センターで発生した作業員 Pu 被ばく事故を踏まえ、所内へ今後とも安全活動の取組を継続して実施していくよう注意喚起を行った。

また、事故・トラブル事例を放射線業務従事者教育訓練にて周知することにより、未然防止を図るとともに、定期的な在庫調査においては十分注意して確認することとした。

事故に際しては、Pu-239 の内部被ばくの恐れのある作業員を受け入れ、汚染検査、除染等の対応の協力を行った。受け入れに至る経緯の概略を記す。

日 時	時 系 列
平成 29 年 6 月 6 日 11:15 頃	日本原子力研究開発機構(JAEA)大洗研究開発センター燃料研究棟内(放射線管理区域)で、汚染が発生した。
同日 22:00 頃	JAEA から依頼を受け、QST 本部と放医研で受け入れの準備を開始した。
平成 29 年 6 月 7 日 5:30 頃	JAEA から作業員の受け入れ人数は 5 名、午前 10:00 に大洗研究開発センターを出発予定と連絡を受けた。
同日 12:00 頃	JAEA から作業員が到着、緊急被ばく医療施設に入った。 作業員を受け入れ後、体表面汚染の計測と除染を実施し、完了した。 除染が終了した作業員から、順次、医師による問診、肺モニタでの計測などを開始した。尿を用いたバイオアッセイは継続中である。

(5)その他

セミナーや出張講義への協力

当所人材育成センター等が実施しているセミナーや、千葉県消防学校初任科などへの出張講義の協力を行った。技術安全部が担当したセミナー等の年月日、名称、内容、担当課及び人数は次のとおりである。

年月日	研修・訓練等名称	内 容	技術安全部担当課 及び延べ人数
平成 28 年 11 月 3 日、 平成 28 年 12 月 23 日、 平成 29 年 11 月 2 日、 平成 29 年 11 月 16 日	NBC 災害・テロ対策 研修	放射線測定器の使用法及び実習	保安管理課 3 名、 放射線安全課 6 名
平成 28 年 11 月 30 日、 平成 29 年 7 月 19 日、 平成 30 年 2 月 20 日	NBC 千葉県連携机 上演習	放射線テロによる負傷者の処置対応及 び負傷者の移送に係る机上演習	工務課 2 名 放射線安全課 5 名
平成 29 年 1 月 25 日・2 月 2 日、平成 30 年 2 月 22 日	NBC 千葉県連携合 同訓練	放射線テロによる負傷者の処置対応及 び負傷者の移送訓練	工務課 2 名 放射線安全課 6 名
平成 28 年 12 月 15・16 日、 平成 29 年 12 月 15 日	NIRS 被ばく医療セ ミナー	放射線事故時の医療の実習講師	工務課 1 名 放射線安全課 3 名

平成 28 年 10 月 27 日、 平成 29 年 5 月 17・18 日、 平成 29 年 10 月 4・5 日、 平成 29 年 10 月 31 日、 11 月 1 日	NIRS 放射線事故初 動セミナー	放射線測定器の取扱い、汚染患者対応及 び防護装備着脱の実習講師	保安管理課 1 名 工務課 1 名 放射線安全課 6 名
平成 30 年 2 月 15 日	米国原子力規制委 員会職員研修	放射線測定器の説明	放射線安全課 2 名
平成 29 年 9 月 20 日	アジアワークショ ップ 2017	緊急被ばく医療の講師	放射線安全課 2 名
平成 28 年 11 月 10・11 日、 平成 29 年 12 月 6・7 日	海上原子力防災研 修	放射線防護と汚染対策、机上演習、汚染 患者搬送時の養生、想定訓練の講師	放射線安全課 8 名
平成 28 年 10 月 6・7 日、 平成 29 年 1 月 19・20 日、 平成 29 年 6 月 22・23 日、 平成 29 年 9 月 14・15 日	原子力災害時医療 中核人材研修	放射線事故時の医療の実習講師	保安管理課 2 名、 工務課 1 名、 放射線安全課 12 名
平成 28 年 8 月 27・28 日	原子力防災訓練（福 井）	自治体職員が避難住民に対して行う汚 染検査の指導	生物研究推進課 1 名 放射線安全課 1 名
平成 28 年 11 月 14 日	原子力防災訓練（北 海道）	EMC モニタリング要員として、派遣	保安管理課 1 名
平成 29 年 9 月 3・4 日	原子力防災訓練（福 岡）	総括連絡班員、分析班員として、派遣	保安管理課 1 名、 放射線安全課 1 名
平成 29 年 2 月 8 日	甲状腺簡易測定研 修	体表面汚染検査、NaI(Tl)サーベイメータ 校正、スペクトロメータ測定実習講師	放射線安全課 2 名
平成 29 年 6 月 1・2 日、 平成 29 年 7 月 6 日	国民保護 CR テロ初 動セミナー	放射線テロ及び化学テロに対する初動 対応の実習講師	工務課 1 名、 放射線安全課 2 名
平成 28 年 11 月 5・6 日	サイエンスアゴラ 展示企画（東京）	モニタリングカー等の説明	放射線安全課 2 名
平成 28 年 11 月 14・15 日、 平成 29 年 6 月 27・28 日	千葉県警察「被ばく 医療研修」	放射線測定器の使用法及び汚染検査、除 染テントにおける除染及び汚染検査の 実習講師	放射線安全課 3 名
平成 28 年 12 月 7 日	千葉県警察学校 災害警備専科	放射線の基礎、影響の講師	工務課 1 名 放射線安全課 1 名
平成 29 年 6 月 1 日、 平成 29 年 12 月 26 日	千葉県消防学校 救急科	放射線の基礎（放射線障害含む）の講師	放射線安全課 3 名
平成 29 年 1 月 6 日、 平成 29 年 7 月 6 日、 平成 29 年 12 月 26 日	千葉県消防学校 初任科	放射線の基礎の講師	保安管理課 1 名 放射線安全課 7 名
平成 28 年 12 月 2 日、 平成 29 年 12 月 26 日	千葉県消防学校 特殊災害科	放射線の基礎の講師	放射線安全課 3 名
平成 29 年 11 月 3・4 日	日本大学危機管理 学部・スポーツ科学 部 学部祭「三茶 祭」	CBERN 対処訓練、REMAT カー展示	放射線安全課 3 名
平成 29 年 10 月 17～19 日	花見川消防署 除 染車取扱訓練	(1)N 災害の講義及び N 資機材の取扱い 訓練 (2)除染訓練の指導 (3)ゲートモニターの紹介	工務課 1 名 放射線安全課 1 名
平成 29 年 3 月 2 日、 平成 30 年 2 月 26 日	防護一般課程	「放射線の法令」講師 法令グループワーク	放射線安全課 2 名
平成 28 年 9 月 29 日、 平成 28 年 11 月 30 日、 平成 29 年 1 月 25 日、 平成 29 年 6 月 7 日	放射線看護課程	放射線看護に関わる看護師に対する「汚 染チェックと除染」の講師	放射線安全課 4 名

(平成 30 年 1 月 16 日時点)

■放射線安全課業務

(1) 申請業務

カテゴリー	項目	内容
放射線障害防止法に基づく変更申請等	平成 28 年度第 1 回申請 (申請：平成 28 年 6 月 25 日、 変更許可：平成 28 年 9 月 16 日)	環境放射線影響研究棟における非密封線源の核種追加や数量変更、及び重粒子線棟新治療研究棟における使用施設の増設
	平成 28 年度第 2 回申請 (申請：平成 28 年 12 月 21 日、 変更許可：平成 28 年 3 月 9 日)	サイクロトロン棟及び環境放射線影響研究棟における非密封線源の核種追加や数量変更
	平成 29 年度第 1 回申請 (申請：平成 29 年 7 月 14 日、 変更許可：平成 29 年 9 月 13 日)	サイクロトロン棟における非密封線源の核種追加や数量変更
	平成 29 年度第 2 回申請 (申請：平成 29 年 12 月 28 日、 変更許可：平成 30 年 3 月 予定)	サイクロトロン棟、緊急モニタリングにおける非密封線源の核種追加や数量変更、放射線医学総合研究所病院における密封放射線源の使用に係る変更、重粒子線棟新治療研究棟における放射線発生装置の核種追加、画像診断棟及び被ばく医療共同研究施設における使用施設の変更
放射線障害防止法に基づく届出・報告	平成 28 年度管理状況報告書 (届出：平成 28 年 6 月 20 日)	<報告内容> 施設の点検状況 非密封 RI 及び密封 RI 保管状況 放射性廃棄物の保管状況 放射線業務従事者数 個人実効線量分布
	平成 29 年度管理状況報告書 (届出：平成 29 年 5 月 30 日)	<報告内容> 施設の点検状況 非密封 RI 及び密封 RI 保管状況 放射性廃棄物の保管状況 放射線業務従事者数 個人実効線量分布
	平成 28 年度表示付認証機器使用届 (届出：平成 29 年 3 月 29 日)	校正・実験用線源の使用開始に伴う届出
	平成 29 年度表示付認証機器使用届 (届出：平成 30 年 1 月 26 日)	校正・実験用線源の使用開始に伴う届出
	平成 28 年度放射線障害予防規程改正届 (届出：平成 28 年 4 月 14 日)	法人名称変更に伴う届出
	平成 29 年度放射線障害予防規程改正届 (届出：平成 29 年 7 月 28 日)	組織及び役職名称変更に伴う届出
	平成 28 年度放射線線源登録制度に基づく報告 年度報告 (平成 28 年 6 月 8 日) Ir-192 受払報告 1 回目：平成 28 年 6 月 9 日 2 回目：平成 28 年 9 月 14 日 3 回目：平成 28 年 12 月 11 日 4 回目：平成 29 年 3 月 2 日	年度報告：所内登録対象線源の在庫報告 受払報告：4 回とも重粒子医科学センター病院でのアフターローテイング治療装置用の Ir-192 の定期交換

カテゴリー	項 目	内 容
	平成 29 年度放射線線源登録制度に基づく報告 年度報告 (平成 29 年 6 月 9 日) Ir-192 受払報告 1 回目: 平成 29 年 6 月 9 日 2 回目: 平成 29 年 9 月 6 日 3 回目: 平成 29 年 12 月 7 日 4 回目: 平成 30 年 3 月 4 日	年度報告: 所内登録対象線源の在庫報告 受払報告: 4 回とも重粒子医科学センター病院でのアフターローディング治療装置用の Ir-192 の定期交換

(2) 会議

カテゴリー	項 目	内 容
放射線安全会議	平成 28 年度第 1 回 (平成 28 年 6 月 23 日)	<議題>平成 28 年度上期放射性同位元素等の使用変更許可の申請について
	平成 28 年度第 2 回 (平成 28 年 12 月 13 日)	<議題>平成 28 年度下期放射性同位元素等の使用変更許可の申請について
	平成 29 年度第 1 回 (平成 29 年 6 月 21 日)	<議題>平成 29 年度上期放射性同位元素等の使用変更許可の申請について
	平成 29 年度第 2 回 (平成 29 年 12 月 20 日)	<議題>平成 29 年度下期放射性同位元素等の使用変更許可の申請について ・RI 法改正に伴う今後の対応について

(3)官庁検査対応

カテゴリー	日付	内容
放射線障害防止法に基づく検査	定期検査及び定期確認 申請：平成29年5月8日 検査：同年5月22～30日 合格：同年6月21日 (平成29年3月9日許可分)	所内の全放射線施設に関わる検査及び記録類の確認

(4) 個人被ばく管理

1) 放射線業務従事者数

表1 放射線業務従事者数

職員	506名
外来の研究者	942名
研修生	0名
請負会社従業員	747名
合計	2,195名

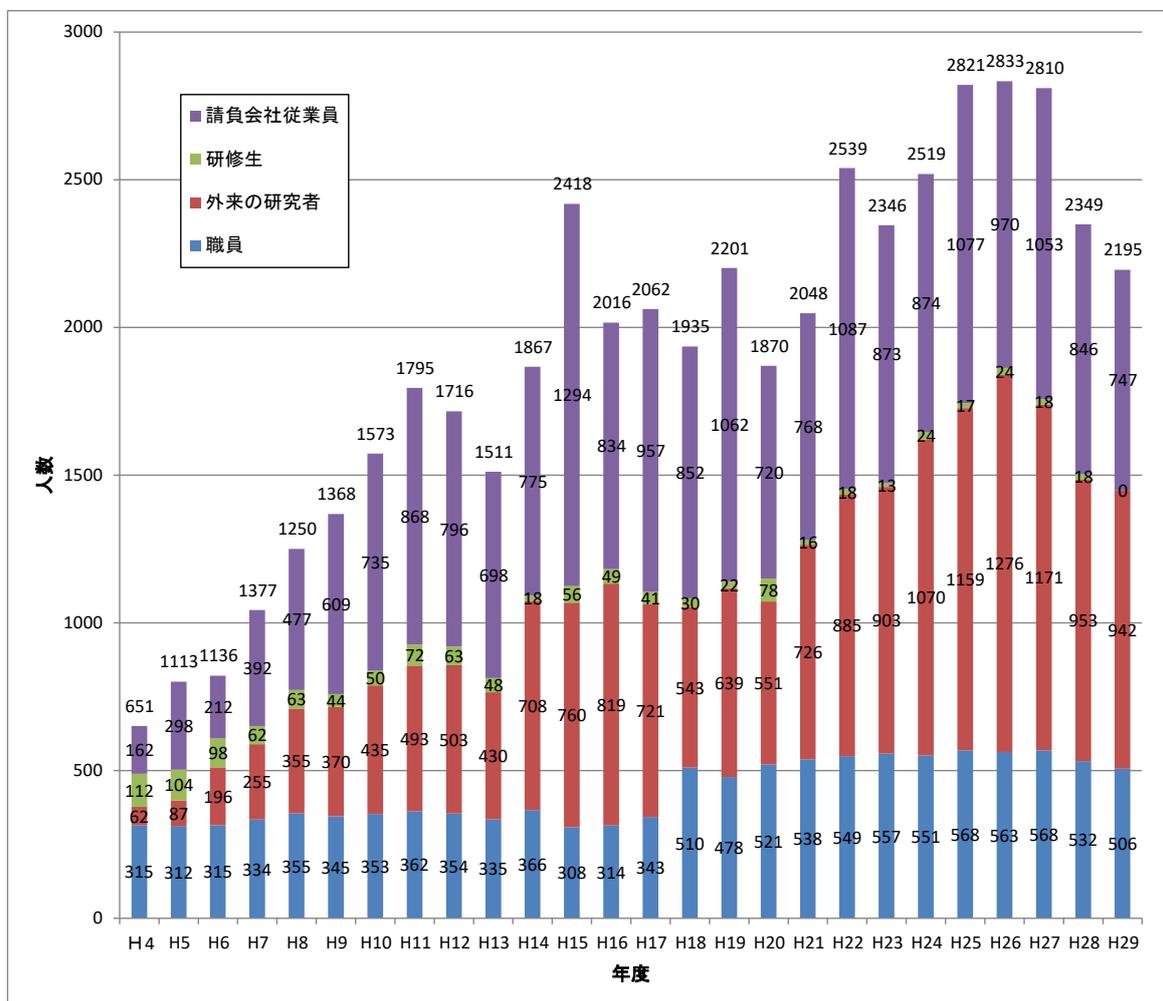


図1 放射線業務従事者数(放医研全体)の推移

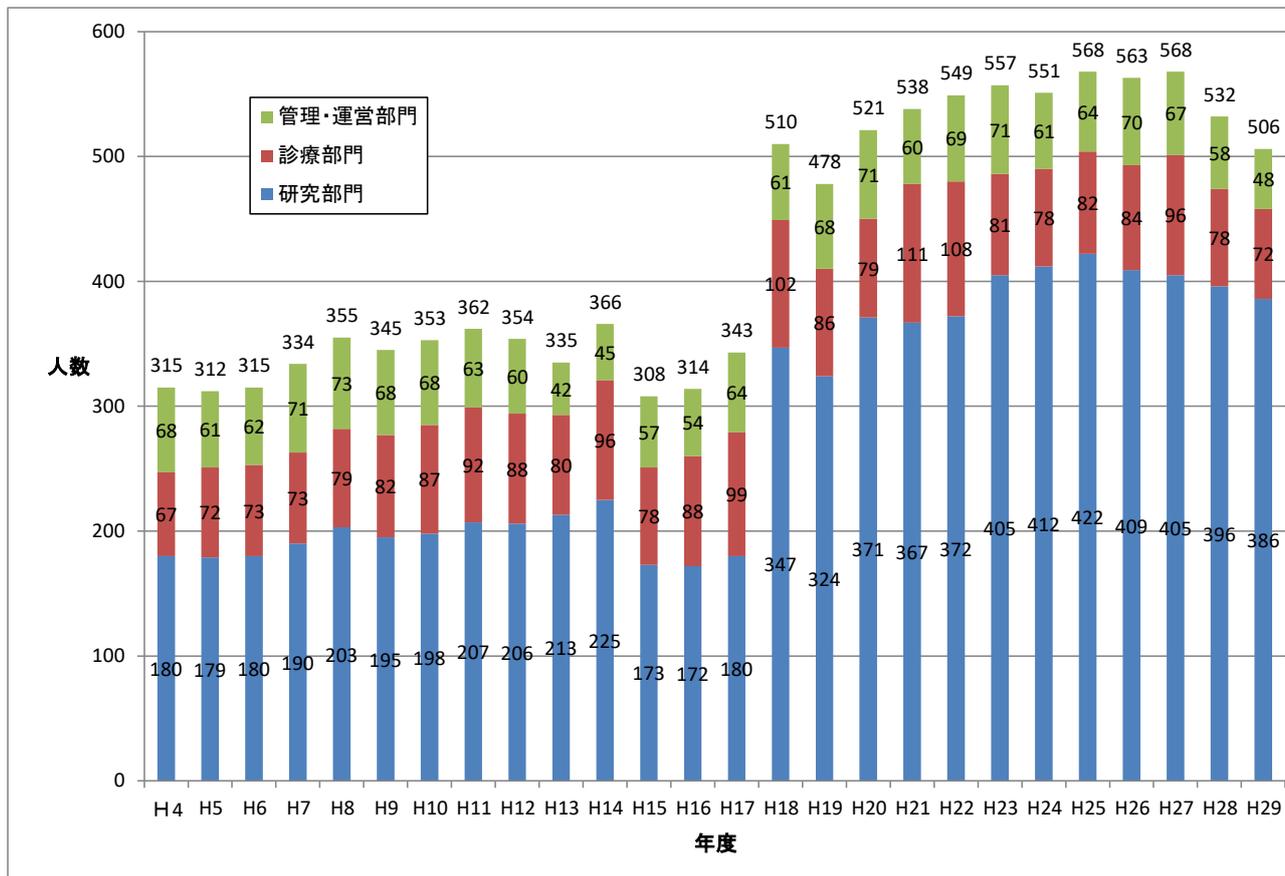


図2 放射線業務従事者数(職員)の推移

2) 個人被ばく評価結果

表2 放射線業務従事者の実効線量分布 (平成28年度)

作業区分		線量 (mSv)								総数 (人)	総線量 (人・mSv)	平均線量 (mSv)
		0.1以下	0.1を超え 0.5以下	0.5を超え 5以下	5を超え 15以下	15を超え 20以下	20を超え 25以下	25を超え 50以下	50を超える もの			
職員	研究部門	368	12	16	0	0	0	0	0	396	26.7	0.067
	診療部門	75	0	3	0	0	0	0	0	78	4.3	0.055
	管理・運営部門	57	0	1	0	0	0	0	0	58	1.1	0.019
	計	500	12	20	0	0	0	0	0	532	32	0.060
外来の研究者		948	1	4	0	0	0	0	0	953	5.7	0.006
研修生		18	0	0	0	0	0	0	0	18	0	0.000
請負会社従業員		832	6	8	0	0	0	0	0	846	15.6	0.018
合計		2,298	19	32	0	0	0	0	0	2,349	53.4	0.023

(平成29年度)

作業区分		線量 (mSv)								総数 (人)	総線量 (人・mSv)	平均線量 (mSv)
		0.1以下	0.1を超え 0.5以下	0.5を超え 5以下	5を超え 15以下	15を超え 20以下	20を超え 25以下	25を超え 50以下	50を超える もの			
職員	研究部門	358	9	19	0	0	0	0	0	386	18.6	0.048
	診療部門	67	3	2	0	0	0	0	0	72	2.0	0.028
	管理・運営部門	46	1	1	0	0	0	0	0	48	1.2	0.025
	計	471	13	22	0	0	0	0	0	506	22	0.043
外来の研究者		935	3	4	0	0	0	0	0	942	3.5	0.004
研修生		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000
請負会社従業員		728	10	8	1	0	0	0	0	747	10.2	0.014
合計		2,134	26	34	0	0	0	0	0	2,195	35.5	0.016

表3 放射線業務従事者の皮膚の等価線量分布
(平成28年度)

線量(mSv)		作業者区分								総数 (人)
		1.0以下	1.0を超え 10以下	10を超え 50以下	50を超え 100以下	100を超え 200以下	200を超え 300以下	300を超え 500以下	500を 超えるもの	
職員	研究部門	381	14	1	0	0	0	0	0	396
	診療部門	76	2	0	0	0	0	0	0	78
	管理・運営部門	57	1	0	0	0	0	0	0	58
	計	514	17	1	0	0	0	0	0	532
外来の研究者		951	2	0	0	0	0	0	0	953
研修生		18	0	0	0	0	0	0	0	18
請負会社従業員		836	8	2	0	0	0	0	0	846
合計		2,319	27	3	0	0	0	0	0	2,349

(平成29年度)

線量(mSv)		作業者区分								総数 (人)
		1.0以下	1.0を超え 10以下	10を超え 50以下	50を超え 100以下	100を超え 200以下	200を超え 300以下	300を超え 500以下	500を 超えるもの	
職員	研究部門	375	10	1	0	0	0	0	0	386
	診療部門	70	2	0	0	0	0	0	0	72
	管理・運営部門	47	1	0	0	0	0	0	0	48
	計	492	13	1	0	0	0	0	0	506
外来の研究者		940	2	0	0	0	0	0	0	942
研修生		0	0	0	0	0	0	0	0	0
請負会社従業員		739	4	4	0	0	0	0	0	747
合計		2,171	19	5	0	0	0	0	0	2,195

(5) 健康診断

表4 健康診断

就業前健康診断	平成28年度	48名
	平成29年度	65名
定期健康診断(年2回)	平成28年度	532名
	平成29年度	490名

(6) 教育訓練

カテゴリー	項目	内容
放射線業務従事者就業前教育訓練	平成28年度 (毎月第1, 3木曜日)	延べ633名の教育を行った。
	平成29年度 (毎月第1, 3木曜日)	延べ546名の教育を行った。
放射線業務従事者に対する1年を超えない期間毎に行う教育訓練	平成28年度 (平成29年1月18日)	放射線業務従事者に対し、放射線作業に従事するための留意事項、放射線障害予防規程、規制に関わる最近の動向、定期検査・定期確認について教育訓練を行った。全受講者470名。当日受講者196名。なお、当日受講出来なかった者に対しては、後日教育訓練を実施した。
	平成29年度 (平成30年1月17日)	放射線業務従事者に対し、RI法改正と放射線障害予防規程、被ばく線量と健康診断結果、放射性同位元素の使用、最近の事故・トラブル事例、核燃料物質の使用について教育訓練を行った。全受講者478名。当日受講者252名。なお、当日受講出来なかった者に対しては、後日教育訓練を実施した。

(7) 放射線安全管理

1) 放射性同位元素入荷量

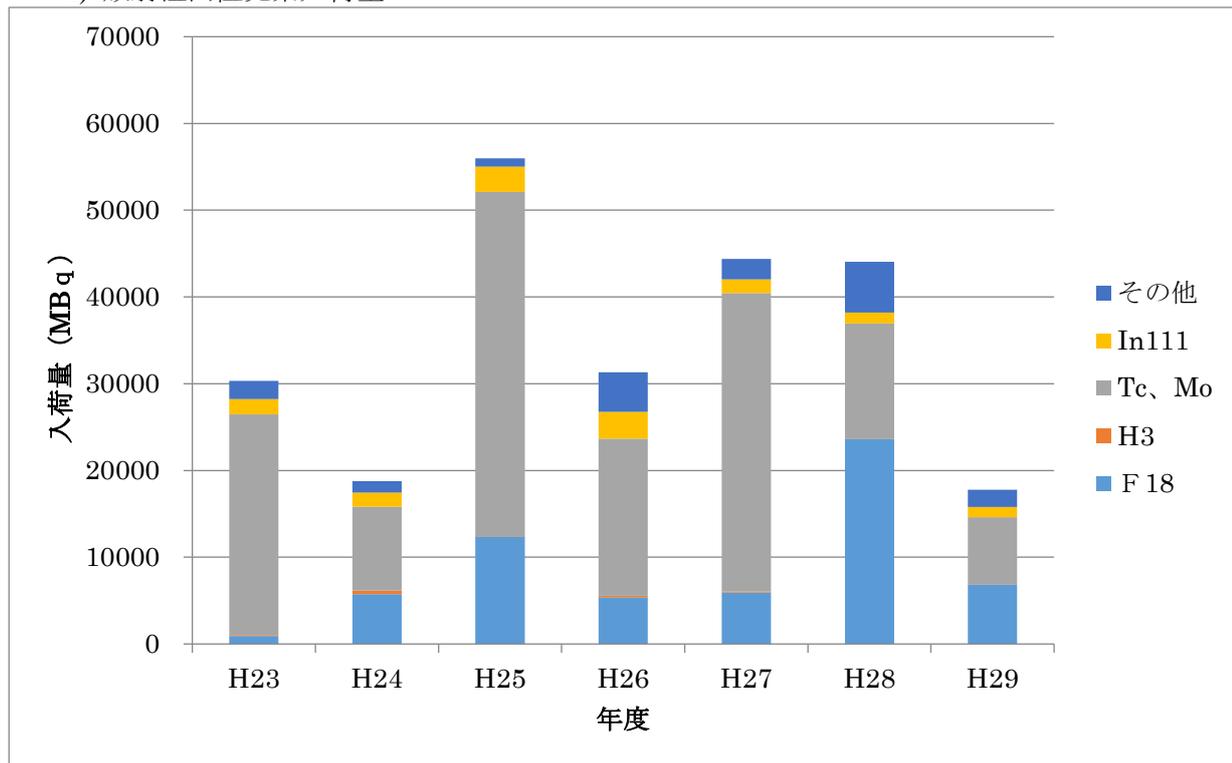


図3 非密封放射性同位元素入荷量

表 5-1 密封放射性同位元素 受払数 (平成 28 年度)

種類		期首在庫	受入等個数		払出等個数			期末在庫
核種	化学形態		受入個数	小計	払出個数	減衰補正により減少した個数	小計	
Na-22	固体	1	0	0	0	0	0	1
Co-57	固体	2	2	2	2	0	2	2
Co-60	固体	4	0	0	0	0	0	4
Ge-68	固体	28	14	14	14	0	14	28
Cs-137	固体	18	0	0	0	0	0	18
Ir-192	固体	1	4	4	4	0	4	1
Ra-226	固体	1	0	0	0	0	0	1
Am-241	固体	3	0	0	0	0	0	3
Am-241+Be	固体	1	0	0	0	0	0	1

表 5-2 密封放射性同位元素 受払数 (平成 29 年度)

種類		期首在庫	受入等個数		払出等個数			期末在庫
核種	化学形態		受入個数	小計	払出個数	減衰補正により減少した個数	小計	
Na-22	固体	1	0	0	0	0	0	1
Co-57	固体	2	2	2	2	0	2	2
Co-60	固体	4	0	0	0	0	0	4
Ge-68	固体	28	14	14	14	0	14	28
Cs-137	固体	18	0	0	0	0	0	18
Ir-192	固体	1	4	4	4	0	4	1
Ra-226	固体	1	0	0	0	0	0	1
Am-241	固体	3	0	0	0	0	0	3
Am-241+Be	固体	1	0	0	0	0	0	1

2) 放射性同位元素生産量

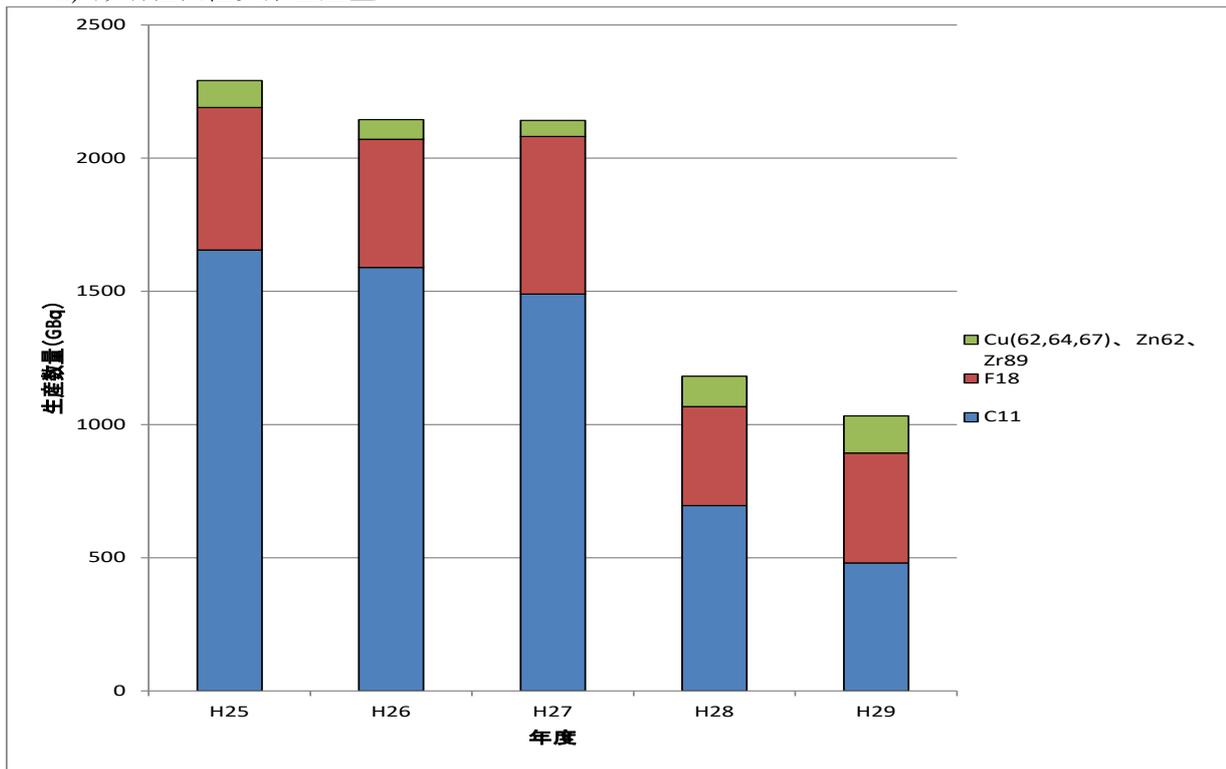


図4 画像診断棟における非密封放射性同位元素の生産量推移

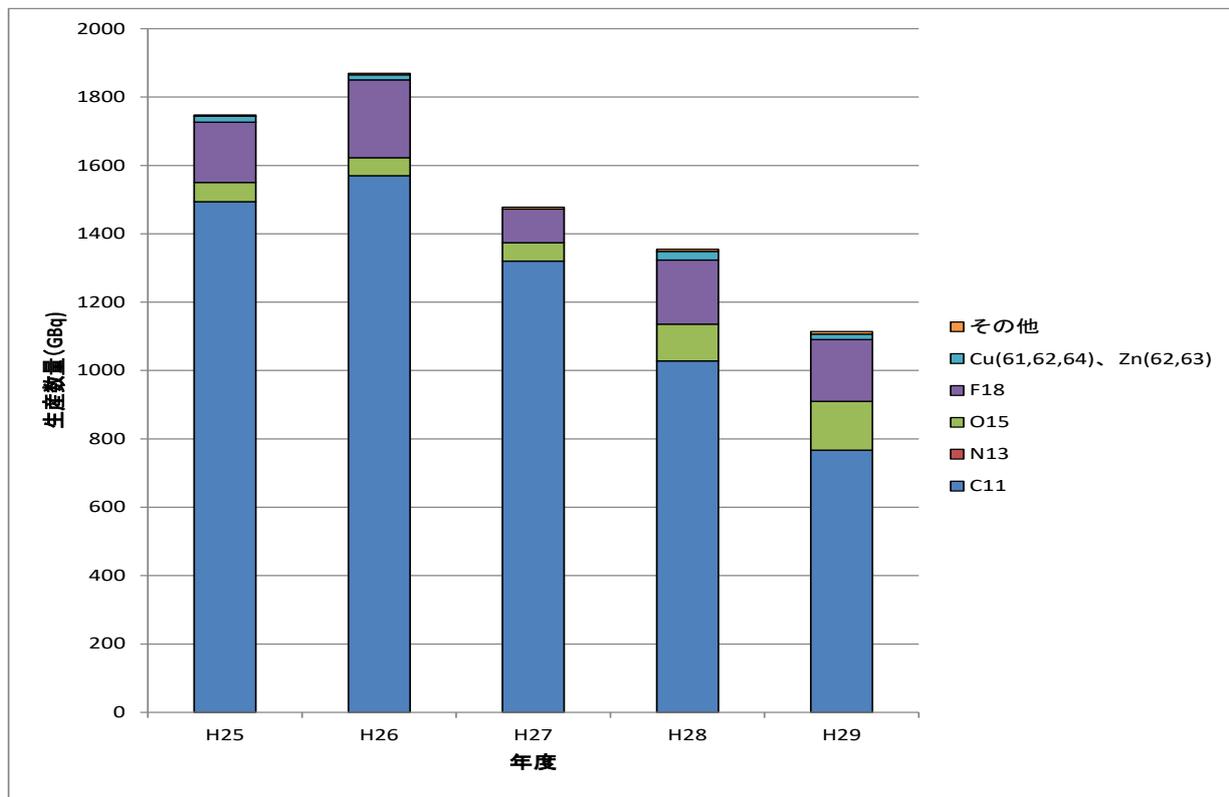


図5 サイクロトロン棟における非密封放射性同位元素の生産量推移

3) 放射性同位元素使用量

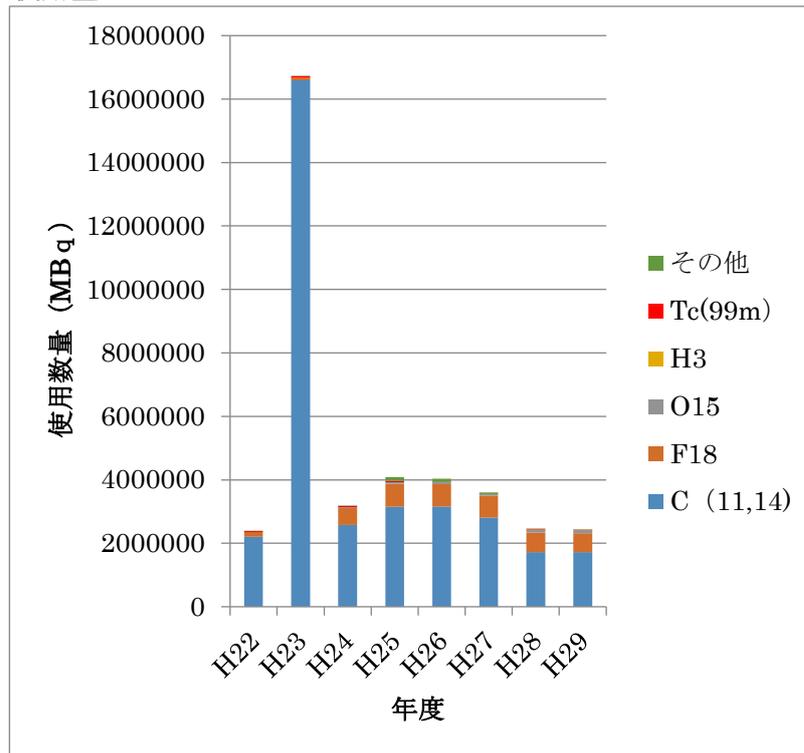


図6 非密封放射性同位元素の使用量推移

4) 放射性廃棄物の発生量、処理状況及び廃棄業者への引き渡し数量

表6 放射性廃棄物の発生量及び処理状況

種類	発生量	処理方法	引き渡し数量	
固体可燃物 (50ℓ)	14 本	廃棄業者へ引き渡し	28 本	
固体難燃物 (50ℓ)	15 本		39 本	
固体不燃物 (50ℓ)	20 本		39 本	
固体医療用不燃物 (50ℓ)	0 本		0 本	
固体非圧縮不燃物 (50ℓ)	0 本		1 本	
固体非圧縮不燃物 (200ℓ)	0 本		0 本	
動物 (乾燥処理) (50ℓ)	13 本		19 本	
通常型フィルター	3,886 L		0 L	
	(38梱包)		(0梱包)	
焼却型フィルター	1,566 L		1,597 L	
	(19梱包)		(10梱包)	
無機廃液 (25ℓ)	3 本		3 本	
有機廃液	121.7 ℓ		焼却処理	0 本
低レベル排水	118.9 m ³		排水濃度限度以下で一般へ放流。	
極低レベル排水	1,023.4 m ³			
ポジトロン棟動物排水	36.0 m ³			

表7 放射性廃棄物(可燃物、不燃物等)発生量の推移

種類 (本)	年度	平成23年	平成24年	平成25年	平成26年	平成27年	平成28年	平成29年
	可燃物(50L)		33	35	63	44	22	7
難燃物(50L)		56	63	82	107	64	11	15
不燃物(50L)		25	33	48	54	47	12	20
非圧縮不燃物(50L)		3	3	48	21	2	1	0
動物(50L)		55	51	26	53	20	13	13
医療用不燃物(50L)		0	0	0	1	0	0	0
無機廃液(25L)		3	4	1	5	6	1	3
有機廃液(25L)		7	7	16	16	12	4	5

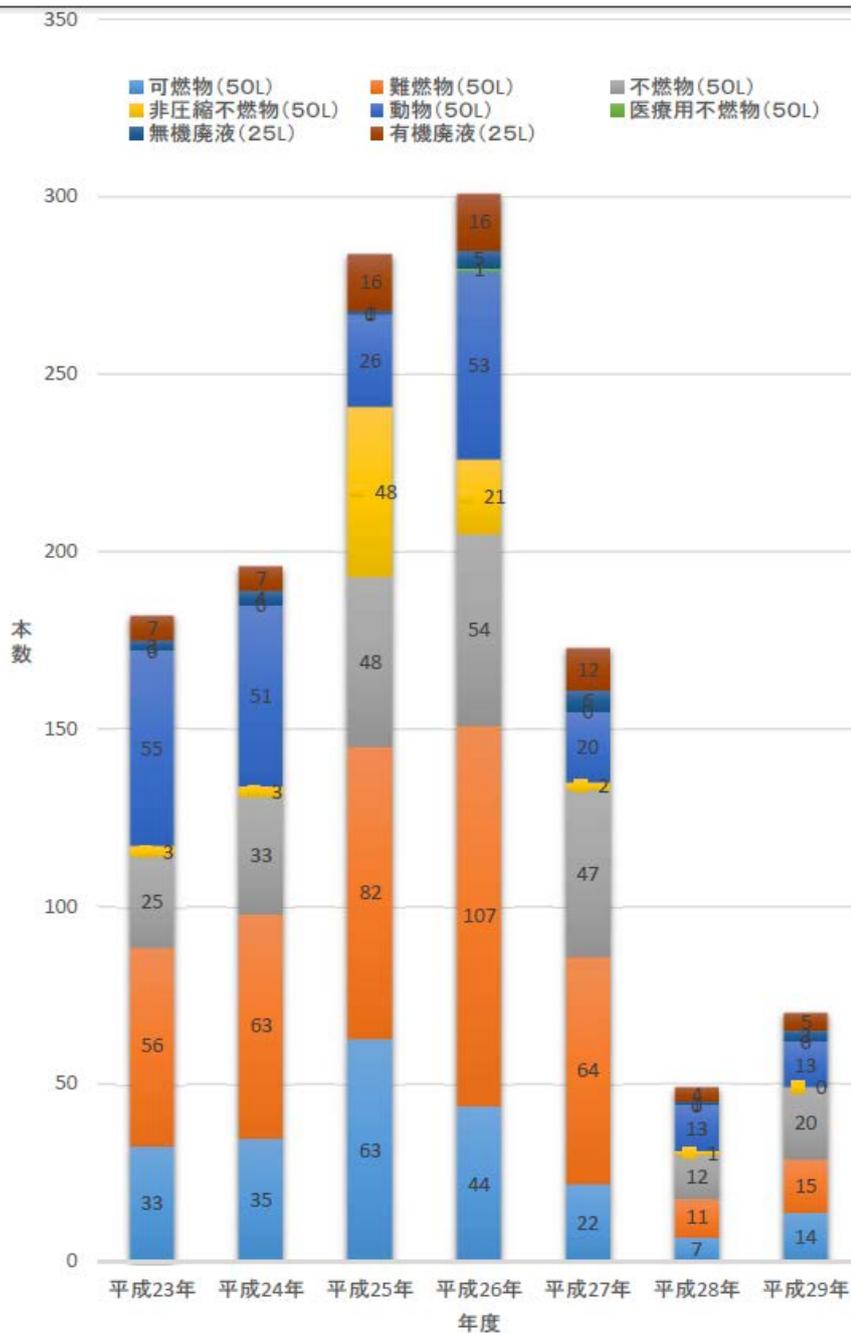


図7 放射性固体廃棄物発生量の推移

表8 放射性フィルター廃棄物発生量の推移

種類 (ℓ)	年度	平成23年	平成24年	平成25年	平成26年	平成27年	平成28年	平成29年
通常型フィルター		3,594	3,538	4,047	9,509	4,899	515	3,886
焼却型フィルター		5,546	2,098	3,498	2,474	3,223	0	1,566



図8 放射性フィルター廃棄物発生量の推移

表9 放射性排水発生量の推移

種類 (m ³)	年度	平成23年	平成24年	平成25年	平成26年	平成27年	平成28年	平成29年
処理施設 低レベル排水		285	223	474	140	285	32	119
処理施設 極低レベル排水		1,021	1,013	1,144	975	1,008	1,089	1,023
ポジトロン棟 動物排水		458	640	500	58	28	28	36

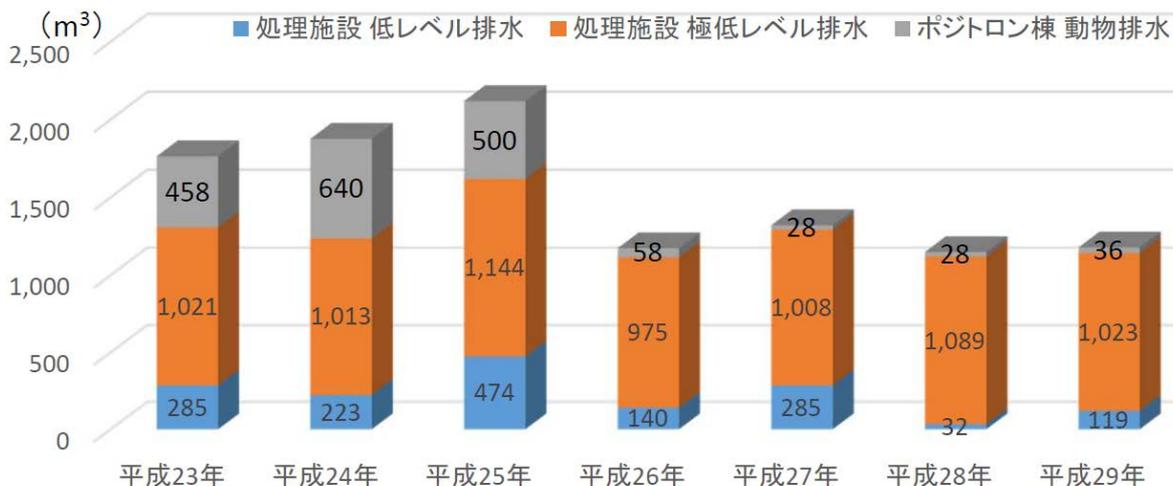


図9 放射性排水発生量の推移

■核燃料管理業務

(1) 教育、訓練

カテゴリー	項目	内容
保安教育	平成 28 年度 (毎月第 3 火曜日)	放射線の人体に与える影響、設備・機器及び核燃料物質等の安全取扱い、原子炉等規制法及び関係法令等、実技教育についての各項目について、従事者指定教育を実施した。延べ 74 名。
保安教育	平成 29 年度 (毎月第 3 火曜日)	放射線の人体に与える影響、設備・機器及び核燃料物質等の安全取扱い、原子炉等規制法及び関係法令等、実技教育についての各項目について、従事者指定教育を実施した。延べ 47 名。

(2) 放射性廃棄物処理

1) 乾留灰化設備(焼却炉)による放射性廃棄物の処理量

表 10 焼却物の推移

年度別焼却物の推移							単位(Kg)	
年 度	紙・ウェス	内ばく動物	スラリー	有機液体	脱水汚泥	年間焼却処理合計	灰だし量	
平成 18 年	2163	0	846	124	2244	5377	271.4	
平成 19 年	6108.6	386.7	595	464.6	2992	10546.9	456.4	
平成 20 年	3383.1	0	491.1	0	2068	5942.2	148.7	
平成 21 年	3752	82	1272	700	3696	9502	604.1	
平成 22 年	0	0	0	0	0	0	124.0	
平成 23 年	4115	359	729	412	473	6088	204.0	
平成 24 年	3139	1509	902	878	1381	7809	163.0	
平成 25 年	1234	118	0	59	226	1636	141.0	
平成 26 年	4259	1070	800	725	1573	8427	272.0	
平成 27 年	2297	479	539	274	512	4100	93.0	
平成 28 年	1462	421	996	90	341	3310	151.0	
平成 29 年	1268	180	980	130	750	3308	111.6	
スラリー(廃活性炭・回収毛等を含む)								15220.0
保管焼却灰							15220.0	Kg

表 11 焼却炉の稼働実績

焼却炉の稼働実績

	焼却炉		焼却炉停止のおもな理由
	焼却日数	未焼却日数	
平成 24 年	216	149	定期点検・焼却炉改修工事
平成 25 年	51	314	定期点検・焼却炉改修工事
平成 26 年	244	121	定期点検
平成 27 年	183	182	燃料購入予算がつかず・定期点検・燃焼用送風機不具合
平成 28 年	111	254	廃棄物処理設備(排水処理・焼却炉等)改修工事(6ヶ月)
平成 29 年	95	270	運転役務仕様書日数 90 日

年度別廃棄物の推移

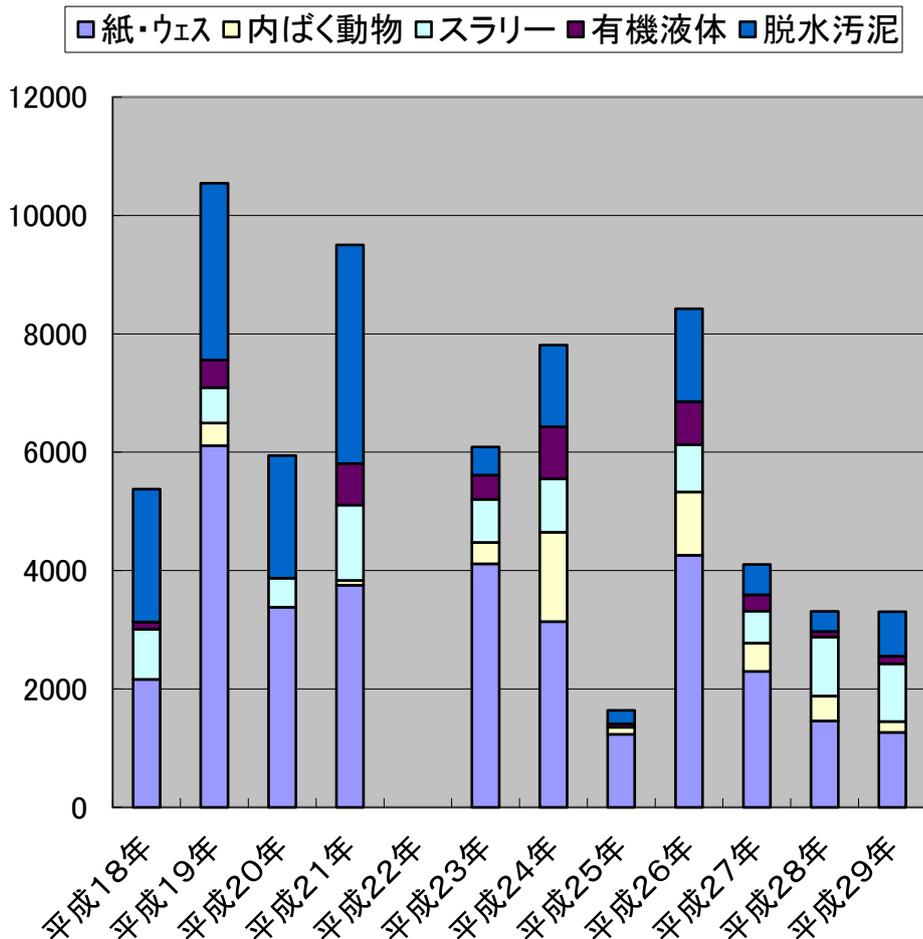


図10 焼却物内容の推移

2) 排水処理

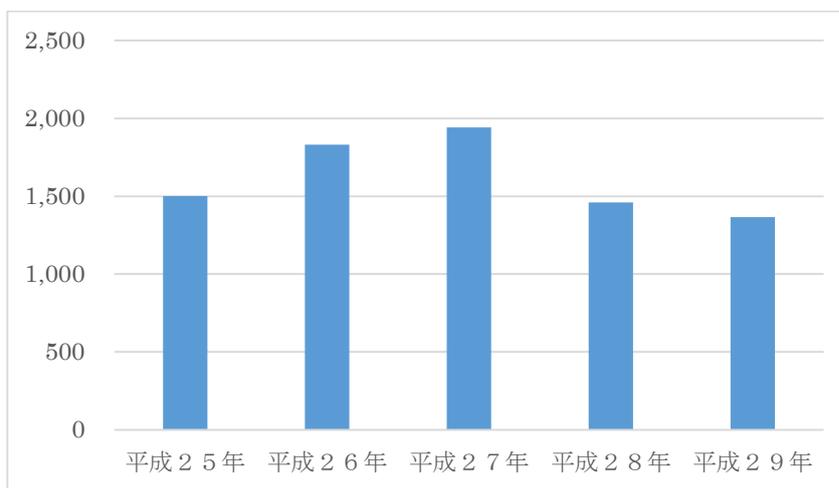


図11 処理水放流量の推移

「二次側受変電設備改修工事」

特高受変電設備工事で設置された 6,600V 配電盤から各建物へ 6,600V で電力供給するための電気配線、各建物の受変電設備機器の 2 回線（一般、非常用）受電、受変電設備の更新工事。

更新対象二次受変電設備は第 1 研究棟、第 2 研究棟、第 3 研究棟、SPF 動物生産実験棟、実験動物研究棟、被ばく医療共同研究施設、サイクロトロン棟、ガンマ線棟、旧リニアック棟（撤去）、アルファ線棟、低線量影響実験棟、DNA 情報解析棟、静電加速器棟、X 線棟（RI 棟）、ラドン棟、講堂、画像診断棟、探索研究棟、分子イメージング棟、研修棟、環境放射線影響実験棟の計 21 箇所。

「前特高変電所取り壊し工事」

内容：実験動物慰霊碑の移設及び、前特高変電所を解体撤去し、跡地に職員駐車場（普通車 40 台、大型 3 台）を整備した。

◇結果

- 特高変電所更新により機器、部品等が故障した場合、交換部品生産中止のため修理不能による全所停電のリスクを避けることが出来た。
- 高変電所更新に受配電設備であるキュービクル型ガス絶縁開閉器盤（C-GIS）は旧特高変電所設置のタンク式（設置面積約 120 m²）に比べ、設置スペースが 20 m²で 1/6 となりスペースの省力化が図れた。
- 共同溝に配管類、ケーブルを収納したことにより、従来の埋設管を共同溝に集約でき、不具合箇所が発生した場合の掘削の回避、不具合箇所の発見及び修理の時間短縮及び経費削減が図れた。
- 二次側高圧変電設備は 3,300V 受電から近年の一般的な 6,600V 受電に変更したことにより故障した場合の機器類の短時間の入手（汎用品で在庫が多い）が可能になり停電時間が短縮できる。
またほとんどの二次側高圧変電設備は 1, 2 系統の 2 系統で受電しており法定点検の際、従来は仮設電源を設置していたが、両系統共通機器類を除いた 1 系統ずつの点検により仮設電源の必要が無く経費節減が図れた。
- トップランナー変圧器 2014（省エネ法第二次判断基準適用品）の採用により、エネルギー消費効率が向上し、無負荷損低減に伴う電力使用量の低減による電力料金の削減及び CO₂ 排出量の削減により地球環境保護、地球温暖化防止に貢献に期待が出来る。

■工務課業務

(1) 施設整備費補助金事業

項目	内容
特高変電所の更新	・建設から 30 年以上が経過し老朽化の著しい特高変電所について、老朽化による故障回避、保守性の向上、施設や設備の安定稼働を図り研究開発機能の維持・向上を目的として、平成 28 年度においては、二次側高圧変電設備改修工事を遅滞なく進めると共に前特高変電所の解体設計を実施し、平成 29 年度には前特高変電所解体し、職員駐車場を整備した。

(2) 安全確保の向上

カテゴリ	項目	内容
安全衛生の向上	第 1 研究棟北側ドライエリア排水設備改修工事、雨水配管系統排水管清掃	・台風等大雨の際に所内の排水能力を超え冠水し、第 1 研究棟及び第 3 研究棟の地下 1 階へ雨水が浸入したため、排水管の接続替え及

		び配管清掃を行い改善した。
機能改善	重粒子線棟他 PH 中和処理設備設置工事	・研究所の排水において、千葉市より pH 値が基準値を超えて高い結果が出たことについて改善の指摘があったため、前年度に行った設計を基に必要な工事を行った。

(3) 施設・設備の維持保全の向上

カテゴリ	項目	内容
設備老朽化対策	遺伝子発現解析棟エアコン更新工事	・遺伝子発現解析棟のエアコンは設置後 14 年経過しており、また、建物の西側は立地的に西日が直接射するため、夏季の空調負荷が大きく、老朽化が顕著であったため更新を行った。
	サイクロトロン棟温水ボイラ更新工事	・温水ボイラに故障が発生し、サイクロトロン棟内にあるクリーンルーム区域の環境維持に影響が生じ、PET の放射薬剤製造・技術開発に重大な支障をきたす可能性があるため更新を行った。
	画像研究棟エアコン更新工事	・施設建設時からエアコンが更新されず (23 年経過)、交換部品もない等老朽化が顕著であったため更新を行った。
省エネ対策・環境対策	所内緑地整備	・所内に点在する花壇の植栽整備を毎年 4 月、7 月、11 月、2 月の 4 回実施した。

(4) 継続的改善

カテゴリ	項目	内容
建築基準法第 12 条による定期報告	報告義務の確実な履行	・建築基準法第 12 条に基づき、病院の定期検査を 3 月に、本部棟・第 1 研究棟・重粒子治療推進棟の定期検査・調査を 1 月に実施し、報告書を千葉市に提出した。
消防計画に基づく自主検査	建物・電気設備危険物施設の健全性の確認	・放医研消防計画に基づき、自主検査を 6 月、9 月、12 月、3 月の計 4 回実施した。
法令等に基づく各種点検等の実施	法令遵守	<ul style="list-style-type: none"> ・受変電設備の法定点検：10 月、3 月 ・「水道法」に基づく受水槽清掃及び水質検査：10 月、11 月、千葉市報告 5 月 ・「労働安全衛生法とボイラー及び圧力容器安全規則」に基づくボイラー点検：6 月 ・「労働安全衛生法及びクレーン等安全規則」に基づく昇降機設備の点検：毎月 ・「危険物の規則に関する政令第 13 条・消防危第 33 号」に基づく油類地下オイルタンク清掃点検の実施：6 月

表 1 平成 28～29 年度エネルギー使用状況

H30.3.31 時点
 上段：H29 年度実績
 中段：H28 年度実績
 (下段：H27 年度実績)

使用月	電気	街路灯	ガス	上水道	下水道	灯油	重油
	使用量 (kWh)	使用量 (kWh)	使用量 (m ³)	使用量(m ³)	使用量(m ³)	使用量(kℓ)	使用量(kℓ)
4 月分	5,057,278	3,632	180,570	10,038	6,154	12	0
	5,199,224	4,015	196,693	8,958	4,503	12	0
	(5,061,809)	(3,698)	(217,605)	(13,853)	(9,904)	(12)	(14)
5 月分	5,495,931	3,044	262,894			12	0
	5,487,890	3,643	239,244	27,472	15,222	12	0
	(5,532,784)	(3,138)	(219,791)	28,112	15,500	(12)	(0)
6 月分	5,675,101	4,120	261,259			12	0
	6,026,193	4,073	254,248	(31,262)	(18,755)	12	14
	(5,947,806)	(3,835)	(280,000)			(12)	(0)
7 月分	6,517,136	6,151	353,254			12	0
	6,555,579	4,962	301,048	34,638	15,978	12	0
	(6,773,113)	(6,547)	(338,034)	36,481	18,457	(22)	(0)
8 月分	5,121,246	4,608	408,953			12	0
	5,788,054	3,986	350,737	(40,325)	(20,975)	12	0
	(5,738,208)	(3,789)	(332,437)			(22)	(0)
9 月分	5,690,069	3,959	249,842			12	0
	6,047,132	3,610	278,731	25,628	14,399	12	0
	(5,753,827)	(3,467)	(255,421)	28,397	15,450	(22)	(14)
10 月分	5,648,040	4,732	221,583			12	0
	5,642,083	4,043	226,729	(30,286)	(18,443)	12	0
	(5,957,468)	(3,925)	(207,939)			(0)	(0)
11 月分	5,500,901	6,919	200,323			12	0
	5,344,551	6,050	215,374	20,793	13,155	22	14
	(5,252,016)	(6,322)	(243,132)	25,972	18,010	(24)	(0)
12 月分	5,562,484	7,321	215,248			12	0
	5,780,247	7,800	158,233	(24,058)	(15,923)	20	0
	(5,687,445)	(6,716)	(206,913)			(22)	(0)
1 月分	5,510,171	8,810	315,881			24	0
	5,548,305	8,567	266,091	20,553	12,607	34	15
	(5,705,059)	(5,792)	(231,415)	21,447	13,767	(22)	(14)
2 月分	5,237,376	8,309	265,070			24	0
	5,191,476	7,435	217,491	(21,369)	(13,739)	34	0
	(5,558,568)	(6,929)	(252,234)			(34)	(0)
3 月分	4,511,905	2,314	177,309	9,335	6,195	24	14
	4,376,852	2,951	218,225	8,810	5,796	24	0
	(4,633,052)	(3,344)	(202,808)	(11,651)	(8,451)	(32)	(14)
合 計	65,527,638	63,919					
	66,987,586	61,135	3,112,186	148,457	83,710	184	14
	(67,601,155)	(57,502)	2,922,844	158,177	91,483	218	43
	65,591,557		(2,987,729)	(172,804)	(106,190)	(236)	(56)
	67,658,657						
	(67,174,170)						

13-4. 生物研究推進課

■生物の実験・研究に関わる研究基盤業務

業務内容・概況

技術安全部生物研究推進課は、研究職員、技術職員及び事務職員が協働して、放医研で行われる生物実験への支援業務とこれら業務に関連した開発研究を行っている。

生物研究推進業務として、適正な動物実験の遂行に資するため、研究ニーズに基づき生殖工学技術を用いた実験動物の作出・供給、実験動物施設の管理運営、実験動物の衛生管理・病態解析並びに動物実験委員会事務局業務を行った。また遺伝子組換え実験と研究用病原体を用いた実験についての支援及びこれらの実験に関わる委員会の事務局業務を行った。

2016年度から2017年度のトピックスとして次のことが挙げられる。2016年10月に受託飼育施設からマウスを搬入した際の微生物検査において、糞便からヘリコバクター・ヘパティカスが確認された。その後、実験動物施設のヘリコバクターの検査を実施して、実験動物研究棟4階P2Aマウス飼育室(2)に加え、探索研究棟2階マウス飼育室と実験動物研究棟3階マウス飼育室(8)において、マウスの糞便からヘリコバクター・ヘパティカス陽性が認められた。この対応として、実験動物感染症の専門家の見解を参考に、ケージ交換の順序やラックの配置位置、フィルターキャップの着用などに配慮すればある程度感染拡大が防げると判断して、これらの対応の実施、感染のみられた飼育室でマウス飼育数が無くなった段階で飼育室の消毒、更に体外受精-胚移植による微生物クリーニングを進めた。その結果、2017年2月より実験動物研究棟3階マウス飼育室、その他の飼育室は2017年6月より再稼働が可能となった。

2017年7月から9月にかけて低線量影響実験棟で実験動物管理に係わるヒヤリハット事例が5件みられたため、10月に関係者で実験動物施設の運用に関する打合せを行った。この打合せを踏まえて12月に低線量影響実験棟の動物管理区域へ入域する全員に対して再教育訓練を行った。

その他、生物実験関係法令、研究所規則等を遵守し、安全かつ円滑に生物実験を遂行するために2017年5月に「生物実験実施前チェックシート」を作成して、関係者に周知した。

主な成果ー平成2016年度ー

◇実験動物施設でみられたマウスへのヘリコバクター・ヘパティカス感染と清浄化対応

実験動物研究棟は、SPF施設とともに放医研の動物実験の中核をなすCV施設である。本施設ではバリアシステムに準じた管理をしており、定期的に微生物モニタリング検査を実施している。実験動物の微生物学的品質を一定以上の水準で維持することは、動物実験の精度や再現性を高めるために重要である。また、微生物学的管理を継続して行う中で、国内外の病原微生物の発生状況や微生物検査方法の開発等を踏まえて定期的に検査項目(モニタリング対象微生物)を見直す必要がある。2016年度4月にマウス・ラットにおける微生物検査の項目を見直し、定期検査及び外部機関からの導入動物における検査を13項目から19項目へ変更した。

2016年10月、2回にわたり外部の受託飼育施設から実験動物研究棟4階P2Aマウス室(2)へマウスを導入したところ、糞便を採取して行った導入時検査において、2016年4月より新たに追加した項目の一

つであるヘリコバクター・ヘパティカス (*Helicobacter hepaticus: H. hepaticus*) の陽性が判明し、以下の方法で感染を確認した。

- ・PCR法 (16S リボソーム RNA 遺伝子) 及び PCR 増幅産物のシーケンス解析
- ・(公財) 実験動物中央研究所 ICLAS モニタリングセンターでの確認検査

その後、同受託施設からの導入実績のある実験動物施設を調査した結果、それまでに同受託施設のマウスを搬入あるいは移動した履歴のある飼育室でのみ *H. hepaticus* の陽性が認められた。

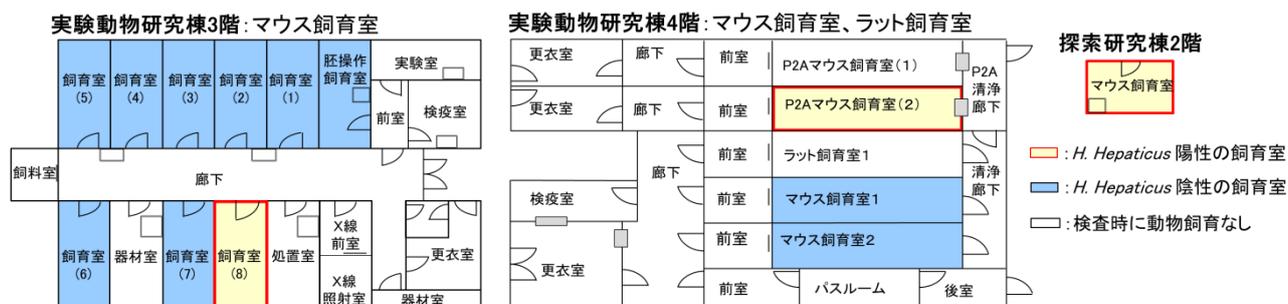


図 1. 汚染マップ

ただちに飼育を中止できないマウスは陰圧飼育装置あるいは限られた飼育室に集約し、飼育数が“ゼロ”になった飼育室より室圧を陰圧状態にした上で消毒 (主な消毒剤：二酸化塩素) を実施した。飼育室の使用は、2017年2月から順次再開でき、6月までにすべての飼育室の対応が終了した。なお、*H. hepaticus* の感染マウス飼育を継続中も他の飼育室への感染拡大は認められず、2013年に発生したマウス肝炎ウイルス感染事態より実施している感染拡大防止対策は有効であると考えた。

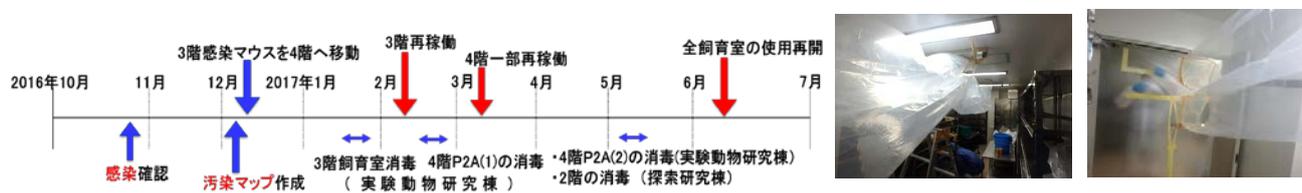


図 2. 清浄化のスケジュール (左) と飼育室清浄化の様子 (右)

その他の対応として、衛生管理基準の改廃を行い検査項目や検査頻度を見直すとともに、微生物感染時に迅速な対策がとれるよう病原微生物の感染リスクを考慮した感染時の対応基準を策定し、導入前検査についても明確に規定した。また、新たな生物研究推進課の支援として、外部の実験動物施設を利用して実験動物の作出・繁殖供給を行う際には、契約前に施設の管理体制及び微生物検査の検査体制等に関して確認する、飼育室に飼養動物がいなくなる際に当該飼育室の消毒を積極的に実施する等を行っている。*H. hepaticus* の PCR 検査法はより精度良い条件への変更を行い、さらに平常時からマウス胚・精子の凍結保存とあわせて技術支援も継続している。

このような対応を継続することで、実験動物あるいは実験動物施設における微生物学的管理のさらなる向上を目指し、質の高い動物実験が実施できるよう支援を行っている。

主な成果—2017 年度—

◇エレクトロポレーションによる受精卵ゲノム編集法の実用化

近年開発されたゲノム編集技術である CRISPR/Cas9 システムをマウス受精卵へ導入することで、遺伝子改変マウス作製に必要な時間と経費は大幅に減少した。一方で、受精卵に導入するためには、微細なガラスキャピラリーを挿入するマイクロインジェクションと呼ばれる高度な技術が必要である(図3左)。受精卵一つ一つに挿入する必要があるため長時間の操作が強いられるため、複数の遺伝子改変マウスを同時に作製することは困難であった。そこで、生物研究推進課では、エレクトロポレーションに着目した。エレクトロポレーションは、瞬間的な電気刺激により細胞膜に穴を開け、遺伝子やタンパク質などの分子を細胞に送り込む方法である。この方法の利点は、専用の電極に受精卵を並べて回収する技術があればよく、さらに 30 個程度の受精卵を一度に処理できるため複数の遺伝子改変マウスの作製が同時に可能となる(図3右)。我々は、このエレクトロポレーションを用いて受精卵内で効率的にゲノム編集が起こる電気条件を確立し、所内外の研究者と共同で複数の遺伝子改変マウスの作製に成功した。今後は、マイクロインジェクションとエレクトロポレーションを依頼内容に応じて使い分けることで、多様化する研究者のニーズに柔軟に対応することが可能となる。

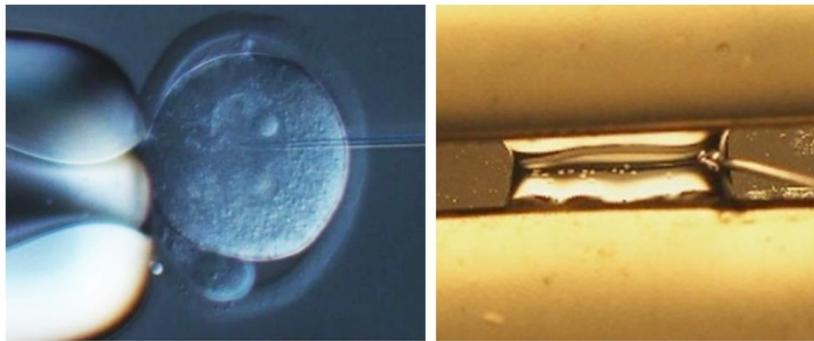


図3.

左：受精後の1細胞の前核（大きい方が雄の前核）へ微細な針で遺伝子を導入している様子。

右：受精後の1細胞を専用の電極に並べている様子。この直後に電気刺激を加えることで、周囲の遺伝子を含んだ溶液が受精卵内へ導入される。

表 1-1. 実験動物施設の利用状況-2016 年度-

実験動物施設等	利用者所属	登録者数	登録者中の実験動物取扱者数	年間利用者(延べ人数)	特記事項
SPF 動物生産・実験棟	生物研究推進、幹細胞研究、放射線がん生物学研究、粒子線基礎医学研究、障害分子機構解析研究、機能分子計測、脳疾患モデル開発	179	83	3,593	<ul style="list-style-type: none"> ・高圧蒸気滅菌器 2 台の法定点検、EOG ガス滅菌器の自主点検・検査を実施した。 ・EOG ガス滅菌器バルブからのエア漏れ修理を行った。 ・ロッカー等の転倒防止を実施した。 ・1 階生産室 1、2、3 の照明装置(明暗周期)の調整を行った。 ・1 階生産室 3 内のバイオバブルの撤収を行った。 ・運営効率化タスクフォースより出された 2 階飼育室の使用停止の決定に基づき、6 月中旬に飼育動物数をゼロにし、空調のみ HEPA フィルターを通した空気を供給して、温湿度の管理をしない運用に変更した。なお平日の午前中のみ清掃・消毒のため温湿度を通常の飼育室設定で稼働させた。
低線量影響実験棟	生物研究推進、放射線影響研究部、幹細胞発がん研究、体内除染研究、幹細胞研究、組織再生治療研究、粒子線基礎医学研究、核医学基礎研究、脳疾患トランスレーショナル研究	249	120	8,932	<ul style="list-style-type: none"> ・高圧蒸気滅菌器 2 台の法定点検、EOG ガス滅菌器及び EOG ガス除害装置の自主点検・検査を実施した。また自動ケージ洗浄装置の修理を行った。 ・2016 年 3 月に更新した実験動物用飲水製造装置と高塩素水製造装置は順調に稼働した。
実験動物研究棟	生物研究推進、標識技術・プローブ開発、放射線影響研究部、生活習慣・ストレス影響研究、食習慣影響研究、体内除染研究、幹細胞研究、粒子線基礎医学研究、障害分子機構解析研究、放射線がん生物学研究、組織再生治療研究、障害分子機構解析研究、環境影響研究、核医学基礎研究、機能分子計測、脳疾患トランスレーショナル研究	356	257	13,882	<ul style="list-style-type: none"> ・高圧蒸気滅菌器 2 台の法定点検を実施した。 ・4 階洗浄・滅菌室において、高圧蒸気滅菌器 2 台の記録計の交換、自動ケージ洗浄装置の修理を行った。 ・受託飼育施設より搬入したマウスがヘリコバクター・ヘパティカスに感染していた。感染のみられた飼育室は、消毒を実施した。
ポジトロン棟	標識技術・プローブ開発、核医学基礎研究、脳疾患トランスレーショナル研究、システム神経回路研究	189	118	8,399	<ul style="list-style-type: none"> ・外来生物法、動物愛護法に基づき、飼育等の許可の更新申請と年間飼養状況の報告を環境省関東地方環境事務所と千葉市動物保護指導センターへ行った。 ・動物愛護法に基づき、特定飼養施設外飼養・保管の届出を千葉市動物保護指導センターへ行った。 ・動物愛護法及び感染症法に基づき、監事交代の届出を千葉市動物保護指導センター、厚生労働省及び農林水産省へ行った。

					<ul style="list-style-type: none"> 千葉市によるニホンサル飼育状況現地調査及び記録類調査の対応を行った。
探索研究棟	標識技術・プローブ開発、機能分子計測、脳疾患トランスレーショナル研究、システム神経回路研究	178	123	10,656	<ul style="list-style-type: none"> 外来生物法、動物愛護法に基づき、飼育等の許可の更新申請と年間飼育状況の報告を環境省関東地方環境事務所と千葉市動物保護指導センターへ行った。 動物愛護法及び感染症法に基づき、監事交代の届出を千葉市動物保護指導センター、厚生労働省及び農林水産省へ行った。 千葉市によるニホンサル飼育状況現地調査と記録類調査の対応をした。 マームセットを京都大学、生理学研究所及び神経研究所へ譲渡した。 高圧蒸気滅菌器 1 台の法定点検を実施した。 二次側高圧受変電設備改修工事が実施された。 受託飼育施設より搬入したマウスがヘリコバクター・ヘパティカスに感染していた。感染のみられた飼育室は、飼育数をゼロにして消毒を実施した（2017年5月）。
環境放射線影響研究棟	組織再生治療研究、放射線がん生物学研究、環境影響研究、核医学基礎研究	72	37	8,695	<ul style="list-style-type: none"> 放射性薬剤を投与したマウス実験が行われた。 魚類に関し、近交系メダカ等の維持を行った。 近交系：HdR、HNI-II、HO4C、HB11A、HB32D 近交系以外：drR、岡山、雑系。
重粒子線棟	HIMAC 共同利用研究用	214	160	1,563	<ul style="list-style-type: none"> HIMAC 共同利用研究として、共用動物飼育室としてマウス飼育室を提供した。またマウスとウサギの飼育が行われた。
被ばく医療共同研究施設	体内除染研究	81	26	2,814	<ul style="list-style-type: none"> げっ歯類へのウラン等実験が行われた。
小動物棟	生物研究推進	16	12	—	<ul style="list-style-type: none"> 実験動物の飼育は行われなかった。
X線棟	次世代重粒子治療、分子病態イメージング、被ばく医療、環境動態・影響	31	30	—	<ul style="list-style-type: none"> げっ歯類等への照射実験が行われた。
ガンマ線照射室 コバルト 60 照射室 セシウム照射室	環境動態・影響	11	7	—	<ul style="list-style-type: none"> 両生類（サンショウウオ）への照射実験が行われた。

表 1-2. 実験動物施設の利用状況-2017年度-

実験動物施設等	利用者所属	登録者数	登録者中の実験動物取扱者数	年間利用者(延べ人数)	特記事項
SPF 動物生産・実験棟	生物研究推進	68	18	2,449	<ul style="list-style-type: none"> ・高圧蒸気滅菌器 2 台の法定点検、EOG ガス滅菌器の自主点検・検査を実施した。 ・洗浄乾燥装置の修理を実施した。 ・ロッカー等の転倒防止のため固定を行った。 ・1 階パスボックス内面の腐食対応として、内面の板と扉を交換した。
低線量影響実験棟	生物研究推進、放射線影響研究部、幹細胞発がん研究、体内除染研究、幹細胞研究、組織再生治療研究、粒子線基礎医学研究、核医学基礎研究、脳疾患トランスレーショナル研究	117	76	8,718	<ul style="list-style-type: none"> ・高圧蒸気滅菌器 2 台の法定点検、EOG ガス滅菌器及びEOG ガス除害装置の自主点検・検査を実施した。 ・高圧蒸気滅菌器 2 台の内缶ドレーン配管の交換修理を実施した。 ・2 階及び 3 階のパスボックスを改造しタイマーの取付けを行った。 ・自動ケージ洗浄装置の修理を実施した。 ・実験動物管理に係わるヒヤリハットが散見されたため、動物管理区域で作業する全員(117名)の再教育訓練を実施した。
実験動物研究棟	生物研究推進、標識技術・プローブ開発、放射線影響研究部、生活習慣・ストレス影響研究、食習慣影響研究、体内除染研究、幹細胞研究、粒子線基礎医学研究、障害分子機構解析研究、放射線がん生物学研究、組織再生治療研究、障害分子機構解析研究、環境影響研究、重粒子線治療研究部、機能分子計測、脳疾患トランスレーショナル研究	310	141	11,941	<ul style="list-style-type: none"> ・高圧蒸気滅菌器 2 台の法定点検を実施した。 ・4 階洗浄・滅菌室の高圧自動ケージ洗浄装置と消毒用薬液噴霧装置の修理を実施した。 ・4 階 P2A マウス (1) 前室の安全キャビネットファンモーターの修理を実施した。 ・4階P2Aマウス飼育室 (2) 及び関連室内消毒作業を実施した。 ・動物飼育施設出入管理システムの電源ユニット交換を実施した。
ポジトロン棟	標識技術・プローブ開発、核医学基礎研究、脳疾患トランスレーショナル研究、システム神経回路研究、脳疾患モデル開発	184	94	8,130	<ul style="list-style-type: none"> ・感染症法に基づき輸入サル飼育施設指定の更新申請、輸入サル飼育施設指定内容変更届出を厚生労働省並びに農林水産省へ行った。 ・動物愛護法に基づき、室名変更及び取扱実験室追加の為、特定飼養施設外飼養・保管の届出を千葉市動物保護指導センターへ行った。 ・外来生物法、動物愛護法に基づき、アカゲザル、カニクイザル及びニホンサルに関する年間飼養状況の報告を環境省関東地方環境事務所と千葉市動物保護指導センターへ行った。 ・千葉市によるニホンサル飼育状況現地調査及び記録類調査の対応を行った。

実験動物施設等	利用者所属	登録者数	登録者中の実験動物取扱者数	年間利用者(延べ人数)	特記事項
探索研究棟	標識技術・プローブ開発、機能分子計測、脳疾患トランスレーショナル研究、システム神経回路研究、脳疾患モデル開発	159	85	12,573	<ul style="list-style-type: none"> ・感染症法に基づき、輸入サル飼育施設指定の更新申請、輸入サル飼育施設指定内容変更の届出を厚生労働省並びに農林水産省へ行った。 ・動物愛護法に基づき、室名変更及び取扱実験室追加の為、特定飼養施設外飼養・保管の届出を千葉市動物保護指導センターへ行った。 ・外来生物法、動物愛護法に基づき、アカゲザル、カニクイザル及びニホンサルに関する年間飼養状況の報告を環境省関東地方環境事務所と千葉市動物保護指導センターへ行った。 ・千葉市によるニホンサル飼育状況現地調査及び記録類調査の対応を行った。 ・高圧蒸気滅菌器 1 台の法定点検を実施した。 ・2 階げっ歯類の動物管理区域の個別空調装置故障のため、全機器部品の交換を行った。
環境放射線影響研究棟	組織再生治療研究、放射線がん生物学研究、環境影響研究、核医学基礎研究、標識技術・プローブ開発	59	36	9,033	<ul style="list-style-type: none"> ・放射性薬剤を投与したマウス実験が行われた。 ・魚類に関し、近交系メダカ等の維持を行った。 近交系：HdrR、HNI-II、HO4C、HB11A、HB32D 近交系以外：drR、岡山、雑系。
重粒子線棟	HIMAC 共同利用研究用	214	52	1,862	<ul style="list-style-type: none"> ・HIMAC 共同利用研究として、共用動物飼育室としてマウス飼育室を提供した。またマウスとウサギの飼育が行われた。
被ばく医療共同研究施設	体内除染研究	73	18	2,394	<ul style="list-style-type: none"> ・げっ歯類へのウラン等実験が行われた。
小動物棟	生物研究推進	11	5	—	<ul style="list-style-type: none"> ・飼育実験はなかった
X線棟	次世代重粒子治療、分子病態イメージング、被ばく医療、環境動態・影響	34	33	—	<ul style="list-style-type: none"> ・げっ歯類等への照射実験が行われた。
ガンマ線照射室 コバルト 60 照射室 セシウム照射室	環境動態・影響	10	6	—	<ul style="list-style-type: none"> ・両生類（サンショウウオ）への照射実験が行われた。

表 2-1. 実験動物生産業者からの実験動物の搬入数-2016 年度-

	動物種	系統	匹数
購入動物	マウス	BALB/c Slc- <i>nu</i> /+	9,240
		129 ^{+Ter} /SvJcl	
		B10.A/SgSn Slc	
		B6C3F1/Crl	
		BALB/c Slc- <i>nu</i> / <i>nu</i>	
		BALB/cAJcl	
		BALB/cAJcl- <i>nu</i> / <i>nu</i>	
		BALB/cCr Slc	
		C. B17/Icr- <i>scid</i> / <i>scid</i> Jcl (homo)	
		C3H/He Slc	
		C3H/HeJ Yok Slc	
		C3H/HeJJcl	
		C3H/HeN Slc	
		C3H/HeNJcl	
		C57BL/6J	
		C57BL/6J Jms Slc	
		C57BL/6J-Aged	
		C57BL/6JJcl	
		C57BL/6NCr Slc	
		C57BL/6NCrl	
		C57BL/6NJcl	
		C57BL/6-Tg(CAG-EGFP)	
		Crl : CD1 (ICR)	
		DBA/2JJcl	
		FVB/NJcl	
		Jcl : ICR	
		Jcl : MCH (ICR)	
		NOD. CB17- <i>Prkdc</i> < <i>scid</i> > /J	
		Slc : ddY	
		Slc : ICR	
	ラット	Crlj : ZUC- <i>Leprfa</i> Fatty	981
		Crlj : ZUC- <i>Leprfa</i> Lean	
		Jcl : SD	
Jcl : Wistar			
LEW/CrlCrlj			
Slc : SD			
Slc : Wistar			
ZDF-Fatty			
ZDF-Lean			
	アカゲザル		4

表 2-2. 実験動物生産業者からの実験動物の搬入数－2017 年度－

動物種	系統	匹数	
購入動物	マウス	B6C3F1/Crl	8,066
		BALB/cAnNCrICrlj	
		C57BL/6J	
		C57BL/6J-Aged	
		Crl : CDI (ICR)	
		Crl : CD (SD)	
		NOD. CB17-Prkdc <scid> /J	
		C57BL/6NCrl	
		C3H/HeNCrl	
		CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj	
		BALB/c Slc - nu/nu	
		BALB/c Slc - nu/+	
		BALB/cCr Slc	
		C3H/He Slc	
		C57BL/6J Jms Slc	
		C57BL/6NCr Slc	
		Slc : ddY	
		Slc : ICR	
		129+Ter/SvJcl	
		BALB/cAJcl	
		BALB/cAJcl-nu/nu	
		BALB/cA Jcl - nu/+	
		C57BL/6JJcl	
		C57BL/6NJcl	
		C. B17/Icr - scid/scidJcl (homo)	
		FVB/NJcl	
		Jcl : ICR	
		Jcl : MCH (ICR)	
		NOD/Shi-scid,IL-2Ri-O Jic (NOG)	
		ラット	
Crlj : ZUC-Leprfa Lean			
LEW/CrICrlj			
ZDF-Fatty			
ZDF-Lean			
Slc : SD			
Slc : Wistar			
Jcl : SD			
Jcl : Wistar			
ウサギ	Slc:JW/CSK	8	
	Kbl:JW		

表 3-1. 生殖工学技術による支援実績－2016 年度－

支援項目	件数	数量
体外受精によるマウスの作出・供給	36	12 系統 363 匹
遺伝子改変マウスの作出	5	19 系統 50 匹
ゲノム編集による遺伝子改変マウスの作出と解析	4	17 系統 51 匹
マウスの胚凍結・保管	24	8,161 個
マウスの精子凍結・保管	11	19 系統 45 匹
マウスの凍結胚・精子による新規導入	7	7 系統 116 匹
マウスの凍結胚・精子からの個体作出	9	6 系統 229 匹
清浄化マウスの作出・供給	23	18 系統 291 匹

表 3-2. 生殖工学技術による支援実績－2017 年度－

支援項目	件数	数量
体外受精によるマウスの作出・供給	10	7 系統 351 匹
遺伝子改変マウスの作出	5	2 系統 34 匹
ゲノム編集による遺伝子改変マウスの作出と解析	37	32 系統 404 匹
マウスの胚凍結・保管	58	10,177 個
マウスの精子凍結・保管	9	9 系統 18 匹
マウスの凍結胚・精子による新規導入	6	3 系統 58 匹
マウスの凍結胚・精子からの個体作出	25	23 系統 445 匹
清浄化マウスの作出・供給	24	21 系統 385 匹

表 4-1. 定期的微生物検査—2016 年度—
微生物検査-1

検査頻度 (回/年)	SPF 動物生産・実験棟*		低線量影響実験棟		実験動物研究棟	
	生殖工学	実験区域	モニター	モニター	モニター	モニター
	マウス	マウス	マウス	ラット	マウス	ラット#
12	12	12	12	4	4	
病原体						
<u>培養</u>						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
<i>Salmonella</i> spp.	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	—	—	—	0/140	—	0/0
<i>Citrobacter rodentium</i>	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
<i>Mycoplasma</i> spp.	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
<u>血清</u>						
Sendai virus	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
Mouse hepatitis virus	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
Tyzzler's organism	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	—	—	—	0/140	—	0/0
<i>Filobacterium rodentium</i> (CAR bacillus)	0/48	0/18	0/95	0/86	0/53	0/0
Hantavirus	—	—	—	0/18	—	0/0
Ectromelia virus	0/13	—	0/35	—	—	—
Lymphocytic choriomeningitis virus	0/13	—	0/35	—	—	—
<u>鏡検</u>						
Intestinal protozoa	0/77	0/36	0/155	0/140	0/112	0/0
Pinworms	0/77	0/36	0/155	0/140	—	—
Ectoparasites	0/77	0/36	0/155	0/140	—	—
<u>PCR</u>						
Mouse hepatitis virus	0/48	0/18	0/96	—	0/53	—
<i>Helicobacter hepaticus</i>	0/9	—	0/23	—	—	—
<i>Helicobacter bilis</i>	0/9	—	0/23	—	—	—

* : SPF 動物生産・実験棟実験区域は 2016 年 6 月で使用停止 (7 月以降の衛生検査は実施せず)

: ラットの飼育なし

微生物検査-2

	探索研究棟		重粒子線棟		ホジロン棟	環境放射線 影響研究棟
	モニター マウス	モニター ラット	モニター マウス	モニター ラット#	モニター マウス	モニター マウス
検査頻度 (回/年)	4	4	2	2	2	2
病原体						
培養						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/8	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4
<i>Salmonella spp.</i>	0/8	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	0/8	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	—	0/8	—	0/0	—	—
<i>Citrobacter rodentium</i>	0/8	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	0/8	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4
<i>Mycoplasma spp.</i>	0/8	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4
血清						
Sendai virus	0/8	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4
Mouse hepatitis virus	0/8	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4
Tyzer's organism	0/8	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	0/8	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	0/8	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	—	0/8	—	0/0	—	—
<i>Filobacterium rodentium</i> (CAR bacillus)	0/4	0/4	0/3	0/0	0/2	0/2
Hantavirus	—	0/0	—	0/0	—	—
Ectromelia virus	—	—	—	—	—	—
Lymphocytic choriomeningitis virus	—	—	—	—	—	—
鏡検						
Intestinal protozoa	0/8	0/8	0/4	—	0/4	0/4
Pinworms	0/2	0/2	0/2	—	—	—
Ectoparasites	0/2	0/2	0/2	—	—	—
PCR						
Mouse hepatitis virus	—	—	0/1	—	—	—
<i>Helicobacter hepaticus</i>	—	—	—	—	—	—
<i>Helicobacter bilis</i>	—	—	—	—	—	—

: ラットの飼育なし

糞便検査

	SPF 動物生産・実験棟	低線量影響実験棟	
	実験区域マウス	マウス	ラット
病原体			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/27	0/144	0/129

実験動物施設検査

	SPF 動物生産・実験棟(床)
病原体	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/132

表 4-2. 定期的微生物検査—2017 年度—
微生物検査-1

	SPF 動物 生産・実験棟	低線量影響実験棟		実験動物研究棟	
	生殖工学 モニター マウス	モニター マウス	モニター ラット	モニター マウス	モニター ラット#
検査頻度 (回/年)	12	12	12	4	4
病原体					
<u>培養</u>					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
<i>Salmonella</i> spp.	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	—	—	0/130	—	0/0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	—	—	0/130	—	0/0
<i>Citrobacter rodentium</i>	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
<i>Mycoplasma</i> spp.	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
<u>血清</u>					
Sendai virus	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
Mouse hepatitis virus	0/72	0/143	—	0/104	—
Sialodacryoadenitis virus	—	—	0/130	—	0/0
Tyzzler's organism	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	—	—	0/130	—	0/0
<i>Filobacterium rodentium</i> ^S (CAR bacillus)	0/16	0/32	0/32	0/24	0/0
Hantavirus [†]	—	—	0/22	—	0/0
Ectromelia virus [†]	0/8	0/16	—	—	—
Lymphocytic choriomeningitis virus [†]	0/8	0/16	—	0/11	—
<u>鏡検</u>					
Intestinal protozoa	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
Pinworms	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
Ectoparasites	0/72	0/143	0/130	0/104	0/0
<u>PCR</u>					
Mouse hepatitis virus [†]	0/48	0/96	—	0/51	—
<i>Helicobacter hepaticus</i> [†]	0/10	0/20	—	0/26	—
<i>Helicobacter bilis</i> [†]	0/10	0/20	—	0/26	—

SPF 施設 (SPF 動物生産・実験棟、低線量影響実験棟) の項目別検査実施頻度 (/年) ; \$:4 回、†、† 回、無印:12 回
#: ラットの飼育なし

微生物検査-2

	探索研究棟		重粒子線棟		ポジトロン棟		環境放射線 影響研究棟
	モニター マウス	モニター ラット	モニター マウス	モニター ラット#	モニター マウス	モニター ラット	モニター マウス
検査頻度 (回/年)	4*	4	3	3	2	2	2
病原体							
培養							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
<i>Salmonella spp.</i>	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	—	0/8	—	0/0	—	0/4	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	—	0/8	—	0/0	—	0/4	—
<i>Citrobacter rodentium</i>	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
<i>Mycoplasma spp.</i>	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
血清							
Sendai virus	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
Mouse hepatitis virus	0/6	—	0/6	—	0/4	—	0/4
Sialodacryoadenitis virus	—	0/8	—	0/0	—	0/4	—
Tyzzler's organism	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	—	0/8	—	0/0	—	0/4	—
<i>Filobacterium rodentium</i> (CAR bacillus)	0/2	0/2	0/1	0/0	0/1	0/1	0/1
Hantavirus	—	0/2	—	0/0	—	0/2	—
Ectromelia virus	—	—	—	—	—	—	—
Lymphocytic choriomeningitis virus	0/1	—	0/1	—	0/1	—	0/1
鏡検							
Intestinal protozoa	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
Pinworms	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
Ectoparasites	0/6	0/8	0/6	0/0	0/4	0/4	0/4
PCR							
Mouse hepatitis virus	0/3	—	0/3	—	0/2	—	0/2
<i>Helicobacter hepaticus</i>	0/2	—	0/1	—	0/1	—	0/1
<i>Helicobacter bilis</i>	0/2	—	0/1	—	0/1	—	0/1

* : 飼育室の清浄化に伴い、2017年度の定期検査は3回

: ラットの飼育なし

糞便検査

	低線量影響実験棟	
	マウス	ラット
病原体		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/144	0/132

実験動物施設検査

	SPF 動物生産・実験棟(床)
病原体	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/132

表 5-1. サル類検査-2016年度-

(1) サル類定期的健康検査

a. マカク属サル

実施年月	2016.11
一般検査	0/35
細菌検査	0/35
寄生虫検査	4*/35
ツベルクリン検査	0/35
血液検査	0/35
ウイルス検査	2**/35

*: 蠕虫卵が検出されたが、消化器障害を示唆する異常は認められなかった。

** : アカゲザルのサルレトロウイルス検査で、血中プロウイルスが検出されたが、成熟ウイルスは検出されず、症状も認められなかった。

b. コモンマーモセット

実施年月	2016.7*
一般検査	0/6
細菌検査	0/6
ツベルクリン検査	0/6
寄生虫検査**	0/6

*: 2 ケージ/飼育室のモニター検査

** : 外部機関への搬出が予定されていたため、蠕虫卵、赤痢アメーバ及びその他原虫等の検査を実施した。

(2) サル類導入検疫検査

マカク属サル

実施年月	2016.5	2016.11	2017.2
一般検査	0/2	0/4	0/4
細菌検査	0/2	0/4	0/4
寄生虫検査	0/2	0/4	0/4
ツベルクリン検査	0/2	0/4	0/4
血液検査	0/2	0/4	0/4
ウイルス検査	1*/2	0/4	0/4

*: 麻疹ウイルス検査で、抗体陽性であったが、ペア血清検査を行った結果、他個体や人への感染の恐れがないことが確認された。

表 5-2. サル類検査-2017年度-

(1) サル類定期的健康検査

a. マカク属サル

実施年月	2018.1
一般検査	0/34
細菌検査	0/34
寄生虫検査	1*/34
ツベルクリン検査	1/34
血液検査	1/34
ウイルス検査	1**/34

*: 蠕虫卵が検出されたが、消化器障害を示唆する異常は認められなかった。

** : アカゲザルのサルレトロウイルス検査で、血中プロウイルスが検出されたが、成熟ウイルスは検出されず、症状も認められなかった。

b. コモンマーモセット

実施年月	2018.1
一般検査	0/6
細菌検査	0/6
ツベルクリン検査	0/6

(2) サル類導入検疫検査

マカク属サル

実施年月	2017.8	2018.3
一般検査	0/4	0/4
細菌検査	0/4	0/4
寄生虫検査	0/4	2*/4
ツベルクリン検査	0/4	0/4
血液検査	0/4	0/4
ウイルス検査	0/4	0/4

*: 蠕虫卵が検出されたが、消化器障害を示唆する異常は認められなかった。

サル類の検査内容

一般検査：体重・体温、口腔、触診、聴診（1回/年、但しマーモセットの体重測定は2回/月）。
視診（1回/日）。

細菌検査：赤痢、サルモネラ、結核（1回/年）。なお結核は、ツベルクリン検査（24、48、72時間後に判定）を実施。

寄生虫検査：内部寄生虫（糞便中の虫卵）（マカク属1回/年、マーモセットは必要に応じて実施）。

血液検査

・一般血液検査：赤血球、白血球、血色素量、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、血液像（マカク属1回/年、マーモセットは必要に応じて実施）。

・血清生化学検査：血糖、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、総コレステロール、中性脂肪、無機リン、カルシウム、AST (GOT)、ALT (GPT)、アルカリフォスファターゼ、C反応性蛋白、A/G比（マカク属1回/年、マーモセットは必要に応じて実施）。

・ウイルス検査：Bウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、麻疹ウイルス、サル水痘ウイルス、サルレトロウイルス（マカク属サルのみ1回/年）。なお、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、日本脳炎ウイルス、風疹ウイルス、HTLV、SIV、フィロウイルスについては、マカク属サルの検疫検査時のみ実施。

表 6-1. 動物実験計画書等の申請・承認件数－2016 年度－

動物実験委員会：12 回開催														合計	承認 件数	
開催月		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3			
2016 年 4 月 1 日現在で承認済みかつ実験が行われている計画書数		134	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
動物実験計画書 (新規)			8	0	6	11	4	2	1	2	1	0	5	0	40	40
動物実験計画書 (変更)			10	5	10	4	10	1	10	7	1	2	5	4	69	69
実験動物施設の申請 (設置・変更・廃止)			0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	12
動物実験室の申請 (設置・変更・廃止)			0	9	2	4	0	0	1	0	2	0	1	0	19	19

表 6-2. 動物実験計画書等の申請・承認件数－2017 年度－

動物実験委員会：13 回開催															合計	承認 件数	
開催月		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	3 追加			
2017 年 4 月 1 日現在で承認済みかつ実験が行われている計画書数		144	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
動物実験計画書 (新規)			0	0	2	3	2	2	4	1	4	1	1	7	0	27	27
動物実験計画書 (変更)			7	2	6	5	4	10	3	1	7	0	4	13	0	62	62
実験動物施設の申請 (設置・変更・廃止)			3	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	7	7
動物実験室の申請 (設置・変更・廃止)			0	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5

表 7-1. 遺伝子組換え生物等実験計画の申請・承認状況－2016 年度－

遺伝子組換え実験安全委員会：10 回開催														合計	承認 件数	
開催月		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3			
2016 年 4 月 1 日現在で承認済みかつ実験が行われている計画書数		162	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
遺伝子組換え生物等実験計画書 (新規)			—	0	1	2	1	4	0	1	5	0	1	—	15	15
遺伝子組換え生物等実験計画書 (変更)			—	10	5	3	0	6	1	1	0	2	2	—	30	30
拡散防止施設審査の申請 (設置・変更)			—	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	—	3	3

表 7-2. 遺伝子組換え生物等実験計画の申請・承認状況－2017 年度－

遺伝子組換え実験安全委員会：10 回開催														合計	承認 件数	
開催月		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3			
2017 年 4 月 1 日現在で承認済みかつ実験が行われている計画書数		151	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
遺伝子組換え生物等実験計画書 (新規)			1	-	3	-	1	0	0	1	4	0	1	0	11	11
遺伝子組換え生物等実験計画書 (変更)			0	-	7	-	1	2	1	2	3	2	2	3	23	23
拡散防止施設審査の申請 (設置・変更)			0	-	1	-	2	0	0	0	0	0	0	0	3	3

表 8-1. 研究用病原体等の取扱い実験計画の申請・承認状況－2016年度－

バイオセーフティ委員会：1回開催（10月）	
2016年4月1日現在で承認済みかつ実験が行われている計画書数	承認計画書 8件
研究用病原体等の取扱い実験計画書	新規2件 変更1件 計3件承認

表 8-2. 研究用病原体等の取扱実験計画の申請・承認状況－2017年度－

バイオセーフティ委員会：開催実績なし	
2017年4月1日現在で承認済みかつ実験が行われている計画書数	承認計画書 4件
研究用病原体等の取扱い実験計画書	申請実績なし

表 9-1. 2015年度の動物実験における自己点検・評価－2016年度対応－

概要	2015年度の動物実験に関する自己点検・評価を2016年6月20日の第2回動物実験委員会で審議し、一部文章の修正をして7月11日に了承された。平成27年度の動物実験に関する自己点検・評価書は8月に量研ホームページで公開した。
特記事項	承認済みの実験動物施設と動物実験室の状況確認を、2015年より毎年度全体の約三分の一ずつ任意抽出と確認実施をしており、2017年度で一通り終了させた。

表 9-2. 2016年度の動物実験における自己点検・評価－2017年度対応

概要	2016年度の動物実験に関する自己点検・評価を2017年8月25日に動物実験委員会委員で審議し、一部文章の修正をして9月25日に了承された。平成28年度の動物実験に関する自己点検・評価書は12月に量研ホームページで公開した。
特記事項	動物実験等実施に関する規程において、人獣共通感染症に係る知識の習得及び情報収集に努めることに関する事項を規定していなかったため、2017年度中に動物実験等実施に関する規程の改正を進めた。

表 10-1. 動物実験・遺伝子組換え・バイオセーフティ合同講習会－2016年度－

実施日	2016年8月4日（木）14:00～16:00
対象者	動物実験：181名、遺伝子組換え実験：188名
講師	①名古屋大学 環境安全衛生管理室 富田 賢吾 教授 ②技術安全部 生物研究推進課 小久保 年章 課長
教育内容	①動物実験及び実験動物に関する法令、量研規程等 ②動物実験等の方法に関する基本的事項 ③実験動物の飼養保管に関する基本的事項 ④安全確保、安全管理に関する事項 ⑤その他、適切な動物実験等の実施に関する事項
受講者数	246名（内訳 動物実験教育訓練対象者：181名*、動物実験任意受講者：65名 遺伝子組換え実験教育訓練対象者：188名、遺伝子組換え実験任意受講者：58名）
備考	受講対象者は、(1)実験動物取扱い関係者、(2)遺伝子組換え実験関係者及び(3)研究用病原体の取扱い関係者とした。

*：上記の開催日に受講できなかった118名については、放医研ホームページの動画コンテンツ視聴またはDVD貸出による教育訓練を2016年10月11日迄に全員受講した。

表 10-2. 動物実験・遺伝子組換え・バイオセーフティ合同講習会－2017年度－

実施日	2017年8月1日（火）14:00～16:00
対象者	動物実験：185名（本部・放医研合計）、遺伝子組換え実験：190名
講師	①北海道大学大学院 医学研究院 有川 二郎 特任教授 ②放医研 技術安全部 生物研究推進課 石田 有香 主任研究員
教育内容	①動物実験及び実験動物に関する法令、量研規程等 ②動物実験等の方法に関する基本的事項 ③実験動物の飼養保管に関する基本的事項 ④安全確保、安全管理に関する事項 ⑤その他、適切な動物実験等の実施に関する事項
受講者数	262名（本部・放医研合計。内訳 動物実験教育訓練対象者：185名*、動物実験任意受講者：77名、遺伝子組換え実験教育訓練対象者：190名、遺伝子組換え実験任意受講者：72名）
備考	受講対象者は、(1)実験動物取扱い関係者、(2)遺伝子組換え実験関係者及び(3)研究用病原体の取扱い関係者とした。

*：上記の開催日に受講できなかった159名については、放医研ホームページの動画コンテンツ視聴またはDVD貸出による教育訓練を2017年11月9日迄に全員受講した。

表 11-1. 動物管理区域で作業するための教育訓練-2016年度-

実施月 教育項目ないし棟名	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	合計
総論	2	13	3	7	4	2	3	4	10	2	4	5	59
サル区域立入教育	0	0	0	3	0	0	1	0	0	1	0	0	5
SPF 動物生産・実験棟	0	1	2	1	1	1	0	1	0	0	0	0	7
低線量影響実験棟	1	4	3	0	1	0	1	1	1	0	1	0	13
実験動物研究棟	9	5	4	1	1	0	0	3	3	0	2	0	28
ポジトロン棟	1	1	4	3	0	0	0	2	5	1	1	2	20
探索研究棟	0	0	4	2	2	0	1	0	2	1	3	2	17
環境放射線影響研究棟	1	2	0	2	1	0	1	1	1	0	0	0	9
重粒子線棟	0	1	3	2	2	1	0	2	5	0	0	0	16
被ばく医療共同研究施設	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	1	5
小動物棟	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
X線棟	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他(照射施設)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 11-2. 動物管理区域で作業するための教育訓練-2017年度-

実施月 教育項目ないし棟名	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	合計
総論	20	6	1	4	5	9	4	7	1	1	0	-17	75
サル区域立入教育	0	4	0	0	0	3	0	0	0	0	-0	-2	9
SPF 動物生産・実験棟	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	-0	-0	5
低線量影響実験棟	8	4	0	2	2	0	1	0	1	0	-2	-3	23
実験動物研究棟	9	6	1	2	2	2	3	1	1	2	-1	-4	34
ポジトロン棟	0	8	1	0	0	1	0	2	1	0	-0	-7	20
探索研究棟	0	7	0	0	0	5	1	1	0	0	-1	-8	23
環境放射線影響研究棟	3	6	1	0	1	0	0	1	1	0	-0	-0	13
重粒子線棟	3	3	2	0	0	0	7	6	0	1	-0	-5	27
被ばく医療共同研究施設	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	-0	-2	5
小動物棟	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-0	-0	0
X線棟	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	-0	-2	5
その他(照射施設)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-0	-0	0

表 12-1. サル類取扱者への教育-2016年度-

資格種類		新規	更新
マカク属サル	麻酔下	2	12
	覚醒下	1	12
マーモセット	麻酔下	1	11
	覚醒下	1	7

表 12-2. サル類取扱者への教育-2017年度-

資格種類		新規	更新
マカク属サル	麻酔下	2	14
	覚醒下	0	12
マーモセット	麻酔下	1	10
	覚醒下	0	8

14. 重粒子線がん治療装置運転関連業務 (加速器工学部 重粒子運転室)

2016 年度

業務目標・内容

今年度も重粒子線がん治療装置を用いた重粒子線治療・共同利用研究のためのビーム供給、治療照射のサポート、治療計画および患者コリメータ・ボラスの作成を行った。今年度より治療照射の大半が新治療研究棟治療室 E,F にて行われている。また、回転ガントリー・治療室 G での治療照射に向けてコミッショニング作業が行われた。

以下に、今年度の実績に関するデータを示す。

加速器系

今年度のビーム供給は、重粒子線がん治療に 2967 時間、共同利用研究に 4973 時間のビーム供給を行った。加速器系の運転時間実績を図 1 に示す。また、装置の稼働状況の推移を図 2 に示す。今年度の入射器及びシンクロトロンで加速した粒子の時間割合を図 3 に示す。治療照射において炭素(C)、共同利用研究において水素(H)からキセノン(Xe)までの様々な核種を加速し供給した。今年度の主な障害を表 3 に示す。障害によって供給が止まった時間は、運転時間の 1.1% 程度であった。

2017 年 3 月 8 日に 4 号受電トランスの故障が発生し一部の機器に給電できなくなるトラブルが発生した。このトラブルで下リングからのビーム供給が不可能になったが、幸いにも上リングはビーム供給可能であったため治療照射には大きな影響は出なかった。

照射系

今年度は、年間 638 人の新規登録患者の治療照射と、生物系で 70 件、物理系で 59 件の共同利用研究課題についてビーム供給を行った。また、照射実験の実施のための、機器の保守・運用改善、照射・開発サポート等を行った。治療照射は、年間で 9075 回の治療照射を行った。図 4 に 年度毎の照射ポート数、治療計画数、患者数、ポートあたりの照射回数 の推移を示す。

今年度 5 月より治療照射の大部分が新治療研究棟照射室 E, F に移行した。治療室 G 回転ガントリーのコミッショニング作業を行った。

治療計画系

今年度は、年間 1226 件の治療計画を行い、218 個のボラスと 194 個の患者コリメータを製作した。この内、放医研内の工作室で製作した内作分は、ボラスが 95 個(44%)、コリメータが 54 個(28%)であった。治療照射が照射室 E, F に移行したことによりボラス、コリメータの製作数は大幅に減少した。

建屋設備系

建設以来24年経過して、各設備の保守・維持がより多く、大きくなりつつあるので、作業内容を吟味しつつ、計画的な更新等にも取り組んだ。

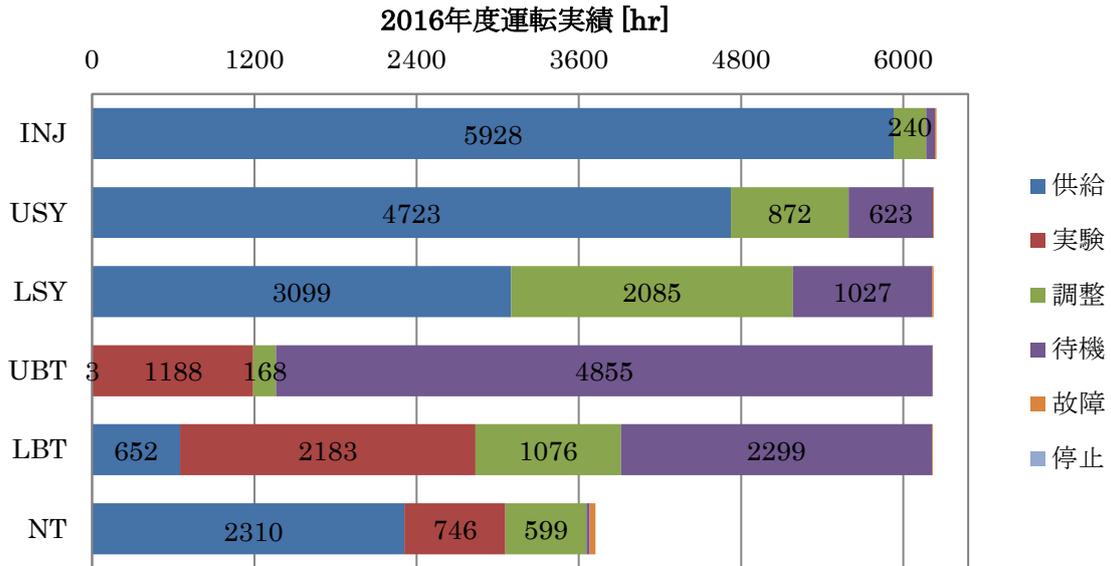


図 1. 2016 年度加速器系運転実績 (入射系(INJ)、上リングシンクロトロン(USY)、下リングシンクロトロン(LSY)、上リングビーム輸送系(UBT)、下リングビーム輸送系(LBT)、新治療研究棟系(NT))

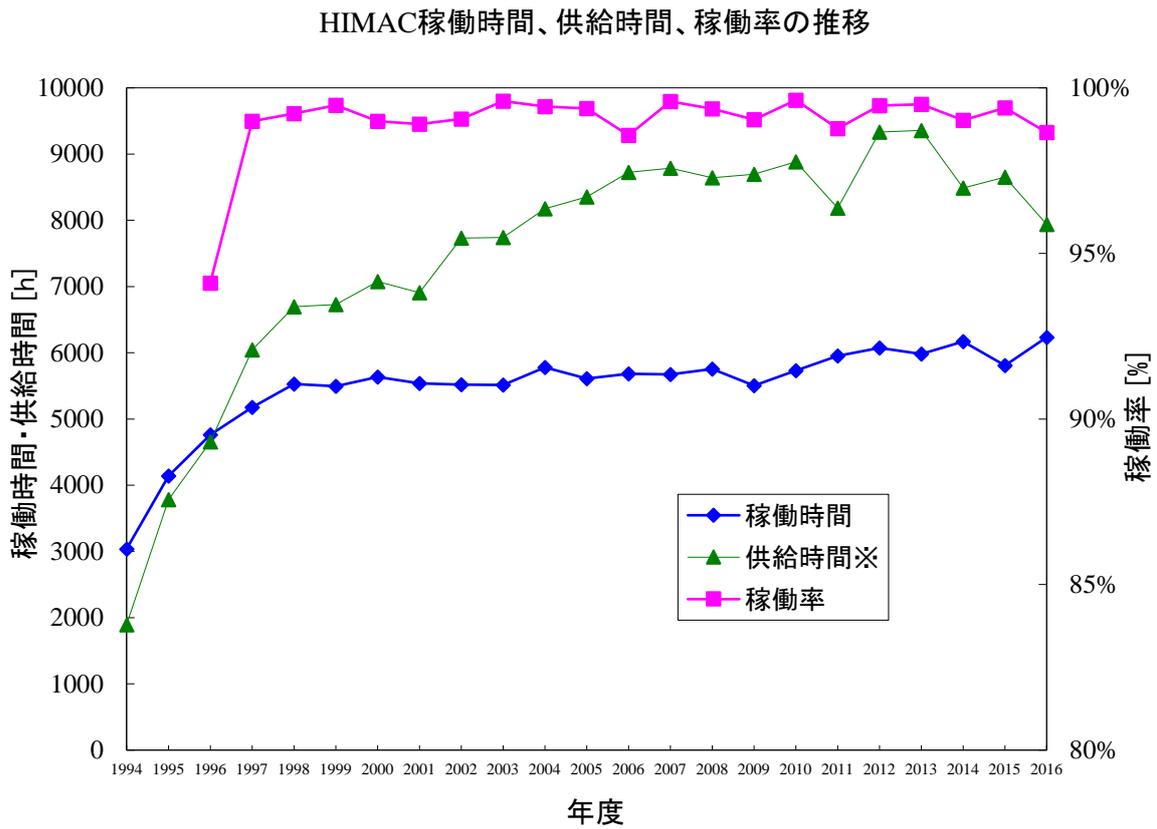


図 2. 重粒子がん治療装置の稼働時間の推移

※供給時間は治療、実験の供給時間の合計とした。HIMAC は入射器及びシンクロトロンで計 3 か所同時にビームを供給できるため、この集計では稼働時間より供給時間が長くなっている。

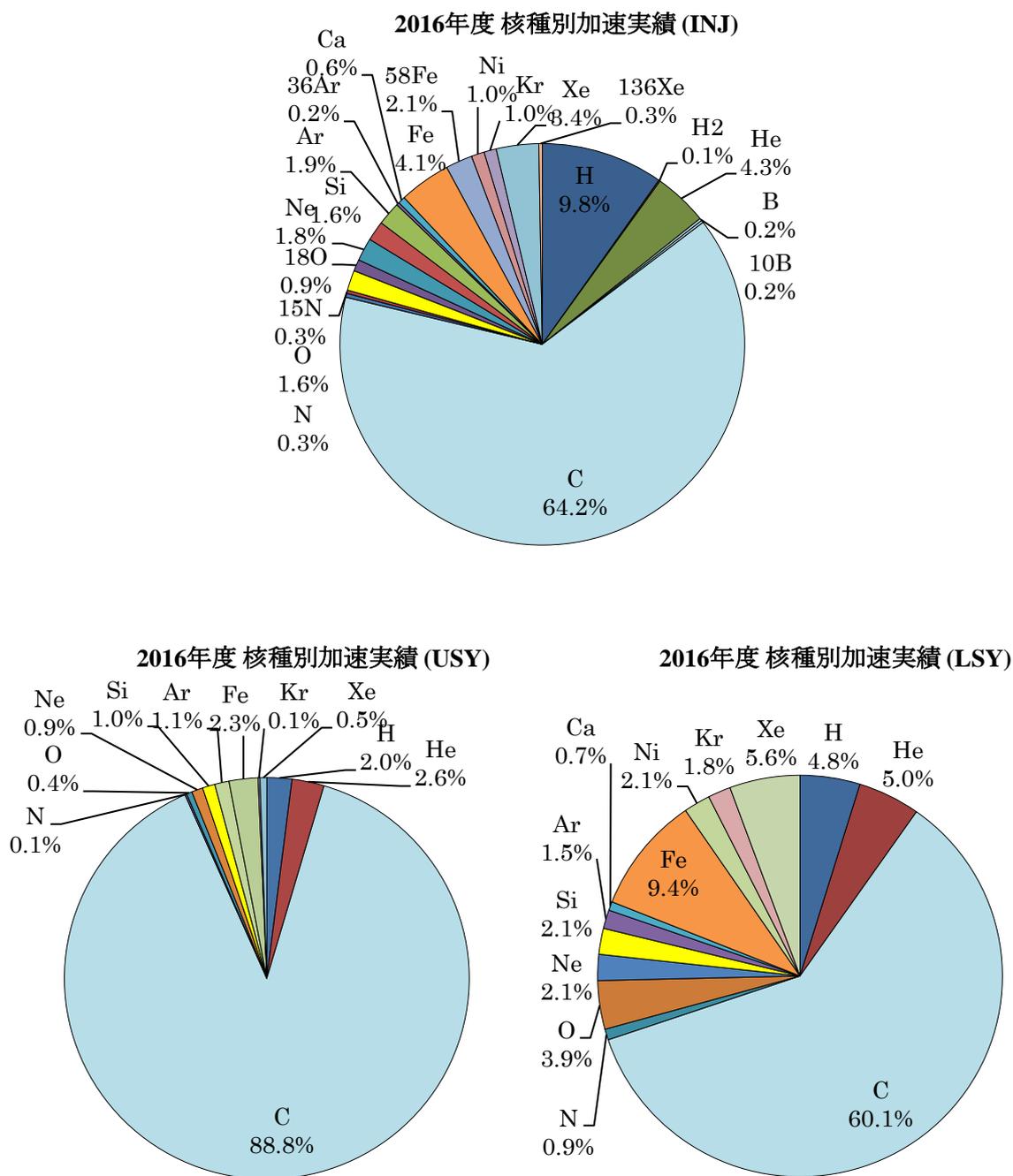


図 3. 入射器及びシンクロトロンでの加速粒子別実績

表 3 HIMAC 加速器系の主な障害

	第 I 期			第 II 期		
	日付	時間数	障害内容	日付	時間数	障害内容
入射器	5月 2日 6月22日	3:44 1:29	GV702動作不具合 制御系不具合	12月 1日 12月 3日	1:02 0:48	100MHzRFQ タンク内放電 IHL-HCGD 過電流
主加速器 (上)	4月26日 4月26日 5月20日 8月 3日	1:00 1:18 1:10 0:43	CHP電源故障 シンク制御不具合 RFKO4不具合 PRNt1,t3動作不具合	12月19日	0:32	UIJL-QM01 電源不具合
主加速器 (下)				2月 9日 3月 8日	0:59 4:54	フェライトバ イアス電流異常 4号受電トランス故障
HEBT (上)						
HEBT (下)	7月27日 8月 5日	2:04 1:26	SBC-BM03制御不具合 LCP4センサー不具合	12月15日 1月13日	0:42 2:08	計測 LAN 不具合 VL_BM03 電源故障
HEBT (新棟)	4月26日 6月 9日 6月21日 6月23日 6月30日 8月 6日	1:05 1:35 1:29 0:51 1:55 0:34	SCMX電源切替器故障 GRC-BM09,10クエンチ GRC-BM09,10クエンチ GRC-BM02電源故障 GRC-BM05クエンチ GRC-BM05クエンチ	1月14日 2月13日	2:04 1:58	GRC-BM06クエンチ GRC-BM09,10クエンチ

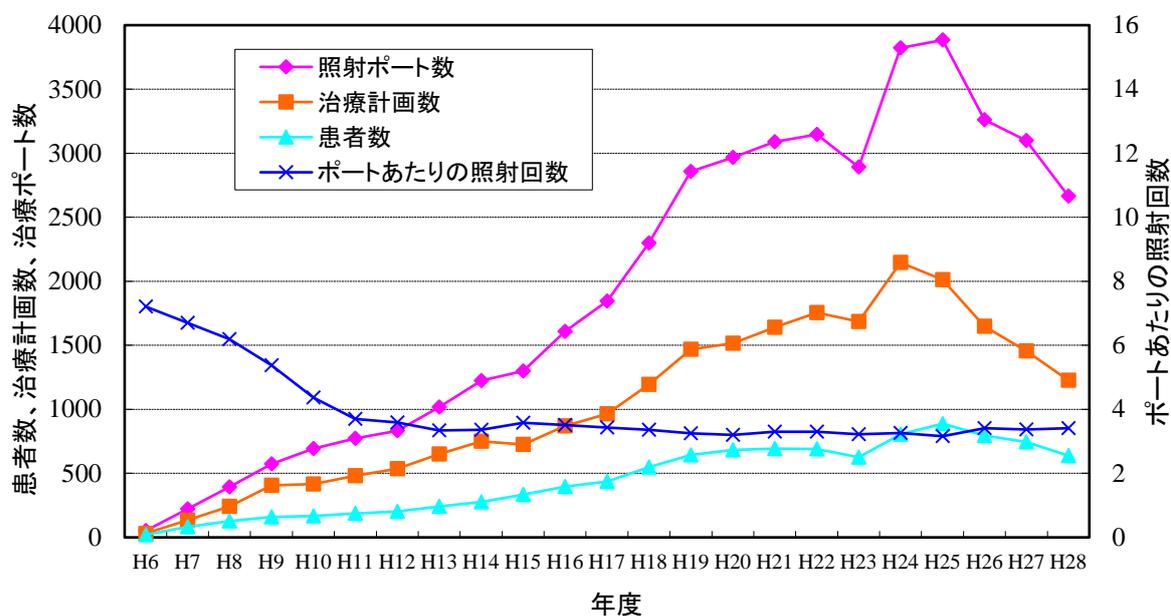


図 4. 年度毎の照射ポート数、治療計画数、患者数、ポートあたりの照射回数の推移

2017 年度

業務目標・内容

今年度も重粒子線がん治療装置を用いた重粒子線治療・共同利用研究のためのビーム供給、治療照射のサポート、治療計画、および患者コリメータ・ボラスの作成を行った。

以下に、今年度の実績に関するデータを示す。

加速器系

今年度のビーム供給は、重粒子線がん治療に 3307 時間、共同利用研究に 4172 時間のビーム供給を行った。加速器系の運転時間実績を図 1 に示す。また、装置の稼働状況の推移を図 2 に示す。今年度の入射器及びシンクロトロンで加速した粒子の時間割合を図 3 に示す。治療照射において炭素(C)、共同利用研究において水素(H)からキセノン(Xe)までの様々な核種を加速し供給した。今年度の主な障害を表 3 に示す。障害によって供給が止まった時間は、運転時間の 2.1% 程度であった。障害による停止は、概ね 1% 以下で推移しているが、昨年度 3 月 8 日に発生した 4 号受電トランスの故障により下リングからビーム供給ができなくなるトラブルにより、下リングが停止していた時間があつたため若干大きくなっている。昨年度中に復旧したので停止していた期間は昨年度ではあるが、HIMAC の運転期間で集計している都合で今年度に記載している。

照射系

今年度は、年間 626 人の新規登録患者の治療照射と、生物系で 53 件、物理系で 60 件の共同利用研究課題についてビーム供給を行った。また、照射実験の実施のための、機器の保守・運用改善、照射・開発サポート等を行った。治療照射は、年間で 9135 回の治療照射と 2758 回の照射開始前線量測定を行った。図 4 に 年度毎の照射ポート数、治療計画数、患者数、ポートあたりの照射回数 の推移を示す。

今年度より新治療研究棟治療室 G で回転ガントリーを用いた治療照射が開始された。

治療計画系

今年度は、年間 1272 件の治療計画を行い、64 個のボラスと 65 個の患者コリメータを製作した。治療照射の大半が治療室 E,FG に移行したためボラス・コリメータの製作数は減少し、ボラスはすべて、コリメータは 98% (64 個) を放医研内の工作室で製作した。

建屋設備系

建設以来 25 年経過して、各設備の保守・維持がより多く、大きくなりつつあるので、作業内容を吟味しつつ、計画的な更新等にも取り組んだ。



図1. 2017年度加速器系運転実績 (入射系(INJ)、上リングシンクロトロン(USY)、下リングシンクロトロン(LSY)、上リングビーム輸送系(UBT)、下リングビーム輸送系(LBT)、新治療研究棟系(NT))

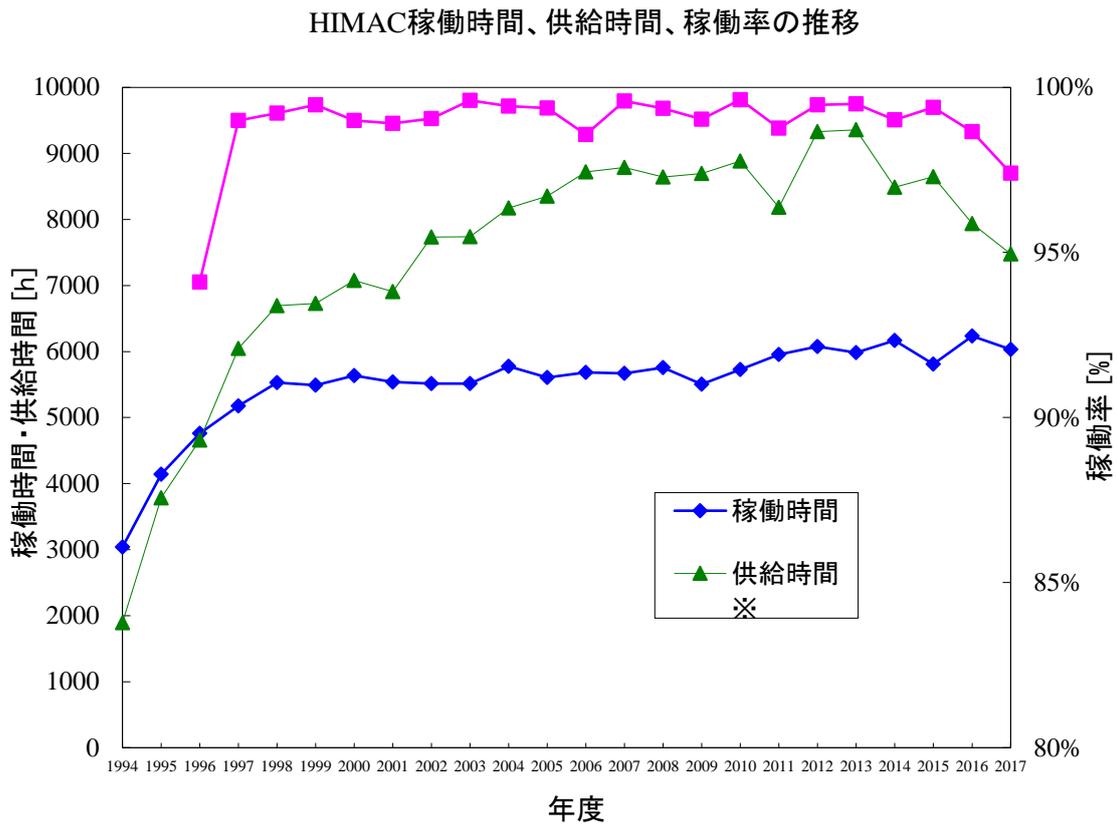


図2. 重粒子がん治療装置の稼働時間の推移

※供給時間は治療、実験の供給時間の合計としています。HIMAC は入射器及びシンクロトロンで計3か所同時にビームを供給できるため、この集計では稼働時間より供給時間が長くなっています。

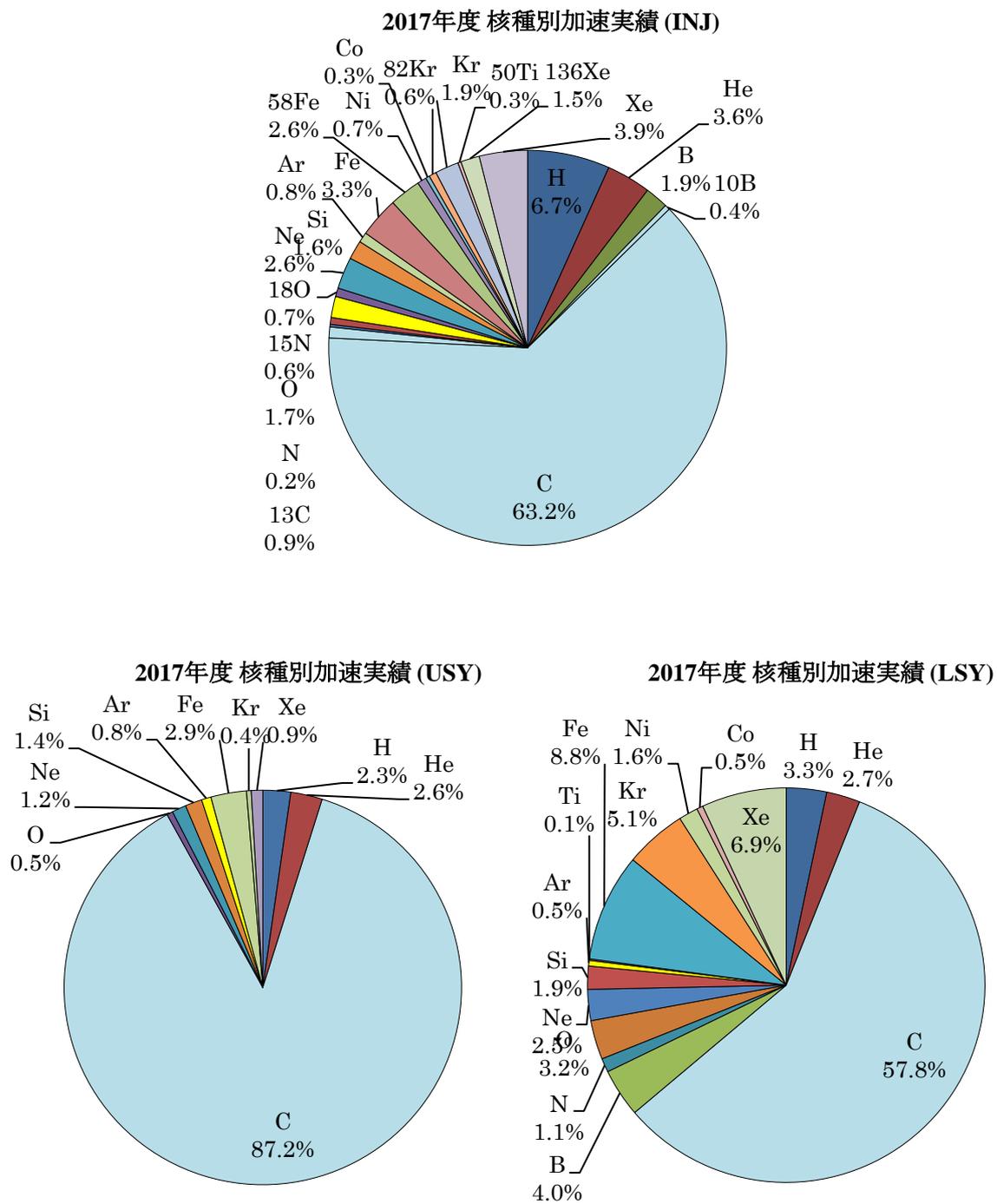


図3. 入射器及びシンクロトロンでの加速粒子別実績

表3 HIMAC 加速器系の主な障害

	第 I 期			第 II 期		
	日付	時間数	障害内容	日付	時間数	障害内容
入射器	4月 3日	2:21	DTL_HPAパワー故障	10月22日	0:31	100MHzRFQ 真空悪化
	4月 4日	9:13	DTL_HPA真空管故障	1月10日	1:35	DTL_HPLTD パルストランス破損
	4月-7月	2:33	100MHzRFQタンク内放電	3月 6日	1:35	小型 RFQ_HPA 不具合
	8月 3日	0:58	HECマスフローコントローラ不具合			
主加速器 (上)	3月28日	0:41	計算機通信プロセス異常	1月14日	0:25	FCN15A 動作不具合
	3月29日	0:47	計算機通信プロセス異常	3月12日	1:23	SM5 電源不具合
	6月23日	1:04	真空計異常	3月13日	0:43	SM5 電源不具合
主加速器 (下)	4月13日	2:52	シンクロQF電源故障			
	5月27日	2:30	TS不具合			
	5月27日	0:45	ESD給電ケーブル不具合			
	5月30日	6:30	FCN12A動作不具合			
HEBT (上)	4月 20日	0:42	SLT011不具合	10月28日	0:36	PRN011 不具合
				11月 6日	0:38	HEBT 計算機不具合
				11月13日	7:00	HEBT 計算機不具合
HEBT (下)				9月 6日	0:42	計測 LAN 不具合
				10月26日	0:42	計測 LAN 不具合
				11月 6日	1:51	HEBT 計算機不具合
				11月13日	6:53	HEBT 計算機不具合
				12月21日	0:43	LCP1-2 TEPA カード異常
HEBT (新棟)	7月 4日		GRC-BM09,10ケッチ	3月 3日	2:40	GRC-BM10(2P)ケッチ
				3月 7日		スキャンング電源(X)不具合

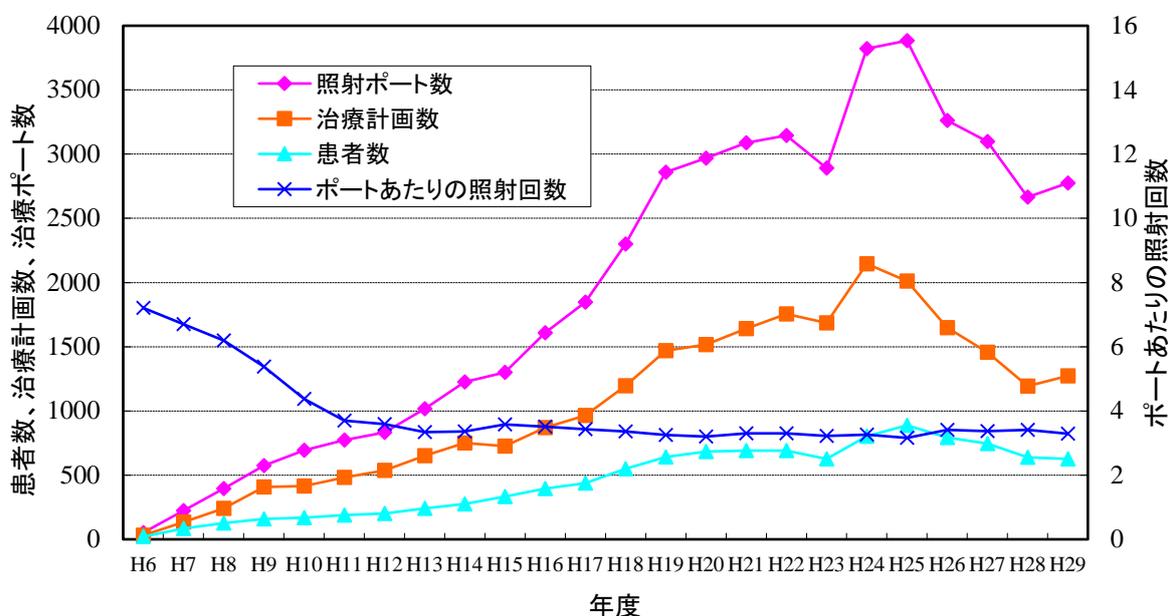


図4. 年度毎の照射ポート数、治療計画数、患者数、ポートあたりの照射回数の推移

15. サイクロトロン運転実績（加速器工学部 サイクロトロン運転室）

2016 年度

大型サイクロトロン利用目的別運転実績

1. 放射性薬剤の製造研究	704 h (39.4 %)
2. 物理研究	236 h (13.2 %)
3. 粒子線検出器の開発	39 h (2.2 %)
4. 生物研究	8 h (0.4 %)
5. 有料ビーム提供	187 h (10.5 %)
6. 新ビーム調整及び調整運転 放射線安全測定	610 h (34.1 %) 4 h (0.2 %)
合 計	1788 h (100.0 %)

大型サイクロトロン加速粒子エネルギー別運転実績

陽子 (p)	
エネルギー [MeV]	運転時間 [h]
80	51
70	415
50	14
40	86
30	91
18	175

ヘリウム(He)	
エネルギー [MeV]	運転時間 [h]
100	17
75	46
50	6
40	9
34	392
27	8
26.5	34

炭素(C)	
エネルギー [MeV]	運転時間 [h]
216	15
215	22

ネオン(Ne)	
エネルギー [MeV]	運転時間 [h]
120	30

水素分子(H ₂ ⁺)	
エネルギー [MeV]	運転時間 [h]
28	7
24.5	134
24	158

重陽子(d)	
エネルギー [MeV]	運転時間 [h]
40	13
20	65

小型サイクロトロン運転実績

放射性薬剤の製造及び研究	陽子	1544
	重陽子	94
調整運転及び放射線安全測定		16
合 計		1654

2017 年度

大型サイクロトロン利用目的別運転実績

1. 放射性薬剤の製造研究	869 h (52.8 %)
2. 物理研究	255 h (15.5 %)
3. 粒子線検出器の開発	26 h (1.6 %)
4. 有料ビーム提供	193 h (11.7 %)
5. 新ビーム調整及び調整運転 放射線安全測定	292 h (17.7 %) 11 h (0.7 %)
合 計	1646 h (100.0 %)

大型サイクロトロン加速粒子エネルギー別運転実績

陽子 (p)		水素分子(H ₂ ⁺)		ヘリウム3 (³ He)	
エネルギー [MeV]	運転時間 [h]	エネルギー [MeV]	運転時間 [h]	エネルギー [MeV]	運転時間 [h]
80	24	27	12	54	30
70	404	26	4		
60	14	24	120		
50	86				
40	91				
30	175				
18	113				
16	102				
13	13				

重陽子(d)		ヘリウム(He)	
エネルギー [MeV]	運転時間 [h]	エネルギー [MeV]	運転時間 [h]
50	11	100	43
20	67	75	45
		50	11
		34	348

小型サイクロトロン運転実績

放射性薬剤の製造及び研究	陽子	1476
	重陽子	56
調整運転及び放射線安全測定		18
合 計		1550

16. 国際協定・覚書一覧

(締結年月日順)

相手国	相手機関	覚書の内容	NIRS 対応者	締結年月日	有効期限
韓国	ソウル大学	重粒子線がん治療の分野において相互協力を推進し、その成果の普及を促進	北川 敦志 研究企画室	2018.03.23	2023.03.22
ブルガリア	ソフィア大学	生体イメージングと治療診断のためのナノテクノロジー技術に関する相互協力	青木 伊知男 分子イメージング 診断治療研究部	2017.10.03	2022.10.02
タイ	チェンマイ大学	放射線研究およびがん研究分野での相互協力	小西 輝昭 放射線治療研究部	2017.09.29	2022.09.28
国際機関	国際原子力機関 (CBC)	アジア地域に被ばく医療の教育センター Capacity Building Center (CBC) を設立・指定することにより人材育成等の拠点を構築する	立崎 英夫 被ばく医療センター	2017.09.20	2022.09.19
韓国	九州大学 韓国成均館大学	重イオン誘導原子核反応における反応メカニズム及び放射線挙動応用や影響に関する研究分野での相互協力を推進し、その成果の普及を促進することにより、科学の発展・継承に寄与することにある。	北川 敦志 研究企画室	2017.07.11	2022.07.10
韓国	延世大学がんセンター	重粒子線がん治療の分野において相互協力を推進し、その成果の普及を促進	北川 敦志 研究企画室	2017.07.06	2022.07.5
台湾	台湾国立中山大学	粒子線治療の分野において、情報交換、科学者や専門家の交流、及び共同研究等に関する相互協力を推進し、その成果の普及を促進する	北川 敦志 研究企画室	2017.04.18	2022.04.17
ドイツ	マックス・プランク 原子核研究所 (MPIK)	基礎物理学研究と医学応用を目的とした精密ビーム制御技術を含む加速器物理学、不安定核ビームの生成と加速等に関する相互協力	白井 俊之 加速器工学部	2017.01.10	2020.01.9
国際機関	国際原子力機関 (IAEA)	IAEA-CRP (F22053)「Therapeutic radiopharmaceuticals labelled with new emerging radionuclides (67Cu, 186Re, 47Sc)」を構成する、研究プロジェクト「Development of the production methods for emerging radionuclides applicable to the theranostical basic research. (セラノスティクス基礎研究に資する核種製造法の開発)」を実施	永津 弘太郎 標識薬剤開発部	2016.03.28	2019.03.17
イタリア	レニャーロ国立研究所 (INFN-LNL)	基礎物理学研究と医学応用を目的とした精密ビーム制御技術を含む加速器物理学、放射性イオン生成と加速等に関する相互協力	野田 章 加速器工学部	2016.03.09	2019.03.08
ブルガリア	トラキア大学 (Trakia University)	神経画像診断やナノテクノロジーに加え、酸化還元型プローブやセラノスティックナノ粒子を用いたがんのイメージング及び治療といった分野を新たに相互協力の範囲に盛り込んだ内容での協力	青木 伊知男 分子イメージング 診断治療研究部	2016.01.13	2021.01.12
台湾	中国医薬大学 (CMUHS)	重粒子線がん治療、分子イメージング研究等の分野において相互協力を推進し、その成果の普及を促進	北川 敦志 研究企画室	2016.01.13	2021.01.12
米国	ローレンスバークレー 国立研究所 (LBNL)	放射線に関するレジリエンス、リスクコミュニケーション、放射線生物学的影響、粒子線がん治療と検証に係わる 研究的プロジェクトにおいて相互協力を推進し、その成果の普及を促進する。	神田 玲子 放射線防護情報 統合センター	2015.10.26	2020.10.25
ノルウェー	ハウケランド大学病院 (HUH)	重粒子線がん治療とその装置、加速器、放射線防護等に関する相互協力を推進し、その成果の普及を促進する。	北川 敦志 研究企画室	2015.08.12	2020.08.11
中国	上海市陽子重粒子医院 (SPHIC)	粒子線治療分野において、放射線治療及び関連する医学物理、生物研究等に関する相互協力を推進し、その成果の普及を促進する。	北川 敦志 研究企画室	2015.07.28	2020.07.27

相手国	相手機関	覚書の内容	NIRS 対応者	締結年月日	有効期限
台湾	台北榮民総医院 (VGH)	粒子線治療分野において、放射線治療及び関連する医学物理、生物研究等に関する相互協力を推進し、その成果の普及を促進する。	北川 敦志 研究企画室	2015.07.14	2020.07.13
ロシア	ロシア科学アカデミー生物医学問題研究所 (IBMP-RAS)	宇宙環境等に適した放射線線量計測、放射線検出器と解析方法の開発、放射線英仏学、その他相互に合意する放射線科学領域における網羅的な協力	内堀 幸夫 イノベーションセンター	2015.07.01	2020.06.30
ドイツ	ドイツ連邦放射線防護庁 (BfS)	放射線防護および緊急被ばく医療に関する分野の協力； (1) リスクコミュニケーション (2) 自然放射線被ばく (3) 動物組織アーカイブ (4) 医療被ばく (5) 緊急被ばく医療 (6) 生物学的線量評価	神田 玲子 放射線防護情報統合センター	2015.02.12	2020.02.11
オーストラリア	ウーロンゴン大学 (UOW)	重粒子線がん治療分野において、重粒子線がん治療の線量測定、線量の品質保証、線量分布のシミュレーション計算、放射線生物学等に関する相互協力を推進する。	北川 敦志 研究企画室	2014.05.21	2019.05.20
ロシア	ブドカー原子核研究所 極東連邦大学	医学応用のための加速器システムおよび技術、イオンビームの医学応用、放射線生物学、分子イメージング、複雑系のモデリングおよび高度計算機科学等に関する相互協力	北川 敦志 研究企画室	2014.01.17	2019.01.16
オーストリア	MedAustron	重粒子線治療/共同臨床研究の構築、患者位置決め、検証システムおよび治療室機器の開発、線量分布およびPETによる分布検証の研究、人材育成のためのエキスパートシステムの研究、ヘリウム、酸素および窒素による治療の研究等に関する相互協力	北川 敦志 研究企画室	2013.12.05	2018.12.04
米国	コロラド州立大学 (CSU) コロラド大学医学部 (UC) コロラド大学ヘルスノース/ブードルバレー病院 (PVH)	放射線生物影響・毒物の生物影響研究に関する協力	鎌田 正 臨床研究クラスター	2013.11.17	2018.11.30
中国	蘇州大学 (SUDA)	重粒子線がん治療技術、分子イメージング、環境放射化学、緊急被ばく医療分野における協力	北川 敦志 研究企画室	2013.08.26	2018.08.25
ロシア	ドブナ合同原子核研究所 (JINR)	加速器物理学・技術、重粒子線がん治療技術、分子イメージング技術 分野における協力	北川 敦志 研究企画室	2013.02.25	2023.02.24
ルーマニア	サピエンティア大学 (SU)	医学、人間科学技術、材料、加速器及びプラズマ科学分野に係る協力	北川 敦志 研究企画室	2012.02.29	2022.02.28
中国	中国科学院上海応用物理研究所 (SINAP)	粒子線治療分野における、加速器科学技術・工学、放射線治療、医学物理学等分野に係る協力	北川 敦志 研究企画室	2016.05.31	2021.05.30
サウジアラビア	キングアブドゥルアジズ王立科学技術都市 (KACST)	重粒子線治療、緊急被ばく医療に係る協力	明石 真言 執行役	2010.03.01	継続中 解除通知がない 限り自動継続
タイ	チュラロンコン大学工学部 (CU)	自然放射線被ばく研究ネットワーク構築) *平成21年度科学技術振興調整費「国際共同研究の推進」(競争的資金)の交付決定を受けたことにより締結	神田 玲子 放射線防護情報統合センター	2009.11.24	継続中 解除通知がない 限り自動継続

相手国	相手機関	覚書の内容	NIRS 対応者	締結年月日	有効期限
中国	中国放射線防護・核安全医学研究所 (NIRP)	自然放射線被ばく研究ネットワーク構築) *平成21年度科学技術振興調整費「国際共同研究の推進」(競争的資金)の交付決定を受けたことにより締結	神田 玲子 放射線防護情報 統合センター	2009.11.24	継続中 解除通知がない 限り自動継続
ドイツ	ハイデルベルク大学 病院 (HUH)	医学物理学、生物学、放射線生物学、重粒子線がん治療に関連した臨床試験、加速器物理学・技術、重イオン物理学と応用に係る協力	白井 敏之 加速器工学部	2009.11.02 (継続 2015)	2019.11.01
マレーシア	マレーシア科学大学 (USM)	重粒子線がん治療関連技術及び画像診断等分野における協力	北川 敦志 研究企画室	2015.07.07	2020.07.06
インド	H.N.B.ガールワール大学 (HNBGU)	自然放射線被ばく研究ネットワーク構築) *平成21年度科学技術振興調整費「国際共同研究の推進」(競争的資金)の交付決定を受けたことにより締結	神田 玲子 放射線防護情報 統合センター	2009.10.15	継続中 解除通知がない 限り自動継続
韓国	韓国原子力安全技術院 (KINS)	自然放射線被ばく研究ネットワーク構築) *平成21年度科学技術振興調整費「国際共同研究の推進」(競争的資金)の交付決定を受けたことにより締結	神田 玲子 放射線防護情報 統合センター	2009.10.15	継続中 解除通知がない 限り自動継続
フィリピン	フィリピン原子力研究所 (PNRI)	放射線防護、被ばく線量評価、放射線の人と環境への影響、放射線緊急被ばく医療分野に係る協力	神田 玲子 放射線防護情報 統合センター	2009.07.27 (継続 2014)	2019.07.26
米国	メイヨークリニック (Mayo)	放射線治療における臨床研究、医学物理学、放射線生物学分野における基礎科学研究に係る協力	北川 敦志 研究企画室	2009.07.23 (継続 2014)	2019.07.22
スウェーデン	カロリンスカ研究所 (KI)	覚書 *協力分野を明記しない包括的協力	下川 卓志 放射線障害治療研究部	2009.04.20 (継続 2014)	2019.11.30
中国	中国科学院高能物理研究所 (IHEP)	シンクロトロン加速器科学技術・工学、放射線治療、医学物理学分野等に係る協力	北川 敦志 研究企画室	2009.01.22 (継続 2014)	2019.01.21
韓国	韓国原子力医学院 (KIRAMS)	職員派遣及び研修に関する協力	北川 敦志 研究企画室	2008.12.12	継続中 解除通知がない 限り自動継続
中国	中国科学院近代物理研究所 (IMP)	医学物理学、生物学、放射線生物学、重粒子線がん治療に関連した臨床試験、加速器物理学・技術、重イオン物理学とその応用に係る協力	北川 敦志 研究企画室	2008.10.28 (継続 2013)	2018.10.27
台湾	財団法人張榮發基金会 (重粒子線医療研究院)	委員の派遣、職員の研修に係る協力	臨床研究クラスター	2008.08.26	継続中 解除通知がない 限り自動継続
台湾	財団法人張榮發基金会 (重粒子線医療研究院)	放射線科学に関する包括的な研究・医療協力	臨床研究クラスター	2008.06.25	継続中 解除通知がない 限り自動継続
中国	中国放射線防護・核安全医学研究所 (NIRP)	緊急被ばく医療及び放射線防護研究分野における協力	明石 真言 執行役 神田 玲子 放射線防護情報 統合センター	2007.11.27 (継続 2017)	2022.11.26
フランス	ジョセフ・フーリエ大学 (UJF)	がん標的プローブを用いる分子イメージング研究分野における協力	東 達也 辻 厚至 金 朝暉 分子イメージング 診断治療研究部	2007.11.15 (継続 2014)	2019.03.12

相手国	相手機関	覚書の内容	NIRS 対応者	締結年月日	有効期限
イタリア	CNAO 財団	重粒子線治療分野に係る協力	北川 敦志 研究企画室	2006.11.27 (継続 2016)	2021.11.26
オーストリア	ウィーン工科大学原子力 研究所 (ATI)	重粒子・中性子線量評価、生物影響研究に係る協力	北川 敦志 研究企画室	2006.04.03 (継続 2016)	2021.04.02
ドイツ	ドイツ航空宇宙センター (DLR)	航空宇宙放射線医学分野に係る協力	内堀 幸夫 イノベーションセンター	2005.11.25 (継続 2016)	2020.11.24
ハンガリー	ハンガリー科学アカデミー原子核研究所 (ATOMKI)	加速器物理学分野に係る協力	北川 敦志 研究企画室	2005.10.17 (継続 2015)	2020.10.16
米国	オクラホマ州立大学 (OSU)	宇宙放射線線量計測等に関する研究協力	内堀 幸夫 イノベーションセンター	2005.06.29 (継続 2015)	2020.06.28
韓国	韓国原子力医学院 (KIRAMS)	緊急被ばく医療、放射線腫瘍学、核医学、医学物理学、加速器物理学分野に係る協力	明石 真言 執行役	2004.11.16 (継続 2014)	2019.11.13
ドイツ	ウルム大学放射線医学研究部 (STRAFO)	医療データベースシステムに関する協力	明石 真言 執行役	1998.10.28	継続中 6ヶ月前の通知により 暦年ベースで終了可
フランス	フランス原子力・代替エネルギー庁 (CEA)	放射線生物、分子イメージング等分野に係る協力	中島 徹夫 放射線影響研究部	1996.03.22	継続中 解除通知がない限り 自動継続

2017年度			
受賞日	部署	受賞者	賞の名称
1	1/12	臨床研究クラスター分子イメージング診断治療研究部 機能分子計測チーム	八幡憲明 rtFIN2017 BestPosterAward(Clinical部門)
2	12/13	元放射線医学物理部長 公益財団法人医用原子力技術研究振興財団 常任理事	遠藤真広 第1回日本医療研究開発大賞 厚生労働大臣賞 (放医研の4次元X線CT技術開発を基にした医療機器)
3	11/30	廃棄物技術開発研究チーム	倪 有意 (Youyi Ni) 第7回アジア-太平洋プラズマ分光分析会議 Analytical Sciences Young Scientist Presentation Award
4	11/21	静電加速器運転室	小林亜利紗 MICROS2017 Travel award to young investigators
5	11/17	臨床研究クラスター分子イメージング診断治療研究部	立花泰彦 第36回日本医用画像工学会大会 奨励賞
6	11/14	放射線影響研究部	飯塚大輔 日本放射線影響学会第60回大会 Journal of Radiation Research誌 寺島論文賞
7	11/9	臨床研究クラスター脳機能イメージング研究部 脳疾患トランスレーショナル研究チーム	橋本聡華 第51回日本てんかん学会学術集会 優秀ポスター賞
8	11/6	放射線影響研究部	高島賢 日本放射線影響学会第60回大会 優秀演題発表賞
9	10/31	臨床研究クラスター重粒子線治療研究部 日本学術振興会 特別研究員	李 恵子 日本放射線影響学会第60回大会 優秀発表賞
10	10/30	臨床研究クラスター重粒子線治療研究部 日本学術振興会 特別研究員	李 恵子 若手放射線生物学研究会 優秀論文賞
11	10/17	技術安全部 生物研究推進課	塚本智史 第110回日本繁殖生物学学会大会 日本繁殖生物学会・奨励賞
12	10/13	脳機能イメージング研究部	島田 齊 第57回日本核医学会学術総会 第14回日本核医学会 研究奨励賞 最優秀賞
13	10/12	放射線影響研究部	横溝 真哉 日本宇宙生物科学会第31回大会 優秀発表賞
14	10/6	放射線影響研究部	森山ひとみ 第54回アイソトープ・放射線研究発表会 若手優秀講演賞
15	9/8	臨床研究クラスター分子イメージング診断治療研究部 核医学基礎研究チーム	吉井幸恵 JSMI FASMI Young Investigator Travel Award, FASMI Young Investigator Award
16	9/5	脳機能イメージング研究部	伊藤岳人 平成29年度生理学研究所研究会 第1回ヒト脳イメージング研究会 研究奨励賞
17	9/4	計測・線量評価部	山谷泰賀 第15回(平成29年度)産学官連携功労者表彰 厚生労働大臣賞
18	8/28	加速器工学部	水島康太 第14回日本加速器学会 年会賞
19	7/13	臨床研究クラスター脳機能イメージング研究部	北村総一郎 第56回千葉核医学研究会 千葉核医学会賞
20	7/6	放射線防護情報統合センター	古場裕介 日本保健物学会第50回研究発表会・日本放射線安全管理学会第16回学術大会合同大会 優秀プレゼンテーション賞
21	6/23	臨床研究クラスター重粒子線治療研究部 日本学術振興会特別研究員	李 恵子 第10回国際α線内用療法シンポジウム Travel Awards for Young Researchers
22	6/9	臨床研究クラスター分子イメージング診断治療研究部	花館 明香 第10回国際α線内用療法シンポジウム Travel Awards for Young Researchers
23	6/5	放射線障害治療研究部 粒子線基礎医学研究チーム	劉 翠華 第5回宇宙放射線・粒子線治療学会 ポスター賞
24	6/3	臨床研究クラスター分子イメージング診断治療研究部 機能分子計測チーム	佐藤千佳 第12回日本分子イメージング学会 優秀発表賞
25	6/2	計測・線量評価部 イメージング物理研究チーム	Md Shahadat Hossain Akram ISMRM Summa Cum Laude Merit Award
26	5/16	計測・線量評価部 イメージング物理研究チーム	錦戸文彦 第113回日本医学物理学会学術大会 CyPos大会会長賞・英語プレゼンテーション賞
27	5/15	放射線影響研究部 幹細胞発がん研究チーム	鶴岡千鶴 平成28年度放射線影響研究奨励賞
28	5/9	加速器工学部	白井敏之、岩田佳之 第21回超伝導科学技術賞
29	4/20	重粒子線がん治療用超伝導回転ガントリー開発グループ	白井敏之、岩田佳之、古川卓司、原洋介、水島康太、早乙女直也、丹正亮平、血谷有一、森慎一郎、藤田敏、武井由香 平成28年度日本原子力学会関東・甲越支部 原子力知識・技術普及貢献賞
30	4/19	加速器工学部 重粒子線運転室長	岩田佳之 平成29年度文部科学大臣表彰 科学技術賞 (開発部門)
31	4/19	計測線量評価部 イメージング物理研究部	山谷泰賀、吉田英治、田島英朗 平成29年度文部科学大臣表彰 科学技術賞 (研究部門)
32	4/18	臨床研究クラスター脳機能イメージング研究部 脳疾患トランスレーショナル研究チーム	漆畑拓弥 第42回日本脳卒中学会学術集会(STROKE 2017) 優秀ポスター賞
33	4/7	計測線量評価部 計測技術開発チーム	内堀幸夫 第11回科学技術の「美」パネル展 優秀賞 作品『重粒子ビームが生み出すチェレンコフの青い輪』

2016年度			
受賞日	部署	受賞者	賞の名称
1	3/10	加速器工学部 重粒子線運転室 加速器工学部 先進粒子線治療システム開発チーム	岩田佳之 水島康太 公益財団法人高エネルギー加速器科学研究奨励会 奨励賞 (西川賞)
2	12/14	計測・線量評価部 イメージング物理研究チーム	田島英朗 第35回日本医用画像工学会大会(JAMIT2016) 大会奨励賞
3	12/12	分子イメージング診断治療研究部・核医学基礎研究チーム	吉井幸恵 公益財団法人持田記念医学薬学振興財団 平成28年度研究助成金公募選出 研究助成金贈呈書授与
4	11/15	放射線防護情報統合センター	神田玲子 日本放射線影響学会 女性研究者顕彰・岩崎氏子賞
5	11/10	放射線影響研究部 発達期被ばく影響研究チーム	臺野和広 日本放射線影響学会 奨励賞
6	9/15	分子イメージング診断治療研究部 医用連携画像研究チーム	今泉 晶子 第44回日本磁気共鳴医学会 大会会長賞
7	8/2	放射線障害治療研究部	平山亮一 日本放射線腫瘍学会生物部会賞
8	8/2	計測・線量評価部 放射線計測技術開発チーム	小平 聡 国際宇宙空間研究委員会(COSPAR) Zeldovich Medals
9	7/25	脳機能イメージング研究部	樋口 真人 第30回塚原伸昇賞
10	7/25	計測・線量評価部 放射線計測技術開発チーム	松山嗣史 平成27年度日本保健物理学会 学生研究優秀賞
11	6/23	分子イメージング診断治療研究部	吉井 幸恵 MILabs Image of the Year 2016 受賞
12	5/13	計測・線量評価部	吉田英治、田島英朗、Mohammadi Akram, Akram Md Shahadat Hossain 第111回日本医学物理学会学術大会 大会会長賞
13	5/13	放射線医学総合研究所 計測・線量評価部	Ahmed Abdella Mohammednur 第111回日本医学物理学会学術大会 英語プレゼンテーション賞
14	4/28	放射線障害治療研究部 放射線がん生物学研究チーム	平山亮一 公益財団法人放射線影響協会 平成27年度放射線影響研究奨励賞
15	4/18	脳機能イメージング研究部	田桑弘之 第10回科学技術の「美」パネル展 優秀賞 作品『光で見た脳内のミクロな世界-βアミロイドと認知症-』

18. 主なイベント／プレス発表

18-1. 主なイベント

2016年度

開催日	イベント名称
4月24日	放医研一般公開 “もっと知りたい！放射線のできること”
4月26日	量子科学技術研究開発機構発足記念式典
4月25～26日	2015年度 HIMAC共同利用研究成果発表会（ホテルポートプラザちば）
6月11～12日	青少年のため科学祭典 千葉大会（千葉市科学館きぼーる）
6月27日	ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ合同研究発表会（千葉大学）
7月1日	放医研創立記念日（第59回）
7月27～28日	子ども霞が関見学デー
8月4～6日	福島と千葉の小学生親子サイエンスキャンプ
10月16日	放医研公開講座 「放射線の革新的医学利用」～がんとこころに迫る～
11月4日	サイエンスアゴラ 2016 ワークショップ「放射線科学の責任」（日本科学未来館）
11月5日～6日	サイエンスアゴラ 2016 ブース展示「福島復興支援」（シボルブマーケット公園／お台）
11月25日	千葉エリア産学官連携オープンフォーラム2016（千葉大学）
12月3日	ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ合同研究発表会（東邦大学）
2月27日	次世代PET研究会（ベルサール八重洲）
2月28日	International Open Laboratory Symposium 2017
3月27日	ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ合同研究発表会（千葉大学）

2017年度

開催日	イベント名称
4月17～18日	2016年度 HIMAC共同利用研究成果発表会（ホテルポートプラザちば）
4月23日	放医研一般公開 “感謝・還暦・放医研”
5月8～13日	Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG56) Meeting（幕張メッセ／パシフィコ横浜）
5月23日	第1回次世代MRI・造影剤コンソーシアム、キックオフ国際シンポジウム 併催：理事長ファンド創成「安全安心・次世代造影剤開発」加速会合（日本科学未来館）
6月10～11日	青少年のため科学祭典 千葉大会（千葉市科学館きぼーる）
7月1日	放医研創立記念日（第60回）
8月3～5日	福島と千葉の小学生親子サイエンスキャンプ
8月6～7日	夏の体験学習会 サイエンスラボ（いわき市総合保健福祉センター）
11月10日	放射線看護課程100回記念講演会
11月27日	放医研創立60周年記念講演会（京葉銀行文化プラザ）
12月20日	ダイバーシティCHIBA研究環境コンソーシアム 共同シンポジウム
1月19日	第2回「MRIアライアンス」国際シンポジウム
1月22日	次世代PET研究会（ベルサール八重洲）
1月27日	放射線科学講座「放射線科学研究の最前線」～放医研における研究成果～ （いわき市総合保健福祉センター）
2月23日	第1回量子認知ワークショップ
3月24日	第1回がん死ゼロ健康長寿社会隣がん診断・治療シンポジウム（富士ソフトアキバ）

18-2. プレスリリース

2016年度

リリース日	件名
5月17日	がんの悪性度を検知する「ナノマシン造影剤」を開発
9月16日	うつ病発症に関わる神経伝達機能の異常を発見
9月26日	金属マーカーを体内に埋め込まず腫瘍を捉える重粒子線がん治療向けの技術を開発
10月10日	患者さん由来iPS細胞とゲノム編集技術を用いて、認知症・パーキンソニズムを来す前頭側頭葉変性症のメカニズムの一端を解明
11月9日	生体内に移植したiPS細胞由来神経前駆細胞の脳内動態を画像化
12月6日	脳内に「やる気」のスイッチ、目で見て操作
12月13日	「じわじわ」被ばくが発がん影響を動物実験で明らかに
3月13日	手術が難しい頭頸部の粘膜悪性黒色腫に対して重粒子線治療が有効

2017年度

リリース日	件名
4月26日	「みる」と「なおす」2つの機能をもつナノ薬剤送達治療システムを開発
5月10日	早期肺がんの治療は日帰りで
5月10日	重粒子線がん治療装置向けスキャニング照射機器の大幅な小型化を実現
6月29日	転移性胃がんに対する α 線を放出する標的アイソトープ治療薬の効果を世界で初めて確認
6月29日	がん細胞を狙い撃ちする α 線の画像化と線量評価法を開発
6月21日	乳房専用PET装置「Elmammo」の研究・開発で「産学官連携功労者表彰 厚生労働大臣賞」を受賞
9月21日	放射線医学総合研究所が緊急被ばく医療分野において国際原子力機関の緊急時対応能力研修センターに指定
10月11日	iPS細胞におけるゲノム変異の解明
12月13日	放医研の4次元X線CT技術開発を基にした医療機器が日本医療研究開発大賞を受賞
1月19日	多能性幹細胞の「分化促進!」の伝令を止める新たなメカニズムを発見
1月30日	重粒子線の悪性中皮腫に対する効果を世界で初めて確認
2月7日	陽子線が体内で起こす核反応を光で可視化
3月2日	受精卵の発育には脂肪が必要