



I S S N 0439-5948

N I R S - A R - 53

放射線医学総合研究所年報

平成21年度

独立行政法人
放射線医学総合研究所

放射線医学総合研究所年報

平成21年度

目 次

I. 概 要	1
II. 放射線の人体への影響、放射線による人体の障害の予防、診断及び治療並びに放射線の 医学的利用に関する研究開発等	
〔1〕 放射線に関するライフサイエンス研究領域	17
(1) 放射線に関するライフサイエンス研究	18
A. 重粒子線がん治療研究	18
①重粒子線がん治療の高度化に関する臨床研究	18
②次世代重粒子線照射システムの開発研究	20
③放射線がん治療・診断法の高度化・標準化に関する研究	22
B. 放射線治療に資する放射線生体影響研究	24
①放射線治療に資するがん制御遺伝子解析研究	24
②放射線治療効果の向上に関する生物学的研究	26
③網羅的遺伝子発現解析法の診断・治療への応用に関する研究	28
④成果の普及及び応用	30
C. 分子イメージング研究	32
①腫瘍イメージング研究	32
②精神・神経疾患イメージング研究	34
③分子プローブ・放射薬剤合成技術の研究開発	37
④次世代分子イメージング技術の研究開発	39
⑤分子イメージング研究成果の普及及び応用	41
(2) 知的財産の権利化への組織的取組み強化	43
〔2〕 放射線安全・緊急被ばく医療研究領域	45
(1) 放射線安全・緊急被ばく医療研究	46
A. 放射線安全研究	46
①放射線安全と放射線防護に関する規制科学研究	46
②低線量放射線影響年齢依存性研究	48
③放射線規制の根拠となる低線量放射線の生態影響機構研究	51
④放射線安全・規制ニーズに対応する環境放射線影響研究	53
B. 緊急被ばく医療研究	55
①高線量被ばくの診断及び治療に関する研究	55
②放射線計測による線量評価に関する研究及びその応用	57
③実態調査	59
(2) 放射線に関する知的基盤の整備	60
〔3〕 基盤技術の研究、共同研究、萌芽的研究・創成的研究	61
A. 基盤技術の研究	62
B. 共同研究	65
C. 萌芽的研究・創成的研究	66

III. 受託外部資金研究等	69
1. 分子イメージング研究プログラム（PET疾患診断研究拠点）	69
2. 単一細胞内遺伝子発現プロファイル解析システム	72
3. 三次被ばく医療体制整備調査	76
4. 放射性核種生物圏移行評価高度化調査（放射性廃棄物共通技術調査委託費）	79
平成21年度 外部資金研究等一覧	81

資 料 編

1. 研究発表	85
2. 研修業務	164
3. 情報業務	165
4. 基盤技術センター	169
5. 重粒子医科学センター	186
6. 分子イメージング研究センター	193
7. 放射線防護研究センター	196
8. 緊急被ばく医療研究センター	199
9. シンポジウム等開催一覧	205
10. 受入研究員等一覧	206
11. 国内連携	206
12. 国際協定・覚書一覧	207
13. 国際機関への協力	209
14. 来所外国人研究者	210
15. 職員海外出張及び留学	226
16. 協定締結大学院及び併任教員一覧	227
17. 刊行物一覧	230
18. 知的基盤一覧	231
19. 特許等一覧	232
20. 機構・予算	246
21. 役員・役職員名簿	248
22. 人事異動	255
23. 栄誉	257
24. 放医研日誌	258

I. 概要

I. 独立行政法人放射線医学総合研究所の業務内容

(1) 目的

放射線の人体への影響、放射線による人体の障害の予防、診断及び治療並びに放射線の医学的利用に関する研究開発等の業務を総合的に行うことにより、放射線に係る医学に関する科学水準の向上を図ることを目的とする。

(独立行政法人放射線医学総合研究所法第3条)

(2) 業務内容

当法人は、行政法人放射線医学総合研究所法第3条の目的を達成するため以下の業務を行う。

- ①放射線の人体への影響、放射線による人体の障害の予防、診断及び治療並びに放射線の医学的利用に関する研究開発を行うこと。
- ②前号に掲げる業務に係る成果を普及し、及びその活用を促進すること。
- ③研究所の施設及び設備を科学技術に関する研究開発を行う者の共用に供すること。
- ④放射線の人体への影響、放射線による人体の障害の予防、診断及び治療並びに放射線の医学的利用に関する研究者を養成し、及びその資質の向上を図ること。
- ⑤放射線による人体の障害の予防、診断及び治療並びに放射線の医学的利用に関する技術者を養成し、及びその資質の向上を図ること。
- ⑥第1号に掲げる業務として行うもののほか、関係行政機関又は地方公共団体の長が必要と認めて依頼した場合に、放射線による人体の障害の予防、診断及び治療を行うこと。
- ⑦前各号の業務に附随する業務を行うこと。

(独立行政法人放射線医学総合研究所法第14条)

II. 研究開発

(1) 放射線に関するライフサイエンス研究

重粒子線がん治療研究に関しては、

- ①粒子線がん治療の高度化に関する研究
- ②次世代重粒子線照射システム開発研究
- ③放射線がん治療・診断法の高度化・標準化に関する研究

放射線治療に資する放射線生体影響研究に関しては、

- ①放射線治療に資するがん制御遺伝子解析研究
- ②放射線治療効果の向上に資する生物学的研究
- ③網羅的遺伝子発現解析法の診断・治療への応用に関する研究

分子イメージング研究に関しては、

- ①腫瘍イメージング研究
- ②精神神経疾患イメージング研究
- ③分子プローブ・放射薬剤の研究開発

また、これらの研究開発に関して、成果の普及及び応用を行うとともに、知的財産の権利化への組織的取り組み強化を行った。

(2) 放射線安全・緊急被ばく医療研究領域

放射線安全研究に関しては、

- ①放射線安全と放射線防護に関する規制科学研究
- ②低線量放射線影響年齢依存性研究
- ③放射線規制の根拠となる低線量放射線の生体影響機構研究
- ④放射線安全・規制ニーズに対応する環境放射線影響研究

緊急被ばく医療研究に関しては、

- ①高線量被ばくの診断及び治療に関する研究
- ②放射線計測による線量評価に関する研究及びその応用を行った。また、これらの研究開発に関して、放射線に関する知的基盤の整備に努めた。

(3) 基盤技術の研究、共同研究、萌芽的研究

放射線に関するライフサイエンス研究領域及び放射線安全・緊急被ばく医療研究領域の研究の専門的能力を高め、基盤的な技術を提供するための基盤技術の研究、研究の活性化を図るため、理事長の裁量による研究として、萌芽的研究・創成的研究を行った。上記研究開発について、詳しくは、P66～68に記載しているので参照されたい。

III. 運営業務

[1] 研究成果の普及及び成果の活用の促進

(1) 広報活動と研究成果の普及

①成果の発信

・放射線防護研究センターシンポジウム、重粒子医学センターシンポジウム、分子イメージング研究センターシンポジウムを開催し、各シンポジウムの成果を報文集にまとめて広く配布した。

②広報活動の拡充

・ホームページで公開中の各種情報（プレス発表、研究活動・成果、HIMAC共同利用研究、データベース、図書・刊行物など）をより判りやすく表示するため、内容の刷新、組み替え、写真更新等を行っ

た。平成21年度には、3,043回の新規掲載や更新を行っている。特に、プレス発表の項に最近の成果・トピックスを新設し、タイムリーに情報発信ができるよう改善した。また広く人に優しいホームページを目指し、視覚障害者向けの音声付きページの構築作業を行っている。

- ・研究事業の他に、治療相談や人材育成、緊急被ばく医療ダイヤルなど研究所が行っている多くの社会貢献活動について、これらの活動全体が一目で分かるよう“放医研の社会貢献”のページを企画し、公開した。
- ・ホームページに表示するデータベースを構築した。本年度構築したデータベースは、イベントデータベース、放医研ニュース目次データベース、放射線科学目次データベース、講演会参加者管理（ウェブ申請）、プレス発表データベース、取材データベースなどである。
- ・新聞を毎日点検し、科学的な発表や放医研に関連した記事を収集し、データベース化した。本年度に追加した新聞記事件数は3,710件、データベース内の記事総数は26,968件にも上り、関連知識の増強とリスク管理に寄与した。
- ・プレス発表実績については、総計が27件、その内研究成果は20件であり、平成19年度の8件、平成20年度の13件を上回り、当所の研究や業務等の活動成果を広く社会に知らせた。
- ・放医研ニュースを12回、放射線科学を12回発刊した。放射線科学については特に、各センター横断的な研究や業務成果についての特集記事を企画・掲載し、写真・図版を随所に取り入れるなど分かり易い誌面作りに努めた。
- ・市民公開講座を2回開催した。
第15回市民公開講座（105名参加）、第16回市民公開講座（303名参加）
- ・一般講演会を2回開催した。一つは「HIMAC15周年記念講演会」として開催し、新聞・雑誌等でも特集号として取り上げられるなど、重粒子線がん治療関連の実績を大きくアピールした（1,021名参加；有楽町・東京国際フォーラム）。もう一つは、佐賀県と協力し、重粒子線がん治療施設建設を目指している鳥栖市で開催し、当該地域の活動に大きく貢献した【第12回一般講演会「人に優しい最先端の重粒子線がん治療」250名参加；サンメッセ鳥栖、佐賀県鳥栖市】。
- ・公開講座、一般講演会については、自主的にリーフレットを企画・作成するとともに、積極的な広報によって、来聴者数を十分なレベルに保った。
- ・研究の進捗等に合わせ、放医研要覧を2回改訂し

増刷した。英文要覧を1回改訂し、増刷した。

放医研概要については2回改訂し、増刷した。

- ・千葉市内の中学校の職場体験として、3校の中学生（計5名）を受け入れた。
- ・研究所一般公開の見学者総数は3,065名であった。市民公開講座408名や一般講演会の他、一般見学者として3,588名を受け入れ、21年度は、総計で7,061名を放医研構内に受け入れた。
- ・サイエンスサテライト特別展「放射線医学総合研究所、体に優しいがん治療—重粒子線がん治療について—（大阪科学技術センター科学体験館サイエンスサテライト）を実施した（1月8日～1月20日）。
- ・研究所外部からの電話による問い合わせが増加傾向にあり、これに対処するため、受付時の対応等記録様式を整え、データベース化し、効率的な回答ができる体制を構築した。
- ・研究所外部からの引用掲載・取材・講演等依頼が増加しているため、受付時の申請様式を整え、申請から許可までの手続きのルール化およびデータベース化を図るなど改善し、業務の効率化を行った。

（2）研究成果の活用促進

- ・原著論文発表数は293報（平成22年6月17日調査：業務実績登録システムより）であった。
- ・情報業務室の協力のもと「業務実績登録システム」の取扱いマニュアルを改訂した。
- ・特許出願件数は58件（20年度実績60件）。
国内出願 34件のうち、放医研単独出願は15件、
外国出願 24件のうち、放医研単独出願は10件であった。
- ・弁理士の活用については、発明の内容により、委任する特許事務所・弁理士を選定し、円滑かつ質の高い特許出願に努めた。
- ・知的財産権、国際取引等（ライセンス契約、共同研究契約等）、産学官連携関係を特に専門とする弁理士・弁護士と顧問契約を結び、特許や契約に関する案件について随時相談を行い、見解を軸に他機関との折衝をすすめた。所外向けホームページに研究所の登録特許及び出願公開特許等を掲載し、逐次その充実を図ると共に、技術移転、特許出願等の充実にも努めた。「特許情報データベース」を所内向けと所外向けに分けることで、所内向けホームページで公開する特許出願情報量を増やし研究者の特許活動を支援すべく、バージョン2を情報業務室と協働で構築し、運用を開始した。また、研究所の出願情報を視覚的に開示するため、出願情報に関するパテントマップを作成した。

- ・JSTの研究成果展開総合データベース「J-STORE」、財団法人日本特許情報機構（JAPIO）の「特許流通データベース」により、放医研単独出願特許情報の掲載をし、特許情報の一層の公開に努めた。さらに、平成20年度からは、文部科学省の「リサーチツール特許データベース」に生物資源関連の特許情報を登録・掲載するなど幅広いルートを用いた情報公開を行っている。
- ・技術移転等を促進するため、以下の産学連携に係わる会議、展示会等に積極的に参加した。特に今年度は特許等の研究開発成果・技術を中心に、研究開発状況、特許情報等の紹介に務めた。第8回産学官連携推進会議、イノベーション・ジャパン2009—大学見本市。
- ・技術指導契約件数は4件で、収入は3,943千円であった。
- ・受託試験契約件数は9件で、収入は15,028千円であった。
- ・実施契約件数は特許15件、ノウハウ4件、研究成果物2件の計21件で、収入は、特許495千円、ノウハウ560千円、研究成果物2千円であった。
- ・「知的財産への戦略的な取り組み」について検討するため、次期中期計画策定に向けて、経営・運営検討会の下、知財ワーキンググループを立ち上げ、以下の3点について5回検討を行った。議事概要及び検討結果について、経営・運営検討会に報告・提案を行った。今後、経営・運営検討会の求めに応じて、審議を行う予定。①知的財産に関する基本戦略と実施体制、②特許取得・維持に関する戦略、③特許実施推進に関する戦略。

〔2〕研究活動に関連するサービス

(1) 施設及び設備の共用

本来の研究開発業務の遂行を図り外部の利用者への共用を積極的に推進した。

①粒子線がん治療装置

- ・課題募集を2回、最終的に計131課題を実施した。
- ・共同利用運営委員会、課題採択・評価部会において課題の採択案を作成。平成20年度実施の課題について、報告書と発表会を元に全課題について評価を実施した。
- ・平成20年度研究成果報告書900部（CD版）を作成し、全国の関係機関や研究者に配布した。
- ・HIMAC共同利用に約4000時間以上のマシンタイムを提供した。

②PIXE、SPICE等

- ・PIXE分析装置（PASTA）については、合計7課題の共同研究を継続して実施した。SPICEは、合計3課題

の共同研究を実施した。

- ・共用施設の実施体制を作り、静電加速器施設利用部会において、マシンタイムの配分案の審議を実施し、マシンタイムを決定した。
- ・共実委員会静電加速器施設利用部会の規程を改正し、静電加速器施設のマシンタイムを利用部会の審議事項として明確にし、共実委員会にて承認された。
- ・利用者へのマシンタイム提供時間を増やすために、ビーム調整時間の短縮を目的としたビーム輸送系の技術開発等に着手し、仕様検討を進めた。
- ・共用化に向けた課題募集や体制を整備し、試用を開始した。共用・共同研究等における他研究機関の受け入れ体制について検討を開始した。

(2) 人材育成

①若手研究者の育成

- ・平成21年度は、新たに千葉大学院工学研究科と協定を締結した。また、更なる連携強化を図るため、14大学との協定締結に向け、準備を行った。
- ・14大学と連携大学院協定を締結し、契約を結び、16人の連携大学院生を受け入れた。
- ・大学院課程研究員制度により、16人の大学院課程研究員を受け入れた。

②重粒子線治療に係る人材育成及び粒子線治療に係る人材育成事業

- ・重粒子線治療に係る医学物理士候補者を新規3名受け入れた。なお、我が国では放射線治療施設に対し、放射線治療に携わる人材、特に医学物理士が非常に少ないのが現状であり、研修業務において「医学物理コース」の実施や文部科学省の委託事業「粒子線がん治療に係る人材育成プログラム」にも積極的に協力している。

③研修業務

- 1) 平成21年度は全課程を予定通り実施し、年間318人を研修した。
 - ・医学物理コースは、より多くの受講希望者に対応するためカリキュラムを工夫し、講義と実習の分離を行いより多くの受講生が講義の受講ができ、より専門的に学びたい受講生は実習をさらに受講できるようにコース設計し高い評価を受けた。具体的には従来の開催期間（9日間）の中に講義のみを受講するコース（5日間コース）を新設した。
- 2) 全課程においてアンケートを実施し、その結果を講師にフィードバックし、講義内容、実習内容の改善を実施し、研修の質的充実を図っている。特に緊急被ばく系研修は終了後に必ず検討会など

を開いて適宜、改善に努めている。

- 3) 実習環境整備として最新の遠隔サーベイメータを導入した。
- 4) 研修の質的向上に資する調査研究として、放射線防護、特に医療放射線の防護に関する最新情報の収集とまとめを行っている。研修の質的向上に資する研究開発として、汚染管理を容易にする高速高感度サーベイメータを共同研究しプレス発表も行った。他に必要に応じて実験装置、実験器具、実験の様子を画像化し、研修生の理解を助けた。
- 5) 韓国との「緊急被ばく医療セミナー」の開催に協力した。アフリカIAEA理事国を対象として「放射線診断・治療研修」を開催した。
- 6) 海上保安庁からの「海上原子力防災研修」（3日間、研修生10名）を実施した。

また弘前大学に対して包括的な研究協力協定に基づいて「被ばく医療セミナー（3日間、20名）」を実施した。

(3) 国際協力及び国内外の機関大学等との連携の推進

国際対応として、特に外国人研究者の受入に当たっては、外国人研究者の研究環境及び生活環境（住居探しの付添、賃貸住居の保証人はじめ衣食住の相談等）の改善に資する援助を展開する等、強化を図った。

① 国内外の研究者等の交流

- ・海外派遣：431名の職員を海外へ派遣した。
- ・外国人受け入れ：373名の外国人を受け入れた。
- ・国際会議、セミナー等の開催（11回）：
JICA中南米/IAEA理事国等集団研修、国際オープンラボラトリーワークショップ、IAEA/RCA Training Course、NIRS-IMP炭素線がん治療に関する合同シンポジウム、弘前大学大学院「緊急被ばく医療国際シンポジウム、OECD/NEAアジア会議、KIRAMSセミナー、Kids Workshop、NSC/NIRSワークショップ、などを開催した。
- ・研究協定・覚書等の締結：ハイデルベルグ大学病院、マレーシア科学大学、フィリピン原子力研究所、米国メイヨークリニック、カロリンスカ研究所、H.N.B. ガルワール大学、中国放射線防護研究所、チュラロンコン大学工学部、キングアブドゥルアジズ科学技術都市、清華大学玉泉病院との新規締結。韓国原子力医学院との覚書継続。

また、研究協定・覚書等に基づく人材育成研修を積極的に実施した。

- ・国際機関に対する国内取りまとめ機関として協力した。
- ・国内研究機関から1,448名（連携大学院生を含む）

の外部研究員等を受け入れ支援をした。

② 国内の研究機関や大学の専門家との連携

- ・国内の研究機関や大学の専門家との連携によって、UNSCEAR報告書ドラフトを検討し、コメントを取りまとめ、新規テーマ検討の支援をした。
- ・UNSCEAR会合へ専門家を派遣して、国内の研究成果および意見を発信し、放射線防護研究に関連する国際情勢に関する情報収集など国際協力推進を支援した。

② WHO、IAEAとの協力

- ・IAEA Consultancy Meeting to Review the IAEA Technical Report on Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessmentに出席し、意見交換を行った（オーストリア、ウィーン）。
- ・IAEAの National Workshop on Medical Response to Radiation Emergencies（サウジアラビア、リヤド）に招聘され、緊急被ばく医療に関する講義、助言、指導を行った。
- ・IAEA Consultancy Meeting to Finalize the Training Material on Medical Response to Radiation Emergencies（平成オーストリア、ウィーン）に参加し、教材の作成に従事した。
- ・IAEA総会（オーストリア、ウィーン）に参加し、IAEAに対し、アジアにおける日本の貢献のあり方、緊急被ばく医療支援チームの派遣について紹介した。
- ・IAEA Training Course Meeting（オーストリア、ウィーン）に参加した。
- ・IAEA Reviewing the draft manual on Biodosimetry application in Radiation Emergencyに出席し、意見交換を行った（オーストリア、ウィーン）。
- ・Global Health Security Initiative(GHSI)関連会合に専門家として参加し、放射線テロ対策について検討した（アメリカ、ワシントンD.C）（厚労省依頼）。
- ・International Atomic Energy Agency Extrabudgetary Programme (EBP) on the Safety of Nuclear Installations in the South East Asia, Pacific and Far East Countries Asian Nuclear Safety Network / Workshop on infrastructures needed for off-site and on-site emergency preparedness and response activity, and on medical treatmentに招聘され、緊急被ばく医療に関する講義、助言、指導を行った（マレーシア、クアラルンプール）。
- ・VAEC/JAEA Joint Training Course on "Nuclear and Radiological Emergency Preparedness"平成

21年11月25日～12月2日、で緊急被ばく医療に関する講義、助言、指導を行った（ベトナム、ハノイ）。

- ・ IAEA Regional Training Course on Response to Medical Emergencies Doha, Qatar（平成21年1に招聘され、緊急被ばく医療に関する講義、助言、指導を行った（カタール、ドーハ））。
- ・ 国際ワークショップ"NSC/NIRS Workshop on Medical Response to Nuclear Accidents in Asia"をIAEAとWHOの協力の下、開催した（放医研）。
- ・ IAEA 2nd Response Assistance Network (RANET) Meeting on Technical Guidelines に出席し、意見交換を行った（オーストリア、ウィーン）。
- ・ IAEA/IECに医師1名をconsultantとして派遣している。

④アジア地域における多施設共同臨床試験実施

- ・ 局所進行子宮頸がんに対する化学放射線治療の多施設共同臨床第II相試験：経過観察を継続し、4年全生存率、局所制御率、正常組織の遅発性反応によって治療成績の評価を行った。
- ・ 局所進行子宮頸がん（骨盤リンパ節陽性例）に対する拡大照射野＋化学療法の前臨床試験：患者の登録を継続し、治療の安全性、施行可能性、初期治療効果を検討した。
- ・ 局所進行上咽頭部がん（any T N2-3 M0およびT3-4 N0-1 M0の2疾患群）に対する化学放射線治療の多施設共同臨床第II相試験：症例登録を継続した。また治療患者の経過観察を行い、治療効果と有害反応を評価した。
- ・ 臨床試験の事務局として、子宮頸がんと上咽頭がんの前臨床試験に関して、各国の治療担当医から送られる治療データおよびフォローアップ・データを集積し、解析を行った。
- ・ 外部照射に関する物理的なQA/QC：マレーシアとタイの2施設のQAを実施した。
- ・ 各臨床試験の結果および外部照射のQAの結果を、マレーシアのクチンで開催されたFNCAワークショップで報告し、討議を行った。
- ・ 炭素線治療施設の導入又は検討している海外の13機関と協力取決めを締結するなど、国際的な普及推進を展開した。

（4）行政のために必要な業務

①原子力防災業務（三次被ばく医療体制整備調査）

- 1）全国レベルの三次被ばく医療体制の整備調査
- ・ 文部科学省が総務省による「原子力の防災訓練に関

する行政評価・監視結果に基づく勧告（第2次）」の中で各地域から三次被ばく医療機関への搬送体制が未整備であるとの指摘を受けたことに対し、新たに西日本ブロック11府県も含む全国の原子力施設等の立地・隣接19道府県を対象として、これら道府県から放医研までの被ばく・汚染患者搬送について各地で検証会を実施した。特に自衛隊による患者搬送体制の検証を行った。

- ・ 各自治体関係者、被ばく医療関係者、及び関係省庁関係者からなる緊急被ばく医療連携協議会全体会議（平成21年10月13日）を開催し、各地での三次被ばく医療機関への患者搬送に関する検証会の結果を報告するとともに、自衛隊派遣要請連絡経路の確認を行った。また、過去3年間実施してきたホールボディカウンター（WBC）の調査結果についても報告した。
- ・ 三次被ばく医療機関間の連携を図るため、ブロックの緊急被ばく医療体制整備、西日本ブロックから放医研までの患者搬送・受け入れなどについて東西ブロックの三次被ばく医療機関（放医研、広島大学）間の協議会を開催した（平成21年12月24日）。
- ・ 染色体ネットワーク会議技術検討会（平成22年1月22日）及び染色体ネットワーク会議（平成22年3月）を開催し、高線量域における線量評価法の技術的検討と情報共有・伝達システムの確認を行った。また、生物学的線量評価訓練の準備を行った。
- ・ 物理学的線量評価ネットワーク会議（平成21年10月22日）の開催し、緊急被ばく医療のためのスクリーニングレベルの検討、線量評価情報共有システムの利用方法等について検討した。
- ・ 緊急被ばく医療に関するシンポジウム「染色体異常分析による線量評価法について」を開催（平成22年1月22日）し、生物学的線量評価の発展を図った。

【緊急被ばく医療ネットワークの構築に向けた検討】

- ・ 緊急被ばく医療ネットワーク会議（平成22年1月15日）を開催し、放医研における患者受け入れ施設、緊急被ばく医療支援体制、東日本ブロックの患者搬送体制等について検討を行った。
- ・ 12月21日、22日に実施された国の原子力総合防災訓練に対し、緊急被ばく医療活動シナリオ作成の段階から参加した。22日には、千葉市消防局と連携し千葉市消防ヘリを使って茨城県から患者を搬送し、放医研に受け入れた。また、緊急被ばく医療派遣チームとして茨城県オフサイトセンターに医師1名を派遣した。この訓練に合わせて、所内の緊急被ばく医療訓練、また緊急被ばく医療ネッ

トワーク会議を中心とした3つのネットワーク会議メンバーへの通報連絡訓練を実施した。

2) 東日本ブロックの三次被ばく医療体制の整備調査

- ・東ブロック（8道県）の地方自治体関係者等との連携や緊急時における患者搬送についての検討を通じて地域の被ばく医療体制の構築に努めた。
- ・北海道(7/21)、福島県(10/5)、宮城県(11/30)、新潟県(12/25)、茨城県(3/3)、青森県(3/23)及び神奈川県(3/26)における緊急被ばく医療患者の搬送に関する検証会を自治体担当者、被ばく医療機関関係者、及び消防や自衛隊等の搬送関係者の参加を得て実施した。また、静岡県は原子力防災訓練における患者搬送について、自治体、医療機関、自衛隊関係者との意見交換を行った。

3) 西日本ブロック被ばく医療機関からの患者搬送方法の検討

- ・西日本ブロック10府県から放医研への内部汚染患者の搬送についての検証を自治体担当者、被ばく医療機関関係者、及び消防や自衛隊等の搬送関係者等の参加を得て下記の通り実施した。

福井県(5/26)、佐賀県(6/4)、長崎県(6/15)、岡山県(6/22)、石川県(6/30)、愛媛県(7/13)、鹿児島県(7/28)、島根県(7/29)、大阪府(8/5)、京都府(8/18)

3) アジアにおける緊急被ばく医療体制の基礎作り

- ・アジアにおける緊急被ばく医療の先進国として、韓国の緊急被ばく医療の中心機関である韓国原子力医学院(KIRAMS)の依頼により韓国の被ばく医療従事者19名に対し、緊急被ばく医療トレーニングコース「NIRS Training Course for Korean Medical Professionals on Radiation Emergency Medical Preparedness」(平成21年12月9日～11日)を開催した。
- ・内閣府原子力安全委員会より「原子力災害時における薬剤による放射線防護策に係る調査」を受託し、アジアの被ばく医療先進国として以下の事業を実施した。

イ) 欧米諸外国における既存体内汚染治療薬剤の位置づけ、使用方法等の研究動向調査、および新規薬剤候補の研究動向調査の実施(平成21年6月～平成22年3月15日)。

ロ) アジアの被ばく医療従事者を主な対象とし、国際ワークショップ“NSC/NIRS Workshop on Medical Response to Nuclear Accidents in Asia”(原子力安全委員会共催、IAEA、WHO協力)を開催した。本ワークショップでは、緊急被ばく医療に関する基礎講義や除染実習、アジアにおける被ばく医療ネットワークの構築、および最新の知見について

の情報発信を行った(平成22年1月19日～21日、放医研)。

- ・放射線被ばく・汚染事故が発生した際に、国際機関や発災国当局の要請に応じて迅速な対応をとるべく、放医研の専門家で構成する緊急被ばく医療支援チーム(Radiation Emergency Medical Assistance Team)を新たに発足した。REMATを通じて、放射線利用の増大および原子力発電所の建設が多数計画されているアジア地域の安心・安全に寄与する。

②その他緊急被ばく医療に関する業務

1) 被ばく医療棟の維持管理

- ・放医研訪問に伴う施設見学に対して被ばく医療施設を説明するとともに施設、設備などの維持管理を行った。

2) 急を要する放射線被ばく・汚染事故発生時の医療及び防災関係者向けの24時間対応の緊急被ばく医療ダイヤルを開設している。緊急被ばく医療ダイヤル番号を放医研ホームページのトップページに掲載し、迅速化を図っている。

3) 4月～3月にかけて26件の被ばく医療に関する相談があり、その一部の人については診察等の対応を行った。

4) 専門家としての国、地方自治体等における指導・助言

- ・放射線事故や国民保護法に基づくテロ対応について全国の医師、看護師、診療放射線技師等の医療関係者、並びに消防、警察、自衛隊等の初動対応者を対象に、新規に2セミナー(NIRS被ばく医療セミナーとNIRS放射線事故初動セミナー)を実施した。NIRS被ばく医療セミナーは、医療関係者の緊急被ばく医療に関する必要な知識と技能の習得を、また、NIRS放射線事故初動セミナーは、初動対応者や搬送関係者の現場での対応や被災者の搬送などで求められる高度な知識と技能の習得を目指している。
- ・NIRS被ばく医療セミナーは平成21年11月18日～20日に実施(受講者数:25名)。
- ・NIRS放射線事故初動セミナーは平成22年2月8日～10日に実施予定(受講者数:24名)。
- ・平成21年12月4日付で海外における放射線事故及び原子力災害等の発生時において、要員を派遣し、緊急被ばく医療に関する支援及びそのための放射線線量評価の実施等を行うための緊急被ばく医療支援チーム(Radiation Emergency Medical Assistance Team)(以下、「REMAT」)を設置した。REMATは、当面職員にて構成し、派遣統括、緊

急被ばく医療要員、放射線防護要員、線量評価要員、及び連絡調整要員からなる派遣要員と日本国において派遣を支援する要員、国内統括、医療要員、及び線量評価要員からなる国内要員並びに事務局員から構成されている。当センターはそのREMATの事務局を担っている。

- ・国、自治体等の被ばく医療関連委員会へ専門家を派遣し、我が国の被ばく医療体制の構築に貢献した。

【講演・講習・訓練】

- ・地方公共団体、経産省原子力安全・保安院及び原子力安全技術センター等が主催する被ばく医療に関する講演会・講習会（34件）及び原子力防災訓練（3件）等に専門家（延べ37名）を派遣し、地域関係者に対する緊急被ばく医療の基礎知識・技能の向上に寄与した。

第3回八都県市国民保護関係職員研修会(10/19)を開催し、東京都、埼玉県、神奈川県、さいたま市、川崎市、横浜市、千葉県、千葉市の国民保護関係職員の参加の下に、緊急被ばく医療に関する講演並びに意見交換を実施した。

- ・国の原子力総合防災訓練に関連して、派遣チームの召集出発準備及び資機材点検訓練（11/9）を実施し、持参する資機材の点検を行った。
- ・国の原子力総合防災訓練において患者搬送を担当する千葉市消防ヘリの養生訓練のビデオ撮影を12月3日に実施した。ビデオ化し、機内養生の実施状況の1つのモデルとして、今後患者搬送に関する参考資料とする予定である。
- ・福島県「緊急被ばく医療活動講習会」（12/3）に出席し、緊急被ばく医療活動の「スクリーニング」、「除染」等の搬送準備までの講演と実習を実施した。

5) N B Cテロ対策セミナーへの参加、講師派遣

- ・厚生労働省が主催する「NBC災害・テロ対策研修」に対して、延べ4名の講師を派遣した（平成21年11月12日、大阪／平成22年1月7日～9日、立川）。
- ・原子力安全技術センターが主催する「総合核テロ対策技術調査委員会」に、延べ3名の専門家を派遣した（平成21年7月9日、9月9日、平成22年2月19日）。
- ・厚生労働省の依頼により、Global Health and Security Initiative(GHSI)の核・放射線源の脅威ワーキンググループtelephone conferenceに参加するとともに（平成21年6月26日）、GHSI閣僚級会合(Radiological and Nuclear Threats Working Group Meeting, Public Health Emergency Medical

Countermeasures Workshop)へも1名の専門家を派遣した（平成21年11月2日～7日、アメリカ、ワシントン）。

- 6) 放射線被ばくや放射線核種による汚染もしくはその疑いで来院して診察を受けた者が1件あった。

③実態調査

1) 過去の被ばく事故例追跡、実態把握

J C O事故関連周辺住民等の健康診断及び健康診断結果相談会に医師を派遣した。

- ・J C O事故関連東海村、那珂市周辺住民等の健康診断（4月11日、12日、19日）
- ・J C O事故関連東海村・那珂市周辺住民等の健康診断結果相談会（6月7日）

2) ビキニ被災者の定期的追跡調査

- ・焼津市民病院での検診（平成22年1月28、29日）

[3] その他業務運営の効率化等

(1) 研究組織の体制のあり方

- ①国際オープンラボラトリーはそれぞれのユニットに著名外国人研究者から推薦された若手の指名研究員が加わって研究体制が整った。その成果について、ワークショップを開催し広く公開した（平成21年4月、平成22年1月、3月）。
- ②センター長の裁量で研究・業務の重点化を可能とするセンター長調整費を配分（各センター8,000千円）し、またフルタイム研究員の採用の権限も担保した。さらに大学院課程研究員の採用についてはセンターの予算でセンター長の裁量で採用できるようにした。
- ③短期間で一定の研究成果が期待される分野を構築する必要がある場合には速やかに対応することとしており、平成21年5月にはオートプシー・イメージング(A i)情報による重粒子線がん治療の効果判定に関する有効性の確認のため、重粒子医科学センターにA i情報研究推進室を設置した。
- ④研究開発力強化法に基づく人材活用基準による計画として、
 - ・研究開発等の推進における若年研究者等の能力の活用
 - ・卓越した研究者等の確保
 - ・研究開発等に係る人事交流の促進等について、平成22年3月に具体的な方針を策定、ホームページ上で公開した。
- ⑤平成19年12月に決定した独立行政法人整理合理化計画に基づき、平成22年度末までに那珂湊支所を廃止することとしている。同支所廃止に向け核燃料物質、放射性同位元素による汚染の検査方法、

汚染除去の方法などを検討し、平成22年度末に廃止を完遂するための詳細計画を立案した。また、平成22年2月に本所（千葉市）への研究設備の移転、研究職員の移動を行うとともに、放射性同位元素使用施設の廃止等必要な手続き及び作業を進めた。

(2) 企画調整機能・資源配分機能の強化、組織運営・マネジメントの強化

P D C Aを念頭に理事長、理事、企画部長、総務部長、経営企画主幹、企画課長を構成員とする会合を毎朝開催し、情報共有・意思決定を行い、指揮命令の迅速化を図った。

- ①次期中期計画策定検討室を設置すると同時に幅広い専門家でチームを作り研究、組織の課題、経営・運営の課題等の議論を開始した。その中で国内外の研究機関の研究動向、マネジメントの実際などの調査を実施した。
- ②各現場の予算執行状況のモニタリングを行い、月ごとの執行計画の進捗を運営連絡会議で報告し、各現場に対する注意喚起を図った。特に計画に対する予算執行率が低い場合は個別に状況をヒアリングした。
- ③外部有識者を委員長とする委員会（重粒子線治療ネットワーク会議、HIMAC共同利用委員会、倫理・コンプライアンス委員会、契約監視委員会など）を設置し、公平性、透明性の高いマネジメントを実現した。

(3) 効果的な評価の実施

- ①業務運営の評価は外部有識者のみによる評価を実施しているが、研究活動の評価においても、透明性確保の観点から一部の内部評価委員の見直し、外部有識者の割合を増やす方向の検討を進めた。また、評価項目の重み付けを行い、評価委員の負担軽減を図った。
- ②中間評価において示唆された、研究センターごとに類似機関と比較評価し世界水準に対する位置を明確化する国際動向調査を試行した。また、論文掲載の学術雑誌のインパクトファクターには現れない、研究分野毎の特性を考慮した評価方法、例えば「どのような課題が解決でき、社会に貢献したか」等の評価指標を次期中期目標期間の評価システムに向け、引き続き検討を行う。
- ③スキルアップのため、文部科学省が主催する研究開発評価研修に評価事務担当者を参加させた。（文科省：7月、10月、11月、総務省：11月、民間：11月の評価研修に参加）
- ③評価結果は、研究費の重み付けや優先的配分にと

どまらず、研究体制・組織の見直し、人員配置、将来重要となる研究開発課題の選択的重点化、研究課題の改廃等へ社会的情勢を考慮しつつ、適切に反映できるシステムの構築を次期中期目標期間に向け、引き続き検討を行う。③ ③ ③ ④

(4) 管理業務の効率化

- ①平成20年10月、研究費の不適切な支出問題を踏まえ、研究所の業務の進め方を根本的に見直し、業務の効率化・合理化、コンプライアンスの向上等を図るためのアクションプランを策定した。平成21年4月、同プランの的確な実施をフォローアップするための「業務改善委員会」を設置し、以下の施策を実施している。
 - ・平成21年3月に定めた「研究所の基本理念及び行動規範」を職員に広く周知するため、主要な建物に掲示、印刷したカードを全職員に配布し身分証明書と一緒に携帯するよう指導した。また、会議ルール5箇条を定め、各会議室に掲示した。
 - ・運営連絡会議の活性化を図るため、「意見交換」のカテゴリーを設け、所内の様々な問題についての意見交換を進めた。
 - ・事務手続きの総合窓口を総務課総務係に設置し、種々の手続き等の窓口を1本化し、所内業務の効率化を図った。
 - ・その他、職員研修の充実、適切な会計・経理・検収体制の整備、倫理・コンプライアンス体制の強化等を進めた。（各項）
 - ②分任契約担当役の更なる導入を進め、平成21年10月には適用ポストを当初の56から73ポスト（全130ポスト中）と増加させ、事務の利便性を図った。併せて、運用に伴って分任契約関係者から寄せられた様々な意見や問題提起に対して解決策を示すと共に、これをマニュアルやQ & A化して広く周知し、諸規程の遵守と効率化を推進した。
 - ・調達における仕様書の見直しを行い、業務内容や資格要件の適否等を点検して契約内容と契約対象業務の実態の整合性向上に努めた。
 - ③随意契約とする決定をすべて契約審査委員会で審議するようプロセスを見直した。また、会議運営の改善として、経営陣、部門毎の朝会の励行や運営連絡会議の運営方法の改善を行った。
 - ④平成21年8月に勤務管理システム、給与システム、旅費システムを全面改訂した。次期の会計システム（23年4月稼働予定）の導入に向け、入札公告を行った。
- ## (5) 国際対応機能
- ①外国人の招聘や開催会議運営の支援、各種申請書様式、掲示板、食堂メニュー、所内放送、部屋名

表示などの英文化を図った。特に海外からの受入研究員の環境改善（住居契約の賃貸保証人他）を検討し対策を実施した。

- ②原研機構、原産協会、IAEAなどの専門家によるセミナーを3回開催し、国際協力のあり方などについて情報を得た。

関連法人国際部門情報会議（9機関、開催/四半期）に参加し、海外派遣者の保険付保、外国人研究者の住居問題などの情報交換をした。

- ④外務省国際原子力協力室などとの連絡を密にし、IAEA動向、主要国情報を入手した。

原研機構、原産協会と共同で、9月のIAEA総会での併設展示に出展し、放医研の紹介やIAEA協働センター認定などの広報活動を行い、加盟国の代表者との交流を通じ放医研職員の国際交流能力を高める一助とした。

- ⑤外国人来所者365名の見学あるいは視察・研修の支援をした。

- ⑥外国からの64件の医療相談へ対応した。

- ⑥所内規程、4～6月のインフルエンザ対策、NIRSガイドなど必要情報を適時アップデートした。

- ⑦関連5法人の国際部門に聞き取り調査を行い、外国人職員が放医研を退職して帰国する場合の適正な住民税納付方法の策定を進めた。

さらに、受入外国人対応委員会を立ち上げ、外国人受け入れ部署に対するアンケート調査の実施により47件の課題を明らかにした。その中で特に重要な問題とされる賃貸住居（契約連帯保証人策定：理事長）や携帯電話契約（外国人登録による日本での身分の確保）などの改善策を実施した。

また、国際交流スペースを開設し、4回のイベント等（習字教室2回、七夕イベントと折り紙教室、日本の食文化紹介、合計20名の外国人参加者）の開催により、日本人職員と外国人職員の交流促進を図った。

(6) 緊急被ばく医療業務の効率化・適正化

運営企画ユニットがセンター内の事務局として、研究者、事務局の連携を図り、効率的な業務の運営を図った。また、緊急被ばく医療に関する調査等については、文部科学省、原子力安全委員会からの委託研究を受託し、集中的に資金を投入することに努めた。

①人事交流、研究交流、情報交換

- ・我が国の緊急被ばく医療体制構築を効率的に実施するために、被ばく医療協力機関（杏林大学医学部）から1名の医師を受入れ、被ばく医療体制の充実と効率化を図った。
- ・緊急被ばく医療研究センター講演会を開催し、パ

リ13大学より招聘した化学者1名と体内除染研究に関する最新の知見について意見交換を行った。

- ・弘前大学主催の「第1回緊急被ばく医療国際シンポジウム」を（独）原子力研究開発機構と共催するとともに、講演及び座長を努めて支援した。
 - ・弘前大学との間で締結された緊急被ばく医療に関する協力協定に基づき、同大学大学院保健学研究科教員（看護師、診療放射線技師、理学療法士）20名に対する医療セミナーを実施。
 - ・フランスのパーシー軍事病院から医師2名を招聘し、緊急被ばく医療研究センター講演会を開催して、緊急被ばく医療に関する最新知見について情報交換を行った。
 - ・第1回センター間合同セミナー「Srによる医療被ばく」を、重粒子医科学センターとともに開催した。本セミナーでは、東京医科大学吉村真奈准教授による講演と、当センターから3件の関連講演と、これららの共同研究への提案がなされた。
 - ・韓国原子力医学院（KIRAMS）との間で締結している緊急被ばく医療に関する協力協定について、5年間の期間延長に合意した。
 - ・国際原子力機関IAEA/IECに職員を派遣し、わが国の世界の被ばく医療の経験を生かしている。
 - ・キングアブドゥルアジズ科学技術都市（KACST）との間で、緊急被ばく医療等に関する協力協定を締結した。
 - ・中国科学院上海薬物研究所と体内除染剤研究に関する意見交換を行った。
 - ・フランスIRSNに職員を派遣し、バイオアッセイの確立を効率的に行うこととした。
- ②三次被ばく医療機関の業務として、3つのネットワーク会議の運営の効率化と被ばく患者受入の協力機関との効果的連携の構築
- ・物理学的線量評価ネットワーク会議を開催し、緊急被ばく医療のためのスクリーニングレベルの検討、線量評価情報共有システムの利用方法等について検討した。
 - ・緊急被ばく医療ネットワーク会議を開催し、放医研における患者受入施設、緊急被ばく医療支援体制、東・西日本ブロック患者搬送体制等について検討した。
 - ・染色体ネットワーク技術検討会及び染色体ネットワーク会議を開催し、高線量域における線量評価法の技術的な検討と情報共有・伝達システムの確認を行った。また、後継者育成活動として緊急被ばく医療に関するシンポジウム「染色体異常分析による線量評価法について」を開催した。

- ・被ばく患者受入れの協力機関に配備している放射線測定器類の校正を実施するとともに、測定器類の取扱い講習会を開催した（日本医大、日本医大（北総）、東大医科学研究所、杏林大学、国立災害医療センター）。
- ・ブロックの三次被ばく医療機関である広島大学と、それぞれの機関の特徴を活かした連携を、また県境を越えた支援体制、西日本ブロックから放医研までの患者搬送体制について検討した。
- ・内部被ばく患者発生時に迅速に放医研に搬送できるように、東・西日本ブロックからの患者搬送フロー図を検証するために、自治体関係者、被ばく医療関係者、及び消防や自衛隊等の搬送関係者による机上演習、自衛隊搬送要請に関する連絡体制の確認（北海道、青森県、宮城県、福島県、新潟県、茨城県、神奈川県、石川県、福井県、京都府、大阪府、岡山県、島根県、愛媛県、佐賀県、長崎県、鹿児島県）ならびに原子力防災訓練における患者搬送の意見交換（静岡県）を行った。

③アジアにおける被ばく医療の先進国としての情報発信

- ・タイのチュラロンコン大学病院から派遣された看護師に対し、講義と指導を行った。
- ・IAEA National Workshop on Medical Response to Radiation Emergenciesで講義を行い、同時に助言、指導も行った（サウジアラビア、リヤド）。
- ・1st International Conference on Radiation Protection Issues in GCC Statesにて招待講演を行い、中東諸国の被ばく医療従事者に対し、最新の知見に関する情報発信を行った（サウジアラビア、リヤド）。
- ・ANSN Meeting on Infrastructures Needed for Off-site and On-site Emergency Preparedness and Response Activity, and on Medical Treatmentで講義を行い、同時に助言、指導も行った（マレーシア、クアラルンプール）。
- ・第1回国際生物線量セミナーで招待講演を行い、最新の知見について情報発信を行った（韓国、ソウル）。
- ・JAEA海外派遣研修「原子力/放射線緊急時対応コース」で講義を行った（ベトナム、ハノイ）。
- ・放医研は、海外で放射線事故及び原子力災害等が発生した際に、先方の要請に基づいた要員の派遣を行うために、緊急被ばく医療に関する支援及びそのための放射線線量評価の実施等を行う緊急被ばく医療支援チーム（Radiation Emergency Medical Assistance Team）（以下、「REMAT」）

を設置した。当センターはREMATの事務局を担当している。

- ・韓国原子力医学院(KIRAMS)からの要請に応じて韓国の医療関係者19名に対して3日間の緊急被ばく医療セミナーを開催した。
- ・IAEA Regional Training Course on Response to Medical Emergencies Doha, Qatarで講義を行い、同時に助言、指導を行った（カタール、ドーハ）。
- ・International Workshop on Acute and Protracted Radiation Biodoseで招待講演を行い、最新の知見について情報発信を行った（台湾、台北）。
- ・タイのマヒドン大学熱帯医学教室より科学者1名を受け入れ、指導を行った。

④安定的な資源配分の確保

- ・上記業務の推進に当り、外部資金として「三次被ばく医療体制整備調査」（文部科学省）を受託し、ネットワーク会議の活動を積極的に広報し、効率的な運用を行うとともに、被ばく患者受入の協力機関とのさらなる効果的連携の構築に努めた。また、「原子力災害時における薬剤による放射線防護策に関する調査」（内閣府原子力安全委員会）を受託し、諸外国等における既存薬剤の位置づけ、使用方法等の研究動向調査、さらには新規薬剤候補の研究動向調査を実施するとともに、アジアにおけるネットワーク構築のための国際ワークショップを開催した。

⑤その他

- ・IAEA Consultancy Meeting to Finalize the Training Material on Medical Response to Radiation Emergenciesに参加し、教材の作成に従事した（オーストリア、ウィーン）。
- ・Global Health Security Initiative (GHSI) Radiological and Nuclear Working Group Teleconferenceに参加した。
- ・IAEA総会で放医研の紹介を行った（オーストリア、ウィーン）。
- ・IAEA Training Course Meetingに参加した（オーストリア、ウィーン）。
- ・Global Health Security Initiative (GHSI) 関連会合に専門家として参加し、放射線テロについて検討した（アメリカ、ワシントンD.C.）（厚生労働省依頼）。
- ・第13回放射線事故医療研究会に講師、パネリストとして参加した。
- ・救急車の維持管理を行うとともに安全走行を行うため、分子イメージング研究センター、基盤技術センター及び企画部の職員（3名）を茨城県ひたち

なか市にある自動車安全運転センター中央研修所へ派遣した。また、運転の実効性を高めるために所内運行訓練を行った。

- ・アクチニド研究の推進のため、被ばく医療共同研究施設設立準備室を設置した。

国等以下の委員会に委員等として参加協力した。

- ・内閣府原子力安全委員会専門委員として協力した。
- ・内閣府原子力安全委員会緊急事態応急対策調査委員会に委員として協力した。
- ・厚生労働省 電離放射線障害の業務上外に関する検討会に委員として協力した。

(7) 研究病院の活用と効率的運営

- ①診療収入について、重粒子線治療期間が例年より2週間少なかったものの、先進医療収入は、年間6件の増とほぼ例年と同様であった。一般診療費については、やや減少傾向であったが、診療収入は前年度と同額で推移している。

- ②重粒子線治療件数も、先進医療549件、臨床研究194件、合計743件であり、前年度とほぼ同じで推移している。

- ③電子カルテについては、入力効率の向上、AMIDASの統計集計機能強化を実施し、診療データの有効利用を目指し、シングルサインオンや患者選択の連動機能をOpen Source Softwareとして開発し、不具合の改良を行った。

- ④研究病院の運営を示す指標として、平成20年度、21年度の認可予算において研究病院運営に投入する予算額と、平成20年度における財務情報を再整理し、研究病院運営費を明らかにすることを試みた。今後は、より詳細に検証し、効率性の向上が研究病院運営に反映され、定量的に示せる様に検討することとした。

- ⑤研究病院を持つ研究開発法人としての特性を踏まえ、放医研全体の活動がより適切に反映される財務情報となる様に、平成19年度、20年度の財務情報を再整理することを試みた。今後は、再整理した内容を基に、財務上で記録された内容を検証し、臨床事業収入から支出される経費を解析することで、臨床事業収入の増加に繋がるための検討を行うこととした。

(8) 技術基盤の整備・発展

技術職に関し、内部登用によって新たに5名の任用を行った。

また、技術職と研究職の連携、基盤技術の継承・発展のため、以下の催しを開催するとともにH21年度技術報告書を発刊した。

- ・第5回技術と安全の報告会、第26回PIXEシンポジウム、第3回共用施設（PASTA&SPICE）共同研究成

果報告会、NIRSテクノフェア2009、半導体検出器基礎セミナー、実験動物実技研修会等3回。

①実験動物生産管理

- 1) 各種細胞株(BALB/3T3, BALB/3T6, DBT, VeroE6)を用いてCAR bacillusの培養を試み、VeroE6を用いた培養がより増菌していることが確認された。また興味あることに培養細胞が脱落した後に菌が増菌していると考えられる培養像が確認された。
- 2) 腎臓の動脈を主体とした病変に関する変化を整理し、放射線医学総合研究所技術報告書にまとめた。
- 3) 機関内規程に基づく教育訓練を計18回、445名について行った。また平成19年度の動物実験の自主点検・評価結果に関して、外部検証を受け入れ高評価を得た。
- 4) 従来、多産系で喰殺も見られず、離乳率も高いため里親として繁用されてきたアウトブレッド系のICRよりもC3H/He系、C57BL/6系等の近交系の方が、喰殺率が低値を示すことを明らかにした。また、当課で開発したステリルロックの金属製留め具を用いてアイソレータ内部を2年間無菌状態で維持できることを実証した。
- 5) 当課で確立したマイクロサテライトマーカー(MSM)によるマウス系統の遺伝学的モニタリングシステムについて更に精緻におこなえるように37座位のMSMを選定し、自動電気泳動装置を使用することにより多検体の処理を短時間で可能にした。
- 6) 当所で維持されている15系統の近交系マウスの凍結胚の理研BRC及び熊大CARDへの寄託作業を完了した。これらの凍結胚について当課でも保存するべく、平成21年度末を目処に作業を進め完了した。
- 7) SD系、F344系ラットについて分娩仔の80%を離乳させるまでに至った。また使用する人工ミルクについて比較検討し、実用できることを確認した。
- 8) その他、平成21年度末で汎用的な実験動物の生産を廃止、アウトソーシングによって効率化を達成した。

② 放射線発生装置等の維持管理

1) 標準場

- ・放射線標準場の品質管理を継続して行い、品質管理情報のユーザーへの公開方法について検討を開始した。
- ・前年度に引き続き、各放射線源において定期的な線量測定及び照射野の確認を行い、ユーザーへ安定した照射場の提供を行った。
- ・管理に必要な測定器のトレーサビリティの確保も継続して行った。

2) NASBEE

- ・SPF照射室においてラットを対象とした照射環境の

整備を実施し、ルーチン照射を開始した。生物照射室やRI棟においてin vitro実験に必要な環境整備を実施し、所内研究グループに提供を行った。

- ・陽子線を使用した中性子発生用のターゲットとしてLiFターゲットの開発に着手し、その物理実験を行うためにTOFラインの環境整備を実施した。LiFターゲットの仕様検討および詳細設計を実施した。

3) PIXE

- ・2次電子検出型の新規ビーム電流モニタの開発や、重元素高効率X線検出器の特性試験を昨年度から継続して実施した。
- ・液滴PIXE装置において、検出感度の向上を目的としてチェンバー改造を実施し、検出器位置の最適化を図った。

4) SPICE

- ・昨年度に引き続き、マイクロビーム形成の安定化・効率化を目的とした技術開発を実施し、現在のところ安定的にビームサイズ5 μ mのビームが提供可能となっている。
- ・照射速度の向上を目的とした技術開発を進め、1時間あたり24,000個の細胞を照射することを実現した。照射粒子数制御も陽子1個から可能であり、ほぼ100%の精度で設定粒子数での照射実験が可能となっている。
- ・遺伝子組み換え細胞の照射実験に対応するため、照射室や準備室のP1化環境整備について検討を行った。

5) 共実

- ・共実機器・施設の整備・廃止に向け、施設・設備の"カルテ"作成を実施し、整備・廃止への調査を開始した。また、予算執行計画どおり装置類の更新を実施した。

6) ラドン実験棟

- ・ISOならびにWHOの勧告に対応できる標準場の整備を継続する。
- ・ラドン濃度の任意設定については2008年度に技術開発を終了し、2008年度末からユーザーへのマシンタイム提供を開始している。2009年度からはルーチン的に任意濃度設定を提供している。今後は任意濃度での国内・国際共同比較実験を継続して行う。

③ 情報化について

【情報システム基盤の安定的な運用・維持に関すること】

- ・本研究所電子計算機ネットワークシステムの中核を構成する「電子計算機システム」と、高速計算に利用されるクラスター型コンピュータの一部（3台）を、それぞれリース契約満了とハードウェア

老朽化に伴い更新した。

- ・運用・管理の改善、可用性の強化および省電力化を図るため、仮想サーバ環境を構築し、研究系サーバ群の一部を移行した。
- ・今後増加が予想される特定目的の外部向け情報公開用Webサーバの立ち上げに対応するため、専用の仮想サーバ環境を構築するための準備を進めている。
- ・アクションプラン「ホームページの活用による所内の情報共有」の一環として、所内向けHPに所内の業務手続きに関する「良くある質問集（FAQ）」のページを立ち上げ、4月から運用を開始した。
- ・昨年度実施したネットワークシステムの3階層化（「ヒト研究系ネットワーク」の新設）に伴って、情報セキュリティポリシーを改正し、同時に英文の利用者ガイドラインを作成した。
- ・放射線安全研究成果情報データベースに、「原子力施設周辺の環境トリチウム濃度データ（六ヶ所村）」を新規に追加開発し公開した。

【業務・システム最適化推進のPDCA管理サイクルの確立に関すること】

- ・総務業務支援システム（人事・勤務・旅費）の7月末のベンダーサポートの終了に伴うシステムの更新について、調達仕様の検討やプロジェクトの進捗管理など人事課を支援し、システムの移行を行った。
- ・（新）人事管理システムを新規に開発し、8月の勤務管理システム、旅費システムの更新に合わせて運用を開始した。それらのシステムの切り替えに伴って、それらのシステム間および会計システム、看護スケジューラー等既存のシステムとのデータ連携プログラムや共通ログインシステムを開発し運用を開始した。
- ・加えて、（所外向け）Web版リクルート（採用応募）システム、給与明細システムを開発した。次期中期目標期間における会計システムについても、更新計画や仕様、選定評価基準の検討等、経理課を支援している。

【図書業務に関すること】

- ・那珂湊支所の廃止、移転に伴って、那珂湊支所図書室を平成21年7月末日に閉室し、資料の本所図書室への移設を行った。また、不要資料の寄贈斡旋を行い、引渡しを行った。
- ・外国雑誌の毎年の値上がりや機関リポジトリの整備など、研究独法系図書室（館）を取り巻く様々な課題についての解決を目指すため、物材機構、原研、海洋、環境、理研、産総研等の研究独法系図書館（室）によるコンソーシアムに参加し、出

版社との共同交渉や情報交換を行っている。

(9) 人事制度

- ①多様な就業形態の実現を目指し、平成21年5月、研究職、技術職を対象に裁量労働制の運用を開始した。(平成21年度末現在適用者45名)

また、年俸制の運用を開始するための準備を進めた(平成22年4月から1名に適用開始)。

- ②研究者の個人業績評価に関し、論文数や特許出願数などを客観的、定量的に評価する指標、具体的な評価手順を検討した。平成22年度において新しい基準による評価を実施できるよう、規程等の改正を行った。

また、個人評価の結果に基づく降格・降号がこれまで以上に的確に実施可能となるように、規程等の見直しを行った。

Ⅱ．放射線の人体への影響、放射線による人体の障害の予防、
診断及び治療並びに放射線の医学的利用に関する研究開発等

〔１〕放射線に関するライフサイエンス研究領域

〔２〕放射線安全・緊急被ばく医療研究領域

〔３〕基盤技術の研究、共同研究・萌芽的研究・創成的研究

Ⅱ．〔１〕放射線に関するライフサイエンス研究領域

(1) 放射線に関するライフサイエンス研究

A. 重粒子線がん治療研究

① 重粒子線がん治療の高度化に関する臨床研究

1. 課題代表者

重粒子医科学センター

臨床治療高度化研究グループリーダー

辻 比呂志

2. 中期計画

- ・他の手法では治療することが困難であり、いまだ重粒子線による治療法が確立していない疾患（膵臓がん等）の治療法を開発するための臨床試験を行う。
- ・副作用等のリスクをより低減し、かつ効果的な治療を行い、一層の生存率向上を図るため、薬物や手術を併用した治療法による臨床試験を実施する。
- ・より効果的・効率的な治療法を確立するため、疾患別・部位別に照射手法の最適化を行うと共に、加速装置や照射装置の高度化研究を推進し、従来以上に多様な条件に柔軟に対応しうるビーム供給技術と、より複雑な条件を必要とする患部への照射技術を提案する。
- ・治療計画の作成時から実際の治療時までの間に臓器の位置変動が生じても対応しうる治療計画の効率の良い修正法を提案する。
- ・重粒子線治療の適応の拡大、より低リスク、効果的、効率的な治療法の開発に資するため、診断、治療、臨床経過等に関する総合的なデータベースを開発し、国内外の粒子線治療データと比較・解析する。
- ・重粒子線がん治療の普及促進に向けた治療実績の拡大を図るため、研究開発を主として行う施設であることを踏まえつつ、上記の臨床試験及び高度先進医療を安全、確実に実施するための体制を整備し、中期計画期間中に臨床試験と高度先進医療を併せて年間治療患者数500人を達成する。高度化のための臨床試験と医療技術の成熟度の実証となる高度先進医療のいずれも重要であることから、それぞれ相応の規模を保って実施するものとし、目安として2～3割程度を臨床試験に充てるとの考えに立って対応を進める。
- ・高度先進医療の対象患者について、QOLの確保及び治療コストの観点から相応の治療効果が得られたかを調査し、大多数より高い評価を得ているかを検証する。

3. 平成21年度・計画

- 1) 将来の重粒子線治療の標準化と効率的運用に向けて、総合的な研究をさらに推進する。
- 2) より効率的な運用を図る目的で、さらなる体制整備と治療の効率化を図る。
- 3) 食道がん、膵臓がん並びに照射後再発腫瘍に対して開始した臨床試験を推進する。また脳腫瘍に対して抗がん剤併用の新たな臨床試験を開始する。
- 4) 国内他粒子線治療施設との共同研究実施に向けて体制を整備する。
- 5) 引き続き先進医療を推進するとともに、長期観察に基づいた分析もさらに進める。
- 6) 建設中の新治療棟での治療に向けて、施設のレイアウトや新棟での治療の運用に関する検討を進める。
- 7) 高速患者ボース製造装置の臨床運用開始
 - ・積層ボースの臨床使用
 - ・詳細調整を行い、積層ボースの実地運用を進めつつ、適用範囲の拡大に向けて実用上の問題点の洗い出し、解決のための対策を講じていく。
- 8) 高精度MLCについては、評価試験はほぼ完了したため、今後の運用開始に向けた設置工事、運用時の制御方法等を中心に検討する。
- 9) 前立腺の動きに関するデータ収集
 - ・治療間の臓器（前立腺）の動きに関する情報収集を図る。
 - ・これまでの情報並びに上記を以て、位置決め並びに固定具の最適化を図る。
- 10) 不具合情報の解析と今後のシステムメンテナンス計画を立てる。
- 11) 効果モデルの改良
 - ・生物効果モデルに酸素効果の影響を組み込む。
 - ・臨床結果の解析に酸素効果に基づく感受性の不均一性を取り入れ、炭素線の臨床効果の特徴を調べる。
- 12) 小分割線量分布の設計・検証
 - ・小分割照射の線量域における応答や正常組織の感受性の実験を継続し、小分割用の線量分布を設計してその精度を検証する。
- 13) 放射線治療データの統計解析の高度化
- 14) 重粒子治療に関する総合的な施設間データベースの研究・開発
- 15) OPEN SOURCE SOFTWARE の開発

- ・IHE-ITI に準拠したEUA, PSA のソフトウェア
- ・IHE-ITI のXDS, XDS-I のソフトウェア

4. 平成21年度・実績

- 1) 外来治療に関する体制の整備を進め、治療中の入院に関する他病院との連携や月曜日治療枠の有効利用等の効率化を図った結果、治療日が6%減少(181日⇒170日)したにも関わらず、治療患者登録数は前年度に引き続き650名を超えた(692人、先進医療509、臨床試験183)。効率の向上により1日あたりの治療患者数は約5名増加した。
- 2) 骨軟部腫瘍、直腸がん術後骨盤内再発に対する短期照射(3週12回以下)および食道がん、膵臓がん、照射後再発腫瘍に対する臨床試験を継続している。効率化を実践しつつ、適応の拡大を図った。
- 3) 新たに脳腫瘍に対する抗がん剤併用臨床試験を開始した。また、前立腺がんに対する3週12回照射の第I/II相臨床試験実施にむけ、プロトコールを作成した。計画部会、ネットワーク会議ならびに倫理審査委員会の承認が得られ次第、運用を開始する。
- 4) 国内他粒子線治療施設との共同研究実施に向けて前立腺がんに対する多施設共通プロトコールを作成するとともに、データ登録の準備を行った。倫理審査委員会の承認が得られ次第、運用を開始する。
- 5) 新たに頭頸部領域の骨軟部肉腫を適応に加え、症例数の増加を図るとともに、治療結果について長期観察に基づいた分析を行った。骨軟部腫瘍、頭頸部悪性黒色腫、頭蓋底脊索腫等については学術誌に投稿し、掲載された。
- 6) 新治療研究棟での治療開始に向けて、ミーティングを定期的に行い、治療室内のレイアウトや治療の運用について議論を進めた。全ての治療室でX線FPD画像による患者位置決め装置の使用を開始し、位置決め的高度化、効率化を実践した。
- 7) 積層ボラスの臨床運用を開始し、明らかとなった問題点に対応して、軽量化ケースの開発、切削速度向上及び操作方法改善のための本体改良、精度を改善した新方式の材料金型の開発を行った。
- 8) 高精度MLCを治療室に実装するために必要な治療制御システム更新方法について検討した。現行の治療制御システムを汎用性の高いハードウェア、ソフトウェアで構築して保守性を高めつつ、新機能を容易に取り入れる新治療制御システムの設計を行うこととした。
- 9) 4次元CTを用いて、自由呼吸下にて前立腺がん患者20人を治療時と同じ固定具、体位で撮影を行っ

た。前立腺重心の移動は体軸方向と背中側が主で、移動距離は平均0.2mm(最大0.7mm)であった。前立腺の呼吸性移動は、非常に小さく、線量分布への影響も小さいことがわかった。商用固定具の導入を検討し、実機を用いて現状のHIMAC固定具精度との比較試験を行った。

- 10) 不具合情報の解析により、治療患者数と照射システムの不具合数には正の相関があること、ハードウェア起因の不具合は装置の老朽化の影響が伺えること、ソフトウェア起因の不具合は大幅な改修後に増加し、ゆるやかに減少すること、計測システム起因の不具合の頻度はほぼ一定で、人為的ミスの増加時期は新入オペレータの配置時期と相関があること、などが判明した。
- 11) 生物効果モデル・マイクロシメトリック・カインティックモデル(MKM)を改良し、有酸素状態の細胞の生存率曲線から低酸素状態の生存率を予測するための手法を検討した。このモデルを用いて実際にマウスとヒト腫瘍細胞について低酸素状態下の生存率曲線の予測に成功した。
- 12) マウスの皮膚反応をエンドポイントとした実験から得られた、LQモデルでは再現できなかった炭素線照射特有の傾向(小分割照射での効果の低下)について、新たなモデル(RCRモデル)の適用により予測が可能となった。また、マウスの正常皮膚のLET依存性についてMKMに基づく線量分布を実現するリッジフィルターを作成した。これを用いてモデルの精度を検証するための生物実験を開始した。さらに、治療照射における初期損傷の回復の影響を調べるため、非小細胞肺癌由来の培養細胞を用いて二分割照射の時間間隔の生存率への影響を調べる実験を開始した。
- 13) 年間の患者集計の際に質の高いデータが入力されるよう、データの入力方法を改良し、さらに、データの一覧表を作成する場合に作表の高速化と高精度化を実現した。
- 14) 粒子線治療を行っている7施設における、疾患別、年齢別、性別による年間患者数のデータ集計を行った。また、特定疾患における患者登録に対応するソフトウェア設計を行っている。
- 15) IHE-ITI に準拠したEUA, PSAのソフトウェアを開発し、新プログラムに切り替える準備を開始した。また、レポート作成通知を行うソフトウェアを開発し、運用を開始した。

(1). A. ② 次世代重粒子線照射システムの開発研究

1. 課題代表者

重粒子医科学センター

次世代照射システム研究グループリーダー

野田 耕司

2. 中期計画

- ・多様な条件に柔軟に対応して従来以上に線量を集中させることができる呼吸同期可能な3次元スキャニング照射法等の次世代の治療照射システムの要素技術を確立する。
- ・従来の照射法では対応が困難な部位への適用のため、任意の方向からの治療照射を可能とする回転ガントリーに必要な照射技術等の開発を行う。
- ・重粒子線がん治療の均てん化と医療費の軽減を目指し、中期目標期間を超える開発期間を必要とする普及型重粒子線がん治療装置のさらなる高度化や、より先進的な小型化に関する研究開発についても、他の大学・研究機関等と連携しつつ、実施を図る。

3. 平成21年度・計画

- 1) 新治療室棟の建設を円滑に進める。
- 2) ビーム輸送系電磁石の性能検証試験を行い、同時に電源、真空機器の製作を行う。
- 3) スキャニング試験ポートでの試験結果を反映し、制御系も含めた実機の製作を行う。
- 4) 患者ハンドリングシステムの主要機器であるロボット治療台、患者搬送台車、カプセルの製作を行う。
- 5) 3次元スキャニング対応の治療計画装置の詳細設計を終了し、製作に取り掛かる。
- 6) 加速器制御の改良を継続する。
- 7) 次世代治療と現HIMAC治療を統合する医療情報システムの詳細設計を行い、製作を開始する。
- 8) 建屋での据付も考慮した回転ガントリーの機械設計を進める。
- 9) 現在、建設中である普及型実証器のコミッシングを群馬大学と協力して推進する。

4. 平成21年度・実績

- 1) 新治療研究棟の建設を精力的に進め、平成21年度末に引渡しが行われた。

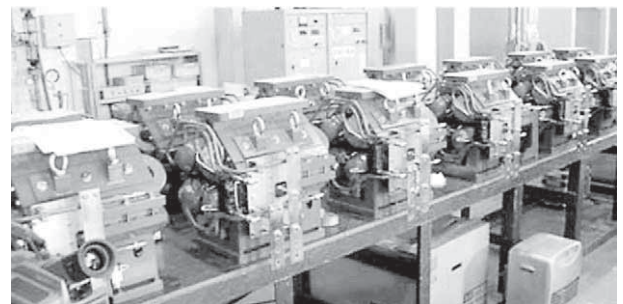


完成した新治療研究棟



治療ホール廊下（左：治療室、右：準備室）

- 2) ビーム輸送系電磁石の設計製作を進め、性能検証試験を経て、平成22年3月新治療研究棟に搬入された。また、電源、真空機器の詳細設計を終了し、製作を行っている。



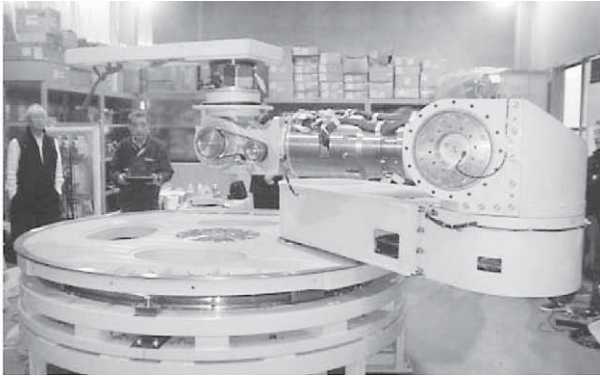
完成した電磁石

- 3) 昨年度製作したスキャニング試験ポートでの試験を継続しつつ、その結果を反映し、制御系も含めた実機の製作を行っている。特に、今年度は信頼性の高い治療照射を実現するためのリアルタイ

ムで動作するビーム監視系を構築し、スキャニング試験ポートでの組み合わせ試験を行い、良好な結果を得た。

4) 患者ハンドリングシステムについて以下の開発を行った。

- ・患者搬送台車とロボット治療台の試作を行い、治療台移動位置精度の基礎評価のためのデータの取得しつつ、実機の製作を開始した。



試験中のロボット医療台

- ・患者位置決め時間短縮を目的とした位置決め計算ソフトを開発し、医療スタッフが最終判断をするための補助機能の評価を行った。自動位置決め機能は、現状30秒程度で0.5mmの位置精度を達成できるようになった。
- ・胸部、腹部領域腫瘍の患者を4次元CTで撮影し、呼吸性移動による腫瘍の位置変化と、外部呼吸センサーとの位置相関性を評価した。

5) 次世代スキャニング照射治療用の治療計画装置に関しては、治療計画用計算エンジンを開発し、市販放射線治療計画装置(Xio)に組み込んだ。計算エンジンについてHIMAC照射実験を通して絶対値も含めた精度検証を行っている。また、次世代向け医療情報システムとの連携を図り、その実現に向けた詳細設計を開始した。

6) レンジシフターレス・3Dスキャニングに向けたシンクロトロン制御系の改良開発を行い、現在、430-380MeV/nの範囲で46ステップ・エネルギーの加速に成功した。

7) 次世代照射システムにおける、患者治療に関わる作業スケジュールの作成とそれらの作業進捗管理、及びこれに関わる医療スタッフの業務のスムーズな進行を支援するために治療管理システムの詳細設計を終了し、製作を進めている。また、治療スケジュールの自動立案するための粒子線治療スケジュールリング機能の評価を行った。

8) 回転ガントリーの機械設計に際しては、実際の据え付けを考慮し、建屋との整合性を検討した。

9) 普及型実証器のコミッショニングを群馬大学と協力して推進し、ビームコミッショニングは一ヶ月前倒して終了。前臨床試験を経て、平成22年3月16日第一号患者の治療が行われた。

(1). A. ③ 放射線がん治療・診断法の高度化・標準化に関する研究

1. 課題代表者

重粒子医科学センター

診断・治療高度化研究グループリーダー

鎌田 正

2. 中期計画

- ・粒子線・光子線治療及び放射線を用いた診断について、その品質管理と保証のための標準的指標と手法の研究開発を行う。また、線量及びリスクの評価及び国内における医療被ばくの実態の調査により、治療・診断法の高度化・標準化に資する。
- ・各種の画像診断技術を組み合わせ融合画像を作成し、治療効果の早期判定、予後因子の解析等を行うソフトウェアを開発する。さらに、得られた融合画像や4次元CT等の動態を時間的に追跡する画像撮影機器を活用することにより、治療計画の高度化を図る。

3. 平成21年度・計画

- 1) 画像融合するモダリティ、症例を追加する。あわせて、融合の意義について検討する。
- 2) 4次元CT装置を用いた腹部臓器腫瘍、肺腫瘍の呼吸動態解析の症例を追加する。結果を治療部門と検討する。
- 3) 重粒子線患者における低酸素組織のPET画像化(^{64}Cu -ATSM)に関してさらに臨床データ蓄積を行う。
- 4) さらに低酸素組織のPET画像化(^{64}Cu -ATSM)に関して対象疾患の拡大を図る。
- 5) 重粒子線治療患者に関する蓄積されたPETデータの解析及び取り纏めを進める。
- 6) 重粒子線治療患者の治療部位以外の臓器組織線量評価の基礎として、測定器及びファントムの選定・開発の為の実験、また、重粒子線治療施設における安全管理及び被ばく防護に関わる基礎実験を継続する。
- 7) 線量及びリスク評価研究においては、各放射線診療において基礎となるデータを収集・評価、計算・実測での補完を継続する。
- 8) 実態調査では、歯科X線診断に関し調査票等により診療の実態を評価する。また、X線CT及びX線検査に関する実態調査のデータをまとめる。
- 9) ガラス線量計による出力線量調査の適用条件拡大を図るため、照射野条件・ウェッジ照射条件等に対するガラス線量計の応答特性等を評価する。アジア地域への出力線量調査を実施するとともに、

線量調査システムの国際的な相互比較を進める。

- 10) 水吸収線量による治療線量トレーサビリティ確立のためのフィジビリティスタディを実施する。
- 11) 外部放射線治療における吸収線量の標準測定法の改訂作業を行う。

4. 平成21年度・実績

- 1) 遺体を用いて、MRI-CTの融合画像を作成した。遺体には、呼吸運動や体動がないのが大きな特徴である。生体の画像融合と比較し、生体のMRI-CTの画像融合における歪みの原因について検討した。その原因として、1) 体位 2) 呼吸運動の違いが示唆された。
- 2) 治療時と同じ固定具を用いて、肺腫瘍患者、膵臓腫瘍患者の4次元CT撮影を行い、腫瘍の呼吸性移動を評価した。肺腫瘍患者では、治療固定具を用いることで、呼吸性移動を平均4mm抑制する結果となり、固定具は患者位置精度向上だけでなく、呼吸抑制することも定量的に示すことができた。膵臓腫瘍の呼吸性移動は、背中側よりも腹側の移動量が大きく、変形することを画像化した。肺腫瘍患者、膵臓腫瘍患者の呼吸性移動が、線量分布へ及ぼす影響を評価した。
- 3) 膵臓がんの重粒子治療患者を対象に低酸素組織のPET画像化(^{64}Cu -ATSM)の臨床検査を継続して行った。重粒子治療と薬剤合成や検査装置のマシントイムのタイミングを一致させ、現時点で6症例、11検査の臨床データが得られた。FDGとの比較に関する検討結果を学会発表した。
- 4) 子宮頸がんの重粒子治療患者における低酸素組織のPET画像化(^{64}Cu -ATSM)の臨床検査を継続して行い21症例、40検査の臨床データを得た。 ^{64}Cu -ATSMと ^{11}C -メチオニンの集積パターンとの比較、子宮頸がんの組織型と集積との関係、 ^{64}Cu -ATSM集積と重粒子線治療の結果との対比などの検討を行い、放医研にて開催した「Cu-ATSM共同研究成果報告会(2009.10.5)」にてまとめた概要を発表した。
- 5) ^{11}C -メチオニンによる頭頸部がん重粒子線治療の評価に関する論文にまとめた。また同論文は学位論文として提出された。

^{11}C -メチオニンPETによる耳下腺がん診断、頸部リンパ節転移診断、肺がん診断、子宮頸がん診断などに関して学会発表を行った。

分子イメージング研究センターとの協力し ^{18}F FLT製剤による重粒子線治療患者の臨床検査を実施し、

症例蓄積を行った。

- 6) 重粒子線治療患者の治療部位以外の臓器線量評価の基礎データを実験的に取得した。重粒子線治療の条件下で水ファントム内における吸収線量、線質係数、線量当量を取得した。

また、比較のため、陽子線治療場における測定も行った。臓器線量評価のために必要なシミュレーション計算手法の開発及びその計算精度検証についても、研究を継続中である。

- 7) 複数のX線CT装置及び医療施設において、X線CT検査における小児患者の臓器線量を通常の撮影条件下で、6歳児相当物理ファントムと線量計素子を用いて計測した。AECの有無や、撮影条件等の違いによって、臓器吸収線量に大きな差があることが認められた。現在、1歳児相当物理ファントムを用いた臓器線量測定を計画中である。

- 8) 実態調査のデータ入力及び解析を継続中である。
また、歯科放射線利用の実態調査を実施し、返送された調査票を元にデータ入力を開始した。

- 9) ガラス線量計出力の照射野条件・ウェッジ照射条件に対する応答に関する特性を評価し、第三者機関による出力線量調査の適用条件拡大のための基礎データを取得した。アジア地域への出力線量調査に関しては、マレーシア・タイに対して実施した。また、線量調査システムの相互比較をIAEAと行い、良好な結果を得た。

- 10) 水吸収線量による治療線量トレーサビリティ確立のためのフィジビリティスタディの一環として校正の再現性試験を実施し、従来法より高い精度が得られることを確認した。

- 11) 外部放射線治療における吸収線量の標準測定法の改訂原案を作成した。

(1). B. 放射線治療に資する放射線生体影響研究

① 放射線治療に資するがん制御遺伝子解析研究

1. 課題代表者

重粒子医科学センター
ゲノム診断研究グループリーダー
今井 高志

2. 中期計画

- ・重粒子線を中心とした放射線治療患者や化学療法併用患者の生検試料等を収集し、腫瘍の制御効果、転移、再発の予測診断に有効な遺伝子群を明らかにする。また、長期生存した症例を対象として、QOLに大きく関与する遅発性有害反応に関連した遺伝子多型マーカーを同定し、有害反応発症リスクの予測法を開発する。
- ・細胞・動物実験を用いて、遺伝子間の相互の関連すなわちパスウェイの解析により、重粒子線治療の効果や化学療法と併用した場合の複合効果を分子レベルで解明し、より効果的な治療法を提案する。

3. 平成21年度・計画

- 1) 腫瘍の制御効果、転移、再発の予測診断に有効な遺伝子群を明らかにする。
- ・これまでに収集した約20症例の重粒子線治療子宮頸がん生検試料について、前年度までのX線及び腔内照射治療患者生検試料を用いた研究成果を基盤とした遺伝子発現解析を行う。
- 2) 有害反応に関連した遺伝子多型マーカーを同定し、有害反応発症リスクの予測法を開発する。
- ・放射線治療後有害反応発症と関連する遺伝子多型解析の精度を高めるために、新たに収集した試料を加えて再解析を行う。
- 3) 細胞・動物実験を用いて、遺伝子間の相互の関連解析により、重粒子線治療の効果や他療法と併用したときの複合効果を分子レベルで解明する。
- ・重粒子線照射による呼吸器系の障害発症メカニズムについて、多系統マウス実験モデルを用いて解析する。
- ・重粒子線照射および免疫療法併用の遠隔転移抑制効果について解析する。
- ・ヒトとマウスのがん由来培養細胞株を用い、X線や重粒子線照射が、がん細胞の表現型にどのような影響を与えるかを解析し、細胞株間でのゲノムの違いを解析する。

4. 平成21年度・実績

- 1) 子宮頸がん生検試料RNA安定液保存215サンプル、126症例（重粒子線治療40症例を含む）の遺伝子発現解析、および子宮頸がんパラフィンブロック283サンプル、151症例を用いた免疫組織化学病理学的検討を行った。治療前の腫瘍試料を用いた解析では、放射線感受性をより精度よく分類できるEpCAMを含む分子セットを明らかにした。また、ゲノム構造の解析から同定したVillin1は特に放射線抵抗性マーカーとして子宮頸部腺がんの特異マーカーであることを示した。治療前・中の遺伝子発現比較からは、前年度までにFGF2が治療効果予測マーカーとして有効であることを報告していたが、今年度新たな69症例を加えて評価（バリデーション）し、FGF2の有用性を確認した。
- 2) 子宮頸がん放射線治療症例のうち治療後6ヶ月経過した208例（2008年度報告156例から52例追加）について腸管有害反応発症リスクと関連した遺伝子座の探索を行った。腸管の障害は治療開始後3ヶ月以内の早期ではNCI-CTC（アメリカ国立がん研究所共通毒性基準）有害反応判定においてグレード0：61例（29.3%）、グレード1：89例（42.8%）、グレード2：56例（26.9%）、グレード3：2例（1.0%）であった。

治療開始3ヶ月以降の晩期腸管障害は、RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準においてグレード0：177例、グレード1：13例、グレード2：1例（追跡総数191例）であったため、早期障害発症リスクに関わる遺伝的因子の探索を、NCI-CTC有害反応判定基準グレード0,1群、グレード2以上群に分けて行った。

これら2群間で、年齢、がん家族歴、腫瘍分類、化学放射線療法の有無、照射線量について統計学的差は見られなかった。有害反応発症リスクについてロジスティック回帰分析法により解析を行ったところ2つの遺伝子上のSNPの関連が検出され、腸管障害発症リスクの予測診断の可能性が示唆された。

炭素線正常組織照射障害研究では、多系統マウスを用いて、前立腺がんを想定したマウス膀胱尿道照射モデル、肺がんを想定して肺照射モデルにて検討した。膀胱尿道は、臓器の生理的機能としての膀胱内圧検査、炎症及び線維化に着目した病理学的検討、更に、移行上皮に特有の拡張収縮に

大きく関与するライソゾームの各種マーカー発現解析を行った。肺は、照射後生存率、肺重量及び肺水分量の変化、炎症細胞浸潤、ヒアルロンン合成、ヒアルロンンレセプターであるCD44提示細胞などの病理学的検討、更に、マイクロアレイ発現解析を用いた重要分子のスクリーニングを行った。いずれも、系統差を認め、また、炭素線照射後の障害発生メカニズムに関連する時系列は、本研究グループを含む従来の低LET放射線障害が示すとほぼ同様であった。発現解析から、障害発生に関与するヒアルロンン合成酵素は、ガンマ線による誘導に比し、炭素線では系統差が顕著となることが明らかとなり、「高感受性」患者選別の必要性を示唆した。

- 3) X線及び重粒子線照射が細胞の遊走・浸潤能に及ぼす影響を明らかにするために、ヒト膵がん由来の細胞株、MIA PaCa-2とPanc-1を用いた解析を行った。X線照射ではMIA PaCa-2およびPanc-1の2種の細胞株の浸潤能が上昇したが、重粒子線照射における浸潤能の変化は細胞株間で差があり、MIA PaCa-2は抑制され、Panc-1は照射線量によって異なった応答を示した。MIA PaCa-2について詳細な解析を行ったところ、X線照射による浸潤能の増加にはメタロプロテナーゼ2、14の活性化が観察されたが、重粒子線照射ではこれらタンパク質の発現が抑制されていた。この発現抑制は転写レベルで起こっていることが示され、X線と重粒子線照射による転写調節機構の違いが示唆された。また、X線照射によるMIA PaCa-2の浸潤能の上昇は、メタロプロテナーゼ抑制剤とサイクリックヌクレオチド依存的タンパク質キナーゼ阻害剤/Rhoキナーゼ阻害剤の添加により抑制されるが、重粒子線照射単独による浸潤能抑制効果の方が高かった。今後、MIA PaCa-2とPanc-1タイプにそれぞれ特徴的な分子プロファイルを明らかにすることにより重粒子線治療の適応症例選択の条件を提示できる可能性が示唆された。

マウス腫瘍モデルでの肺転移に対する局所炭素線の効果をガンマ線照射と比較し、遺伝子発現プロファイルを解析した。レーザーマイクロディセクション法を用いて抽出した肺転移細胞の遺伝子発現プロファイルは、炭素線照射、ガンマ線照射群共に局所腫瘍と転移腫瘍では異なっており、転移マーカー候補群を見出した。

上記、炭素線照射局所腫瘍の発現プロファイルの中で、炭素線照射誘導する膜タンパク発現変化に着目し、免疫療法との併用療法研究を行った。 α GalCerで活性化した樹状細胞局注併用により、肺

遠隔転移をほぼ完全に抑制することができた。炭素線照射した局所腫瘍では、タンパクレベルでICAM1が強く誘導され、X線照射に比較し有意に効率よく免疫誘導されることを明らかにした。また、担がん個体の骨髓由来細胞に起因する、転移誘導分子であるS100A8の、遠隔転移母地（肺）での発現が、局所炭素線照射により抑制されることを明らかにした。

(1). B. ② 放射線治療の向上に関する生物学的研究

1. 課題代表者

重粒子医科学センター
粒子線治療研究グループリーダー
岡安 隆一

2. 中期計画

- ・治療プロトコルごとの腫瘍制御率と正常組織反応を求めること等を目的とした臨床試験データの解析のために必要な生物実験データを提供する。
- ・細胞・動物実験のデータと患者の線量分布の理計算等から、腫瘍殺傷力と正常組織障害のリスク・ベネフィットを推定する。また、重粒子線治療と他の放射線治療法において、それらを比較するとともに、より効果の高い照射法を提案する。
- ・細胞・動物実験により、重粒子線に対し増感効果あるいは防護作用のある薬剤候補の探索、他の放射線に強い抵抗性を示す低酸素がん、重粒子線が有効であるメカニズムの解析、及び放射線に照射された細胞以外の非照射細胞が受ける間接的影響（バイスタンダー効果等）について研究し、治療の有効性を高め、新しい治療法を開発するために必要な生物学的知見の集積を図る。

3. 平成21年度・計画

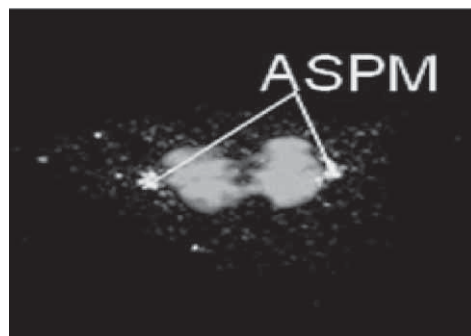
- 1) 重粒子線照射前後の移植腫瘍内の分子病理組織学的変化及び照射線量との関係を明らかにし、がん幹細胞をターゲットとした重粒子線がん治療法の開発を目指す。
- 2) 重粒子線治療高度化に向けた正常組織反応の分割照射効果に関するデータを継続的に取得する。
- 3) RNA干渉や遺伝子欠損変異体を用いて、新規放射線応答遺伝子の機能解析を進めるとともに、これらを分子標的とした放射線治療の改良法を考案する。
- 4) 重粒子線治療が効果的である生物学的な知見を集積し（例：脊索腫の放射線感受性等）、現治療の確実性を裏打ちする。
- 5) 新たな放射線防護剤あるいは増感剤候補化合物の検索を継続し、in vitroおよびin vivoの活性測定から評価すると共に、反応機構解析を行う。
- 6) ESR酸素濃度測定法によりマウス組織酸素濃度を測定し、放射線や薬物による酸素濃度変化を実証する。また、重粒子線照射により生じるフリーラジカル反応の分布の視覚化から、重粒子線の効果の科学的修飾について検討する。
- 7) バイスタンダー効果の線量・線質依存性に関し

て継続してデータを蓄積する。

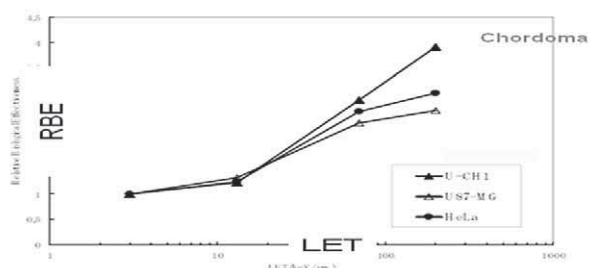
- 8) 細胞致死、染色体異常を指標とした炭素線以外の重粒子線生物影響をin vitro, in vivo実験系で継続的に調べる。

4. 平成21年度・計画

- 1) 炭素線は、ヒト由来大腸がん移植腫瘍に対し、X線照射に比べ血管新生抑制効果が強いこと、腫瘍中のがん幹細胞マーカーCD133+, CD44+, EpCAM+細胞の割合を減少させ、蛋白発現を抑制することによって高い腫瘍制御率が得られることが分かった。
- 2) 平成20年度までに得られたデータを元に新しいリッジフィルターを設計し、これのSOBP分割照射の検証実験を開始した（臨床高度化研究Gと共同）。
- 3) ASPM（家族性小頭症）遺伝子を標的とした放射線増感の可能性について、siRNAによる放射線増感効果を発見した。マウスを用いてASPMホモログ遺伝子欠損細胞を作成し、その表現形の観察を続けている。（下図）



- 4) 6種類のヒト悪性中皮腫細胞の重粒子線感受性を調べ、炭素線に強い感受性を示すことと、感受性は染色体数に依存しないことを明らかにした。米国コルドーマ基金により脊索腫細胞株を樹立し、放射線感受性等を調査。結果、脊索腫に対するHIMACの優位性をin vitroで検証した。また、細胞の不死化にもかかわらず、同細胞株に野性型のp53遺伝子が発現していることを明らかにした。同腫瘍がp53蛋白の変異を伴わないことも、放射線治療を適用する理由となりうることを推測した（下図）。



5) 新たな放射線防護剤の探索する目的で、種々の天然抗酸化物質について、フリーラジカル消去活性の指標である酸化電位の決定を行った。PI3キナーゼ阻害剤とX線との併用により抗がん効果が増強されることをin vivoおよびin vitroで確認した。

ニトロキシルラジカルとエダラボンを結合した化合物が放射線防護効果を有することをマウスの30日生存率測定から明らかにした。 γ -TDMGの放射線防御効果のDRF値として約1.2が求まった。マウス腫瘍移植モデルにおいて放射線による腫瘍増殖抑制効果に対する放射線防御剤の影響検討を開始した。予備的な結果として、重粒子線によるHeLa xenograftsの増殖抑制効果に対してアミフォスチンは若干阻害していた。

6) 重粒子線誘発OHラジカルの細胞致死効果を調べ、炭素線100keV/ μ mでも低酸素下でのOHラジカルの細胞致死効果は50%程度寄与することが明らかになった。ESR酸素濃度測定法による放射線防護剤アミフォスチンの筋肉組織酸素濃度に与える影響について詳細に調べた。重粒子線を照射したゼラチン試料内で生じる活性酸素種の反応量の分布を活性酸素種毎に解析した。

7) 種類の線質の異なるマイクロビーム（プロトン、X線、炭素）を利用し、ヒト正常細胞でのバスタンダー効果は放射線の線質に強く依存すること、ギャップジャンクションを介した情報伝達機構が強く関与していることを明らかにした。

8) 同じLETで加速核種が異なる場合、照射直後の染色体再結合は核種差が認められず、残存クロマチン損傷ではこれが有る事から、損傷修復過程に粒子線の核種差が影響している事が示唆された（RR誌に発表）。国立がんセンター東病院の陽子線ビームで線量率効果を調べ、高線量率スポットスキャンを行っても細胞で見たRBEに変化を来さない事を確認し、炭素線スポットスキャンの生物効果検証試験を開始した。陽子線治療ビームに生物線量分布を調べ、物理線量分布より生物線量分布がビーム後方に有意に延長していることを明らかにした。

(1). B. ③ 網羅的遺伝子発現解析法の診断・治療への応用に関する研究

1. 課題代表者

重粒子医科学センター
先端遺伝子発現研究グループ
安倍 真澄

2. 中期計画

- ・網羅的遺伝子発現解析法 (HiCEP法) の高度化を進め、血液等の臨床サンプルにも適用可能な方法を確立する。
- ・上記の解析法を用いた新しい腫瘍の診断法や治療効果の評価法を開発する。また、放射線による正常組織の障害発生に重要な役割を果たしている幹細胞の機能を遺伝子発現の観点から明らかにする。

3. 平成21年度・計画

1) iPS及び幹細胞に関する研究

- ・iPS出現過程の観察
- ・iPS出現に関与する細胞の同定と、その可視化
- ・iPS出現過程に発現誘導される遺伝子の同定
- ・iPS出現過程におけるゲノムメチル化変動の解析
- ・精子幹細胞特異的遺伝子の機能解析
- ・ゲノム初期化 (核移植) に関与するDNAメチル化解析システムの構築
- ・ゲノム初期化 (核移植) に関与するDNAメチル化領域のデータベース構築
- ・がん遺伝子c-Mycを用いず、高頻度にiPSを誘導する方法の開発

2) ヒトサンプルの解析

- ・食道がん検体のHiCEPによる解析
- ・食道がん検体供与者血液のHiCEPによる解析

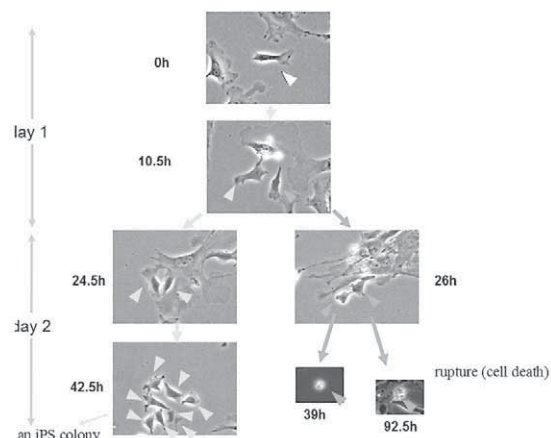
3) HiCEP法の高度化

- ・20細胞以下 (10細胞) による解析
- ・HiCEP自動反応機の評価と改良
- ・微量サンプルを用いたゲノムメチル化解析技術の開発

4. 平成21年度・実績

1) iPS及び幹細胞に関する研究

幹細胞を放射線影響の理解及びその障害治療において利用するため、拒絶反応を克服できる可能性を有するiPS細胞 (以後iPSC) 等の研究を推進した。平成21年度は安全なiPSCを作成するためにその形成機構の理解を中心に研究を行った。



- ・iPSCは極めて低頻度 (～1/1,000) に確率的にしか生じないことから、機構の理解において最も重要な過程のひとつである体細胞から幹細胞への「転換」の開始は全く不明のままであった。我々は確率的にも十分捉えることの出来る細胞数 (～5,000) の体細胞を一つ一つを短い時間間隔 (7.5分間) でiPSC形成に必要な2週間に渡って観察・撮影することに成功した。その結果、iPSC出現 (分化転換) の瞬間を捉え、iPSC転換するまさにその体細胞の同定に成功した。またiPSC形成が従来の考えと異なり、遺伝子導入後48時間以内には始まっていることも明らかにした (Stem Cells 2009 Araki et al: Most downloaded articles best 3, 2010年1月、朝日、読売、毎日、日経その他で報道、TV放映)。

Top Downloaded Articles	
The 50 Most Downloaded Articles in STEM CELLS	
February 2010	
Rank	Title
1	Reprogramming of Human Fibroblasts to Induced Pluripotent Stem Cells under Xeno-free Conditions
2	NOTCH Pathway Blockade Depletes CD133-Positive Glioblastoma Cells and Inhibits Growth of Tumor Neurospheres and Xenografts
3	Conversion of Ancestral Fibroblasts to Induced Pluripotent Stem Cells

- ・HiCEP法を用いることでiPS化初期に誘導される遺伝子103個の同定に成功した。更にこのうち10遺伝子が、iPSC形成に関与していることが明らかにした。
- ・iPSC化の初期 (遺伝子発現変化が同定された3-8日) に生じるゲノム脱メチル化をgenome HiCEP法 (メチル化感受性制限酵素BssHIIを用いた) にて

解析した。その結果MEFで高メチル化、一方、iPSCでは低メチル化を呈するゲノム領域（部位）944箇所の同定に成功した。さらに、そのうちの60箇所が3-8日というiPSC形成早期に脱メチル化していることを明らかにした。同定したゲノム領域近傍に存在し、その発現がゲノムプログラミングに伴い誘導もしくは抑制される遺伝子の同定を進めている。

- ・HiCEP法でスクリーニングして得られた精子幹細胞特異的発現遺伝子のコンディショナルノックアウトマウスを作製している（ノックアウトES細胞株の樹立は終了した）。
- ・体細胞核移植に伴うゲノムメチル化のダイナミックな変動の解析系を構築した。
- ・マウスES細胞における脱メチル化CpGサイトのデータベースを作成した。
- ・ウイルスベクターを用いず、かつ癌遺伝子c-Mycも化合物も用いない（安全な）iPSC作成に成功した。また、iPSC形成効率がマウスストレインによって異なる、ストレイン間差を見出した。これは、ヒト個体間におけるiPSC形成効率の違いを示唆している。
- ・C57BL/7 iPSCシリーズの開発について、SNP解析など、これまで純系マウスiPSCが存在しなかったために不可能だったiPSC化に伴う詳細なゲノムの解析が可能になった。
- ・iPSC形成におけるc-Mycの重要な役割を発見した。
- ・骨芽細胞分化に関わるMAP kinase NLKの役割を明らかにした（Nifuji et. al, Exp Cell Res. 2010）。

2) ヒトサンプルの解析

共同研究先の都合により食道がん患者検体が得られなくなったため、HiCEP法を利用したヒトサンプルにおけるがん関連研究・放射線影響研究として、以下の研究を進めた。

- ・ヒト血液サンプルにおいて、「全血」および「単核球画分」それぞれの遺伝子プロファイリング解析（HiCEP法による）が1ミリリットル以下の採血で可能であることを示した。
- ・HiCEP法により、乳がん転移性マーカー候補を17個同定し、国際特許出願した。
- ・マイクロビーム照射（X線等）によるヒト線維芽細胞株への影響研究を開始した（電中研と共同）。

3) HiCEP法の高度化

診断、環境科学（ゲノム情報の希薄な生物が対象）等への貢献を目標とし、この分野で要求され

る多検体解析、微量サンプル解析技術の開発を進めた。

- ・微量HiCEP技術においては、10-20細胞で解析できる方法を確立した。
- ・ハイスループット化においては、自動反応装置市販機を完成し（96 wellプレート仕様；～15,000反応/年）、アステック株式会社から2010年秋に販売開始する。キット化においても、オリエンタル酵母工業株式会社から2010年秋に販売開始をする予定である。
- ・高精度PCR装置についても、アステック株式会社との共同研究により温度精度の飛躍的向上を図り；ウェル間温度誤差 $\pm 0.15^{\circ}\text{C}$ （従来の市販機は $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ）。本格的な定量解析用機器として今年度に発売開始した。
- ・分取法の簡便化→マイクロチップ電気泳動中での1本鎖DNAの分取技術を世界で初めて確立し（Sun K, et. al, Electrophoresis. 2009）、自動装置の試作機を完成させた。
- ・わずか100細胞で網羅的ゲノムメチル化解析を行うことに成功した。移植核ゲノムの解析への応用が可能になる。
- ・新規に外部資金を獲得した「JSTソフトウェア開発「HiCEPピークDBの開発」（1.6億円）
- ・ライフサイエンスのリーディングカンパニーである米国Applied Biosystems社と、HiCEP法のA標準化に関して共同研究を推進し、連名で国際学会発表（European Society of Human Genetics 2010）を行った。

(1). B. ④ 成果の普及及び活用

1. 課題代表者

重粒子医科学センター
伴 貞幸

2. 中期計画

重粒子線によるがんの臨床研究や放射線治療効果の向上に関する生物学的研究の成果をもとに、重粒子線治療の研究を行っている他の研究機関とも共同して、重粒子線の臨床的生物学的効果比(RBE)の国際基準を提案する。

3. 平成21年度・計画

- 1) 知的財産の確保、費用負担の原則、技術支援の在り方、民間企業との協力等に係わる普及戦略を検討する。
- 2) 広報活動：
 - ・シンポジウム、研究会、関連学会、重粒子医科学センター研究交流会、重粒子線治療ネットワーク関連会議
 - ・出版物
 - ・外部視察・取材対応
 - ・プレスリリース
 - ・外国からの医療相談
- 3) 医療情報に関するソフトウェアの開発
- 4) 全国的普及のための各種支援、成果の発信
- 5) 国内外の研究交流（研修受入、国際オープンラボラトリーの支援含む）
- 6) 重粒子線治療施設の運転・保守体制（技術継承、機関間連携、コスト効率化、技術開発との関係など）の今後の在り方に関する検討を行う。

4. 平成21年度・実績

- ・下記の年度計画に沿った具体的活動を実施することにより、国内外に研究成果を発信し、その活用を促すことで、重粒子線がん治療の一層の拡大・普及に貢献した。
- 1) 知的財産の確保、費用負担の原則、技術支援の在り方、民間企業との協力等に係わる普及戦略を検討する。
 - ・知的財産確保のため、普及に向けた研究開発において3件の秘密保持契約を民間企業と締結した。
 - ・普及のための職員の受入等の費用負担につき、地方自治体と協議し覚書を締結した。
 - ・上記の取組を中心として、普及戦略の検討を進めた。

2) 広報活動：

- ・シンポジウム、研究会、関連学会等の学術的会合：20件
- 重粒子医科学センター研究交流会：8回
- 重粒子線治療ネットワーク関連会議：194回
- 関連学会講演：8件
- ・出版物：2件
- ・外部視察・取材（広報課、国際係との連携）
国内外の視察・見学者数：3755人
取材：37件
- ・一般講演会：3件
- ・プレスリリース：7件
- ・外国からの医療相談：国際係を通して64件の問い合わせがあった。

3) 医療情報に関するソフトウェアの開発

- ・オープンソースソフトウェアを開発しており、施設連携用のソフトウェアは、IHEのXDSの仕様に合致したものを開発終了している。今年度は、シングルサインオンおよび患者選択の連携のEUA/PSAの開発を完了した。また、レポート作成通知クライアントも開発中である。

4) 全国的普及のための各種支援、成果の発信

- ・群馬大学重粒子線照射施設建設への各種支援
- ・佐賀県「九州先端医療がんセンター」治療施設技術支援委員会への委員派遣
- ・神奈川県重粒子線治療装置整備検討委員会への委員派遣

5) 国内外の研究交流（研修受入、国際オープンラボラトリーの支援含む）

＜協力協定締結：6件＞

- ・神奈川県
- ・米国Mayo Clinic
- ・マレーシア科学大学
- ・千葉県がんセンター
- ・ドイツハイデルベルク大学
- ・中国清華大学玉泉病院
- ※締結準備中・・・フランスGCS-ETOILE,
ドイツGSI

＜研修生受入：363人＞

- ・医学物理士コースでの教育：33人
- ・国内外よりの実習生の受入：50人
- ・大学からの病院実習受入：280人

＜国際オープンラボラトリーの支援＞

- ・第4回ワークショップ開催（4月15日）
「Cellular and Molecular Effects of Light

Ions」

- ・第5回ワークショップ開催（平成22年1月13日）
「Advances in Dosimetry and Health Effects Associated with Exposure to Particles of Space Radiation Environment」
- ・第6回ワークショップ開催（平成22年3月24日）
「Recent Advances in DNA Repair and Related Studies」
- ・外国人受入
 - ◇カロリンスカ研究所：5人
 - ◇バングラデッシュ：1人
 - ◇サセックス大学：1人
 - ◇シンガポール大学：1人
 - ◇イタリアCNAO：2人

- 6) 重粒子線治療施設の運転・保守体制（技術継承、機関間連携、コスト効率化、技術開発との関係など）の今後の在り方に関する検討を行う。
- ・近年増大する重粒子施設建設を希望する多様な組織からの要望を受け、運転・保守体制の今後の在り方に関する検討を行い、IAEA会合（IAEA Technical Co-Operation Expert Mission; 12月19日於リヤド）などで専門家としての検討結果を発表した。

(1). C. 分子イメージング研究

① 腫瘍イメージング研究

1. 課題代表者

分子イメージング研究センター
分子病態イメージング研究グループリーダー
佐賀 恒夫

2. 中期計画

腫瘍に特異的に発現する分子を検出する放射性分子プローブの開発を行い、腫瘍の分子特性や遺伝子発現を定量的に評価する方法を確立し、腫瘍の治療に対する反応性や転移可能性等、腫瘍の性質の評価を含めた早期がんの診断法を開発し、複数のがん種について臨床応用を図る。それにより、重粒子線がん治療の成果向上に貢献する。

3. 平成21年度・計画

1) 放医研にて使用可能な腫瘍PETプローブを用いた臨床研究

- ・現在施行中の臨床研究 (FLT-PET、Cu-ATSM-PET、FAZA-PET、など) を継続し、症例数・フォローアップ期間を増やして、その臨床的有用性 (初期効果、長期効果、予後との関連) を評価する。
- ・放医研にて臨床使用可能となった、新規PETプローブの臨床応用・評価を行う。

2) 疾患 (腫瘍) モデルを用いたイメージングプローブの前臨床評価

- ・20年度に引き続き、プローブの評価に適したモデル動物の開発・確立を行う。
- ・確立したモデル動物を用いて、標識プローブの評価を行い、疾患の病態解明、治療抵抗性と腫瘍内低酸素との関連、治療効果評価における有用性の確立に向けた研究を遂行する。

3) 新しい腫瘍分子イメージングプローブの開発に向けた基礎研究

- ・細胞株を使った膜タンパクの比較による効率的な新規標的探索を継続する。
- ・機能スクリーニングから見いだした中皮腫増殖関連遺伝子の機能解析を進め、イメージング及び治療標的としての可能性を探る。
- ・放射性標識抗体プローブの研究を継続し、低分子量化、中半減期PET核種標識、治療核種 (β線) 標識など、臨床応用に向けた改良を行う。
- ・RGDペプチド誘導体を用いる新生血管及び腫瘍のイメージングを継続する。
- ・EGFR活性化・微量元素の代謝などをターゲットに

した新しいメカニズムに基づくイメージングプローブの開発・評価を行う。

4) アスベストによる中皮腫がん細胞及びその発がん機構の解析により、中皮腫イメージングに応用可能な特異的な分子の探索

- ・中皮腫がん細胞及びその発がん機構に関する研究を継続し、その中からイメージングの標的となりうる分子の検索及びイメージング手法の開発を行う。

4. 平成21年度・実績

- 1) 核酸代謝プローブFLTの臨床研究を継続。肺がん患者を対象とした研究では、治療効果判定・予後因子としての有用性に加え、重粒子線照射領域の骨髓活性の推移をFLT-PETが敏感に捉えうることを見出した。頭頸部がん患者においては、重粒子線治療1ヶ月後にFLT集積が著明に低下するが、頸部リンパ節に非特異的集積がしばしば出現し、注意が必要であることを明らかにした。放医研オリジナルの新規核酸代謝プローブ・チオチミジンの臨床研究を開始すべく、短寿命放射性薬剤審査部会の承認を受け、研究倫理審査委員会提出の研究計画書を作成した。

重粒子医科学センター病院診断課と共同で、子宮頸がん、膵がん患者を対象とする低酸素マーカーCu-ATSM PET検査を継続し、Cu-ATSMの集積性と治療効果の比較検討を行っている。

新規低酸素プローブFAZAの臨床研究を癌研有明病院との共同研究で開始、これまで8名の直腸がん患者に対しFAZA-PETを施行。放射線化学療法後の手術で確認された、治療効果との比較を行う。

順天堂大学で行っているアスベスト暴露者を対象とした新規血液腫瘍マーカーでのスクリーニング試験 (一次スクリーニング) の次の検査 (二次スクリーニング) としてのFDG-PET/CTを行っている。現在までに10症例に対してFDG-PET/CTを行い、1例で中皮腫が検出された。

- 2) 国立成育医療センターと共同で、昨年度のラット肝移植モデル作成に次いで、今年度はラット心移植モデルの作成に成功した。これを用いて移植心臓の機能評価法の確立を目指している。

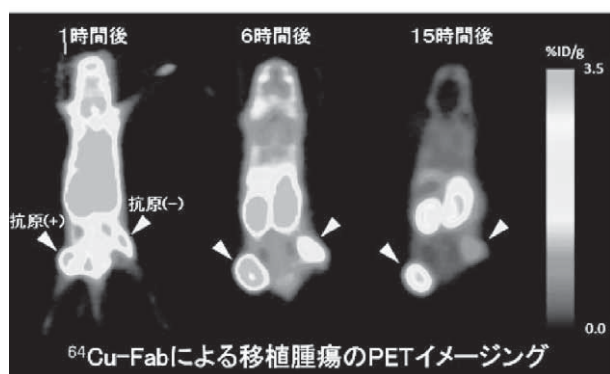
中皮腫モデルマウス (上皮型、肉腫型) を用いた治療実験を継続した。FLTとFDGの照射前後の腫瘍集積の経時的変化から、FLTが上皮型の治療効果

の予測に利用できることが示唆された。

- 3) 新しい肺がん転移マーカー候補タンパク質の細胞内局在の検討を免疫染色と蛍光融合タンパク質で検討したところ、がん細胞内に局在することが判明し、イメージングのためには、このタンパク質と特異的に結合する小分子化合物が必要であることが示唆された。

機能スクリーニングから見いだした中皮腫増殖関連遺伝子の発現をヒト中皮腫で検討したところ、肉腫型の細胞膜に発現していることが示唆された。各種中皮腫細胞株で、細胞膜での発現の確認を行っている。

抗c-kit抗体によるイメージング研究を継続。肺小細胞がんをモデルとして、⁶⁴Cu標識Fab分画でのマウス移植腫瘍のPETイメージングに成功した。新たに複数の抗体を入手し、抗体の性能の比較、内照射療法への応用の可能性についての検討を行っている。



中皮腫マーカー (ERC/mesothelin)、上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) に対する抗体の検討を行い、中皮腫移植腫瘍のPETイメージング、肝細胞がん移植腫瘍のSPECTイメージングに成功した。

インテグリン $\alpha v \beta 3$ を標的とする環状RGDペプチド誘導体のPET核種 (⁶⁴Cu) での標識に成功、小動物PETにて高いコントラストをもって $\alpha v \beta 3$ 発現腫瘍の画像化に成功した。また、直鎖状RGDペプチドにおいては、直鎖状RGDの多量化により、結合力のみでなく、各種インテグリンに対する結合の選択性も変化することを見出した。

活性型EGFRを標的とするGrb2のSH2ドメインに基づくイメージングプローブについての検討を進め、プローブのEGFRへの結合や細胞内安定性がEGFRの活性化やリン酸化阻害剤による活性化抑制を反映することを見出した。また、このプローブを担がんマウスへ長期投与することで、腫瘍の成長抑制が認められ、治療剤としての可能性も示唆された。

がんの遺伝子レベルでの低酸素応答の生体内で

の画像化に向け、ヒトNa/I共輸送タンパク (hNIS) レポーター遺伝子の上流に低酸素応答因子 (HRE) を配置した上で安定導入したヒトグリオーマ細胞株の作成を行っている。

- 4) 昨年度までにヒト中皮腫細胞で正常中皮細胞と比べてMn-SODの発現が高いことを報告した。今年度は、Mnによる中皮腫イメージングを試みた。Mn-SOD高発現ヒト中皮腫細胞ではMn-SOD低～中発現細胞と比べて、Mn-SOD低～中発現細胞と比べて有意に高いマンガンの細胞内蓄積がみられた。両細胞を同一のマウスに移植し、塩化マンガンを用いた造影MRIを行ったところ、Mn-SOD高発現腫瘍がより強く造影された。また、胸腔内腫瘍モデルでは、Mn-SOD高発現腫瘍が周辺部に対し明らかなコントラストで造影された。更に、欧米で臨床応用されているマンガン系造影剤を用いても、Mn-SOD高発現胸腔内腫瘍が造影され、微小な腫瘍も検出可能であることが明らかとなった。

(1). C. ② 精神・神経疾患イメージング研究

1. 課題代表者

分子イメージング研究センター
分子神経イメージング研究グループリーダー
須原 哲也

2. 中期計画

- ・神経系の相互作用を含む脳内分子間反応の基礎的研究を行うとともに、精神・神経疾患における脳機能障害のメカニズムの分子レベルでの解析を通じて、病態診断や薬効評価の分子指標を開発する。それによって、アルツハイマー病の発症前診断等革新的診断法の開発や、PET分子イメージングの特長を活かした薬理学的解析手法の高度化による、新たな薬効評価手法の確立とその臨床応用を図る。

3. 平成21年度・計画

(脳病態研究チーム)

- 1) PETによる脳神経伝達機能の定量測定法・画像化法に関する研究
 - ・ドーパミントランスポーター測定用のリガンド [^{18}F] FE-PE2Iの正常人における動態測定及び定量法の開発を行う。
 - ・薬物トランスポーター測定用リガンドの正常人における動態測定及び定量法の開発を行う。
 - ・新規アミロイドトレーサーの定量法に関する研究を行う。
- 2) 脳神経伝達機能の正常データベース構築及び高次脳機能に関する研究
 - ・セロトニン作動性神経系の神経伝達機能局在と高次脳機能との関連についての研究を行う。
 - ・ドーパミン作動性神経系のシナプス前後の各種神経伝達機能分布及び高次脳機能との関連についての研究を行う。
- 3) 精神・神経疾患の病態解明のための臨床研究
 - ・ [^{11}C] DOPAを用いた統合失調症における抗精神病薬服薬後の慢性期における脳内ドーパミン生成能変化についての研究を行う。
 - ・老年期うつ病の病態と鑑別診断についてのPETを用いた研究を行う。
 - ・アルツハイマー病における脳内アミロイド沈着の経時変化についての研究を行う。
- 4) 向精神病薬の治療効果判定に関する研究
 - ・ [^{18}F] FMeNER-D₂を用いた抗うつ薬によるノルアドレナリントランスポーター占有の定量的評価につい

ての研究を行う。

- ・ドーパミンD₂受容体アゴニストリガンド [^{11}C] MNPAを用いた抗精神病薬による受容体占有の定量的評価についての研究を行う。
- ・抗精神病薬服薬後のドーパミンD₂受容体占有率の経時変化測定による薬物治療プロトコール開発についての研究を行う。

(分子生態研究チーム)

- 1) 認知症モデルマウスを用いた診断及び治療指標に関する研究
 - ・ ^{18}F 標識老人斑プローブ及び早期タウ病変を反映するプローブを開発とその臨床応用に向けた最適化研究を行う。
 - ・ アルツハイマー病の病的アミロイド (A β N3pE) の生成機構の解明と治療制御に関する研究を行う。
 - ・ タウ病変による神経細胞死の分子基盤に関する研究を行う。
- 2) イメージングバイオマーカーの分子認識メカニズムの研究
 - ・ 末梢性ベンゾジアゼピン受容体発現メカニズムと診断及び治療的意義に関する研究を行う。
- 3) モデル動物を用いた神経間相互作用の研究
 - ・ 生体における薬物と神経受容体・トランスポーターの相互作用に関する研究を行う。

(システム分子チーム)

- 1) 霊長類疾患モデルによる研究
 - ・ パーキンソン病サル類モデルを用いたPETによる認知機能障害のメカニズムに関する研究を行う。
- 2) 霊長類を用いた高次脳機能の研究
 - ・ 情動・報酬系脳内神経ネットワーク機構に関する研究を行う。
- 3) 霊長類を用いたPET計測の基盤形成
 - ・ サル類を用いた新規放射薬剤のPET評価法と定量法の研究を行う。

4. 平成21年度・実績

(脳病態研究チーム)

- 1) ドーパミントランスポーター測定用のリガンド [^{18}F] FE-PE2Iを臨床で使用するための調査・情報収集を行い、新規短寿命放射薬剤審査部会での承認を得た。その後、今年度より施行された臨床研究倫理指針に対応するための緊急時の体制や補償

についての手順書等の整備を行った。

新しいグラフプロット法による脳神経伝達機能定量測定法の開発については、その開発および臨床PETデータ・シミュレーションでの妥当性の評価を行った (Neuroimage 2010)。また抗精神病薬の体内動態をマイクロドーズで検討するため $[^{11}\text{C}]$ sulpirideの基礎データをサルを用いて測定し、データを解析中である。

新規アミロイドトレーサーの定量法に関する研究として、新規アミロイドトレーサー $[^{18}\text{F}]$ FACTによる脳内アミロイド沈着の定量測定法についての検討を東北大学と共同で行った。また、 $[^{18}\text{F}]$ FACTおよび $[^{11}\text{C}]$ PIBによるアミロイド沈着の測定をアルツハイマー病患者および健常者を対象に行い、ヒト生体における両トレーサーのアミロイド結合特性を検討した。

- 2) セロトニン作動性神経系の正常データベースを用いて前シナプス機能と後シナプス機能の関係を解析し、両機能が相補的な関係にある脳部位の存在を明らかにした。

ドーパミン作動性神経系の前シナプス機能と後シナプス機能に関し、健常人を対象に測定し、線条体におけるシナプス前後の神経伝達機能の相補的な関係を明らかにした。

恐怖反応時に賦活化される扁桃体において、賦活の程度がその領域のドーパミンD1受容体の密度に相関することを明らかにした。

- 3) 統合失調症でトランスポーター結合能の上昇および脳内ドーパミン生成能の上昇を見いだした。

$[^{11}\text{C}]$ DOPAを用いた統合失調症における抗精神病薬服薬後の慢性期における脳内ドーパミン生成能変化についてのデータを解析中である。

老年期うつ病の病態研究は、昨年度に引き続きデータ収集を行い、データ解析を進めた。昨年度に引き続きデータ収集およびデータ解析を行い、軽度認知機能障害からアルツハイマー病に移行した例における脳内アミロイド沈着の経時変化等を検討した。

- 4) $[^{18}\text{F}]$ FMeNER-D₂を用いた抗うつ薬によるノルアドレナリントランスポーター占有は、健常人を対象に三環系抗うつ薬ノルトリプチリンの服薬によるノルアドレナリントランスポーター占有率を測定し、ノルトリプチリンの用量-ノルアドレナリントランスポーター占有率の関係を初めて明らかにした。

ドーパミンD₂受容体アゴニストリガンド $[^{11}\text{C}]$ MNPAおよびアンタゴニストリガンド $[^{11}\text{C}]$ racloprideを用いて、健常人を対象に抗精神病薬リスペリド

ンの服薬によるドーパミンD₂受容体高親和性部位とドーパミンD₂受容体全体の占有率を測定した結果、両者の占有率に大きな違いは見いだされなかった。

抗精神病薬服薬後のドーパミンD₂受容体占有率の経時変化測定を、健常人での抗精神病薬ペロスピロン服薬後のドーパミンD₂受容体占有率の経時変化、および、ペロスピロンで維持治療中の統合失調症患者で検討した。

抗精神病薬による受容体占有の脳内局所差についての検討を行い、抗精神病薬の占有率に部位差はないことを証明した。さらに、抗精神病薬投与によるシナプス前機能の変化についての検討も行い、抗精神病薬リスペリドンの投与により脳内ドーパミン生成能が安定化することが示された。抗精神病薬の副作用の一つである高プロラクチン血症と下垂体におけるドーパミンD₂受容体占有率の相関を明らかにし、抗精神病薬の血液脳関門透過性の指標を開発した。

(分子生態研究チーム)

- 1) 東北大学との共同研究により、改良型 ^{18}F 標識老人斑プローブ候補化合物の評価を行い、 $[^{18}\text{F}]$ THK930が神経変性に病的老人斑への選択性が高いプローブであることが判明し、臨床応用へ向けて詳細な評価を開始した。

AstraZeneca社との共同研究で実施したmicroPETイメージングでは、同社の新規プローブが既存プローブを上回る検出感度を有することが分かり、アミロイドワクチン療法の治療評価における有用性を検討中である。

病的アミロイドの主成分であるAβN3pEはglutaminyl cyclase (QC) という酵素により生成されるが、神経炎症に伴いQCが増加することが判明し、これを可視化するPETプローブを開発中である。

タウ病変プローブは、前年度開発した化合物の毒性試験を実施し、臨床応用への準備を進めたのに加えて、同化合物の誘導体ライブラリーを作製してスクリーニングを行い、タウ病変への選択性がさらに高い化合物を数種類見出した。

タウ病変形性に伴ってオートファジー関連分子であるp62と接着分子であるビトロネクチンが神経細胞内に蓄積することが明らかになった。これらの遺伝子を欠損したマウスを用いて病態への関与を解析中である。

- 2) 活性化グリアの画像マーカーである末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) の高発現細胞と低発現

細胞の比較により、ケモカインの1種であるMCP-1がグリア細胞の毒性変換に関与することが分かった。さらにMCP-1はアミロイド病変に直接作用することも示された。MCP-1は上述のQCによって安定化することも分かり、QCとMCP-1を介してアミロイド病理と神経炎症が相互に促進し合うことが判明した。

PBRは神経細胞にも発現し、ストレス負荷における神経ステロイド産生や、不安・うつなどの情動に関与しうることが、PBRを神経細胞に過剰発現させた遺伝子改変マウスにより明らかになった。PBRを神経細胞選択的に欠損させたマウスの作製にも成功し、これを用いてPBRの機能評価を進めている。

- 3) セロトニン1A受容体の部分アンタゴニストが、前シナプス側に対して選択的に作用することにより、速やかな抗うつ作用に寄与することが、ラットを用いたPET実験により判明した。また、この選択性はPETでは検出できてもex vivoおよびin vitro解析では検出できないことが分かり、PETの意義があらためて明らかになった。

PETとマイクロダイアリシス・電気生理検査によってドーパミンD₂受容体と代謝型グルタミン酸受容体の相互作用が確認されたが、同様の実験系によりD₂受容体とイオンチャンネル型グルタミン酸受容体が相互作用を有することも分かった。

D₂受容体と蛍光分子の融合蛋白を培養細胞に発現させ、これらの相互作用が生じるメカニズムの詳細を解析中である。

(システム分子チーム)

- 1) 動機づけレベルを定量する行動課題を用いて、うつ病モデルサルでの動機づけの低下を定量的に検出する手法を開発し、動機づけ低下に2要因（報酬感受性の低下・コスト感受性の増大）があることを明らかにした。また、抗うつ薬の一つであるSSRIにより脳内セロトニンレベルを増大させることにより、コスト感受性が正常レベルに低下し、動機づけの低下を回復することを明らかにした。また、PET activation studyにより、動機づけ制御機構の局在が腹側線条体と前頭眼窩皮質を中心とする脳部位にあることを同定した。
- 2) 統合失調症のリスク増大の一因と考えられる胎児期における母胎感染のモデルとして、ラットを用いた母胎感染モデルを作成し、このモデルにおいて生後海馬CA1領域におけるシナプス機能の低下が見られることを明らかにし、さらにグリア細胞の異常活性化に伴う神経炎症が確認された。現在、霊長類（マーモセット）で同様のモデルを作成し、霊長類における母胎感染と脳発達異常の因果関係

を解明する予定である。

- 3) マーモセットを用いたスライス電気生理手法を開発した。

東京都神経研との共同研究により、ドーパミン神経保護作用を持つ遺伝子を導入したマカクサルにおいて、神経毒MPTP投与が引き起こすドーパミン神経脱落を減弱させるという導入遺伝子の機能的効果を、ドーパミントランスポーターをPET計測することによりin vivoで捕捉することに成功した。

(1). C. ③ 分子プローブ・放射薬剤合成技術の研究開発

1. 課題代表者

分子イメージング研究センター
分子認識研究グループリーダー
福村 利光

2. 中期計画

前述の①「腫瘍イメージング研究」および②「精神・神経疾患イメージング研究」に必要な疾患特異的な評価ができる多種類の分子プローブ（60種類以上）の設計・開発、利用目的に応じた最適の核種による標識法の開発、極めて高い比放射能を有する薬剤の製造法の開発等を、国の委託事業等の外部資金も活用して推進する。

3. 平成21年度・計画

- 1) 腫瘍の悪性度診断や治療反応性予測を目的とする放射性分子プローブ開発及び評価。
- 2) 新開発の手法を応用した脳／血液排泄輸送系機能の定量測定を可能にする放射性分子プローブ開発及び評価。
- 3) 酸化ストレスの指標であるGlutathione/GST還元系機能を捉える有望な候補プローブに関してさらに評価を推進。
- 4) 心機能の非侵襲的評価法の構築、脳機能測定薬剤の有効性評価のためのマイクロダイアリスを応用した放射能動態測定法の開発などを継続して推進。
- 5) PET臨床データについて、新規に開発した定量解析法及び疾患への適用の有用性を検討
- 6) 超高比放射能を有する $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ 標識分子プローブを利用した結合実験を引き続き行う。
- 7) 放射性標識中間体 ^{13}N アンモニア、 ^{11}C ニトロメタン、 ^{18}F フルオロエチルブロミド等による標識合成を引き続き行う。
- 8) 末梢性ベンゾジアゼピン受容体をはじめ、種々の受容体とトランスポーターのイメージング剤を開発し、評価を継続的に行う。
- 9) 金属ポジトロン核種の製造法を確立する。
- 10) 引き続き中半減期核種の製造法を検討する。
- 11) 所内外における放射性薬剤の需要に応じた的確な供給体制の在り方を検討し、我が国の有るべき姿及び放医研の技術的貢献方策を策定する。

4. 平成21年度・実績

- 1) 腫瘍の悪性度診断や治療反応性予測を可能にする

ると期待される- $[\text{methyl-}^{11}\text{C}] \text{ thiothymidine}$ の安全性試験に関し、その放射性薬剤としての投与量では遺伝毒性は様々な指標からの検討で無視し得ると考えられ、臨床利用可能であることが新規短寿命放射薬剤審査部会において承認された。

- 2) 未だその機能が不明な血液脳関門に存在するヨードトランスポータ活性の定量測定を可能にするプローブの開発に成功した。また、血液脳関門に存在する多剤耐性タンパクのひとつMRP4および有機アニオントランスポータのひとつOAT3の活性を定量測定するためのプローブ開発に関して、 ^{11}C 標識体を用いた基礎検討から有望なプローブを見出した。
- 3) 酸化ストレスの指標であるGlutathione/GST還元系機能を捉えるプローブ開発に関して、 ^{18}F 標識体につき、ポジトロン核種の中で比較的半減期の長い ^{76}Br 標識体について基礎検討から有望なプローブを見出した。
- 4) マンガンMRI造影剤を用いた細胞標識法とインジウム標識シンチグラフィーによる細胞標識法を、単核球移植心筋梗塞ラットを用いて比較したところ、類似の動態を示し、局所投与における標識細胞追跡の可能性が示唆され、再生治療や血管新生誘導の評価に有用と考えられた。またマイクロダイアリスによる ^{13}N アンモニアの脳内代謝測定から脳アストロサイトの機能測定に成功した。
- 5) PET臨床データについて、新規に開発した定量解析法及び疾患への適用の有用性を検討した。
- 6) 高比放射能 ($>100\text{Ci}/\mu\text{mol}$) を有するPETプローブ ^{11}C DACと ^{11}C AC-5216を用い、軽、中、重症の脳虚血動物モデルに対しイメージングを行った結果、軽症では高比放射能が梗塞部位を検出できたことに対し、通常（多くのPET施設で達成された最大値）の比放射能では、梗塞部位を発見することができなかった。また、中/重症モデルにおいては、高比放射能が通常の比放射能に比べ、検出感度は4-6倍高かった。
- 7) 塩化 ^{11}C アセチルを使用し、ベンゼン環に ^{11}C アセチル基を導入した新規な標識合成法を確立した。また、 ^{11}C ニトロメタンを用いマイケル付加などによるC- ^{11}C 結合の新構築法を見いだした。さらに、 ^{13}N アンモニアを用い、 ^{13}N サリドマイドの効率で実用的な合成法を確立した。
- 8) 末梢性ベンゾジアゼピン受容体のPETプローブを開発した。その中から、 $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ で標識した数種の新規なプローブが脳虚血、神経炎症、肺炎、肝炎な

どを検出できることが明らかとなった。また、脳内イミダゾリン受容体、代謝型グルタメート受容体サブタイプ1などをイメージングできる数種のPETプローブを合成し、評価を行った。さらに、薬物耐性を評価できる数種の排泄トランスポーターのPETプローブを開発した。

- 9) PET分子プローブとして有用な核種である ^{63}Zn 、 ^{64}Cu のルーチン的な製造法を確立した。
- 10) ^{124}I について20 μA 以上の電流値で繰り返し照射・分離精製を行い安定した収量で得られることの再現性を確認した。 ^{76}Br についても同じ照射装置を用いて製造テストを開始した。
- 11) 臨床研究に有望なPET核種によるジェネレーター製造の技術的可能性や放射線治療に利用できる核種について検討し、これを製造するための体制やインフラ整備について検討した。

(1). C. ④ 次世代分子イメージング技術の研究開発

1. 課題代表者

分子イメージング研究センター
先端生体計測研究グループリーダー
菅野 巖

2. 中期計画

- ・対象とする組織の機能を定量的かつ高精度にイメージングすることができるPETと核磁気共鳴画像等の先端的生体計測技術の研究、複数の画像化手法の融合等、次世代分子イメージング技術の開発研究を進める。

3. 平成21年度・計画

(計測システム開発チーム)

- 1) 感温性リポソームを改良したDDS治療型複合ナノプローブの開発をし、マウスの体腔内腫瘍モデルにおいてDDSを可視化し、薬剤放出の検出、抗腫瘍効果の評価を行う。
- 2) 蛍光とMRIの両方で計測可能なプローブを改良し、蛍光イメージングと高磁場MRIの両方で、腫瘍への集積を可視化する高感度複合ナノプローブの開発をする。
- 3) MRIと電子スピン共鳴法の両方で使用可能な造影剤ニトロキシド複合体の開発を進め、脳血液関門透過型複合プローブの開発をし、抗がん剤との結合、脳腫瘍モデルへの適用を行う。
- 4) 中枢神経における放射線障害の評価及び脳腫瘍の組織評価の為に、マンガン増感MRI法及び拡散MRIの応用し、放射線障害モデルへの機能性MRI造影剤の適用を検討する。
- 5) マンガン造影剤による免疫細胞標識法を、虚血性心疾患マウスモデルに対して適用、移植細胞の追跡と心筋機能の評価を行う。

(機能融合研究チーム)

- 1) 独自シーケンスで拡散強調下におけるfMRI信号源を探索する。
- 2) 水拡散・組織弾性度・組織酸素濃度・化合物濃度を非侵襲的に測定する手法の開発、および臨床応用をはかる。
- 3) 神経血管カップリングの様子を蛍光観察しこれまでに得られているfMRI信号の動態と比較によりfMRI信号源を調べる。
- 4) これまでに確立した生体内細胞・血管分子イメージング手法を各種疾患モデルマウスに応用し、正

常モデルと比べて標的疾患に特異的な細胞活動や行動様式について調べる。

- 5) 脳活動で誘発される血管反応を調節する因子を探索する。

(画像解析研究チーム)

- 1) 耐雑音推定アルゴリズムおよび雑音低減アルゴリズムを組み合わせることで従来よりも、より頑健で定量性能の良いPET定量分子イメージングアルゴリズムを開発する。
- 2) 小動物採血及び放射能測定装置の試験機を作成し、その性能評価および改善を行う。
- 3) PET定量化手法の、その他の分子イメージングモダリティへの展開に関する機器の開発並びに基礎検討を進める。

(イメージング物理研究チーム)

- 1) Open PET装置のための画像再構成手法を構築する。
- 2) Open PET装置の放射線治療応用に向けて、重粒子線の照射野近くに設置するPET用検出器が照射ビーム散乱線により受ける放射化の影響について分析する。
- 3) シンチレータを3次元配列した結晶ブロックの側面に受光素子を配列するクリスタルキューブ検出器の開発を進め2側面からの信号読み出しを行う手法を確立する。

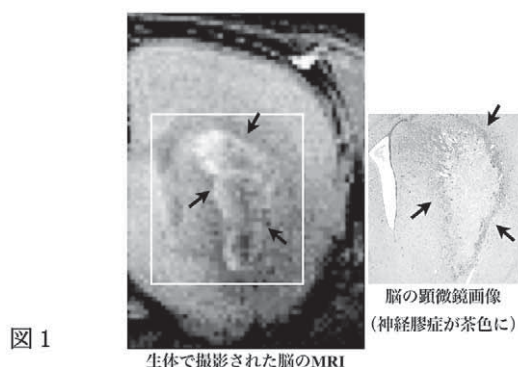
4. 平成21年度・実績

(計測システム開発チーム)

- 1) 感温性リポソームを改良したDDS治療型複合ナノプローブの開発および粒径の最適化等の改良を行い、マウスの体腔内深部腫瘍モデルにおいてDDSを可視化することに成功した。
- 2) 量子ドットを使用した、蛍光とMRIの両方で計測可能なプローブを用いて、in vivoで腫瘍への集積を可視化する事に、蛍光とMRIの両方で成功した。
- 3) MRIと電子スピン共鳴法の両方で使用可能な造影剤ニトロキシド複合体の開発および最適化を行い、脳血液関門透過型の複合プローブであることを証明した。また、脳腫瘍のマウスモデルにおいて、in vivoでイメージングを実施し、腫瘍において正常組織とは異なる特徴的な信号を得た。
- 4) 中枢神経における放射線障害の評価及び脳腫瘍の組織評価の為に、放射線障害モデルへの機能性

MRI造影剤を適用し、細胞密度の減少に伴ったMnの集積が定量的に観察された。

- マンガン造影剤による免疫細胞標識法を、虚血性心疾患マウスモデルに対して適用、移植細胞の追跡と心筋機能の評価を行った。微小な虚血性心疾患マウスにおいて、移植細胞の追跡に成功した。また、マンガン増感MRI法を応用し、脳虚血モデルにおけるグリオーシス発生の可視化が組織染色との対比で証明すると共に(図1)、超急性期脳虚血モデルにおける虚血性脱分極の可視化にも成功した。加えて、酸化鉄微粒子を用いて安全に幹細胞標識が可能な新たなMRIプローブを開発した(図2)。



新規微粒子が導入された細胞(b)では信号低下

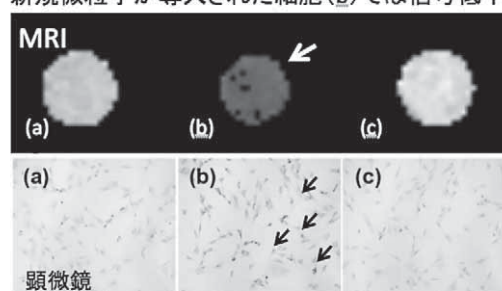


図2 青色が微粒子で標識された細胞

(機能融合研究チーム)

- 細胞周囲に存在する低拡散水を用いて fMRI測定を行った。従来の fMRIと異なり、神経活動を伴わない血流変化(CO₂負荷)のみでは信号変化が起こらず、この情報が細胞そのものの活動状態を反映している可能性が示唆された。
- 引き続き、神奈川県立こども医療センターとの共同研究をすすめ、臨床診断に結びつく脳内化合物測定法(MRS)開発研究を行い、小児疾患診断・治療評価に応用した。他の診断手法で確定診断のできなかった稀少症例を特定するなど、その有用性が示唆された。
- 脳賦活に伴う血管拡張をレーザー顕微鏡により可視化し、脳賦活時の血管拡張が細動脈から中枢側に向かって伝搬していくことを観測した。この

現象が fMRIで観測される信号変化と神経活動部位との不一致などに関連することが示唆された。

- 微小循環測定のための無麻酔実験システムを構築し、麻酔下では大きく変化する循環動態を無麻酔により安定化することに成功した。これにより、麻酔が難しく実験系に挙げにくかったマウスを用いた微小循環研究が可能になり、今後のモデルマウスを使用した循環病態研究に大きく貢献する実験系の提供が可能となった。
- ギャップジャンクションに障害を与える薬剤を用いて、その脳血管反応性に及ぼす影響を観測し、血液動態コントロールに対するギャップジャンクションの役割を解析し、血管壁を介する下流から上流への信号伝搬の可能性を示唆する結果が得られた。

(画像解析研究チーム)

- PETデータ中の雑音レベル改善が効果的であったことから、主成分分析を用いた探索的な雑音低減手法を提案した。この結果を元に、MAP推定による雑音低減アルゴリズムの検討に進んでいる。
- 試作機を、ラットを用いたFDG撮影に適用することで、提案システムの問題点を検討しつつ、改良を加えた。その結果、小動物に対する採血付きPET撮影の実施が可能であるシステムを実現した。これに関連した特許2件を公開及び出願した。
- 小動物用のマルチモダリティでの測定環境の充実させるために、小動物の上げ下ろし及び所定位置への再固定が可能な実験システム(Bridge Capsule)を構築し、マウス及びPET・MRIを用いた性能評価実験を実施した結果、1ないし2[mm]の精度での位置固定の再現性が実現された。

(イメージング物理研究チーム)

- Open PET装置について、画像化および装置シミュレーション研究を行い、消滅放射線の飛行時間差(Time-of-flight)情報を付加することで、画像のアーティファクトが抑制できることなどを示した。
- Open PET装置の放射線治療応用に向けて、重粒子線の照射野近くに設置するPET用検出器が照射ビーム散乱線により受ける放射化の影響を実測した。
- シンチレータを3次元配列した結晶ブロックの多面に受光素子を配列するクリスタルキューブ検出器について、光電子増倍管で代替したフィージビリティ実験を行い、信号読み出しを行う手法を確立した。

(1). C. ⑤ 分子イメージング研究成果の普及及び応用

1. 課題代表者

分子イメージング研究センター
運営企画ユニット長 菅野 巖

2. 中期計画

分子イメージング研究で得られた成果につき、他の機関との役割分担を考慮しつつ、その活用、普及を推進する。

3. 平成21年度・計画

(企画・研究推進室)

今年度に引き続き分子イメージング研究センターにおける活動を広くアピールするとともに、産学連携活動を活発に行う。利益相反などコンプライアンスの面を考慮に入れ研究支援を行う。

センター内体制整備についても引き続き行う。所内外での研究コーディネート業務を行い外部資金獲得も積極的に行う。

- 1) 学会等における広報活動
- 2) 研究成果の情報発信
- 3) 公開シンポジウムの開催
- 4) 画像診断セミナーの開催
- 5) センターミーティングの開催
- 6) 特許申請支援
- 7) 外部機関との共同研究の推進等

(臨床研究支援室)

今年度に引き続き、分子イメージング研究センターにおけるPET及びMRI等を用いた臨床研究を安全かつ円滑に施行するための支援業務として以下の業務を行う。

- 1) PETやMRI等の検査を安全かつ円滑に施行するための設備整備及び運営
- 2) ボランティア管理データベースシステムの運用及び監督
- 3) 臨床研究データの適正な処理・解析に必要なソフトウェア及びコンピュータ環境の整備及び更新
- 4) 治験等審査委員会提出書類の確認作業
- 5) 臨床研究施行における実施計画の公開の手続きへの適切な対応
- 6) 厚生労働省の臨床研究倫理指針への適切な対応
- 7) CRC等の臨床研究に必要な人材の育成
- 8) 外部の共同研究機関との研究打ち合わせ

4. 平成21年度・実績

(企画・研究推進室)

1) 学会等における広報活動

- ・第4回日本分子イメージング学会総会・学術集会平成21年5月14日-15日会場：学術総合センター（東京都千代田区）ブース出展
- ・第49回日本核医学会学術総会・第29回日本核医学技術学会総会学術大会 平成21年10月1日-3日 会場：旭川市民文化会館・旭川グランドホテル（北海道旭川市）ブース出展
- ・第68回日本癌学会学術総会 平成21年10月1日-3日 会場：パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
- ・シンポジウム等宣伝チラシの配布

2) 研究成果の情報発信

- ・プレス発表やイベント情報を随時更新、既存ページの情報をさらに充実

3) 公開シンポジウムの開催

- ・第4回分子イメージング研究センターシンポジウム 平成21年11月27日 「生体イメージングの未来」
- ・文科省分子イメージング研究プログラム 放医研・理研 合同シンポジウム

平成22年1月21日-22日 「未来を拓く創薬・疾患診断研究」

4) 画像診断セミナーの開催

- ・第4回 平成22年2月22日-23日

放医研の独自性を出すため、見学デモの充実、臨床研究計画の立て方の講義などを企画。第3回に引き続き(中)日本核医学会認定医（専門医）資格更新制度に関する学術集会の認定、核医学専門技師認定申請・更新のための研究会・研修会に認定。

5) センターミーティングの開催

- ・学会発表ハイライトや受賞者講演会を開催し国内外で注目されている研究を公表したり、科研費の審査員経験者による申請書の書き方講座を開催し外部資金獲得へ向けた意識向上を図った。

6) 特許申請支援

- ・研究現場と密に連携し、研究成果の権利化を積極的行った。また知的財産権とそのマネジメントについて、情報交換や討論を行う知的財産マネジメント研究会や日本知財学会、JST目利き人材育成プログラムなどに参加し意見交換を行った。

7) 外部機関との共同研究の推進等

- ・国内外機関における共同研究、治験、受託試験等の円滑な契約のための交渉や支援を行った。また産学連携実務者ネットワークなどに参加し意

見交換、外部機関との連携強化に努めた。

8) 分子イメージング科学サマースクール2009の開催
・ 理研との共催で、分子イメージング技術、特にPET等を創薬開発研究・疾患診断研究等にどう役立たせるのかを主目的として開催した。

9) プレス発表などの研究成果の情報発信
・ 研究現場と密に連携し、積極的・効果的なプレス発表を行った。

青少年に対する科学技術の普及啓発などを目的とした科学館の展示物作製に協力し、分子イメージング技術の紹介とセンターの研究成果を広く発信した。

分子イメージング研究センターパンフレット英語版全面改訂と前年度の日本語版改訂に合わせ、英語版の情報も大幅に更新した。

10) 被験者放射線防護研究会の開催

・ 放射線防護研究センター、重粒子医科学センター、理研、医薬品開発支援機構の研究会で、研究に参加するボランティアに対して放射線防護の観点から安全性確保の考え方を議論した。
・ 「被験者放射線防護についての考え方」についての取りまとめを行った。

11) 所内見学対応等（所内見学対応1月7日現在）

・ 見学の合計数 176 件 2068人
・ 講義の合計数 6 件 169人

（臨床研究支援室）

PET及びMRI等を用いた臨床研究を安全かつ円滑に施行するための支援業務として以下の業務を行った。

- 1) PETやMRI等の検査を安全かつ円滑に施行するため、検査用消耗品や検査用器具、緊急時対応用の物品等の整備を行った。
- 2) ボランティア管理データベースシステムの運用を開始した。
- 3) 臨床研究データの適正な処理・解析に必要なソフトウェアとして、PETデータ解析及び科学技術計算用ソフトウェアの整備、更新を行った。
- 4) 研究倫理審査委員会提出書類の確認・校正作業を行い、センター内における企画部研究倫理管理ユニットの受付窓口としての役割を遂行した。
- 5) 臨床研究施行における実施計画の公開の手続きへの対応として、臨床試験登録システムへの研究計画の登録について、センター内研究者への助言を行った。また、センター内で行われている臨床研究の進捗管理を行った。
- 6) 臨床研究に必要な手順書類の作成を行った。
- 7) CRC等の臨床研究に必要な人材の育成の一環として、臨床研究支援室の医師、CRC及び神経心理検査

担当者が研究および研修のため国内外の関連学会へ出席した。

8) 外部の共同研究機関との研究打合せを行った。

[1]. (2) 知的財産の権利化への組織的取組み強化

1. 課題代表者

企画部広報課知的財産室長
原田 良信

2. 中期計画

- ・ライフサイエンス分野の前中期計画中特許出願年平均25件以上を目指すとともに、出願済特許の実施許諾による実施料収入を従来の実績に比べ増加させる。
- ・将来の実用化の可能性を適時適切に見極め、権利化された知財の維持を見直す仕組みを含め特許戦略の構築とその実施に努める。

3. 平成21年度・計画

- 1) 総数で40件程度の特許出願を行う。全体としての出願傾向等を客観的に分析し、特にライフサイエンス分野においては、前中期計画中の特許出願年平均25件以上を目指すとともに、出願済特許の実施許諾による実施料収入を従来の実績に比べ増加させる。
- 2) 特許出願に対する支援、特許の管理等を充実するため、弁理士・弁護士の活用を図る。
- 3) 放医研が取得している特許等情報のホームページ等による公開の充実を適切に行う
- 4) 特許取得及び知的財産の管理に努めるとともに、適宜、技術移転機関等のサポートを得るなどして、特許、技術指導等による技術移転等を図り、従来の実績に比べ自己収入の増加にも努める。
- 5) 将来の実用化の可能性を適時適切に見極め、権利化された知財の維持、特に費用対効果の視点から知財権利化の取り組みを見直す仕組みの構築に努める。

4. 平成21年度・実績

- 1) 特許出願件数の総数は58件であった。
- ・内訳は以下のとおり。
 - 国内出願34件。うち放医研単独出願15件。
 - 外国出願24件。うち放医研単独出願10件。
- 出願総数58件のうち、ライフサイエンス分野の出願件数は49件(うち分子イメージング分野30件)であった。
- 実施許諾による実施料収入については、232,470円であった。全体では494,550円であった。
- ・平成19年9月にまとめた、「知的財産権に係わる当面の取り組みについて」に基づき、重粒子線が

ん治療普及推進室、分子イメージング研究センター運営企画ユニットなどと知的財産に関して随時打ち合わせの場を設け、課題解決に努めた。

- 2) 弁理士の活用については、発明の内容・分野ごとに過去に特許査定に至った特許事務所・弁理士を選定・委任し、円滑かつ上流特許など質の高い特許出願に努めた。

また、知的財産権、国際取引等(ライセンス契約、共同研究契約等)、産学官連携関係を特に専門とする弁理士・弁護士と顧問契約を結び、特許や契約に関する案件について随時相談を行った。

- 3) 平成13年度から、外部向けホームページに研究所の登録特許及び出願公開特許等を掲載し、逐次その充実を図ると共に、技術移転、特許出願等の充実に努めている。この特許情報の外部向けホームページについては、これまでに知的財産室で集積してきた情報等をもとに、「特許情報データベース」を運用し、1回/月の頻度で定期的にデータ更新を行った。Accessにて特許情報の共有化を図っている。

- ・JSTの研究成果展開総合データベース「J-STORE」へ公開特許の情報を掲載するため、平成16年度にJSTと確認書を締結、「J-STORE」への掲載を開始し、定期的にデータ更新を行い、特許情報のより一層の公開に努めた。

また、(財)日本特許情報機構(Japio)が運用している「特許流通データベース」に平成19年12月から放医研単独出願特許情報の掲載を開始し、定期的にデータ更新を行い、特許情報のより一層の公開に努めた。

さらに、平成20年度からは文部科学省の「リサーチツール特許データベース」に生物資源関連の特許情報を登録・掲載するなど幅広いルートを用いた情報公開を行っている。

- 4) 技術移転等を促進するため、以下の産学連携に係わる会議、展示会に積極的に参加し、特許等の研究開発成果・技術を中心に、研究開発状況、特許情報等について、その紹介に努めた。
- ・第8回産学官連携推進会議(6月20、21日)、イノベーション・ジャパン2009—大学見本市(9月16～18日)
- ・技術指導の有効契約件数は4件で、収入は3,943千円であった。
- ・受託試験契約件数は、9件で、収入は15,028千円であった。

- ・研究成果物（生物資源：抗体産生細胞株）について民間企業と２件、実施許諾契約を締結した。
 - ・実施契約の有効契約件数については、特許15件、ノウハウ４件、研究成果物２件、の計21件で収入は、特許495千円、ノウハウ560千円、研究成果物２千円であった。
- 5) 「知的財産への戦略的な取り組み」について検討するため、次期中期計画策定に向けて、経営・運営検討会の下、知財ワーキンググループを立ち上げ、以下の３点を議題について、５回検討を行った。議事概要及び検討結果について、経営・運営検討会に報告・提案を行った。
- ①知的財産に関する基本戦略と実施体制
 - ②特許取得・維持に関する戦略
 - ③特許実施推進に関する戦略

Ⅱ．〔２〕 放射線安全・緊急被ばく医療研究領域

(1) 放射線安全・緊急被ばく医療研究

A. 放射線安全研究

① 放射線安全と放射線防護に関する規制科学研究

1. 課題代表者

放射線防護研究センター
規制科学総合研究グループ
米原 英典

2. 中期計画

- 放射線の健康・環境への影響及び緊急被ばく医療に関連する研究機関、大学等との連携強化により、研究成果の共有化を進めて、網羅的な研究情報ネットワークを構築する。
- 国際機関等の最新の動向に則して、放射線の環境及び健康への影響について、放医研を中心とした国内外の研究機関、大学における実験データを保全・管理するアーカイブ型のデータベース、及びその成果を要約した成果概要のデータベースを構築する。
- 制御可能な自然放射線源からの被ばくの健康影響、医療における被ばくの健康影響、並びに放射線の環境生態系への影響を評価するため、数理モデルを開発する。さらに、疫学統計解析を行うことにより、健康・環境への放射線リスクを評価する。
- 放射線安全に関するリスク情報を国民に伝えるコミュニケーション事例を収集調査し、社会心理学的な知見を導入して解析することにより、放射線安全に対する安心を社会的に構築するためのリスクコミュニケーションのあり方を明らかにする。
- 制御可能な自然放射線源からの影響に関する疫学統計解析の成果により、これらの線源の管理・規制の検討に必要な学術情報を提供する。

3. 平成21年度・計画

1) 放射線リスク情報に関わる研究

- NORMの産業利用におけるリスク評価に関する原材料サンプルの収集、濃度測定と被ばく線量やリスク評価の分析のための調査を継続して環境放射線影響研究グループと共同で実施し、NORM利用のリスク推定のためにモデル化して、成果を利用できるような形で知的基盤整備に供する。
- 放射線リスクに関わる研究のアーカイブ構築のための情報を継続して収集・整理し、関係者に検索が可能な形態にまとめ、知的基盤整備に供する。

2) 環境健康影響評価モデル開発

- 個体影響から集団影響を推定する影響評価モデル

の解析を継続して進める。

- 生物線量評価モデルについて、日本環境におけるデータベースの整備を継続する。

- 2 遺伝子座発がんモデルの解析を継続して行う。

3) 放射線疫学と統計解析に関わる研究

- 中国の高自然放射線地域でのラドン・トロンの疫学調査を継続して実施し、環境放射線影響研究グループと共同で環境測定データと合わせた解析を進める。
- 低線量放射線疫学における曝露評価の不確実性やバイアスについて実験的研究および統計学的研究をさらに進展させる。
- 小児の医療被ばくによるがんリスクのメタアナリシスを発展させるとともに、他の被ばく形態によるがんリスクについてもメタアナリシスを実施し、その結果を公表する。

4) 国際機関や規制行政への対応

- 放射線防護に関する国際機関や国内外の関連研究機関の情報を継続して収集し、国内の関係者との間で情報共有できるようにする。
- 放射線防護に関する情報をWeb上で発信できるような情報システムを構築する。
- UNSCEAR国内対応委員会の事務局として、UNSCEARドラフトへのコメントの取りまとめや新規報告書テーマの情報収集について検討し、ホームページなどで公表する。

5) リスクコミュニケーション手法に関する研究

- 前年度までに実施したリスクランキング調査の結果を詳細に解析し、成果を公表する。
- 放射線被ばくに関するリスク対話事業として、医療被ばくの正当化などに関する対話セミナーを開催する。
- 引き続き、放射線に関して社会的関心の高い科学的事象の情報収集・整理を行い、対象者別の資料集を作成する。

4. 平成21年度・実績

- NORMの産業利用におけるリスク評価に関する原材料サンプルの収集と濃度や被ばく線量測定調査等リスク評価のための情報を収集するとともに、すでに公開しているNORMデータベースの情報を利用してNORM利用による線量の評価がWeb上で行えるソフトを開発した。

欧米日が共同して構築している長期動物実験アーカイブ構築のための情報を収集・整理した。更に、放医研で行われてきた長期動物飼育実験の成果に関するアーカイブを構築し、更に内部被ばく研究に関する文献の書誌情報データベースを構築した。

- 2) 個体影響から集団影響を推定する生態系評価モデル開発を進め、IAEA/EMRAS II会合で成果を発表した。

生物線量評価モデルについて、昨年に引き続きデータベースを拡充すると共に、線量換算係数の試算を行った。

発がん機構モデルについて、格子モデルを用いシミュレーションを行った。さらにペア近似による解析を行い、ペア近似の有効性と適用の限界について明らかにした。

- 3) 中国の高自然放射線地域でのラドン・トロンと肺がんの症例対照研究を所内外の研究者との共同により引き続き実施し、対象者数を増加させるとともに、ラドン・トロンの時間変動および季節変動に関わる詳細測定データの解析を進めた。

疫学研究における曝露評価の不確実性やバイアスに関して、原爆被爆者の線量測定誤差が放射線のがんリスク推定値へ与える影響についてコンピュータシミュレーションで評価するとともに、ラドン・トロンの疫学研究に導入しているトロン子孫核種測定器の特性について、実験的研究を進めた。

小児の医療被ばくによる二次がんリスクについて、リスク指標の推定方法を開発・適用し、昨年度に比べ、約2倍の文献を対象としたメタアナリシスを実施した。

疫学データの統計解析のための各種ソフトウェアの性能評価を行い、大規模なコンピュータシミュレーションに適したソフトウェアの選定を行った。

- 4) 国際機関や国内外の関連研究機関の情報を網羅的・効率的に収集し、それをまとめて国民、規制当局、専門家、研究者にわかりやすく発信する機能を強化するための情報システムについて完成し、今年度内に放射線防護情報のポータルサイトとして放医研内外に公開する予定である。
- 5) 国際原子力機関 (IAEA)、経済協力開発機構/原子力機関 (OECD/NEA) など専門家会合に出席して、放射線防護に関連する国際情勢に関する情報を入手し、Webで公開するために要約した。UNSCEAR国内対応委員会の事務局として、UNSCEARの次期検討テーマとして我が国から提案すべき課題について検討し提出を行った。

ICRP新勧告の国内法令への取り入れについて専

門的見地からICRP2007勧告の内容を検討した。

原子力安全委員会、文部科学省からの安全規制に関わる3件の委託事業を受けて実施した。

- 6) 平成19年度に実施したリスクランキング調査結果を解析し、1983年から2007年の間の原子力のリスク認知の変化について、学会等で発表した。

「医療被ばくの最適化」に関するダイアログセミナー (昨年度開催) の報告書をまとめた。また「医療におけるこどもの被ばく」に関するダイアログセミナーを開催した。

放射線診断 (検査や健康診断) の正当化の判断根拠を文献、統計資料等を基に情報を収集・整理し、資料集を作成した。また受診者を初めとする一般に向けての典型的な説明用コンテンツを作成した。

(1). A. ② 低線量放射線影響年齢依存性研究

1. 課題代表者

放射線防護研究センター
発達期被ばく影響研究グループ
島田 義也

2. 中期計画

- ・低線量放射線の影響について、特に、従来研究成果の乏しい、胎児・小児の放射線リスク評価基準に資する情報を提供するため、特定臓器（骨髄、乳腺、肺等）における発がんの感受性を動物実験によって明らかにするとともに、被ばく時年齢に依存して変動するリスクの値（年齢加重係数）を提示する。
- ・中性子線及び重粒子線による幼若期被ばくの発がんリスクの生物学的効果比を動物実験により明らかにする。

3. 平成21年度・計画

- 1) 死亡リスクと発がんリスク実験の観察、解剖、病理解析
 - ・B6C3F1マウス寿命解析実験群（γ線、炭素線、中性子線：約5000匹）の飼育観察と解剖、病理解析を継続する。
 - ・γ線、中性子線を照射したC3Hマウスの飼育観察と発生した（骨髄性）白血病細胞の保存を行う。
 - ・SDラットの病理解析（γ線、炭素線：乳がん：250匹）と解剖（350匹）を進める。新たに、中性子照射を開始する。
 - ・WMラット（肺がん）の病理解析を進める。新たに、中性子線の胸部被ばくの実験を開始する。
 - ・Ptcマウスの胎児期被ばく群の飼育観察を継続し、脳腫瘍発生の感受性の時期を決める。
 - ・Mlh1、Minマウスにおける大腸がんの被ばく時年齢依存性実験群の飼育観察、解剖を進める。
- 2) がんのゲノム解析
 - ・発生した肝がん、Tリンパ腫、乳がん、肺がん、大腸がん、脳腫瘍、腎がんのゲノム異常をアレイ等により解析する。
- 3) 発生影響
 - ・新生ならびに幼若ラットにウランを曝露し、腎発達とウラン分布及び組織影響についての研究を進める。
 - ・妊娠初期（着床前初期発生）における低線量放射線が初期胚生存性に与える影響を評価する。

4) 突然変異

- ・Aprtヘテロマウスの腎臓と脾臓における放射線（X線と中性子線）による突然変異の誘発の被ばく時年齢依存性を解析する。
 - ・gpt-deltaマウスを用いた照射時年齢による突然変異の変化については、生後10か月齢での突然変異頻度とその種類を明らかにする。
 - ・被ばく時週齢の異なるマウスに発生した胸腺リンパ腫の染色体異常と遺伝子変異を解析する。
- ### 5) 国際ワークショップの開催
- ・「こどもの放射線被ばく」についての国際ワークショップを開催する。

4. 平成21年度・実績

今年度は、胎児期（着床前、器官発生期、胎児後期）、新生児、思春期、成体期にγ線、重粒子線（炭素13keV/um）照射したB6C3F1マウス（約3800匹）の飼育観察、解剖を継続した。また、中性子線（2MeV）実験群についても、高線量被曝群の死亡が始まり、解剖を進めている。

各種臓器の発がん実験群の観察、腫瘍の保存も順調に設定が進み、一部、腫瘍の遺伝子突然変異解析を始めた。

1) 寿命短縮解析において、B6C3F1マウス（寿命短縮）のγ線群（2300匹）の解剖が終了に近づき、22年3月で終了した。γ線による寿命短縮の被ばく時年齢依存性は、新生児期（1週齢）で最も高く、また雌の方が雄より感受性であることが明らかとなった。また、胎児期被ばくは、生後の被ばくに比べて被ばくの影響が少ないことが明らかとなった。全例死亡した段階で、胎生後期、1週齢、7週齢照射群において、線量効果関係（0.2—4.0 Gy）を明らかにする。炭素線（1500匹）ならびに中性子線（2300匹）照射群の飼育観察および解剖を継続した。

発がん実験では、SDラット（乳がん）の病理解析（250匹）と解剖（350匹）を進めた。γ線1Gy照射では卵胞減少が2Gy照射と比較して穏健であることを確認した。1Gy照射では、思春期前が最も感受性であった。中性子照射実験のための文献調査（14報）を行って照射線量を決定し、照射を開始した（1月下旬）。

WMラット（肺がん）では、化学物質（ニトロソ化合物（BHPN））と放射線の複合効果について5週齢照射群と22週齢照射群の病理解析を終了し、複

合群では相乗的に肺腫瘍の発生率が増加し、特に悪性腫瘍の割合が増えること、その効果は照射時年齢にあまり依存しないことが明らかとなった。また、2MeV中性子線の胸部局所照射方法を確立し、5週齢及び15週齢照射群の設定を行った（今年度450匹）。

B6C3F1マウス（Tリンパ腫と肝がん）は、1週齢照射群で、Tリンパ腫（4Gy）や肝がん（2Gy）の発生率が高いことが明らかとなった。

*Mlh1*マウス（T、Bリンパ腫）の被ばく時年齢依存性を解析した。Tリンパ腫の発生は、生後の照射で発生率が増加し新生児期が最も感受性であった。しかし、胎児期後期照射は、Tリンパ腫の発生は抑制され、脾臓のリンパ腫が増加した。

C3Hマウス（白血病）は、中性子照射群に白血病が発生し始め、サンプル保存を行っている。

*Ptch1*マウス（脳腫瘍）では、胎児期の被ばくでも誘発することが確認できたが、着床以前の早い発生時期では影響が無いか、弱いことが示唆された。さらに、感受性の最も高い生後1日齢での照射では、50mGyという低線量から線量依存的な発生率の上昇が認められた。

*Mlh1*マウス（大腸がん）の大腸がんの被ばく時年齢依存性を、胸腺摘除した*Mlh1*マウスを用いて調べた。X線単独（2Gy）またはX線と炎症剤（デキストラン硫酸塩;DSS）飲水投与による複合曝露による大腸がんの発生率は、♀マウスにおいて2週齢の方が10週齢より感受性が高い傾向が認められた。DSSはMinマウスにおけるX線の腫瘍誘発効果を相乗的に増加させた。この相乗効果は2週齢と7週齢どちらの照射群でも認められた。

2) 放射線誘発ラット乳がんのゲノムを数サンプルについてヘテロ接合性消失（LOH）検査およびアレイCGH、メチル化CGHにより解析し、散在的な欠失および増幅領域の存在を見出した。ChIP-on-Chip法による網羅的メチル化解析法を確立した。

脳腫瘍163個の分子解析により、放射線誘発腫瘍に特徴的な放射線の「刻印」と言えるゲノム異常があり、その異常を持つ腫瘍の割合が50mGy照射群から線量依存的に増加することを見出した。また、増殖等に関わる多数遺伝子の発現レベルが頻発ゲノム異常（6番染色体の異数性と13番染色体欠失）によるゲノムコピー数異常と相関していることを明らかにした。

Tリンパ腫（B6C3F1マウス、4回照射）のLOHの頻度は、1週齢からの照射では4週齢に比べて、11番染色体において低下し、逆に19番染色体では増加し、さらに12番染色体では同程度であった。

遺伝子変異解析の結果、1週齢照射では、4週齢からの照射で高頻度に認められた*Ikaros*の変異頻度が低下し、逆に、p53の変異やPtenのタンパクが高頻度に欠失（約50%）が観察された。

Tリンパ腫（C57BL/6）のアレイCGH解析により、がん抑制遺伝子（*Cdkn2a*, *Ikaros*, *Bcl11b*, *Pten*）領域における欠失頻度が、X線誘発に比べ重粒子線誘発の腫瘍で高頻度に検出され、重粒子線の方が欠失型の変異を生じやすいことが示唆された。

Tリンパ腫（*Mlh1*マウス）では*Ikaros*のフレームシフト変異が照射によって増加した。一方脾臓のリンパ腫では、*Ikaros*の変異は全く認められず、新たにp53のフレームシフト変異の増加が明らかになってきた。

コンソミックMinマウスの系を用いて、発生した小腸・大腸腫瘍における*Apc*遺伝子LOHの発生メカニズムの詳細な解析を行った。腫瘍誘発効果の高い2週齢照射群ではLOHのほとんど全てが比較的狭い領域の介在欠失によること、一方、腫瘍誘発効果のない7週齢照射群では自然発生腫瘍と同様に18番染色体全体のLOHを示す腫瘍と2週齢照射群に認められた介在欠失型の腫瘍の両方が存在することが明らかになった。

腎がん（Ekerラット）の原因遺伝子である*Tsc2*のLOHは予想に反し、30%以下と低かったが、4EBP1のリン酸化の亢進などmTOR経路の活性化しており、*Tsc2*がLOH以外の機構で不活性化していることが示唆された。

3) 1、3、10週齢のWistar雄性ラットについてウランの標的部位である下流部位近位尿細管分布を調べたところ、10週齢が最も多く、次いで3週齢、1週齢となった。腎臓のウラン移行量はこの下流部位近位尿細管分布によく対応していることがわかった。

野生型マウス（C57BL/6）では2Gy照射後の腸のアポトーシスは、10週齢照射で認められ、2週齢照射では認められなかった。免疫染色解析の結果、10週齢照射ではp53タンパクの蓄積に伴ってNOXAの発現が上昇しアポトーシスが誘導されるが、2週齢照射ではp53の蓄積に伴ってp21が発現するためアポトーシスが抑制されることが示唆された。2週齢での発がん促進は、傷ついた細胞がアポトーシスによって排除されないことが一因であることが示唆された。

マウス1細胞期胚にて全身照射後の胚盤胞期胚について調べたところICR、C3H/He、C57BL/6の間で感受性の違い（発生率、TUNEL）が見られC57BL/6にて感受性が高くC3Hで感受性が低かった。

- 4) B6C3F1の*Aprt*ヘテロマウスに、生後1、7週に1Gy×1回、4Gy×1回、1Gy×4回の照射(X線)照射を行い、腎臓細胞の変異誘発頻度を調べたところ、X線は繰り返し被ばくしても変異率の上昇はみられず、中性子線は0.25Gy1回ではほとんど効果はみられなかったが、繰り返し被ばくしていくことにより変異が蓄積した。
- 5) 「こどもの放射線被ばく」についての国際ワークショップをIAEAとWHOと協賛で開催した。
- 6) 日本人こどもの医療被ばくの実態調査について、医療被ばく室と規制科学グループと協力し、さらに藤田保健衛生大学、千葉大、大分看護科学大、鹿児島大、成育医療センターと協議し、CT被ばく患者の線量評価に関し検討した。また、こどもの医療被ばくについてWHOのglobal initiative作成委員会を放医研で開催した。
- 7) IAEA協働センタープラン作成を行った。

(1). A. ③ 放射線規制の根拠となる低線量放射線の生体影響機構研究

1. 課題代表者

放射線防護研究センター
生体影響機構研究グループ
根井 充

2. 中期計画

- ・放射線規制の妥当性を検証する観点から、放射線の生体影響（発がん、突然変異、発生・分化異常）の機構を明らかにし、規制科学に必要な科学的知見を提供する。
- ・線量放射線に対する生体応答及び情報伝達に関与する遺伝子を同定し、その機能を明らかにする。これにより低線量放射線に特有なリスク修飾因子を決定する。

3. 平成21年度・計画

1) 発がん修飾因子に関する研究

- ・低線量域の放射線の発がんに対する間接効果の有無を特定するため、照射scidマウスに野生系統マウスの非照射胸腺を移植し、移植胸腺由来の胸腺リンパ腫の動物実験を継続し、確定的結果を得る。
- ・全身照射により出現する前リンパ腫細胞（前がん細胞）が放射線の間接効果による発がん過程でも出現するか否かを、移植胸腺より採取した胸腺細胞を照射マウスの胸腺に注射し、リンパ腫発生実験により確かめる。
- ・全身照射による放射線発がんの原因を特定するため、染色体不安定性、バースタンダー効果、炎症の発生など発がん過程で生じる異常を調べる。

2) DNA修復遺伝子に関する研究

- ・DSBs修復に関連し、低線量放射線影響を修飾する新規遺伝子を同定するために、NHEJに関与する遺伝子の欠損細胞における遺伝子発現プロファイルの解析を継続する。
- ・NHEJに関与する遺伝子の欠損細胞株における突然変異率の解析を実施する。
- ・引き続き、NHEJ関連遺伝子産物の局在制御機構、ならびにNHEJ関連遺伝子産物の修飾と損傷DNAとの相互作用の解析を行う。

3) 発生分化異常に関する研究

- ・マウスの白斑を指標にした神経冠細胞への低線量放射線（ γ 線）の影響を解析する。
- ・マウス胎児の皮膚の表皮や毛包に存在するメラノブラスト・メラノサイトの数を指標にした神経冠細胞の増殖・分化への低線量放射線（ γ 線）の影響

を解析する。

- ・低線量放射線（ γ 線）によるマウスの発生異常の解析を行う。
- #### 4) 低線量放射線に対する生体応答に関する研究
- ・マウス胎児の放射線適応応答については、胎児マウス指趾原基細胞培養系を用い、胎児マウス全個体のマイクロアレイ解析に基づいて得られた適応応答関連遺伝子をノックダウンした時の放射線適応応答を検証する。また、適応応答関連遺伝子のin uteroでのノックダウン実験系の構築を試みる。
 - ・ヒトリンパ芽球細胞における放射線適応応答については、外部専門家のアドバイスを受けて遺伝子発現プロファイルの解析をさらに進めて適応応答関連候補遺伝子を抽出するとともに、DID01遺伝子の発現を人為的に制御することにより適応応答との関連性を明らかにする。
 - ・低線量放射線に関わる情報伝達については、PI3キナーゼなどインスリンの放射線作用修飾効果に関与する候補分子の機能解析をsiRNA導入実験等により行なう。

4. 平成21年度・実績

- #### 1) 線量に依存して放射線の非標的発がん（胸腺リンパ腫）の発生率は上昇すること、および0.2Gy（胸腺を皮下に移植した時）あるいは0.1Gy（腎臓に移植した時）という低線量域で有意に増加することを明らかにした。これにより、低線量 γ 線照射scidマウスに野生系統マウスの胸腺を移植した非標的発がんの線量効果関係の実験を終了した。

全身照射による発がん過程において胸腺リンパ腫発生のポテンシャルを持った前リンパ腫細胞が発生するように、非標的発がん過程においても前リンパ腫細胞が発生することを確認した。

全身照射後の発がん過程において、胸腺細胞数の減少に伴いT細胞に遅発性の染色体不安定性やバースタンダー効果が誘発され、T細胞は異質な変化を起こしていることが判った。

- #### 2) MDC1が関与する低線量放射線応答経路を明らかにすることにより、放射線影響を修飾する新たな因子を同定することが可能と考えられる。その目的で、MDC1^{-/-}細胞を用いて遺伝子発現プロファイルを解析したところ、MDC1^{-/-}細胞では親株HCT116細胞に比べてDNA複製に関する遺伝子群の発現が高くなり、逆に翻訳に関する遺伝子群の発現が低下していることを観察した。また、MDC1が細胞老化

やサーカディアンリズムに関する遺伝子の発現と関係していることなども示唆された。

MDC1^{-/-}細胞では、X線照射（0.05～1Gy）によって線量依存的に染色体異常頻度が高くなった。さらに、*MDC1*^{-/-}細胞では、X線照射（0.5～2Gy）によって線量依存的にHPRT遺伝子座の突然変異率が有意に高くなり、MDC1が放射線による突然変異誘発のリスクを修飾する因子であることを確認した。

ライブセルイメージング法等の解析により、ヒトKu70蛋白質のDSBへの局在制御（特に蓄積）に関わる領域として、Ku80とのヘテロダイマー形成に関わる領域が必須であることを明らかにした。

- 3) ⁶⁰Coγ線を妊娠9日目のC57BL/10J系統マウスに低線量域を含む0.75 Gyまでの線量（0.1、0.25、0.5、0.75 Gy）で照射し、生後22日の離乳児の腹部に見られる白斑の頻度を調べた。その結果、腹部白斑の頻度は0.1 Gyから上昇し、線量に応じてほぼ直線的に増加した。これらの結果から、γ線は低線量域でもマウスの神経冠細胞の増殖・分化を抑制し、メラノブラスト、メラノサイトを欠く毛包を、それらの移動の最終到達場所に生じさせることがわかった。前年度までに研究した重粒子線に比べて出現頻度は低いものの、γ線も低線量域で腹部に白斑を引き起こすことがわかった。

同様にγ線を照射し、照射9日後の胎生18日に帝王切開で胎児を取り出し、皮膚を固定し、毛球メラノサイトの数を数えた。皮膚の毛球メラノサイト数は、0.1 Gy照射群から背側も腹側も有意に減少し、線量に応じてさらに減少した。これらの結果から、γ線は低線量域でもマウスの神経冠細胞の増殖・分化を抑制し、毛球メラノサイト数を減らすことが示唆された。

同様にγ線を照射し、胎生18日において、生存胎児数、体重、発生異常について調べた。その結果、すべての照射群で一腹あたりの胎児数も体重も減少しなかったものの、尾の折曲り、尾や四肢の付け根の内出血等の発生異常は0.1 Gyからみられ、線量に応じて増加した。これらの結果から、γ線は低線量域でもマウスの発生に影響を与え、尾、血管等の形成異常を引き起こすことが示唆された。

- 4) 胎児マウス指趾原基細胞培養系でTead3、Csf1およびCacna1aをノックダウンし、放射線適応応答が誘導されないことを確認した。これによりこれら遺伝子の放射線適応応答における機能的関与を明らかにした。

マイクロアレイの解析により、ヒトリンパ芽球由来細胞では適応応答条件下で、特にタンパク質合成やミトコンドリア活性、および遺伝子発現等

に関わる遺伝子の発現レベルが低下していることを観察した。

インスリンの低線量放射線感受性修飾効果に関連して、数種類のインスリンカスケード関連分子の遺伝子発現変化を観察した。またGSK3β（のリン酸化状態が放射線応答性に関与することを示唆した）。

(1). A. ④ 放射線安全・規制ニーズに対応する環境放射線影響研究

1. 課題代表者

放射線防護研究センター
環境放射線影響研究グループリーダー
吉田 聡

2. 中期計画

- 最新の環境防護の国際動向を踏まえつつ、放射線の環境生態系への影響について、指標となる生物種を対象として、被ばく線量の評価及びその生体影響を明らかにする。
- 環境中に広く存在するウラン・トリウム・ラドン等による被ばくや航空機搭乗中の高高度飛行に伴う宇宙放射線被ばく等の制御可能な自然放射線源による被ばくの実態・メカニズムの解析を行い、これらの被ばくの管理手法を開発する。
- 原子力産業等に関連する重要核種でありながら、現在まで十分なデータが蓄積されていない数種類の放射性物質について、生態系における挙動、化学形態、同位体比等、線量評価やモデル化に必要なデータを提示する。当該研究の実施に当たっては、原子力安全委員会による次期「重点安全研究計画」の策定状況を踏まえ、那珂湊支所を中心とした現行の研究体制について、より効率的な研究体制への移行を検討し、結論を得る。

3. 平成21年度・計画

- 環境生物・生態系に対する放射線の影響に関する研究
 - 選定した生物種において連続照射を中心に放射線生物影響試験を引き続き実施する。 γ 線以外の放射線の影響に関する実験を行う。放射線応答遺伝子の探索と解析を継続する。放射線高感受性メダカを用いた研究を進める。
 - 群集レベルの影響研究については、多生物種共存系マイクロコズムや土壌真菌群集への連続照射実験を行う。
 - 重要核種及び関連元素の取り込みと体内分布のデータ取得を継続すると共に、環境生物の被ばく線量評価を進める。
- 制御可能な自然放射線源による被ばくに関する研究
 - 高自然放射線（ラドン）地域での被ばくの実態調査及び環境中のトロンの動態についての調査を継続し、規制科学総合研究グループと共同で疫学データと合わせた解析を進める。

- NORM中の天然放射性核種濃度に関して、規制科学総合研究グループと共同で、さらにサンプル数を増やして定量を行うとともに、NORMの生成から生活環境への波及までを体系化し、被ばくの実態を評価する。
 - 太陽フレア時の線量評価に有用なモニタリングシステムの設計を完了し、これを利用した航空乗務員の宇宙線被ばく管理手法を開発する研究を継続する。
 - 開発した宇宙線測定器を用いてモデル計算による線量評価の精度を検証する。
- 海洋における重要放射性核種の動態に関する研究
 - 開発した手法を用いて、海水中の安定ヨウ素の化学形態別深度分布及び海底堆積物中の ^{241}Am の分布を明らかにするためのデータを取得する。
 - 海水中でのプルトニウム同位体の全球的分布を明らかにするための分析を継続する。

4. 平成21年度・実績

- 植物、藻類で連続照射の影響試験を実施した。
ミミズ、植物でガンマ線以外の放射線の影響を調べた。植物、トビムシ、ミミズ、藻類、微生物群集について、放射線に応答する遺伝子の探索と解析を継続した。DNA修復関連遺伝子に変異があるメダカを作出した。

多生物種共存系マイクロコズムにガンマ線を連続照射し、個体数や光合成／呼吸比に与える影響を調べた。湛水土壤中の微生物群集構造をクローンライブラリー法で網羅的に解析し、優占している分類群を明らかにした。真菌群集を対象とした網羅的遺伝子解析方法を開発し、土壌真菌群集に対する放射線の影響について検討した。

植物を中心に、周辺環境からの重要核種及び関連元素の取り込みおよび体内分布に関する研究を継続し、体内分布を考慮した被ばく線量評価法の検討を進めた。

研究推進の参考にするため研究所内外のアドバイザーを招いたセミナーを開催した。

- 高自然放射線（ラドン）地域でのラドン・トロンの子孫核種による被ばくの実態調査を実施した。規制科学総合研究グループと共同で疫学データと合わせた解析を進めた。

日本に流通している建材のサンプルを収集し、ラジウム等の天然放射性核種の濃度を定量するとともに、特に天然放射性核種濃度が高いサンプル

については、建材からのラドン散逸率を測定し、建材に起因する被ばく線量を試算した。

航路線量計算プログラムへの新しい高エネルギー粒子輸送モデルの取り込みを終了し、評価結果を放医研の航路線量計算システム（JISCARD）のホームページで公開した。また、規制科学総合研究グループと共同で航空機乗務員の被ばく管理を支援する活動を継続して行った。

旧富士山測候所において放医研で開発した高エネルギー中性子弁別測定装置による宇宙線の観測ならびに遠隔監視システムの設置・試験を行った。又、本邦航空会社の協力を得て国際航空路線における宇宙線実測を行い、モデル計算の精度を検証するとともに、富士山頂（下図）の観測データから上空の宇宙線環境をリアルタイムに推定する手法を考案し、2007年から2009年にかけて実際にその有効性を検証した。



3) 長江沿岸および東シナ海陸棚縁辺域から採取した海底堆積物中の ^{241}Am の鉛直分布の分析を行い、 Am/Pu 比がグローバルフォールアウト比より有意に高いことを特定した。高分解能ICP-MS法を用い、海水中のヨウ素の鉛直分布の化学形態別分析を行い、全ヨウ素は深度とともに増加し、ヨウ化物イオンは深度とともに減少することを見いだした。

東シナ海における表面海水中的プルトニウム同位体比の分析を行った。また、北部北太平洋における海水中的プルトニウム同位体比の鉛直分布を測定し、ビキニ起源のプルトニウムが北緯50度以北の深海にまで及んでいることを特定した。

(1). B. 緊急被ばく医療研究

① 高線量被ばくの診断及び治療に関する研究

1. 課題代表者

緊急被ばく医療研究センター
被ばく医療部長
明石 真言

2. 中期計画

- ・高線量被ばく患者の治療法を開発するため、高線量被ばくした細胞や組織の生存、修復、機能保存等に関連する因子を明らかにし、その成果に基づき消化管または皮膚の障害を中心に臨床応用を目指した治療剤となる物質の開発を行い、治療効果を実験動物で検証する。
- ・高線量被ばく患者に対する正確な診断法を開発するため、細胞や血液等侵襲の少ない方法で採取できる試料に含まれる生体分子から、治療方針の検定の指標となる遺伝子、タンパク質、その他の生体を構成する物質を明らかにして、その実用性を実験動物で検証する。

3. 平成21年度・計画

- 1) FGFの放射線障害に対する生存への効果をマウスでさらに検討する。
- 2) 皮膚細胞を用いて、放射線障害の治療剤の候補を探索する。
- 3) 実験動物や培養細胞を用いて、リチウムによる消化管障害抑制効果の作用機序について検討する。
- 4) 放射線被ばく時のTNF α の役割を、特に造血機構やアポトーシスについて、マウスや細胞を使い明らかにする。
- 5) PIDDに由来する研究をさらに発展させ、アポトーシス抑制効果をもつ他のタンパク質やペプチドを探索する。
- 6) SurvivinのC末端側145アミノ酸を細胞に取り込ませ、放射線誘発細胞死に対する影響を解析する。
- 7) 微量消化管組織のRNAを指標とする消化管障害モデルを構築して治療に有効な医薬品を検索し、末梢血を用いた線量推定技術開発を進める。
- 8) PGMA-EG-IDA吸着剤の金属吸着特性をさらに検討し、DTPAタイプの消化管投与のための内服用吸着剤としての最適化を行うと共に、動物実験により実際の消化管内での吸着能を検討する。
- 9) ベンジルEDTAのパラ位へ様々な官能基を導入した化合物を合成し、それぞれの放射性コバルトの除染効果の比較から、優れた除染効果を与えるキ

レート薬剤の開発を行う。

4. 平成21年度・実績

- 1) Fibroblast growth factor-1 (FGF-1) とその不安定性やヘパリン依存性を改善したFGF-1とFGF-2のキメラ蛋白FGF-Cの放射線に対する防護効果をマウスの生存率を指標として比べた。消化管に対する防護効果はFGF-Cにのみ見られたのに対し、生存率では、未処置群では全身7Gy照射では20日以内にすべてが死んでしまうのに対し、FGF投与群では60日後においても、それぞれ生存率が90、100%と高い防護効果を示した。しかし両群においては有意差が認められなかった。
- 2) 放射線による皮膚障害を短時間で評価することが困難であったが、マウスの抜毛によるモデルを使い、FGF1が照射前投与で、マウス皮膚の放射線によるアポトーシスを減少させた。しかし、照射後投与では効果がみられなかった。
- 3) リチウムの投与条件を変えてマウスに投与し高線量の放射線を全身照射したが、生存率を上げる投与条件は見つからなかった。培養細胞を用いた実験で、リチウムによる消化管障害抑制の作用機序の一端を明らかにした。すなわち、リチウムがGSK3 β を阻害すると、MEK/ERK経路の活性化、Bcl-2の増加、BaxとPuma増加の抑制が起こり、アポトーシスが減少する。リチウム処理によって起こるPI3K経路の活性化は、GSK3 β 阻害剤処理では起こらないことから、別の作用経路がある事が示唆された。また、イノシトールモノホスファターゼ阻害剤が小腸上皮細胞の放射線によるアポトーシスを抑制する事を見出し、その作用機序は、Bcl-xL増加に依存する事を示した。リチウムもイノシトールモノホスファターゼ阻害作用を有するので、この経路がリチウムによる消化管障害抑制の作用機序の一部を成すと考えられる。
- 4) TNF α ノックアウトマウス (K0) は正常型マウスに比べ照射後の生存率は低く、またK0マウスにTNF α を投与すると、照射後の赤血球系造血障害、血清鉄を改善し生存率を上昇させたことから照射マウスの骨髓細胞を採取し、赤血球系コロニーを正常型とK0マウスで比較した。K0マウスでは、未熟な細胞からなす赤芽球バースト形成能(BFU-E)、そしてより成熟した赤芽球コロニー形成能(CFU-E)数が有意に低下しており、TNF α 投与により改

善された。これらよりTNF α が被ばく後の赤血球系の分化段階で、鉄の利用に重要な役割を担っており、さらにこのときのTNF α 濃度も重要であることが示唆された。また、TNF α のノックダウン細胞でみられた被ばく時のアポトーシス抑制効果を確かめるために、TNF α 中和抗体を用いて照射実験を行った結果、TNF α 中和抗体でのアポトーシス抑制効果が見られなかった。このことは、TNF α がTNF α レセプターを介した経路でアポトーシス誘導をしているのではなく、内在性のTNF α またはTNF α の産生過程が、被ばく時のアポトーシス誘導に影響を与えていることが示唆された。

- 5) IAPsの放射線誘発性腸管障害に対する治療薬としての可能性を調べるために、細胞膜透過性シグナル配列 (TAT) を付加したSurvivin、c IAP2、XIAP、およびXIAPのBIR2、BIR3-Ring domain、BIR3のコピキチン化部位に変異を加えたBIR3-Ring (2R)の組換えタンパク質を大腸菌で発現精製し、IEC6細胞内への取り込みを観察した。これらのタンパク質添加によりCell Death ELISA法を用いて放射線照射後のアポトーシスが抑制されることを示した。
- 6) DNA損傷によるアポトーシス誘導におけるCaspase-9およびCaspase-3に対するPIDD (773-917)-TATの影響を解析した。放射線照射1時間前と照射15分後にPIDD(773-917)-TAT添加した結果、いずれの場合においても、Caspase-9の活性化を抑制した。一方、Caspase-3の活性化に対する抑制効果は弱く、アポトーシスを抑制するための十分な抑制効果は認められなかった。これは、別の経路によるCaspase-3の活性化が存在するためであると考えられる。
- 7) 放射線による消化管障害の治癒過程に注目し、被ばく24時間後に投与しても有効な種々の市販薬剤を検索した。その結果、消化器粘膜の再生を蛋白同化ステロイドが促進し、卵胞ホルモンが抑制することを動物実験による生存率、粘膜再生速度および内皮細胞増殖により明らかにした。また、放射線被ばく後の造血・消化器粘膜細胞の応答が個体の概日リズムにより異なることを見出した。
- 8) イミノ二酢酸基を導入したキレート性高分子吸着剤 (PGMA-EG-IDA) は、特定の金属に対する選択性は乏しいが、多種類の金属元素に対して吸着性を示すことが期待できる。従って、多種類の放射性金属元素を同時に吸着除去できるPGMA-EG-IDAが、本目的には最適であると考えられる。そこで、PGMA-EG-IDAの合成法の検討とイミノ二酢酸基を効率よく機能させるための、GMA-EG共重合体の物理的・化学的構造の最適化を進めた。得られた結果

から総合的に判断して、モノマー総液量に対し、GMAを60 vol%、橋架け剤のEGを40vol%、及び多孔化剤としてのメチルイソブチルケトン (MIBK) を150 vol%使用して合成したPGMA-EGから得られる吸着剤が最適であると結論した。

- 9) DTPAの組織移行性の向上を目的に、DTPAのpentaethyl esterを考案し、その⁵⁷Co除染効果をsaline投与群と比較した。その結果、腸管、胃を除く全ての組織で除染効果を示した。特に、血液、肝臓、腎臓の放射活性を著しく低減させ、肝臓では、saline投与群と比較してethyl-DTPA投与群では約70%の⁵⁷Coが除染された。また、投与24時間後、saline投与群では尿中に65.54 %ID、糞便中に3.79 %ID が排泄されたのに対し、ethyl-DTPAでは尿中に65.51 %ID、糞便中に13.71 %IDであった。以上の結果は、DTPAの組織移行性を向上することで、従来よりも遙かに優れた放射性コバルト除染剤が開発されることを示唆する。

(1). B. ② 放射線計測による線量評価に関する研究及びその応用

1. 課題代表者

緊急被ばく医療研究センター
被ばく線量評価部長
山田 裕司

2. 中期計画

- ・より迅速で正確な外部及び内部被ばく線量を評価するため、新しい測定方法を開発するとともに計測及び測定機器の精度向上を行う。また、放射線被ばくに関するシミュレーション研究等を行い、計算手法による新しい被ばく線量の評価方法を提案する。
- ・放射性核種とその代謝経路から体内除染効果のある物質を探索し、上記の計測法によりその効果を評価するとともに臨床応用を目指す。

3. 平成21年度・計画

1) 高線量外部被ばく線量評価に関する研究

- ・染色体異常分析による線量推定法の誤差要因を引き続き調べるため、男女差、年齢差、線質差のデータ収集を進める。また、局所被ばくに対応できる生物学的線量評価法を探る。
- ・爪を試料とするESR法の更なる分析時間短縮と測定下限の低減を図り実用性を高める。

2) α 核種による内部汚染事故対応に関する研究

- ・Pu内部汚染事故を念頭に鼻スメア試料などから吸入エアロゾルの粒径推定法を探る。また、粒径が空気汚染や吸入に及ぼす影響を探る。
- ・体外計測法においては日本人体型の肺ファントムを用いた肺モニタの効率校正を進めるとともに胸壁厚が効率への影響を実測評価する。
- ・バイオアッセイ法では尿に加えて便試料の前処理時間短縮を進める。
- ・U治療薬の臨床応用の最適化及びU-Pu混合汚染の治療方法に関するデータ収集を進める。

3) α 、 β 、 γ 混合未知核種事故への迅速対応に関する研究

- ・高弁別能力をもつ統合型計測システムの実証を進め、実用化の可能性を探る。
- ・内部被ばく線量評価コードについては新胃腸管モデルへの対応準備を進める。外部被ばくについては、評価支援コードの検証を行う。

4. 平成21年度・実績

1) 染色体異常分析による線量推定法の誤差要因の

解析を行った。本年度は、X線に特化し、線量率0.292Gy/min、吸収線量2.99Gyで一定にして、管電圧のみを80, 120, 160, 200, 240KVの5種類と変えることによって染色体異常の出現頻度を解析した。3名から採取した血液中のリンパ球における染色体異常を解析したが、有意な差は認められなかった。また、同年代の男女から採取した血液を0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0Gyで照射し、染色体異常の頻度を比較した結果からも、有意な差は認められなかった。線量評価には、バックグランド値も重要であり、20歳代から50歳代までの各年代の健常人から採血した血液をCo- γ 線で照射、染色体異常の解析を継続して行っているが、1000細胞あたりdicが1～2個と安定していた。

局所被ばく部位については、毛根細胞を用いてコメット法を適用し、DNA損傷を指標とした線量評価方法の開発を継続して行っている。単細胞コメットでは放射線照射直後に比べて、照射12時間後、24時間後では線量依存性が悪くなったことから、その利用は被ばく直後の照射部位の特定に限定される。一方、組織コメットでは単細胞コメットに比べて容量依存域が高線量にシフトするものの、容量依存性が確認できた。またDNA損傷量の定量方法を、DNAの泳動距離ではなくDNAの流出割合によって評価することにより、より感度良く定量化することができた。

ESR法の実用化を目指して爪試料としての問題点の洗い出しを行っていたところ、ESRスペクトル中のラジカルが数種の混合物（爪のBGラジカル、試料処理中に発生するラジカル、照射によるラジカル）であり、これらを分離定量する必要があること、爪の保存環境（温度、湿度）が爪ラジカルのフェーディングに大きく影響して、これが線量推定に誤差を生じることが解ってきた。これらの要因を考慮した測定時間短縮に目途が付いた。

不均等外部被ばくに対応するため、全てをGUI環境で操作可能なEGS5ベースのモンテカルロ計算コードを開発し、任意幾何条件における空間線量並びに光子スペクトルの評価を可能とした。これによって物理学的線量再構築の迅速化が進んだ。

2) 吸入による摂取量の定量評価のため、鼻スメア試料の拭き取り効率の検討を行った。模擬実験には蛍光粒子と鼻腔モデルを用い、異なる粒径での拭き取り効率を求めた。その結果、粒子状物質の拭き取り効率は粒径に依存する可能性が示唆され

た。また、空気汚染様式を可視化すると共にその汚染対策法を示した。

放医研内に在るすべての体外計測装置をBOMABファントムで校正しMDAを求めた。また、体内摂取した放射性物質が消化管に偏って分布している場合を想定して年齢別BOMABファントムに点線源(^{137}Cs 、 ^{60}Co 、 ^{133}Ba)を追加したり、逆に、全身均一分布状態に別の核種が皮膚表面に付着している場合を想定して全身分布のBOMABファントムに点線源を追加したりするなど、複雑な汚染への対応を進めた。その結果、放射線のエネルギーや年齢によって計数効率が大きく異なることが判った。

バイオアッセイの便試料については灰化均一化処理が不可欠であり、得られた灰分量と抽出クロマト法の分離条件の検討を実施して最適供試量を決定した。また、分離工程においては、昨年度までは抽出クロマト法を大気圧下で実施してきたが、迅速化のために今年度は減圧下に変えることによって、分離時間を1/2から1/3に短縮できた。この方法は緊急時における核種の分離手段としては極めて有効である。

Uの創傷汚染に伴う摂取経路(創傷の深さ)や化学形の相違による急性障害の発現、体内挙動、臓器機能障害の診断指標、標的器官腎臓の組織検索、合わせてキレート剤やその他の薬剤の局所および全身治療、外科処置との併用などの治療効果についてはラットを用いて検討した。その結果、Uの創傷部位からの臓器移行速度が異なる、そのため深部汚染の局所治療効果は低下する、Uの化学形によって代謝速度は異なる、体内除染剤CBMIDA局所療法は創傷部の酸熱傷との相乗作用を緩和する、その他の薬剤も含めた有効な治療方法などが明らかになった。

- 3) 前年度までに開発した組織等価近似検出器を用いて ^{60}Co 、 ^{137}Cs 、 ^{133}Ba 、 ^{241}Am 並びに40KVから240KVまでのX線を用いたフィールドテストを実施した。ここで、空気カーマ率で校正された ^{137}Cs 線源に対する20keV以上の光子感度は45800cps/Gy/hであった。ベンチマーク試験を行うために開発したモンテカルロ計算コード(ADSS: Ambient Dose Simulation System)との比較では検出器応答関数と実測スペクトル間に±10%以内の整合性が得られている。又、ソーススペクトル再構成の為、本計算コードより求めたエネルギー区間毎の応答関数をパラメータとしてFERDO-Uによるアンフォールディングを行った。

緊急時直後の内部被ばく線量評価の支援コード

については、データベース更新の準備を行っているが、ICRPでは各元素のモデルパラメータや線量係数の更新・公開が遅れている。外部被ばく線量評価支援コードについては、IAEA TEC-D0C-1162に基づく空間線量評価プログラムを構築した。現時点では対応核種が限定されるが、初動対応者にも使い易いユーザーインターフェイスを備えた形で、次年度に向けて整備していく予定である。

(1). B. ③ 実態調査

1. ビキニ被災者実態調査

立崎英夫、松崎志穂里、中山文明、富永隆子、
蜂谷みさを、明石真言（被ばく医療部）
吉田光明（被ばく線量評価部）

昭和29年3月1日太平洋上ビキニ環礁で行われた米国による核実験で、放射性降下物により静岡県焼津市の第五福龍丸の乗組員23名（当時18～39歳）が放射線に被ばくした。この実態調査はこれら被ばく者の健康状態を長期的に観察し、晩発性放射線障害を調査するものである。数は23名と多くはないが、50年近くに及ぶ被ばく例の調査追跡は世界でも稀であり貴重なデータである。被ばく様式は実験当日の急性被ばく及び帰港までの約2週間にわたる亜急性被ばくである。また、推定線量は文献より1.7～6.9 Gyであったとされている。死因について、最近では平成20年に2名が大腸癌及び大動脈瘤破裂で死亡、これまでに死亡したのは14名となった（内訳は肝癌6名、肝硬変2名、肝線維症1名、大腸癌2名、心不全1名、大動脈瘤破裂1名、交通事故1名）。

平成21年度の調査は焼津市立総合病院の協力の下に6名の健康診断により行われた。糖尿病のコントロール不良が1名に認められ、内科受診することとなった。心電図上異常所見が1名認められ、精密検査が勧められた。肝炎ウイルスの検査では陽性率が非常に高いが、腹部CT検査などでは今回の受診者には肝細胞癌などの悪性腫瘍の所見は認めなかった。被ばく当時、全員が骨髄抑制や凝固異常に対して全血もしくは血漿の輸血を受けており、このことが一因となった可能性が高い。肝機能については地域の病院で診療を継続している。

被災者は高齢化に伴い、糖尿病、高血圧症、高脂血症、高尿酸血症、心疾患、脳血管障害等に罹患している例が多い。今後も地域の病院と密接に連携し患者の病態に応じた調査を行ってゆく。

2. トロトラスト沈着症例に関する実態調査

中山文明、立崎英夫、梅田諭、松崎志穂里、
蜂谷みさを、明石真言（被ばく医療部）
吉田光明（被ばく線量評価部）

二酸化トリウムを主成分とする造影剤トロトラストは1930年にドイツのハイデン社により製品化された血管造影剤で、我が国では主として1932年から1945年にかけて戦傷者を中心に使用された。その数は、10,000-20,000人と推定される。この調査の目的は、血管内に注入後、長期生存しているトロトラスト沈着例について²³²Th沈着量の推定と臨床症状、特に悪性腫瘍との関係を明らかにし、長期内部被ばくの人体に与える影響を解明しようとするものである。平成21年度には調査対象が前年度同様2名だったが、残念ながら放医研での入院検診の参加を得られなかった。患者の高齢化等により調査対象が極めて少なくなった上、参加自体も困難になってきていると考えられる。

(2) 放射線に関する知的基盤の整備

1. 課題代表者

放射線防護研究センター
規制科学総合研究グループリーダー 米原 英典
緊急被ばく医療研究センター
運営企画ユニット長 明石 真言

踏まえて、これまでに構築した実験動物研究のアーカイブ、被ばく医療に関する情報システムを放射線防護のポータルサイトから有機的にリンクさせる機能を追加した。

4) 放射線事故の医療的側面に関するデータベースのための情報を収集した。

2. 中期計画

- ・放射線安全及び緊急被ばく医療に関する研究成果、関連学術情報を、関連する既存のデータベースとの連携確保を図りつつ、データベース化し、成果の普及と放射線影響への国民の理解を促進する。また、これらの成果を規制行政庁や国連科学委員会等の国際機関等に提供して、成果の活用促進を図る。

3. 平成21年度・計画

- 1) NORMの被ばく実態調査のデータベース化
 - ・建築材料サンプルや一般消費財の情報を網羅的に収集し、その放射能濃度を測定した結果について、放射能濃度分布が把握できるように、NORMデータベースの登録情報と機能を拡充する。
- 2) 放射線リスクに関する実験動物研究のアーカイブ
 - ・継続して収集した情報を、検索できるように整理・デジタル化し、公表可能な構造のデータベースの構築を実施する。
- 3) 放射線リスクに関する情報収集
 - ・継続して専門家や一般公衆、規制者がそれぞれ利用できるデータベースのあり方や全国の研究機関や国際的なデータベースの連携について検討する。
- 4) 被ばく医療に関する情報システムとデータベースの構築
 - ・放射線事故の医療的側面に関するデータベースの構築を目指す。

4. 平成21年度・実績

- 1) 建築材料サンプルや一般消費財の情報を網羅的に収集し、その放射能濃度を測定した結果について、放射能濃度分布が把握できるように、NORMデータベースの登録情報と機能を拡充した。
- 2) 継続して収集した情報を、検索できるように整理・デジタル化し、公表可能な構造のデータベースの構築が完了した。
- 3) 専門家や一般公衆、規制者がそれぞれ利用できるデータベースのあり方や全国の研究機関や国際的なデータベースの連携について検討した結果を

Ⅱ. [3] 基盤技術の研究、共同研究、萌芽的研究・創成的研究

A. 基盤技術の研究

1. 課題代表者

基盤技術センター
研究基盤技術部長
今関 等

2. 中期計画

下記の共通的な基盤技術の開発等に関する研究を行い、放射線に関するライフサイエンス研究領域及び放射線安全・緊急被ばく医療研究領域の研究に関する専門的能力を高め、基盤的な技術を提供する。

- ・放射線医科学研究に利用する実験動物に関する研究
- ・放射線の計測技術に関する研究
- ・放射線の発生、利用並びに照射技術に関する研究

3. 平成21年度・計画

〔1〕放射線に関するライフサイエンス研究領域及び〔2〕放射線安全・緊急被ばく医療研究領域の研究に関する専門的能力を高め、基盤的な技術を提供するため、以下の基盤技術に関する研究を行う。

更に、重点研究分野へ資する基盤技術のニーズ開拓のため、テクノフェア等を行う。

①放射線医科学研究に利用する実験動物に関する研究

- 1) CAR bacillusの伝搬に抵抗性を示したマウス系統について、菌伝搬防御機構の解明の一環として、マウスに菌を接種し、健常マウスへの菌伝搬する際のサイトカンに着目して検索する。
- 2) Clostridium difficileが消化器障害に関して、無菌マウスに菌接種して次世代まで維持した際のマウスの菌定着と免疫状態を検索する。
- 3) アウトブリード系統2系統に内在する変異遺伝子を検索し系統として確立するべく (DBA/2XCF1) XCF1及び (DBA/2XddY) F1XddYのBCF1世代を作出し、変異遺伝子の遺伝様式の解析、染色体へのあてはめをおこなった後、系統の作出にとりかかる。

②放射線の計測技術に関する研究

- 1) リアルタイムのビームプロファイル計測技術、及び診療用放射線計測装置の開発
 - ・次世代型診療装置のプロトタイプ2号機CROSS-IIを完成させ、その性能評価を行う。
 - ・高速多素子回路2ndシステムの性能評価を行う。
- 2) 放射線生物実験の高度化への物理的アプローチ
 - ・低線量重粒子ビーム生物照射実験等、生物実験への線量データの提供を引き続き行う。

- ・新しい放射線生物影響研究を見据えた装置開発を実施する。

3) 中性子計測の高度化

- ・ポータブル中性子線量計の特性の評価を実験とシミュレーションで継続して実施する。
- ・リアルタイム中性子検出器の実用化として、宇宙実験に向けた準備を行う。
- ・低線量棟NASBEEにおいて、中性子ビームを生物の局部へ照射するための場を構築し、その空間分布、線量分布を計測する。

4) 蛍光飛跡顕微鏡法の確立

- ・線量計として用いるため以下の実用化を目指した研究を行う。線量導出アルゴリズムの開発、放射線混在場での利用の可否の検討、国際宇宙ステーションでの線量計測。

③ 放射線の発生、利用並びに照射技術に関する研究

1) マイクロビーム細胞照射装置SPICE

- ・バイスタンダー効果研究等を他のセンターと共同で引き続き継続する。
- ・in vivo実験に必要な照射技術の検討を開始する。

2) NASBEE

- ・低エネルギー中性子の生物効果について、in vivoだけでなくin vitroの系について所内研究グループと共同で継続して実施する。
- ・中性子発生ターゲットの製作を行い、引き続き基礎データを取得する。

3) PIXE

- ・PIXE法における二次元元素分布分析及び定量分析関連技術の開発を推進する。
- ・第26回PIXEシンポジウムを主催する。

4) ラドン実験棟

- ・標準場内ラドン設定濃度の多段化（特に生活環境レベル濃度並びに季節変動模擬環境）
- ・標準場内ラドン空間分布並びに設定濃度の測定自動化。

4. 平成21年度・実績

①放射線医科学研究に利用する実験動物に関する研究

衛生に関する研究と有用なマウス系統作出に関する研究を行った。衛生に関する研究は、所内で分離された微生物のうち、適正な動物実験遂行に支障のある微生物について動物への影響を解析した。この結果を感染防御や外部からの導入動物の微生物検査の強化につなげ、衛生レベルの高い状態の実験動物

を適正な放射線影響研究に資するために進めた。マウス系統作出については、放射線影響研究に役立つマウス系統の確立、提供することを目的に実施した。

- 1) マウスの鼻部同士の接触により感染する *CAR bacillus* を用いて、感染マウスと健常マウスを2分割ケージに収容し、菌伝搬した際のサイトカインの変動を検索した。その結果、健常A/Jマウスでは細胞性免疫を惹起する際の因子の1つのであるIL-12の活性が高いことが明らかとなった。この結果はA/Jマウスが本菌の感染遅延を起こしている可能性が高い。また接触感染による微生物は、ケージを隔てると検出し難いため、同一ケージ内を金網で分割したケージ蓋の開発は、簡便で有効な動物の検疫システム構築に繋がった。
- 2) ヒト、実験動物で消化器障害を起こす細菌である *Clostridium difficile* を用いて、C3H、IQI、C3H-scidの3系統の無菌マウスに本菌を経口投与し、また感染マウス系統内で交配を行い、F1マウスを作出した。F1マウスの大腸組織を用いて、サイトカインを測定したところ、IQIマウスでIFN- γ の高値が組織学的には大腸の炎症があり、F1世代でも腸炎が持続していた。しかし当初実験動物施設で問題となったC3H-scidマウスは、F1世代になると腸炎の程度は軽度になっていた。
- 3) 雄のアウトブレッッド系マウス50匹と同数の雌のDBA/2系マウスとを交配をして作出したF1のうち雌マウスを用いて、雄のアウトブレッッド系マウスと戻し交配を行った。戻し交配で得られたマウスの肉眼的観察を実施したところ、表現型の異常として、腎臓と脾臓の形成異常、脱毛、皮膚の糜爛、旋回・ふらつき行動、後肢の歩行異常、尾部の白斑、毛色異常、肥満、尿糖陽性の計195匹が認められた。これらの異常は雄のアウトブレッッド系マウスに対して30%の割合で出現していた。肥満、尿糖陽性個体について遺伝性を確認し、表現型異常に起因する変異遺伝子の解析に着手した。

②放射線の計測技術に関する研究

- 1) 核医学等に用いられる放射線検出器の普及と促進を目指し、廉価なプラスチック素材を基にした、次世代型診療装置のプロトタイプ2号機CROSS-IIを開発した。また、搭載するシンチレータの分解能等の性能評価を行い、米国物理学協会の科学誌 *Review of Scientific Instruments* に論文投稿した。また、高速多素子回路2ndシステムの動作確認を行い、設計通りの性能が出ている事を確認した。新たに2件特許を申請した。
- 2) 重粒子医科学センターによる低線量重粒子ビー

ム生物照射実験における低線量率 (1mSv/8hrs) 照射実験のビーム調整等の実施、線量データを提供した。その結果、細胞の適応応答の線質による相違等の新しい知見を得ることができ、重粒子医科学センターから論文発表がなされた。

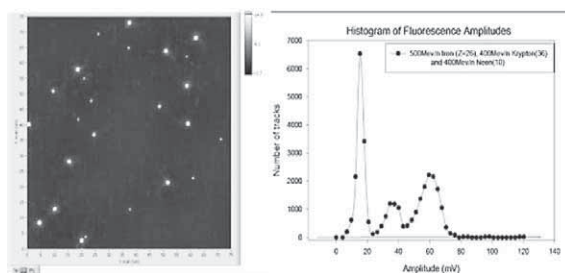
科研費を得て、サイクロトロン汎用照射室において、新規開発した多チャンネルシンチレーション検出器等を利用し、広く均一なビームを複数の物理あるいは生物サンプルに照射できる系を構築し、陽子線ビームによる生物実験の可能性を開いた。

- 3) ポータブル中性子線量計に利用されているシリコン素子の中性子の応答特性をモンテカルロシミュレーションで評価し、産総研の標準単色中性子ビームで検証した。航空機高度の中性子エネルギースペクトルを開発したホスウィッチ型中性子検出器で計測した。そのデータ解析が終了し、その結果をNEUDOS国際学会で、Selected Talkとして、口頭発表した。

中性子検出器の飛行体搭載条件をクリアするための振動試験を模擬セルを製作して開始した。低線量棟中性子ビームに新しいビームとして、ラットの肺のみに高集積度 (10:1) の吸収線量で照射可能にした。中性子ビームの特性を計測した。

- 4) 蛍光飛跡顕微鏡法は、単一素子で広範囲にわたるLETを計測可能、エッチングが不要、再利用可能、などの優れた特徴を持ち、現在のCR-39とルミネッセンス線量計を組み合わせた個人被ばく線量計測法に代わる次世代の個人被ばく線量計として期待されている。

HIMACを用いて重イオン照射を行い得られた較正データを活用して線量導出アルゴリズム開発に着手した。重イオン照射とともに一部ガンマ線照射を行っており、放射線混在場での実用化については検討中である。昨年度検討した、小型読み出し装置のデザインに基づき製作を開始した。地上とは異なる様々な荷電粒子群や二次成分が作り出す放射線混在場での線量計測を試みるために、現在国際宇宙ステーションにおいて搭載している。一連の取組について日本写真学会学術賞を受賞した。



(左図) 単一蛍光飛跡検出器に照射したNe, Fe, Krの蛍光飛跡イメージと (右図) 蛍光強度分布

③放射線の発生、利用ならびに照射技術に関する研究

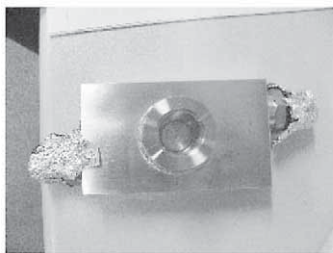
1) SPICEを用いた放射線影響研究について、細胞培養条件や顕微鏡撮影条件を決定し細胞核を狙い撃ちにする照射技術を確認し重粒子医科学センター、放射線防護センターと共同で、バイスタンダー研究や低線量生物影響研究を推進した。また、照射システムの改良を実施し、in vivo実験に必要な照射環境の整備・実証試験を香港城西大学との共同研究により、ゼブラフィッシュ胚を試料として実施した。本実験系ではゼブラフィッシュの胚にマイクロビームを照射しアポトーシスシグナルの検出に成功した。



(左図) マイクロビーム照射

(右図) アポトーシスシグナルの検出

2) 高速中性子照射システム研究では、生物照射室やRI棟においてin vitro実験に必要な環境整備を実施し、所内研究グループに提供した。広島大学と共同で陽子線を使用した中性子発生用のターゲットとしてLiFターゲットの試作を行った。中性子では従来困難であったラット等の部分照射(コリメーション照射)を継続しており、中性子誘導肺がん等の実験を推進している。



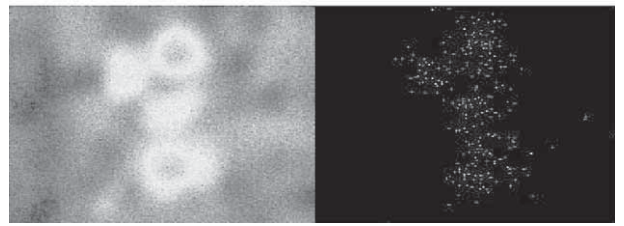
試作した新型ターゲット
(中性子発生部分)

3) マイクロPIXE分析において、現状よりも広範囲な視野で2次元元素分析を可能にする、新規サンプルマニピュレーションシステムの開発に着手した。また、スペクトル解析ソフトウェアを導入し、物理的定量に必要となる検出効率等のパラメータ構築を実施し、有効性の検証を実施した。

継続してより有効性の高いパラメータ構築を実施する。新規にCd-Te検出器をマイクロPIXE計測部に採用することにより、重い元素から発生する高いエネルギーの励起X線の検出効率が向上し、白金等の元素分析能力が向上した。

平成21年11月18～20日において、120名の参加者を動員して第26回PIXEシンポジウムを成功裏に開

催した。



シスプラチンミセル0.5mMで60時間処理したCHO細胞の(左図) STIM (走査型透過イオン顕微鏡) 像と(右図) 白金分布画像

4) ラドン実験棟では、任意濃度の設定が可能な標準場の提供を行っている。また一連の作業をルーチン化することで、効率的にユーザーへのマシンタイムを提供することができるようになった。また、ラドン濃度自動測定システムの開発に成功し、任意ラドン濃度での国内・国際共同比較校正に着手した。WHOの規制やISOの規格に対抗可能な標準場の開発を継続した。

パソコンを用いたラドン濃度自動測定システムの開発を終了した。任意ラドン濃度での国内・国際共同比較校正に着手した。

B 共同研究

1. 中期計画

- ・放射線に関するライフサイエンス研究領域及び放射線安全・緊急被ばく医療研究領域における中核的研究機関として、持てる人材・施設・設備を活用し、他の大学、研究機関等と共同研究を行って、我が国における当該研究分野の発展を担う。
- ・人類の繁栄と国家間の協調を目的とした研究課題につき、他の国際組織、研究機関等と共同研行って、科学技術の発展と当該分野の人材養成に貢献するとともに、我が国の国際的な地位の強化に資する。

2. 平成21年度・計画

- ①国内の研究機関（公的機関、大学、企業）と100件以上の共同研究を行う。我が国における当該研究分野の指導と発展を担う。重粒子共同利用研究等においては、既存の協力の活動状況をレビューし、質的な評価を行う。民間企業との協力の体制、研究費分担方法等について新しい枠組みを工夫し研究者に周知していく。
- ②宇宙放射線線量計国際比較実験ICCHIBAN実験の推進
 - 1) 地上実験で得られた各種線量計の校正データを取りまとめ・データベース化する。
 - 2) 国際宇宙ステーションでの比較実験を取りまとめる。

3. 平成21年度・実績

- ①国内の研究機関との共同研究を支援
 - ・118機関（内訳：公的機関38、大学52、企業28）と109件の共同研究に関する契約書、覚書を締結した。
 - ・広島市、神奈川県、千葉県がんセンター、千葉大学、佐賀国際重粒子線がん治療財団と包括的研究協力協定等を締結した。
 - ・環境科学技術研究所との研究協力会議、放射線影響研究機関協議会、日本原子力研究機構との定例懇談会を開催した。
 - ・共同研究相手先と放医研それぞれが達成度と効果を3段階自己評価することにより、質的評価を試みた。
 - ・より有効かつ、柔軟な共同研究を行うため、共同研究相手先から研究費等の資金を受けることが可能な資金受領型の共同研究を開始し、関係者に周知した。
- ②宇宙放射線線量計国際比較実験ICCHIBAN実験の推進
 - 1) これまでの地上での校正実験のデータ（12機関）

を取りまとめるデータベース作成に着手した。

- 2) 宇宙ステーションにおける線量比較実験（第1回）および同時に推進したファントムによる線量計測実験、ロシアサービスモジュール内での線量分布計測などを報告書にまとめ公表した。
- 3) 派生的な事項として、宇宙実験と地上実験の比較により、(1) 粒子線に特有の核破碎反応の線量への寄与が少なくとも10%以上存在することが分かった、(2) 鉄よりも重い核に関して、エッチングの改良によりCR-39により電荷弁別ができる可能性を世界で初めて示した。

第2フェーズとして、ルミネッセンス線量計及び固体飛跡検出器についての国際比較実験が開始され、平成22年1-2月にサイクロトロンの陽子線ビームを利用した実験を実施した。

C. 萌芽的研究・創成的研究

1. 課題代表者

別紙のとおり

運営経費の一部を理事長の裁量による経費より、充当した。

2. 中期計画

- ・研究所を活性化し、行うべき業務をより効果的に実施するとともに、次世代の研究のシーズを発見し、育成することを目的として、研究者の自由な発想により、既存の枠組みを超えた融合新興分野の研究、あるいは、従来を超える成果を得るための新しい手法を用いた研究を行う。具体的には、理事長の裁量により、研究所内の競争的資金を適正に運用し、研究助成を行う。

3. 平成21年度・計画

研究の活性化を図るため、理事長の裁量による研究（理事長調整費研究）を実施する。次年度は中期計画が残り2年となることを考慮し、継続案件の完了を強く指導していく。新規案件は科研費等外部資金への応募実績を選定の基礎とし、一層厳選することとする。また、次期中期目標期間に向けた新しい評価方法の検討を開始する。

4. 平成21年度・実績

- ・今後の放医研の柱と成り得る研究開発を対象とする創成的研究（1課題5,000万円まで）については、今中期計画が残り2年であることを考慮し、新規の課題は募集せず、平成20年度より3カ年計画として実施している2課題について、内部評価委員会による評価を行い、継続採択した。その成果を発表会（平成22年4月14日）で公開した。
- ・将来大きく成長しうるシーズ創出のための萌芽的研究（1課題200万円まで）は、若手かつ科研費等外部資金への応募実績を選定の基礎（応募資格）とした。評価項目は、研究の新規性・発展性・波及効果、研究計画・方法の妥当性、総合評価とし、3名の所内研究者のレビューと必要に応じて課題のヒアリングを実施し、内部評価委員会において、応募70課題中30課題を採択した。それらの成果発表を平成22年4月14日に実施し、積極的な意見交換が行われた。
- ・また、理事長の裁量による研究については、研究所の将来を築くためのシステムであり、平成22年度試行的に外部有識者（外国人、国内研究者）による評価を実施することとした。
- ・昨年度に引き続き、「国際オープンラボラトリー」

創成的・萌芽的研究

これらの研究成果は報告書として取りまとめた。等において活用されることが期待される。
本制度によって得られた研究成果は、次期中期計画

理事長調整費による創成的研究採択課題一覧

整理番号	所 属	申請者名	課 題 名
1	分子イメージング研究センター 先端計測研究グループ	山谷 泰賀	スーパーPETのための要素技術開発 (OpenPET装置の調査研究、要素技術開発および設計研究)
2	分子イメージング研究センター 分子病態イメージング研究グループ	古川 高子	がん幹細胞の「低酸素戦略」を標的とする診断・治療に関する研究

理事長調整費による萌芽的研究採択課題一覧

整理番号	所 属	申請者名	課 題 名
1	基盤技術センター研究基盤技術部	塚本 智史	出生後の卵母細胞の死滅とオートファジーに関する研究
2	基盤技術センター研究基盤技術部	小平 聡	質量分析技術を用いた高分子材料内における局所放射線損傷の研究
3	基盤技術センター研究基盤技術部	小西 輝昭	Zebrafishの卵を用いたin vivo放射線影響研究のためのマイクロビーム照射法の確立
4	重粒子医科学センターゲノム診断研究グループ	石川 顕一	放射線応答遺伝子の発現制御に関わるマイクロRNAの解析
5	重粒子医科学センター粒子線生物研究グループ	中西 郁夫	分子軌道計算による分子設計に基づく新規抗酸化物質の開発
6	重粒子医科学センター粒子線生物研究グループ	関根絵美子	新たな放射線増感剤の作用メカニズム解析
7	重粒子医科学センター粒子線生物研究グループ	鈴木 雅雄	シンクロトロン放射光X線スリット状マイクロビームによる放射線がん治療の生物学的基礎研究
8	重粒子医科学センター粒子線生物研究グループ	松本謙一郎	毛髪中メラニンラジカル量に基づく放射線防御剤の効果判定法の開発
9	重粒子医科学センター粒子線生物研究グループ	加藤 宝光	Fucciマウスを用いた細胞周期と放射線応答に関する研究
10	重粒子医科学センター粒子線生物研究グループ	小池 幸子	陽子線治療ビームの物理線量分布と生物線量分布の差違
11	重粒子医科学センター粒子線生物研究グループ	崔 星	癌幹細胞をターゲットとした重粒子線照射によるヒト膵臓がん由来移植腫瘍制御メカニズムについて
12	分子イメージング研究センター 分子病態イメージング研究グループ	長谷川純崇	フェリチンTgマウス：分子イメージング研究と放射線発がん研究の複合領域への展開
13	分子イメージング研究センター 分子認識研究グループ	菊池 達矢	PETによる解熱鎮痛剤の作用機序および体内動態の検討
14	分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ	Zhivko Zhelev	腫瘍の放射線治療のための組織レドックス・プローブ開発と酸化還元マッピング法の生体応用
15	分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ	稲玉 直子	次世代PET検出器「クリスタルキューブ」の研究
16	分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ	関 千江	霊長類を用いた新規脳内ドーパミントランスポーターリガンド18FEPE2Iによる脳内ドーパミントランスポーター機能の非侵襲定量評価法に関する基礎的検討
17	分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ	Rumiana Bakalova	酸化還元状態を検出する新しい蛍光センサーの開発 ? 担がん動物における組織レドックス状態のin-vivo光イメージングのために
18	分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ	長縄 美香	代謝物分析の精度を考慮した神経受容体トレーサ動態解析の無採血化 ―高解像度PETスキャナにおける検討―
19	放射線防護研究センター防護技術部	鬼頭 靖司	C3H/HeNrs マウス体外受精時に細胞外Ca ²⁺ が第2減数分裂に及ぼす影響についての研究
20	放射線防護研究センター防護技術部	丸山 耕一	メダカTILLING法による放射線高感受性メダカ候補の解析
21	放射線防護研究センター 発達期被ばく影響研究グループ	尚 奕	放射線誘発マウスT細胞リンパ腫におけるインターロイキン9受容体の転写機構の解明

整理 番号	所 属	申請者名	課 題 名
22	放射線防護研究センター 発達期被ばく影響研究グループ	高 畠 貴志	放射線誘発髄芽種に特徴的なゲノム欠失に連動するRNA転写制御ネットワーク
23	放射線防護研究センター 発達期被ばく影響研究グループ	今岡 達彦	放射線発がん研究のための「mammosphere」実験系の確立
24	放射線防護研究センター 発達期被ばく影響研究グループ	武田 志乃	飛跡検出による組織中ウランの局在解析手法の開発
25	放射線防護研究センター 発達期被ばく影響研究グループ	山内 一己	胸腺リンパ腫発生におけるクローン細胞増殖に関わる遺伝子と胸腺内微小環境について
26	放射線防護研究センター 発達期被ばく影響研究グループ	有吉健太郎	マウス組織幹細胞・前駆細胞における放射線被ばく後のDNA損傷修復動態に関する研究
27	放射線防護研究センター 生体影響機構研究グループ	中島 徹夫	低線量率長期放射線被ばくによる発現誘導タンパク質の簡便探索モデル構築と機能解析
28	放射線防護研究センター 生体影響機構研究グループ	小池 学	放射線により修復不能な損傷が生じた細胞の生体内での運命をトレースする非侵襲センサーマウスの網羅的開発と時空解析法の確立
29	放射線防護研究センター 環境放射線影響研究グループ	鄭 建	日本における大規模大気圏核実験後期（1966-1980）大気降下物中人工放射性核種プルトニウム同位体比の定量と中長期挙動解明
30	緊急被ばく医療研究センター被ばく医療部	安田 武嗣	アセチル化を介したDNA損傷応答制御機構の解明

III. 受託外部資金研究等

1. 分子イメージング研究プログラム (PET疾患診断研究拠点)

1. 課題代表者

分子イメージング研究センター長
菅野 巖

2. 研究計画

本事業では、生体の分子間反応のメカニズムの解明に向けた基礎的研究を行うとともに、臨床利用に適した安全で品質の高い分子プローブの多種類かつ高頻度の生産を可能にする自動合成技術の開発を行うなど、疾患診断応用研究の基礎となる多様な技術開発を行う。また、我が国の疾患診断研究の中核拠点として、様々な分野の研究者等が拠点を活用し疾患診断研究を行うための研究支援体制の構築を図るとともに、個別研究開発課題の実施機関との連携研究および、疾患診断応用研究を外部研究機関と連携しつつ推進する。さらに、拠点が実施する分子イメージング関連の高度な専門的人材の育成については、東北大学と連携して実施する。

3. 平成21年度・計画

①PET基盤技術開発研究

1) 分子プローブライブラリーの構築に関する研究

作製した分子プローブデータベースを基に、既知分子プローブの製造法や評価を実施し、開発中の新規分子プローブもライブラリーに加え、応用研究に展開可能な分子プローブライブラリーをより一層充実させ、国内外の研究機関で実施される研究や拠点において実施する疾患診断研究での応用を行い一定の成果を得る。

2) 分子プローブの高比放射能化に関する研究

化学的な手法を用いて達成された世界最高水準の超高比放射能化標識技術を利用した分子プローブの開発を進め、応用研究の展開を図る。また、同位体濃縮法による理論比放射能達成に関する研究について、システムとして試作機を完成させ、その機能評価を行う。

3) 中半減期核種の自動製造法開発に関する研究

これまでに垂直照射システムによる⁷⁸Br、¹²⁴I等の中寿命核種の実生産に向けた開発・改良を行ってきた。平成21年度はタンパク、ペプチド、核酸などの中寿命での合成へと展開し、実用化の検証

を行う。

②創薬候補物質探索拠点との連携研究

1) 薬物の動態予測のための薬物トランスポーター プローブの開発とリソース化

薬物の動態予測は創薬および疾患診断のために非常に重要である。放医研では排出型トランスポーターのP糖タンパクとBCRP、またTICなどの機能評価を行うための分子プローブ開発およびリソース化を進展し、理研との連携をより一層進め、動物での評価を行い臨床利用に向けて必要なデータをまとめる。

2) プローブライブラリー／リソースの強化充実

放医研では主に分子プローブの効率的な開発に資することを目的としてこれまでに世界中で開発され、論文発表された分子プローブの標識法に関する総合的な文献ライブラリーを作成した。平成21年度は文献の範囲を拡大し、プローブライブラリー・リソースの一般公開用完成版を作成し、公開する。

3) タミフルの脳内動態及び毒性標的部位の解明

放医研ではこれまでにタミフルの生体での挙動解明にPETを利用した研究が極めて有用であることを示してきた。平成21年度は理研と連携して、発達や薬物負荷条件下でのタミフルの脳内移行性の定量評価や、炎症モデルでの脳内移行性に関し一定の結論を出す脳内異常活性化の有無と局在同定、タミフルの神経毒性評価や脳移行性の解明に取り組む。

③分子イメージング分野の人材育成

分子イメージング分野における高度な専門的人材の育成を行うため、東北大学と締結した分子イメージング研究のための連携基本協定に基づき、引き続き共同研究を通じ、人材育成の推進を図る。

④個別研究開発課題への支援

平成21年度も研究拠点としてこれまでに整備した施設・設備と支援体制を活用するとともに、高い成果が見込める領域で集中的に実験を行い、効率的な拠点利用によって臨床研究へ昇華をめざした成果をまとめる。

⑤プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体の連携を密としつつ円滑に運営していくため、運営委員会の開催等、参画各機関の連携・調整にあたる。平成21年度はプロジェクトの最終年度であることから、計画のまとめに向けて、特に応用研究を念頭に置いたプロジェクトの集約を行う。

また、オールジャパンの研究者間のネットワーク形成や人材交流、情報交換を促進するとともに、成果の普及のための合同シンポジウムや分子イメージングサマースクール、分子プローブライブラリーのウェブ上公開等を創薬候補物質探索拠点と共同で開催する。

4. 平成21年度・実績

①PET基盤技術開発研究

1) 分子プローブライブラリーの構築に関する研究

平成21年度は、有用な分子プローブライブラリー構築の一環として、以下に記す14種の分子プローブについてのフィジビリティスタディーを行った。

1. [^{11}C] TMSX
2. [^{11}C] dantrolene
3. [^{11}C] Hig3
4. [^{11}C] AZD2184
5. [^{11}C] TVIMD
6. [^{11}C] TEIMD
7. [^{11}C] MPIMD
8. [^{18}F] FEGF120918
9. [^{18}F] FEXR9576
10. [^{11}C] DDTM
11. [^{11}C] DMTM
12. [^{11}C] DDMO
13. [^{11}C] DHMO
14. [^{11}C] PFM

これらのうち、脳・中枢機能を特異的に捉えるプローブが11種、中枢と腫瘍の両者を対象とするプローブが3種である。今年度は従来からの薬物トランスポーターや脳アミロイドの蓄積等の機能を標的とするプローブに加え、イミダゾリン受容体、カンナビノイドCB2等の新たなターゲットも追加した。また [^{11}C]チオチミジン、 [^{18}F]フルオロエチルPE2I、 [^{11}C]AZD2184については、前臨床評価を終え臨床使用可能レベルに至っている。

2) 分子プローブの高比放射能化に関する研究

超高比放射能 ($100\text{Ci}/\mu\text{mol}$) で標識された末梢性ベンゾジアゼピン受容体結合分子プローブを用いて脳の梗塞に伴う炎症部位を通常比放射能で標識されたプローブよりもより早期に感度良く検出

することを実証した。

同位体濃縮法による理論比放射能達成に関する研究について、質量分離部イオン源として高効率低解離率の「真空紫外電離方式イオン源」を開発し、その特性を評価した。並行して、同位体分離後の高速イオンのソフトランディング回収装置を製作、既存の磁場型質量分離装置と組み合わせ、ヨウ化メチル同位体分離試験を行い、その機能評価を行った。これら開発技術を組み合わせ、「同位体濃縮法による理論比放射能達成」の可能性を評価した。

3) 中半減期核種の自動製造法開発に関する研究

製造した ^{124}I をヨウ素トランスポーター評価プローブであるプリン誘導体への標識合成や ^{64}Cu の抗体標識への利用を開始した。また ^{76}Br の実用化については垂直照射による製造法で50%ほどの回収率で得ることができた。

②創薬候補物質探索拠点との連携研究

1) 薬物の動態予測のための薬物トランスポータープローブの開発とリソース化

本年度は排出型トランスポーターのP糖タンパクとBCRPの機能評価を行うため [^{18}F] FEGF120918及び [^{18}F] FEXR9576を合成し評価した。これらは実用的なPETプローブであることを明らかにした。また、高発現P糖タンパクとBCRPを有する腫瘍に対し、 [^{11}C] GF120918を用い、イメージングを行った。これらのトランスポーター由来の薬物耐性を評価することができた。

2) プローブライブラリー／リソースの強化充実

本年度は、データベースを一般公開するために、昨年作製したデータベースの構成を再検討した。また主要な5誌について2008-2009までのデータの追加及びJ Med Chemについて2002.1-2005.12までのデータを追加した。理研の担当部分と合わせて放医研のサーバーに346論文から抽出した化合物数711からなるデータベースをアップロードし一般公開した。

3) タミフルの脳内動態及び毒性標的部位の解明

2歳齢のサル（ヒト6歳齢程度）を対象として、若年インフルエンザ罹患患者がタミフルを治療域用量（経口単回150mg）服用時と同等の血漿中濃度の条件下で脳移行性を定量した結果、移行率は $0.0045\text{ml}/\text{min}/\text{cm}^3$ と極めて低かった。血液脳関門におけるP糖タンパクの其質であるタミフルは、臨

床用量ではその排出機能を阻害しないことが示唆された。

③分子イメージング分野の人材育成

放医研分子イメージング研究センターのグループリーダー、チームリーダーが客員教員として東北大学にて講義を行った。平成21年度以降も分子イメージング研究のための連携基本協定に基づき連携協力を行っていく。

分子イメージング教育コースは製薬業界をはじめとした分子イメージングの応用領域に、基礎知識と経験を持った人材を広めることにより、疾患治療薬開発におけるトランスレーショナル研究推進の強力な推進役を生み出すことに成功しているといえる。

④個別研究開発課題への支援

1) 順天堂大学

前年度までに、順天堂大学で開発した中皮腫マーカーのERC/mesothelinに対するモノクローナル抗体 (IgG) によるSPECTイメージングに成功し、臨床応用に向けて小型化抗体 (Fab) での基礎検討を行ってきた。Fabは投与後短時間で高い腫瘍/血液比が得られたが、集積の絶対量が減少したため、感度に優れるPETプローブ化が必要ということを明らかにした。そこで、今年度は、分子認識グループで製造に成功した中半減期PET核種の⁶⁴CuでFabを標識し、細胞レベルと動物レベルでの検討を実施した。投与後6時間という短時間での中皮腫のPETイメージングに成功した。

2) 京都大学

京都大学でタウオバチーモデルマウスにワクチン投与を行った前年度のデータに基づき、本年は投与量を増やして治療制御を試みた。行動解析・病理解析は京都大学で実施し、放医研では神経免疫反応とタウ病変の生体イメージングで評価を行った。その結果、ワクチンを増量しても過剰な神経炎症を惹起することなくタウ病理を抑制し、行動異常の出現も防止できることが明らかになった。また、比較実験として組換えタウタンパク投与やDNAワクチン投与も試みて、同様にイメージングによる評価を行った。タウ病変プローブはさらに改良を加え、病変への選択性がより高い化合物の候補を数種類見出した。

3) ジェイファーマ (株)

昨年度標識した候補化合物が体内で速やかに代

謝・排出され腫瘍にまったく集積しなかった。そこで代謝的に比較的安定と思われる新たな候補化合物の提案を行った。

⑤プロジェクトの総合的推進

平成21年度はプロジェクトの総合的推進としてプロジェクト全体の連携を密としつつ円滑に運営していくことを目的として、拠点運営委員会の開催、その他参画各機関の連携・調整を図るために研究の進捗状況にあわせて個別研究開発課題機関と報告・検討会を行った。また、拠点間連携において拡大運営委員会への参加により、重点を置くべき研究項目の見直し、さらなる連携の強化がはかられた。

成果の普及のための合同シンポジウムや分子イメージングサマースクールを創薬候補物質探索拠点と共同で開催した。また、放医研が主導し連携して行った「分子プローブの文献データベース」を両拠点においてホームページ上に公開した。また、PET疾患診断拠点としての成果である分子プローブライブラリーにおいてもWEB公開を行い両拠点にてリンクを張りお互いのプローブの登録が行えるようにした。

2. 単一細胞内遺伝子発現プロファイル解析システム

1. 課題代表者

重粒子医科学センター
先端遺伝子発現研究グループ
安倍 真澄

2. 研究計画

HiCEP法は、当グループが独自に開発してきたマイクロアレー法とは原理の異なる遺伝子発現プロファイル技術であり、未知転写物や低発現転写物の網羅的且つ定量的観察をも可能とし、また解析に先立ち遺伝子の塩基配列情報を必要としないことから、全真核生物をその解析の対象とすることができます。本開発では、本技術のもう一つの開発の柱となる方向性、「解析に必要な細胞数を出来るだけ少なくする」、に集中して取り組んでいます。即ち、HiCEP法を基にした単一細胞内遺伝子発現プロファイル解析システムの構築に挑んでいます。成功すれば、個々の細胞毎の違いを研究対象とする「単一細胞生物学」とでもいえる新しい研究手法が確立される可能性があります。又このような少数細胞解析技術が確立できれば、同時に、解析適応範囲も飛躍的に広がり、疾患原因遺伝子の探索、モニタリング等が必要な全ての分野の状況を一変させることが期待されます。

3. 平成21年度・計画

微量HiCEP技術の開発

浮遊細胞においては、10-20細胞を用いた解析を可能にする。また単一細胞においては10,000ピーク以上の解析を可能にする。

分取装置の開発

装置製作

ガラスチップ電気泳動による分取装置
(試作機)の完成 及びその評価

自動反応装置の開発

市販が可能な3号機の作成

高精度PCR装置

ウェル間温度差 ± 0.15 以内の高精度機の完成

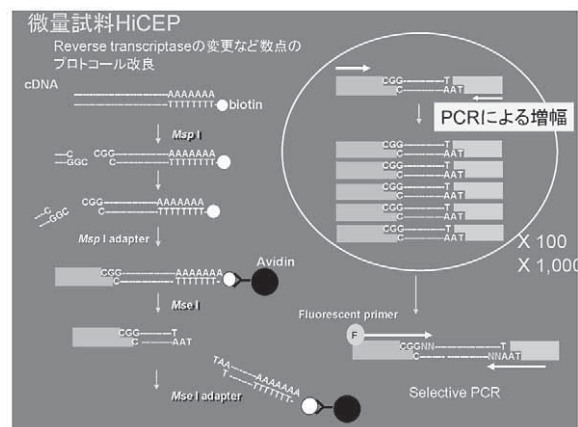
4. 平成21年度・実績

微量HiCEP技術の開発

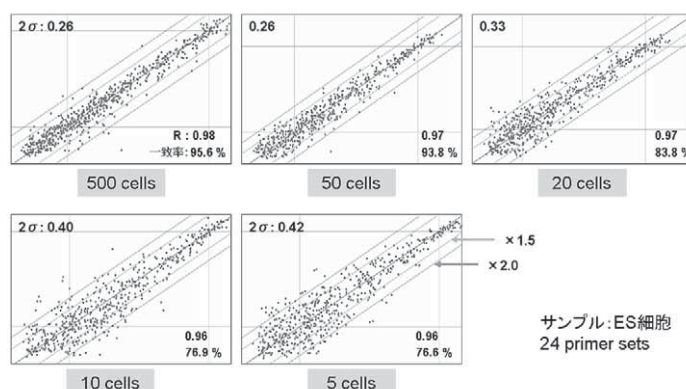
反応プロトコルの完成

成果

まずHiCEP反応の各ステップを詳細に見直すことで、トータルRNA100ナノグラム(～10,000細胞分)を用いた解析が可能となり(必要細胞数が当初の1/1,000に減少)、次に、合成アダプターのリン酸化、逆転写酵素そのもの、またその反応条件等反応諸条件を詳細に検討する事により、更に50～100細胞相当のトータルRNA(～1ナノグラム)による解析が可能となった(当初の1/100,000)。



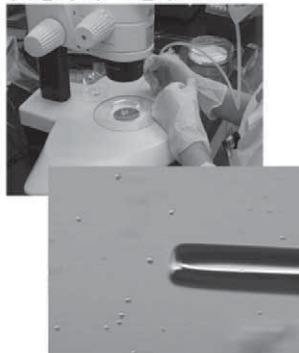
実際のHiCEP解析における、微量サンプルからのRNA調製では、回収率と純度という実験的には相反する問題が深刻な問題となる。今回、種々の調製法を詳細に検討する事で、意外にも5-10細胞を用いた解析の可能性が示された。



R: 相関係数 σ: 標準偏差 一致率: シグナル強度が1.5倍以内のピークの割合

最後に、「単一細胞解析」を試みた。細胞は顕微鏡下でカウントしながらガラスピペットにて採取した。再現性のあるシグナルは20コピー/細胞（強度1,000に相当）以上の発現量のものに限られた（検出された強度の差が2倍以内のものをカウント）。これは全発現転写物の約18%、ほぼ4,800転写物に相当した。

細胞1個ずつを集める



象である)。

ここでは強度のアウトプットの差が二倍以内の再現性あるピークを「解析可能転写物」としたが、「単一細胞」解析の場合、この数「4,800」は、「少なくとも」の数とも言える。何故なら、細胞ひとつひとつまで見分けると、各々の細胞の状態の違い（例えばセルサイクルの違いなど）を反映する遺伝子発現も多く検出されるはずだからである。即ち、独立の二個の細胞のそれぞれの遺伝子発現プロファイルは必ずしも一致する必要は無いからである。一方でこのことは、今回の技術開発が、細胞（毎）のバリエー

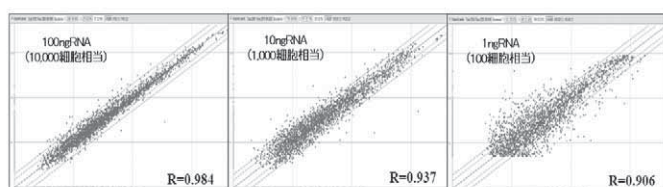
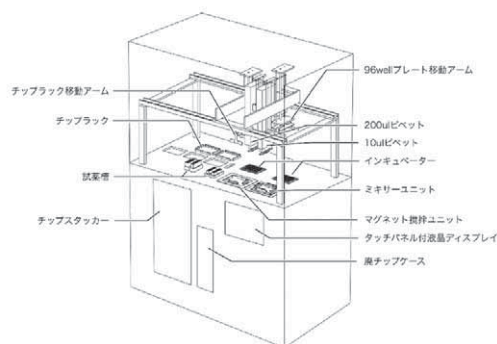
ションの観察を可能にしつつあることを意味している。

ハイスループット自動反応装置 (HiCEPer)

HiCEP技術を普及させるためには、「誰にでも出来る」仕掛けが、更に、原因遺伝子探索に加え、診断などのモニタリングに用いるには、ハイスループットであることが必須である。HiCEP自動反応装置はこれら二つの目的を達成するための本プログラムのキーとなる機器である。HiCEPerは大別すると、「分注など微量液体ハンドリング」「インキュベーション（高精度温度制御）」「磁気ビーズ法による核酸精製」の3つのモジュールから成っている。他に酵素など「試薬槽」「(チップの) ラック移動システム」なども構成ユニットとなっている。

成果

一度に96反応が可能な事を耐久テストで確認した。また、この機器の開発によって実験者による実験では3日間かかる反応が2日間に短縮できるようになった。未だ、最初に解析試料(RNA)と酵素、チップ等をセットしておけば、3日間放置できるわけではなく、試薬の投入など実験者の手が必要ではあるが、実験における労働量が劇的に軽減され、これまで現実的には不可能であったサンプル数の解析も可能となった。更に、解析に用いるトータルRNA量を10ナノグラム(1,000細胞相当)まで下げても反応が達成される事も示された。



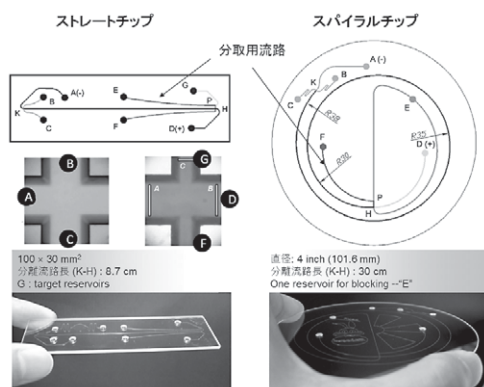
反応成功率はほぼ100%と高いので、現在では、研究室のHiCEP解析のほとんどがHiCEPerで行われるようになっており、その結果、処理数が飛躍的に増加した。このことにより、「効率性」に加え、解析に「質」の向上がもたらされた。

ガラス（石英）チップ電気泳動型分取装置の開発

HiCEP法において、変化のあったピークの塩基配列を得るためには、目的のピークの単離という作業が必須である。当初、スラブゲル電気泳動によっていたが、その分離能は解析に用いているキャピラリー電気泳動に比して大きく劣っている。このステップの煩雑さ、不完全さが本法の普及を妨げる大きな要因となっており、この問題の解決が急務だった。

成果

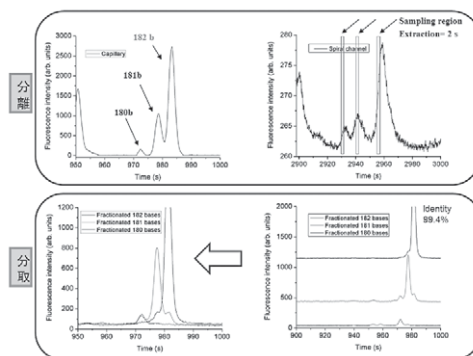
チップ：材質、流路サイズ、流路作製法、及びガラス接合法の検討を行い、流路長の異なる下記の2種類のチップを作製し、分離能およびその他の性能を検討した。ストレートチップは、流路長が短く分離能に劣るが、作製が簡単、分離時間が短いという利点を有する。一方、スパイラルチップは、流路長が長いことから、分離時間は長くなるが、高精度な分離を可能とする。



従って、目的のピークの性状によって使い分けることが可能である。

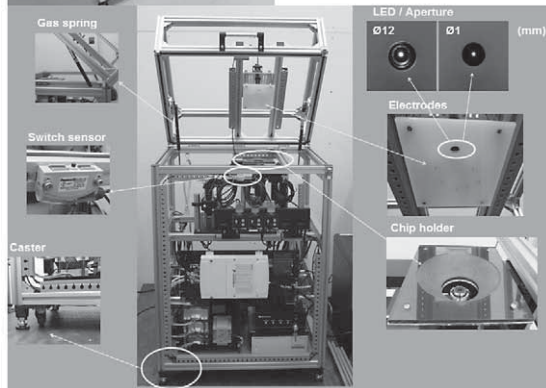
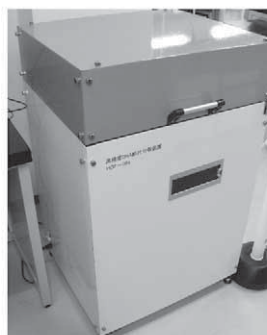
HiCEPサンプルの分取：スパイラルチップを用い、分取条件（分取時の電圧およびその時間）を最適化し、わずか1塩基長の違いのピークの単離（他のピークの混入が無い）を可能とした（3連続ピークに分取例を右の図に示す）。これらのピークの単離は、従来法では不可能であった。また、当初1回の電気泳動で1ピークのための分取にとどまっていたが、分取流路を複数作成した上でそれぞれに異なるピークを単離することにも成功した。プロトタイプ機：チップホルダー、電極、電源、電圧切り替え機、蛍光観察用レーザー、流路観察用レンズ、CCDカメラ、コンピュータおよびソフトウェア部より構成される。

HiCEPサンプルの分取性能の評価



67.5 (W) x60 (D) x100 (H) cmのプロトタイプ機を作製し、上記チップを装着し、動作確認および分取性能の検証を北大にて行った後、放医研においても、実際のユーザーを想定した試作機評価のための様々な条件における分取実験を行った。その結果、1) 従来法であるアクリルアミドゲル切り出しでは不可能な75bp以下のピークに関し、分取可能となった。

2) 従来法では、ターゲットとなるピークの短鎖側に大きなピークがある場合、その大きなピークが混入してしまうが、本法により、その問題が大きく改善されることも明らかになった。



検討の結果、本試作機により、チップ型DNA断片自動分取装置の装置化が可能であり、従来法では分取が不可能であったピークに対しても極めて有効であることが証明された。

その一方で、チップの洗浄・ゲルの充填に多くの時間を要し、1日1回ないし2回のみの実験しか行うことが出来ないことから、本装置普及には、ディスプレイブルチップシステム構築が必須と考えられた。

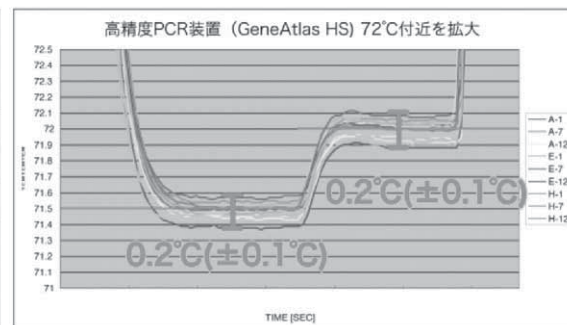
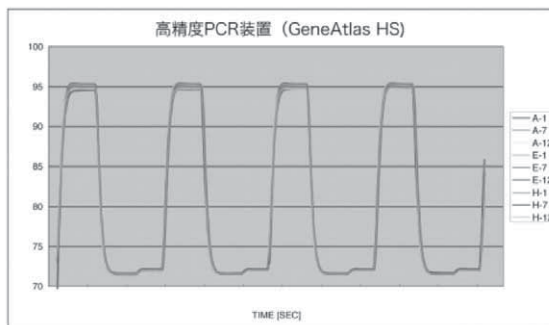
高精度PCR装置の開発

HiCEP反応では、選択PCR過程のアニーリング温度が非常に重要である。通常のPCR装置が有するウェル間誤差 0.5°C は多くの擬陽性ピークを出現させ、再現性も大きく損ねる。例えば、これまで市販PCR装置20台をテストしたところ、そのような問題が生じないものは6台のみであった。原則、購入前にこのようなテストは許されないため、「HiCEP反応にはどの装置がよいのか？」という問いに答えられなかった。更に、本プログラムで行なったキット開発における外部研究機関でのテストでも、問題は用いたPCR装置によっており、全てのケースで、PCR装置を適当なも

のに換えることで解決に至った。このような状況を打開するためには、高精度PCR装置（96 well プレーットのウェル間温度差を $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 以下）の開発が必要であった。

成果

H17年度に試作した高精度PCR装置におけるウェル（96ウェル）間の温度差（温度シフトの違い、温度のオーバーシュート、アンダーシュートの違いを含む）を精査し、改良を重ねる事により、温度制御（ウェル内、ウェル間）が飛躍的に向上した（ ± 0.1 度）。



主な改良点は6枚のペルチェ素子をそれぞれ独立して温度制御を行うシステムへの改良、また6枚（系統）の温度調節を正確にPID制御（P：比例制御、I：積分制御、D：微分制御）を高速で行うために開発した温度調節モジュールの採用である。独立して温度制御を行うには温度制御をペルチェの6系統とカバーヒーターの1系統を迅速（500ミリ秒毎）に温度計測、制御量の計算し、制御量出力を行わないとならないため高速で制御できるモジュールの開発が

必要であった。今回開発したPCR装置の精度は、広く市販されているほとんどの同類機種に比しても、その実際の温度の揺らぎでは圧倒的に優れている。量産体制を整え2009年12月に販売を開始した（定価98万円）。高精度に温度制御が可能な本システムは、HiCEP以外に、他の「定量PCR」や「single nuclear polymorphism (SNP) の効率的な網羅的解析」にも極めて有用である。

3. 三次被ばく医療体制整備調査

1. 課題代表者

緊急被ばく医療研究センター長
明石 真言

2. 研究計画

- ・放射線の人体への影響に関する専門研究機関として、放射線・原子力に関する国民の安全・安心の確保に貢献する。
- ・万が一の放射線事故・原子力災害の発生に適切に備えるための全国的な緊急被ばく医療の体制整備のため、国の委託事業等の外部資金も含め、放射線・原子力安全行政に協力・支援する。
- ・国の委託事業等により喫緊の行政ニーズへの対応を着実に実施する。

3. 平成21年度・計画

行政の要請に応じて必要な調査研究等を実施するとともに、専門的能力を必要とする各種業務に協力する。

①原子力防災業務

- 1) 平成20年10月に一部改訂された「緊急被ばく医療のあり方について（原子力安全委員会原子力施設等防災専門部会）」をはじめとし、「原子力施設等の防災対策について（原子力安全委員会）」、平成20年2月に一部修正された「防災基本計画」、「武力攻撃事態等における国民の保護のための措置に関する法律」等に謳われている放医研の責務を果たす。
- 2) 緊急被ばく医療を的確かつ効率的に実施するため、緊急被ばく医療ネットワークを適切に運営する。同時に、生物学的線量評価および物理学的線量評価に関するネットワークも着実に運営し、我が国の緊急被ばく医療体制を推進する。また、三次被ばく医療機関として、地域被ばく医療に関する全国的な緊急被ばく医療ネットワークを構築するとともに、地域の三次被ばく医療機関の広島大学との連携強化にも努める。さらには各地域の中心的な役割を担うリーダーの育成を目的としたセミナーを実施する。

②その他緊急被ばく医療に関する業務

各地で開催される緊急被ばく医療に関する訓練や講習会等に専門家を派遣し、指導・助言を行う。

緊急被ばく医療施設の維持管理を行うとともに、24時間対応システムの一層の充実を図る。また、被ばく医療相談に協力する。

4. 平成21年度・実績

- ①原子力安全委員会被ばく医療分科会等へ専門委員として参加

内閣府原子力安全委員会原子力施設等防災専門部会に属す被ばく医療分科会において、構成員として定例会議をはじめとする諸々の活動に参加した。

- ②緊急被ばく医療に関する訓練、講習会、会議等への参加

各省庁、及び地方公共団体等が主催する原子力防災訓練、緊急被ばく医療訓練、緊急被ばくに関する講習会等において、関係者に対する指導及び助言を行った。各地での防災・被ばく医療訓練への参加は合計7回（派遣人数延べ9人）、緊急被ばく医療に関する講習会等への講師派遣は25回（派遣人数延べ29人）、また、緊急被ばく医療に関する各種委員会出席は49回であった。

なお、同様の活動は国内のみにとどまらず、海外においても展開された。国際放射線単位測定委員会（ICRU）主催の主委員会（於：ドイツ、ドレスデン）、低線量レポート委員会（於：米国、ワシントンDC）やIAEA主催の「IAEA Consultancy Meeting」、「IAEA Consultancy Meeting to Finalize the Training Material on Medical Response to Radiation Emergency」、「IAEA Meeting: Completing Development materials for medical response to malicious events with involvement of radioactive materials」（於：オーストリア、ウィーン）等への会議出席の要請を受け、専門家を派遣した。

- ③国の原子力総合防災訓練への参加、及び所内訓練

平成21年12月21日～22日に実施された国の原子力総合防災訓練（発災想定地：茨城県）において、放医研は本訓練のみならず、緊急被ばく医療活動シナリオ作成の段階から参加した。22日には、千葉市消防局と連携し千葉市消防ヘリを使って茨城県から患者を搬送し、放医研に受け入れた。また緊急被ばく医療派遣チームとして茨城県オフサイトセンターに医師1名を派遣した。この訓練に合わせて、所内の緊急被ばく医療訓練、緊急被ばく医療ネットワーク会議を中心とした3つのネットワーク会議メンバーへの通報連絡訓練を実施した。

また、患者搬送を担当する千葉市消防ヘリの養生訓練のビデオ撮影を実施した。ビデオ化し、機

内養生の実施状況の1つのモデルとして、今後患者搬送に関する資料とする予定である。

④緊急被ばく医療体制構築の現状調査

文部科学省が、総務省による『原子力の防災業務に関する行政評価・監視結果に基づく勧告（第二次）』の中で各地域から三次被ばく医療機関への搬送体制が未整備であるとの指摘を受けたことに対し、新たに西日本ブロック11府県も含む全国の原子力施設等の立地・隣接19道府県を対象として、これら道府県から放医研までの被ばく・汚染患者搬送について各地で検証会を実施した。特に自衛隊による患者搬送体制を含む検証を行った。

また、各自治体関係者、被ばく医療関係者、および関係省庁関係者からなる緊急被ばく医療連携協議会全体会議を開催し、各地での三次被ばく医療機関への患者搬送に関する検証会の結果を報告するとともに、自衛隊派遣要請連絡経路の確認を行った。また、過去3年間実施してきた各自治体に設置されたホールボディカウンター（WBC）の状態に関する実態調査結果について報告した。

⑤東西日本ブロックの三次被ばく医療機関間の連携

放医研三次被ばく医療機関間の連携を図るため、ブロックの緊急被ばく医療体制整備、西日本ブロックから放医研までの患者搬送・受け入れなどについて東・西日本ブロックの三次被ばく医療機関（放医研、広島大学）間の協議会を開催した。

⑥3つのネットワークの運営

緊急時に備え、被ばく医療協力機関や専門家との連携を円滑に行うべく、染色体ネットワーク会議、物理学的線量評価ネットワーク会議、緊急被ばく医療ネットワーク会議を開催し、各ネットワークの運用を行った。

染色体ネットワークでは、高線量域における線量評価法の技術的検討と緊急被ばく線量評価情報伝達・共有システムの確認を行い、生物学的線量評価訓練の準備を行った。また、緊急被ばく医療に関するシンポジウム「染色体異常分析による線量評価法について」を開催し、生物学的線量評価の発展を図った。

物理学的線量評価ネットワークでは、緊急被ばく医療のためのスクリーニングレベルの検討、緊急被ばく線量評価情報伝達・共有システムの利用方法等について検討した。

緊急被ばく医療ネットワークでは、3つのネットワーク関係者の参集の実効性を図るため、放医

研における患者受入れ施設、緊急被ばく医療支援体制、東日本ブロックの患者搬送体制等について検討を行った。

⑦東日本ブロックの緊急被ばく医療に関する地域との連携

東日本ブロック（8道県）の地方自治体関係者等との連携や緊急時における患者搬送についての検討を通じて地域の被ばく医療体制の構築に努めた。北海道、青森県、宮城県、福島県、新潟県、茨城県および神奈川県における緊急被ばく医療患者の搬送に関する検証会を自治体担当者、被ばく医療機関関係者、消防や自衛隊等の搬送関係者の参加を得て実施した。静岡県は原子力防災訓練における患者搬送について、自治体、医療機関、自衛隊関係者との意見交換を行った。

⑧西日本ブロック被ばく医療機関からの患者搬送方法の検討

西日本ブロック10府県（石川県、福井県、京都府、大阪府、岡山県、島根県、愛媛県、佐賀県、長崎県および鹿児島県）から放医研への内部汚染患者の搬送についての検証を自治体担当者、被ばく医療機関関係者、消防や自衛隊等の搬送関係者等の参加を得て実施した。

⑨アジアにおける緊急被ばく医療体制の基礎作り

アジアにおける緊急被ばく医療の先進国として、韓国の緊急被ばく医療の中心機関である韓国原子力医学院（KIRAMS）の依頼により韓国の被ばく医療従事者19名に対し、緊急被ばく医療トレーニングコース「NIRS Training Course for Korean Medical Professionals on Radiation Emergency Medical Preparedness」を開催した。

内閣府原子力安全委員会より「原子力災害時における薬剤による放射線防護策に係る調査」を受託し、アジアの被ばく医療先進国として、欧米諸外国における既存体内汚染治療薬剤の位置づけ、使用方法等の研究動向調査、および新規薬剤候補の研究動向調査を実施した。また、アジアの被ばく医療従事者を主な対象とし、国際ワークショップ“NSC/NIRS Workshop on Medical Response to Nuclear Accidents in Asia”（原子力安全委員会共催、IAEA、WHO協力）を開催した。本ワークショップでは、緊急被ばく医療に関する基礎講義や除染実習、アジアにおける被ばく医療ネットワークの構築、および最新の知見についての情報発信を行った。

放射線被ばく・汚染事故が発生した際に、国際機関や発災国当局の要請に応じて迅速な対応をとるべく、放医研の専門家で構成する緊急被ばく医療支援チーム（Radiation Emergency Medical Assistance Team：REMAT）を新たに発足した。REMATを通じて、放射線利用の増大および原子力発電所の建設が多数計画されているアジア地域の安心・安全に寄与する。

⑩緊急連絡網の充実強化

急を要する放射線被ばく・汚染事故発生時の医療及び防災関係者向けの24時間対応の緊急被ばく医療ダイヤルを開設している。緊急被ばく医療ダイヤル番号を放医研ホームページのトップページに掲載し、迅速化を図っている。

⑪その他の相談

広報課を通して、また直接当センターの電話に被ばく医療に関する相談が26件あり、その一部については診察等の対応を行った。また、放医研訪問に伴う施設見学に対して被ばく医療施設を説明するとともに、施設、設備などの維持・管理を行った。

⑫緊急被ばく医療に関する原子力防災研修

放射線事故や国民保護法に基づくテロ対応について全国の医師、看護師、診療放射線技師等の医療関係者、ならびに消防、警察、自衛隊等の初動対応者を対象に、新規に2セミナー（NIRS被ばく医療セミナー：受講者数25名、NIRS放射線事故初動セミナー：受講者数24名）を実施した。NIRS被ばく医療セミナーは、医療関係者の緊急被ばく医療に関する必要な知識と技能の習得のために、またNIRS放射線事故初動セミナーは、初動対応者や搬送関係者の現場での対応や被災者の搬送などで求められる高度な知識と技能の習得を目的として講義・実習を行った。

⑬その他特筆すべき活動

厚生労働省が主催する「NBC災害・テロ対策研修」に延べ4名の講師を、原子力安全技術センターが主催する「総合核テロ対策技術調査委員会」に延べ3名の講師を、経済産業省原子力安全・保安院が主催する「原子力防災専門官基礎研修」に延べ3名をそれぞれ派遣した。また、厚生労働省の依頼により、Global Health and Security Initiative（GHSI）の核・放射線源の脅威ワーキンググループ telephone conferenceに参加するとともに、GHSI

閣僚級会合（Radiological and Nuclear Threats Working Group Meeting, Public Health Emergency Medical Countermeasures Workshop）へ1名の専門家を派遣した（米国、ワシントン）。

放射線被ばくや放射性核種による汚染もしくはその疑いで来院して診察を受けた人が1件あった。

4. 放射性核種生物圏移行評価高度化調査 (放射性廃棄物共通技術調査等委託費)

1. 課題代表者

特別上席研究員
内田 滋夫

2. 研究計画

本研究は、

- (1) 沿岸域における核種挙動評価
- (2) TRU廃棄物処分に係わる重要核種 (C-14、I-129 など) 移行挙動評価
- (3) ラドン挙動評価

を中核に据え、平成14年度から平成18年度までに(独)放射線医学総合研究所が実施した、「放射性核種生物圏移行パラメータ調査」で得られたデータベース等の成果も活用しつつ、我が国の生物圏における核種移行評価の高精度化に資するため、我が国の生物圏における核種移行パラメータの整備・拡充を行う。

3. 平成21年度・計画

- (1) 沿岸域における核種挙動評価

河川の河口から沿岸域を対象に、海水(汽水を含む)、堆積物、海産生物等の海洋試料中の元素や化学成分の濃度を取得し、海産生物等への移行に関するパラメータを得る。

- ① 海水中の微量元素の分析法の検討
- ② 河口ー沿岸域における海洋環境の調査
- ③ 沿岸域の移行パラメータの整備に関する調査

- (2) TRU廃棄物処分に係わる重要核種(C-14、I-129 など) 移行挙動評価

主に生物圏におけるC-14の物理化学形態変化と濃度に関するデータを取得する。また、同じくTRU廃棄物処分に係る安全評価において重要核種であるI-129の生物圏における挙動を把握するため、ヨウ素の土壌中挙動のデータを収集する。

- ① C-14に関するデータの取得
- ② C-14の移行モデルの開発
- ③ I-129に関するデータの取得

- (3) ラドン挙動評価

ウラン廃棄物の処分に係る安全評価上最も重要な核種であり、自然放射線源として公衆への被ばく源としても寄与が大きいラドンの環境移行パラメータを収集する。

- ① 土壌中のラドン実効拡散係数推定法の開発
- ② 土壌中のラドン散逸率評価手法の開発

- (4) 生物圏移行パラメータ推定法開発及びデータベースの高度化・拡充

環境媒体中の元素濃度等に関する既往の測定データ及び生物圏移行パラメータに係る既往のデータベースを活用し、これらを推定するモデルを構築する。また、分析の高度化を行うとともにデータベースの拡充を図る。

4. 平成21年度・実績

- (1) 沿岸域における核種挙動評価

- ① 海水中の微量元素の分析法の検討

Tcの化学アナログとして着目したReと地層処分に伴い生物圏への影響評価において重要であるThについて、分析法の検討を行った。Reについては、¹⁸⁵Re濃縮スパイクを用いることで、20 mLの河川水や海水試料に対して定量できることが明らかとなった。Thについてはノビアスキレートカラム固相樹脂カラムを用いることで、海水中の99.9%以上の妨害元素を除去し、Thを250倍まで濃縮でき、また低い回収率でも実試料に適用可能であることを明らかにした。

- ② 河口ー沿岸域における海洋環境の調査

大井川、吉野川、大淀川の河口ー沿岸域での調査および那珂川の河口ー沿岸域における海洋環境の定期調査を実施した。

- ③ 沿岸域の移行パラメータの整備に関する調査

上記の河口ー沿岸域において収集した試料(水、堆積物および海産生物)中の元素等の分析を行い、移行パラメータ(濃縮係数や分配係数)を取得した。

- (2) TRU廃棄物処分に係わる重要核種(C-14、I-129 など) 移行挙動評価

- ① C-14に関するデータの取得

・全国15地点から採取した水田土壌を用いて水稻カラム栽培試験を行い、C-14の水稻穂部への土壌-作物移行係数を求めた。穂部への移行係数(穂部全体のC-14濃度(Bq g⁻¹ DW) / 土壌のC-14濃度(Bq g⁻¹ DW))は0.20±0.11であった。

- ・水田土壌 (n=63) および畑土壌 (n=79) を用い、酢酸由来C-14の固相/液相/気相への分配率について検討を行った。全土壌の固相/液相/気相へのC-14分配率は、それぞれ35.1%, 5.4%, 59.5%であった。水田と畑土壌の比較において、水田土壌では固相・液相に分配されるC-14の割合が低く、気相に分配される割合が高かった。
- ・土壌溶液に添加した酢酸の経時変化を調べた結果、酢酸は1〜2日程度で土壌に吸着されるか、もしくはガス化してしまい、土壌溶液中にはとどまらない事がわかった。この傾向は、土壌の種類に依存しないため、日本の多くの土壌で同様の傾向を示すと考えられる。

② C-14の移行モデルの開発

イネ全体の生長曲線の改良、光呼吸のモデル化、維持呼吸のモデル化、および光合成産物の穂への直接移行割合を見直すことで、予測精度が向上した。

③ I-129に関するデータの取得

畑土壌79試料について、I-129のKdおよび固-液-気相分配率を収集した。

分析を行って、濃度データおよび移行係数をデータベースに追加した。

- ・これまで蓄積された土壌-農作物データベースを元に、6元素 (Ni, As, Se, Cs, I およびRa) の移行係数推定モデルを、主要な18データ項目を用いて探索的手法により構築した。また、既存のデータである「地力保全代表土壌断面データ」と「食品成分表」を利用し、これらが推定法に利用できるかどうか検討した。データ項目の選定が重要であるが、うまく選定できれば、簡易的な移行係数推定の有効な手法となる可能性がある。

(3) ラドン挙動評価

① 土壌中のラドン実効拡散係数推定法の開発

パッシブ型の実効拡散係数評価システムを構築し、この評価システムを用いて関東ローム土壌中の実効拡散係数の評価を行った。その結果、乾燥条件および水分飽和度が0.7, 0.82の条件では、Rogersの式から計算した結果と比較的よく一致した。しかし、水分飽和度が0.3〜0.6の条件では、Rogersの式から計算した結果の3〜4.5倍程度高めに評価された。

② 土壌中のラドン散逸率評価手法の開発

- ・群馬県および鹿児島県において散逸率の測定を行った。
- ・散逸率の変動には水分飽和度の方が表層土壌温度よりも大きく影響する事が明らかになった。
- ・ラドン散逸率を推定するために、散逸係数の実験式を導いた。この実験式を用いてラドン散逸率の推定を行った結果、推定計算値は測定値の約1.5倍であった。

(4) 生物圏移行パラメータ推定法開発及びデータベースの高度化・拡充

- ・土壌および農作物試料中のジルコニウム (Zr), ニオブ (Nb) および銀 (Ag) の濃度分析のための基礎データを取得後、実試料の

平成21年度 外部資金研究等一覧

	事業名	研究課題名	交付元・委託元	研究代表者氏名 研究代表者所属	実績額 (単位：千円)	研究期間 (FY)
競 争 的 資 金	科学研究費補助金	71課題	文部科学省 (独) 日本学術振興会	-	124, 154	
	科学技術振興調整費	自然放射線被ばく研究ネットワーク の構築	文部科学省	酒井 一夫 (防) センター長	19, 901	21～23
	科学技術試験研究委託事業	P E T疾患診断研究拠点	文部科学省	菅野 巖 (分) センター長	365, 530	17～21
	原子力基礎基盤研究委託事業	超高感度広エネルギー領域ガンマ線 検出器C R O S Sの開発	文部科学省	中村 秀仁 (基) 研究基盤技術部	8, 883	20～21
	"	放射線発がんにおける非遺伝子変異 的プロセスの解明	文部科学省	今岡 達彦 (防) 発達期被ばく影響研究G	3, 500	21～22
	"	線量計への実用化研究	(独) 産業技術総合研究所	高田 正志 (基) 研究基盤技術部	693	21～23
	"	適応症例の適正な選択に資する診断 法の開発	京都大学	佐賀 恒夫 (分) 分子病態IM研究G	3, 900	20～22
	"	放射線規制と放射線生物学の最新情 報調査	北海道大学	酒井 一夫 (防) センター長	214	20～22
	"	社会的合意形成要因分析のための基 礎資料の整理	静岡大学	酒井 一夫 (防) センター長	1, 194	20～22
	"	蛋白質の解析	東北大学	根井 充 (防) 生体影響機構研究G	14, 098	21～23
	戦略的創造研究推進事業 【CREST】	iPS細胞利用による神経変性疾患モデ ル動物の分子イメージング	(独) 科学技術振興機構	須原 哲也 (分) 分子神経IM研究G	3, 250	21～26
	戦略的創造研究推進事業 【さきがけ】	iPS法と核移植法の比較による初期化 機構の解明	(独) 科学技術振興機構	荒木 良子 (重) 先端遺伝子発現研究G	6, 500	20～23
	"	情動的意思決定における脳内分子メ カニズムの解明	(独) 科学技術振興機構	高橋 英彦 (分) 分子神経IM研究G	20, 800	20～23
	"	モチベーションの脳内機構と制御	(独) 科学技術振興機構	南本 敬史 (分) 分子神経IM研究G	3, 510	21～24
	先端計測分析技術・機器開発事業	単一細胞内遺伝子発現プロファイル 解析システム	(独) 科学技術振興機構	安倍 真澄 (重) 先端遺伝子発現研究G	123, 305	17～21
	"	HiCEP ピークデータベースの開発	(独) 科学技術振興機構	安倍 真澄 (重) 先端遺伝子発現研究G	38, 938	21～23
	"	革新的P E T用3次元放射線検出器 の開発	(独) 科学技術振興機構	山谷 泰賀 (分) 先端生体計測研究G	30, 472	21～23
	消防防災科学技術研究推進制度	放射線感応型防火服の開発	消防庁	鈴木 敏和 (緊) 被ばく線量評価部	10, 367	21～22
	厚生労働科学研究費補助金	13課題	厚生労働省	-	58, 510	-
	競争的資金小計				837, 513	
そ の 他 受 託 研 究 等	エネルギー対策特別会計委託事業	三次被ばく医療体制整備調査	文部科学省	明石 真言 (緊) センター長	29, 692	19～23
	"	放射性核種生物圏移行評価高度化開発	資源エネルギー庁	内田 滋夫 特別上席研究員	155, 172	19～23
	科学技術人材養成等委託事業	粒子線がん治療に係る人材育成プログラム (放射線 医学総合研究所重粒子医科学センターにおけるOJT)	文部科学省	鎌田 正 (重) センター長	3, 810	19～23
	原子力利用安全対策等委託事業	自然放射線性物質を含む鉱物等利用 及び管理の状況調査	文部科学省	米原 英典 規制科学総合研究G	6, 060	21
	都市エリア産学官連携促進事業	腫瘍特異的画像診断薬の開発	(財) 千葉県産業振興センター	佐賀 恒夫 (分) 分子病態IM研究G	8, 890	20～22
	精神・神経疾患研究委託事業	気分障害の治療システムの開発と検 証に関する研究	厚生労働省	須原 哲也 (分) 分子神経IM研究G	1, 000	20～23
	科学技術基礎調査等委託事業	放射線防護に関する重要概念及び最 新動向に関する調査	内閣府	酒井 一夫 (防) センター長	9, 833	21
	"	原子力災害時における薬剤による放 射線防護策に係る調査		明石 真言 (緊) センター長	6, 644	21
	課題設定型産業技術開発助成金 事業	悪性腫瘍等治療支援分子イメージ ング機器研究開発の開発	(株) 島津製作所	菅野 巖 (分) センター長	4, 200	18～21
	その他受託研究	大強度陽子加速器施設建設場所にお けるラドン・トロン濃度の調査	(独) 日本原子力研究開発機構	床次 眞司 (防) 防護技術部	959	18～21
	"	ラドン・トロン測定器の性能評価	メジャーワークス (株)	床次 眞司 (防) 防護技術部	407	20～21
	"	Y系超伝導重粒子加速器システムに関 する調査研究	中部電力㈱	宮原 信幸 (基) 研究基盤技術部	512	21
	"	遺伝毒性発がん物質の閾値の臓器依 存性に関する分子生物学的研究	(社) 日本化学工業協会	柿沼 志津子 (防) 発達期被ばく影響研究G	1, 944	21～22
	先端医療開発特区設備整備費補 助金	「先端放射線治療技術パッケージング」による ミニマムリスク放射線治療機器イノベーション	厚生労働省	鎌田 正 重センター長	29, 085	21
	"			土居 主尚 (防) 規制科学総合研究G	606	21
	がん研究助成金	5課題	厚生労働省	-	7, 350	-
	その他助成金	3課題	-		3, 200	-
	その他受託研究等小計				269, 364	
	総 額				1, 106, 877	

