令和2年度放射線安全規制研究戦略的推進事業費(放射線防護研究分野における 課題解決型ネットワークとアンブレラ型統合プラットフォームの形成)

放射線影響分野における放射線防護対策の 推進に関する調査と提言 ならびに放射線防護人材の確保・育成

令和3年2月作成

令和3年9月改訂

一般社団法人 日本放射線影響学会

目 次

1. 放射線防護に係る海外の最新知見の収集

1.1	確定	的影響の RBE とその線量評価における諸問題・・・・・・・・・・1
1	1.1.1	テーマを選んだ経緯や背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
1	1.1.2	最新知見の収集方法・・・・・・3
1	1.1.3	得られた知見と考察・・・・・・3

2. 国内の放射線規制の課題に関する調査・提言

2.1 ナ	∇規模な放射線災害発生時の線量推定法の評価・・・・・・・・・・・・44
2.1.1	テーマを選んだ経緯や背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・44
2.1.2	調査や提言取りまとめの実施方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・45
2.1.3	調査結果および提言・・・・・・45
2.1.4	提言を実現する上での課題やロードマップ・・・・・・・・・・・・・・・・55

3. 人材育成

3.1	放	射線防	「護人	材の	確保・	育成に	こ関連	重する	取り	組み	• • • •		• • • •	• • • •	• • •	••57
3.2	若	手のオ	ポスト	マッチ	ングギ	[。] 中堅	のキ	ャリア	アッ	プ支打	爰に	関す	る取	り組み	4	••57
3.	.2.1	日本	放射:	線影響	『学会	の取り	り組み		• • • •	• • • •		• • • •	• • • •	• • • •	• • •	••57
3.	.2.2	Web	によ	る進路	等個	別相談	必会へ	への参	⊧加・							••58

4. 特記事項

4.1.	放射線防護アカデミアが提案した重点テーマに関する取り組み・・・・・・・	58
4.2	その他・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	58

5. 参考資料

5.1	被ばく医療における線量評価に関する調査(アンケート用紙)・・・・・・・	別紙
5.2	被ばく医療における線量評価に関する調査(アンケート回答)・・・・・・・	別紙
5.3	線量評価手法に関する動向調査結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	別紙
5.4	The 3rd WHO BioDoseNet survey	別紙

1. 放射線防護に係る海外の最新知見の収集

1.1. 確定的影響の RBE とその線量評価における諸問題

1.1.1. テーマを選んだ経緯や背景

日本放射線影響学会では、平成 29 年度より原子力規制庁の放射線安全規制研 究戦略的推進事業の一部業務を請け負い、これに対応する組織として「放射線リス ク・防護検討委員会」を設置し、関連する課題の検討に取り組んできた。

本年度(令和2年度)には、当該事業のうち「放射線影響分野における放射線防護 対策の推進に関する調査と提言ならびに放射線防護人材の確保・育成に関連する業 務」の一環として、確定的影響の生物学的効果比(RBE)とその線量評価における諸 問題を取り上げ、最新の科学的知見の収集・整理を行うこととした。本節ではその経 緯及び背景について概説する。

1.1.1.1. 放射線事故時に生じ得る確定的影響

放射線被ばくが人体にもたらす影響は、その特徴に応じていくつかに分類できる。 まず、影響が当人に現れるか子孫に現れるかで「身体的影響」と「遺伝性影響」に区 分される。前者の身体的影響は、比較的速やかに現れる「早期影響」と長い潜伏期 間を経て現れる「晩発影響」に分けることができる。そして、しきい値となる線量、すな わち「しきい線量」が有るか無いかで「確定的影響(組織反応)」と「確率的影響」に分 けられる。早期影響は「確定的影響」になり、白内障は例外的に「晩発影響」だが「確 定的影響」に分類される。「確率的影響」には、「晩発影響」のがん・白血病と「遺伝性 影響」が含まれる。

放射線が人体に入射すると、遺伝情報を蓄えたDNA 鎖が損傷を受ける。損傷が少 なければ、その傷は綺麗に修復されて影響は現れないが、DNA 鎖が複雑な損傷を受 けると、修復できずにその細胞が死に至る、それが同じ組織内の多くの細胞で同時に 起こると、組織の機能に障害をもたらし、「確定的影響」として認識され得る。例えば 皮膚の場合、皮膚の細胞を作る幹細胞が機能を失うと、紅斑を経てびらんや潰瘍等 が生じ、その範囲が大きいと個体が死に至ることもある。なお、「確率的影響」とは、 DNA の損傷が誤って修復され、それが変異として残り、時間が経ってからがんや先天 性異常として現れる影響を意味する。

1.1.1.2. RBE の定義とその変動要因

γ線と中性子など、種類の異なる放射線が混在した場での被ばくに対しては、その 線質毎に生物効果の違いを考慮した重み付けをした上で吸収線量を加算して、その 影響を予測評価する必要がある。これを式で表すと次のようになる。

$$D_{Total} = D_{X/\gamma - rays} + RBE \times D_{Particle} \quad [GyEq] \tag{1}$$

ここで D_{total} は総吸収線量、 $D_{X/\gamma - rays}$ はX線や γ 線など低 LET 放射線の吸収線量、 $D_{particle}$ は中性子など高 LET 粒子、そして *RBE* は生物学的効果比(Relative Biological Effectiveness, RBE)である。LET とは、線エネルギー付与(linear energy transfer)の ことで、粒子飛跡の単位長さ(通常は μ m)当たりに組織に付与されるエネルギーを意 味する。RBE は、高 LET 粒子の線量($D_{particle}$)の重み付けの係数として一般に使われ る指標で、対象とする高 LET 粒子が、基準となる放射線(通常は γ 線又はX線)に対 して、同じ生物効果を生じるのに要する線量の比として定義される。RBE 値の意味を 図で表現すると図 1.1.1.2.1.のようになる。



図 1.1.1.2.1. 被ばく線量と生残率の関係. RBE は高 LET 粒子と基準放射線 (低 LET 放射線)の2つの放射線において同じ生物効果をもたらす線 量の比として得られる.

この図から推察されるように、高 LET 粒子の種類や基準放射線(低 LET 放射線) の線量率が異なれば、生物効果の線量応答のカーブが変わり、それによって RBE の 値も変化する。また、着目する生残率や重篤度のレベルによっても RBE の値は変化 する。したがって、α線や中性子などで被ばくした人に対する医学的処置の判断に供 する RBE 値の選定においては、その被ばくの状況(被ばくした組織/臓器、懸念され る症状、粒子の種類・エネルギー、線量率等)を正確に把握して、最も適切な値を採 用することが重要である。

一方、そうした線質が異なる複数の放射線で高線量の被ばくを受ける事故や事象 が発生した場合に、どのように最適な RBE 値を適用して将来発現し得る影響を予測 評価するかという点についての具体的な指針は見当たらない。そこで、本学会におい ては、高線量被ばくがもたらす主要な確定的影響の RBE 値に関する最新の情報を収 集・整理するとともに、これらの RBE 値を被ばく医療で採用するにあたっての課題に ついて考察することとした。

1.1.2. 最新知見の収集方法

本学会では、本年度(令和2年度)、「放射線リスク・防護検討委員会(委員長:児玉 靖司会員)」の下に「確定的影響の生物学的効果比に関する小委員会」(以下「RBE 小委員会」という。)を設け、確定的影響についての RBE 値についての情報を収集し 整理するとともに、それらを吸収線量の重みづけに用いるうえでの諸問題とそれらの 解決に向けた方向性を示すことを目的として、報告書の作成作業に取り組んできた。 RBE 小委員会の委員名及び所属を、主な執筆担当分野と共に表1.1.2.1.に示す。

表 1.1.2.1. RBE 小委員会委員の氏名、所属及び主な執筆担当分野

委員名	所属	主な執筆担当分野	備考
高橋 昭久	群馬大学	白内障	
永田 健斗	量子科学技術研究開発機	脳·中枢神経障害	若手推薦枠
	構		
長谷川 有史	福島県立医科大学	造血機能·循環器障害	
保田 浩志	広島大学	RBE 概説、全体調整	委員長
吉田 由香里	群馬大学	皮膚障害、消化器系障	
		害、その他	
王冰	量子科学技術研究開発機	生殖機能障害、胎児影響	
	構		

(氏名の五十名順).

1.1.3. 得られた知見と考察

RBE 小委員会では、高線量被ばくがもたらす確定的影響の RBE 値に関する広範 な情報を、主要な生物学的エンドポイント(造血機能障害、皮膚障害、腸機能障害、 中枢神経障害、生殖機能障害、白内障及びその他)毎にとりまとめ、これらの RBE 値 を被ばく医療に取り入れる際の課題について考察を試みた。以下、得られた知見等を 生物学的なエンドポイントごとに記す。

<u>1.1.3.1. 皮膚機能障害(脱毛含む)</u>

1.1.3.1.1. 皮膚障害のメカニズム

ヒトの身体全体を覆う皮膚は、皮下組織を含むと体重の約 16%を占める人体で最大の面積及び重量を有するひとつながりの臓器である。皮膚は、体内と外界の環境を隔て人体の恒常性を維持する重要な役割を果たしており、それを果たすためにさまざ

まな機能をもち、それを実現するための複雑な構造を有している(図 1.1.3.1.1.)。



図 1.1.3.1.1. 皮膚の構造.

皮膚は、おおまかに表皮・真皮・皮下組織の3層構造をとっている。最も外側の層 である表皮は上皮組織であり、成熟段階によって異なる形態の角化細胞が層状に配 列し、深部から、基底層、有棘層、顆粒層、角質層の4つに分類される。基底層には 幹細胞が存在しており、これらが分裂増殖して分化し、成熟して有棘細胞・顆粒細胞 になったあと、角化して脱落していく。

放射線により最も大きな障害を受けるのは基底細胞であり、被ばくすると細胞分裂 が停止し、被ばく後 3~5 週以内に表皮形成不全が発症する。その重篤度は線量に 依存しており、一定の線量以下では、細胞増殖が再開されて重大な障害はなく治癒 する。しかし、ある線量を超えると、増殖再開が遅延し、このため、成熟上皮細胞が角 化、剥離し続けるのに細胞供給が追いつかないために表皮の組織が失われ、びらん や潰瘍などの湿性落屑として現れる。また、放射線は、毛根の中にあり、毛の基とな る毛母細胞の増殖を抑制する。4~10 Gv の一回照射は、一過性又は永久的な薄毛 や脱毛症が発生し、分割照射では 40 Gy まで照射しても 1 年以内には毛が再生する が、しばし脱色を伴う。線量がさらに多く、基底細胞が回復不能なダメージを受けてい る場合は、上皮組織の修復がないために難治性の潰瘍を形成することになる。真皮 に存在する血管内皮細胞は緩やかなターンオーバーがあり、放射線により内皮が回 復不能な障害を受けると、血流障害や血管閉塞が起こり、皮膚は壊死に陥る。晩期 障害は、照射後26週以降に生じるが、これらは、皮下組織の比較的太い血管や結合 組織などターンオーバーの遅い組織の障害で、毛細血管拡張症や皮下組織の線維 化による硬結(菲薄化)、壊死などがある。C3H/Heマウスに炭素線を照射した際の実 際の皮膚の様子を図 1.1.3.1.2.に示す。なお、この写真における脱毛は実験の都合上、 人為的に行ったもので、放射線による影響ではないことに注意されたい。



紅斑
 乾性皮膚剥離
 湿性皮膚剥離
 図 1.1.3.1.2. 炭素線を照射した際のマウス皮膚の様子
 (群馬大学・吉田由香里会員の提供).

このように皮膚は、それぞれの細胞の放射線感受性、ターンオーバーの速度に依存して、被曝した直後から、年余にわたるまで多彩な放射線障害があり、その発現時期も異なる(表 1.1.3.1.1.)。また特異な場合として、線量が 100 Gy を超えるような場合には、急性皮膚壊死や潰瘍がきわめて早期(10~14 日) に生じる。これは増殖細胞か増殖停止細胞であるかにかかわらず、細胞が有糸分裂を経ずに直接細胞死(いわゆる間期死)を起こすため、急速に増殖細胞層や成熟皮膚細胞が失われるためである。

症状	線量範囲 [Gy]	発症時期 [日]
紅斑	3-10	14-21
脱毛	> 3	14-18
乾性皮膚剥離	8-12	25-30
湿性皮膚剥離	15-20	20-28
水泡形成	15-25	15-25
潰瘍(皮膚内)	> 20	14-21
壊死(深部)	> 25	> 21

表 1.1.3.1.1. 被ばく線量による皮膚症状と発症時期 (IAEA, 1998).

なお、皮膚の放射線応答については、ICRP が Publication 59 (ICRP, 1992)におい て詳細な記述をしており、また Publication 85 (ICRP, 2000) 及び Publication 118 (ICRP, 2012)にも要約が記されている。

<u>1.1.3.1.2. 皮膚障害の RBE</u>

皮膚の放射線感受性に最も大きな影響を与える因子は、皮膚組織に入射した粒子 の電離密度であり、これは LET で評価される。非常に低い線量かつ分割線量の RBE 値は、高エネルギー高速中性子(42 MeVp+Be 又は 62 MeVp+Be)の場合には 3~4、 低エネルギー速中性子(4 MeVp+Be)の場合には約 8 であり、一回線量が 10 Gy を超 える場合には 1.5~4.0 であることが報告されている(Hopwell et al., 1988; Joiner & Field, 1988)。分割照射における RBE 値については、速中性子線を用いたマウス実験 から、一回線量が大きくなるにつれて RBE 値が小さくなることが報告されている (Denekamp, et al., 1976; Joiner MC., et al 1983)。陽子線においては、早期皮膚反応 をエンドポイントとして Spread Out Bragg Peak (SOBP)中心での RBE 値は、⁶⁰Co を基 準放射線とした場合には 1.1~1.15 (Raju et al., 1978; Nemoto et al., 1998; Tepper et al., 1977)、X 線 300 kV を基準放射線とした場合には 0.75 (Tatsuzaki et al., 1991)、240 kV の X 線を基準とした場合には 0.90 (Sorensen et al., 2017)と報告されている。他に、 これまでに報告されている *in vivo* 実験から得られた皮膚における炭素線の RBE 値 について表 1.1.3.1.2.に示す(Karger et al., 2018)。Ando et al.(1998)のデータから、 LET が高くなると RBE 値が大きくなることが分かる。

動物種	エンドポイント	基準	分	LET	RBE	文献
		放射線	割	[keV∕µm]	値	
			回			
			数			
ゴールデンシリ	Average	X 線	1	Modified	1.60	Leith et
アンハムスター	ventral	225 kV	2	Bragg	1.80	al., 1981
	thoracic skin		5	peak	1.90	
	reaction					
C3H/HeMsNrsf	湿性落屑	Cs-137	1	14	1.45	Ando et
マウス		γ線		20	1.75	al., 1998
				42	2.15	
				77	2.50	
			2	14	1.35	
				20	1.40	
				42	1.50	
				77	2.40	

表 1.1.3.1.2. 皮膚における炭素線の RBE 値.

			4	14	1.40	
				20	1.60	
				42	1.85	
				77	3.20	
			8	14	1.60	
				20	1.90	
				42	2.25	
				77	3.20	
CDF1 マウス	湿性落屑	X 線	1	65	1.36	Sorensen
		240 kV				et al.,
						2015

<u>1.1.3.2. 消化器系への影響</u>

1.1.3.2.1. 消化管について

消化管は、口腔から食道,胃、小腸、大腸、直腸、肛門部まで通常は閉鎖された管 状の器官である。非常に放射線感受性の高い臓器であり、全身被ばくにおいては、 消化管障害は生存決定因子の1つとして知られている。放射線による消化管障害の 発生率と重篤度は、放射線線量、照射を受けた臓器の体積、分割照射スケジュール、 及びほかの要因により異なる。表 1.1.3.2.1.に上トの急性組織障害及び晩期組織障害 について、各臓器の全容積における耐容線量を示した(Joiner & Kogel, 2018)。消化 器系の様々な器官における線量—体積効果に関する情報については、QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic)グループによる報告を 参照されたい(Deasy et al., 2010; Kavanagh et al., 2010; Michalski et al., 2010; Rancati et al., 2010; Werner-Wasik et al., 2010)。なお、これまで放射線による消化管障害の重 篤度は幹細胞/前駆細胞に生じるアポトーシス又はクローン形成細胞死の程度にの み依存すると考えられていたが、この見解は、放射線が誘発した細胞機能の変化と 多くの二次的なプロセスが放射線毒性の病態生理学的な発現に大きく寄与するとい う認識に取って代わられた(ICRP, 2012)。

表 1.1.3.2.1. 放射線治療によるヒト消化器系の急性組織障害及び晩期組織 障害における耐容線量

臓器	エンドポイント	症状が現れるまでの期間	耐容線量 「Gv]
口腔粘膜	潰瘍性粘膜炎	照射期間中(2~3週)	20
唾液腺	萎縮/線維症	数か月~数年	60~70
	一過性の機能損失	照射期間中(2週目)	10~20
	(口内乾燥症)		
	機能損失	早期反応からの継続	25
	(口内乾燥症)		
食道	嚥下障害	照射期間中	40~45
	潰瘍	照射期間中~数か月	55
胃	弛緩	照射期間中	20
	潰瘍	数か月	50
小腸	吸収不良	照射期間中	30
	潰瘍/障害	数か月	40
大腸	下痢、痛み	照射期間中~終了後	10~20
	潰瘍/障害	数か月~数年	45
直腸	直腸炎	照射期間中	50
	慢性炎症、潰瘍	数か月~数年	60
肝臓	静脈閉鎖疾患	2~3 週	30
膵臓	線維症	数か月~数年	50~60

1.1.3.2.2. 小腸

小腸は消化管の中でも特に感受性が高く、低線量(1 Gy)の被ばく後に、悪心、嘔 吐、下痢などの前駆症状がみられる。ヒトの場合には 6 Gy を越える線量の被ばく後 に、放射線性消化管症候群(gastrointestinal syndrome; GIS)が発症する。栄養吸収 や物理的バリアなどの上皮機能が失われ、吸収阻害、下痢、出血に加えて、腸内細 菌の組織内侵入に伴う感染症や敗血症といった急性期障害が引き起こされ、被ばく 後、通常10日以内(ほとんどが5~7日後)に死亡する(Waselenko et al., 2004; Berger et al., 2006; ICRP, 2012)。

小腸の粘膜は一層の上皮によって覆われており、管腔側に伸びた突起状の構造 をした繊毛と、その下部にある窪みのクリプト(陰窩)に区分される(Potten et al., 2009) (図 1.1.3.2.1.)。繊毛には吸収上皮細胞が非常に多く存在するほか、粘液を産生する 杯細胞が存在し、栄養吸収や物理的バリアといった主な上皮機能を司っている。クリ プトには腸上皮幹細胞が存在しており、活発に増殖・分化を繰り返している。派生した 娘細胞は成熟して繊毛に移動して上皮層を形成し、最終的には繊毛の先端から管腔 内へと脱落する。小腸ではこのような上皮の更新が 3~4 日を周期として絶えず行わ れている。



図 1.1.3.2.1. 腸管の構造.

クリプトの腸上皮幹細胞や娘細胞は非常に放射線感受性が高く、中等度の被ばく では、繊毛の短小化が起こるが、幹細胞が回復すると、失われた細胞が供給されて、 繊毛はもとに戻る。しかし、大線量では、幹細胞がほとんど死滅するため、繊毛への 細胞供給が途絶えてしまい、上皮構造が破綻して GIS に陥る。被ばく後、数か月ある いは数年で現れる合併症としては、線維化狭窄、腸穿孔及び瘻管形成がある(ICRP, 1984)。分割照射における単回線量の大きさは、主に遅延性傷害に影響を及ぼすの に対して、治療期間は急性期と遅延性の両方の放射線応答に影響を及ぼす (Langberg et al., 1994; Langberg et al., 1996)。

<u>1.1.3.2.3. 肝臓</u>

肝臓もまた放射線感受性が高く、ヒト消化管系の実質臓器のうち、しきい線量が最 も低いといわれている。また、明白な体積効果を示し、器官の大部分又は全体が被 ばくした場合の障害のしきい線量は低い。通常の2 Gy 分割で総線量 30 Gy が耐容 線量である。放射線肝障害のうち、もっとも重要である肝炎は、急性期(照射後 2~6 週)に出現する。肝全体が通常の分割治療で 30 Gy 受けた場合、一般に 5~10%の肝 炎が起こることが知られている(Marks et al., 2010; Pan et al., 2010)。肝小葉の中心 静脈の損傷も含めて、血栓症及び門脈圧亢進症を伴う変化は、肝機能不全、肝肥大、 腹水の兆候を示し、死に至ることがある(ICRP, 1984)。我々は、ラットに X 線 30 Gy を 全肝照射した場合、照射後 20 週以内に 60%のラットが死亡することを報告している (Imaeda et al., 2014)。肝細胞の入れ替わりは通常遅いため、放射線による急性の肝 障害は幹細胞の再生の妨害によるものではない。

<u>1.1.3.2.4. 消化器系障害の RBE</u>

マウス腸管クリプト生残率をエンドポイントとした実験から、腸管の炭素線における RBE 値は LET に依存して大きくなること、照射分割回数に依存して大きくなることが 分かっている(Yoshida et al., 2015)。これまでに報告されている *in vivo* 実験から得ら れた消化器系における炭素線 1 回照射による RBE 値について表 1.1.3.2.2.にまとめ た。このほかに、正常マウスの腸管クリプトアッセイをエンドポイントとした陽子線の 1 回照射による RBE 値は 1.08~1.18 であること(Gueulette et al., 2004)や、APC^{1638N/+} マウスを用いた腸及び大腸への腫瘍発生をエンドポイントとした実験において、様々 な線種における RBE 値が報告されている(Suman et al., 2016; 表 1.1.3.2.3.)。

臓器	マウス種	エンドポ	基準放	LET	RBE 值	文献
		イント	射線	[keV/µm]		
肝 臓	Balb∕c	肝不全	X 線	50±7	1.86	Tomizawa et
(部		LD50/60	200 kV			al., 2000
分肝						
切除						
後)						
腸	Balb/c	クリプト	⁶⁰ Co	13.7	1.3	Gueulette et
	NMRI	アッセイ	γ線	40.9	1.6	al., 2004
	C57			49.4	1.7	
	black			70.7	1.9	
	C3H/He	クリプト	⁶⁰ Co	42	1.44~	Uzawa et al.,
		アッセイ	γ線		1.47	2009
				50	1.57~	
					1.63	
				74	1.80	
	C3H/He	クリプト	X 線	20	1.01	Yoshida et al.,
		アッセイ	200 kV	77	1.72	2015

表 1.1.3.2.2. 消化器官における炭素線の RBE 値.

表 1.1.3.2.3. APC1638N/+マウスを用いた消化器官の RBE 値;基準放射線 は全て¹³⁷Cs-γ線.

臓器	性別	線種	RBE 値	臓器	性別	線種	RBE 値
腸	オス	¹² C	1.5	大腸	オス	¹² C	3.5
		⁵⁶ Fe	2.3			⁵⁶ Fe	5.6
		²⁸ Si	4.8			²⁸ Si	9.3
	メス	¹² C	1.6		メス	¹² C	3.3
		⁵⁶ Fe	2.4			⁵⁶ Fe	5.0
		²⁸ Si	3.1			²⁸ Si	8.1

1.1.3.3. 造血機能障害及び循環器系への影響

1.1.3.3.1. 造血組織への影響

1.1.3.3.1.1. 造血組織の解剖学的・生理学的特徴と放射線被ばく時の反応

造血機能の中心を担う臓器は骨髄であり、血流により体内を循環する機能細胞と しての血球を産生する。造血幹細胞(hematopoietic stem cell:HSC)はあらゆる血球 の起源であり、自己複製能と多分化能の双方を持つ。HSC は多能性前駆細胞(multi potent progenitor:MPP)に分化して自己複製能を失った後、骨髄球系とリンパ球系の 2 系統に分化する。骨髄球系 MPP は顆粒球系、巨核球系、赤芽球系前駆細胞への 分化を経て、コロニー形成細胞(colony forming unit: CFU)となり分化を終え、それぞ れ赤血球、血小板、好酸球、好塩基球、肥満細胞、好中球、単球へと成熟してゆく。 同様に、リンパ球系 MPP は B 前駆細胞、及び T 前駆細胞で分化を終え、B リンパ球、 T リンパ球、NK 細胞へと成熟してゆく。上記のうち HSC, MPP, CFU が骨髄に存在す る(ICRP, 2012)。

放射線被ばくにより、血球産生の幹細胞に細胞死を来すような組織反応が発生し、 造血機能が障害されると血球減少が起こる。骨髄を構成する細胞は上述の如く一般 に細胞分化能が高い。放射線は細胞分化が活発な組織をより強く障害するため、骨 髄構成細胞は放射線感受性が高く、中でも白血球系、特にリンパ球の放射線感受性 が高い。そのため、被ばくによる確定的影響では白血球系、血小板系、その後に赤 血球系が枯渇して骨髄が無形成に陥り臓器不全に至る。

骨髄が確定的影響を受けるか受けないかは、生存する幹細胞の数に依存する。骨髄が 0.5~1Gy の被ばくを受けると血球減少を来し、2Gy で被ばく部分の骨髄における造血機能障害を来すが、上記の程度の被ばくでは非被ばく部分の機能によって骨髄機能は補完される。5~6Gy の全身照射を受けると 15 日以内に血球が消失する (IAEA. 1971)。ヒトの全身被ばくにおける 60 日間 50%生存率(LD_{50/60d})は低 LET 放射線で 2.5~5Gy とされ、主な死因は感染や出血で、小児は成人に比べて感受性が高いことが知られている(UNSCEAR, 1988; 2013)。

<u>1.1.3.3.1.2. 造血器障害の RBE</u>

骨髄に於ける確定的影響の RBE 値は、主に実験動物における放射線照射後の反応を対照放射線(X 線や γ 線)間で比較することで調査研究されてきた。当初は 30日間 50%生存率に基づく RBE 値(RBE-LD_{50/30d})が広く用いられたが、放射線以外にも多様な因子が死亡に影響するため、徐々に実験動物の骨髄幹細胞の反応を CFU-S (colony-forming units-spleen)、GM-CSF(Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor)、Meg-CFC (megakaryocyte progenitor cells)など生存率を用いた RBE 値 (RBE₅₀:コロニーや細胞の 50%生存率から得られた RBE 値、RBE₁₀:10%生存率から得られた RBE 値、RBE slope ratio:生存率曲線の傾きから得られる D₀の比)で示されるようになった。

重イオンの RBE 値について、Ainsworth ら(1983)は、400MeV/u の炭素線及びネオ ン線を全身照射したマウス骨髄中の CFU-S 生存率のデータに基づき、炭素線では RBE₁₀=1.5, RBE₅₀=1.5、ネオン線では RBE₁₀=1.6~1.7, RBE₅₀=2.3~2.5 であると報告し た(Ainsworth et al., 1983)。Leithら(1983)は、全身照射マウス骨髄中の CFU-S をエ ンドポイントとして、拡散ブラッグピークの炭素線とネオン線の⁶⁰Co- γ 線(mid-peak 領域)に対する RBE 値を調べ、それぞれ RBE₁₀=1.8 及び RBE₅₀=2.4(炭素線)、RBE₁₀ = 1.2 及び RBE₅₀=2.8(ネオン線)と報告している(Leith et al., 1983)。坪井ら(1993)は、 炭素線を全身照射したマウスの骨髄中細胞の生存率から、炭素線の RBE 値につい て、RBE slope ratio で 1.68(CFU-S)、1.56(GM-CFC)及び 1.25(Meg-CFC)と報告し た。また、炭素線(135MeV/u)全身照射によるマウスのLD_{50/30d}に基づくRBE 値(RBE-LD_{50/30d})は 1.32 と報告し、RBE slope ratio の値に近い数値であったと述べている (Tsuboi et al., 1995)。

中性子の RBE 値についても、上記と同様の手法を用いた知見が蓄積されている。 Ainsworth ら(1983)によりレビューされた、CFU-S をエンドポイントとした中性子のエネ ルギーレベル別 RBE 値のいくつかを抜粋して表 1.1.3.3.1.1.に示す。

中性子のエネルギー	RBE 值	文献			
又は線源					
Reactor	3.0	Davids (1972)			
∼2.5 MeV	2.0	Ainsworth et al. (1970)			
∼6 MeV	2.5	Silini et al. (1965)			
14 MeV	1.4	Carsten et al. (1976)			
15 MeV	1.2	Broerse et al. (1971)			
67 MeV	1.7	Hanson et al. (1981)			
600 MeV	1.5, 2.0	Hendry et al. (1979)			

表 1.1.3.3.1. CFU-S の 10%生残率をエンドポイントとした中性子の RBE.

これらによれば、中性子線の RBE₅₀ は 1.0~5.6、RBE₁₀ は 1.0~3.0、RBE slope ratio は 0.8~3.2 の値を示した。RBE₅₀、RBE₁₀ は、中性子線のエネルギーレベルによらず、 概ね RBE-LD_{50/304}、RBE slope ratio より高値であった。

中性子照射線量と RBE 値の関係及びその臓器別特徴について、Field ら(1979)は、 中性子線を照射したマウス CFU-S 生存率及びマウス致死率から得られた RBE 値と 線量反応を臓器別の比較を行っている。その結果、一般的に重イオンや中性子線照 射による造血器系の障害 RBE 値は、他の臓器の RBE 値よりも低値である事が明ら かにされた。また、他の臓器と同様に、中性子の線量が高くなるほど RBE 値が低下 することが示された。

線量及び線量率と RBE 値の関係について、Jones ら(1997)は、0.01 から 4.5Gy の 範囲の中性子線量を1分、1時間、1日、1週間及び1ヶ月に渡ってマウスに一様に 照射した場合の時間特異的な細胞死(細胞減少)に対する RBE 値を検討した。その結 果、中性子照射した造血幹細胞 HSC における細胞減少の時間依存性 RBE 値は 5.02 から 0.22 の範囲と計算された。線量と線量率については、被ばく線量が増加するほ ど、又、線量率が低いほど、RBE 値が低下することを示している。

X 線の RBE 値について、Scott ら(2013)は ¹³⁷Cs の γ 線(662keV)を対照として 320keV の X 線をマウスに照射して RBE 値を検討した。その結果、320keV の X 線の 脾臓細胞における RBE 値は<1(RBE₁₀=0.623, RBE₅₀=0.763)、一方、骨髄細胞におけ る RBE 値は>1(RBE₁₀=1.026, RBE₅₀=1.305)であり、照射後 24 時間以内の *in vivo* に おいては 320keV の X 線の方が γ 線より骨髄細胞に対してやや高い殺細胞性を示し た(Scott et al., 2013)。

α線の RBE 値については、Lorimore ら(1993)がマウス骨髄細胞にα線を照射し て得られた CFU-S の 10~50%生存率から導かれた RBE 値を 2.0~3.5 と報告してい る(Lorimore SA et al. 1993)。一般的に確率的影響と比較して確定的影響では小さい が、線量が 10 年以上の長期にわたるロシアの Mayak 作業員の様な場合は 5~20 と より高い RBE 値を採用するよう提言されている(Scott B, 1995, USNRC/CEC, 1997)。 確定的影響の RBE 値は未だ不明確であるにもかかわらず、過去の線量評価の場面 では既にその値が用いられている。Harrison ら(2007)は、Alexander Litvinenko 氏の ²¹⁰Po 摂取の可能性に焦点を当て、²¹⁰Po からの臓器及び組織の線量を推定するため の生体動態モデル及び線量測定モデルを用いて臓器別 LD50(50%の死亡を引き起こ す線量)、臓器別線量を評価し致死的な損傷を引き起こすのに必要な線量を推定し た。その際、α線の RBE 値を考慮に入れた推計が行われ、現時点で複数の国際機 構が提案する RBE-weighted absorbed dose(ADT) での 2.0 が RBE 値として用いられ た。そして摂取から数週間以内に発生する死亡原因に対して骨髄機能障害が重要な 影響を与えたとしている。(Harrison et al., 2007; IAEA, 2005; Kutkov et al., 2011)。

1.1.3.3.1.3. 造血器障害の RBE に関する考察

臨界に伴う中性子被ばく事故、α 核種の体内摂取などの過去の事故においては、 造血器障害が患者の生命予後に大きく影響している。造血器障害の原因となるのは 骨髄組織の被ばくと考えられる。骨髄組織は他の組織と比較して放射線感受性が高 く、RBE 値は高くなく、その RBE 値は被ばく線量が高線量であるほど低値である。こ れまでの報告からは重イオン、中性子による造血器障害の RBE 値は概ね 2.0 前後と 推察された。造血器障害と RBE 値の関係が今後一層明らかになることで、上記の如 き事象における線量評価と人体影響の推定に寄与できる可能性が高いと考える。

<u>1.1.3.3.2. 循環器</u>

1.1.3.3.2.1. 循環器の解剖学的、生理学的特徴

循環器は、ポンプとしての心臓と、臓器・組織に酸素を含んだ血液を供給する血管 系に分類される。

心臓の主な機能は栄養素と酸素の供給である。従って、心臓の放射線による機能 障害は複数の供給先臓器の直接的機能不全を来たし、結果的に放射線による多臓 器障害の主な原因の一つになりうる。

血管の主な役割は栄養素と酸素の供給経路であり、臓器の支持組織としての役割 を果たす。臓器の主な役割を果たす実質細胞と、血管系細胞の放射線感受性の関 係は臓器毎に異なる。例えば造血器においては、臓器を構成する骨髄細胞と比較し て、支持組織を構成する血管系細胞の放射線感受性は相対的に低い。従って放射 線により骨髄細胞が死に至っても、血管系が残って臓器を支持する事が可能であり、 それが急性放射線症候群の骨髄不全において骨髄移植治療が有効である一つの根 拠となっている。一方、腎臓や神経組織においては、臓器を構成する実質細胞と比較 して血管系の放射線感受性が相対的に高いため血管系の放射線による機能障害が 臓器不全の決定因子となりうるため注意が必要である。

放射線による臓器障害は、その臓器の主たる役割を担う臓器細胞自身の障害と、 臓器の環境条件を維持する支持細胞・組織の障害との2つの機序に分類できる。循 環器は、上記の後者としての役割が大きいため、その障害はあらゆる臓器に対して 重大な臓器障害を来しうる。

1.1.3.3.2.2. 循環器障害の RBE

X線や γ線などの低 LET 線の被ばくによる確定的影響に関する知見・勧告につい て、Hopewell ら(1986)は放射線照射後のブタの直腸動脈において内皮細胞数の減 少、壁の肥厚及び局所閉塞、血流の減少が観察され、それらは照射後数ヶ月から数 年後に現れることを報告した(Hopewell et al., 1986)。その後近年に至り、複数の疫学 研究で放射線被ばくによる心血管系疾患(CVD)の増加が報告されている。Shimizuら (2010)は LSS において 0.5Gy 以上で被ばく線量依存性の心疾患死亡の増加を示し た(Shimizu Y et al. 2010)。Darbyら(2013)は乳がん患者に対する放射線療法で治療 後の虚血性心疾患発生率の増加を示した(Darby et al., 2013)。ICRP Publication 103 においては低線量被ばく後の循環器疾患発生率がこれまでの予想よりも高い事が示 され、水晶体と並び、心血管系への放射線影響には特に注意すべきであると勧告さ れている(ICRP, 2013)。

一方、Thomas ら(2007)はブタ及びウシ大動脈内皮細胞を用いて 210Po の α 線を 照射し、細胞生存率、生細胞数の減少率、乳酸脱水素酵素(LDH)の放出、クローン 生存率を測定し、上記エンドポイントに応じた α 線の血管障害に関する RBE 値を 1.6 ~21(細胞生存率で 21.2±4.5、生細胞数の減少率で 12.9±2.7、培地への LDH 放出 で 5.3±0.4、クローン生存率で 1.6±0.1)と導き出した。クローン生着率における RBE 値が 1.6 と低い理由として、低線量での内皮細胞の X 線感受性の高さが影響してい ると考察した(Thomas et al., 2007)。

高 LET 線による循環器の確定的影響については、Delp ら(2016)は、宇宙飛行士 の心血管系疾病リスクに関する調査の中で、深宇宙で活動した宇宙飛行士において、 地球低軌道(LEO)のみで飛行した宇宙飛行士や飛行をしなかった宇宙飛行士と比較 して有意に CVD による死亡率が高く、深宇宙活動による CVD のリスクが高いことを 示した。その理由として、深宇宙では低軌道に比べて 56Fe などの高エネルギー重イ オン(HZE ions:heavier high atomic number and high energy ions)の存在比率が高く、 深宇宙特有の重イオンによる被ばくが心血管系に影響を及ぼしていると考察している (Delp et al., 2016; Ghosh et al., 2016)。Youngら(1982)はマウス上半身にネオン線、炭 素線を照射し、冠動脈の変成に関して調査を行い、HZE 線による冠動脈平滑筋変成 の RBE 値は少なくとも1 以上ではないかと考察している(Yang et al., 1982)。Grabham ら(2011)は、宇宙空間に於ける放射線影響を解明するため、ゲルマトリックス中のヒ ト内皮細胞を用いて作成された 3D ヒト血管モデルに鉄イオン線(150keV)を照射し、 ヒト成熟血管と新生血管の構造を破綻させる線量を比較した。そして成熟血管の構 造を破綻させるために必要な線量を 6.4Gy(γ線)・0.8Gy(鉄イオン線)と計測し、その 結果から鉄イオン線による成熟血管障害の RBE 値を 8.0 と導出した。彼らはまた、新 生血管の RBE 値は成熟血管と比べて高いことを報告している(Grabham et al., 2011)。

1.1.3.3.2.3. 循環器障害に関する考察

高 LET 粒子が循環器障害をもたらすメカニズムについては未だ十分に解明されて いない。一方で、疫学研究により放射線による循環器疾患のリスクが定量化されつつ あり、その晩発影響のリスクに警鐘が鳴らされている。また、今後の有人宇宙開発の 進展に伴い、宇宙環境における高エネルギー重イオンによる被ばくを扱うための放射 線防護体系の拡張が求められることが予想される。そのためにも、循環器障害と RBE の関係を詳細に明らかにするための研究の発展が望まれる。 1.1.3.4. 脳·神経障害

1.1.3.4.1. 疫学的研究による評価

中枢神経系(Central Nervous System, CNS) への高線量被ばくは、他の器官に比 べても重篤度の大きい障害をもたらすとされている。ヒトの場合、高線量の放射線に 短時間に被ばくした場合、急性放射線症候群(acute radiation syndrome, ARS)として、 2~3か月以内に脳細胞の変性、浮腫、炎症等の症状が現れる。線量が100 Gy 以上 の場合には、脳血管系の障害により死に至る(UNSCEAR, 1988)。また、放射線被 ばく後の生存期間は、線量に依存することも分かっている。晩発的な障害として、放 射線は神経変性障害や認知機能の低下をもたらす(Lumniczky et al., 2017)。一方、 中枢神経系への障害に対する治療法は未だ確立されていない。

広島及び長崎における脳・中枢神経系のがんに対する疫学調査では、低線量域で 統計的に有意な線量反応関係が認められた(Preston et al., 2007)。また、良性腫瘍 の一つである神経鞘腫(schwannoma)についても線量相関が認められ、とくに女性よ りも男性におけるリスクが高い傾向が見られた(Preston et al., 2002)。原爆被曝者や チェルノブイリ原発事故の際に被曝した者、さらには放射線治療を受けた患者に対す る疫学的研究により、脳腫瘍における放射線感受性は、成人期に比べて小児期に高 いことが報告されている。とくに、頭部 CT 検査の際の被ばくは、成人よりも小児期の 生涯リスクを有意に増加させる(Brenner et al., 2001)。中枢神経系における腫瘍の 発生は、成人では非常に稀であるが、小児では放射線被ばくが将来の腫瘍発生のリ スクを高めることが報告されている(Vienne-Jumeau et al., 2019)。頭部 CT 検査を受 けた小児の疫学的研究では、60 mGy 以下の比較的少ない線量の被ばくでも、脳腫 瘍リスクが 3 倍になるとの報告がある(Pearce et al., 2012)。

1.1.3.4.2. 放射線が脳・中枢神経系に与える影響

放射線は脳・中枢神経系に様々な影響を及ぼし得る。例えば、放射線被ばくにより、 神経前駆細胞の増殖と成長が抑制される可能性がある(Monje et al., 2002)。γ線 (50 nSv/h)による被ばくは、神経膠腫(glioma)である星状細胞腫の発生率に相関 があることが報告されている(Justine et al., 2020)。*In vitro*の実験系では、ヒト神経 の培養細胞について、低線量率放射線照射により炎症性サイトカインの発現が高ま るとの報告がある(Monje et al., 2002)。また、低線量率放射線の慢性的な照射は、ア ルツハイマー病などの神経変性疾患の病状と類似する効果を与えることから、放射 線が同様の効果をもたらす可能性のあることが示唆されている(Stefan et al., 2016)。 一方で、100 mGy 程度の低線量放射線(X 線)は、脳・神経系に大きな組織障害を 引き起こさないことも報告されている(Wang et al., 2014)。

放射線によって誘発される神経炎症は、成人期における神経新生を阻害すること が示唆されている (Raber et al., 2016)。通常、神経新生にはグリア細胞の一種であ るミクログリア (microglia) が関与し、放射線によって活性型ミクログリアへと形態を 変える。ミクログリアは CNS において免疫に関連する細胞であり、免疫応答に関連す る細胞は全細胞に対して 12%存在する (Gebicke-Haerter et al., 2001)。若齢マウス においては、放射線被ばくの初期の段階から大脳辺縁系の一部である海馬における ミクログリアが活性型へと変化し、中枢神経系の修復に関与する (Osman et al., 2020)。一方で、高線量率放射線に被ばくしたマウス脳組織において活性化したミク ログリアは、炎症性サイトカインの放出により神経前駆細胞の機能を抑制し、神経新 生を抑制することが報告された (Acharya et al., 2019)。神経新生の抑制に伴い、神 経新生に関わる血管新生の異常、活性化状態のミクログリア細胞の著しい増加等の 中枢神経系における微小環境の顕著な変化が生じる(Monje et al., 2002)。

過度な ROS (Reactive Oxygen Species (ROS) の生成による酸化ストレスが高線量 率放射線によって誘発される (Ye et al., 2016)。放射線被ばく後初期の ROS 生成は 神経炎症を誘発するほか、細胞死を誘発する (Kam et al., 2013; Limoli et al., 2004)。 一方で、0.2 Gy の低線量放射線は、海馬におけるニューロンのミトコンドリアの活性を 高め、神経細胞の保護に寄与することが示唆された (Chien et al., 2015)。ミトコンド リアの酸化還元バランスとミクログリアの反応も、低線量放射線に対する反応を調節 する上で重要であるとされる (Doss 2014)。

近年の遺伝子発現解析手法の確立により、分子細胞学的な知見が増えてきている。高線量被ばく(2Gy)もしくは低線量被ばく(0.1 Gy)したマウスの脳では、低線量時にはシナプスを介したシグナル伝達が、また、高線量時にはアポトーシス誘発に関わる経路が異常をきたす(Lowe et al., 2009)。さらに、100 mGyの被ばくでは神経細胞の保護にかかわる遺伝子の発現が変動する(Yin et al., 2003)。

宇宙特有の放射線環境が及ぼす影響についての報告もある。宇宙の微小重力を 模擬した尾部懸垂と低線量放射線の相乗効果により、マウスの網膜における細胞死 が有意に増えることが観察されている(Mao et al., 2018)。また、微小重力と低線量 放射線による複合ストレスは、酸化ストレスをより誘発し、脳損傷を引き起こすことも 報告されている(Mao et al., 2016)。また、宇宙線に曝露したマウスでは、海馬の機 能が抑制されることで行動異常が認められ、シナプスの異常、神経炎症が長期間持 続した(Parihar et al., 2016; Acharya et al., 2019)。

一方で、線量相関関係があるとされる脳・中枢神経系への影響では、より低線量の放射線は神経炎症に対する防御機構を刺激し、酸化ストレスを軽減する可能性があり、ホルミシス効果のように中枢神経系における細胞の増殖や活性に影響を及ぼすことが示唆されている(Betlazar et al., 2016; Gori & Munzel 2011; Ma et al., 2013)。 しかしながら、中枢神経系に対する低線量放射線の影響に関してはまだ不確実な部分が多く、低線量及び低線量率という用語の定義に係るコンセンサスも未だ確立していないのが現状である(Betlazar et al., 2016)。 1.1.3.4.3. 脳・中枢神経系に関する RBE

脳・中枢神経系の機能に対する高 LET 粒子の RBE 値については、拡張ブラッグピ ークの炭素線でラットを照射し磁気共鳴画像(MRI)で耐容線量を評価した実験におい て、1.8~2.0 の値が得られている(Karger et al, 2002)。Yoshida et al.(2012)は、炭素 線(18.3 MeV/amu, 108 keV/µm)および基準放射線として 140 kV X 線を用いてラット の正常脳組織培養切片を照射し、組織学的評価により炭素イオンの RBE 値を 1.4~ 1.5と報告している。一方、Kaminuma et al.(2010)は、同じ放射線(炭素線およびX線) の組み合わせでラットの海馬初代培養細胞(未成熟期)を照射し、アポトーシスをエン ドポイントとして 10.2 という比較的高い RBE 値を得ている。また、Isono et al (2015)は、 ヒト神経前駆細胞の増殖率をエンドポイントとして、炭素線と X 線の比較で 2.0 という RBE 値を得ている。その他、高エネルギー鉄イオン(1 GeV, LET: 148 keV/µm)につい て、ヒト神経前駆細胞のアポトーシスをエンドポイントとして~3.4 の RBE 値が報告さ れている(Guida et al, 2005)。これらの結果は、原子番号の大きな重イオンは脳・中枢 神経系での細胞死をより誘発しやすいことを示唆しており、今後の研究によるデータ の集積とその理論的な機構解明が待たれる。

<u>1.1.3.5. 生殖機能障害及び胎児への影響</u>

<u>1.1.3.5.1. 生殖器について</u>

生殖器に対する放射線被ばくの確定的影響は、主として、生殖細胞の死・染色体 損傷・形態異常、生殖器官の重量減少及び生殖能力の障害である。

1.1.3.5.1.1. 女性の生殖器への影響

→ヒトの女性は、出生時に約 200 万個の生殖細胞を卵巣に有している。卵胞の数 は、閉鎖(atresia)によって、12~16歳時の約 40 万個から 40~44歳時には約 8 千個 まで急速に減少する。また、約 35 年の生殖期間中に、約 400 個の卵母細胞が排卵さ れる。

ヒトの卵母細胞は放射線感受性が高いことで知られているが、多くの卵母細胞は 生殖能力に影響を与えることなく失われていく(UNSCEAR, 1982; 1988)。0.6 Gy まで の低 LET 放射線の単回照射は生殖機能に重大な悪影響を引き起こさないが、1.5~ 6Gy では排卵が抑制され、3~8 Gy では、永続的な不妊を引き起こす可能性がある。 年齢が上がるにつれて、プールされている卵母細胞の数が少なくなるため、そうした 症状が現れやすくなる(ICRP, 2012)。一方、マウスの卵母細胞は、ヒトよりも高感受 性であることが知られている(ICRP, 1989)。

ヒトの卵巣についての RBE 値のデータは存在しない。マウスについては、未成熟卵 母細胞の細胞死をエンドポイントとした場合、0.43 MeV 中性子の RBE 値は 1.7 (Straume et al., 1987)、²⁵²Cf からの中性子では 1.6~3.5(Satow et al., 1989a)と報告 されている。トリチウム水(HTO)からの β 線の RBE 値は、1.1~3.5 の範囲であった (Satow et al., 1989a)。着床前期間と主要な器官形成期の間での被ばくでは、0.4 MeV 及び 14 MeV の高速中性子の RBE 値は、それぞれ 1.0 と 1.3 であった(ICRP, 2003)。 受胎から泌乳までの最初の 2 週間に被ばくした場合には、HTO-β線の RBE 値は 1.6 ~2.8 となった(Dobson & Kwan, 1987; Dobson & Kwan, 1976)。

450 MeV/amu のネオン、570 MeV/amu のアルゴン及び 670 MeV/amu のシリコン の RBE 値は、いずれも 0.4~0.6 の範囲にあった(ICRP, 1989)。また、加速されたアル ゴンとネオンのピーク時の RBE 値は、マウスの卵巣への初期の影響(細胞枯渇)でそ れぞれ 2.2 と 3.0 であった(ICRP, 1989)。加速された炭素(エネルギー80 MeV/amu、 LET >31.3 keV/µm)の RBE 値は、未成熟卵母細胞における染色体異常の誘発につ いて、1.32~2.49 の範囲にあった(Zhang et al., 2006)。

²³⁹Pu から出る α 粒子の RBE 値は、マウスの雌の生殖能障害について約 2.5 と報告されている(Searle et al., 1980)。

1.1.3.5.1.2. 男性の生殖器への影響

精巣には、様々な分化状態にあり、様々な放射線感受性を持つ、様々な種類の細胞が含まれている。 B 型精原細胞は最も高い放射線感受性を示し、0.1Gy の X 線で後期分化精原細胞の細胞死によって精子数が減少し得る。~4 Gy の急性又は分割での被ばくは一時的な不妊を引き起こし、6 Gy を超えると永続的な男性不妊を引き起こす可能性がある(UNSCEAR、1988)。

ヒトの精子において、構造的染色体異常や染色体異常を含む染色体損傷の誘発 をエンドポイントとした場合²⁵²Cf 核分裂中性子の RBE 値は 1.6~3.9(Tateno et al., 1996)、HTO-β線の RBE 値は 1.04~3.0 であった(Kamiguchi et al., 1990)。

マウスでは、生物学的エンドポイントとして精子頭部の生存率を用いた場合、3.2~ 8.8 MeV の α 粒子の RBE 値は最大 7.4 であった(Rao et al., 1989; Howell et al., 1994; Howell et al., 1997)。エネルギーが 1 MeV、2.3 MeV、及び 5.6 MeV の中性子の RBE 値は、精原細胞の枯渇をエンドポイントとした場合、それぞれ 5.7、4.6、及び 3 であっ た(Gasinska et al., 1987)。 5.5 MeV のエネルギーを持つ中性子の RBE 値は、精原 細胞の減少とマウス精巣の体重減少をエンドポイントとした場合、それぞれ 4.57 と 4.25 であった(Gasinska, 1985)。また、マウス精巣の重量減少による ²⁵²Cf 中性子の RBE 値は 5.1 であった(Hwanget al., 1984)。さらに、ヘリウムの RBE 値(228 MeV/amu) は、マウスの精原細胞の細胞死について 1.15~1.3 であった(Alpen & Powers-Risius, 1981 のデータに基づく)。

核分裂中性子(0.85 MeV)の RBE 値は、精原細胞及び初代精母細胞における染色 体異常の誘発をエンドポイントとした場合、10~24と比較的高値であった(Grahn et al., 1983)。二次精母細胞における染色体異常の誘発をエンドポイントとした場合は、0.4 MeV 中性子の RBE 値は 5.65 であった(Pacchierotti et al., 1987)。一般に、精母細胞 における染色体異常の誘発について、核分裂中性子及び~50 MeV の中性子の RBE 値は 2.0~7.0 の範囲にある(Matsuda et al., 1987; ICRP, 1989; Lee et al., 2008)。

加速された炭素イオン(50 MeV/amu、LET >45 keV/µm)の RBE 値は、精原細胞と 精母細胞の染色体異常の誘発について、それぞれ 1.67 と 1.66 であった(Zhang et al., 1998a)。酸素イオン(エネルギー60 MeV/amu、LET > 70 keV/µm)の RBE 値は、精巣 重量の減少、精子数の減少、精子の異常について、それぞれ 1.84、1.22、1.29 であっ た(Zhang et al., 1998b)。

加速された炭素、ネオン、及びアルゴンイオン(400~670 MeV/amu)の精原細胞の 細胞死に係る RBE 値は最大 3.0 で、LET が 100 keV/µm を超えて大きくなると減少し た。マウスの精巣の減量をエンドポイントとした場合、炭素イオンの RBE 値は 2、ネオ ンイオンは 2.2、アルゴンイオンは 3.0 となった(Alpen & Powers-Risius, 1981)。

主要器官形成期の胎児ラットを加速された重粒子で照射した場合において、炭素 イオン(290 MeV/amu、LET > 13 keV/µm)及びネオンイオン(400 MeV/amu、LET >40 keV/µm)の RBE 値は、原生殖細胞におけるアポトーシスの誘発をエンドポイントとし て、それぞれ 1.0~1.4 及び 1.0~1.3 であった。また、繁殖能力の低下(出生前に照 射された雄と照射されていない雌を交配することによって得られた平均子孫数)をエ ンドポイントとした場合、炭素イオンとネオンイオンの RBE 値はそれぞれ 0.9 と 1.0 で あった(Wang et al., 2007b)。

<u>1.1.3.5.2. 胚及び胎児の発育について</u>

<u>1.1.3.5.2.1. 発生中の胚及び胎児への影響</u>

発生中の胚と胎児は、細胞の急速な増殖、移動、分化のため、放射線に対して非常に感受性が高い。各臓器の反応は、放射線の線質、線量及び線量率、酸素分圧、細胞の種類、被ばく時の発達段階など、放射線と臓器の両方に関連した多くの要因に依存して変化する。ヒトについての影響に関する信頼できるデータは、主に高線量 被ばくで得られたものである。

胚及び胎児の発育にもたらされる確定的影響としては、胚及び胎児の死、先天性 異常、小頭症、精神遅滞、知能指数の低下、神経行動学的効果、けいれん性障害、 及び成長遅延等がある(Brent, 2015)。

先天性異常は器官形成中に発生する。特定の臓器でその確率が最も高くなるのは、 分化のピークが起こる時期である。中枢神経系の異常は、一般に、器官形成の異常 と組織形成の異常の2つのグループに分けられる。器官形成の異常は、主に器官形 成期に発生し、組織形成の異常は脳外套の分化及び成長の過程で発生する。

放射線被ばくのリスクは発達段階に関連しており、器官形成期及び胎児初期段階 が最も影響を生じやすい。低 LET 放射線による確定的影響のしきい線量は 100 mGy 以上であり、100 mGy で起こるほとんどの異常は中枢神経系に関連したものである。 その他、各発達段階において生じ得る様々な確定的影響のしきい線量については、 ICRP によるレビューを参照されたい(ICRP, 1986; ICRP, 2003; ICRP, 2007)。

1.1.3.5.2.2. 発達中の脳への影響

発達中の脳は、その構造の複雑さと長い発達期間、未分化神経細胞の脆弱性、神 経機能の細胞の位置及び移動に対する依存性、失われたニューロンを置き換えるこ とができないこと等のため、胚及び胎児の他の組織に比べて放射線の影響を受けや すい。放射線は、グリア細胞及びニューロン前駆細胞の有糸分裂死を誘発するか、 有糸分裂後のまだ未成熟なニューロンの死を引き起こす可能性がある。

広島と長崎に投下された原爆で被爆した生存者についての疫学研究では、重度の 精神遅滞、頭部のサイズの小ささ、IQ スコアの低下に焦点を当てた調査が行われて きた。これらの人についてのデータは、8 週目から 15 週目までの期間の被ばくについ て、重度の精神遅滞に係るしきい線量は 300 mGy 以上であることを支持している (ICRP, 2007)。

1.1.3.5.2.3. 成人になって発症する非がん性疾患への影響

出生前の放射線被ばくの長期的な影響を調べることは、そのリスクを正しく把握す るために重要である(Sreetharan et al., 2017)。ヒトについては、マーシャル諸島住民 等を対象にした症例報告研究を含む疫学調査により、妊娠 4~11 週から 30~33 週 の間に医学的治療に使用される線量の放射線を胎児が受けると、(皮質)白内障の 誘発、先天性白内障及び総動脈幹(truncus arteriosus)の発生率が上昇することが 示されている(Dekaban 1968; Gustavson et al., 1981; Nembhard et al., 2019)。モデル マウスを用いた実験的研究では、卵割前の卵子(precleavage ovum)への約 0.09 Gy の低線量 X 線照射で、統計的に有意な白内障誘発の増加が観られている(Rugh et al., 1964; Rugh et al., 1971)。

子宮内で被ばくした原爆被爆者を対象にした疫学研究において、青年期の収縮期 高血圧が増加することが報告されている(Nakashima et al., 2007)。こうした心血管疾 患のリスクは大きな懸念事項であり、コホートの追跡調査が続けられている (Tatsukawa et al., 2008)。また、マウスを用いた実験で、器官形成期の被ばくによっ て、マウスの心臓プロテオームにおける変化と心臓機能の障害が観察されている (Bakshi et al., 2016)。

1.1.3.5.2.4. 胚及び胎児の発育に関する RBE

奇形、精神障害、白内障、心血管疾患の誘発等に係る、中性子又はその他の高 LET 粒子の RBE 値を決定する根拠となる、ヒトの子宮内被ばくに関する適切なデータ は見当たらない。したがって、ヒトについての臨床的及び疫学的調査の限られたデー タを補うものとして、動物を用いた記述的な実験研究が必須である。小動物などを用 いて得られたデータは、生物種の違いは存在するものの、同等の発達段階で適切な プロトコルに従って実験を行うことにより、ヒトに関する重要な知見、少なくとも定性的 な知見を提供することができる。

マウスの妊娠期間中における HTO- β 線への子宮内曝露では、出生後の骨髄細胞の染色体異常をエンドポイントとした場合、RBE 値は 1~2 であった(Kozlowski et al., 2001)。胚の生存率をエンドポイントとした場合、エネルギーが 1~800 MeV の中性子の RBE 値は、メダカでは 48.1 と高い値が観られた(Kuhne et al., 2009)。 150 MeV 陽子の RBE 値は、ゼブラフィッシュでは 1.13-1.2 であった(Szabo et al., 2018)。マウスでは、着床前期間の接合子初期の被ばくについて、平均エネルギーが約 5.8~6.0 MeV のサイクロトロン中性子の RBE 値は、出生前死亡率に対して 2.3、胎児の奇形に対して 2.0~3.67 であった(Pampfer & Streffer、1988)。7 MeV の中性子について、胎児の奇形に係る RBE 値は 2.0~3.67 であった(Hillebrandt & Streffer, 2000)。

胚の生存率をエンドポイントとした場合、マウスの着床前培養胚では、中性子の RBE 値は 2.0~10 の範囲にあり(Streffer & Molls、1987; Streffer & Muller、1996; ICRP, 2003)、HTO- β 線の RBE 値は 1.0~1.7 であった(Yamada et al., 1982)。染色体異常 で観た場合、6 MeV 中性子の RBE 値は 4.7~7.4(Weissenborn & Streffer, 1988)、 HTO- β 線では 1.6~2.0 であった(Matsuda et al., 1986)。

マウス胎児の培養中脳細胞では、細胞増殖、分化、DNA 損傷、タンパク質含有量 などのさまざまなエンドポイントに対して、トリチウムが有機的に結合した化合物(メチ ル-³H-チミジン)からの β 線の RBE 値は 4.6~8.7 であった(Wang et al., 1996)。着床 前胚における小核誘発のサイクロトロン中性子(7.0 MeV)の RBE 値は、2.5~3.5 であ った(Pampfer et al., 1992)。マウスを用いた実験的研究において、小核形成、致死性、 奇形、体重減少、脳構造の変化を含む出生前及び出生後の発達障害についての高 速中性子の RBE 値は 1.8~7.4 の範囲にあり、平均値は 3.65 であった(ICRP, 2003)。 ラットについても、0.43 MeV 中性子の RBE 値はこの範囲に入ることが報告されている (Solomon et al., 1994)。マウスの脳の解剖学的欠陥に対する 6 MeV 中性子の RBE 値は 3.0(平均)であった(Konermann、1986; ICRP, 2003)。

鉄イオン(500 MeV/amu、LET > 200 keV/µm)で器官形成期のメダカを照射した実 験では、発達中の視神経蓋におけるアポトーシスの誘発(Yasuda et al., 2011)をエン ドポイントとした場合、RBE 値は 3.7~4.2 であった。中性子(ピークエネルギー10 MeV) の RBE 値は、胎児マウスの大脳皮質におけるニューロンアポトーシスの誘発で最大 9.8 であった(Ishida et al., 2006)。出生前発育と出生後の神経生理学的達成をエンド ポイントとした場合、HTO- β 線の RBE 値はマウスとラットを合わせて 2.3~3.0 となっ た(Zhou et al., 1989; Wang et al., 2007b)。臓器の異常をエンドポイントとした²⁵²Cf 中 性子の RBE 値は 2.3~3.1 であった(Satow et al., 1989b; Satow et al., 1989c)。ヘリウ ムの RBE 値(エネルギー530 MeV/amu)は、器官形成初期に被ばくしたラットの胎児 の死亡について 1.0~1.4 の範囲にあり、低酸素条件下ではより高い値となった(Ward et al., 1976)。器官形成期のラット胎児を加速された重粒子で照射した実験では、出 生前の発達及び出生後の神経生理学的成長に関して、炭素イオン(290 MeV/amu) 及びネオンイオン(400 MeV)の RBE 値はそれぞれ 1.0~2.04 及び 1.0~2.14 の範囲 であった(Wang et al., 2005; Wang et al., 2007c; Wang et al, 2008 のデータに基づく)。

これらを含む、生殖器(卵巣及び精巣)及び胚・胎児の発育に関する RBE 値に関する詳細な情報については、最近のレビュー(Wang & Yasuda, 2020)を参照されたい。

<u>1.1.3.6. 白内障</u>

1.1.3.6.1. 白内障とは

白内障とは、眼球の透明な水晶体が混濁することで視力の低下をきたす目の病気 である。眼をカメラにたとえると、レンズが濁るせいで光がカメラ内部で拡散して、フィ ルムに焦点が結ばれずにピンボケのようにボーッとした写真になる状態である。水晶 体の中心部分を核といい、その周りは皮質で覆われ、その外側は嚢(瞳孔側前方の 嚢を前嚢、後ろ側を後嚢)という膜が水晶体全体をカプセルのように包んでいる(図 1.1.3.6.1.参照)。水晶体の濁りの部位ごとに、核白内障、皮質白内障、後嚢下白内障 などにタイプ分けされる。加齢にともない発生頻度の上昇が認められ、誰もが発症す る可能性があり、目の老化現象と捉えることができる。この加齢白内障は、主に核と 皮質に生じる。



図 1.1.3.6.1. 眼の構造と白内障の種類.

一方、放射線被ばくでも白内障が認められる。放射線白内障は、1897 年に実験動 物で、1903 年にヒトで生じることが報告されている。1949 年に原爆被ばく者とサイクロ トロン作業者で放射線白内障が報告されたことがきっかけで、1950 年、ICRP は白内 障を「考慮すべき影響」に含めている(Hamada & Sato, 2016)。高線量では数カ月で、 低線量では何年も経ってから症状が現れる。この放射線白内障は、主に後嚢下型が 最も多いとされている。その発生メカニズムは、放射線によって水晶体の赤道部で盛 んに分裂している上皮細胞が変性し、後嚢下に集まることで生じる。白内障は、蓄積 された細胞損傷に起因し、確定的影響として分類されている。

<u>1.1.3.6.2. 白内障の RBE</u>

白内障は、細胞死ではなく異常な分化を反映しており、他の組織よりもとても高い RBE 値を示す。水晶体には血管がなく、酸素が少ないため、低酸素下でも同様に影 響が発現する高 LET 粒子に対しては、白内障の RBE 値はより高くなることが予想さ れる。

放射線白内障に関する多くの研究は、前世紀(20 世紀)のものがほとんどである。 高速中性子の場合、7.5 MeV の中性子放射線療法を受けている患者の放射線白内 障のデータから推定されており、約3の RBE 値が報告されている(Roth e et al., 1976; Catterall & Bewley, 1979)。2 MeV の中性子を照射したマウスを使った放射線白内障 誘発実験では、4.5 の RBE 値が得られている(Merriam et al., 1972)。動物実験では、 分割あたりの線量が減少すると放射線白内障の RBE 値が増加し、分割あたり 0.01 Gy で最大 20 の RBE 値が報告されている(DiPaolo et al., 1978)。400 MeV/u ネオンイ オンと 570 MeV/u アルゴンイオンを眼に照射したウサギを使った放射線白内障誘発 実験の場合、ネオンイオンで 2.1 の RBE 値、アルゴンイオンで 3.3 の RBE 値が報告さ れている(Lett et al., 1984)。

低 LET 放射線の場合、これまでの疫学データは、レンズの混濁について数百 mGy から 1Gy の間のどこかにしきい線量があることを示唆している(Shore, 2016)。一方、 高 LET 粒子の場合、微小混濁のしきい線量がある可能性は低いと考えられている。 実際、マウスを用いた実験において、0.15 Gy の X 線に対する 0.4 MeV 中性子の RBE 値は 100 以上(Bateman et al., 1972)又は 300 以上(Worgul et al., 1996)になり、しきい 値なしの用量反応関係の可能性が示唆されている(Shore & Worgul, 1999)。今後、原 爆被爆者、チェルノブイリの犠牲者、及び職業にさらされたさまざまな個人の継続的 な追跡調査により、白内障のしきい線量がより正確に判定されることが期待される (ICRP, 2003)。

1.1.3.6.3. その他の眼の障害

遺伝的背景(遺伝子)の違いで RBE 値が異なる例として、1 GeV の 0.325 Gy の鉄 イオンを使った白内障誘発実験の RBE 値は、野生型のマウスで 5~15、ATM+/-のマ ウスでより高い 5~24 になることが報告されている(Hall et al., 2006)。また、マウスの 網膜に生じるアポトーシスをエンドポイントとした実験の RBE 値は、宇宙の太陽高エ ネルギー陽子イベントを模擬した 150 MeV/amu 陽子で 1.6、銀河宇宙線を模擬した 600 MeV/u 酸素イオンで 2.28 と報告されている(Mao et al., 2018)。

地球低軌道や月へのミッションに参加し高エネルギー陽子や重イオン等の宇宙放 射線に曝された宇宙飛行士には、>8 mSv(平均 45 mSv)の比較的低線量の宇宙放射 線でも、白内障の発生率増加と早期出現が認められている(Cucinotta et al., 2001)。 しかし、宇宙飛行士の白内障は皮質領域で発生することが最も多く(Jones et al., 2007; Chylack et al., 2009)、視覚障害は脳内圧の変化と電離放射線への曝露の組み 合わせが原因である可能性があるため、解釈に注意が必要である。何よりも、宇宙 飛行士に限らず、高 LET 粒子に曝された人間のデータが不足しており、今後限られ た実験データをどのように適用すべきかが懸念されるため、水晶体防護に係る線量 限度を設定する際に使用する重み係数、すなわち RBE 値としてどのような値が推奨 されるべきかについては、さらなる慎重な検討が望まれる。

<u>1.1.3.7. その他の組織</u>

<u>1.1.3.7.1. 呼吸器系</u>

呼吸器系には、鼻咽頭、咽頭、喉頭、気管、気管支、肺が含まれる。放射線治療に 起因する肺障害は、急性期から亜急性期(照射中後期~終了後半年程度)に発症す る放射線肺臓炎と、それに引き続く晩期(照射終了半年以降)の放射線肺線維症に 分類される(Abratt et al., 2002; Mehta, 2005)。重症化や致死的な転機となるなど臨床 的に問題となるものは主に前者であり(Coggle et al., 1986; McDnald et al., 1995)、放 射線肺臓炎のしきい線量は、放射線治療による肺全体の被ばくから求められ、急性 被ばくの場合の値は 6.5 Gy、多分割照射による被ばくの場合には 18 Gy である(ICRP, 2007; ICRP, 2012)。鼻咽頭、咽頭、喉頭、気管、気管支においては、2 Gy ずつの分割 照射で 30 Gy よりも高い線量の場合に、粘膜炎、潰瘍、萎縮、繊維症などの障害を引 き起こす(ICRP, 1984)。

放射線肺障害の発生機序について、照射開始直後~数週間は、細胞の喪失(I型) 肺胞上皮細胞の減少、Ⅱ型肺胞上皮細胞障害)、毛細血管の透過性亢進、炎症性サ イトカイン産生の増大など、臨床的な変化は見られないが細胞内での変化は始まっ ている時期である。数週~数ヵ月程度になると、血管内皮細胞障害、リンパ球・形質 細胞などの炎症性細胞の浸潤などにより、臨床的な急性から亜急性期の肺臓炎の 症状が認められる。その後、数ヵ月以降になると、毛細管の脱落、コラーゲンの沈着 による肺胞隔壁の肥厚と肺胞腔の消失がみられ、線維化が完成する(Hanania et al., 2019; Tsoutsou et al., 2006)。線維化は、広範囲だったり反復される障害を異常修復 する結果として生じる。線維化のプロセスには、platelet-derived growth factor (PDGF)や transforming growth factor- β (TGF- β)が肺胞マクロファージや II 型肺胞 上皮細胞から産生され、線維芽細胞に対する増殖因子として働く。特に TGF-Bは、 肺線維芽細胞に作用してその増殖及び遊走を促進させ、さらに、肺線維芽細胞から 筋線維芽細胞への分化誘導因子として働き、肺線維化の発症において重要な役割 を担っている(ICRP, 2012; Desmouliere et al., 1993)。加藤ら(Katoh et al., 2010)は、 マウスを用いた実験で、放射線照射された肺において、タンパク分解酵素阻害剤によ り TGF-βの発現を阻害すると肺線維化が抑制されること、TGF-βの発現量と肺線

維化に相関があることを明らかにした。

放射線肺臓炎と線維症の発症を決定づける最も重要な因子は、総線量と照射を受けた肺組織の体積である。呼吸器系の器官における線量—体積効果に関する情報は、QUANTEC グループにより報告されている(Marks et al., 2010; Rancati et al., 2010)。 マウスを用いた実験により、肺の線維化をエンドポイントとした場合の炭素線の RBE 値は1回照射では1.62(Zhou et al., 2019a)、5回分割照射では2.75であると報告されている(Zhou et al., 2019b)。また、中性子(16 MeV d-Be)については、治療線量の 範囲において肺の RBE 値は脊髄や皮膚の RBE 値よりも小さく、1回線量の増加に伴い RBE 値は小さくなると報告されている(Hornsey, 1982)。

<u>1.1.3.7.2. 泌尿器系</u>

泌尿器系は、腎臓、尿管、膀胱、尿道からなる。腎臓は泌尿器系の中で最も放射 線感受性が高く、回復が困難であるとされており、通常分割照射における全腎の TD5/5(5年間で5%に副作用を生ずる線量)は23 Gyと報告されている(Emami et al., 1991)。放射線による腎障害は、腎臓の炎症及び変性であり、放射性腎炎又は放射 性腎症と呼ばれている。臨床的には、急性放射性腎炎と慢性放射性腎炎の経過が ある。急性放射性腎炎は、6~12ヶ月後に発症し、高血圧を認め、心不全、浮腫、蛋 白尿、エリスロポエチン欠乏による貧血を合併する。一部は蛋白尿が慢性化し高窒 素血症が進展し腎不全に至る。軽度な腎炎は、蛋白尿か高血圧のみの場合もある。 慢性放射性腎炎は、急性放射性腎炎が遷延して起こるか 10 年以上経過して遷延し て起こる。倦怠感、腎濃縮力低下による夜間尿、低張尿、高尿酸尿、尿中 Na 喪失が 起こり、高窒素血症を認め腎機能が低下する。放射性尿管炎、後腹膜線維症などを 合併すると腎機能増悪の原因となる。部分照射後の腎機能の耐容線量は、非照射も しくは低線量照射した反対側の腎臓において代償性の機能増強や肥大が起こること により、全臓器照射の場合よりもかなり高い。この代償性効果によって、重度に被ばく した腎臓において重大な損傷があるにもかかわらず、ほぼ正常な全腎機能を維持す ることができる(Köst et al., 2002)。マウスの腎における 51Cr-EDTA クリアランスをエ ンドポイントとした RBE 値は、中性子(d(4)-Be)の場合、X 線 16 Gy を単回照射したと き 2.57、1 回線量 3.9 Gy で 10 分割照射したときには 5.16 であり、1 回線量が小さくな るのに伴い RBE 値が大きくなる傾向が示されている(Joiner et al., 1987)。また、 Stewart らの実験では、高線量域では腎の RBE 値は皮膚の RBE 値よりもわずかに 小さいが、腎の RBE 値は1回線量の減少に伴って急速に増加し、1回線量 3.9 Gy 以 下では皮膚の RBE 値を上回ることが予想された。併せて、超低線量での RBE 値の上 限は 20~26、高線量での下限は 1.2~1.4 であることが予測された(Stewart et al., 1984)

膀胱の放射線耐容線量は、腎臓と比較してかなり高く、通常分割照射における全 膀胱の TD5/5 は 65 Gy と報告されている(Emami et al., 1991)。しかしながら、高線量

もしくは全体の治療期間が短い場合には、障害のリスクが顕著に増加する。これらの 損傷には、炎症性膀胱炎、潰瘍形成、瘻孔、線維症、収縮、尿路閉塞がある。発症に は、分割照射治療の終わり頃に生じ、数週間で消失する急性の一過性反応と、治療 後6カ月ごろから進行する不可逆的な反応がある。膀胱粘膜の炎症と浮腫のために、 治療の終わり頃に排尿頻度の一時的な増加が生じる。その後、6 ヶ月から 12 ヶ月頃 にかけ、尿路上皮細胞剥離、潰瘍や壊死の形成、膀胱粘膜の毛細血管拡張症とびら ん、及び膀胱壁の進行性線維形成が続く場合があり、膀胱容量の永続的な減少が生 じる(Jaal et al., 2006)。尿管は膀胱よりも放射線抵抗性であり、極めて近接に存在す る小腸よりもかなり抵抗性がある。2 Gy 分割照射で、総線量 60~70 Gy を照射後の 尿管閉塞の発症率は 5%未満である(Marks et al., 1995)。膀胱の中性子線における RBE 値は、単回照射では 3.2、8 分割照射では 5.4 と報告されている(Stewart et al., 1986)。Sullivan らは、豚を用いて、尿管に対する中性子の RBE 値を求めるための組 織学的解析を行った。尿管は複雑でRBEを求めることが困難なため、その周辺リスク 臓器(直腸、膀胱、子宮頚部)の組織変化から RBE 値が導出された。その結果、早期 の線維化をエンドポイントとした場合には 4.34、晩期の線維化をエンドポイントとした 場合には 6.73 と推定された(Sullivan et al., 1980)。

<u>1.1.3.8. 結語</u>

ここに集約した情報から、中性子や重イオン等の高 LET 粒子の RBE 値が、線質 (原子番号、エネルギー、LET 等)や線量率、又、対象とする生物学的エンドポイント (組織/臓器、症状、障害のレベル等)によって大きく変わり得ることが分かる。一般 に RBE 値は、基準放射線の線量率の減少(分割回数の増加)とともに大きくなり、より 重篤なレベルの影響に着目するほど小さくなると言えるが、その変化の程度は取扱う 対象に応じて複雑に変化する。したがって、災害や事故で被ばくした人への医学的処 理を判断するための線量評価を行う際には、被ばくの状況や評価すべき影響をでき るだけ正確に把握したうえで、それらに応じた最も適切な RBE 値を選定することが重 要であると言える。

近年、大型の加速器を活用して小動物や細胞を中性子や重イオンで照射する実験 研究が国際的に広く行われるようになり、従来の疫学的なアプローチによる評価だけ でなく、バイスタンダー効果や逆線量率効果等、高 LET 粒子特有の生物学的効果の メカニズムの解明が進展している。これらの新たなデータに基づく理論的考察を経て、 被ばくの状況に応じて最適な RBE 値を迅速に決定するための汎用的かつ実用的な プロトコルが確立されることが期待される。

参考文献(1.1. 章)

1. Abratt RP, Morgan GW. Lung toxicity following chest ir-radiation in patients with lung cancer. Lung Cancer. 2002; 35: 103-109.

- Acharya, MM, Baulch, JE, Klein, PM, et al. New Concerns for Neurocognitive Function during Deep Space Exposures to Chronic, Low Dose-Rate, Neutron Radiation. eNeuro. 2019; 6(4).
- Ainsworth E, Kelly, LS, Mahlmann, LJ, Schooley, JC, Thomas, RH, Howard, J, Alpen, EL. Response of colony-forming units-spleen to heavy charged particles. Radiat Res1983; 96: 180-197.
- Alpen EL, Powers-Risius P. The relative biological effect of high-Z, high-LET charged particles for spermatogonial killing. Radiat. Res. 1981; 88: 132-143.
- Ando K, Koike S, Nojima K, Chen YJ, Ohira C, Ando S, Kobayashi N, Ohbuchi T, Shimizu W, Kanai T. Mouse skin reactions following fractionated irradiation with carbon ions. Int. J Radiat. Biol. 1998; 74: 129–138.
- Bakshi MV, Azimzadeh O, Merl-Pham J, Verreet T, Hauck SM, Benotmane MA, Atkinson MJ, Tapio S. In-utero low-dose irradiation leads to persistent alterations in the mouse heart proteome. PLoS One. 2016; 11: e0156952.
- Bateman JL, Rossi HH, Kellerer AM, Robinson CV, Bond VP. Dose-dependence of fast neutron RBE for lens opacification in mice. Radiat. Res. 1972; 51: 381–390.
- 8. Berger ME, Christensen DM, Lowry PC, Jones OW, Wiley AL. Medical management of radiation injuries: currentapproaches. Occup Med. 2006; 56: 162–172.
- Berlivet, J, Hémon, D, Cléro, É, et al. Ecological association between residential natural background radiation exposure and the incidence rate of childhood central nervous system tumors in France, 2000–2012. Journal of Environmental Radioactivity. 2020; 211: 106071.
- Betlazar, C, Middleton, RJ, Banati, RB, et al. The impact of high and low dose ionising radiation on the central nervous system. Redox biology. 2016; 9: 144-56.
- 11. Brent RL. Protection of the gametes embryo/fetus from prenatal radiation exposure. Health Phys. 2015; 108: 242-274.
- Catterall M, Bewley DK. Radiotherapy with past neutron beams. Academic Press., 1979.
- Chien, L, Chen, WK, Liu, ST, et al. Low-dose ionizing radiation induces mitochondrial fusion and increases expression of mitochondrial complexes I and III in hippocampal neurons. Oncotarget. 2015; 6(31): 30628-39.
- Chylack LT Jr, Peterson LE, Feiveson AH, Wear ML, Manuel FK, Tung WH, Hardy DS, Marak LJ, Cucinotta FA. NASA study of cataract in astronauts (NASCA). Report 1: Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity. Radiat. Res. 2009; 172: 10-20.
- Coggle JE, Lambert BE, Moores SR. Radiation effects in the lung. Environ Health Perspect. 1986; 70: 261–291.

- Cucinotta FA, Manuel FK, Jones J, Iszard G, Murrey J, Djojonegro B, Wear M. Space radiation and cataracts in astronauts. Radiat. Res. 2001; 156: 460-466.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C and Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med2013; 368: 987-998.
- Deasy, JO, Moiseenko V, Marks L, Clifford Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 76: S58-63.
- Dekaban AS. Abnormalities in children exposed to x-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus, part I. J. Nucl. Med. 1968; 9: 471–477.
- Delp MD, Charvat JM, Limoli CL, Globus RK, Ghosh P. Apollo Lunar Astronauts Show Higher Cardiovascular Disease Mortality: Possible Deep Space Radiation Effects on the Vascular Endothelium. Sci Rep2016; 6: 29901.
- Denekamp J, Harris SR, Morris C, Field SB. The response of a transplantable tumor to fractionated irradiation. II. Fast neutrons. Radiat. Res. 1976; 68: 93-103.
- 22. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor- β 1 induces α -smooth actin expression in granulation tissue myofibroblasts and quiescent and growing cultured fibroblasts. J. Cell Biol. 1993; 122: 103-111.
- Dia Paolo M, Bianchi M, Baarli J. Lens opacification in mice exposed to 14 MeV neutrons. Radiat. Res. 1978; 73: 340–350.
- Dobson RL, Kwan TC. The RBE of tritium radiation measured in mouse oocytes: Increase at low exposure levels. Radiat. Res. 1976; 66: 615-625.
- Dobson RL, Kwan TC. The tritium RBE at low-level exposure: variation with dose, dose rate, and exposure duration. Curr. Top. Radiat. Res. Q. 1978; 12: 44-62.
- Doss, M. Low dose radiation adaptive protection to control neurodegenerative diseases. Dose-response: a publication of International Hormesis Society. 2014; 12(2): 277-87.
- Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991; 21: 109–122.
- Field SB and Hornsey S. Neutron RBE for normal tissues. High-LET Radiations in Clinical Radiotherapy G. W. Barendsen, J. J. Broerse and K. Breur, Pergamon.1979, 181–186.
- Gasinska A, De Ruiter-Bootsma A, Davids JAG, Folkard M, Fowler JF. Survival of mouse type B spermatogonia for the study of the biological effectiveness of 1

MeV, 2.3 MeV and 5.6 MeV fast neutrons. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1987; 52: 237-243.

- Gasinska A. Mouse testis weight loss and survival of differentiated spermatogonia following irradiation with 250 kV X-rays and 5.5 MeV fast neutrons. Neoplasma. 1985; 32: 443-449.
- Gebicke-Haerter, PJ. Microglia in neurodegeneration: molecular aspects. Microscopy research and technique. 2001; 54(1): 47–58.
- 32. Ghosh P, Behnke BJ, Stabley JN, Kilar CR, Park Y, Narayanan A, Alwood JS, Shirazi-Fard Y, Schreurs AS, Globus RK, Delp MD. Effects of High-LET Radiation Exposure and Hindlimb Unloading on Skeletal Muscle Resistance Artery Vasomotor Properties and Cancellous Bone Microarchitecture in Mice. Radiat Res2016; 185: 257-266.
- Gori, T, Münzel, T. Biological effects of low-dose radiation: of harm and hormesis. European Heart Journal. 2011; 33(3): 292–5.
- Grabham P, Hu B, Sharma P, Geard C. Effects of ionizing radiation on threedimensional human vessel models: differential effects according to radiation quality and cellular development. Radiat Res2011; 175: 21-28.
- 35. Grahn D, Lee CH, Farrington BF. Interpretation of cytogenetic damage induced in the germ line of male mice exposed for over 1 year to 239Pu alpha particles, fission neutrons, or 60Co gamma rays. Radiat. Res. 1983; 95: 566-583.
- Gueulette J, Octave-Prignot M, De Coster BM, Wambersie A, Grégoire V. Intestinal crypt regeneration in mice: a biological system for quality assurance in non-conventional radiation therapy. Radiother. Oncol. 2004; 73: S148-154.
- Guida P, Vazquez, ME, Otto S. Cytotoxic Effects of Low- and High-LET Radiation on Human Neuronal Progenitor Cells: Induction of Apoptosis and TP53 Gene Expression. Radiat. Res. 2005; 164: 545-555.
- Gustavson KH, Jagell S, Blomquist HK, Nordenson I. Microcephaly, mental retardation and chromosomal aberrations in a girl following radiation therapy during late fetal life. Acta Radiol. Oncol. 1981; 20: 209–212.
- Hall EJ, Worgul BV, Smilenov L, Elliston CD, Brenner DJ. The relative biological effectiveness of densely ionizing heavy-ion radiation for inducing ocular cataracts in wild type versus mice heterozygous for the ATM gene. Radiat. Environ. Biophys. 2006; 45: 99–104.
- Hamada N, Sato T. Cataractogenesis following high-LET radiation exposure. Mutat. Res. 2016; 770: 262–291.
- Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. Chest. 2019; 156: 150–162.

- Harrison J, Leggett R, Lloyd D, Phipps A, Scott B. Polonium-210 as a poison. J. Radiol. Prot. 2007; 27: 17-40.
- Hillebrandt S, Streffer C. Relative biological effectiveness of neutrons: induction of malformations in a mouse strain with genetic predisposition. Radiat. Res. 2000; 153: 595–598.
- 44. Hong, JH, Chiang, CS, Campbell, IL, et al. Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995; 33(3): 619–26.
- Hopewell JW, Campling D, Calvo W, Reinhold HS, Wilkinson JH, Yeung TK. Vascular irradiation damage: its cellular basis and likely consequences. Br J Cancer Suppl1986; 7: 181–191.
- Hopwell JW, Barnes DW, Robbins ME, Sansom JM, Knowles JF, van den Aardweg GJ. The relative biological effectiveness of fractionated doses of fast neutrons (42 MeVd----Be) for normal tissues in the pig. I. Effects on the epidermis and dermal vascular/connective tissues. Br. J. Radiol. 1988; 61: 928-938.
- 47. Hornsey S. RBE for lung and cord. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982; 8: 2099-2102.
- Howell RW, Azure MT, Narra VR, Rao DV. Relative biological effectiveness of alpha-particle emitters in vivo at low doses. Radiat. Res. 1994; 137: 352-360.
- Howell RW, Goddu SM, Narra VR, Fisher DR, Schenter RE, Rao DV. Radiotoxicity of gadolinium-148 and radium-223 in mouse testes: relative biological effectiveness of alpha-particle emitters in vivo. Radiat. Res. 1997; 147: 342-348.
- Hwang NH, Feola JM, Beach JL, Maruyama Y. RBE of CF-252 neutrons by mouse testes weight loss. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984;10: 901-905.
- 51. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Avoidance of Radiation Injuries from Medical Interventional Procedures. Publication 85. 2000.
- 52. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Biological effects after prenatal irradiation (Embryo and Fetus). In: J. V. Valentin (ed.), Annals of the ICRP. ICRP publication 90. Vol. 33, Oxford, UK: Pergamon Press, 2003.
- 53. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Developmental effects of irradiation on the brain of the embryo and fetus. In: M. C. Thorne (ed.), Annals of the ICRP. ICRP publication 49. Volume 16, Oxford, UK: Pergamon Press, 1986.
- 54. International Commission on Radiological Protection (ICRP). ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. CRP Publication 118. Ann. ICRP 41. Elsevier Health Sciences, 2011, 134.

- 55. International Commission on Radiological Protection (ICRP). ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs -- threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118. 2012.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). Nonstochastic Effects of Ionizing Radiation. ICRP Publication 41. 1984.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). RBE for Deterministic Effects. In: H. Smith ed.), Annals of the ICRP. ICRP Publication 58. Vol. 20, Oxford, UK: Pergamon Press, 1989, 10–14, 34–35.
- 58. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (wR). ICRP Publication 92. Ann. ICRP 21. Elsevier Health Sciences, 2003, 107.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). The 2007 Recommendations of the International Commission of Radiological Protection. In: J. V. Valentin (ed.), Annals of the ICRP. ICRP publication 103. Vol. 37, Amsterdam, Netherlands: ELSEVIER, 2007, 57–59.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann. ICRP 37(2–4), Published for the International Commission on Radiological Protection by Sage, 2007.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). The Biological Basis for DoseLimitation in the Skin Publication 59. 1992.
- 62. Imaeda M, Ishikawa H, Yoshida Y, Takahashi T, Ohkubo Y, Musha A, Komachi M, Nakazato Y, Nakano T. Long-term pathological and immunohistochemical features in the liver after intraoperative whole-liver irradiation in rats. J. Radiat. Res. 2014; 55: 665-73.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). Diagnosis and Treatment of Radiation Injuries. Safety Reports Series No.2. 1998.
- 64. International Atomic Energy Agency (IAEA). EPR-MEDICAL 2005, Generic procedures for medical response during a nuclear or radiological emergency. 2005.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). Technical Report Series: Manual on Radiation Hematology No.123. 1971.
- 66. Ishida Y, Ohmachi Y, Nakata Y, Hiraoka T, Hamano T, Fushiki S, Ogiu T. Doseresponse and large relative biological effectiveness of fast neutrons with regard to mouse fetal cerebral neuron apoptosis. J Radiat Res. 2006; 47: 41-47.
- 67. Isono M, Yoshida Y, Takahashi A, Oike T, Shibata A, Kubota Y, Kanai T, Ohno T, Nakano T. Carbon-ion beams effectively induce growth inhibition and apoptosis in

human neural stem cells compared with glioblastoma A172 cells. J Radiat Res. 2015; 56: 856-61.

- 68. Jaal J, Dörr W. Radiation induced late damage to the barrier function of small blood vessels in mouse bladder. J. Urol. 2006; 176: 2696-2700.
- Joiner MC, Field SB. The response of mouse skin to irradiation with neutrons from the 62 MeV cyclotron at Clatterbridge, U. K. Radiother. Oncol. 1988; 12: 153–166.
- Joiner MC, Johns H. Renal damage in the mouse: The effect of d(4)-Be neutrons. Radiat. Res. 1987; 109: 456 -468.
- Joiner MC, Maughan RL, Fowler JF, Denekamp J. The RBE for mouse skin irradiated with 3-MeV neutrons: single and fractionated doses. Radiat. Res. 1983; 95: 130-141.
- 72. Joiner MC, van der Kogel AJ. Basic clinical radiobiology. Fifth edition: CRC Press, Inc., 2018, 160–162.
- Jones JA, McCarten M, Manuel K, Djojonegoro B, Murray J, Feiversen A, Wear M. Cataract formation mechanisms and risk in aviation and space crews. Aviat. Space Environ. Med. 2007; 78: A56–A66.
- Jones TD, Morris MD, Young RW, Kehlet RA. Neutron RBEs for cytopenia and repopulation of stroma and hematopoietic stem cells: mathematical models of marrow cell kinetics. Health Phys1997; 72: 530–543.
- 75. Kam, WW-Y, Banati, RB. Effects of ionizing radiation on mitochondria. Free Radical Biology and Medicine. 2013; 65: 607–19.
- Kamiguchi Y, Tateno H, Mikamo K. Dose-response relationship for the induction of structural chromosome aberrations in human spermatozoa after in vitro exposure to tritium beta-rays. Mutat. Res. 1990; 228: 125–131.
- 77. Kaminuma T, Suzuki Y, Shirai K, Mizui T, Noda S, Yoshida Y, Funayama T, Takahashi T, Kobayashi Y, Shirao T, Nakano T. Effectiveness of carbon-ion beams for apoptosis induction in rat primary immature hippocampal neurons. J Radiat Res. 2010; 51: 627-31.
- 78. Karger CP, Debus J, Peschke P, Münter MW, Heiland S, Hartmann GH. Doseresponse curves for late functional changes in the normal rat brain after single carbon-on doses evaluated by magnetic resonance imaging: influence of followup time and calculation of relative biological effectiveness. Radiat Res. 2002; 158: 545-555.
- Karger CP, Peshke P. RBE and related modeling in carbon-ion therapy. Phys. Med. Biol. 2018; 63: 01TR02.
- Katoh H, Ishikawa H, Hasegawa M, Yoshida Y, Suzuki Y, Ohno T, Takahashi T, Nakano T. Protective effect of urinary trypsin inhibitor on the development of

radiation-induced lung fibrosis in mice. J. Radiat. Res. 2010; 51: 325-332.

- Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Allen Li X, Ten Haken RK, Miften M. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 76: S101–107.
- Kempf, SJ, Janik, D, Barjaktarovic, Z, et al. Chronic low-dose-rate ionising radiation affects the hippocampal phosphoproteome in the ApoE-/- Alzheimer's mouse model. Oncotarget. 2016; 7(44): 71817.
- Konermann G. Brain development in mice after prenatal irradiations: modes of effect manifestation, dose-response-relationship and RBE of neutrons. In: H. Kriegel, W. Schmahl, G. B. Gerber, et al (eds), Radiation Risk to the Developing Nervous System. Stuttgart, Germany: Gustav Fischer Verlag, 1986, 93-116.
- Köst S, Dörr W, Keinert K, Glaser FH, Endert G, Herrmann T. 2002. Effect of dosedistribution in damage to the kidney following abdominal radiotherapy. Int. J. Radiat. Biol. 2002; 78: 695–702.
- Kozlowski R, Bouffler SD, Haines JW, Harrison JD, Cox R. In utero haemopoietic sensitivity to alpha, beta or X-irradiation in CBA/H mice. Int. J. Radiat. Biol. 2001; 77: 805–815.
- Kuhne WW, Gersey BB, Wilkins R, Wu H, Wender SA, George V, Dynan WS. Biological effects of high-energy neutrons measured in vivo using a vertebrate model. Radiat. Res. 2009; 172: 473-480.
- Kutkov V, Buglova E and McKenna T. Severe deterministic effects of external exposure and intake of radioactive material: basis for emergency response criteria. J Radiol Prot2011; 31: 237–253.
- Langberg CW, Hauer-Jensen M. 1996. Influence of fraction size on the development of late radiationenteropathy. An experimental study in the rat. Acta Oncol. 1996; 35: 89–94.
- Langberg CW, Waldron JA, Baker ML, Hauer-Jensen M. Significance of overall treatment time for the development of radiation-induced intestinal complications. An experimental study in the rat. Cancer 1994; 73: 2663-2668.
- Lee H-J, Kim J-S, Moon C, Kim J-C, Jo S-K, Kim S-H. Relative biological effectiveness of fast neutrons in a multiorgan assay for apoptosis in mouse. Environ. Toxicol. 2008; 23: 233-239.
- Leith JT, Ainsworth EJ, Alpen EL. Heavy–Ion Radiobiology: Normal Tissue Studies. Advances in Radiation Biology. 10. J. T. Lett, Elsevier.1983, 191–236.
- Lenth JT, Powers-Risius P, Woodruff KH, McDonald M, Howard J. Response of the skin of hamsters to fractionated irradiation with X rays or accelerated carbon ions. Radiat. Res. 1981; 88: 565-576.

- Lett JT, Cox AB, Berghold DS, Lee AC, Peckering E. Late effects of particulate radiations in primate and rabbit tissues. Adv. Space Res. 1984; 4: 251–256.
- Limoli, CL, Giedzinski, E, Rola, R, et al. Radiation response of neural precursor cells: linking cellular sensitivity to cell cycle checkpoints, apoptosis and oxidative stress. Radiation research. 2004; 161(1): 17–27.
- Lorimore SA, Goodhead DT, Wright EG. Inactivation of haemopoietic stem cells by slow alpha-particles. Int J Radiat Biol1993; 63: 655-660.
- Lowe, XR, Bhattacharya, S, Marchetti, F, et al. Early Brain Response to Low-Dose Radiation Exposure Involves Molecular Networks and Pathways Associated with Cognitive Functions, Advanced Aging and Alzheimer's Disease. Radiation Research. 2009; 171(1): 53–65.
- 97. Lumniczky, K, Szatmári, T, Sáfrány, G. Ionizing Radiation-Induced Immune and Inflammatory Reactions in the Brain. Front Immunol. 2017; 8: 517.
- Ma, S, Kong, B, Liu, B, et al. Biological effects of low-dose radiation from computed tomography scanning. International journal of radiation biology. 2013; 89(5): 326– 33.
- Mao XW, Boerma M, Rodriguez D, Campbell-Beachler M, Jones T, Stanbouly S, Sridharan V, Wroe A, Nelson GA. Acute effect of low-dose space radiation on mouse retina and retinal endothelial cells. Radiat. Res. 2018; 190: 45-52.
- 100.Mao, X, Boerma, M, Rodriguez, D, et al. Combined effects of low-dose proton radiation and simulated microgravity on the mouse retina and the hematopoietic system. Radiation Research. 2019; 192(3): 241-50.
- 101.Mao, XW, Nishiyama, NC, Pecaut, MJ, et al. Simulated Microgravity and Low-Dose/Low-Dose-Rate Radiation Induces Oxidative Damage in the Mouse Brain. Radiat Res. 2016; 185(6): 647-57.
- 102.Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Spring Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, El Naqa I, Hubbs JL, Lebesque JV, Timmerman RD, Martel MK, Jackson A. Radiation dose-volume effects in the lung. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 76: S70– 76.
- 103.Marks LB, Carroll PR, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995; 31: 1257–1280.
- 104.Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 76: S10–S19.
- 105.Matsuda Y, Ohara H, Tobari I. Studies on radiation-induced chromosome aberrations in mouse spermatocytes. II. Dose-response relationships of

chromosome aberrations induced at zygotene stage in mouse primary spermatocytes following fast neutron- and 60Co gamma-irradiations. Mutat. Res. 1987; 176: 251-257.

- 106.Matsuda Y, Yamada T, Tobari I. Chromosome aberrations induced by tritiated water or 60Co gamma-rays at early pronuclear stage in mouse eggs. Mutat. Res. 1986; 160: 87-93.
- 107.McDnald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995; 31: 1187–1203.
- 108.Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005; 63: 5-24.
- 109.Merriam GR, Schechter A, Focht EF. The effects of ionizing radiation on the eye. Front. Radiat. Ther. Oncol. 1972; 6: 346-385.
- 110.Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation Dose-Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 76: S123-129.
- 111.Monje, ML, Mizumatsu, S, Fike, JR, et al. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. Nature medicine. 2002; 8(9): 955-62.
- 112.Nakashima E, Akahoshi M, Neriishi K, Fujiwara S. Systolic blood pressure and systolic hypertension in adolescence of atomic bomb survivors exposed in utero. Radiat. Res. 2007; 168: 593-599.
- 113.Nakashima E, Akahoshi M, Neriishi K, Fujiwara S. Systolic blood pressure and systolic hypertension in adolescence of atomic bomb survivors exposed in utero. Radiat. Res. 2007; 168: 593-599.
- 114.Nembhard WN, McElfish PA, Ayers B, Collins RT, Shan X, Rabie NZ, Zarate YA, Maity S, Cen R, Robbins JA. Nuclear radiation and prevalence of structural birth defects among infants born to women from the Marshall Islands. Birth Defects Res. 2019; 111: 1192–1204.
- 115.Nemoto K, Pickles T, Minchinton AI, Lam GK. The relative biological effectiveness of the modulated proton beam at TRIUMF. Radiat. Med. 1998; 16: 43-46.
- 116.Osman, AM, Sun, Y, Burns, TC, et al. Radiation Triggers a Dynamic Sequence of Transient Microglial Alterations in Juvenile Brain. Cell reports. 2020; 31(9): 107699.
- 117.Pacchierotti P, Russo A, Metalli P. Meiotic non-disjunction induced by fission neutrons relative to X-rays observed in mouse secondary spermatocytes. II. Dose-effect relationships after treatment of pachytene cells. Mutat. Res. 1987; 176: 233-241.

- 118.Pampfer S, Müller W-U, Streffer C. Preimplantation growth delay and micronucleus formation after in vivo exposure of mouse zygotes to fast neutrons. Radiat. Res. 1992; 129: 88-95.
- 119.Pampfer S, Streffer C. Prenatal death and malformations after irradiation of mouse zygotes with neutrons or X-rays. Teratol. 1988; 37: 599–607.
- 120.Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, Ten Haken RK. Radiation associated liver injury. Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys. 2010; 76: S94– S100.
- 121.Parihar, VK, Allen, BD, Caressi, C, et al. Cosmic radiation exposure and persistent cognitive dysfunction. Scientific Reports. 2016; 6(1): 34774.
- 122.Pearce, MS, Salotti, JA, Little, MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet (London, England). 2012; 380(9840): 499-505.
- 123.Potten CS, Gandara R, Mahida YR, Loeffler M, Wright NA. Cell Prolif. 2009; 42: 731–750.
- 124.Preston, DL, Ron, E, Tokuoka, S, et al. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. Radiation Research. 2007; 168(1): 1–64.
- 125.Preston, DL, Ron, E, Yonehara, S, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. Journal of the National Cancer Institute. 2002; 94(20): 1555–63.
- 126.Raber, J, Allen, AR, Sharma, S, et al. Effects of Proton and Combined Proton and (56)Fe Radiation on the Hippocampus. Radiat Res. 2016; 185(1): 20-30.
- 127.Raju MR, Carpenter SG. A heavy particle comparative study. PartIV: acute and late reactions. Br. J. Radiol. 1978; 51: 720-727.
- 128.Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B, Eisbruch A. Radiation Dose-Volume Effects in the Larynx and Pharynx. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 76: S64-69.
- 129.Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B, Eisbruch A. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 76: S64-69.
- 130.Rao DV, Narra VR, Howell RW, Govelitz GF, Sastry KSR. In-vivo radiotoxicity of DNA incorporated 125I compared with that of densely ionising alpha-particles. Lancet. 1989; 334: 650-653.
- 131.Roth J, Brown N, Catterall M, Beal A. Effects of fast neutrons on the eye. Br J Ophthalmol. 1976; 60: 236-244.
- 132.Rugh R, Duhamel L, Chandler A, Varma A. Cataract development after embryonic and fetal X-irradiation. Radiat. Res. 1964; 22: 519–534.

- 133.Rugh R, Wohlfromm M, Varma A, Spencer N, Stanford W. A reexamination of the mouse embryonic radiation cataract studies. Radiat. Res. 1971; 47: 182-190.
- 134.Satow Y, Hori H, Lee JY, Ohtaki M, Sawada S, Nakamura N, Okada S. Effect of tritiated water on female germ cells: mouse oocyte killing and RBE. Int. J. Radiat. Biol. 1989a; 56:293-299.
- 135.Satow Y, Hori H, Lee JY. Teratogenic effect of fission neutron and tritium water on rat embryo. J. UOEH. 1989b;11 Suppl: 416-431.
- 136.Satow Y, Lee JY, Hori H, Okuda H, Tsuchimoto S, Sawada S, Yokoro K. Teratogenic effect of californium-252 irradiation in rats. J. Radiat. Res. 1989c; 30: 155-163.
- 137.Scott B. Early Occurring and Continuing Efforcts. In: Health Effects Models for Nuclear Power Plant Accident Consequence Analysis Modifications of Models Resulting From Recent Reports on Health Effects of Ionizing Radiation Low LET Radiation Part 11: Scientific Bases for Health Effects Models., UNNRC 1995.
- 138.Scott BR, Gott KM, Potter CA, Wilder J. A Comparison of In Vivo Cellular Responses to Cs-137 Gamma Rays And 320-kV X Rays. Dose Response2013; 11: 444-459.
- 139. Searle AG, Beechey CV, Green D, Howells GR. Comparative effects of protracted exposures to 60Co gamma-radiation and 239Pu alpha-radiation on breeding performance in female mice. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1980; 37: 189–200.
- 140. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. BMJ 2010; 340: b5349.
- 141.Shore RE, Worgul BV. Overview of the epidemiology of radiation cataracts. In: A. J. Junk, Y. Kundiev, P. Vitte, B. V. Worgul (eds.), Ocular Radiation Risk Assessment in Populations Exposed to Environmental Radiation Contamination. Kluwer, The Hague, 1999, 183–189.
- 142. Shore RE. Radiation and cataract risk: Impact of recent epidemiologic studies on judgments. Mutat. Res. 2016; 770: 231–237.
- 143. Solomon HM, Beckman DA, Buck SJ, Gorson RO, Mills RE, Brent RL. Comparative effects of neutron irradiation and X irradiation on the embryonic development of the rat. Radiat. Res. 1994; 137: 226–230.
- 144.Sorensen BS, Bassler N, Nielsen S, Horsman MR, Grzanka L, Spejlborg H, Swakon J, Olko P, Overgaard J. Relative biological effectiveness (RBE) and distal edge effects of proton radiation on early damage in vivo. Acta Oncol. 2017; 56: 1387–

1391.

- 145. Sorensen BS, Horsman MR, Alsner J, Overgaard J, Durante M, Scholz M, Friedrich T, Bassler N. Relative biological effectiveness of carbon ions for tumor control, acute skin damage and late radiation-induced fibrosis in a mouse model. Acta Oncol. 2015; 54: 1623–1630.
- 146.Sreetharan S, Thome C, Tharmalingam S, Jones DE, Kulesza AV, Khaper N, Lees SJ, Wilson JY, Boreham DR, Tai TC. Ionizing radiation exposure during pregnancy: Effects on postnatal development and life. Radiat. Res. 2017; 187: 647–658.
- 147.Stewart FA, Randhawa V, Maughan R. The RBE for mouse bladders after irradiation with 1 to 8 fractions of d(4)+ Be neutrons. Br. J. Radiol. 1986; 59: 61– 68.
- 148.Stewart FA, Soranson J, Maughan R, Alpen EL, Denekamp J. The RBE for renal damage after irradiation with 3 MeV neutrons. Br. J. Radiol. 1984; 57: 1009–1021.
- 149.Straume T, Dobson RL. Kwan TC. Neutron RBEs and the radiosensitive target for mouse immature oocyte killing. Radiat. Res. 1987; 111: 47–57.
- 150.Streffer C, Molls M. Cultures of preimplantation mouse embryos: a model for radiobiological studies. Adv. Radiat. Biol. 1987; 13: 169–213.
- 151.Streffer C, Muller W–U. Malformations after radiation exposure of preimplantation stages. Int. J. Biol. 1996; 40: 355–360.
- 152.Sullivan MF, Beamer JL, Cross FT, Lund JE, Mahony TD, Endres GW, Buschbom RL. Pathologic effects of intracavitary irradiation with Californium-252. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1980; 6: 1613–1627.
- 153.Suman S, Kumar S, Moon BH, Strawn SJ, Thakor H, Fan Z, Shay JW, Fornace Jr. AJ, Datta K. Relative Biological Effectiveness of Energetic Heavy Ions for Intestinal Tumorigenesis Shows Male Preponderance and Radiation Type and Energy Dependence in APC1638N/+ Mice. Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys. 2016; 95: 131–138.
- 154.Szabó ER, Brand M, Hans S, Hideghéty K, Karsch L, Lessmann E, Pawelke J, Schürer M, Beyreuther E. Radiobiological effects and proton RBE determined by wildtype zebrafish embryos. PLoS One. 2018; 813: e0206879.
- 155.Tateno H, Kamiguchi Y, Watanabe S, Mikamo K, Sawada S. Relative biological effectiveness (RBE) of 252Cf fission neutrons for the induction of chromosome damage in human spermatozoa. Int. J. Radiat. Biol. 1996; 70: 229–235.
- 156. Tatsukawa Y, Nakashima E, Yamada M, Funamoto S, Hida A, Akahoshi M, Sakata R, Ross NP, Kasagi F, Fujiwara S, Shore RE. Cardiovascular disease risk among atomic bomb survivors exposed in utero, 1978–2003. Radiat. Res. 2008; 170: 269–274.

- 157.Tatsuzaki H, Inada T, Arimoto T, Shimizu T, Sato S, Yaguchi M, Akisada M. Early and late effects of fractionated 250 MeV proton beam irradiation on murine legs. J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 1991; 3: 171–179.
- 158. Tepper J, Verhey L, Goitein M, Suit HD, Phil D. In vivo determinations of RBE in a high energy modulated proton beam using normal tissue reactions and fractionated dose schedules. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1977; 2: 1115–1122.
- 159. Thomas P, Tracy B, Ping T, Baweja A, Wickstrom M, Sidhu N, Hiebert L. Relative biological effectiveness (RBE) of alpha radiation in cultured porcine aortic endothelial cells. Int J Radiat Biol2007; 83: 171–179.
- 160.Tomizawa M, Miyamoto T, Kato H, Otsu H. Relative biological effectiveness of carbon ions for causing fatal liver failure after partial hepatectomy in mice. J. Radiat. Res. 2000; 41: 151–161.
- 161.Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006; 66: 1281–1293.
- 162.Tsuboi A, Kojima E, Tanaka K., Kanai T. RBE of Carbon Beam on Hematopoietic Injury. NIPPON ACTA RADIOLOGICA 1995; 55: 247–252.
- 163.United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Source, Effects, and Risks of Ionizing Radiation. Report to Report to the General Assembly with Annexes. New York, USA: United Nations, 1982.
- 164.United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Source, Effects, and Risks of Ionizing Radiation. Report to Report to the General Assembly with Annexes. New York, USA: United Nations, 1988.
- 165.United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources, effects and risks of ionizing radiation: 1988 report to the General Assembly, with annexes, United Nations, 1988.
- 166.United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources, effects and risks of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: UNSCEAR 2013 report to the General Assembly with scientific annexes, United Nations, 2013.
- 167.USNRC/CEC. Probabilistic Accident Consequence Uncertainty Analysis. Early Health Effects Uncertainty Assessment. Appendices Vol.2, NUREG_CR-6545, Washington DC1997, C31-C60.
- 168.Uzawa A, Ando K, Koike S, Furusawa Y, Matsumoto Y, Takai N, Hirayama R, Watanabe M, Scholz M, Elsässer T, Peschke P. Comparison of biological effectiveness of carbon-ion beams in Japan and Germany. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009; 73: 1545–1551.

- 169.Vienne-Jumeau, A, Tafani, C, Ricard, D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. Revue Neurologique. 2019; 175(10): 664–78.
- 170.Wang B, Murakami M, Eguchi-Kasai K, Nojima K, Shang Y, Tanaka K, Watanabe K, Fujita K, Moreno SG, Coffigny H, Hayata I. Effects of prenatal irradiation with an accelerated heavy-ion beam on postnatal development in rats: II. Further study on neurophysiologic alterations. Adv. Space Res. 2007c; 39: 994–1003.
- 171.Wang B, Murakami M, Eguchi-Kasai K, Nojima K, Shang Y, Tanaka K, Watanabe K, Fujita K, Moreno SG, Coffigny H, Hayata I. Effects of prenatal irradiation with accelerated heavy-ion beams on postnatal development in rats: III. Testicular development and breeding activity. Adv. Space Res. 2007a; 40: 550-562.
- 172.Wang B, Murakami M, Eguchi-Kasai K, Nojima K, Shang Y, Tanaka K, Watanabe K, Fujita K, Moreno SG, Coffigny H, Hayata I. Effects of prenatal irradiation with an accelerated heavy-ion beam on postnatal development in rats: I. Neurophysiological alterations. Radiat. Res. 2005; 164: 561-566.
- 173.Wang B, Tanaka K, Murakami M, Eguchi-Kasai K, Shang Y, Fujita K, Moreno SG, Coffigny H, Hayata I. Prenatal irradiations with accelerated-heavy-ion beams induced LET-dependent detrimental effects on prenatal development and postnatal neurophysiological accomplishment. Indian J. Rad. Res. 2008; 5: 15-23.
- 174.Wang B, Watanabe K, Yamada T, Shima A. Effects of beta radiation from organically bound tritium on cultured mouse embryonic mid brain cells. Health Phys. 1996; 71: 915–921.
- 175.Wang B, Zhang W, Zhou X-Y. Experimental studies on biological effects of tritium exposure in late last century in P. R. China. Indian J. Rad. Res. 2007b; 3: 26-33.
- 176.Wang B., Yasuda H. Relative biological effectiveness of high LET particles on the reproductive system and fetal development, Life, 2020; 10: 298.
- 177.Wang, B, Tanaka, K, Ji, B, et al. Total body 100-mGy X-irradiation does not induce Alzheimer's disease-like pathogenesis or memory impairment in mice. Journal of radiation research. 2014; 55(1): 84–96.
- 178.Ward WF, Aceto Jr H, Jolly R, Buckle D. R.B.E. and O.E.R. of extended-Braggpeak helium ions: survival and development of rat embryos. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1976; 30: 317-326.
- 179.Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF, Pesik N, Wiley AL, Dickerson WE, Tsu H, Confer DL, Coleman CN, Seed T, Lowry P, Armitage JO, Dainiak N. Medical Management of the Acute Radiation Syndrome: Recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. Ann. Intern. Med. 2004; 140: 1037–1051.
- 180.Weissenborn U, Streffer C. Analysis of structural and numerical chromosomal

anomalies at the first, second, and third mitosis after irradiation of one-cell mouse embryos with X-rays or neutrons. Int. J. Radiat. Biol. 1988; 54: 381-394.

- 181.Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation Dose-Volume Effects in the Esophagus. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 76: S86-93.
- 182.Worgul BV, Medvedovsky C, Huang Y, Marino SA, Randers-Pehrson G, Brenner DJ. Quantitative assessment of the cataractogenic potential of verylow doses of neutrons. Radiat. Res. 1996; 145: 343-349.
- 183. Yamada T, Yukawa O, Asami K, Nakazawa T. Effect of chronic HTO beta or 60Co gamma radiation on preimplantation mouse development in vitro. Radiat. Res. 1982; 92: 359–369.
- 184.Yang VV and Ainsworth EJ. Late effects of heavy charged particles on the fine structure of the mouse coronary artery. Radiat Res1982; 91: 135–144.
- 185.Yasuda T, Oda S, Yasuda H, Hibi Y, Anzai K, Mitani H. Biological effects of highenergy neutrons measured in vivo using a vertebrate model. Int. J. Radiat. Biol. 2011; 87: 915–922.
- 186.Ye, J, Jiang, Z, Chen, X, et al. Electron transport chain inhibitors induce microglia activation through enhancing mitochondrial reactive oxygen species production. Experimental cell research. 2016; 340(2): 315–26.
- 187.Yin, E, Nelson, DO, Coleman, MA, et al. Gene expression changes in mouse brain after exposure to low-dose ionizing radiation. International journal of radiation biology. 2003; 79(10): 759-75.
- 188.Yoshida Y, Ando K, Ando K, Murata K, Yoshimoto Y, Musha A, Kubo N, Kawamura H, Koike S, Uzawa A, Takahashi T, Ohno T, Nakano T. Evaluation of therapeutic gain for fractionated carbon-ion radiotherapy using the tumor growth delay and crypt survival assays. Radiother. Oncol. 2015; 117: 351–357.
- 189.Yoshida Y, Suzuki Y, Al-Jahdari WS, Hamada N, Funayama T, Shirai K, Katoh H, Sakashita T, Kobayashi Y, Nakano T. Evaluation of the relative biological effectiveness of carbon ion beams in the cerebellum using the rat organotypic slice culture system. J Radiat Res. 2012; 53: 87–92.
- 190.Zhang H, Duan X, Yuan Z, Li W, Zhou G, Zhou Q, Bing L, Min F, Li X, Xie Y. Chromosomal aberrations induced by 12C6+ ions and 60Co gamma-rays in mouse immature oocytes. Mutat. Res. 2006; 595: 37-41. Mutat. Res. 2006; 595: 37-41.
- 191.Zhang H, Zheng RL, Wang RY, Wei ZQ, Li WJ, Gao QX, Chen WQ, Wang ZH, Han GW, Liang JP. Chromosomal aberrations induced by 12C6+ heavy ion irradiation in spermatogonia and spermatocytes of mice. Mutat. Res. 1998a; 398: 27–31.
- 192.Zhang H, Zheng RL, Wei ZQ, Li WJ, Gao QX, Chen WQ, Wang ZH, He J, Liang JP, Han GW, Huang T, Li Q, Xie HM, Zhang SM, Cai XC. Effects of pre-exposure of

mouse testis with low-dose 16O8+ ions or 60Co gamma-rays on sperm shape abnormalities, lipid peroxidation and superoxide dismutase (SOD) activity induced by subsequent high-dose irradiation. Int. J. Radiat. Biol. 1998b; 73: 163-167.

- 193.Zhou C, Jones B, Moustafa M, Yang B, Brons S, Cao L, Dai Y, Schwager C, Chen M, Jaekel O, Chen L, Debus J, Abdollahi A. Determining RBE for development of lung fibrosis induced by fractionated irradiation with carbon ions utilizing fibrosis index and high-LET BED model. Clin. Transl. Radiat. Oncol. 2019b; 14: 25–32.
- 194.Zhou C, Moustafa M, Zhou Z, Jones B, Brons S, Schwager C, Kriegsmann M, Lasitschka F, Debus J, Abdollahi A. Relative Biological Effectiveness (RBE) for Development of lung fibrosis after single dose carbon ion radiotherapy (CIRT) Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2019a; 105: e644-645 (supple).
- 195.Zhou XY, Dong JC, Zhou SY, Chen JD, Guo FR. Experimental study on relative biological effectiveness of tritium and risk estimates of genetic damage. Chin. Med. J. 1989; 102: 872–878.

2. 国内の放射線規制の課題に関する調査・提言

2.1 大規模な放射線災害発生時の線量推定法の評価

- 委員長 三浦 富智(弘前大学被ばく医療総合研究所)
 - 古渡 意彦(量研機構高度被ばく医療センター)
 - 濱崎 幹也(放射線影響研究所分子生物科学部)
 - 阿部 悠(福島県立医科大学医学部)
 - 吉野 浩教(弘前大学大学院保健学研究科)

2.1.1 テーマを選んだ経緯や背景

線量評価の創成期には、数名の傷病者の被ばく線量を推定する技術が議論され、 国際的な標準法の普及や人材育成が行われてきた。しかし、2001 年、米国で発生し た同時多発テロを背景とし、生物学的線量評価に関する課題として大規模放射線災 害発生時の線量推定が国際的課題として議論されることとなった。米国では、同時多 発テロのような大規模傷病者が発生するケースにおいて、大量の線量被ばく患者が 発生した場合、個人の線量評価が困難になるという危機感から、数万人規模の生物 学的線量評価を可能とするハイスループットシステムの開発が着手された。一方、国 内では、大規模放射線災害発生時の対応が遅れている。生物学的線量評価では、ゴ ールドスタンダードである二動原体染色体の線量適応下限は ISO19238:2014 におい て100mGy とされており、血球数の減少が認められる 500mSv よりも低線量域に対応 可能となる。しかし、これらの低線量域では救急の医療処置は不要であることから、 大規模放射線災害時には、災害の規模や放射性物質の拡散状況により傷病者数が 異なるが、本調査では、JCO 事故での高線量被ばく患者および住民スクリーニングを 参考にして 100~1000 人規模を想定した対応を検討する。

物理学的線量評価に関していうと、これまでの原子力事故における職業人及び公 衆の外部・内部被ばく線量評価に関し、大規模事故を経るごとに評価手法は確実に 高度化・精緻化している。例えば、チェルノブイリ原発事故、及び今般の東京電力福 島第一原子力発電所における原子力災害でも、環境中に放出された放射性核種か らの空間線量当量率から外部被ばく線量を推定する手法には大幅な進展がみられる。 一方、現時点でも実際に放射線の線量当量率を素早く広範囲に測定する技術と体制 整備は追いついておらず、内部被ばく線量の推定手法は、アウトカムである預託実効 線量の不確実性がどの程度になるかも含め、検討の余地が大きい。

わが国では、原子カ災害発生時に原子カ規制委員会より指定を受けた量子科学 技術研究開発機構(以下量研機構)、弘前大学、福島県立医科大学、広島大学、長 崎大学の高度被ばく医療支援センター(量研機構は基幹高度被ばく医療支援センタ ー)が被ばく医療における線量評価を担う。高度被ばく医療支援センターでは、物理 学的線量評価および生物学的線量評価に関する課題や取り組みを協議するため、 各センターから推薦された 2 名の専門家から構成される線量評価部会が設置されて いる。本部会では、大規模な原子力災害発生時の線量推定法については議論されて おらず、国内における大規模原子力災害発生時の対応は定まっていない。

そこで、放射線災害時の線量推定に関する小委員会(以下、小委員会)では、大規 模な放射線災害時における線量推定方法に関する調査、および大規模原子カ災害 に対する各高度被ばく医療支援センターの準備状況を調査する。さらに、線量評価を 担う若手人材の育成についても調査する。

2.1.2 調査や提言取りまとめの実施方法

各高度被ばく医療支援センター(量子科学技術研究開発機構、弘前大学、福島県 立医科大学、広島大学、長崎大学)にアンケート(資料1)により調査協力を依頼し、 各センターの取り組みや対応について取りまとめ、大規模原子力災害発生時におけ る線量評価の課題を抽出する。さらに、線量評価法の開発や改善に関する取り組み を、日本放射線影響学会、ICRR(International Congress of Radiation Research)、 EPRBioDose 等の学会発表から抽出する。

<u>2.1.3 調査結果および提言</u>

<u>2.1.3.1 大規模放射線災害時の線量評価に関する国内外の取り組み</u>

(1) 大規模放射線災害時における線量評価

大規模放射線災害発生時における線量評価の具体的取り組みを調査する目的で、 原子力規制庁より指定された5つの各高度被ばく医療支援センターにアンケートによ り調査協力を依頼し、弘前大学、福島県立医科大学および長崎大学から回答が得ら れた(資料2)。大規模放射線災害時の対応としては、基本的に、優先されるべき救命 のための医療行為と並行して、傷病者の外傷や愁訴をもとにトリアージをしつつ、傷 病者の表面汚染測定や状況の聞取りと事故現場の情報収集(放射線量等)に可能な 限り取り組む。併せて、傷病者の付着物の回収や可能であれば医師の指示のもと、 生体試料を回収・保存し、物理線量及び生物学的線量評価を行う。線量評価が必要 な対象者が多い場合には、複数組織の機能を統合した線量評価や、生理学的に安 定している対象者に対しては、全国に分散して対応することの必要性も指摘された。

具体的な線量評価法については、物理学的線量評価として、被災者の個人被ばく 線量計や環境線量等のリモートで得られる情報から推定される外部被ばく線量、表 面汚染(GM サーベイ)、NaI サーベイによる甲状腺モニタリングおよびホールボディカ ウンターによる内部被ばく検査を行う。また、生物学的線量評価については、二動原 体染色体法(トリアージ法)、血液中の各種炎症応答タンパク質の測定(CRP やサイト カイン等)が予定されている。しかし、3 センターともに今回のアンケート調査では血球 数の変化に着目した線量評価に関する回答は得られなかった。この原因として、質問 内容が不明瞭であったことから血球数の変化が該当しないと判断されたか、血球数 の変化は医療における診断であり、線量評価と捉えられていない可能性が考えられ る。高線量被ばくの対応において、4~6 時間ごとの血球数の変化を観察することは 標準的診療であることから、トリアージとして血球数変化および好中球数-リンパ球数 比の解析が可能である。血球数測定に用いられる自動血球解析装置の性能は向上 し、40µL 以下の血液量で白血球 5 分画の測定が可能となっている。また、ランセット を使用した微量採血で測定に必要な血液を採取可能であることから、大規模災害時 の要線量評価被災者のスクリーニングにおいて有効な手段となると考えられる。今後、 緊急時の大規模放射線災害時における血液検査体制についても検討する必要があ ると考えられる。

さらに、生物学的線量評価において、海外では放射線被ばくにより誘導される微小 核頻度を指標として被ばく線量を推定する細胞質分裂阻害微小核(CBMN)法の高速 解析技術が開発されている。微小核は判定が容易であり、自動化が最も進んでいる 解析法であることから、大規模放射線災害時のトリアージスクリーニングで有効とな る。しかし、国内では CBMN 法をトリアージスクリーニングに利用すると回答した高度 被ばく医療支援センターはなく、細胞遺伝学的線量評価法の選択について協議が必 要であろう。

国内の線量評価では、数名~10名以内の線量評価への対応を中心に議論されて きた。特に、生物学的線量評価では染色体異常解析に時間を要することから、放射 線医学総合研究所において染色体ネットワーク会議に属する国内の生物学的線量 評価の専門家が連携し、染色体異常解析を協力して実施する体制が構築されていた。 しかし、高度被ばく医療支援センターが設置されて以降、その機能が高度被ばく医療 支援センター内に設置された線量評価部会に移管されることにより、これまで日本の 生物学的線量評価に協力してきた生物学的線量評価の専門家の協力が得られにく い状況となっている。また、各高度被ばく医療支援センターが連携して大規模放射線 災害の線量評価を担うためには、染色体画像撮影システムの共通化や画像共有シ ステムの構築が必要となるが、必要な設備の整備は各機関に委ねられており、設備 の導入、維持および更新が十分ではない。また、画像共有システムにおいては、未着 手である。したがって、高度被ばく医療支援センターの線量評価担当者に加え、国内 の専門家を招聘して、設備と人材を拡充し、大規模放射線災害発生に対する体制整 備が必要である。

(2) 大規模放射線災害時における線量評価の依頼

高度被ばく医療支援センターのアンケート回答より、線量評価を依頼するタイミング として、救命のための医療行為に並行し線量評価を依頼する場合、救命処置が済ん だ後に依頼する場合、救命処置は不要であるが線量評価が必要で依頼する場合が 想定されている。

物理学的線量評価では、被災現場の情報を速やかに収集し、被災者の外部被ばく

線量を推定するとともに、災害直後から大気中放射性物質の連続モニタリングを開始 し、放射性物質の取り込み状況の情報の取得に努め、吸入被ばく線量の評価が可能 である。したがって、線量評価の依頼の有無にかかわらず、事故直後から線量評価 に必要となる情報収集が開始されるため、必要に応じて線量評価情報を提供するこ とが可能となる。一方、生物学的線量評価では、処理量の限界と処理すべき時間の 範囲があるため、現場の状況確認と必要性の判断が極めて重要となる。このことから、 現場の情報判断を担う医師や専門家の育成および多検体の生物学的線量評価の必 要な場合に対応する専門家並びに解析補助員の体制整備が必要となる。各高度被 ばく医療支援センターにおいて線量評価を担当するスタッフの雇用状況は、センター 間で差があり、また、物理学的線量評価に比べて生物学的線量評価のスタッフ数が 不足している状況にある。高速解析が可能な技術開発およびシステムの整備には時 間を要すると考えられ、現状では大規模放射線災害に対応可能な体制が整っている とは言い難い。

また、線量評価の依頼方法および検体受け渡し方法は 3 センター中 2 センターで 検討されておらず、1 センターで協議中であった。さらに、線量評価報告様式について は、3 センターともに検討されていなかった。これらの方法及び様式について、早急に 協議し、共通ガイドラインを作成する必要がある。

(3)線量評価における人材育成

アンケートに回答していただいた3センターでは、自施設内で院内のスタッフ(放射 線技師、看護師)を対象とした被ばく医療患者を受け入れるシミュレーション研修、学 部学生や大学院生に対する講義・実習、および基幹高度被ばく医療支援センターが 実施する専門研修への積極的な参加により人材育成に取り組んでいる。

(4) 現時点で想定される大規模原子力災害時の線量評価

上述のとおり、物理学的線量評価では、事故直後から線量評価に必要となる情報 収集が開始されるため、必要に応じて線量評価情報を提供することが可能となる。し たがって、物理学的線量評価により、被災者集団における被ばく線量の大まかな推 定が可能となる。そこで、医療対応が必要となる線量が必要となった場合には、物理 学的線量評価により限定された対象集団の臨床症状をもとに高線量被ばくが疑われ るハイリスク群を抽出する。ハイリスク群は、50%致死線量である 4Sv を超過する疑 いがある場合には、直ちに採血し、PCC 法と Dic 法を実施する。次に、血液検査を実 施し、血球数の減少の有無を確認し、要線量評価対象者を抽出する。この際、対象 者が 20 名程度であれば、単一機関での血液培養が可能であり、Dic 法によるトリア ージが選択可能となる。解析については、複数の機関が画像を共有することにより、 培養終了から1~2日以内に推定線量の報告が可能となる。ここで、対象者が 100 名 を超える規模の場合は、臨床症状により中程度リスク群から優先的に染色体解析の ための採血を行い、Dic 法と CBMN 法のための血液培養を並行して行い、CBMN 法 により暫定的推定線量を報告した後、必要に応じて Dic 法による正確な線量推定を 行うことが妥当である。また、内部被ばくが疑われる場合は、速やかに鼻腔スミアの 検査を行い、その後、ホールボディカウンター、甲状腺モニター、肺モニターにより内 部被ばく線量を推定することが可能である。

これらの過程において、どのようにして多数の傷病者から 100 名以上の血液培養 の分担や、血液搬送および画像共有法の協議が必要であることは上述のとおりであ る。

(5) 大規模放射線災害発生時における線量評価に関する技術開発

大規模災害発生時における線量評価技術に関し、国内外の学会や研究費の獲得 課題を調査(資料3)するとともに、これまでの国際的な動向を検索した。

(5)-① 物理学的線量評価技術の開発

物理学的線量評価では、外部からの放射線による被ばく(外部被ばく)、及び吸入・ 経口摂取により体内に取り込まれた放射性物質から放出される放射線による被ばく (内部被ばく)の両方を評価可能である。外部被ばく線量評価の場合、職業人に関し てはモニタリングが義務付けられていることから体幹部等に装着される個人線量計で 推定される。公衆被ばくに関しては、環境中の周辺線量当量率と滞在時間、屋内外 の遮へい率を考慮して推定されることが一般的である。内部被ばくについては、職業 人、公衆の区別なく、体内に取り込まれた残留放射能量を体外から測定する体外計 測法に加え、職業人の場合は排泄物を化学分析を経て減容・濃縮された生体試料の 放射能濃度の計測から残留放射能を評価するバイオアッセイ分析に大別される。

大規模放射線災害発生時における物理学的線量評価上の課題は、多種多様な被 ばく状況(線量率、ばく露時間、被検者の人数等)に対応するだけのリソースが十分 に準備されていないことを背景とした、迅速線量評価法とその体制整備、被ばく者の 遡及的線量再構築手法の高度化、及び評価された線量の精度管理といえる。

迅速線量評価法とその体制整備に関しては、原子力規制庁放射線安全規制研究 戦略的推進事業(原子力事故時における近隣住民の確実な初期内部被ばく線量の 把握に向けた包括的個人内部被ばくモニタリングの確立)において、

・ 甲状腺モニター開発

・ 被検者の行動データの一元管理

の技術開発及び詳細な調査が実施されており、比較的線量の低い被検者の集団に 対する適切な線量評価について極めて有用な知見を与えるものである。一方で、実 効性のある施策として社会実装されるには、スクリーニングレベルをどうするか、測定 者の教育訓練、測定場所をどこに確保するか、等の議論を経る必要がある。

被ばく者の遡及的線量再構築手法について、我が国では先般の東京電力福島第 一原子力発電所における原子力災害(以下、「福島原発事故」という。)における近隣 住民の被ばく線量の再構築の試みが精力的に行われている。環境省原子力災害影響調査等事業(放射線の健康影響に係る研究調査事業)(東京電力福島第一原子力 発電所事故における住民の線量評価に関する包括研究)において、福島原発事故初 期の被ばく線量再構築が行われており、被ばく線量推定値の不確実性を小さくする 試みが継続されている。特に、

大気拡散シミュレーションで得られる放射能濃度分布からの線量評価

・ 行動データを積極的に組み合わせた精緻な線量評価

については、代表的な仮想的住民に対する被ばく線量推定にとどまらず、測定値との ベンチマーク試験により住民個人の被ばく線量を良く反映していることが明らかとなっ ている。特に体外計測で得られた体内中の放射性物質(放射性セシウム及び放射性 ヨウ素)の残留量から内部被ばく線量を評価した場合と、シミュレーションと行動デー タにより推定される線量について非常に良い相関が得られている。今後の課題は、線 量再構築手法の精緻化・高度化の観点から、他の核種に適応した場合の線量推定 値がどの程度の精度で求められるかの検証は不可欠である。また、現存被ばく状況 として住民の外部被ばくを個人線量計で実際にモニタリングする試みも各地方自治 体で進められており、屋外の周辺線量当量率と個人線量計で得られた個人線量当量 に非常に良い相関があることがいくつも報告されている。

また、線量評価については、推定された線量評価値の精度管理の課題は未解決 である。現在、職業人の外部被ばく線量モニタリングについては、品質保証制度に戻 づく精度管理の施策が始まったところであるが、内部被ばく線量評価について未着手 である。

(5)-② 生物学的線量評価技術の開発

生物学(細胞遺伝学)的線量評価では、二動原体染色体(Dic)法、早期染色体凝縮(PCC)法、細胞質分裂阻害微小核(CBMN)法、染色体転座法が用いられる。放射線災害発生時に用いられる生物学的線量評価法は、採血のタイミング、予想される 被ばく線量、被ばく者患者数(要線量評価者数)によって異なる(図 1)。国内では、細 胞遺伝学的線量評価法におけるゴールドスタンダードであるDic法の普及率は高く、 各高度被ばく医療支援センターにおいて実施可能な技術である。また、JCO臨界事 故時に用いられたPCC法は、高線量被ばく患者の線量評価に必要な技術として国内 での認知度が高い。一方、細胞質分裂阻害微小核(CBMN)法の準備状況は不明で ある。CBMN 法は、細胞分裂を阻害する作用を有するサイトカラシン B を培養液中に 添加し、二核細胞を誘導し、二核細胞あたりの微小核頻度を解析する方法であり、二 動原体染色体の解析と比べ、解析が簡易である。しかし、年齢依存性の微小核頻度 の増加やその頻度において性差が認められることから、二動原体染色体法に比べ、 線量推定精度は劣る。国内では Dic 法に関する技術検討は実施されているものの、 CBMN 法については議論されていない。また、標本作製に際し、技術的訓練を要する ことから、微小核の判定技術に加え、標本作製技術の研修等が必要である。

国際的に認証され、標準化されている大規模災害発生時に適用可能な細胞遺伝 学的線量評価法には、Dic 法を用いたトリアージ法(50 細胞の解析: ISO 21243:2008) と CBMN 法を用いたトリアージ法(200 二核細胞: ISO 17099:2014)がある(表 1)。: ISO 17099:2014において、CBMN法はトリアージへの有効性が示されており、大規模 放射線災害発生時の大量傷病者の解析に適している。



図 2.1.3.1. 弘前大学高度被ばく医療支援センターにおける被ばく患者発生時の細胞遺伝学的線 量評価法選択フローチャート.

表 2.1.3.1. 国際的に認証された細胞遺伝学的線量評価法の比較

	Dic 法		CBMN 法	
	標準法	トリアージ法	標準法	トリアージ法
線量範囲	0.1~5 Gy	0.1~5 Gy	0.3~4 Gy	0.3~4 Gy
解析細胞数	1,000 個	50 個	1,000 個	200 個
ISO	19238:2014	21243:2008	17099:2014	

生物学的線量評価における課題は、血液培養時間を要することと、染色体異常解 析に時間を要することが挙げられる。この課題を解決するため、市販のソフトウェアを 導入可能であるが、解析精度に課題があり、運用が困難である。国際的には、大規 模災害時の対応として以下の取り組みがある。特に、米国では2001年の同時多発テ ロを機に大規模放射線事故・核テロ、ダーティボムの脅威に対する線量評価の開発 が国家的課題として挙げられ、米国とカナダの研究グループは、ハイスループットな 解析法の開発に積極的に取り組んでいる。以下のその事例を列挙する。

- 二動原体染色体の自動解析システム開発
- 微小核解析のための自動培養解析システムの開発
- イメージングサイトメーターを利用した微小核ハイスループット解析システムの開発
- 微小染色体標識法による自動二動原体解析システムの開発
- 大量検体培養プラットフォームの開発

一方、国内においては、染色体ネットワーク会議においては、Dic 法に関する技術 マニュアルの整備が中心議題であり、大規模放射線災害発生時の生物学的線量評 価の運用に関しては、議論されてこなかった。また、新規方法やシステム開発に関し ては国際的な取り組みと比較し、国内の研究開発は大きく立ち遅れている。しかしな がら、その中でも以下の取り組みが行われている。

- AI 技術を利用した二動原体染色体自動解析法の開発(量研機構)
- ニ動原体染色体解析ソフトウェアの開発(福島県立医科大学)
- ・ 自動血球分離培養システムの開発(福島県立医科大学)
- 微小核解析のための細胞固定法の短縮化(弘前大学)
- 微小核解析のための培養時間の短縮化(弘前大学)
- 高線量被ばく患者の線量推定法の短縮化(弘前大学)
- 微小核解析のハイスループット化(弘前大学:米国との共同研究)

さらに、WHO が運営する国際的生物学的線量評価ネットワーク(BioDoseNet)は、 世界各国の生物学的線量評価ラボの体制や準備状況について、The 3rd WHO BioDoseNet survey(資料 4)を実施した。国内生物学的線量評価ラボの回答状況は 不明であるが、本調査は 2022 年岡山理科大学を会場として開催される EPR-BioDose2022(当初は 2020 年に開催予定であったが、新型コロナウイルス感染症の パンデミックにより 2022 年に延期)において報告される予定である。

国内の物理学的および生物学的線量評価ラボにおいても同様の調査を実施して、 線量推定方法毎(Dic 法、CBMN 法、バイオアッセイ、体外計測など)の準備状況、選 択可能な方法、受け入れ可能検体数などの現状を把握するとともに、各機関の課題 を抽出し、具体的な体制強化のプロセスを立案する必要がある。

国内における最近の研究トレンドとして、血液および尿中代謝物を用いたハイスル ープットスクリーニングや遺伝子および miRNA 発現解析による線量評価への取り組 みが散見される。これらの技術は、自動化およびハイスループット解析が可能な手法 であり、大規模放射線災害発生時に有効な手法となることが期待される。一方で、こ れらの線量評価法において、線量効果曲線(検量線)を如何に作製するかという課題 が払拭できていない。現在用いられている細胞遺伝学的線量評価は、個々の手法に おいてエンドポイントと吸収線量の間で有意な正の相関が認められており、ヒト末梢 血を用いた ex vivo 照射モデルにより検証が可能である。そのため、国際的に個々の 手法の課題解決や改良が行われ、今日に至っている。したがって、代謝物や遺伝子 発現等はバイオマーカーとしては有効であるが、ドシメーターとしての実用性という点で、技術的なブレークスルーが必要であろう。

(6) 原子力防災訓練における線量評価の取り組み

原子力関連施設および半径 30km 圏(UPZ)を含む 24 道府県のほとんどで「福島事 故と同規模の RI 放出を想定した原子力防災訓練」が例年開催されている。しかし、こ れらの訓練は、①関係者の通信訓練、②UPZ 内の住民避難訓練、③オンサイトにお ける数名汚染傷病者への医療訓練、④その他、環境モニタリングや参集訓練で構成 されており、線量評価に関する内容は訓練に取り入れられていない。被ばく患者を受 け入れる原子力災害拠点病院および高度被ばく医療支援センターにおける大規模放 射線災害発生時の実効的な線量評価体制を整備するため、今後の原子力防災訓練 において線量評価に関する訓練を組み込む必要があると思われる。この取り組みに より、上述の線量評価の依頼方法、検体受け渡し方法および線量評価報告様式に関 する共通ガイドラインの作成が可能になると考えられる。

(7) 原子力災害以外の放射線災害への対応

原子力規制委員会から指定されている高度被ばく医療支援センターは原子力災害 対策指針に基づき指定されているため、原子力災害以外の放射線災害に対応する 役割は担っていない。したがって、放射線テロ災害などの大規模放射線災害発生時 は、原子力災害とは異なる指揮系統および被ばく医療体制となることが想定される。 量研機構は、国民保護法における指定公共機関でもあり、放射線テロ災害における 対応も役割として担っている。散発的な労災関連事故であれば、量研機構が単独で 対応可能となるが、数十名の規模で被ばく患者が発生した場合には、他機関の協力 が不可欠となる。しかし、現時点では、原子力災害以外の放射線災害発生時の他機 関との連携についての明確な方針は示されていない。

原子力災害に限らず、放射線災害発生時は、確立された指揮系統のもとに被ばく 医療を担当する医師と線量評価の専門家が連携して線量評価が実施される必要が ある。また、異なる指揮系統は現場の混乱を招く恐れがあるため、原子力災害以外 の放射線災害に対しても、現在最も体制が確立されている原子力災害対応に準じて 線量評価が指揮されることが望ましい。このことから、原子力災害時の対応の準拠し、 量研機構を中心とした体制整備と各都道府県または地方単位での自治体との協定 締結が必要となるであろう。

また、量研機構では放射線災害時に民間企業の専門家に協力していただくため、 関連学会と連携して人材育成を行っている。しかし、民間企業との連携については、 量研機構を除く機関が準備できていないことから、連携の基準(検体数、地域等)や 依頼法等について協議を進める必要がある。 (8) 提言

(8)-① 現行技術で想定される大規模原子力災害への対応

現行技術を活用して実現可能な大規模原子力災害における線量評価の対応とその課題は以下のとおりである。

事故現場周辺の線量評価(空間線量等)から、避難指示
 【事故発生直後からの環境中放射性物質解析】

課題:対応可能な専門家の確保と人材育成が必要

2. 傷病者の外傷や愁訴をもとにトリアージ(要線量評価対象者のスクリーニング)

【トリアージに対応する人材の派遣】

課題:人材が十分か疑問

【物理学的線量評価のフィードバック】

課題:トリアージを行う現場で物理学的線量評価を活用する仕組みの構築

【高線量被ばく患者は速やかに搬送し、血液検査および PCC 法による生物学的 線量評価】

課題:各機関で PCC アッセイを実施できるか?

- 3. 要線量評価対象者の血液スクリーニング
 - 【自動血液測定装置を用いた微量血液での血球数測定(白血球 5 分類 CRP)】 課題:血球数測定によるトリアージ法の確立

病院等の施設以外で検査は可能か(オンサイト検査の可否)

【測定者の教育訓練と測定場所の確保】

課題:各自治体で訓練するのか、専門家を派遣するのか。

各医療機関での受け入れ可能人数について調査が必要であり、地域ごと

の対応能力を精査し、災害規模に応じた体制を協議する。

4. 要線量評価対象者の病院搬送

課題:災害規模の応じた搬送手段と対応機関の優先順位を協議する。

- 5. 要線量評価対象者の線量評価
 - (1)物理学的線量評価

【ホールボディカウンター、甲状腺モニター、肺モニター】

【バイオアッセイ】

課題:必要な人材の確保

- (2)生物学的線量評価
 - 【Dic アッセイ】

課題:各センター専門家が解析を分担するシステムを構築が必要

【CBMN アッセイ】

課題:メーカーより提供されている自動解析機能の検証

各施設で CBMN アッセイが実施可能か(技術研修が必要)

必要な人材の確保が必要(特に、生物線量評価の現員は少ない)

共通プラットフォーム(画像撮影、画像ファイル形式、解析ソフト)の配備

- (8)-② 大規模原子力災害時の線量推定に関する提言
- 1. 速やかに対応が必要な事項
- 物理学的および生物学的線量評価ラボにおいて線量推定方法毎(Dic 法、CBMN 法、バイオアッセイ、体外計測など)の準備状況、選択可能な方法、受け入れ可能検体数などの現状を把握(線量評価ラボの機能評価)
- ・ 各機関の課題を抽出し、具体的な体制強化のプロセスを立案
- 実効性を検証するため、原子力災害訓練に組み込む(これまでの訓練には組み 込まれていない)
- 線量評価の依頼方法、検体受け渡し方法および線量評価報告様式に関する共通 ガイドラインの作成
- 実効性検証結果を踏まえた各センターの線量評価機能を拡充(人的配置を含む。
 基幹センターのみでは大規模災害へ対応できない。また、新型コロナウイルス感染症などのリスクを分散するためにも、各センターの機能強化が必要である。)
- ・ 共通プラットフォームの整備(これまでは、大規模災害を想定して設備が整備されていない。分担解析や遠隔評価を可能とする設備を配備)
- 人材育成(基幹センターのみならず、各センターで人材を育成し、人材交流により 技術の均てん化を図る)
- 線量評価分科会に専門家を加え、実効的なネットワークを構築(センター以外の 専門家を加えることにより人材育成のすそ野を拡大する効果がある)
- ・ 技術研修(専門化およびラボスタッフ向け)→様々なシナリオへの対応
- 海外施設への人材派遣(国外の先行事例を国内へ導入)
- 原子カ災害と原子カ以外の放射線災害時の指揮系統の統一化
 (事故の種類による指揮系統の混乱を避ける)
- 2. 技術開発の促進と新規開発技術の標準化
- 現行技術の改良(自動化・高速化)(短期的解決)
- ・ 新規技術開発の支援(大型研究開発費の助成)
- 新規開発技術の標準化(国際的に認証される必要がある)
- ・ プロトコルの共通化(技術、システム、工程)
- 2.1.4 提言を実現する上での課題やロードマップ 上記提言を実現する上での課題およびそのロードマップを以下に記す。
- (1) 現行技術で想定される大規模放射線災害への対応
 - 現行技術を活用して実現可能な大規模放射線災害における線量評価の対応とそ

の課題は以下のとおりである。

- 事故現場周辺の線量評価(空間線量等)から、避難指示 【無人飛翔体を用いる迅速な広域線量率モニタリング技術】 【事故発生直後からの環境中放射性物質解析】
- 2. 避難境界での汚染サーベイ(各立地県が策定済み)
 【避難住民登録制度(追跡可能なシステム)の準備】
- 3. 傷病者の外傷や愁訴をもとにトリアージ(要線量評価対象者のスクリーニング) 【トリアージに対応する人材の派遣】
 - 課題:人材が十分か疑問
 - 【物理学的線量評価のフィードバック】
 - 課題:トリアージを行う現場で物理学的線量評価を活用する仕組みの構築 【高線量被ばく患者は速やかに搬送し、血液検査および PCC 法による生物学的 線量評価】

課題:各機関で PCC アッセイを実施できるか?

- 4. 要線量評価対象者の血液スクリーニング
 - 【自動血液測定装置を用いた微量血液での血球数測定(白血球 5 分類 CRP)】 課題:血球数測定によるトリアージ法の確立
- 5. 要線量評価対象者の病院搬送

|課題:被ばく患者の愁訴(急性症状:ARS)の把握によるトリアージが可能か?

- 6. 要線量評価対象者の線量評価
- a. 物理学的線量評価

【ホールボディカウンター、甲状腺モニター、肺モニター】

【バイオアッセイ】

課題:必要な人材の確保

- b. 生物学的線量評価
 - 【Dic アッセイ】

課題:各センター専門家が解析を分担するシステムの構築が必要

- 【CBMN アッセイ】
 - 課題:メーカーより提供されている自動解析機能の検証 各施設で CBMN アッセイが実施可能か(技術研修が必要) 必要な人材の確保が必要(特に、生物線量評価の現員は少ない) 共通プラットフォーム(画像撮影、画像ファイル形式、解析ソフト)の配備
- (2) 大規模放射線災害時の線量推定に関する提言
- 1. 速やかな対応が必要な事項
- 実効性を検証するため、原子力災害訓練に組み込む(これまでの訓練には組み
 込まれていない)

- 線量評価の依頼方法、検体受け渡し方法および線量評価報告様式に関する共通ガイドラインの作成
- 実効性検証結果を踏まえた各センターの線量評価機能の拡充(人的配置を含む。
 基幹センターのみでは大規模災害へ対応できない。また、新型コロナウイルス感染症などのリスクを分散するためにも、各センターの機能強化が必要である。)
- ・ 共通プラットフォームの整備(これまでは、大規模災害を想定した設備整備がなされていない。分担解析や遠隔評価を可能とする設備を配備)
- 人材育成(基幹センターのみならず、各センターで人材を育成し、人材交流により 技術の均てん化を図る)
- 線量評価分科会に専門家を加え、実効的なネットワークを構築(センター以外の 専門家を加えることにより人材育成のすそ野を拡大する効果がある)
- ・ 定期的な技術研修(専門化およびラボスタッフ向け)→様々なシナリオへの対応
- ・ 海外施設への人材派遣(国外の先行事例を国内へ導入)
- 2. 技術開発の促進と新規開発技術の標準化
- · 現行技術の改良(自動化・高速化)(短期的解決)
- 新規技術開発の支援(大型研究開発費の助成)
- ・ 新規開発技術の標準化(国際的に認証される必要がある)
- ・ プロトコルの共通化(技術、システム、工程)

<u>2.1.4 提言を実現する上での課題やロードマップ</u>

上記提言を実現する上での課題およびそのロードマップを以下に記す。

課題	2021-2023	2024–2026	2027–2030
1. 原子力災害訓練における線量評			
価実証試験			
①訓練シナリオ作成			
【参加機関の協力が必須】			
②共通ガイドラインの作成			
【ワーキンググループの立ち上げ】			
③原子カ災害訓練の実施とフィード			
バック			
2. 線量評価機能の拡充			
①線量評価ラボの機能評価			
【機能評価基準や評価法の検討、国			
際基準の調査】			
②プラットフォーム・プロトコルの共		→	

通化			
③機器類の整備			
【基準の設定と予算確保】		•	
④人員の拡充			
【人材と予算の確保】		•	•
3. 実効的なネットワークを構築			
①委員構成の検討			
②各機関の連携協議			
③遠隔サポート体制の構築			•
4. 人材育成			
①高度専門家育成研修			•
(量研機構で開始済み)			
②拡充人材向け多機関連携検証制		•	
度の確立			
③機関間人材交流による均てん化			├
5. 研究開発			
①現行技術の改良(自動化・高			
速化)			
②新規技術開発			
③新規開発技術の標準化			►
④プロトコルの共通化(技術、シ			
ステム、工程)			