

第 2 期 中 期 目 標 期 間

自 平成 18 年 4 月 1 日

至 平成 23 年 3 月 31 日

事 業 報 告 書

独立行政法人 放射線医学総合研究所

目 次

1. 国民の皆様へ	1
2. 基本情報	
(1) 法人の概要	2
法人の目的	2
②業務内容	2
③沿革	2
④設立根拠法	4
⑤主務大臣（主務省所管課等）	4
③組織図	4
(2) 事務所の所在地	4
(3) 資本金の状況	5
(4) 役員の状況	5
(5) 常勤職員の状況	9
3. 第2期中期目標期間業務実績報告	
ア「放射線に関するライフサイエンス研究」領域	
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	10
②次世代重粒子線照射システムの開発研究	11
③放射線がん治療・診断法の高度化・標準化に関する研究	11
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	13
②放射線治療効果の向上に関する生物学的研究	18
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	20
A.B. ④成果の普及及び活用（A. 重粒子線がん治療研究およびB. 放射線治療に 資する放射線生体影響研究）	22
C. 分子イメージング研究	
①腫瘍イメージング研究	23
②精神・神経疾患イメージング研究	27
③分子プローブ・放射薬剤合成技術の研究開発	32
④次世代分子イメージング技術の研究開発	34
⑤成果の普及及び活用	35
D. 知的財産の権利化への組織的取組み強化	38
イ「放射線安全・緊急被ばく医療研究」領域	
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	40
②低線量放射線影響年齢依存性研究	40
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	43
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	45
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	47
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	48
C. 放射線に関する知的基盤の整備	51
ウ. 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	5 1
B.	共同研究	5 6
C.	萌芽的研究・創成的研究	5 6
エ.	研究成果の普及及び成果の活用の促進	5 7
オ.	研究活動に関連するサービス	
A.	施設及び設備の共用	6 0
B.	人材育成	6 1
C.	国際協力および国内外の機関、大学等との連携の推進	6 3
D.	行政のために必要な業務	6 6
カ.	業務運営の効率化に関する目標を達成するために取るべき措置	
	一般管理費の削減、業務の効率化	7 0
	人件費削減	7 1
	給与構造改革	7 1
A.	研究組織の体制のあり方	7 1
B.	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	7 1
C.	効果的な評価の実施	7 1
D.	管理業務の効率化	7 2
E.	国際対応機能	7 2
F.	緊急被ばく医療業務の効率化・適正化	7 3
G.	研究病院の活用と効率的運営	7 8
H.	技術基盤の整備・発展	8 0
I.	人事制度	8 5
J.	内部監査体制の充実・強化	8 6
K.	安全確保等	8 6
キ.	財務内容の改善に関する事項	
A.	外部資金の獲得	8 7
B.	自己収入の充実	8 7
C.	経費の効率化	8 8
D.	資産の活用状況などについて	8 9
ク.	予算、収支計画、資金計画、短期借入金 の 限度額、剰余金の使途等	
A.	予算、収支計画、資金計画	8 9
B.	短期借入金 の 限度額	8 9
C.	剰余金の使途	8 9
ク.	その他業務運営に関する重要事項	
A.	施設、設備に関する長期計画	8 9
B.	人員について	9 0
C.	人事について	9 1

1. 国民の皆様へ

独立行政法人放射線医学総合研究所では、昭和32年(1957年)の創立以来、放射線と人々の健康に関わる総合的な研究開発に取り組む国内で唯一の研究機関として、放射線医学に関する科学技術水準の向上を目指して活動してまいりました。平成18年度(2006年度)からの第2期中期目標期間では、特に重粒子線によるがん治療の研究及び生体における分子レベルの異常を画像化する分子イメージング研究を中心とした「放射線に関するライフサイエンス研究」と、放射線が生体に及ぼす影響の研究、万が一の事故等に備える「放射線の安全と緊急被ばく医療研究」を二つの柱として、放射線に関する様々な研究を遂行しました。

平成18年度より非公務員型の非特定独立行政法人に移行し、研究開発そのものはもちろんのこと、研究所の組織・運営について、常にPDCAサイクルを廻し効率的、かつ、効果的な運営を目指し、継続的な改善を図りました。また、研究活動等業務評価による業務の適正化・効率化、研究所の業務・成果に関する広報活動の強化等、多くの活動に取り組みました。

放射線に関するライフサイエンス研究分野につきましては、重粒子線がん治療研究を中心に、難治がんの克服とクオリティ・オブ・ライフ(QOL)の高い治療という2つの大きな目標に向かって事業を進め、平成21年度には治療開始から15年間で5,000名の患者さんの治療を達成しました。また、分子イメージング研究に基づく新しい診断技術の研究開発や、高い治療効果の本質を解明するための基礎研究を連携させ、総合的な研究開発体制を敷いております。得られた研究開発成果は、国内はもとより国際的にも高く評価され、群馬大学や佐賀県に建設中の重粒子線がん治療施設など社会に還元されつつあります。高齢化等の社会状況を見据えながら、今後とも、重粒子線がん治療研究の成果が他治療に比べて科学的に優れているといえる対象疾患とその治療方法、あるいは先端的な診断方法を客観的にお示しすることが重要な責務であると考えております。

放射線の安全と緊急被ばく医療研究につきましては、指定公共機関として、また三次被ばく医療機関として、東日本大震災による東京電力福島第一原子力発電所事故における様々な対応を行っております。また、上記事故対応に加え、世界的な環境問題やエネルギー問題に端を発する原子力エネルギー利用推進の流れや、核テロ等国民の安全にかかわる国際情勢は、放射線安全や緊急被ばく医療に関する研究開発の重要性を高めております。この分野につきましては研究活動を着実に進めるとともに、国民の皆様とのリスクコミュニケーションを含めた規制科学研究や、原子力防災業務への積極的参画等の形で、研究所の多くの研究成果を国民の皆様にご理解いただけるよう努力してまいりました。

特に平成21年度には、海外での放射線被ばくや放射性物質による汚染事故などが起きた時に、現場で初期医療を支援する緊急被ばく医療支援チーム(REMAT: Radiation Emergency Medical Assistance Team)を結成し活動を開始しました。本チームは、国際原子力機関(IAEA)の緊急時対応援助ネットワーク(RANET)に登録されました。また、低線量放射線影響研究、重粒子線がん治療研究、分子イメージング研究の3分野においてIAEA協働センターの指定を受け、IAEA加盟国の専門家が参加する研究ワークショップや発展途上国からの専門家が参加するトレーニングコースにおいて、成果を世界的に発信・共有しております。

施設・設備では、平成19年度に研究設備等整備利用長期計画を策定し、平成19年度には分子イメージング棟、平成21年度には新治療研究棟が竣工され、さらなる研究の促進が行われました。

以上の研究開発業務を行い、研究について第2期中期目標を達成することができました。また、業務運営の効率化にも努め、第2期中期目標期間内で人件費を5%、一般管理費を15%それぞれ削減するという当初目標を達成するに至りました。

平成20年度には「不適切な手続きによる研究費の支出」が明らかになりましたが、全職員を対象に開催した緊急集会を皮切りに、職員が一体となって根本的原因の分析と抜本的対策、およびアクションプランの策定を行い、改革を実行しました。その調査結果と再発防止策をホームページ上に掲載し、職員一丸となって信頼回復に努めております。

当研究所としましては、第3期中期目標期間に向けて、研究成果の創出にとどまらず、積極的な人材育成活動や広報活動等を行い、研究開発の成果を広く社会に還元するよう「見える放医研」の実現に一層の努力を傾注してまいりますので、国民の皆様のご理解とご支援をお願い申し上げます。

2. 基本情報

(1) 法人の概要

① 法人の目的

独立行政法人放射線医学総合研究所は、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しております。

(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います。

- 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前各号の業務に附帯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)

③ 沿革

1957年(昭和32年)7月	放射線医学総合研究所発足
1961年(昭和36年)5月	病院部診療開始

	12月	東海支所設置
1962年(昭和37年)	10月	ヒューマンカウンターによる最初の人体内放射能測定実施
1969年(昭和44年)	6月	那珂湊臨海実験場開設
1974年(昭和49年)	4月	サイクロトロン運転開始
1975年(昭和50年)	8月	那珂湊支所発足
	11月	医用サイクロトロンによる速中性子線治療開始
1979年(昭和54年)	1月	ポジトロンCT(放医研試作)を臨床に応用
	10月	医用サイクロトロンによる陽子線治療開始(70MeV)
1985年(昭和60年)	6月	内部被ばく実験棟完成
1993年(平成5年)	11月	重粒子線がん治療装置(HIMAC)完成
1994年(平成6年)	6月	重粒子線がん治療臨床試験開始
1997年(平成9年)	3月	重粒子治療センター(新病院)開設
1999年(平成11年)	3月	画像診断棟ベビーサイクロトロンのビーム試験開始
2001年(平成13年)	1月	省庁再編成に伴い文部科学省所管法人に移行
	4月	独立行政法人放射線医学総合研究所発足 緊急被ばく医療センター発足 第1期中期計画を開始
	7月	重粒子線がん治療臨床試験の症例が1000例に到達
2002年(平成14年)	4月	厚生労働大臣に対し、重粒子線がん治療の高度先進医療認可申請
2003年(平成15年)	10月	厚生労働大臣より、重粒子線がん治療が高度先進医療として承認
2005年(平成17年)	11月	分子イメージング研究センター発足
2006年(平成18年)	1月	IAEA協働センターに認定 (「放射線生物影響」)
	4月	第2期中期計画を開始
	11月	重粒子線がん治療臨床試験の症例が3000例に到達
2007年(平成19年)	7月	放射線医学総合研究所創立50周年
2008年(平成20年)	7月	重粒子線がん治療臨床試験の症例が4000例に到達
2009年(平成21年)	7月	重粒子線がん治療臨床試験の症例が5000例に到達
	12月	IAEA協働センターに認定 (「放射線生物影響」、「分子イメージング」及び「重粒子線治療」)

- 2010年(平成22年)1月 緊急被ばく医療支援チーム結成
(REMAT:Radiation Emergency Medical Assistance Team REMAT)
- 6月 RANET(Response Assistance Network)に登録
- 2011年(平成23年)3月 原子力防災対策本部を設置
(東日本大震災に伴う東京電力(株)福島第一原子力発電所事故対応)
- ” 那珂湊支所を廃止

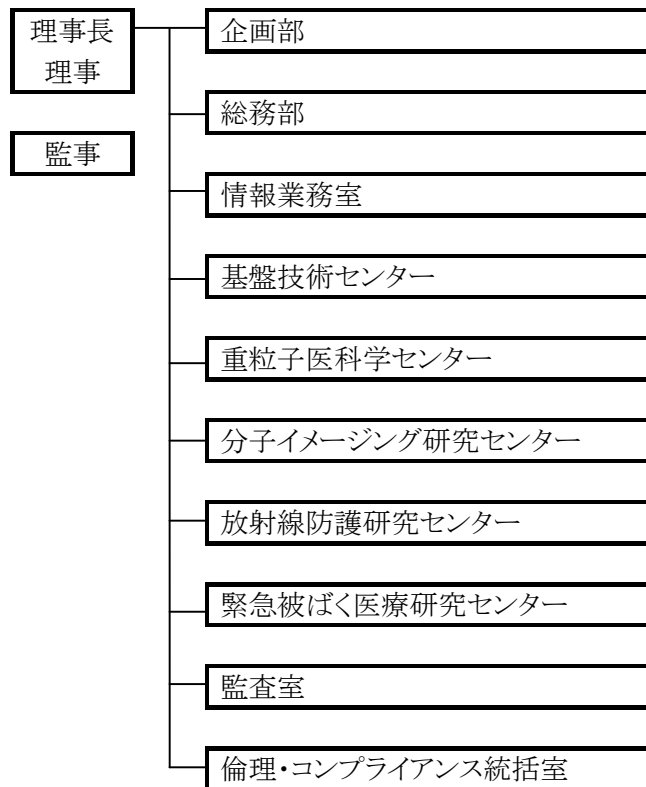
④ 設立根拠法

独立行政法人放射線医学総合研究所法(平成11年12月22日 法律第176号)

⑤ 主務大臣(主務省所管課等)

文部科学大臣(文部科学省 研究振興局 研究振興戦略官付)

⑥ 組織図



(H23.3.31現在)

(2) 事務所の所在地

本 所:千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号

那珂湊支所:茨城県ひたちなか市磯崎町3609

(3) 資本金の状況

(単位:百万円)

区分	期首残高	当期増加額	当期減少額	期末残高
政府出資金	33,648	-	139	33,510
資本金合計	33,648	-	139	33,510

(4) 役員 の 状況

役職	氏名	任期	主要経歴
理事長	米倉 義晴	平成18年 4月 1日 ～平成23年 3月31日	昭和55年 7月 京都大学 医学部助手 採用 平成 2年 6月 京都大学 医学部助教授 平成 7年 5月 福井医科大学 高エネルギー医学研究センター教授 平成15年10月 福井大学 高エネルギー医学研究センター教授 平成16年 4月 国立大学法人福井大学 高エネルギー医学研究センター教授 平成18年 4月 現職
理事	高橋 千太郎	平成18年 4月 1日 ～平成20年 3月31日	昭和53年 4月 科学技術庁 放射線医学総合研究所 採用 平成13年 4月 独立行政法人 放射線医学総合研究所 放射線安全研究センター比較 環境影響研究グループリーダー 平成14年 2月 同 放射線安全研究センター 長 平成17年 4月 同 理事
理事	辻井 博彦	平成20年 4月 1日 ～平成23年 3月31日	昭和49年 9月 北海道大学 医学部助手 採用 昭和60年11月 北海道大学 医学部助教授 昭和63年 4月 筑波大学 臨床医学系助教授 平成 2年 3月 筑波大学 臨床医学系教授 平成 6年 4月 科学技術庁放射線医学総合研究所 重粒子治療センター治療・診断部長 平成13年 1月 文部科学省放射線医学総合研究所 重粒子治療センター治療・診断部長 平成13年 4月 独立行政法人放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院長 平成15年 4月 独立行政法人放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター長 平成20年 4月 現職

理事	袴着 実	平成17年 4月 1日 ～平成18年 7月24日	昭和51年 4月 科学技術庁 原子力安全局 原子炉規制課 採用 平成 5年 9月 理化学研究所 研究業務部 調査役 平成 8年 6月 科学技術庁 科学技術振興局 研究振興課長 平成10年 4月 科学技術振興事業団企画室 調査役 平成10年 6月 同 科学技術理解増進室長 平成12年 4月 同 科学技術理解増進部長 平成12年 6月 科学技術庁 原子力安全局 放射線安全課長 平成13年 1月 文部科学省 科学技術・学術政策局 原子力安全課長 平成14年 1月 海洋科学技術センター 企画部長 平成16年 4月 独立行政法人 海洋研究開発機構 企画部長 平成16年 7月 同 経営企画室長 平成16年 9月 独立行政法人 理化学研究所 横浜研究所副所長 平成17年 3月 文部科学省 大臣官房付 平成17年 4月 独立行政法人放射線医学総合研究所 理事
理事	白尾 隆行	平成18年 7月25日 ～平成21年 3月31日	昭和49年 4月 科学技術庁 計画局計画課 採用 平成 3年 5月 同 原子力局調査国際協力課長 平成 6年 7月 同 科学技術振興局科学技術情報課長
監事		平成21年 4月 1日 ～平成22年 7月29日	平成 8年 5月 同 放射線医学総合研究所 管理部長 平成10年 6月 同 研究開発局企画課長 平成12年 1月 核燃料サイクル開発機構広報部長 平成13年 1月 文部科学省 大臣官房審議官 平成13年 7月 同 大臣官房付(国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム推進機構事務局次長(フランス)) 平成18年 7月 独立行政法人放射線医学総合研究所理事 平成21年 4月 独立行政法人放射線医学総合研究所監事

理事	村田 貴司	平成21年 4月 1日 ～平成23年 3月31日	昭和54年 4月 科学技術庁長官官房総務課 採用 平成11年 7月 科学技術庁原子力局核燃料 課長 平成12年 6月 同 研究開発局宇宙政策課長 平成13年 1月 文部科学省高等教育局医学教育 課長 平成15年 1月 内閣府原子力安全委員会事務局 総務課長 平成17年 7月 文部科学省研究振興局振興企画 課長 平成18年 7月 文部科学省 大臣官房審議官 平成19年 7月 独立行政法人理化学研究所神戸 研究所副所長 平成21年 4月 現職
監事	林 光夫	平成17年 4月 1日 ～平成21年 3月31日	昭和47年 4月 科学技術庁原子力局放射線安全 課採用 平成元年 2月 同 科学技術振興局研究交流 課 長 平成元年 6月 同 無機材質研究所管理部長 平 成 3年 6月 新技術事業団参事役 平成 5年 6月 科学技術庁原子力安全局保 障 措置課長 平成 7年 6月 同 科学技術政策研究所総 総務 研究官 平成 9年 7月 衆議院事務局参事 平成11年10月 海洋科学技術センター地球観測 フロンティア 研究システムシス テム長特別補佐 平成15年 4月 独立行政法人放射線医学総合研 究所 監事

監 事	加藤 孝男	平成22年 7月30日 ～平成23年3月31日	昭和56年4月 科学技術庁原子力安全局核燃料 規制課採用 平成9年8月 海洋科学技術センター企画部企 画課長 平成11年5月 外務省欧州連合日本政府代表部 参事官 平成14年7月 核燃料サイクル開発機構経営企 画本部企画部次長 平成17年7月 内閣府原子力安全委員会事務局 総務課長 平成19年4月 文部科学省大臣官房付 平成19年7月 文部科学省大臣官房付（統合国 際深海掘削計画国際計画管理法 人（IODP-MI）上級顧問） 平成21年7月 文部科学省スポーツ・青少年局 主任体育官（命）スポーツ・青少 年統括官 平成22年7月 現職
監 事 (非常勤)	村井 徹	平成17年 4月 1日 ～平成19年 3月31日	昭和61年 7月 日本鋼管（株）秘書部長 平成元年 9月 同会社エネルギー鋼材部長 平成 3年 7月 エヌケーケートレーディング （株）取締役企画部長 平成 7年 4月 同会社取締役貿易本部長 平成 7年 6月 （株）エヌケーマネジメント センター代表取締役社長 平成13年 6月 同会社 相談役 平成13年 4月 独立行政法人放射線医学総合研 究所 監事（非常勤）

監事 (非常勤)	田中 省三	平成19年 4月 1日 ～平成23年 3月31日	昭和41年 4月 花王石鹼(現花王)(株)販売部九州地区課採用 昭和55年 7月 同 販売本部東京西部地区課長 昭和58年 7月 同 家庭品企画本部プロダクトマネジャー 平成元年 7月 同 家庭品販売部門中国地区統括 平成 6年 2月 同 ハウスホールド第一事業部長 平成 8年 6月 同 取締役ハウスホールド事業本部長 平成10年 2月 同 取締役パーソナルケア事業本部長 平成17年 4月 中間法人ディレクトフォースマンメンバー 平成19年 4月 独立行政法人放射線医学総合研究所監事
-------------	-------	-----------------------------	--

(5) 常勤職員の状況

常勤職員は、平成22年度末において定年制職員339人、任期制フルタイム職員140人の479人(前期末比 3人減少、0.6%減)であり、平均年齢は43.1歳(前期末43.2歳)となっている。このうち、国等からの出向者は14人、民間からの出向者は0人です。

3. 第2期中期目標期間業務実績報告

ア「放射線に関するライフサイエンス研究」領域

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

- ・ 新たな臨床試験として大腸がん肝転移（1回照射）、中枢型肺がん（12回照射）、子宮がん（傍大動脈照射）を開始した。
- ・ 他治療併用の臨床試験として、膵臓がん、下咽頭がん、頭頸部悪性黒色腫に対する抗がん剤併用、食道がんに対する術前照射の臨床試験を実施した。
- ・ X線あるいは重粒子線治療後の照射野内再発腫瘍に対する臨床試験も開始した。
- ・ 前立腺がんにおいて短期照射（4週16回）への移行に成功し、効率の向上と副作用の低減を両立できた。新たに3週間12回照射の臨床試験を開始した。
- ・ 肺がん、肝臓がん、骨軟部腫瘍、頭頸部腫瘍、直腸がん術後再発、頭蓋底腫瘍などの主要な対象疾患について、長期観察に基づいた分析を行い、副作用、治療効果のいずれにおいても極めて優れていることを報告した。
- ・ 外来通院での治療に対応する診療体制の整備、照射室における作業の効率化、病院情報システムを中心とする診療に関わる各種システムの改良などにより年間治療患者数650名を達成した。
- ・ 前立腺がんを対象に治療効果ならびに治療後のQOLから費用対効果の検討に資する多施設共同臨床試験を開始した。
- ・ イタリア(CNAO)、米国(MDアンダーソン)、中国(IMP)などの海外粒子線施設と合同シンポジウムを開催した。
- ・ 新治療棟における治療の流れを詳細に検討し、これをソフトウェア的に整備する重粒子線治療管理システム(TMS)の製作をすすめ、病院情報システム、患者データベースとの連携についても検討をおこなった。治療計画に関しては、実際の症例に対するスキニング治療計画の評価を行った。
- ・ 高速患者ボース製造装置を開発し積層ボースの臨床運用を開始した。また、高精度MLC制御システムを開発し実用可能段階を達成した。
- ・ X線半導体撮像装置(FPD)による患者位置決めシステムを整備し、臨床運用を開始した。
- ・ 治療制御システムとして、拡張性・柔軟性・堅牢性を備えたシステムの実現を目指して、新システムの全体設計および各インターフェイス設計を実施した。
- ・ 治療計画で臓器の位置変動に対応するために、前立腺の動きおよび肝臓腫瘍の呼吸性移動を4次元CT(4DCT)により評価した。前立腺の呼吸性移動量は非常に小さく、呼吸非同期照射であっても線量への影響は少ないことが分かった。また、肝臓腫瘍では動きの方向性や治療体位による呼吸運動の依存性を解析した。
- ・ ドイツGSIとの研究協力を通じて放医研の臨床分布をGSIの手法に変換する手法を確立した。更に国際シンポジウムを開催し、炭素線がん治療のRBEを議論した。
- ・ 正常組織反応を処方線量の推定に組み入れるべく、マウス皮膚に対して分割照射実験を行い、炭素線では一回照射について分割照射に比べて効果が低下する傾向を認めた。また、得られた結果から皮膚の感受性に基づいたリッジフィルタを作成し、皮膚反応がコントロールできるかの検証を行った。
- ・ 肺がん、大腸がん、骨軟部腫瘍、頭蓋底脊索腫について感受性を解析し、分割

回数と局所制御率との関係をモデル化した。

- ・ ヒト由来の培養細胞に対する炭素線分割照射実験の結果から、分割間で修復が完全には行われない傾向が認められた。このことから、分割照射の効果推定に照射間隔時間をパラメータとした修復の項を導入する必要性が示唆された。
- ・ 組織等価比例計数管で測定可能な物理量に立脚した新しい生物効果モデルMKMを確立し、ブロードビーム治療ポートの臨床線量分布を検証すると同時に、低酸素状態の細胞、腫瘍の応答評価への応用を行った。
- ・ 総合的なデータベースを構築し、治療の5年生存率や副作用の出現率などがリアルタイムで解析でき、国内の粒子線治療データとの比較分析が可能となった。

②次世代重粒子線照射システムの開発研究

- ・ 固定標的および呼吸性移動標的において、従来以上の線量集中性を確保するために、高速3次元ペンシルビームスキヤニング法を提案した。これを検証するために、HIMAC棟内に設置した試験ポートにより、実際のビームを用いて、所期の性能を有することを実証し、要素技術を確立した。これにより、中期計画を前倒して、この技術を実際の臨床研究に用いるための新治療研究棟の建設を行い、平成23年5月17日より治療を開始した。
- ・ 上記3次元スキヤニング法を適用した炭素線回転ガントリーを設計した。その重量は約350トンであり、ハイデルベルグのガントリーの約半分の重量である。
- ・ 放医研で設計および開発した要素技術をもとに、群馬大学による普及型実証機の建設およびビーム試験に協力し、予定通りの治療開始に成功し、薬事承認を得た。また、京大、KEKなどとの共同研究として外部資金を獲得し、超伝導技術を用いた超小型炭素線回転ガントリーの設計を行い、その重量が100～150トンに小型化できることが判った。

③放射線がん治療・診断法の高度化・標準化に関する研究

- ・ 研究用のサーバーの整備、ネットワークの整備を行った。研究に用いるデータCT、MRIデータをサーバーに蓄積することができ、そのデータはGigaBit Networkで取り出すことができる。
- ・ 主にCTとMRIの各種シークエンスの重ね合わせを行い、部位による重ね合わせの意義の検討を行った。骨盤、頭頸部に関しては、問題なく重ね合わせることができる。しかし、MRIの拡散強調画像とCT画像は、使用しているEPIのゆがみのため、うまく重ならない。非線形補間法を使用しても重ならないことがわかった。MRI装置のグレードアップが必要である。
腹部に関しては、撮影法を工夫することでかなりの程度まで有効に重ね合わせることができる。臨床上の有効性については印象の段階であるが、良好と思われる。
- ・ 4次元CT装置を用いて、呼吸移動する臓器である肺腫瘍と上腹部腫瘍の呼吸運動をリアルタイムに調査した。呼吸運動については、過去には超音波を用いた研究しかなく、再現性が非常に悪かった。4次元装置を用いることにより、呼吸移動性臓器の呼吸による移動について、精度の高い結果を得ることができた。すでに、研究結果は、臨床(悪性腫瘍の重粒子線治療における位置決め)で用いられている。

- 子宮頸がんおよび膵臓がんに関して低酸素マーカーとされるPET製剤 (^{62}Cu -ATSM) による重粒子線治療前後の集積検討を行った。
- 重粒子線脳腫瘍治療においてPET画像と異種画像との融合画像を作製し治療計画を行う方法を開発した。現在治療計画で利用されている。
- 分子イメージング研究センターと協力し重粒子線治療患者における ^{18}F -FLT PET イメージング研究を施行した。
- 重粒子線治療環境の整備の観点からPET-CT検査環境の整備を行い、ほぼ同性能の装置2台による重粒子症例臨床検査体勢を整えた。
- FDG-PET検査に関して、半定量的指標SUVに影響をあたえる因子の解析と簡便な補正法、膵臓がんの重粒子線治療予後評価を行った。がんの悪性度診断に関するglucose代謝 (FDG-PET/CT) と細胞密度 (MRI) の関連に関する論文を発表した。
- 重粒子線治療に関連してメチオニンPETによる種々の検討を行った。頭頸部悪性腫瘍、眼球脈絡膜原発悪性黒色、頸部リンパ節転移診断、肺がん、子宮頸がんなどに関して検討した。一部を論文として報告した。
- オートアクチベーションPETに関するファントム実験を行い装置間の画質比較を行った。
- グラファイトカロリメータを開発し、良好な直線性や再現性が得られることを確認した。
- 電離箱法による重粒子線の吸収線量評価の際に必要な空気の水当量についてグラファイトカロリメータを用いて評価した。
- 全国の放射線治療施設の品質管理と保証のため、ガラス線量計による線量郵送調査を国内106施設に対して実施し、その結果95%の施設が $\pm 3\%$ 以内で線量が適切に投与されていることを確認した。また同様の調査を韓国、中国、インドネシア、フィリピン、ベトナム、マレーシア、タイ、バングラデシュの各施設に対して実施した。
- 治療用リファレンス線量計に対する水吸収線量校正定数測定試験を実施し、空中校正場と比較して同等程度以上の精度で比較校正が可能であることを確認するとともに、校正定数比を実測し水吸収線量標準場による電離箱線量計校正の必要性を明らかにした。
- 重粒子線治療における患者に関連する計画外事象に係る報告体制を整備した。
- 国内の粒子線施設間の陽子線線量相互比較実験を主導的に計画・実施し、 0.4% の標準偏差で線量の斉一性が確保されていることを明らかにした。
- 医療被ばくでは、X線CT検査における患者の線量を推定するため、成人・6歳・1歳の人体ファントム内の各組織・臓器位置に小型線量計 (TLDまたはガラス線量計) を設置して線量測定を行い、各組織・臓器の吸収線量を評価した。また、子宮動脈塞栓術のIVRにおける患者の線量を推定するため、患者表面および人体ファントムに小型線量計を設置して線量測定を行った。核医学では、ボクセルファントムのシミュレーション計算により、体格の異なる患者の線量評価における不確かさについて検討を行った。放射線治療では、重粒子線治療時に発生する中性子を含む二次放射線の影響、線質を測定により明らかにした。また、陽子線治療場においても同一の測定を行い、その違いを明らかにした。検診関係では、胸部X線CTの検診と、マンモグラフィの検診時の線量を測定により推定し

た。職業被ばくでは、子宮動脈塞栓術のIVRに携わる術者および¹²⁵Iを用いた前立腺治療に携わる医療関係者に小型線量計を設置して、それぞれ診療時における職業被ばく線量を測定した。

- ・医療被ばくの実態調査

被ばくの実態を把握するため、X線CT検査・核医学・X線診断・歯科放射線診療・放射線治療について、実態調査を行った。各領域毎に調査票を作成し、X線CT検査・X線診断・歯科放射線診療については全施設から抽出、核医学及び放射線治療は全施設を対象にして郵送法により調査を実施した。各放射線診療の実施頻度を患者の年齢・性別毎に集計し、医療放射線防護の基礎となるデータを得た。

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

- ・臨床試料収集、遺伝子解析症例選択のための診療情報解析

臨床試料の収集に関して、重粒子医科学センター病院、北海道大学病院、東北大学病院、筑波大学病院、名古屋市立大学病院、九州大学病院と共同研究体制を確立し、各施設の倫理委員会に申請を行って収集・保存体制を確立した。

上記施設から、第II期においては、子宮頸がん178例（内重粒子線治療症例48例）、前立腺がん590例（内重粒子線治療症例373例）、乳がん73例、頭頸部がん53例、肺がん105例（内重粒子線治療症例38例）、他1例、合計1,000例を収集し、第I期と合わせ、子宮頸がん429例（内重粒子線治療症例79例）、前立腺がん914例（内重粒子線治療症例579例）、乳がん775例、頭頸部がん321例（内重粒子線治療症例25例）、肺がん308例（内重粒子線治療症例42例）、食道がん71例、合計2,818例の放射線治療患者血液を収集した。コントロールとした一般健常人の血液またはDNA試料は618例を収集した。また腫瘍組織は、第II期においては、子宮頸がん136例（内重粒子線治療症例39例）、第I期との合計では295例（内重粒子線治療症例68例）を収集・保存した。

放射線治療後6ヶ月以上経過した臨床情報は全体で2,538例、重粒子線治療726例を収集しデータベースを構築した。多施設間の症例のバラツキを考慮し、遺伝子解析に適確な症例を選択するため乳がん治療をモデルとして診療情報の解析を行った(Iwakawa et al. Breast Cancer, 2006)。また、乳がん放射線治療症例のうち、治療後6ヶ月の有害反応情報が得られた394例について臨床情報と晚期皮膚有害反応との関連を解析したところ、早期皮膚有害反応の解析では検出されなかった化学療法が晚期リスク因子のひとつとして統計学的に有意であることが解り、遺伝子多型解析において考慮する必要性が示唆された。

- ・子宮頸がん放射線治療予後マーカーの同定

子宮頸がんの放射線治療制御効果、転移、再発の予測診断に有効な遺伝子群を探索するために、放射線単独または化学放射線療法前/中のバイオプシーサンプルを用いて遺伝子発現解析を行った。最初に腫瘍個々の治療前/中における遺伝子発現プロファイルの特徴を捉えるために、網羅的な遺伝子発現解析を高密度マイクロアレイを用いて実施し、次に治療効果と関連すると考えられた遺伝子群について半定量的PCR法による評価・確認を行った。さらに、放射線治療感受性マーカーとして有効性が期待できる遺伝子については、臨床現場での測定

の簡便さを考慮し、免疫染色法によって選択した。

最初に放射線単独治療症例20例と化学放射線治療症例19例の比較を行い、特に化学放射線治療症例において細胞外マトリックスシグナルパスウェイや細胞死に関わる遺伝子パスウェイが活性化されていることを見出した。また、個々の腫瘍の遺伝子発現プロファイルから、シスプラチンを併用した症例ではこれらのパスウェイに関わる遺伝子群の応答が放射線単独群よりバラツキが少ない傾向が示された。このことは、シスプラチンの併用が必要な患者を治療初期の遺伝子発現によって選択できることを示している (Iwakawa et al. *Cancer, Biology and Therapy*, 2007)。

化学放射線治療の35症例を用いて上記のパスウェイに含まれる遺伝子のマーカーとしての有効性を免疫染色法により検討した。その結果化学放射線療法によるFGF2発現誘導が予後と関連していることが示唆された。また治療前試料におけるlaminin染色パターンが予後と統計学的に関連することも示された (Nakawatari et al. *Cancer, Biology and Therapy*, 2007)。

そこで、上記の解析症例とは異なる54例を用いて、放射線治療前/中のFGF2発現変化と予後との関連を検証し、FGF2発現量変化が予後マーカーとして有効であることを示した (Kaplan-Meier 2年無病生存率、 $P = 0.0086$)。またこの時、腫瘍細胞でのFGF2の発現誘導が重要であった。治療前のストローマにおけるFGF2発現はVEGF発現と関連していたが、毛細血管誘導あるいは予後とは統計的有意差を示さなかった (Nakawatari et al. *Cancer*, 2010)。

- 子宮頸がん炭素線治療予後マーカーの同定

子宮頸がんの重粒子線治療症例はこれまでに79例が登録されたが、そのうち腫瘍組織が収集できたのは68例であり、治療後2年以上が経過した42例について網羅的遺伝子発現解析、RT-PCRによる確認、免疫染色による判定を行った。重粒子線照射を受けたヒト腫瘍組織でもCDKN1A, RRM2B, BAXなどのp53 制御下の遺伝子群が応答していることが、実際の治療中組織において初めて確認できた。治療中 (照射1日後) の腫瘍においてp53 mutationの有無に関わらずCDKN1A ネガティブである場合は10例中すべてが2年予後不良であった ($P = 0.04$)。症例の収集をさらに進め、これらの結果を確認する必要がある。

- 子宮頸部腺がんマーカーの同定

予後不良である子宮頸部腺がんの発生頻度の増加が報告されており、その病理診断は、体部腺がんとの鑑別や腺扁平上皮がんによって代表される混在型の存在などから非常に難しいとされている。子宮頸がん87症例のゲノム解析を通して、扁平上皮がんでは欠失しているが、腺がんでは2コピーが保持されている2q35領域を見だし、その領域内のvillin1が、両者を判別する上で非常に有効なマーカーであることが示唆された。そこでさらに異なる65症例を用いて免疫染色法によりVillin1が子宮頸部腺がんマーカーとして有効であることを確認した (感度0.65、特異性1.0) (国際特許出願番号PCT/JP2008/068920) (Nakamura et al. *Cancer, Biology and Therapy*, 2009)。

また、143例の腫瘍試料を用いた高密度マイクロアレイ解析によって扁平上皮がん、腺がんを区別する遺伝子群を見出した。腺扁平上皮がんは遺伝子発現プロファイルによっては分類されなかった。腺がんの特徴的な遺伝子プロファイルに含まれるEpCAMが予後と関連しており、EpCAMの発現を抑制すると、放射線

による細胞死が高い頻度で誘導されることを示した。(Imadome et al. *Cancer Biology & Therapy*, 2010)。

- 口腔がんの小線源治療予後と関連した遺伝子マーカーの同定

口腔がんのリンパ節転移予測に利用することを目的として、早期舌がん39例を探索- 検証グループに分け、網羅的遺伝子発現解析を高密度マイクロアレイ法により実施した。その結果リンパ節転移と関連した19種類の遺伝子からなるプロファイルが同定でき、検証グループによる正答率は76%であった。またこのプロファイルを用いて転移リスク分類を行い、非転移生存率曲線を求め、低リスク群と高リスク群との間で有意に転移の発生率が異なることを示した(合衆国特許出願番号US12/310, 331)(Watanabe et al. *Radiotherapy and Oncol*, 2008)。

- 前立腺がん遅発性有害反応に関連した遺伝子多型マーカーの同定

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ことを目的として、前立腺がんの重粒子線治療症例197例について晩期排尿障害発症リスクと関連した遺伝子多型マーカーの探索を行った。14種類の候補SNPsを同定し、これらのSNPの組合せと有害反応発症リスクとの関連を効率よく解析するためのアルゴリズムを開発し、このうち5種類のSNPsを組み合わせると排尿障害発症リスクの統計学的予測能が最も高くなることを示した(国際特許出願番号PCT/JP2008/62297)(Suga et al. *IJROBP*, 2008)。

乳がん放射線治療症例のうち治療後6ヶ月経過した394例について皮膚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。対象は128遺伝子座(1008 SNPs)とし、化学療法の有無等を考慮したロジスティック回帰分析を行ったところ糖鎖生合成に関わる遺伝子上のSNPが関連していることが解った。このマーカーを含むハプロタイプを推定し、リスクハプロタイプを予測した。選択されたマーカーは早期皮膚反応リスクと関連したマーカー(Suga, Ishikawa et al. *IJROBP*, 2007)とは異なっていることを示した。

- 子宮頸がん放射線治療有害反応に関連した遺伝子多型マーカーの同定

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か月以内の早期では、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か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、早期障害発生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つの遺伝子領域(NPAT_ATM, AURKA)で関連が見つかった。この2遺伝子領域からリスクハプロタイプを推定し、リスクハプロタイプの組み合わせと有害反応発症との関連について解析した結果、リスクハプロタイプを持つ人は有害反応発症リスクが3.2倍高いことが示唆された(Ishikawa, Suga et al.

IJROBP, 2011)。

有害反応発症に関わる遺伝子座のゲノムワイドな検索を行うために、マイクロサテライトマーカを用いたタイピング法を検討した。まず、有害反応発症群、非発症群別にDNAプールを作成し、東海大学医学部との共同研究により23,244マーカのタイピングを行った。合計180症例を用いた一次スクリーニングでは有害反応発症群、非発症群間でマイクロサテライトマーカのアレル頻度 $p < 4 \times 10^{-5}$ の条件下で候補領域を選択した。この1次スクリーニングでの陽性マーカ3052種類について第2段階の有害反応発症群、非発症群DNAプールを用いてタイピングを行い、得られたパターンの2群間比較を行った。その結果、2次スクリーニングにおいて101種類のマーカが統計学的有意差を示した。次にDNAプールを構成する個々の症例別にタイピングを行い、FDR < 0.05 の条件により47種類のマーカを選択した。Semaphorin 3A遺伝子の転写開始点上流に1つのマイクロサテライトマーカがマップされたので、Semaphorin 3AをsiRNAによって発現抑制したところX線に対し抵抗性を示したことからこの遺伝子の多様性は放射線感受性に関連することが示唆された (Michikawa et al. BMC Medical Genetics, 2010)。

- ハプロタイプ決定法の開発

放射線治療有害反応発症リスクの予測だけでなく、広く遺伝的関連解析の精度を高めるために、染色体DNAを分子レベルで解析して個人のハプロタイプを決定する方法を開発した (特許ID: US7,678,543) (Michikawa et al. Anal. Sci. 2006, Anal Biochem, 2008, Oligonucleotide Array Sequence Analysis, 2008, Sensors, 2008)。この方法を用いて乳がん放射線治療患者の50例 (100染色体) のハプロタイプを決定した。これまでのスタンダードであった遺伝統計学的手法によるハプロタイプ決定法では、集団中における頻度が少ないハプロタイプが予測できていなかった可能性が示唆され、本法により正確な個人毎のハプロタイプ決定、有害反応リスクと関連した遺伝子多型マーカ探索の精度を高めることが可能になった。

- マウス系統間差を利用した複数の放射線感受性遺伝子座の同定、多様性に関わる遺伝子の機能解析

マウス系統の遺伝学的解析により有害反応発症関連遺伝子座を検索するために、放射線誘導アポトーシス感受性C57BL/6Jと抵抗性C3H/HeMsの交雑第2世代276個体を、全染色体上のSNP 109マーカを用いてタイピングし、8遺伝子座が放射線誘導アポトーシス感受性に関わっていることが示唆された (Iwata, et al. IJRB, 2007)。

炭素線正常組織照射障害研究は、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、炎症及び繊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、ヒアルロン合成、ヒアルロ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放射線障害が示す時系列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酸合成酵素は、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。

また放射線肺線維症にはIL6の関与が示唆されたので、IL6-KO, TNF-KOマウスを用いて炭素線照射後の肺病理解析を行い、肺線維化ならびに、肺胞壁や気管支壁の肥厚には、IL-6が関与していることを示した(Sakai et al. JRR, 2008, Saito-Fujita et al. JRR 2011)。

- ・ヒト培養細胞を用いた炭素線応答パスウェイの解析

炭素線とX線に応答する遺伝子群の特徴を、6種類のヒトメラノーマ細胞株を用いて高密度マイクロアレイにより解析した。炭素線照射ではX線照射よりも、多くの遺伝子が発現抑制されていた。その中には細胞周期制御遺伝子が含まれていて、G2M期停止の強さとの関連が示唆された。また全ての細胞株で炭素線照射に共通に応答する22種類の遺伝子を同定し、炭素線特異的応答遺伝子プロファイルを見いだした。炭素線によって発現誘導される遺伝子の多くはX線でも誘導がかかっており、それらの中にはp53標的遺伝子が含まれているなどの特徴が明らかになった(Matsumoto, et al. Int. J. Radiat. Biol., 2008)。

ヒト正常線維芽細胞における重粒子線誘発バイスタンダー効果について群馬大院医、原子力機構マイクロビームグループと共同実験を行った。オリゴDNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析の結果、照射細胞とバイスタンダー細胞では全体の発現プロファイルは大きく異なり、特に照射細胞ではp21Waf1経路とNF- κ B経路、バイスタンダー細胞ではGタンパク質/PI-3キナーゼ経路の活性化が示唆された(Iwakawa et al. Mutat. Res, 2008)。

ヒト培養細胞株においてRAD18遺伝子を破壊し、RAD18はDNA損傷乗越え修復だけではなくS期でのDNA単鎖切断修復にも重要な働きを示すことを示した(Shiomi et al. NAR, 2007)。

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、MIAPaCa-2とPanc-1を用いた解析を行った。X線照射ではMIAPaCa-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、MIAPaCa-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。MIAPaCa-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分かり、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MIAPaCa-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(Fujita et al. Cancer Sci. 2011)。

- ・マウス腫瘍・転移モデルを用いた炭素線照射による遺伝子発現プロファイル・パスウェイの解析と炭素線免疫併用療法の提案

マウス扁平上皮がん細胞 NRS1, SCCVII、線維肉腫NFSa, #8520 を用いてマウス下肢に腫瘍を作り、炭素線に対する感受性、高密度マイクロアレイを用いた

遺伝子発現解析を行った。炭素線照射に反応してこれらの腫瘍では細胞周期関連遺伝子群の発現抑制および、免疫関連遺伝子群の発現誘導が共通に観られた。更に、重粒子線治療抵抗性に関与するマーカー分子を明らかにした (Imadome et al. CBT, 2008)。

マウス腫瘍転移モデル(NRS1)に対して、種々の非治癒線量および治癒線量を用い、重粒子線および光子線の局所放射線治療が、転移に及ぼす効果について解析した。その結果、治癒線量、非治癒線量に関わらず、転移形成能は抑制された。また、発現解析により、局所原発巣とは異なる、転移巣固有の遺伝子発現プロファイルを得た (Nojiri et al. Exp. Biol. Med. 2008)。

転移腫瘍では、炭素線照射、ガンマ線照射群を比較すると全体的には類似したプロファイルを示したが、転移マーカー候補の中には両群間で発現量の大きく異なる分子も存在し、それらの発現の違いを免疫染色により確認した (Tamaki et al. IJROBP, 2009)。

上記の遺伝子発現プロファイルには免疫系反応を惹起する遺伝子群の発現が特徴的であったため、免疫療法併用が更なる抗腫瘍効果を示すのではないかと仮定した。マウス下肢に移植した腫瘍に対して炭素線照射後に α -galactosylceramide を局注し、樹状細胞を介してNK/NKT細胞を活性化する免疫療法を併用したところ、遠隔転移である肺転移数は減少した。したがって炭素線治療と免疫療法の併用は転移抑制に有効であることが示唆された (Ohkubo et al. IJROBP, 2010)。

②放射線治療効果の向上に関する生物学的研究

- ・ プロトコールごとの腫瘍制御・正常組織反応のための生物実験データの提供
炭素線局所照射により腫瘍が確認されたマウスの発ガン頻度が20%になる線量でRBE(生物効果比)を算出すると、炭素線15keV/ μ mでは0.6、45keV/ μ mでは1.0、75keV/ μ mでは1.4で、炭素線治療に関係すると思われるLET範囲での発ガン率は必ずしも光子線と比べ高くないことが示唆された。(2次がん発生の基礎データ)
- ・ 特定のLETでの皮膚反応を調べるためLET分布の狭いモノピークでの正常組織(マウス下肢)分割照射を行い、様々なLETの炭素線と γ 線でのデータを得た。これらの結果より、従来の γ 線でのデータ解析法が、必ずしも重粒子線には当てはまらない事が示され、重粒子線による生物効果が光子線のそれと違う事が明らかになった。
- ・ 脊索腫の細胞株を米国Chordoma Foundationより入手し、その細胞株由来の材料を用いて世界初の放射線生存率実験等を行い、重粒子線治療が脊索腫に有効であることを生物学的に示した。
- ・ 多くの人悪性中皮腫の細胞株を用いて生物実験を行い、炭素線治療の有効性を示した。
- ・ ヒト由来大腸がん移植腫瘍に対し、炭素線はX線照射に比べ血管新生抑制効果が強く、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た。
- ・ スフェロイドモデルを用いて高線量域での細胞生存率データを取得した。この領域では重粒子線のRBEはLETに依存せず、一定の値に収束(1.1-1.3)した。
- ・ 新治療棟治療に備えてのスキヤニングビームの生物検証実験を開始した。

HIMAC物理コースでのデータと、新棟e治療室でのデータの比較解析により同様な結果が得られれば準備が整うこととなる。

- ・腫瘍殺傷力と正常組織障害、重粒子線と他の放射線治療の比較（一部で上記と重複）
 - ・陽子線・重粒子線治療ビームのRBEの施設間、国際比較により、重粒子線治療の有効性を示し、新放射線治療法の可能性を提言した。
 - ・光子線と比べて重粒子線がなぜ有効かについての原因のひとつが、細胞周期上での感受性の制御にあることを確認し、変異細胞を用いてその主な原因がDNA修復に関連することを示した。
 - ・ヒト正常繊維芽細胞に治療レベル線量の炭素線を照射し、網羅的遺伝子発現プロファイル解析 (HiCEP) により、高LET重粒子線はX線とその発現パターンが違うことを発見し、幾つかの遺伝子を同定し、放射線治療における応用を検討した。
 - ・同様の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それが認められることから、損傷修復過程に、粒子線の核種差が影響していることが示された。
 - ・X線、核種/LETの異なる重粒子線 (C, Fe, Ne) による生物効果の違いをDNA損傷修復の初期過程を指標に定量し、細胞レベルの生存率との関連を示した。
 - ・放射線照射誘発の雌マウス由来の腫瘍3種類より2種類を混合した混合細胞移植腫瘍を新たに照射して放射線感受性を調べ、混合なしの単独細胞移植腫瘍の感受性と比較した。3組の混合細胞移植腫瘍のうち一種類に、単独細胞移植腫瘍と異なる感受性が認められた。
 - ・悪性黒色腫の細胞・動物実験により、炭素線照射ではガンマ線照射と比べその肺転移が著しく制御されることを示した。
- ・細胞動物実験を通しての有効な放射線治療、新しい治療法の為の生物研究：増感、防護剤、低酸素がん機構、間接効果の研究等
 - ・有望な放射線治療増感剤 (17-AAG) の効果にDNA修復障害が関与すること、この薬品がある種のがん細胞では炭素線照射においても有効である事を発見した。In vivo炭素線照射実験では、17AAGによる更なる増感は観察されなかった。DNA修復関連遺伝子を標的としたRNA干渉法を用いて、がん細胞の放射線増感に成功した。またがん予防に有効とされるブロッコリー抽出物スルフォラファンが放射線増感剤になることも発見、その原因がDNA二重鎖切断の障害にあることも示された。ASPMが有効な放射線増感のターゲットになることを示した。ASPM欠損マウスについてはその表現系を解析し、小頭症のモデルになることも確認した。
 - ・有効な放射線防護作用を有する様々な化合物およびその誘導体を見出した。例としてPROXYL類、 α -リポ酸、ミネラル含有熱処理酵母、および γ -トコフェロール-N, N-ジメチルグリシン誘導体等がある。後者2つについては照射後の投与でも有効であることも明らかにした。これらは、炭素重粒子線による骨髄死に対しても同様に防御効果を示すことを示した。またニトロキシラジカルとエダラボンを結合した化合物がin vivoで放射線防護効果を持つこ

とも示された。また幾つかの天然由来の抗酸化化合物の化学修飾により、抗酸化作用を増強することに成功した。例えば平面型カテキン誘導体は(+)-カテキンの約400倍のラジカル消去活性を有すること、ビタミンE前駆体ヒドロキノン誘導体は α -トコフェロールよりも強力なDPPHラジカル消去活性を有すること、ブラジル産プロポリス由来の抗酸化物質を化学修飾することでフリーラジカル消去活性を約8倍増強することを見出した。さらに放射線防護作用を示すメラトニンがフリーラジカルを消去することも明らかにした。

- 組織酸素濃度等のin vivoレドックス状態の非侵襲的評価の研究ではin vivo EPR酸素濃度測定法により、放射線防護剤のアミフォスチン投与により組織酸素濃度が減少することを見出した。EPRスピンプローブ法およびスピントラップ法を用いて、重粒子線がゼラチン試料内で生成する活性酸素種の検出と分布の解析に成功した。
- 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。
- 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イ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。p53遺伝子正常タイプのがん細胞ではバイスタンダー効果による細胞致死効果が増幅され、p53変異タイプでは増幅は観測されなかったことから、p53正常のがん細胞ではバイスタンダー効果による二次的な致死効果が誘導される可能性を示した。
- 漢方薬（大健中湯）による、X線照射による小腸・大腸での炎症指標の増大に対する防御効果がしめされた。

これらの結果は(新治療棟のための実験を除いて)すべて国内・国際学会で発表され、多くは出版されているか、投稿中、印刷中か、投稿準備中である。

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

- HiCEP法のハイスループット化、微量化(1000細胞)に対応した自動反応装置、および定量解析用高精度PCR装置を開発した。両者とも(株)アステックにおいて市販機として販売。
- HiCEP法の普及を目指し、誰でも簡便に反応を行うことが可能なキット開発を行った。(株)オリエンタル酵母工業にて販売予定。
- 超微量(20細胞程度)HiCEP解析技術を確立した。単一細胞においても5,000転写物/細胞を用いた解析の可能性も示した。
- 迅速分取システム(マイクロチップ電気泳動による)を構築した。迅速分取が可能となった(Sun et al, 2009)。
- HiCEP波形解析ソフトウェアを作成(Kadota et al 2007, 特許出願、公開)(ライセンス供与または販売可能)。HiCEP法のデータ情報量は膨大な為、その解析は容易ではない。また、実験回が異なるデータの比較も行う必要がある。検体数が多い場合、その解釈は更に大変な作業となる。臨床検体等に対応した大量

- サンプルデータの自動解析を可能にした。
- 臨床サンプル解析を行う研究体制を整備した。また、末梢血臨床試料を想定したヒト血液による予備試験から、僅か1ミリリットルの血液採取で複数回の発現解析に十分なHiCEP適用品質の全RNA抽出手順を確立した。これにより提供者への少ない負荷で網羅的発現解析を実施することが可能となった
 - マウスES細胞遺伝子データベース（HiCEPピーク）の作成および公開。ES細胞内転写物が40,000以上存在することを明らかにし、そのうち2,000が non-coding transcript 1,022が新規転写物であることを示した(Araki et al, Stem cells 2006)。マウス多能性幹細胞研究を加速する。
 - 次世代シーケンサーによるシーケンスデータを用いたデータベース構築技術を開発した。(外部資金により進行中)
 - ライフサイエンスのリーディングカンパニーである米ABI社より共同研究の要請があり、異なる研究所で算出されたHiCEPデータ比較システムを発表した(European Society of Human Genetics, 2010)。
 - 臨床検体として食道がんを対象とする場合の準備を行った。臨床試料では避けられないがん細胞と正常な間質・血管・血液構成細胞群との混合弁別問題に対処すべく、まず食道がんの培養細胞株を材料として試料の複雑度を下げ、放射線照射前後における遺伝子発現パターンを測定し約4万2千の独立した転写産物をプロファイル化とデータベース化をおこなった。平行して解析した乳がん試料との比較から食道がんのみで検出される転写産物約1万1千を同定した。この比較研究は副産物として乳がん転移性評価マーカー転写産物の特許申請につながった。
 - 担がんマウス・ラット血液（全血および白血球画分）のHiCEP法によって、腫瘍の有無・種類に関する情報を得られる可能性を示した。
 - マウスES細胞および精巣幹細胞特異的に発現する遺伝子の遺伝子改変マウスを作製することにより、精子形成に関わる幹細胞での当該遺伝子の機能を明らかにした。(特許出願)
 - 遺伝子発現に関連するゲノムメチル化変化を極少量のサンプルを用いて高感度に検出する手法の開発。(特許出願)
 - 核移植法による初期化の過程に生じるゲノムメチル化変化を4)を用いて解析。核移植におけるゲノム初期化の不完全さを分子レベルで明らかにした。更にマーカー分子群の単離に成功。
 - 間葉系幹細胞から骨格系細胞への分化にかかわる遺伝子の機能を解明(Nifuji et al, 2010)
 - iPS細胞の生成の瞬間のライブイメージングに成功(Araki et al, 2009)。従来のiPS細胞生成研究を大きく前進させた。
 - 標準系統であるC57BL/6Jマウスより、ゲノムに外来遺伝子が挿入されていないiPS細胞を多数樹立することに成功した(c-Mycを用いず成功したのは初めて)(Jincho et al, 2010)。国内外の研究所より本細胞株の分与依頼あり。
 - 上記iPS細胞の詳細な解析を行った結果、がん遺伝子c-MycがiPS細胞出現の頻度を上げる働きを有するだけではなく、初期化(全能性獲得)に重要な役割を果たしていることを発見した(投稿中)。
 - 近交系マウスC57BL/6J由来iPS細胞を樹立できたことで、初めて詳細なゲノム解

析が可能となった。これまで樹立されてきたiPS細胞では膨大な多型 (SNPs) が存在し、解析できなかった。この系を用いてiPS細胞出現時に多数の突然変異が生じていることを発見した (投稿中)。iPS細胞解析のスタンダードとなる。

④成果の普及及び活用

(1) 広報活動等

- ① 講演会、研究会、シンポジウム：52 件
重粒子医科学センター研究交流会：40 回
治療関連会議の開催：745 回
- ② 出版：13 件
- ③ 視察・見学：延べ 15, 171 人 取材対応：118 件
- ④ プレス関係：25 件
- ⑤ 外国からの医療相談：174 件
外国人患者数 64 名 (13 か国)

(2) 全国的普及のための情報提供・技術支援・人材育成・・・下図参照

- ・群馬大学にて小型重粒子線施設が建設され、平成 22 年 3 月 16 日治療開始した。
- ・佐賀県にて小型重粒子線施設 2 号機の建設が決定した。
- ・神奈川県にて重粒子線施設の建設が検討され、準備中である。
- ・その他、国内各地の委員派遣や情報提供に応じた。



(3) 重粒子線がん治療の国際展開

・計画主体となるべき医療機関、大学、研究機関等と機関間の公式な協力取極め、覚書を締結し、技術指導、人材育成、情報提供等を展開して普及を推進した。

○協定締結国実績；オーストリア、イタリア、ドイツ、アメリカ、中国、台湾、韓国、マレーシア、サウジアラビア

(4) 重粒子線・光子線の品質管理とその保証のための研究開発の成果活用

・全国の放射線治療施設における治療線量の精度向上に資する下記事項を達成した。

◆郵送ガラス線量計を用いた出力線量外部監査実施のための技術的基盤の確立

◆水吸収線量校正定数を評価するための校正場の確立

(5) 医療被ばくの実態調査結果の公表

・X線CT検査、核医学、X線診断、歯科放射線、放射線治療の5分野に対し、各年一分野毎に調査票の郵送による実態調査を実施した。各分野、実施された放射線診療の種類・頻度・患者の年齢性別・照射条件等について詳細なデータを収集・集積し、集団線量を推定するべく線量評価も併せて解析を進めた。平成23年3月11日に発生した東日本大震災の影響で遅れているが公表予定である。

(6) 重粒子線によるがん臨床研究や放射線治療効果向上に関する生物学的研究の成果普及

・陽子線・重粒子線治療ビームのRBEの施設間、国際比較等により、重粒子線治療の有効性を示し、DNA修復制御等による新放射線治療法の可能性を国際学会・原著論文等で提言した。

(7) 医療情報に関するソフトウェアの開発

・Open Source Softwareとして以下のソフトウェアを開発した。

① IHE EUA/PSA 対応のライブラリー

② DICOM-RT 対応の線量分布表示ソフトウェア

C. 分子イメージング研究

① 瘍イメージング研究

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として、抗体・ペプチドプローブ開発を行い、その中で3種の抗体プローブ(標的：ERC/mesothelin, c-kit, EGFR)、1種のペプチドプローブ(標的： $\alpha v \beta 3$ インテグリン)について、それぞれ前臨床モデルでの有用性を確立した。そのうち1種の抗体プローブは、イメージングに加え内照射治療での有用性も示した。遺伝子発現を評価する手法として、核医学(PET SPECT)、MRI、光イメージング

による3種の方法を開発し、疾患モデルで評価した。腫瘍の性状を評価するPETプローブを用いた臨床研究は、5種のプローブを用いて行った(細胞増殖:2種、低酸素:2種、糖代謝:1種、計9プロトコル)。このうち、細胞増殖プローブ(FLT)を用いたPETは、肺がんの重粒子線治療において、効果判定や予後予測に貢献できることが示された。また、腫瘍同所移植モデル(2種)、転移モデル(1種)、臓器移植モデル(2種)、トランスジェニックマウス(2種)など多数の疾患モデルを確立し、プローブの前臨床評価や病態解明研究に応用した。さらに、中皮腫の新規標的の探索により、3種の新規標的を発見し、それぞれ診断・治療への応用にむけた基礎検討を行った。

・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

細胞増殖イメージング

- ・細胞増殖(核酸代謝)プローブ ^{18}F -FLTを用いたPET臨床研究を実施。肺がん(H18～、21症例)での検討では、重粒子線治療前の ^{18}F -FLTの腫瘍集積性が重要な予後因子であること、放射性肺臓炎が治療後の評価に影響を与えること、照射領域の骨髄の活性も鋭敏に評価可能であることを明らかにした。頭頸部悪性黒色腫(H20～、13症例)を対象とした臨床研究も症例登録を終了し、局所コントロールや予後との関連を明らかにすべく、中長期の臨床経過を追跡中である。
- ・放医研オリジナルの新規核酸代謝プローブ(^{11}C -4DST)の初期臨床研究を開始した(H22.12～)。

低酸素イメージング

- ・放医研で合成した ^{62}Zn 及び ^{62}Cu ジェネレーターを所外の3施設に供給して低酸素プローブ ^{62}Cu -ATSMを用いたPETの共同研究を行った(H18～H20)。この成果を受けて、分子イメージング研究戦略推進プログラムの共同研究課題として、対象疾患やプロトコルを統一した4施設での多施設臨床研究が開始となった(H22.12～H26年度)。これに合わせたプロトコルを放医研でも来年度より開始する。
- ・がん研有明病院との共同研究として新規低酸素プローブ ^{18}F -FAZAの臨床研究を開始(H21～)。ここまで局所進行直腸がん患者(術前放射線化学療法)9例、局所進行肺がん患者(放射線化学療法)14例に対して ^{18}F -FAZA-PETを施行。今後、 ^{18}F -FAZAの集積性と治療効果・予後との比較検討を行う。さらに、千葉大学放射線科との共同研究として、頭頸部がん患者を対象に ^{18}F -FAZA-PETとMRIの比較研究を開始、これまでに4例の患者が登録となった(H22.11～)。

その他

- ・直腸がん再発に対する重粒子線治療の評価におけるメチオニンPETの有用性につき検討した(H19)。
- ・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、高リスク者に対するFDG-PET/CTを行い、11症例中1例で中皮腫が検出された(H20～H22)。

・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

中皮腫関連モデル

- ・ 赤色蛍光タンパク質を発現する中皮腫細胞株を樹立し、蛍光強度が腫瘍サイズの指標として有用であること、RI トレーサー集積が薬剤処理に対し薬剤の作用機序に応じて速やかに反応することなどを明らかにした(H18~H19)。
- ・ 二種類の組織型(上皮型、肉腫型)の中皮腫モデルを用いて、3種のPETプローブ(^{11}C チオチミジン、 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -FLT)の有用性を比較し、組織型により評価に適したプローブが異なることを示した(H19)。
- ・ 中皮腫モデルマウス(上皮型、肉腫型)を用いた重粒子線治療実験を行った。FLTとFDGの照射前後の腫瘍集積の経時的变化から、FLTが上皮型の治療効果の予測に利用できることがわかった(H19~H21)。

移植モデル (国立成育医療研究センターとの共同研究)

- ・ ラット肝移植モデルを用いて、FDG-PETが急性拒絶の早期診断のみならず、免疫抑制剤による拒絶の治療効果判定にも有用であることを明らかにした(20年度)。
- ・ ラット異所性心移植モデルを確立し、このモデルを臓器移植推進のために開発中の新しい臓器高圧乾燥保存法の評価に応用、24時間までの保存であれば、摘出後に保存せず直ちに移植した陽性対照群と同様に保たれることを証明した(H21~H22)

ナトリウム・ヨード共輸送体(NIS)レポーターモデル

- ・ NISレポーター遺伝子を安定発現するヒト大腸がん細胞株を樹立し、これを用いてヌードマウスにおけるヒト大腸がんの同所移植モデルを確立した。このモデルでは肝臓に自然転移を生じるため、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ SPECTイメージングによって転移過程の可視化や治療効果の画像評価が可能になると期待される(H22)。
- ・ NISレポーター遺伝子全身発現系トランスジェニックマウスの系統を樹立した。このマウスから採れる種々の細胞は、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ SPECTにより可視化可能で、細胞追跡などのin vivoイメージングへの応用が期待される(H21~H22)。

その他のモデル

- ・ 治療薬の効果や腫瘍内環境とP53との関係をin vivoで捉えるため、P53の発現を蛍光によりモニタリングできる腫瘍細胞株を確立し、治療効果等の評価におけるPET診断薬の有用性について検討した(H20~H21)。
 - ・ ヌードマウスにおけるヒト膵臓がんの同所移植モデルを確立し、各種PET薬剤によるイメージングについて検討している(H22~)。
 - ・ メチオニンとは異なるトランスポーターで輸送されるアミノ酸PETプローブ ^{11}C -AIBの有用性を小細胞肺癌および炎症モデルマウスで検討した(H22)。
- ・ 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
- ・ 腫瘍細胞の代謝産物解析により、腫瘍細胞が正常細胞に比べ多量の酢酸を産生していること、また、acetyl-CoA synthetaseがこの腫瘍特異的な酢酸産生に重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに酢酸の産生が低酸素下で増加することやacetyl-CoA synthetaseが腫瘍細胞の低酸素下での生存に重要であり、本酵素が腫瘍イメージングのターゲットとして有望であ

- る可能性が示された (H18)。
- 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に長期投与することにより、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 (H20~H22)。
 - 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 (Cu-64) での標識に成功、腫瘍へのペプチド集積と腫瘍の $\alpha v \beta 3$ インテグリンの発現量が高い相関関係を持つことを明らかにし、PET による $\alpha v \beta 3$ インテグリン発現量の非侵襲的定量化の可能性を示した。現在本プローブによる新生血管のイメージングについての検討を進めている。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 (H19~)。
 - 中皮腫の早期診断マーカー ERC/mesothelin、消化管間質腫瘍や小細胞肺がんを高発現している増殖関連レセプターの c-kit、多様ながんで高発現している EGFR に対する抗体の PET/SPECT イメージング法の開発を行った (H19~)。また c-kit に関しては ^{90}Y 標識抗体による放射免疫療法の検討も行った (H22)。
 - 東京大学で開発された HER2 に対する VH ドメイン抗体と壊死巣特異的抗体がイメージングに適しているかどうかを検討した。また、無細胞タンパク合成系を利用した抗体の部位特異的標識法の開発を行っている (H22)。
 - ヒト Na/I 共輸送タンパク (NIS) 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を樹立した。この細胞株が低酸素状態において、酸素正常状態の最大 38 倍の mRNA を発現し、最大 143 倍の $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ を集積することを確認し、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の可能性を示した (H21~H22)。
 - タンパク内包高分子ミセルの放射性標識法の検討を行った (H22)。
- アスベストによる中皮腫がん細胞およ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
 - アスベスト曝露の発がん機構の探索を行い、アスベスト中の鉄の存在とアスベスト曝露によりフェリチン重鎖 (FHC) 発現が誘導されることが発がん機構に関係する可能性を明らかにした (H18)。
 - 中皮腫細胞内の微量元素解析を行い、いくつかの中皮腫細胞では Mn や Cu の細胞内濃度が増加していること、Mn 濃度の変化に Mn-SOD が関与していることを明らかとした (H19)。この結果に基づき、Mn による中皮腫イメージングを試み、Mn-SOD 高発現ヒト中皮腫細胞、Mn-SOD 低~中発現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 (H20~H22)。
 - 中皮腫肉腫型細胞の増殖に影響する遺伝子を 8000 以上の siRNA ライブラリ

ーを利用した機能スクリーニングにより同定し治療効果を確認するとともに肉腫型の新規診断マーカーとしての可能性を検討した(H19~H22)。

・その他の成果

- ・ フェリチン重鎖タンパク (FHC) をコードしている遺伝子をレポーターとして MRI および PET によるインビボイメージング法の検討を行い、FHC 遺伝子の過剰発現を MRI により画像化することに成功した(H18~H20)。
- ・ 放射線感受性関連遺伝子を機能スクリーニングにより同定し細胞周期の制御に関わることやモデルマウスにおいて放射線増感効果があることを示した(H18~H22)。
- ・ 蛍光を発するメダカのがん細胞株を樹立し、メダカのがんモデルを確立した。がんの転移過程、発がん過程の研究とともに、これら過程のイメージング法の開発に向けた検討を行っている(H19~)。
- ・ マウスの腫瘍モデルにおいて、低酸素イメージング剤 Cu-ATSM の高集積部位は低集積部位に比べがん幹細胞マーカーを発現する細胞が多いことを見いだした。また、Cu-64 標識 Cu-ATSM の投与により、腫瘍結節内のがん幹細胞マーカー発現細胞の割合が低下することがわかり、Cu-ATSM によるがん幹細胞ニッチを標的とする内用療法の可能性が示された(H20~H22)。
- ・ 心筋血管再生治療のための新しい生体内遺伝子発現イメージング法の確立と応用に向けて、心筋梗塞モデルラットに対して、NIS レポーター遺伝子と肝細胞増殖因子(HGF)と連結した治療遺伝子を用いて血管新生遺伝子治療を行い、生体内遺伝子発現イメージングで治療遺伝子の導入・発現を確認した上で治療効果を判定し、血管新生遺伝子治療法の検証を行った。その結果、HGF 遺伝子治療は確かに血管新生を誘導するが、その新生血管は未熟で機能していないことを証明した(H21~H22)。
- ・ 国立循環器病研究センターと共同で、幹細胞移植による再生医療における移植細胞の追跡イメージングのために、レンチウイルスベクターを用いて、骨髄間葉系幹細胞に NIS 遺伝子を安定導入することに成功した(H21~H22)。
- ・ エスアイアイ・ナノテクノロジーとの共同研究として、小動物専用 SPECT/CT の性能の向上と活用の推進を行った。多孔コリメータの撮像視野に基づく新たな実用性能評価法を提案した(H21~H22)。

②精神・神経疾患イメージング研究

脳内分子間反応の基礎的研究としてモデルマウスによるアルツハイマー病の中核病理 PET イメージングを初めて実現し、トレーサーの結合部位がアミロイド・ペプチド(A β)の亜型であるA β N3pEを主成分とすることを発見した。またグリア細胞の活性化が神経変性を加速することや毒性のマーカーを見いだした。精神・神経疾患の脳機能障害解析では、統合失調症の脳内ドーパミン神経前シナプス部における変化や、抑制性神経と陰性症状との間の相関、さらに脳内免疫と重症度の相関を見いだした。パーキンソン病では、大脳皮質のアセチルコリンエステラーゼ活性の低下の程度と認知機能障害との関連が明らかにした。たばこ依存については、喫煙者のドーパミン放出の増加を明らかにした。健常者の脳機能解析ではドーパミンD₁受容体が認知機能と逆U字関係があり、

リスク下の意思決定、恐怖反応において重要な役割を果たしていることを明らかにすると共に、嫉妬などの社会機能を司る脳領域に関してその領域を明らかにした。アルツハイマー病の発症前診断に向けて2つの新規トレーサーの臨床評価を行い、さらに1つ毒性評価を終了した。またミクログリア活性を反映する新規トレーサー3種類の臨床的有効性も評価した。薬効評価の分子指標として占有率を用いて新規向精神薬の臨床治験を行い至適投与量の決定を行い、また抗精神病薬投与により脳内ドーパミン生成能が安定化することを見いだした。さらに下垂体における受容体占有率と高プロラクチン血症の関係を見だし、占有率の差から抗精神病薬の脳移行性の指標を開発した。

(脳病態研究チーム)

・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

モノアミン作動性神経系の神経伝達機能測定に関しては、脳内ドーパミン生成能測定用PETトレーサー ^{11}C DOPA(Nucl Med C 2006)、ノルエピネフリントランスporter測定用PETトレーサー ^{18}F FMeNER-D₂(JNM 2008)およびドーパミンD₂受容体アゴニストリガンド ^{11}C MNPA(JNM 2009)、ドーパミントランスporter測定用PETトレーサー ^{18}F FE-PE2Iの正常人における動態測定および定量法の開発を行い臨床研究における有効性の確認を行った。またグルタミン酸神経伝達の測定に向けてNMDA受容体測定用PETトレーサー ^{11}C AcL703を用いた正常人における定量を行ったが、 ^{11}C AcL703は脳内移行が少なくPETリガンドとしての有効性は十分ではなかった(Synapse 2007)。ニューロキニンNK1受容体測定用PETトレーサー ^{18}F FEtSPARQ(JNM 2008)の正常人における動態測定および定量法の開発を行い有効性を確認した。

アルツハイマー病を対象にした脳内アミロイド沈着の測定については、東北大学で開発された新規アミロイドトレーサー ^{18}F FACTによる脳内アミロイドの測定を行った。 ^{18}F FACTは非特異結合結合の割合が多く、アミロイドへの結合は部分容積効果を補正して白質への非特異的集積の影響を除去することにより、測定精度が改善することを示した。また、新規アミロイドトレーサー ^{11}C AZD2184は非特異結合がこれまで報告されたアミロイドトレーサーの中で最も少なく、その定量法の確立は早期アミロイド蓄積を評価できるものと期待され、現在定量測定法の確立に向けた検討を開始したところである。

脳内免疫機能を司るミクログリア活性測定に関しては、末梢性ベンゾジアゼピン受容体のリガンドである ^{11}C DAA1106(JCBF 2007)、 ^{18}F FEDAA1106(JNM 2006)および ^{11}C AC-5216(JNM 2009)を用いた定量法を開発し臨床的有効性を示し、また新しいノイズ低減法を適用することによるパラメトリック画像の計算法も開発した。(EJNM 2008)

血液脳関門薬物排泄トランスporter活性は、 ^{11}C verapamilを用いてP糖蛋白の機能の定量法を開発し(JNM 2006)、その機能が遺伝多型によって差がないことを明らかにした(JNM 2006)。

既存薬によるマイクロドーズ試験として、抗精神病薬sulpirideの標識体 ^{11}C sulpirideの全身分布と薬理量負荷による全身分布の検討を開始した。

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ドーパミン受容体測定データやシミュレーションでの

妥当性の評価を行った (Neuroimage 2010)。

・ 脳神経伝達機能の正常データベース構築および高次脳機能に関する研究

ドーパミン作動性神経系については、シナプス前後の各神経伝達機能についての統合的正常データベースの作成により異なる機能の同一座標上での比較を実現し (NeuroImage 2008)、このデータベースをもとに海馬におけるドーパミン D₂ 受容体の密度が記憶のみならず前頭葉の認知機能にも相関することを明らかにした (NeuroImage 2007)。さらに、認知機能などの高次脳機能とドーパミン D₁ 受容体密度との逆 U 字関係や (J Neurosci 2008)、リスク下の意思決定とドーパミン D₁ 受容体密度との関係 (J Neurosci 2010)、fMRI による扁桃体における恐怖反応の程度とドーパミン D₁ 受容体密度との関係を明らかにした (J Neurosci 2010)。一方、ドーパミン作動性神経系の線条体における生成能と受容体密度のようなシナプス前後の神経伝達機能には相補的な関係があることを明らかにした。

ドーパミン D₂ 受容体のアゴニストリガンドである [¹¹C]MNPA とアンタゴニストリガンドである [¹¹C]raclopride を用いてドーパミン D₂ 受容体高親和性部位および低親和性部位の脳内分布の差を検討し、これらの測定の実現性についても確認した。セロトニン作動性神経系についても、前シナプス機能と後シナプス機能が相補的な関係にある脳部位を明らかにし、またこれらの機能と高次脳機能との関連について検討を行っている (Synapse 2010)。

高次脳機能に関する研究として、fMRI を用いて嫉妬などの社会機能を司る脳領域に関してもその領域を明らかにすると共に、性差や状況による脳内ネットワークの機能の違いを見いだした (Science 2009)。

・ 精神・神経疾患の病態解明のための臨床研究

統合失調症については、これまでに脳内ドーパミン神経後シナプスの受容体結合能の低下と前シナプスにおけるトランスポーター結合能の上昇 (J Psychiatr Res 2009) および生成能の上昇 (Schiz Res 2009) を見いだした。また、 [¹¹C]Ro 15-4513 を用いた中枢性ベンゾジアゼピン受容体結合能と陰性症状との間の相関も見出した (Schiz Res 2008)。統合失調症における抗精神病薬治療の急性期および慢性期における脳内ドーパミン生成能への影響も解析し、健常者と同様の抗精神病薬治療による脳内ドーパミン生成能の安定化作用が確認された。また、 [¹¹C]DAA1106 を用いて、統合失調症における脳内ミクログリアの活性化の程度は臨床症状の重症度と相関することも明らかにした (IJNP 2010)。

うつ病については、治療に用いられている経頭蓋的磁気刺激療法によるドーパミンの放出量や生成能の変化について測定したが、明らかな変化はみられなかった (JAfD 2006)。

認知症については、アルツハイマー病における脳内ミクログリア活性の評価を [¹¹C]DAA1106 を用いて行い、脳内のほぼ全域でミクログリアの活性化がみられることを見いだした (Biol Psychiatry 2008)。また、脳内 β アミロイド沈着の評価を [¹¹C]PIB を用いて行い、軽度認知障害で頭頂皮質にアミロイドの沈着があり、アルツハイマー病では前頭、側頭皮質までアミロイド沈着が広がっていることが明らかとなった。さらに、新規アミロイドトレーサー [¹⁸F]FACT およ

び ^{11}C]PIB を用いてアルツハイマー病における脳内アミロイド沈着の測定を行い比較したところ、両トレーサーの脳内分布には差異がみとめられる部位があり、両トレーサーの結合するアミロイドのタイプに相違がある可能性も示唆された。認知症の一つである FTDP-17 無症候性保因者における脳内アセチルコリン作動性神経系機能、ドーパミン作動性神経系機能、ミクログリア機能の PET による評価を行い、FTDP-17 無症候性保因者においては脳内ドーパミン生成能が軽度低下する状態では明らかなミクログリアの活性化は明確ではなかった (Parkinsonism & Related Disorders 2010)。また、パーキンソン病においては、 ^{11}C]MP4A を用いた測定から病初期からの大脳皮質のアセチルコリンエステラーゼ活性の低下とその低下の程度と認知機能障害との関連が明らかになった (Neurology 2009)。

たばこ依存については、ニコチン負荷により、喫煙者において脳内報酬系の中枢とされる腹側線条体におけるドーパミン放出が有意に増加することを明らかにした (IJNP 2008)。喫煙者で腹側線条体におけるドーパミン D_1 受容体密度が、非喫煙者に比較して低下しており、6 ヶ月禁煙することにより密度が増加していくことを明らかにした (Biol Psychiatry 2007)。

・向精神薬の薬効評価に関する研究

新規抗精神病薬であるパリペリドン投与時におけるドーパミン D_2 受容体占有率の測定を臨床治験として行い、至適投与量を決定した (2010 年 10 月製造販売承認) (Psychopharmacol 2008)。また抗精神病薬ペロスピロンのドーパミン D_2 受容体占有率の経時変化の測定も行い、服薬スケジュールの最適化について検討した (Psychopharmacology 2010)。さらにドーパミン D_2 受容体占有率測定における精度評価および測定の最適化に関する研究を行い、測定の最適化条件を明らかにした (Neuroimage 2008)。一方、受容体占有の脳内局所差についての検討も行い、抗精神病薬リスペリドンの占有率に部位差はないことを証明した (IJNP 2009)。アゴニストリガンド ^{11}C]MNPA とアンタゴニストリガンド ^{11}C]raclopride を用いたリスペリドンの占有率はほぼ同程度であった (IJNP 2010)。また部分アゴニスト抗精神病薬によるドーパミン D_2 受容体高親和性部位およびドーパミン D_2 受容体全体における受容体占有率も 2 つのリガンドでほぼ同等であった。

抗精神病薬投与によるシナプス前機能のドーパミン生成能の変化に関しては、抗精神病薬リスペリドンの投与によりベースラインで生成能が高いと生成能は低下するのに対し、ベースラインの生成能が低いと上昇するなど、脳内ドーパミン生成能は抗精神病薬の投与により安定化することが示された (J Neurosci 2009)。一方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 D_2 受容体占有率との間には正の相関があることを明らかにし、下垂体の占有率と脳内の占有率の差から抗精神病薬の血液脳関門透過性の指標を開発した (J Clin Psychiatry 2010)。

抗うつ薬については複数の抗うつ薬投与時におけるセロトニントランスポーター占有率測定し、至適投与量を推定する試みを行った (J Clin Psychopharmacol 2006)。また、 ^{18}F]FMeNER- D_2 を用いて三環系抗うつ薬ノルトリプチリンによるノルエピネフリントランスポーター占有率を測定しノルエ

ピネフ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 (Psychopharmacology 2010)。

(分子生態研究チーム)

- ・ 認知症モデルマウスを用いた診断および治療指標に関する研究

アルツハイマー病の中核病理である老人斑と神経原線維変化の生体 PET イメージングを、モデルマウスと microPET により世界に先駆けて実現した。老人斑イメージングは、放医研独自の技術である高比放射能プローブ合成技術の活用により成功させ、さらにプローブの結合部位がアミロイド・ペプチド (A β) の垂型である A β N3pE を主成分とすることを発見した (J Neurosci 2007)。神経原線維変化の生体蛍光および PET イメージングは、独自に開発した新規プローブにより成功させ、毒性試験を経て臨床応用への準備が完了した。A \cdot N3pE 生成と炎症性ケモカイン安定化の両方を担う酵素であるグルタミン酸シクラーゼ (QC) がアルツハイマー病患者やモデルマウスで増加することを明らかにした。

- ・ 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

活性化グリアのマーカーである末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) のイメージングを、認知症モデルマウスではじめて成功させた。これにより、アルツハイマー病をはじめとする多くの認知症で、グリア細胞の活性化がタウ蛋白病理と神経変性を加速することや、グリア細胞制御により治療効果がもたらされることを証明した (Neuron 2007)。また、PBR はこれまで主にグリア細胞のうちミクログリアに発現すると考えられてきたが、独自の抗体を新規に開発することにより、アストロサイトにも発現することや (Brain Res 2007)、ミクログリアとアストロサイトのどちらに発現するかがグリア細胞の神経保護作用や神経毒性を反映することが明らかになった (J Neurosci 2008)。さらにミクログリア移植実験により、PBR を高発現するミクログリアでは老人斑や神経原線維変化と直接相互作用するケモカインの分泌が増加することが明らかになった。

- ・ モデル動物を用いた神経間相互作用の研究

精神・神経疾患に関与する神経伝達イメージングとしてニューロキニン NK1 受容体リガンド (Synapse 2007) およびドーパミン D₂ 受容体アゴニストリガンドの小動物での特性評価を行い、特に NK1 受容体の評価においては明確な種差を確認した (Synapse 2007)。ドーパミン D₂ 受容体アゴニストリガンドは内因性ドーパミンに対する感受性が高いことから、これを用いてドーパミン神経伝達が神経終末に存在する代謝型グルタミン酸受容体 (mGlu5R) によって制御されていることを PET・マイクロダイアリス・電気生理実験の組合せにより証明した (J Neurosci 2009)。また、統合失調症モデルとして開発された alpha-CaMKII 欠損マウスを、PET およびオートラジオグラフィーにより解析し、行動異常とドーパミン D₁ 受容体およびセロトニン 1A 受容体との関係を明らかにした

(Molecular Brain 2008)。さらに、ストレスによって誘発される扁桃体の活動にカンナビノイド受容体が関わっていることを明らかにした (PNAS 2010)。

(システム分子研究チーム)

- ・ 霊長類を用いた動機づけとその障害メカニズムの研究

動機づけレベルを定量する行動課題を用いて、甲状腺機能低下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（特許出願中）、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回復することを明らかにした。PET activation studyにより、動機づけ制御機構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。また、破壊実験により、動機づけ制御機構において機能分化が明確ではなかった前頭前野側部と前頭眼窩皮質の機能を明らかにした（JNP 2010）。さらに動機づけ制御における統合情報が尾状核の細胞に表現されていることを明らかにし、また動機づけに基づく視覚カテゴリ認知の機能が前頭前野側部によらないことも明らかにした（Neuron 2010）。

- 脳発達障害モデル動物を用いた研究

統合失調症の発症リスクの一つと考えられる胎児期での母胎感染をラットでモデル化し、モデルで海馬CA1領域におけるシナプス機能の低下を明らかにした（Brain Res 2010）。またモデルの認知機能障害が前部帯状回のドーパミン受容体D₂の結合能の低下と関係することを見だし、同部位の介在細胞の脱落を認めた。またこのモデルを霊長類であるマーモセットでの作製に成功した（特許出願中）。

- 霊長類を用いたPET計測を含む融合的実験システムの構築

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（論文準備中）。ま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効果を、ドーパミントランスポーターのPET計測よりin vivoで検証することに成功した。またマーモセットにおける音声をもとにした情動評価システムを確立し、これを用いた抗不安薬のスクリーニング/評価方法を確立した（特許出願中）。

③分子プローブ・放射薬剤合成技術の研究開発

5年間で腫瘍イメージング研究や精神・神経疾患イメージング研究に必要な102種類の疾患特異的な評価ができる分子プローブの合成と評価を行った。そのうち11種が臨床研究に利用が可能であり、9種類のプローブが臨床での研究に利用されている。上記の分子プローブを開発するために必要な反応中間体4種の製造法を開発すると共に既存の3種類の中間体を利用した新しい合成法も開発し、2種類の超高比放射能プローブの開発を行った。また新たに金属核種6種類（中半減期核種5種を含む）の製造法を確立させた。以上の分子プローブの開発とともに分子プローブや代謝物の高感度検査法についても開発した。これらの研究開発には、国の委託事業等の外部資金2件も活用して推進した。

- 腫瘍の悪性度診断や治療反応性予測を目的とするプローブ開発において、種々の検討から4'-[methyl-¹¹C]thiothymidineの有用性が示され、臨床試験に進んだ。
- 脳/血液排泄輸送系機能の定量測定を目的とするプローブ開発において、世界

で初めて脳/血液排泄輸送系の定量測定を可能にするプローブの開発に成功した。

- Glutathione/GST還元系機能を捉える分子プローブ開発の基礎検討において、種々の検討から¹⁸F標識プローブを開発した。
- 脳機能測定薬剤の、マイクロダイアリシスによる評価法の開発に成功した。
- 脳内の代謝速度を定量測定するためのPETプローブについて、その必要とされる動態条件を実測による検証により決定することができた。
- 標識抗テネイシンC抗体のFvフラグメント化と最適抗体の選択試験を行い、標識抗テネイシンC抗体を用いて、顆粒球コロニー刺激因子の虚血心筋保護効果を検討した。また、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。
- PETプローブ製造開発に必要な標識合成中間体[¹¹C]ホスゲン、[¹¹C]ニトロメタン、[¹¹C]塩化アセチル、[¹¹C]シアン等の製造法を確立した。また、[¹¹C]ヨウ化メチル、[¹⁸F]臭化フルオロエチル、[¹³N]アンモニア等を利用した新規な標識法と標識技術を開発した。これらの標識合成中間体と標識技術を利用し、27種のPETプローブを開発し、5種類のプローブが臨床研究に利用されている。
- 末梢性ベンゾジアゼピン受容体、イミダゾリン受容体、代謝型グルタメート受容体などをイメージングできる多種のPETプローブを合成し評価を行った。また、薬物耐性を評価できる多くのPETプローブを開発し、薬物動態研究などに用いた。さらに、様々な動物疾病モデルを使用し、これらのプローブの有用性を検証した。また、臨床に有用な4種類の分子プローブを創出することができた。
- 世界最高水準の比放射能(¹¹C /¹⁸F: >100 Ci/ μ mol)を有する8種のPETプローブを製造することができた。これらを利用し、通常の施設で利用できる比放射能(2 Ci/ μ mol)では測定できなかった低密度の受容体を測定し、また、発見できなかった受容体の新たな結合サイドを見いだすことができた。
- 中半減期核種である¹²⁴I, ⁷⁶Br等の低融点のターゲット (Te, Se) を照射するために垂直ビームを利用する垂直照射システムを開発、これを実用化し、¹²⁴I, ⁷⁶Brの核種を世界最高レベルの効率で製造することに成功した。また高分子等の標識に利用できる金属核種である⁶⁴Cu, ⁶³Zn, ⁸⁹Zrの実用化に成功した。また上記の核種を利用した応用研究を開始した。
- PET分子プローブの高速品質検査法や高感度検出法の開発をおこなうと共にマイクロダイアリシスとHPLCを組み合わせた代謝物の高感度測定法の開発等の新しい技術開発にも成功した。
- 5年間で照射システムの更新、PET薬剤製造用クリーンルームの増設等、製造環境整備を行い、PET分子プローブ製造能力の向上を行い、年間2000回以上の分子プローブの製造が可能になった。
- 5年間で腫瘍イメージング研究・精神神経疾患イメージング研究に必要な102種類の分子プローブの開発・評価を行い、中期計画の数値目標(60種類)を達成した。

④次世代分子イメージング技術の研究開発

4層DOI検出器の実用化、それを応用した世界初のOpenPET、次世代DOI検出器クリスタルキューブを提唱し、これらの概念を実証。診断と治療を融合するナノ粒子MRIプローブ群と病態解明に有用なマンガン造影剤を開発、動物腫瘍モデルなどでの有用性を検証。この他、形態情報とその分子組織レベルの機能情報を融合し臨床応用に向けたMRI測定技術を開発。また、PETの定量測定を保証するためのアルゴリズムを提案、マウス用の μL 血液の血漿分離放射能濃度計測システムの製品化に目処を付けた。次世代分子イメージング技術として、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MRI等の先進的な生体計測技術の研究開発を推進した。具体的には、4層DOI検出器の実用化にとどまらず、それを応用した世界初のOpenPETおよび次世代DOI検出器クリスタルキューブを提唱しこれらの概念を実証した。さらに、診断と治療を融合するナノ粒子MRIプローブ等を開発し動物腫瘍モデルでの有用性を検証した。

(計測システム開発チーム)

高磁場MRイメージングを中心とした機能性および複合化プローブの開発を行い、電離放射性イメージングを補完する磁気共鳴分子イメージングとも言うべき概念の端緒を提案できた。機能性プローブとしては、マンガン造影剤の応用として脳梗塞後グリオーシスの可視化、酸化還元状態を反映するニトロキシドに抗がん剤を結合させた新しい造影抗がん剤SLENUの開発等、国際誌掲載に加えて多数の報道により国民に周知できた。また複合化プローブとして、蛍光とMRIの両方で検出可能な量子ドット複合プローブ開発に関する報告がNature photonics誌に掲載され、また高分子ミセルに抗がん剤と造影剤を内包した研究等、ナノ粒子とイメージングを結合する複合プローブ開発のコンセプトを提案し、病態モデルにおいて実証した。また高磁場MRIの前臨床計測環境を整備、人材を育成し、所内・他機関とも多数の共同研究を実施し、国内外の学生の受入や技術公開を積極的に行った。

(機能融合研究チーム)

MRIを中心とした新たなイメージング技術を開発し、その分子・組織レベルでの信号源を探索し、それにより得られた情報とエビデンスに基づいたイメージング技術を、臨床研究に応用展開していくことを目的とした。信号源探索・技術開発・臨床応用の3つのサブセッションが密接に連携しあう研究を行った。信号源探索では、微小領域での循環代謝機能を非侵襲的に可視化するため、二光子レーザースキャン顕微鏡を用いた大脳皮質の脳機能と形態変化を無麻酔で計測できるシステムを確立した。これよりアルツハイマー病や脳虚血における脳機能障害を明らかにする研究基盤を完成した。技術開発では、臨床応用可能なMRI技術開発を目指して低拡散水を用いたfMRI研究、MRエラストグラフィー、次世代MRS技術などの研究の開発を行った。臨床応用では、基礎研究により構築されエビデンスに裏打ちされた計測技術（MRS、拡散MRI、脳機能MRI、整形領域分子イメージング）を着実にヒト研究・臨床に応用した。

(画像解析研究チーム)

定量機能イメージングの実現では、PETデータでの劣悪な雑音への対応が求められる。そこで、雑音に対して頑健な神経受容体推定アルゴリズムを提案した。また雑音除去のためのアルゴリズムを併せて提案することで、PET機能画像の定量性を向上した。更にマウスに対する定量機能イメージングの実現のために、 μ Lの血液に対する、血漿分離及び放射能濃度測定のためのシステムを開発し、製品化の目処を付けたことで、分子イメージングの適用範囲の拡大に寄与した。

(イメージング物理研究チーム)

次世代 PET 技術として、頭部用 PET 試作機 jPET-D4 で実証された 4 層 DOI 検出器について、画像再構成の高速化や新しい散乱線除去法などの実用化研究を通して PET 装置設計の自由度が飛躍的に向上することが示され、PET メーカーによる製品化へ道筋をつけた。また、治療中の PET 撮影などを可能とする世界初の OpenPET の方法を提案し、理論的確認、小型機による実証を終え、実用機開発への準備を整えた。また、分解能の飛躍的向上に向けた次世代 DOI 検出器「クリスタルキューブ」を考案し、その概念実証にも成功した。

⑤成果の普及及び活用

分子イメージング研究で得られた成果を臨床研究へつなげ、さらに推進するための支援体制整備を行った。その結果、PET 及び MRI 等を用いた臨床研究 (5 年間で計 108 件) を安全かつ円滑に施行するための支援業務を行った。また、成果を活用、普及するため、学会などにおける広報活動 (22 件)、公開シンポジウム (11 件)、プレス発表 (35 件)、特許申請 (88 件) などを行った。これら研究支援活動を有機的に行える専門人材の起用とさらなる知識・技術向上にも勤めた。

研究成果の積極的な広報活動をおこない、産学連携活動が円滑に行われるための支援を行う。

1) 学会等における広報活動

(H18 年度)

第5回国際バイオフィォーラム 平成18年5月17日－19日 東京ビッグサイト

第46回日本核医学学会 平成18年11月9日－11日 かがしま県民交流センター

日本分子生物学会2006フォーラム 平成18年12月6日－8日 名古屋国際会議場

(H19 年度)

国際バイオEXPO 平成19年6月20日－22日 東京ビッグサイト

第54回米国核医学会 平成19年6月2日－6日 ワシントンコンベンションセンター

第28回日本臨床薬理学会 平成19年11月28日－30日 栃木県総合文化センター

(H20 年度)

第3回日本分子イメージング学会 平成20年5月22日、23日 大宮ソニックシテ

- 第 24 回 DDS 学会 平成 20 年 6 月 29 日、30 日 六本木アカデミーヒルズ
 第 55 回米国核医学会 平成 20 年 6 月 14 日－18 日 モリアルコンベンションセンター
 第 7 回国際バイオフィォーラム 平成 20 年 7 月 2 日－4 日 東京ビッグサイト
 第 48 回日本核医学会学術総会 平成 20 年 10 月 24 日－26 日 幕張メッセ
 (H21 年度)
 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、15 日
 学術総合センター
 第 56 回米国核医学会 平成 21 年 6 月 13 日－17 日 メトロトロントコンベンションセンター
 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 1－3 日 旭川市民文化会館・旭川グランドホテル
 第 68 回日本癌学会学術総会 平成 21 年 10 月 1－3 日 パシフィコ横浜
 (H22 年度)
 第 57 回米国核医学会 平成 22 年 6 月 5 日－9 日 ソルトパレスコンベンションセンター
 分子イメージングサマースクール 2010 平成 22 年 7 月 22、23 日 理研 神戸研究所
 Neuro 2010 平成 22 年 9 月 2－4 日 神戸コンベンションセンター
 World Molecular Imaging Congress 2010 平成 22 年 9 月 11 日 国立京都国際会館
 第 46 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 平成 22 年 9 月 18－20 日 パシフィコ横浜
 第 69 回日本癌学会学術総会 平成 22 年 9 月 22－24 日 大阪国際会議場リーガロイヤルホテル大阪
 第 50 回日本核医学会学術総会 平成 22 年 11 月 11－13 日 大宮ソニックシティ

2) 公開シンポジウムの開催

- ・分子イメージング研究センターシンポジウム
 - 第 1 回 平成 18 年 11 月 20 日 「分子イメージングで読み解くあなたの体」
 - 第 2 回 平成 19 年 10 月 19 日 「マルチモーダルイメージングの可能性」
 - 第 3 回 平成 21 年 1 月 22 日 「脳科学における分子イメージングの将来像」
 - 第 4 回 平成 21 年 11 月 27 日 「生体イメージングの未来」
 - 第 5 回 平成 22 年 11 月 29 日 「RI 分子プローブの開発と応用」
- ・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
 - 第 2 回 平成 19 年 1 月 「創薬プロセスの革新」
 - 第 3 回 平成 20 年 1 月 「社会のニーズに向けた分子イメージング研究の展開」
 - 第 4 回 平成 20 年 12 月 「飛躍を迎えた創薬・疾患診断研究」
 - 第 5 回 平成 22 年 1 月 21、22 日 「未来を拓く創薬・疾患診断研究」

- ・文科省分子イメージング研究戦略推進プログラム（J-AMP）
 - 平成 22 年 9 月 11 日 World Molecular Imaging Congress 2010
 - NIRS-MIC and RIKEN-CMIS Workshop
 - 第 1 回 平成 22 年 11 月 24 日 キックオフシンポジウム 2010
- 3) 画像診断セミナーの開催
 - H18 年度 第 1 回 平成 19 年 3 月 14 日
 - H19 年度 第 2 回 平成 20 年 3 月 3 日、4 日
 - H20 年度 第 3 回 平成 21 年 2 月 27、28 日
 - H21 年度 第 4 回 平成 22 年 2 月 22、23 日
 - H22 年度 第 5 回 平成 23 年 2 月 21、22 日
- 4) センターミーティングの開催
 - H18 年度-H21 年度 分子イメージングセンターの活動状況を所内へ展開
 - H22 年度は 1. センター内職員全員参加のプログレスセミナーおよび周知事項、2. センター外へ向け他センター成果報告会、3. 所外の講演者による不定期講演会を開催
- 5) パンフレットの作成
 - H18 年度 分子イメージング研究センターパンフレット 日本語版、英語版の新規作成
 - 分子イメージング研究センター要覧 日本語版及び英語版の新規作成
 - H20 年度 分子イメージング研究センターパンフレット 日本語版全面改訂
 - H21 年度 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
 - H22 年度 分子イメージング研究センター要覧 英語版全面改訂
- 6) ホームページについて
 - H18 年度 分子イメージング研究センターホームページの企画・制作
 - H19 年度 臨床支援室ホームページの企画・作成
 - H20-22 年度 プレス発表やイベント情報など随時更新
- 7) プレス発表などの研究成果の情報発信
 - 研究者との連携を図りプレス集の作成、プレス発表等の情報発信促進を行った。
- 8) 特許申請等
 - 研究成果の権利化促進を行った。平成 19 年には外国人研究者への出願支援を行った。
- 9) 外部機関との共同研究等の推進
 - 外部機関との共同研究、受託研究、施設利用、コンサルテーション等の一括窓口業務。

10) 被験者放射線防護研究会の開催 (H20～H22)

(H20 年度)

健康人の PET 臨床研究参加に対する考え方について議論をする場として、他センター、他機関を含めた研究会運営と PET 施設へのアンケート調査を実施した。

(H22 年度)

「PET 分子イメージングと放射線防護－国際規範の最新動向と核医学における線量評価の実践－」の開催

「生物医学研究ボランティアの放射線防護－ヒト線量評価の実践と審査・管理体制の今後の展望－」の開催

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構築・運用。
- 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。
- 4) 研究倫理審査委員会提出書類の確認・校正作業。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機能。研究倫理審査委員会発行文書の保管・管理。
- 5) 臨床研究施行における実施計画の公開の手続きの対応として、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。
- 6) CRC 等の臨床研究に必要な人材の育成として、研究および研修のため臨床研究支援室の医師、CRC 及び神経心理検査担当者が国内外の関連学会に出席。
- 7) 外部の共同研究機関との研究打合せ。
- 8) 臨床研究に必要な手順書類の作成・改訂。
- 9) センター内で行われている臨床研究の進捗管理。

D. 知的財産の権利化への組織的取組み強化

【研究成果の特許化】

【戦略的研究分野の特許出願件数の増加】(括弧内はライフサイエンス分野)

	18 年度	19 年度	20 年度	21 年度	22 年度	年度目標 (第 1 期平均)	年平均
特許出 願数	55 件 (39 件)	58 件 (51 件)	60 件 (49 件)	58 件 (49 件)	59 件 (52 件)	40 件 (25 件)	58 件 (48 件)

過去 5 ヶ年の年平均は、全分野で 58 件、ライフサイエンス分野については、48 件と、件数 40 件 (25 件) を大幅に上回っている。

目標値：第 1 期平均 40 件 (25 件) / 年

【研究成果の実用化の促進】

- ・特許等の情報の公開について、平成 20 年度に「特許情報データベース 2」を構築・運用を開始し、外部向けホームページに放医研の公開・登録特許情報を掲載し、より詳細かつ理解しやすい内容で公開をしている。

- ・研究成果の技術移転については、産学官連携推進会議展示会、イノベーション・ジャパンー大学見本市、北陸技術交流テクノフェアなどの展示会に参加出展した。18年度は4回、19年度は4回、20年度は3回、21年は2回、22年度は6回である。
- ・技術指導：民間企業と静電加速器の運転・調整及び維持管理、動物実験手技の習得などについて技術指導契約を締結した。18年度は7件、19年度は4件、20年度は2件、21年度は3件、22年度は3件。
- ・受託試験：放射薬剤品質管理業務等について、受託試験契約を締結した。18年度は9件、19年度は8件、20年度は8件、21年度は8件、22年度は9件。(数値は有効件数で継続契約を含む)
- ・ノウハウ：短寿命放射薬剤製造用自動合成装置およびラドン・トロン測定装置の製造・販売などのノウハウ実施契約件数は、18年度は3件、19年度は3件、20年度は4件、21年度は4件、22年度6件。(数値は有効件数で継続契約を含む。)

【出願済特許の効果的な実用化】

- ・特許実施許諾契約件数は、18年度は13件、19年度は13件、20年度は14件、21年度は15件、22年度は18件。(数値は有効件数で継続契約を含む) 上記、技術指導、受託試験業務の収入、ノウハウ及び特許による実施料収入については以下のとおりであり、前中期計画における実績を上回った。

◎研究成果技術移転関連収入 () 内は契約件数

単位：千円

	第1期 (平均)	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
技術指導	671 (6)	1,979 (7)	1,088 (4)	3,169 (2)	4,588 (3)	2,254 (3)
受託試験	9,655 (13)	23,253 (9)	16,174 (8)	17,903 (8)	20,620 (8)	21,822 (9)
ノウハウ	2,31 (9)	4,955 (3)	4,833 (3)	900 (4)	560 (4)	2,445 (6)
特許	999 (33)	,405 (13)	2,026 (13)	1,496 (14)	495 (15)	454 (18)
合計	13,637	39,592	24,121	23,468	26,263	27,401

- ・特記すべき成果：平成18年度に、画像診断分野における国内民間企業との共同研究の成果である特許権について、「ライセンス及びオプション付与契約」を大手外国企業と締結した。また、平成20年度には、ラドン・トロン測定装置に係る技術指導及びノウハウ実施契約を外国企業と締結した。

【権利化された知財の維持を見直す仕組みの構築】

- ・権利化された知財の維持を見直す仕組みとして、平成19年9月に「知的財産権に係わる当面の取り組みについて」をとりまとめ、これに基づき管理・運用を行った。また、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点の議題について、以下について、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

イ「放射線安全・緊急被ばく医療研究」領域

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

- ・放射線防護に関する研究機関との連携強化により、研究成果のデータベース化を勧め、網羅的な研究情報のネットワークを構築した。
- ・放射線の環境及び健康への影響についてUNSCEAR報告書、ICRP2007年勧告など翻訳をまとめるとともに、放医研を中心とした実験データを保全・管理するアーカイブ型のデータベースを構築した。
- ・制御可能な自然放射線源からの被ばくの健康影響について、中国でラドン・トロン弁別測定器を用いた疫学調査を実施し、ラドンによる肺がんリスクを評価した。また、医療における被ばくの健康影響について、放射線治療を受けた小児がん患者における二次がんリスクについてメタアナリシスを行った。さらに、放射線の生物影響および環境生態系への影響について、数理モデルを開発・適用し、線量および影響を評価した。
- ・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、ダイアログセミナーを開催することにより、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した。
- ・NORMの産業利用、航空乗務員の宇宙線被ばくや医療における被ばくに関する情報をまとめ、管理・規制の検討に必要な学術情報をインターネット上で公開した。

②低線量放射線影響年齢依存性研究

- ・寿命短縮研究から、生後1～3週齢の幼若期被ばくで放射線影響が大きいことを明らかにした。特に3週齢以降では雌において影響が大きく、1週齢以前の被ばくでは雌雄差が無かった(B6C3F1マウス＝米国毒性プログラムで使用されている系統)。器官形成期以前の1Gy以下の被ばくによる寿命短縮効果はほとんど無かった。年齢依存性係数は、胎児期では雌雄ともに0に近く、1週齢では雄で約2、雌で約1であった。重粒子線のRBEは、被ばく時年齢に関わらず1であった。
- ・被ばくの感受性の時期は各臓器によって異なった。脳腫瘍(髄芽腫)や腎腫瘍、Bリンパ腫は、胎児後期から周産期、肝腫瘍やTリンパ腫は新生児期、消化管は幼若期、骨髄性白血病は成体期に感受性のウィンドウを示した。一方、肺腫瘍は、思春期に感受性が高い傾向がある(年齢係数は1.5)。乳腺腫瘍の被ばく時年齢依存性は顕著ではなかった(年齢係数は1)。幼若期被ばくにおいて重粒子線のRBEは、乳腺腫瘍で1以下であった。
- ・幼若期の発がん感受性に、成体期とは異なる放射線応答(アポトーシス抵抗性)、微小環境の変化が関与していることが示唆された。
- ・放射線発がんの爪痕(radiation signature)を放射線誘発Tリンパ腫(B6C3F1マウス)、消化管腫瘍(Minマウス＝ヒト家族性大腸腺腫症モデル)、脳腫瘍(*Ptch1*マウス＝脳腫瘍モデル)で見つけた。全て、責任がん抑制遺伝子の介在欠失である。特に、脳腫瘍では50mGyという低線量でも明らかであった。
- ・被ばく時年齢が異なる腫瘍では、同じ臓器の腫瘍でも、遺伝子発現が異なり、発がん機序が異なることが示唆された。
- ・ウランは、近位尿細管に高濃度で蓄積され、特に3週齢の尿細管がアポトーシス感受性であった。また、1週齢曝露マウスでは、2週間以上にわたり腎臓に留まる

という特徴も明らかとなった。

- 病理標本、凍結サンプルのアーカイブ化を始め、EU のアーカイブグループ (STORE プロジェクト) と国際的ネットワークを構築するための打ち合わせを進めた。

1) 寿命短縮ならびに発がん実験

1- 1) 寿命短縮

γ線：胎生 3、13、17 日、生後 1、3、7、15 週齢の B6C3F1 マウスに γ線を 0.2 から 4Gy 照射した群の設定し、飼育観察を継続し終生飼育を終了した (2300 匹)。雌は雄に比べ影響が約 2 倍大きく、幼若期は成体の被ばくに比べ寿命短縮効果が大きいことが明らかになった。年齢係数は、1 週齢で、雌で約 1、雄で約 2 であった。しかし、胎児期は生後に比べ短縮率は小さく、年齢係数は 1 以下となった。炭素線：胎生 3、13、17 日、生後 1、3、7、15 週齢の B6C3F1 マウスに炭素線 (0.2 ~ 2Gy) を照射した群を設定し、飼育観察を継続し終生飼育を終了した (1500 匹)。雌は雄に比べ影響が大きく、RBE は被ばくの週齢や雌雄にかかわらず、小さかった (RBE=約 1~1.5)。胎児期の被ばくの RBE は 5 前後と大きい値を示し、被ばく時週齢により RBE が変化することが示された。中性子線：胎生 3、13、17 日、生後 1、3、7、15 週齢の B6C3F1 マウスに中性子線 (2MeV/u) (0.05~1Gy) を照射した群を設定し、飼育観察を続けている (2300 匹)。γ線や炭素線に比べて、寿命短縮効果が強いことが明らかになってきている。

1- 2) 発がん実験

- 乳がん (SD ラット、Min マウス)：胎生 3、13、17 日、生後 1、3、7、15 週齢の SD ラット (約 1400 匹) に γ線あるいは炭素線 (胎生 3 日は 0.2Gy、生後 1、3、7 週齢は 0、0.2、0.5、1、2Gy、他は 0、0.2、1Gy) を照射し、90 週齢まで飼育観察して、解剖、病理解析を行った。胎児期の照射による誘発は低かった。γ線では、成体期に照射した後の発がん影響と比較して、新生児期、思春期前に照射した後の影響は変わらなかった。ただしやや高い線量 (2Gy) を幼若期に照射した後は、50 週齢までの乳がん発生頻度が低く、これは卵胞減少と、腫瘍でのホルモン受容体及び複数の遺伝子の発現低下に起因することが示唆された。Min マウスでも、X線 (2Gy) を 2、5、7、10 週齢で照射すると、成体期 (7、10 週齢) 照射群でのみ乳腺腫瘍が誘発され、その腫瘍発生には正常 *Apc* 遺伝子の消失と β カテニン異常核蓄積が関わることを示唆された。炭素線 (13keV/μm) の RBE は、1Gy 以下の線量で、成体 (7 週齢) よりも新生児期 (1 週齢)、思春期前 (3 週齢) で低い傾向にあった。SD ラット (約 400 匹) の中性子照射を実施した。
- 肺がん (WM ラット)：1 週齢、5 週齢及び 15 週齢で胸部局所 X線照射された群に誘発された肺腫瘍の発生率の線量効果曲線は、5 週齢照射群で発がん影響が高い傾向にあったが、1 週齢は 15 週と同じであった。肺腫瘍発生における照射時年齢依存性はあまりない。一方、肺腫瘍誘発における化学物質 (ニトロソ化合物 BHPN) による発がんは、曝露時週齢が若いほど高かった。放射線と BHPN との複合効果について調べたところ、相乗的に肺腫瘍の発生率が増加し、その効果は 5 週齢が高いことが明らかとなった。また、2MeV/u 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終了した (最終 600 匹)。

- T、Bリンパ腫 (B6C3F1 マウス、*Mlh1* マウス) : 胎児期や成体期に比べ、幼若期での照射で高率に誘発された。Bリンパ腫は胎児期照射後に、発生が加速された。
- 肝がん (B6C3F1 マウス) : 1 週齢照射群で、肝がん (2Gy) の発生率が高いことが明らかとなった。1 週齢の肝細胞は、放射線によるアポトーシスの誘発に抵抗性で、増殖停止も起こらないことが原因の 1 つと考えられた。
- 骨髄性白血病 (C3H マウス) : γ 線、中性子線 (2MeV/u) 照射群の設定を終了した。 γ 線照射群の実験はほぼ終了し、1 週齢は白血病誘発に抵抗性を示した。また、1 週齢の骨髄幹細胞は、放射線に高感受性で細胞死が誘発された。この原因の 1 つとして、*Csf2* や *Fgf* などのサイトカイン産生が誘導されないことが示唆された。
- 腎がん (Eker ラット) : 胎生 15 日から生後 7 週に γ 線 (2Gy) 照射した後の腎がん発生は、尿細管や糸球体原基である S 字体が発達する周産期が最も高かった。前がん病変は、生後 7 週照射で数が多く、悪性まで進展しない。
- 髄芽腫 (脳腫瘍) (*Ptch1* マウス) : 着床前期の 0.5Gy 照射では影響がなかったが、神経管形成期から生後 1 日まで感受性を示し、小脳の活発な発生が終わっている生後 10 日の照射では感受性を示さないか、逆に、抑制される傾向にあった。
- 消化管腫瘍 (Min、*Mlh1* マウス) : ヒト家族性大腸腺腫症のモデルである Min マウスは、幼若期で感受性が高く、逆に、遺伝性非ポリポーシス大腸がんのモデルである *Mlh1* マウスは、成体期被ばくでも発がんが促進され、遺伝的なバックグラウンドにより感受性時期が変わることが明らかとなった。また、DSS (大腸特異的な発がんプロモーター物質) と放射線照射の併用実験を行った結果、幼若期被ばくの発がん存在損傷は長期に残ることが明らかとなった。

2) がんのゲノム解析

- 乳がん (SD ラット) : 乳がんの遺伝子発現プロファイル解析において、自然発生乳がんは互いに類似しているが、 γ 線誘発乳がんには多様性があり区別された。また DNA 欠失変異はゲノム全体に散在し、特定の染色体領域には多発せず、 γ 線誘発乳がんでは自然発生乳がんよりも有意に多かった。照射した年齢 (3、7 週齢) によって、誘発された腫瘍におけるホルモン受容体 (3 週では陰性、7 週では陽性)、ErbB リガンドファミリー (3 週では EGF や HBEGF 等、7 週ではアンフィレギュリン)、基底マーカー発現 (3 週では一部の腫瘍で陽性、7 週では陰性) に違いが見られた。また、DNA 欠失変異の頻度は幼若期被ばくと成体被ばくで同程度であった。
- Tリンパ腫 (B6C3F1 マウス、*Mlh1* マウス) : B6C3F1 マウスへの 1 週齢照射で発生した Tリンパ腫では、従来報告されている *Ikaros* の変異頻度は低く、逆に *p53* の高頻度なフレームシフト変異や Pten タンパク質の高頻度な欠失 (約 50%) が生じていた。*Mlh1* マウスでは、生後の照射では *Ikaros* の変異が、胎児期照射では *p53* の変異が多く、照射した時の年齢や分化段階によって発がんの標的が異なること

が明らかとなった。

- ・脳腫瘍 (*Ptch1* マウス) : 13 番染色体の介在欠失は放射線誘発腫瘍に特徴的なゲノム異常であり、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。脳腫瘍の網羅的ゲノム解析により、多数の頻発異常 (DNA コピー数異常とメチル化異常) を検出し、その中には、*Pax6* や *p16* など腫瘍発症時期との関連を示すものが含まれていた。
- ・肺がん (WM ラット)、肝がん (B6C3F1 マウス) : アレイ CGH を用いて、DNA コピー数の変化部位を網羅的に解析し始めた。

3) 発生影響 (ウラン)

1、3、10 週齢のラットにおいてウランの急性および慢性腎毒性を比較した。そのため、まず微小ビームを用いた新たな組織中ウラン解析手法を確立した。ウランは下流部位近位尿細管に選択的に蓄積しており、特に、3 週齢でアポトーシスが高頻度に誘発された。一方、幼若動物では投与 2 週間後も標的部位である下流部位近位尿細管にはウランが濃集しており、毒性影響が持続し、慢性毒性 (炎症や発がん) が発生することが予想される。現在、ウラン投与後の長期発がん実験を腎がんも出るラットを用いて設定している。

4) 突然変異

Aprt ヘテロマウスを用いた放射線の被ばく時年齢依存性解析から、1 週齢被ばくによる脾臓細胞の変異誘発率は、7 週に比べ 2 倍高かった。
gpt-delta 変異については、1 週齢 4Gy 照射により生後 10 か月齢で肝臓の突然変異頻度は 2 倍増加することが明らかとなった。

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

- ・放射線の生体影響に関して、1) 発がん修飾因子に関する研究、2) DNA 修復遺伝子に関する研究、および 3) 発生・分化異常に関する研究を実施し、発がんに関しては非標的放射線発がんの機構が低線量放射線 (0. 1Gy) によって機能すること、突然変異に関しては哺乳類における突然変異の主要な生成機構と考えられる DNA 非相同末端結合修復における MDC1 遺伝子の機能的関与、発生・分化異常に関しては胎児期の低線量放射線 (0. 1Gy) 被ばくによる皮膚組織等分化異常の可能性を明らかにした。このうち、非標的放射線発がんの機構に関する知見は、規制科学における低線量放射線発がん機構の考え方 (閾値なしの線形仮説等) の妥当性評価に寄与した。
- ・低線量放射線に対する生体応答及び情報伝達に参与する遺伝子である、*Tead3* や *Caenala* 等を同定し、それらが放射線適応応答に機能することを明らかにした。これにより低線量放射線に特有なリスク修飾因子は、p53 に制御される細胞死関連遺伝子を含むことを決定した。

1) 発がん修飾因子に関する研究

放射線照射後の体内環境変化による発がん (非標的効果による発がん) の存在を

調べるため、放射線照射マウスに非照射マウス胸腺を移植する実験系を確立した。この実験系において非照射移植胸腺から胸腺リンパ腫が発生した。この結果は放射線による体内環境変化が発がんの誘発要因となることを示している。また、低線量放射線の発がんに関する非標的効果の関与を明らかにするため、低線量 γ 線 1 回照射 scid マウスに野生系統マウス胸腺を移植し、移植胸腺由来の胸腺リンパ腫の発生を調べた。線量に依存して非標的効果による胸腺リンパ腫の発生率は上昇し、0.2Gy (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した。この結果は scid マウスにおける低線量域の発がんに関する非標的効果があることを示している。さらに、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活性酸素種が産生され、T 細胞に遅発性の染色体不安定性が誘発されることを示した。これらの効果は異質な T 細胞のクローン (前リンパ腫細胞) を出現させ、胸腺リンパ腫に関与することが判った。

2) DNA 修復遺伝子に関する研究

放射線生体影響のうち突然変異誘発機構解明に資する知見を得る目的で、平成 16~19 年度理事長調整費創成的研究で標的遺伝子破壊法によりヒト大腸がん由来 HCT116 細胞から作製した非相同末端結合 (NHEJ) 関連遺伝子欠損細胞 (MDC1^{-/-}細胞、Artemis^{-/-}細胞、XRCC4^{-/-}細胞) の性質を解析した。そしていずれの細胞株においても NHEJ の活性が低下し (無作為の統合頻度の低下、 γ H2AX 消失の遅延)、致死と染色体異常の誘発において放射線感受性が高いことを明らかにした。MDC1^{-/-}細胞では、線量依存的に HPRT 遺伝子座の突然変異率が有意に高くなることから、MDC1 が放射線発がんのリスク修飾因子であることを示唆した。また、DNA 二本鎖切断 (DSBs) を修復する NHEJ には、Artemis 依存性と非依存性の 2 つの経路があること、Artemis が NHEJ 以外の DNA 損傷応答にも関わる可能性があること、MDC1 は ATM や 53BP1、DNA-PKcs の活性化や局在を司ること等を明らかにした。一方、MDC1^{-/-}細胞を用いた遺伝子発現プロファイルの Pathway 解析から有意に変動した幾つかの反応経路が明らかにされた。これらの経路に属する 9 遺伝子 (CDC6、CHAF1A、CHAF1B、UBE2C、WEE1、DDIT3、KLF4、PER1、PPARG) の変動がリアルタイム PCR で確認されたことから、放射線のリスク修飾要因として示唆された。

Ku70 ノックアウトマウスから樹立した Ku70 欠損肺上皮細胞株は低線量放射線領域に対しても感受性を示すことから、Ku70 が低線量放射線のリスク修飾に関与することを明らかにした。また、肺上皮細胞では、Ku70 は Ku80 と共に主に細胞核に局在すること、Ku80 の蛋白質発現量は Ku70 により調節されていることなどを明らかにした。一方、GFP-Ku80 発現細胞株を用いて、Ku80 のアミノ酸領域中で Ku70 とのヘテロダイマー形成に関わる領域が Ku80 の DSB への局在制御 (特に集積) に関わる領域として必須であること、Ku80 の Sumo 化修飾を受けるアミノ酸が Ku80 の核局在を負に制御する可能性、および Ku80 の DSB への局在制御 (集積) に関わる DNA 結合領域が、XRCC4 の損傷 DNA への集積に重要である事を明らかにした。

3) 発生・分化異常に関する研究

放射線生体影響のうち発生・分化異常誘発機構解明に資する成果を得る目的で、 γ 線や重粒子線を妊娠 9 日目のマウスに様々な線量で照射し、マウス皮膚の神経冠細胞の分化やマウスの個体発生に対する影響を調べた。放射線によりメラノサ

イトの増殖・分化が異常を来すことによって生ずる腹部白斑出現頻度については、 γ 線に比べてLETの高い重粒子線では頻度が高く、0.1 Gy 照射群から γ 線も重粒子線も有意に頻度が高まり、さらにLETに依存してRBEが高くなることを明らかにした。一方、 γ 線照射では一腹当たりの胎児数、体重などの個体発生に影響がなかったのに対し、重粒子線照射ではそれらが減少していることを観察した。 γ 線も重粒子線も四肢の奇形や尾の折れ曲がり、小眼、尾や四肢の付け根の内出血等の発生異常は0.1 Gy照射群からみられ、線量に応じて増加することを明らかにした。発生異常は組織特異的で、LETに依存して強く影響が現れるものとそうでないものがあった。また、皮膚の表皮メラノblast数、メラノサイト数及び毛球メラノサイト数は、 γ 線も重粒子線も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することを明らかにした。表皮メラノblast数、メラノサイト数の減少はLETに依存していなかったが、毛球メラノサイト数はLETに依存して影響が強く表れる傾向があった。これらの結果から、 γ 線や重粒子線は低線量域でもマウスの発生に影響を与え、四肢、尾、眼、血管等の形成異常や神経冠細胞の増殖・分化抑制を引き起こすことが示唆された。

4) 低線量放射線に対する生体応答に関する研究

低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することを目的として、まずヒトリンパ芽球細胞AHH1を用いてマイクロアレイの解析を行い、適応応答条件下で発現変動する遺伝子を数個抽出した。RNA干渉法を用いて解析した結果、がん抑制遺伝子として最近明らかにされたDID01遺伝子の機能的関与を示唆した。また、マウス胎児における放射線適応応答に関与する遺伝子を同定するため、マイクロアレイの解析を行い、適応応答条件下で特異的に発現変動する遺伝子としてCsf1、CaenalaおよびTead3等を抽出した。胎児マウス指趾原基細胞培養系を構築し、RNA干渉法の解析を行って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。さらに放射線適応応答のメカニズムについての知見を得るため、ヒトリンパ芽球由来細胞TK6、AHH1およびNH32を用いて重粒子線による突然変異誘発を指標とした放射線適応応答を解析し、これが細胞周期制御やアポトーシスによるものではなく、DNA二本鎖切断の速い修復に関連していることを示唆した。一方、低線量放射線照射下の情報伝達因子を解析し、低線量放射線がPI3キナーゼのカスケードに作用して細胞増殖を調節すること、さらにインスリンがこの機構に作用して細胞の増殖抑制を起こすことを明らかにした。また、関与する分子種の候補をマイクロアレイ解析により数種見出し、照射によるピルビン酸キナーゼM2の誘導が放射線抵抗性に寄与すること、そしてインスリンがこれを抑制することにより感受性を高めることを示唆した。

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

平成18年度～22年度の5年間で、必要な基本的技術と手法を確立し、それらを研究に適用する事によって、中期計画の各項目を達成した。また、理事長調整費、科研費、その他外部競争的研究にも積極的に取り組んだ。それらは、原著論文141報（主課題のみ）の成果となった。一方、所内外からの要請による研究や業務を実施して研究の社会還元に努めるとともに、ICRP（国際放射線防護委員会）、UNSCEAR（原子放射線の影響に関する国連科学委員会）及びWHO（世界保健機関）

等の国際機関の活動や関連する国内の議論にも大きく貢献した。また、シンポジウム等を当研究グループが主体となり実施するなど、関連分野を積極的にリードした。

中期計画の各項目に対応する成果は以下の通りである。

1) 環境生物・生態系に対する放射線の影響に関する研究

環境防護の国際動向を踏まえ、植物、菌類、土壌動物、細菌、メダカ、ミジンコ等の指標となる対象生物を選択し、ガンマ線（X線）の急性照射について線量-効果関係を得るための研究を行い、致死、生長阻害、繁殖阻害等を指標にした定量的な知見（LD₅₀、ED₅₀等）が得られた。一部の生物については連続照射や重粒子線等、ガンマ線以外の放射線の影響試験も行った。これらのデータは、IAEAのEMRAS-IIの活動を通して環境生物の放射線影響に関する国際データベースに登録した。また、放射線に応答する遺伝子を探索してリスト化した（植物、トビムシ、ミミズ、藻類等）。

重要性が指摘されつつも研究例がほとんど無い生態系への影響を、各種マイクロゾムを用いて解析した。微生物群集構造に対する放射線の影響を定量的に化学物質と比較するとともに、土壌細菌群集の構造と機能が、従来考えられていたよりもはるかに低い線量で影響を受けることを分子生物学的手法等によって明らかにし、生態系レベルの環境影響評価に関する国際的な活動に貢献した。

選定した生物種について、周辺環境からの重要核種及び関連元素の取り込みと体内分布に関する知見を収集し、ミミズ、マツ等について被ばく線量を評価した。データの少ない生物種の元素濃度を推定する手法も提案した。

2) 制御可能な自然放射線源による被ばくに関する研究

中国黄土高原を中心とした高自然放射線（ラドン）地域において、ラドン被ばくの実態調査と環境中トロンの動態調査を実施し、リスク評価のための材料として提供した。また、建材や一般消費材に関して、天然放射性核種や発生するラドンからの被ばく線量を例示し、ラドンからの被ばく線量低減の実例を示した。

航空機搭乗者の被ばく線量を評価するため、新しい高エネルギー粒子輸送モデル（JISCARD EX）を構築し、これを取り入れた航路線量計算プログラムによる評価を開始して、放医研のホームページで公開した。また、計算結果の検証に必要な航空機内での線量測定に適した宇宙線測定器の開発に取り組むとともに、航空機内及び富士山頂（旧富士山測候所）にて宇宙線中性子の実測等を行い、独自に取得したデータで上空の放射線環境を評価する技法を開発、評価精度を確認した。一方、航空機乗務員の被ばく管理を支援する活動に規制科学グループと共同で取り組んだ。

3) 海洋における重要放射性核種の動態に関する研究

重要核種でありながら、十分なデータが蓄積されていない放射性核種として、プルトニウム、アメリシウム、ヨウ素に注目し、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を用いた分析法を新たに開発した。その結果、海水中のプルトニウム、

海底堆積物中の ^{241}Am 、及び海水中の化学形態別安定ヨウ素を高精度に分析することが可能となった。実試料の分析も進め、特に、海水中でのプルトニウム同位体の深度分布と表面海水における全球的分布から、ビキニ起源のプルトニウムが西太平洋全域の深海にまで移行していることを特定した。

那珂湊支所については、平成 22 年度末に廃止する事となり、その機能を千葉本所に移転した。

[その他の成果]

- ・外部資金獲得：科研費 10 件、受託研究等 19 件（複数年にわたる外部資金は 1 件として計上）
- ・理事長調整費の利用：萌芽的研究 23 件、指定研究 4 件
- ・外国人受け入れ：16 名
- ・受賞・表彰：学会表彰 10 件、放医研業績表彰 2 件
- ・セミナー開催：5 件（グループ主体のもの）
- ・重要出版物への成果の引用：UNSCEAR 49報、ICRP 3報、WHO 4報、NCRP（米国放射線防護測定審議会）1報、IEC 1報

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

- ・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として、線維芽細胞増殖因子（FGF）、炎症性サイトカイン腫瘍壊死因子（ $\text{TNF}\alpha$ ）、抗酸化酵素 CuZnSOD、双極性障害の治療に応用されている抗精神薬リチウム、さらにタンパク質同化ステロイド製剤や平滑筋弛緩薬、ビタミン E 誘導体等などに着目し、消化管や皮膚の障害を中心に生存率、アポトーシス、細胞再生等を指標とし、細胞レベルや実験動物において放射線防護効果や治療効果があることを示した。FGF は様々な種類があるが、FGF1 の防護効果が、皮膚障害や消化管障害において最も有用であったが、さらに FGF1 の構造を改変し、より安定で強力な放射線防護剤を開発した。新規開発の FGF は、FGF1 に比べて生物活性が高く、放射線被ばく 24 時間後にマウスに投与しても放射線小腸障害を回復させ、その効果は高い細胞増殖能に原因あることを明らかにした。リチウムも照射前投与ばかりでなく照射後投与においても、PI3K/Akt 経路と MEK/ERK 経路に依存的な caspase-9/caspase-3 活性化を阻害させアポトーシスを抑制し、消化管障害抑制効果を示すことを明らかにした。さらに、障害を受けたマウスの腸管の再生にタンパク質同化ステロイド製剤や平滑筋弛緩薬が有効であり、炎症反応促進物質やその制御薬、ビタミン E 誘導体等に放射線防護作用のあることを示した。皮膚の障害においては、血管細胞が重要な役割を果たしている。CuZnSOD は照射後においてもヒト血管内皮細胞の生存率を上昇させ、さらに、血管新生を増加させた。TNF α は過剰な発現は臓器等に障害を誘導することが知られている一方で、放射線防護剤としても知られていた。TNF α ノックアウトマウスの実験より、消化管障害には TNF α の関与は認められなかったが、放射線被ばく時の TNF α のレベルが赤血球系造血障害に重要な役割を果たし生存に影響を与えること、他の放射線防護剤や治療剤の効果をより増加させる可能性が示唆された。
- ・浸襲性の少ない方法で採取できる試料として、一般の臨床検査にも採取される血

液、唾液を選択した。その生体分子から治療方針の決定に必要な線量評価を行う指標として、アミラーゼ、アポトーシス関連遺伝子について実験動物により検証を行った。血液細胞は被ばくによる影響が明瞭に現れやすい。被ばくしたマウスからの極微量の血液で、Real time RT PCRを用いた極微量RNA精密定量技術を確立し、骨髄および末梢血液においてDNA損傷誘導性遺伝子であるp21、Mdm2、Bax、PumaのmRNAが1Gyまでは線量依存的に増加することを示し、被ばく線量推定が可能であることを示した。しかし、被ばく時間によりこれらの発現量が骨髄細胞では見られないものの、末梢血液では大きな概日変動がみられることが判明した。頭頸部に被ばくすると血液中の唾液腺由来のアミラーゼレベルが増加し、唾液中のアミラーゼレベルは減少する。この増減は一過性であるが、マウス、ラットでは被ばく後12時間で最高値になり24時間後でも増加がみられた。また、14Gyまでは線量依存的であったため、被ばく線量のマーカーとなる可能性が示された。また、血液中のアミラーゼの増加は、産生やアポトーシス等によるものではなく、細胞間のtight junction機構が破綻し、細胞間隙に漏出したアミラーゼが血液中に逸脱する可能性が示唆された。

③放射線計測による線量評価に関する研究及びその応用

放射線被ばく事故、放射能汚染事故には様々形態があるため、その線量評価には事故形態に合わせた対応が求められる。より迅速で正確な線量評価を共通の目標に掲げて、被ばく医療に役立つ知見の獲得と手法の実証を進めてきた。また、体内除染問題についても線量低減の観点から基礎研究を進めてきた。この5年間の成果を以下に記す。

1) 高線量外部被ばく線量評価に関する研究

被ばく事故後に、その線量を直接に評価することができないため、体内に残った被ばくの痕跡を調べる方法と線量再構築と呼ばれる間接的な物理学的評価手法を検討した。

- (1) 末梢血リンパ球における二動原体という染色体異常の頻度から線量を推定する方法は最も信頼できる方法とも呼ばれている。方法論的には既に確立された方法であるが、より正確に評価するため、全ての基本となる分析誤差を調べた。その結果、3Gy以上の線量域にて年齢が高い世代ほど異常頻度が増加する傾向が見られた。一部指摘されていた性差については、有意差は認められなかった。線質などによる差異については、従来の報告に矛盾しなかった。適用範囲については、二動原体法では0.02Gyの低線量まで、10Gy以上の高線量用と言われていたPCC-ring法でも1Gyまでが適用可能であることを確認した。
- (2) 被ばくが体の局所に限定される部分被ばくに対しては、毛根細胞のDNAの損傷を検出するコメット法と手足の爪を試料とするESR法について検討を行った。毛根部分にある細胞を単細胞化してゲル電気泳動によりDNAの断片化量を調べた結果、照射量に応じて断片化量の有意な増加を認めた。しかし、3Gyを越えると増加割合が弱まり、ばらつきも大きくなったことから、被ばく部位の特定には有用であるが線量の適用範囲が狭いという問題も明らかになった。一方、ESR法については、試料採取が容易な切り爪を対象とした。X線照射によって生成した不対電子の量を定量し、そのESRシグナル強度と線量が比例することを確認した。

生成したラジカルのフェーディングに個人差が出たが、その後、追加照射で補正できるという対応策を講じた結果、現在では手足の爪部の部分被ばくであれば、この ESR 法にて Gy オーダーの被ばくを検出できることを確認した。

- (3) 事故後に被ばく状況を仮想的に再現して、事故当時の被ばく線量を推定するという線量再構築を可能とする外部被ばく線量計算コード DECORA を開発した。このコードを用いてモンテカルロ計算させれば、各臓器の吸収線量や実効線量の評価が可能である。一方、実証試験用に CT データに基づく人体ジオメトリのボクセルファントム NIRS-Xman(V)と、これにリアルタイムで体内の吸収線量を測定でき、かつ検出部から離れた位置までパルス情報として伝送できる組織等価近似検出器とを開発した。DECORA 幾何条件にて、NIRS-Xman(V)と人体の CT データに基づいて JAEA が開発した OTOKO ファントムに入れ替えた上、同一条件で計算した。その結果、各臓器の吸収線量が約 3%以内で一致したことから、開発コードによる線量評価が妥当であると判断した。ここで、実効線量は ICRP Publ.103 に規定される組織荷重係数に基づいて算出している。これにより、任意の外部線源による照射で、物理体系でベンチマークされた臓器線量並びに実効線量のシミュレーション計算が可能となった。

2) α 核種による内部汚染事故対応に関する研究

放射性物質を体内に取り込んでしまった汚染事故に対応するため、早期検出法としての鼻スミア法、体内に入った放射性物質の同定と定量法としての体外計測法、体外に排泄される便・尿を分析・定量するバイオアッセイ法、さらには、体内に残存する放射性物質を体外に追い出して線量を低減するための体内除染法の検討を行った。また、汚染患者対応時の二次的な空気汚染の評価と低減への対応策についても検討した。

- (1) 吸入により放射性物質を取り込んだ場合には、鼻腔内に残った痕跡を綿棒や濾紙で拭い、その放射能を測定する鼻スミア法が用いられる。詳細解析のため試料採取は濾紙方式を採用とし、計測もグロスカウントではなくエネルギースペクトル解析を行った。その結果、汚染物質が粒子状か溶液状かの判定も可能となり、さらに α 線飛跡解析を追加することで粒径情報も得られることを実証した。また、従来、粒径不明時のデフォルト値になっている ICRP の $5\mu\text{m}$ については、必ずしも安全側の線量評価とはならず、より小粒径で評価する必要性も本研究の中で示唆された。
- (2) 体内に取り込んでしまった放射性物質を体の外から直接に測定する体外計測法は、物質透過力が弱いプルトニウムなどの α 核種に対しては容易ではない。このため放出率は小さいが特性 X 線を利用したり、随伴するアメリカシウムを検出したりすることで代用する方策が採られる。ただし、この場合でも放射線エネルギーが低く人体の形状や胸郭厚さによる影響を受ける。本研究では、従来の欧米人体型の LLNL ファントムに代えて日本人体型の JAERI 改良型ファントムを作成すると共に、アメリカシウムを拡散分布させた模擬肺を埋め込んで比較実験を行った。放医研の肺モニタは左右の肺に 2本ずつ検出器を配置する構成ということもあり、計数効率の差は 10%程度に留まり、体型による測定誤差は限定的であることを確認した。 γ 核種についても、成人と子供、全身汚染と部分汚染、体内汚染と体表面汚染などの検討を行った。例えば、摂取直後で未だ腸管に残留している場合と

全身に分布してしまった場合との比較では、 ^{60}Co の γ 線に対して 1.6 倍の差が認められた。 γ 線エネルギーが小さくなるとこの影響は小さくなった。

(3) 体外に排泄される便や尿を分析・定量するバイオアッセイ法については、比放射能が小さいウランについては ICP-MS を用いる質量分析法、比放射能が比較的大きいプルトニウムやアメリシウムについては Si 半導体検出器を用いる α スペクトロメトリー法と使い分け、尿と便のそれぞれの試料に最適となるように前処理方法を見直した。その結果、有機物分解の加熱時間の短縮等より、例えば、尿試料中のウランについては試料入手から ICP-MS 測定まで含めて最短 4 時間で結果が得られるようになった。 α スペクトロメトリー法で計測する場合には、通常 8 万秒を要するため、結果を得るまでには約 1 日掛かる。一方、便については、試料の均一性の観点から全量処理する必要があるため、灰化時間で時間短縮を図った現在も前処理だけで約 2 日を要する。イオン交換等の Pu の分離精製に 1~2 日を要する。このため、便中プルトニウム分析には、約 4 日~5 日間が必要となる。その他の α 核種については、ポロニウム分析において特殊な前処理が必要であったが、バックグランドレベルの個人差を観察できる精度で分析し、2006 年のポロニウム事件には対応できた。

(4) ウランの創傷汚染について、急性障害の診断法、初期体内挙動、体内除染剤の最適投与方法とその効果など、ラットを用いて調べた。創傷部から体内への移行速度は、ウランの化学形や傷の深さによって異なっていた。皮下に入った場合、その 40%が 30 分以内に体内に移動したが、残り 60%は 6 時間後においても傷部に滞留していた。体内除染剤については、CBMIDA (除染剤) より高い除染効果と低い副作用を有する物質は認められなかった。硝酸ウランによる創傷汚染の場合、汚染部位に CBMIDA 溶解液 (pH6.8) を 2 時間以内に注入すると、局所では中和作用によって酸熱傷障害を緩和するとともに、ウランの 80-95%と結合して糞尿中への排泄を促進させた。その結果、腎臓沈着率を非処置群の 25%にまで減少させ、腎機能障害を低減させる効果が認められた。CBMIDA は経口投与や静脈投与でも高い効果があり、局所への投与との併用も有効であった。

(5) 線量評価とは別に、放射性物質で汚染された患者の医療対応時における二次的な空気汚染問題についても数値シミュレーションによる検討を行った。汚染物質がガス状か粒子状か、あるいはその粒径、さらには室内の空調条件に依存するが、医療対応者が受ける空気汚染レベルは発生源の 1/1000 以下であった。ただし、汚染空気の流路に立つと汚染レベルが急上昇するので、注意を要することも明らかになった。もし、局所排気を備えたグリーンハウスを設営する場合には、排気流量と排気口の位置によっては十分な空気汚染防止効果が得られない場合もあることが分かった。

3) α 、 β 、 γ 混合未知核種事故への迅速対応に関する研究

原子力災害やテロ等で放射性物質による汚染事故が発生した場合、迅速な医療処置のためには核種同定が急務であり、 α 、 β 、 γ 線弁別が可能な検出器の開発を行った。また、外部被ばくおよび内部被ばく線量評価に不可欠な計算コードについても開発・改良を行った。

(1) ZnS (Ag)塗布プラスチックシンチレータ + CsI (Tl) シンチレータのフォスウィッチ型検出器を用いて、 α 、 β 、 γ の混合汚染から線種毎の分離同時測定を可

能とする同軸型 3 元検出器体系を開発した。その性能は ^{137}Cs の γ 線場において、試料距離 5mm の条件で ^{241}Am の α 線に対して 18.6%の検出効率、 ^{90}Sr - ^{90}Y の β 線に対して 26%の検出効率を得た。尿のような液体状の試料については、液体シンチレータ（クリアゾル）周囲に CsI (Tl) シンチレータを組み込んで蛍光信号をデジタル波形処理することで α/β 線弁別を達成した。30 分のケミルミ減衰放置後にシールドを用いない条件下での MAD(10 分測定)は ^{241}Am で約 1.0 Bq/cc、 ^{90}Sr - ^{90}Y で約 2.6 Bq/cc となった（単一核種投入時）。

(2) 内部被ばく線量評価支援コードについては、ICRP の新勧告に合わせて全面的にバージョンアップできる環境になっていない。呼吸気道モデルには従前の Publ.66、消化管モデルは Publ.100 で新モデルとなったが、パラメータについては未だ提供されていないので、Publ.30 の胃腸管モデルを用いた。Publ.103 で変更になった組織荷重係数は取り込んだが、放射線荷重係数については、光子、電子、 α 粒子については変更がなかったので、従前通りで評価した。この条件下で評価したところ、甲状腺の荷重係数変更に伴う放射性ヨウ素の実効線量以外は差異が小さいことを確認した。

C. 放射線に関する知的基盤の整備

- 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、情報業務室と協同して、整理し、関連する既存のデータベースと新たな作成したデータベースまとめるとともに、放医研でこれまで実施した内部被ばく研究のサンプルアーカイブや文献アーカイブを構築し、これらの成果の普及と放射線影響への国民の理解を促進するために公表した。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った。
- 知的基盤試行運用の開始に伴い、放射線安全研究成果データベースの運用方法を見直し、利用者の閲覧制限の制御や利用者管理機能等のシステムの改造を行った。更に、知的基盤整備に関する所内向けホームページを開設し、併せて管理用ツールを開発した。
- 自然起源放射性物質データベース（NORM DB）日本語版、英語版を、情報業務室と協同して新規に設計・開発し、所内外に公開した。
- 放射線安全研究成果データベースについて、以下の開発を行った。
 - 「放射線誘発骨髄性白血病実験データベース」、「原子力施設周辺の環境トリチウム濃度データ（東海村、六ヶ所村）」の新規データベース構築。
 - 「環境中のトリチウム測定調査データベース（降水）」のデータ追加。
 - 「空間放射線レベルデータベース」の改造（「全国表層土壌試料データベース」とのリンク付け）。
- 放射線安全研究成果データベースを含むこれまで開発してきた放射線影響研究に関するデータベースで所外に公開しているものについて利用を促進するため、全体を整理し直し、所外向けホームページの改訂を行った。

ウ. 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放射線医科学研究に利用する実験動物に関する研究

- マウスの呼吸器感染微生物に有用な検疫法の確立

- ・マウスからマウスへ容易に伝搬しないため早期発見が難しい呼吸器感染微生物を確実に検出できる検疫体制を確立することを目標に、マウスの口部ないし鼻部の接触が主な伝搬経路であるフィラメント状の細菌 *CAR bacillus*(カーバチルス、呼吸器感染微生物)について3種のマウス系統(BALB/c-*nu/+*, C3H, A/J)を用いて研究を進めた。
 - ・マウス系統により当該細菌の伝搬に要する期間が異なることを明らかにした。(細菌の伝搬の早い系統：BALB/c-*nu/+* > C3H、細菌の伝搬の遅い系統：A/J)
 - ・マウスの細菌伝搬防御力は、マウス系統が持つ免疫機能に関与していることを肺組織中のサイトカイン分析より明らかにした。
 - ・開発した検疫用の分割ケージ蓋の改良を行い、分割ケージ蓋について特許共同出願すると共に、共同出願先から商品として販売を開始した。マウスの検疫の際には、この分割ケージ蓋と BALB/c-*nu/+* マウスをおとりマウスとして用いることで、呼吸器感染微生物確実に検出できる体制を確立した。
 - ・マウス用分割ケージ蓋は、所内に導入されるマウスの検疫時に使用しており、動物の衛生状態の維持・管理、研究の円滑遂行に寄与した。
- 2) 所内飼育の C3H-*scid* マウスで問題となった軟便に関して、原因微生物の特定、マウスへの影響を明らかにし、またその対策までをとり円滑な実験動物施設を図る。
- ・軟便を呈していた C3H-*scid* マウスの大腸からヒトの臨床で問題となっている細菌 *Clostridium difficile* (クロストリジウム・ディフィシル、抗菌剤関連下痢症の一種) を分離同定した。
 - ・C3H-*scid* マウスから分離した *Clostridium difficile* が軟便を誘発するか否かを3系統(C3H, C3H-*scid*, IQI)の無菌マウスを用いて行い、C3H-*scid* マウスに激しい大腸炎を伴う軟便がみられ、当初のマウスの変化を再現しており原因菌と判断した。
 - ・当所で分離した *Clostridium difficile* は、マウスの腸内細菌叢のバランスを乱して軟便を誘発するには当該細菌が腸内細菌叢の約半分を占めるくらい増菌する必要があることを明らかにした。
 - ・当該細菌に汚染していたマウスコロニーのクリーン化を行い当該細菌を排除した。これにより動物施設全体への汚染拡大を防ぎ円滑な動物実験研究推進に寄与した。
- 3) 育種繁殖学的手法によるヒト疾患モデルマウス作出のための探索
- ・放射線医科学研究で利用可能な新規マウス系統を樹立するためにアウトブレッッド系統に内在する遺伝子による異常表現型を見出し、遺伝解析をすることを目的に研究を進めた。
 - ・マウス系統の CF1 と DBA/2、*ddy* と DBA/2 との組合せで交配を行い、異常表現型から探索したところ、尾部に白斑、脱毛、皮膚のび爛、旋回行動、ふらつき行動、歩行異常、てんかん様発作、肥満、糖尿、短寿命化がみられ、いずれも劣性遺伝によるものであった。
 - ・尾部の白斑について原因遺伝子(*kit* 遺伝子)を特定した。
この5年間に博士号取得者2名を輩出した。

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
 - ・リアルタイムのビームプロファイル計測技術についてはプラスチック検出器を用いた方法および装置を開発し、特許を取得した。本技術は研究支援に適用されている。
 - ・ビームプロファイル技術の応用として $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$ 線検出用ホールボディ型診療装置を実現するため、プロトタイプ1号機 **CROSS-I**を開発し、放射線源からの放射線の革新的な測定方法を確立した。また同機搭載用の4側面開口型 **NaI(Tl)**シンチレータを新たに開発し、低エネルギー荷電粒子の検出を実証した。
 - ・小型診断装置としてプロトタイプ2号機 **CROSS-II**の開発し、プラスチックによる放射線プロファイル計測技術を確立した。その結果、位置誤差は **0.1mm** オーダー（従来は **mm** オーダーまで）、エネルギー分解能は **9~10%**（臨床現場の装置では **14~20%**程度）、という従来品を凌駕する性能を実現した。
 - ・さらに、低コストな診療装置を開発するため、身近にあるプラスチックの一つであるペットボトルに注目し、世界で初めて放射線計測を実証した。また、世界各地で追試実験がおこなわれ同性能が確認された。現在、ペットボトルの特性評価と、更に高性能なプラスチックの候補を探索している。
- 2) 放射線生物実験の高度化への物理的アプローチ
 - ・重粒子医科学センター粒子線生物研究グループと連携し、**HIMAC**の生物照射室において、低線量かつ低線量率 (**1mGy/7~8**時間)の照射条件で生物サンプル(細胞および個体)の実験が実施できるよう、極低線量率へのビーム調整や線量評価に関する支援を行った。
 - ・比較的低エネルギー (**30-70MeV**)の陽子線照射実験を行うために、サイクロトロン施設に、線量計比較実験あるいは生物サンプル照射用に広く均一な照射野を持つ新たな陽子線照射場を構築した。また、サンプルチェンジャーや線量計の導入より、正確かつ迅速な複数照射を可能にし、重粒子医科学センターの生物研究者に供給した。
- 3) 中性子計測の高度化
 - ・高高度(実験用航空機)での高エネルギー中性子エネルギースペクトルを実測し、**EXPACS**、**RMC**、**Luin**等のモデルと比較検討し、これまでの多減速材型中性子検出器ではエネルギー分解能の観点から明確になっていなかった数 **10MeV**にシャープなピークを持つ中性子スペクトルを高精度に検出した。測定データは、放射線防護研究センター環境放射線影響研究グループが推進する航空機搭乗員の放射線防護評価モデルに反映された。
 - ・低線量棟中性子場において、エネルギースペクトル、吸収エネルギー (**LET**)スペクトル、空間分布を実測した。これを元に、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などが推進する、各種生物実験の基礎なとるデータを提供し、生物データ評価に貢献した。
 - ・小型の検出器では計測が難しい中性子に対するポータブルな線量計を開発・完成し、中性子ビームに対する反応特性を実験とシミュレーションにより評価した。次期中期計画においては、国際宇宙ステーションに搭載し中性子成分の精密計測を計画している。放射線計測の基礎分野では、**Funneling**現象(シリコン半導体検出器中の空乏層が荷電粒子により拡大され、検出器の応答が大きくなる現象)

による新しい応答特性を導き出し、半導体検出器による中性子線量計特有の問題点を見出した。

4) 蛍光飛跡顕微鏡法の確立

- ・放射線測定用素子としてこれまでにない特徴である、フェーディングがなく、繰り返し読み出しが可能で、化学処理を必要としない、新しい放射線計測用素子を蛍光飛跡小型個人被ばく線量計として確立するための基礎研究を進めた。HIMAC およびサイクロトロンにより、荷電粒子に対する応答を評価し、そのダイナミックレンジの評価を行い、これまでにない広いダイナミックレンジ (0.1- 10,000 keV/・m) を有することを確認した。また、企業との共同研究により、小型の読み出しシステムの開発を推進し、試作機を完成させた。ダイナミックレンジの広い宇宙放射線場だけでなく、巨大加速器周辺の高エネルギー中性子測定などに役立てていく予定である。

③放射線の発生、利用並びに照射技術に関する研究

- 1) PASTA(PIXE Analysis System and Tandem Accelerator : タンデム型加速器及びマイクロ PIXE 分析装置、PIXE 分析装置、液滴 PIXE 分析装置を含む総称) では、①PIXE 分析装置(Particle Induced X-ray Emission)にて、環境試料ならびに生体組織等のサンプルの定量分析を行う際の照射量を測定する方法として、平成 18 年度にビームチョッパタイプ of ビームモニターを開発し、PIXE 分析における陽子線照射量を精密に測定する手法を確立した。平成 19 年度に、重元素分析用に HP-Ge (純ゲルマニウム半導体) 検出器を導入した後に、大気浮遊塵試料を模擬した標準試料を用いた検出感度曲線の取得を平成 21 年度に完了し、定量分析の精度を向上させた。②マイクロ PIXE 分析装置にて、元素の分布を二次元で精度よく測定するために、平成 20 年度にプロトタイプ・ビームモニタ (SEM) の開発に成功、国際会議 (ICNMTA) で発表を行った。平成 21 年度には CdTe ダイオード検出器を用いた重元素を高感度で分析可能な新規 X 線検出システムが完成し、重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、従来と比較して約 15 倍向上した。更に、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を平成 21 年度に開発着手。加えて、スペクトル解析ソフトウェアの導入により物理的定量に必要となる検出効率等のパラメータを設定しその有効性の検証を行った。③液滴 PIXE 分析装置に関しては、多チャンネル X 線検出器の特徴を生かしたチャンバーを平成 18 年度に新規に製作し、特性評価のための測定及び試験を開始した。
- 2) SPICE(Single Particle Irradiation system to Cell : 細胞に粒子を 1 個ずつ照射出来る様開発されたマイクロビーム照射装置)では、放射線が細胞に与える影響、特にバイスタンダー効果(直接放射線が当たっていない細胞にも放射線が当たった細胞と同じような影響がでること)について研究するため、細胞内にある核、細胞質などについて正確に対象となる部分を狙い撃ちできる照射装置を開発し、平成 18 年度にはシングルイオン照射で $10\mu\text{m}$ だったビームスポットサイズを平成 19 年度には $5\mu\text{m}$ に、平成 20 年度には $2\mu\text{m}$ まで絞り込めた。本成果については、平成 18 年度及び平成 20 年度のマイクロビーム国際 WS において発表した。なお、ビームサイズについて平成 19 年度にプレス発表をし、SPICE の基本性能と基礎的な生物データについて「International Congress of Radiation

Research」に報告した。平成 20 年度には上記の他、照射制御プログラムの高度化に成功し、自動でシングルイオンを確実に一時間当たり 24,000 個の細胞への照射が可能となった。さらにビーム取り出し部の改良をおこない、国際会議 (ICNMTA) にてポスター発表 (2 件) を行った。平成 21 年度は、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立し重粒子医科学センター、放射線防護研究センターと共同で、バイスタンダー研究や低線量生物影響研究を推進した。更に、首都大学東京との共同研究において、マイクロビーム照射実験のための神経幹細胞の試料作成法を確立し、日本放射線影響学会 (広島) にて口頭発表を行った。マイクロビーム照射システムの改良を実施すると共にゼブラフィッシュ胚を試料として *in vivo* 実験 (細胞内などで条件を人為的に操作しないで行う実験) に必要な照射環境の整備・実証試験を香港城立大学との共同研究で実施した。その結果、平成 22 年度には、ゼブラフィッシュの胚にマイクロビームを照射することでアポトーシスシグナルの検出に成功し、「Journal of Radiation Research」に論文発表した。*in vivo* 実験のための開発成果および装置開発の現状をマイクロビーム国際ワークショップ (ドイツ) にて発表した。

- 3) NASBEE (Neutron Exposure Accelerator System for Biological Effect Experiments: 高速中性子線実験照射システム) では、低線量中性子線生物影響研究のために 2MeV 以下の中性子照射野を開発した。平成 18 年 3 月に Be 薄膜ターゲット ($t=200\ \mu\text{m}$) 試作が完了し、実験環境が整ったことから、コンベンショナル環境下の生物照射室で実験を開始した。続いて平成 18 年 12 月に SPF 動物照射室での試験的な生物照射を開始し、プレス発表を行った。平成 19 年度からは、より良い照射野精度の低エネルギー中性子場の開発を行うため、照射場平坦度モニターの開発に着手。また、試験運用していた薄型 Be ターゲットの実証試験を実施し、SPF 動物照射への適応を開始した。平成 20 年度には、生物照射室において *in vitro* 生物実験 (試験管の中などで条件を人為的に操作して行う実験) のための照射方法及び照射環境整備を行い、中性子線による細胞致死の基礎データの取得に成功した。NASBEE の性能、照射場、細胞致死結果について国際会議 (APSRC) で発表した。更に、SPF 動物照射室において 1300 匹を超える大量のマウス照射を実施した。生物照射室においてもマウス照射の行える環境整備を行い、マウス照射を開始した。平成 21 年度は、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 Li-F 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た。
- 4) ラドン実験では、一般公衆の年間被曝の半分がラドンに起因するものであり WHO により規制が勧告されつつあり、ラドン測定の標準化が急務とされている。このため平成 19 年度にドイツ PTB との共同により各種ラドン検出器の 1 次及び 2 次校正を行い、標準場のトレーサビリティを確認・維持した。平成 20 年度は計算機制御によるラドン濃度の多段化の制御システムを構築し、設定精度ならびに再現性を引き続き確認している。更に、ラドン空間濃度分布測定装置の設計製作を終えアクティブ測定器による測定を開始した。平成 21 年度は、任意濃度の設定が可能な標準場の提供における一連の作業をルーチン化し、効率的にユーザーへのマシン

- 19年度 107件、113機関（内訳：公的機関34、大学51、企業28）
- 20年度 108件、117機関（内訳：公的機関35、大学53、企業29）
- 21年度 109件、118機関（内訳：公的機関38、大学52、企業28）
- 22年度 115件、127機関（内訳：公的機関40、大学57、企業30）

タイム提供を実施した。また、ラドン濃度自動測定システムの開発に成功し、パソコンを用いたラドン濃度自動測定システムの開発は終了した。次段階として、任意ラドン濃度での国内・国際共同比較校正に着手した。同時に、WHOの規制やISOの規格に対応可能な標準場の開発を継続している。

B. 共同研究

- ・宇宙放射線線量計国際比較実験 ICCHIBAN 実験の推進
- ・世界12ヶ国の関連機関が有する積算型線量計をHIMAC、サイクロトロン、X線照射装置を用いて種々の放射線で較正し、それぞれの素子について、化学処理の手法や印加温度履歴などデータ取得手法の特質を評価した。宇宙空間で活動する際に各機関が使用する積算型線量計の基礎データをデータベース化することに成功し、ガイドライン策定を先導することができた。
- ・ロシア生物問題研究所と共同で推進した国際宇宙ステーションでの積算型線量計比較実験により、較正のために必要な事項をまとめ上記に反映した。成果は、120ページの報告書にまとめた。
- ・宇宙線計測で誤差要因である粒子線に特有の核破砕反応に関して、CR-39検出器による測定プロトコルを確立し、HIMACを用いた加速器実験により、基礎物理データである反応断面積を測定した。また、他の測定手法では測定が不可能な短飛程の粒子に関する線量への寄与に関する情報を取得した。次期中期計画では、この手法を重粒子線の反応断面積の系統的測定や医療被ばくにおける余剰線量の評価に活用する。

また、この5年間に、博士号取得者3名（うち1名は外国人）、修士取得者5名、学士取得者11名を共同研究、連携大学院などにより輩出した。

- ・国内の研究機関と共同研究等を推進するための多様な施策を実施している。
具体的には、より有効かつ、柔軟な共同研究を行うため、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。また、共同研究相手先と放医研で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。
- ・以下の通り共同研究等に関する契約書、覚書、協力協定を締結した。
18年度 76件、91機関（内訳：公的機関26、大学37、企業28）
- ・契約に基づく受入れ研究員は、客員協力研究員として迅速に対応し受け入れた。

C. 萌芽的研究・創成的研究

理事長の裁量による経費を活用し、萌芽的研究・創成的研究の趣旨徹底を図り、多くの研究助成（萌芽177件、創成5件）を行った。また経費の活用にあたっては、理事長の方針の反映や適正な案件採択基準を求め、毎年度執行方針を策定するとともに、採択後のフォローとして公開報告会での発表、事後審査を行った。

	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度	平成 22 年度
萌芽的研究 (応募数)	39 (65)	47 (79)	36 (83)	30 (70)	25 (39) ※1
創成的研究 ※2 (応募数)	3 (8)	3 (7)	3 (12)	2 (2)	2 (2)

※1 若手厳選により、応募者数が減少

※2 創成的研究は、重複する研究有

エ. 研究成果の普及及び成果の活用の促進

【原著論文発表総数の前中期目標期間比 25%増加】

・原著論文の発表数は、平成 18 年度 311 報、平成 19 年度 367 報、平成 20 年度 319 報、平成 21 年度 299 報、平成 22 年度 272 報。合計 1,568 報である。前中期計画期間の平成 13～17 年度実績合計 1,211 報の 125%である 1,514 報を上回った。

【注目度の高い学術誌への掲載】

・注目度の高い学術誌への掲載については、論文の“質”の評価方法として、1 論文当たりのインパクトファクター(IF)×ハーフライフ(HL)を算出・解析を行った。18～21 年度については、いずれも前中期計画期間における値を大きく上回っており、質的な向上は達成できたと考えられる。

	第 1 期 (平均)	18 年度	19 年度	20 年度	21 年度	22 年度
原著論文数	242	311	367	319	299	272
Σ (IF×HL)	2,296	3,511	3,548	3,483	4,003	3,471
1 冊あたりの平均 Σ (IF×HL)	11.17	14.27	12.76	12.22	14.10	15.22

【プレス発表等の促進】

研究所内への働きかけなどを行うことにより、研究成果のプレス発表件数は年間目標の 10 件を上回った。重粒子線がん治療の普及と共に知名度は確実に向上しており、取材研修、テレビ放映回数も伸びてきている。以下は、具体的な件数等である。

・プレス発表件数：平成 18 年度は 21 件（うち、研究成果関連発表は 14 件）、19 年度は 22 件（同、14 件）、20 年度は 27 件（同、13 件）、21 年度は 27 件（同、20 件）、22 年度は 31 件（同、11 件）。

・マスコミ取材件数：平成 18 年度は 57 件、19 年度は 61 件、20 年度は 129 件、21 年度は 94 件、22 年度は 131 件。

・テレビ放映件数：平成 18 年度は 3 件、19 年度は 5 件、20 年度は 9 件、21 年度は 3 件、22 年度は 27 件（22 年度はテレビ、ラジオ、雑誌を合わせて 60 件）。

【ホームページの充実】

放医研ホームページを情報発信の主力と位置付け、よりわかりやすいホームページ

とするため、以下のような改良等を行った。

- ・情報公開や社会貢献のページ等の新設
- ・各研究センターの運営企画ユニットとの連携強化による、最新の研究関連情報の紹介
- ・パンフレットなどの PDF ファイルを電子ブック化
- ・トップページに各種講演会のバナー広告を表示
- ・『5分でわかる放医研』コーナーを新設
- ・日本語版ページ、英語版ページのリニューアル（英語版は現在進行中）
- ・ページビュー数：平成 18 年度は 514 万件、19 年度は 541 万件、20 年度は 569 万件、21 年度は 685 万件、22 年度は 1,131 万件とアクセス数が増加してきている。特に平成 23 年 3 月 11 日の東日本大震災に伴う福島第一原発事故の発生を受け、ホームページを使った積極的な広報活動を行った結果、わずか 21 日間の間にアクセス数 409 万件を達成し、放医研の存在感を大きくアピールした。

【一般向け図書の発行】

放医研の研究成果をわかりやすく解説した冊子を編集・発行した。またセミナーの内容をわかりやすく纏めた冊子を編集発行すると共に、定期刊行物を発行した。

- ・『放医研 研究レポート 2006-2010』
- ・『重粒子線がん治療の進歩：5000 例の実績』
- ・『医療における放射線防護』
- ・定期刊行物として、『放医研ニュース』（57 号）および『放射線科学』（全 4 巻、計 45 号）

【一般公開、公開講座、講演会等の開催】

研究成果を一般市民に直接伝えるため、所内の一般公開のほか、公開講座、講演会を積極的に開催した。新しい試みとして、公開講座では「高校生のためのやさしい科学技術セミナー」と題した高校生に対する特別なセミナー、「医療における放射線エビデンスに基づいて疑問に答える」などを開催。また一般講演会では、「HIMAC15 周年記念講演会」などを開催。公開講座、一般講演会の開催日時と参加者数は以下のとおり。

・公開講座

18 年度（9 月 22 日：134 名）、19 年度（8 月 10 日：86 名、3 月 12 日：131 名）、20 年度（9 月 12 日：132 名、1 月 30 日：101 名）、21 年度（9 月 11 日：105 名、3 月 13 日：303 名）、22 年度（9 月 17 日：123 名、2 月 18 日：147 名）

- ・一般講演会（原則として東京地区と地方都市で開催）

平成 18 年度（仙台市 342 名、東京都内 701 名）、19 年度（東京都内 417 名、京都市 402 名）、20 年度（東京都内 398 名、水戸市 241 名）、21 年度（東京都内 1125 名、鳥栖市 250 名）、22 年度（福岡市 836 名、東京都内 684 名）。

【一般見学者対応】

研究所を一般に開放する放医研一般公開を開催したほか、一般住民、公共団体、企業等からの希望に対応し、随時見学会を行っている。特に重粒子線がん治療関連の見学希望が急増している。具体的な来所者の人数は以下のとおり。

・来所者総数

		18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
来所者総数(名)		6,808	6,398	7,285	7,166	6,890
内訳	一般公開(名)	2,717	3,126	3,358	3,065	3,389
	市民公開講座(名)	134	217	233	408	270
	一般見学(名)	3,957	3,055	3,694	3,693	3,231

【活動や成果の社会還元】

アウトリーチ活動や地域への貢献のため、催事の開催や参加を積極的に行った。新しい試みとしてサイエンスカフェを開催。具体的な内容は以下のとおり。

- ・高校生向けのサイエンスキャンプ（平成 18、19、20、22 年度に開催）。合計で 79 名の高校生が参加。
- ・産学官技術交流フェア等、科学技術振興に寄与する催事に出展。各年度の出展回数は、平成 18 年度 4 回、19 年度 4 回、20 年度 3 回、21 年 2 回、22 年度 6 回。
- ・中学生職場体験プログラムとして中学生を受入れ。平成 18 年度（2 校 8 名）、19 年度（2 校 10 名）、20 年度（2 校 4 名）、21 年度（3 校 5 名）、22 年度（2 校 5 名）。
- ・地元住民との交流を深めるため、稲毛区民祭りに毎年展示ブースを出展。22 年度は新たな試みとして、HIMAC 棟 1F ロビーを開放した。
- ・報道関係者との交流を深めるため、毎年 1 回の記者懇談会を開催。
- ・APEC JAPAN 2010 日本政府展示（平成 22 年 11 月 7 日～14 日）
- ・JAPAN EXPERIENCE in 大栈橋 一般展示（平成 22 年 11 月 19 日～21 日）。
- ・サイエンスカフェの開催（平成 21 年度、22 年度）。

【パンフレット、ビデオ等の作成と更新】

来訪者に放医研の業務等を説明するため、各種のパンフレットを作成し、適宜修正を行った。またビジュアルに説明するため、ビデオ映像を作成した。ビデオ映像については、更に更新を行っている。具体的に制作したものは以下のとおり。

- ・「第二期中期計画版 放射線医学総合研究所要覧」
- ・「第二期中期計画版 放射線医学総合研究所概要」
- ・「重粒子線がん治療について知りたい方のために」
- ・「がん治療の期待を担って：HIMAC」
- ・「重粒子線がん治療装置：HIMAC」
- ・「人に優しい重粒子線がん治療 Q&A」
- ・「緊急被ばく医療支援チーム REMAT」
- ・「放医研紹介」DVD
- ・「重粒子線がん治療 Q&A」DVD
- ・「放医研研究レポート 2006-2010」
- ・「研究成果及び知的財産等の展示コーナー」

【その他の特別催事】

当所創立 50 周年を機として、それまでの研究事業を総括する積極的な広報活動を展開した。主な事業は以下のとおり。

- ・「放医研 50 年史」(CD 版資料集付録) の刊行
- ・「創立 50 周年記念講演会」の開催(平成 19 年 7 月 20 日、経団連会館、参加者 417 名)
- ・放医研一般公開における、50 周年記念パネル展示
- ・分子イメージング研究センターシンポジウムを合計 5 回(参加者計: 946 人) 開催した。
- ・放射線防護研究センターシンポジウムを合計 5 回(参加者計: 936 人) 開催した。
- ・重粒子医科学センターシンポジウムを合計 5 回(参加者計: 1, 375 人) 開催した。
- ・各シンポジウムの成果は報文集にまとめ、大学、研究機関等に広く配布した。

オ. 研究活動に関連するサービス

A. 施設及び設備の共用

①PIXE(Particle Induced X-ray Emission: 元素分析を行う手法の 1 つ)、SPICE(Single Particle Irradiation system to Cell: 細胞に粒子を 1 個ずつ照射出来る様開発されたマイクロビーム照射装置)

- ・中期計画が第 2 期に入った平成 18 年度には、静電加速器施設におけるマシンタイム運営の更なる透明化を図るため、共同実験施設運営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、共用施設として効率的な運用体制の構築をおこなうとともに、その他の各種放射線照射装置を共用施設として運用する際の問題点等について検討を開始した。平成 20 年度には、外部有識者 1 名を委員に迎え、静電加速器施設利用部会をより視野の広い公平な立場への昇華を図った。
- ・具体的な共用推進として、静電加速器施設(PASTA: PIXE Analysis System and Tandem Accelerator facility: タンデム型加速器及びマイクロ PIXE 分析装置、PIXE 分析装置、液滴 PIXE 分析装置を含む総称)では、平成 18 年度には 7 件、平成 19 年度には 11 件、平成 20 年度には 10 件、平成 21 年度には 8 件、平成 22 年度には 7 件の共同研究を行った。その結果、平成 20 年には、共同研究課題において、「The 8th Asia-Oceania Congress of Medical Physics (AOCMP) and 6th Southeast Asian Congress of Medical Physics (SEACOMP) Outstanding Poster Presentation」賞を共同研究者が受賞した。共同研究の総件数は、のべ 43 件であり、このうち民間との共同研究は 4 件(うち財団法人 1 件)である。
- ・SPICE においては、平成 18 年度までに共用のための整備がほぼ終了し、平成 18 年から 1 課題の共同研究を実施した。その後平成 19 年度には 2 件、平成 20 年度には 1 件、平成 21 年度には 3 件、平成 22 年度には 4 件の共同研究を行った。平成 22 年度の 4 件には 2 件の、海外研究機関による課題(香港城市大学(中国)、Bhaba Atomic Research Center, BARC(インド))が含まれる。共同研究の総数は、のべ 11 件であった。このうち民間との共同研究は 1 件(財団法人)である。
- ・平成 18 年度より推進してきた効率的な運用により、共用及び共同研究が順調に行われ、平成 21 年度には年間 160 日のマシンタイム提供を実現した。これに伴い、割り当てるマシンタイムが不足しがちとなり、マシンタイム運営の更なる効率化へ向けた運営体制の見直しを行うとともに、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、仕様の検討を進めた。

- ・共用施設としての静電加速器施設(PIXE 分析用加速器及び SPICE が設置されている施設)の共同研究成果を知らしめるため、平成 19 年度より「共用施設 (PASTA&SPICE)共同研究成果報告会」を開催している。また、平成 21 年は「第 26 回 PIXE シンポジウム」と共催した。
- ・本中期計画内において、PIXE および SPICE を利用した研究課題により、学士 10 名、修士 9 名、博士 2 名を輩出し、この内 JSPS 特別研究員 (DC1) を 3 名が取得している。平成 22 年度は、学部生 2 名および博士課程 4 名の学生を受け入れた。

②NASBEE(Neutron Exposure Accelerator System for Biological Effect Experiment: 高速中性子線実験照射システム)

- ・前中期計画より整備を進め、平成 18 年度からは所内の低線量影響研究に資するためのビーム提供を実施してきた。平成 21 年度からは、共用化に向けた課題募集や体制を整備し共同研究を実施するにあたり、テスト的に共用を開始し、共用・共同研究等における他研究機関の受け入れ態勢について検討を行った。その結果、本年度より民間企業・大学との 3 者間での共同研究を開始し、本年度末までに NASBEE 生物照射室を共用施設として申請した。

③その他

- ・ラドン実験棟において、本来の研究開発業務の遂行を図りつつ、外部使用者への共用を円滑に推進するため、試行的な共同研究を積極的に進めている。これにより、平成 19 年度より平成 20 年度の期間、岐阜大学、新潟大学ならびに東京大学と共同研究を行った。平成 21 年度から平成 22 年度まで新潟大学、東京大学と共同研究をおこなった。

④重粒子線がん治療装置

中期計画においては「放医研が有する施設・設備について、公的な資源により整備したことを踏まえ、本来の研究開発業務の遂行を図りつつ、外部の使用者へ積極的に供用する。」となっている。重粒子線がん治療装置は早くから外部への供用を行っており、それらの着実な継続が求められるところである。5 年間の間、毎年度次のような成果があった。

- ・120 以上の課題を実施。
- ・課題募集を二回実施。
- ・研究成果報告書 900 部 (CD 版) を作成して全国に配布、
- ・共同利用運営委員会を年 1 から 2 回開催、課題採択・評価部会を年 2 回開催し課題の採択案を作成。
- ・延べ時間にすると毎年度 2,000 時間以上を提供した。
- ・新治療室の整備、国際オープンラボの研究なども、共同利用の枠組みを利用して実施されている。

B. 人材育成

①若手研究者の育成

- ・16 大学 23 学科と連携大学院協定を締結する等、大学・研究機関との連携強化を図った。
- ・合計 89 名の連携大学院生を受け入れた。

- ・合計 69 名の大学院課程研究員を受け入れた。
- ・合計 1,578 名の実習生を受け入れた。

②研修業務

- ・放医研の特長を生かした研修

医療関係者を対象とした研修として実施してきた「放射線看護課程」「医学物理コース」に加え、平成 18 年度より新たに「画像診断セミナー」を開始した。

また、「放射線防護安全コース」の参加人数の実績が当初の想定より少人数であったので、研修の整理合理化として、「放射線防護安全コース」と「放射線防護課程」を合体し、新たな「放射線防護課程」として平成 21 年度から開始した。

- ・社会的要請に応えての随時、臨時の依頼研修「海上原子力防災研修」、「弘前大学被ばく医療セミナー」等を開催した。

また、IAEA/RCA 地域トレーニング・コース、アジア医療従事者向け緊急被ばく医療セミナー、中南米・アフリカ IAEA 理事国等集団研修（放射線診断・治療）等の国際研修を行った。

- ・三次被ばく医療体制の整備等のための緊急被ばく関係研修

平成 18 年度から平成 20 年度までは国からの委託事業として「緊急被ばく医療セミナー」「緊急被ばく救護セミナー」「緊急被ばく医療計測セミナー」を実施してきたが、平成 20 年度で国からの委託が終了したので、平成 21 年度からは、放医研独自の研修として、「被ばく医療セミナー」「放射線事故初動セミナー」を開始した。

- ・国内研修の実施回数、受講者数

年度	独自研修	委託研修	臨時研修	合計
18	3 課程 7 回 212 人	3 課程 8 回 194 人	2 課程 2 回 45 人	8 課程 17 回 451 人
19	5 課程 9 回 239 人	3 課程 8 回 181 人	1 課程 1 回 24 人	9 課程 18 回 444 人
20	5 課程 9 回 243 人	3 課程 8 回 184 人	2 課程 2 回 33 人	10 課程 19 回 460 人
21	6 課程 10 回 288 人	-	2 課程 2 回 30 人	8 課程 12 回 318 人
22	6 課程 10 回 304 人	-	3 課程 3 回 47 人	9 課程 13 回 351 人

前中期期間の平均受講者数は、374 人/年

- ・国際研修の実施回数、受講者数

年度	国際研修
18	2 課程 4 回 81 人
19	3 課程 3 回 66 人
20	3 課程 3 回 50 人
21	4 課程 4 回 57 人
22	3 課程 3 回 35 人

- ・研修の質的向上

全課程におけるアンケートの実施、医療放射線の防護に関する最新情報の収集とまとめ、放射線教育シミュレータの開発等を行った。

③医学物理士の育成

- ・重粒子線がん治療を担う医学物理士については、5 年間で 13 人の有資格者を育成した。

C. 国際協力および国内外の機関、大学等との連携の推進

①国内外機関とのネットワーク強化、研究協力推進

- ・海外派遣：2,074名/5年

- ・外国人受け入れ：2,000名/5年

合計2,000名の外国人を受け入れた。7日以上の滞在者345名（そのうち14日以上1ヶ月未満：50名、1ヶ月以上3ヶ月未満：42名、3ヶ月以上6ヶ月未満：20名、6ヶ月以上12ヶ月未満：11名、12ヶ月以上：6名）

- ・国内研究機関からの外部研究員等の受け入れ：6,595名/5年

- ・国際会議等の開催合計59回の国際会議・セミナー等を開催した。

NIRS-CNAO 炭素線治療に関する合同シンポジウム、日仏 Workshop、KIRAMS セミナー、JICA-IAEA-アフリカ集団研修、JICA-IAEA-中南米集団研修、NIRS-NSC 被ばく医療 Workshop 等

- ・国外機関との研究協力・覚書等の締結：合計37の海外の大学、研究所等と研究協力・覚書等を締結

フランス放射線防護・核安全研究所、スウェーデンカロリンスカ研究所、ブルガリア科学アカデミー太陽地球影響研究所、ロシア科学アカデミー生物医学問題研究所、アメリカコロラド州立大学、韓国原子力医学院、マレーシア科学大学、中国大連大学等

- ・国内研究機関との研究協力協定の締結：22研究機関と包括的協力協定等を締結

福井工業大学、広島大学、長崎大学、東北大学、群馬大学、福井大学、理研・フロンティア、京都大学、横浜市立大学、琉球大学、理研・脳研、癌研究会、弘前大学、佐賀県、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、日本原燃株式会社、国立成育医療研究センター、千葉市

- ・連携大学院協定締結の促進：16大学23学科

16大学23学科と連携大学院協定を締結する等、大学・研究機関との連携強化を図った。

- ・国内研究機関との定期的会合

日本原子力研究開発機構との定例懇談会および青森県六ヶ所村にある環境科学技術研究所との研究協力会議を定期的に開催した。

放射線影響研究機関協議会の参加員として研究課題の報告のために出席、またH21年度に事務局として活動

- ・国内機関との共同研究に関する契約等の締結

年度別の契約件数及び機関数は、以下の通り

		18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
契約件数(件)		76	107	108	109	115
機関数(機関)		91	113	117	118	127
内訳	公的機関	26	34	35	38	40
	大学	37	51	53	52	57
	企業	28	28	29	28	30

②国際機関への協力支援

- ・国連科学委員会

UNSCEAR に対する国内取りまとめ機関として、国内対応委員会事務局運営、報告書ドラフト作成などに協力した。「国内代表を派遣」

- ・国際原子力機関

IAEA に対して①重粒子がん治療研究、②低線量被ばく影響研究、③分子イメージング研究の3分野での協働センター構想を提案し、IAEA より 2009 年から 2013 年までの協働センター指定を受けた。複数の研究分野において、包括的な協働センターとして、指定を受けたのは放医研が世界初である。

③国際機関との連携

- ・国際研修の開催

平成 18 年度

IAEA/RCA 地域トレーニング・コース：放射線腫瘍学の為の放射線生物：18 名（13 カ国）

IAEA/RCA 地域トレーニング・コース：消化器がんに対する、姑息照射法を上まわる小線源療法：25 名（11 カ国）

IAEA/RCA 地域トレーニング・コース：PET 応用：22 名（11 カ国）

アジア地域の緊急被ばく医療に関するトレーナー養成：16 名（7 カ国）

平成 19 年度

IAEA/RCA 地域トレーニング・コース：局所進行子宮頸癌の最適管理：19 名（10 カ国）

台湾医療従事者向け緊急被ばく医療トレーニング・コース：25 名

韓国医療従事者向け緊急被ばく医療セミナー：22 名

平成 20 年度

韓国医療従事者向け緊急被ばく医療セミナー：25 名

アフリカ IAEA 理事国等集団研修：9 名（8 カ国）

アジアにおける被ばく医療に関するワークショップ 2009：16 名（11 カ国）

平成 21 年度

中南米 IAEA 理事国等集団研修：6 名（4 カ国）

IAEA/RCA 地域トレーニング・コース：PET の高度臨床応用：19 名（11 カ国）

韓国医療従事者向け緊急被ばく医療セミナー：20 名

アジアにおける被ばく医療に関するワークショップ 2010：12 名（8 カ国）

平成 22 年度

韓国医療従事者向け緊急被ばく医療セミナー：25 名

アジアにおける被ばく医療に関するワークショップ 2011：16 名（12 カ国）

- ・専門家会合、情報発信

UNSCEAR、ICRP、IAEA などの各種委員会の委員を務めた。（UNSCEAR 日本代表、ICRP 第 3 委員会委員として勧告の策定、ICRP 第 1 委員会委員：Stem Cell Radiobiology Task group 委員長、ICRP 第 5 専門委員会委員：環境の放射線防護、IAEA/RCA の National Project Coordinator・リードカントリー国内対応委員会委員、OECD/NEA CRPPH 幹事、ISO TC85SC2 専門委員、IES TC45SC45 委員など）
ガーナ原子力エネルギー委員会への放射線医療に関する現地調査と講演実施（放

射線診断・治療および研修受け入れの可能性)のために使節団4名を派遣した。各種の国際会合に参加し、緊急被ばく医療に関する講義、助言、指導を行った。UNSCEAR, IAEA, ICRP,等の国際機関での会合に職員を派遣した。IAEA 総会(ウィーン)に併設展示をし、放医研の活動について情報発信を行った。

(重粒子医科学センター)

- ①局所進行子宮頸癌に対する化学放射線治療の第II相臨床試験(CERVIX-III):平成15年~17年にプロトコール治療を行った子宮頸癌患者120症例の経過観察を実施した。治療成績は、治療の急性および遅発性有害反応、2および5年局所制御率、2および5年全生存率で評価した。登録症例の5年Follow-up率は97%であった。急性の有害反応としてはGrade4の血液毒性は2%、Grade3-4の非血液毒性は7%に認められたが、いずれも回復した。5年のGrade3-4の遅発性有害反応発生率は直腸で8%、小腸および膀胱は0%と許容範囲内であった。2および5年局所制御率は87%、77%、2および5年全生存率80%、55%と良好であった。本プロトコールはアジア地域の子宮頸癌患者にとって安全かつ有効な治療法であることが示され、アジア各国において標準治療となった。2年目の治療成績は国際誌に掲載された。
- ②骨盤リンパ節陽性の局所進行子宮頸癌(T2b-T4 N1 M0)に対する第II相臨床試験(拡大照射野+化学療法)(CERVIX-IV):プロトコールを立案し、2007年11月から症例登録を開始した。2010年11月までに55症例が試験に登録され、治療が行われた。現在まで特に重篤な有害反応は報告されていない。目標症例数は100症例で、今後も症例登録の予定である。
- ③局所進行上咽頭癌(any T N2-3 M0)に対する化学放射線治療+アジュバント化学療法の第II相臨床試験(NPC-I):2005-2009年に121症例が試験に登録され、治療が行われた。治療成績は治療のコンプライアンス、急性および遅発性有害反応、治療後6か月のCR率、3年局所制御率および全生存率で評価した。プロトコール治療のコンプライアンスは良好であった。急性の有害反応としてはGrade4の血液毒性および非血液毒性はそれぞれ2%に認められたが、いずれも回復した。Grade3-4の遅発性有害反応は皮膚・皮下組織に2%、咽頭粘膜に3%、口腔乾燥20%と許容範囲内であった。治療後6か月のCR率は95%、3年局所制御率は89%と良好であったが、3年全生存率は66%で、放射線単独治療の成績と比較すると良好であったが、化学放射線治療に関する諸家の報告と比較するとやや不良で、遠隔転移の更なる制御が重要と考えられた。治療成績は国際誌に投稿した。
- ④局所進行上咽頭癌(T3-4 N0-1 M0)に対する化学放射線治療の第II相臨床試験(NPC-II):2005年4月から症例登録を開始した。2010年11月までに70症例が試験に登録され、治療が行われた。現在までのところ治療のコンプライアンスは良好で、特に重篤な有害反応は報告されていない。目標症例数は100症例で、今後も症例登録の予定である。
- ⑤局所進行上咽頭癌(any T N2-3 M0)に対するネオアジュバント化学療法+化学放射線治療の第I/II相臨床試験(NPC-III):プロトコールを立案した。まずは安全性と治療の施行可能性を確認した後、II相試験を行う予定である。
- ⑥物理学的QA/QC活動:臨床試験参加9か国(12施設)にガラス線量計(RGD)を郵送し、また一部施設は訪問して計36ビーム(4-18MV)の線量測定を行い、各施設の高エネルギーX線照射装置に関する物理的なQA/QCを行った。測定の結果は良好

で全ビームが tolerance level ($\pm <5\%$) にあり、臨床試験の治療の線量の精度が確認された。

⑦放医研は臨床試験の事務局となっており、各臨床試験の治療データをまとめ、毎年行われる FNCA ワークショップにてデータの解析結果を報告した。

⑧2010 年度 FNCA 放射線腫瘍学ワークショップを文部科学省と放医研で共同開催した(平成 22 年 11 月 24-27 日、千葉および東京)。同年 11 月 27 日には東京で FNCA 一般公開講座「アジア地域における放射線がん治療と日本の役割」を文部科学省と放医研で共同開催した。

⑨IAEA との活動協力：2006 年および 2007 年に開催された IAEA/RCA の小線源治療に関する地域トレーニング・コースにて、子宮頸癌の放射線治療および FNCA の多施設共同臨床試験に結果について 講演した。

また 2006 年 7 月に群馬大学で開催された公開セミナー「アジアの放射線医療と日本の役割」、12 月にタイで開催された IAEA のノーベル平和賞受賞記念講演会にて講演を行った。

⑩毎年開かれる FNCA の国内会合に出席して、「放射線の医学利用」プロジェクトの運営方針について討議した。また FNCA のコーディネーター会合にて FNCA 参加国間の役割分担に関する調整を行った。

⑪2006 年 9 月～2007 年 1 月、ベトナムから研究生 1 名を受け入れ、臨床研究の指導を行った。2007 年 5 月、タイ、チュラロンコン大学病院から研修生 5 名を受け入れ、日本の放射線医療について研修を行った。

2009 年 4 月、タイ、チュラロンコン大学病院から研修生 7 名を受け入れ、日本の放射線医療について研修を行った。

⑫本課題を主課題とする国内学会発表ないし講義・講演を計 23 回行った。また国際会議で 5 回発表した。本課題の発表により、日本放射線腫瘍学会第 19 回学術大会(2006 年 11 月、仙台市)で優秀発表賞を、第 66 回日本医学放射線学会学術集会(2007 年 4 月、横浜市)でブロンズ賞を受賞した。

⑬本課題を主課題とする原著論文 11 編(うち欧文 11 編)、プロシーディング 5 編、総説・紹介記事 14 編(うち欧文 3 編)を執筆し、掲載された。

また 2008 年には小線源治療に関する物理学的な QA/QC に関する小冊子「Handbook in Brachytherapy Physics」を刊行した。

D. 行政のために必要な業務

(1) 放射線・原子力に関する国民の安全・安心の確保

①平成 18 年から平成 22 年の 5 年間で、地方自治体、経済産業省原子力安全・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(平成 18 年度 27 件、平成 19 年度 34 件、平成 20 年度 30 件、平成 21 年度 34 件、平成 22 年度 36 件の 161 件)及び原子力防災訓練(平成 18 年度 10 件、平成 19 年度 9 件、平成 20 年度 5 件、平成 21 年度 3 件、平成 22 年度 8 件の 35 件)等に専門家(延べ 267 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。

②国の原子力総合防災訓練のシナリオ作成の段階から参加するとともに、平成 18 年度では緊急被ばく医療派遣チームとして愛媛県オフサイトセンターに医師 1 名、自衛隊輸送機で愛媛県立中央病院に患者除染・治療を助言・支援するための医師 1 名を、ま

た原子力安全委員会緊急技術助言組織に専門家を1名派遣した。平成19年度では青森県から自衛隊機及び千葉市消防局と連携し患者を放医研に搬送した。緊急被ばく医療派遣チームとして青森県オフサイトセンターに医師1名、弘前大学病院に患者除染・治療を助言・支援するための医師1名、また原子力安全委員会緊急技術助言組織に専門家を2名派遣した。平成20年度では福島県から千葉市消防局と連携し患者を放医研に搬送した。また、緊急被ばく医療派遣チームとして福島県原子力災害対策センターに医師1名、福島県環境医学研究所に患者除染・治療を助言・支援するための医師1名、さらに原子力安全委員会緊急技術助言組織に専門家を1名派遣した。平成21年度では、茨城県から千葉市消防局と連携し患者を放医研に搬送した。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。平成22年度では、静岡県の救護所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ための緊急被ばく医療支援チーム（Radiation Emergency Medical Assistance Team）「REMAT」として医師1名、放射線管理要員2名を、静岡県オフサイトセンターに医師1名を派遣した。また、文部科学省非常災害対策センター（EOC）に専門家1名を派遣した。

③三次被ばく医療機関の被ばく医療情報システムの確立

平成19年度から医療及び搬送機関のための緊急被ばく医療ダイヤルに自動受付、転送機能のついたシステムを導入し、平日夜間及び休祭日の問い合わせに対する24時間対応を行った。

④平成18年4月～平成23年2月までに187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し、検査・測定等の対応を行った。

⑤成田空港における放射線テロ対策訓練シナリオを作成するとともに、消防・警察隊員等に対して指導を行った（平成20年2月15日）。

⑥イリジウム線源の盗難事件（平成20年4月5日）ならびに犯人逮捕（平成20年5月8日）に伴う政府機関、自治体などからの問い合わせ対応、電話取材、テレビ、ラジオ取材に対して専門家として助言を行った。さらに、放医研のホームページに「千葉県市原市イリジウム192所在不明事件について」と、その続報を掲載し、国民の安全・安心のための情報発信を行った。

⑦洞爺湖サミットにおいて、厚生労働省の依頼により核テロ等の緊急時発生に備えて、現地に専門家、資機材、治療薬を配置した（平成20年7月7～9日）。⑧千葉県野田市夜光塗料会社の放射性同位元素（ラジウム226）の敷地内放置事件への対応で放医研ホームページにラジウム226についての情報を掲載した（平成20年9月）。

⑨国際協力機構（JICA）より、中国西部大地震被害に対する救援活動に派遣された隊員の放射線被ばくにかかわる検査及び診察の依頼があり、平成20年6月17日～7月18日にかけて39名の問診検査を行った。

⑩放射性物質を含むベークライトの不適切管理への対応のため被ばく医療ダイヤルによる相談、ベークライトからの放射線測定による線量評価を行った（平成20年10月）。

⑪企業で発生した放射性物質による体表面汚染事故対応として診断・線量評価を行った（平成20年度）。

⑫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。

- ⑬「REMAT」について、所内での連携協議や訓練を行い、成田国際空港におけるテロ対策合同訓練（平成 22 年 7 月 27 日）、国の原子力総合防災訓練（平成 22 年 10 月 20～21 日、静岡県）、宮城県原子力防災訓練（平成 22 年 11 月 4～5 日）、茨城県国民保護共同実働訓練（平成 23 年 1 月 30 日）に、「REMAT」各班（緊急被ばく医療班、線量評価班、放射線防護班、総務班）を派遣し、現地での助言・指導・支援を行うとともに、通信連絡訓練を行った。また、チェルノブイリ事故後の放射線モニタリング技術に関する国際訓練「14 t h summer seminar on radiation measurement」（平成 22 年 6 月 12～20 日、ウクライナ、キエフ）に参加し、「REMAT」計測機器・通信訓練を行った。
- ⑭APEC 首脳および住民対応と医療体制の確保ため、厚生労働省からの依頼により、現地での首脳対応班、住民対応班、主要警備箇所での対応班（羽田、成田空港）、放医研対策本部を編成し対応にあたった（平成 22 年 11 月 12～15 日）。
- ⑮ダーティーボムによる N テロを想定した内閣官房主催の茨城県国民保護共同実働訓練（平成 23 年 1 月 30 日）に対し、シナリオ構成の段階から協力した。訓練に際しては「REMAT」各班を自衛隊ヘリやモニタリングカー等によって派遣し、水戸済生会病院現地での支援を行うとともに、支援対策本部と線量評価情報伝達・共有システムを使った通信訓練を行うための準備を行った。また、内閣官房からの依頼により、訓練評価のために専門家 1 名を派遣した。
- ⑯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。
- ⑰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。

(2) 全国的な緊急被ばく医療の体制整備のための、放射線・原子力安全行政に対する協力・支援

- ①19 道府県の自治体関係者、医療関係者、関係省庁関係者による地域緊急被ばく医療連携協議会全体会議を開催し、全国の三次被ばく医療機関として全国的な体制整備に努めた。
- ②全国の三次被ばく医療機関として、被ばく事故の発生に備えて、染色体ネットワーク、物理学的線量評価ネットワーク、緊急被ばく医療ネットワークの運用を行った。
- ③被ばく患者対応に備えるため、新たに災害医療センター、東京大学医学部附属病院、東京大学医科学研究所附属病院と緊急被ばく医療の協力に関する協力協定を締結した（平成 18 年 8 月 28 日）。
- ④西日本ブロックの地域三次被ばく医療機関である広島大学と、東西日本ブロック間の連携強化に必要な検討および情報共有を行った。
- ⑤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。
- ⑥ 弘前大学と緊急被ばく医療に関する協力協定を締結した（平成 20 年 10 月 2 日）。

- ⑦原子力災害時において緊急被ばく医療関係等の指導者として適切に対応するために必要な人材の教育訓練を実施した（平成18年度～平成20年度）。
- ・緊急被ばく医療救護セミナー（12回、受講者総数348人）
 - ・緊急被ばく医療セミナー（9回、受講者総数189人）・緊急被ばく医療放射線計測セミナー（3回、受講者総数29人）
- ⑧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）の開設を決定した。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。
- 平成21年度
- ・NIRS被ばく医療セミナー（1回、受講者数：25名）
 - ・NIRS放射線事故初動セミナー（1回、受講者数：24名）
- 平成22年度
- ・NIRS被ばく医療セミナー（1回、受講者数：26名、）
 - ・NIRS放射線事故初動セミナー（1回、受講者数：25名）

（3）福島原子力発電所の事故に対する緊急被ばく医療研究センターの支援活動

- ①福島県現地対応として緊急被ばく医療派遣チーム「REMAT」メンバーを中心に要員を現地オフサイトセンター、消防等前進基地、県救難班被ばく医療調整本部へ派遣し（平成23年3月12日から）、各種助言、支援など救援活動を行った。
- ②センター内において「REMAT」対策本部を設置し、現地派遣要員及び所内各部門の連携を図り各種助言、支援活動のハブとして機能した。
- ③現地対策本部、東京電力（株）に対して患者搬送時における「放射線管理要員」同行の徹底を要請した。
- ④消防、自衛隊、海上保安庁等に対して安定ヨウ素剤の処方、搬送担当者に対する養生等の指導と講義、現地活動自衛隊員用のタイベックスーツ手配など専門機関としての助言・支援を行った。
- ⑤被ばく・汚染患者を受け入れ、線量評価、除染等の処置を行った。
- 平成23年3月14日：1名 同3月25日：3名
- ⑥放医研において現地作業員、住民の体表面汚染検査を行えるよう資材を準備し、汚染検査場を開設した。また、汚染検査、問診要員として活動した。対象者：作業関係者（東京電力等作業員、警察等防災業務関係者）平成23年3月末時点で計1,185人。
住民 同3月末時点で計246人。
- ⑦医療機関、消防、警察、及び一般等からの24時間対応被ばく医療ダイヤルへの事故発生から平成23年3月31日までに424件の問い合わせに対答した。
- ⑧新聞、TV報道機関、マスコミ等の取材、放医研の活動の報道に協力した。
- ⑨ホームページの原子力発電所事故対応（医療関係者専用）や放射線被ばくに関する基礎知識等に原稿を提供し、協力を行った。

<掲載した主な記事>

- ・「ヨウ素を含む消毒剤等を飲んではいけません」

- ・除染方法（水あり／水なし）
- ・放射線に関する基礎知識（福島原発事故で公表される程度を身近な放射線量と比較）

（４）国の受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

①文部科学省エネルギー対策特別会計委託「緊急被ばく医療に関する実証及び成果提供等」

平成 18 年度：397,756,000 円；平成 19 年度：393,225,000 円；

平成 20 年度：197,436,875 円

②文部科学省エネルギー対策特別会計委託「三次被ばく医療体制整備調査」

平成 18 年度：126,371,000 円；平成 19 年度：130,205,274 円；

平成 20 年度：93,039,642 円；平成 21 年度：31,500,000 円

③文部科学省エネルギー対策特別会計委託「全国三次被ばく医療体制実効性向上調査」

平成 22 年度：11,635,050 円

④文部科学省エネルギー対策特別会計委託「地域三次被ばく医療体制実効性向上調査（東日本ブロック）」

平成 22 年度：18,113,550 円

⑤内閣府原子力安全委員会科学技術基礎調査等委託

平成 18 年度「体内汚染事故の治療及び緊急被ばく医療体制の向上に関する調査」

9,950,517 円

平成 19 年度「放射線被ばくによる生体影響およびその対応に関する調査」

29,816,649 円（その内、緊急被ばく医療研究センター分 11,931,216 円）

平成 20 年度「放射線防護に関する国内外の研究動向に関する調査」

18,002,250 円（その内、緊急被ばく医療研究センター分 4,904,160 円）

平成 21 年度「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」

8,900,000 円

平成 22 年度「被ばく医療体制の整備状況にかかる状況調査」

2,845,958 円

平成 22 年度「被ばく医療に関する国際調査」

3,969,946 円

カ．業務運営の効率化に関する目標を達成するため取るべき措置

①一般管理費の削減、業務の効率化

- ・一般管理費は固定費が多く、また、同規模の研究開発法人と比べても一般管理費率が低い中、これまで公用車運転手の全廃や役員秘書の削減などにより、平成 21 年度末において 15.15%減を達成しており、22 年度においてもこれらの対応を継続することにより、最終的に平成 17 年度比 15%減を達成した。

- ・平成 19 年 12 月に決定した「独立行政法人整理合理化計画」及び平成 21 年 12 月に決定した「独立行政法人の抜本的な見直しについて」に基づき、平成 22 年度末までに那珂湊支所を廃止した。必要な研究装置の移転及び職員の異動等を完了し、千葉本所への業務の集約化を図った。

ただし、東日本大震災の影響で、建物を解体した後に残った瓦礫の撤去作業の

み平成23年5月となった。

② 人件費削減

- ・平成17年度の人件費と比較し、5%以上の人件費削減目標を達成した。

③ 給与構造改革

- ・人事院による勧告を踏まえて、国の基準と同様になるよう給与規程の見直しを実施した。また、職務内容等を勘案した役職手当の見直しを図った。

A. 研究組織の体制のあり方

- ・2部、3室、5センターの研究組織体制を定着させた。
また、研究の内容やその継続性・機動性に応じた効果的な組織の配置を行うため第2期中期目標期間に下記組織配置を行った。
- ・平成19年度：那珂湊支所廃止作業準備室を設置
- ・平成20年度：企画部内に「研究倫理管理支援ユニット」を設置
- ・平成21年度：重粒子医科学センターにAi情報研究推進室を設置
- ・平成21年度：緊急被ばく医療研究センター内に被ばく医療共同研究施設運営室を設置
- ・平成21年度：分子イメージング研究センター内にRI棟・画像関連実験施設運営室を設置
- ・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（最大2千万円）を配分するとともに、センター長の裁量権（フルタイム研究員の採用権限等）を拡大し、機動的な研究組織運営を行った。
- ・海外のトップレベル研究者の支援の下に、若手研究者が先進的な研究を行うことを目的にセンター横断的なユニットを形成し、研究を推進する国際オープンラボラトリーを設置し、新たな研究の拠点を構築した。

B. 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

- ・全所的議論にもとづく中長期ビジョンを見据えた「放医研2030」を策定し、経営戦略の立案、研究成果の普及・活用等の強化を進めた。
- ・理事長を中心としたミーティング、運営企画室連絡会議、企画部・総務部連絡会など情報共有、意思決定の迅速化などマネジメントの強化を図った。
- ・予算執行の適正化のため、予定されていた大型調達の実行状況調査を実施した。また、毎月、予算執行状況を運営連絡会議で報告し、予算執行率が低い場合は個別に状況をヒアリングし、予算管理意識を高めた。
- ・科学技術・学術審議会等による研究費不正への対応に関する報告書やガイドライン等に沿って、研究活動の不正行為の防止及び対応に関する規程を制定した。
- ・外部有識者を委員長とする委員会として倫理コンプライアンス委員会や契約監視委員会等を設置し、その助言等を活用し、マネジメントの強化を図った。

C. 効果的な評価の実施

- ・第1期は内部有識者のみによる自己評価を実施していたが、第2期では研究活動評価に外部有識者による評価・助言を取り入れ、さらに業務運営に係わる評価にお

いては、全員が外部有識者からなる部会を構成し、より客観的・社会的な視点に立った評価を実施した。

- ・平成22年度創成的研究の評価において、試行的に外国人有識者による評価を実施した。

D. 管理業務の効率化

- ・各センターに運営企画部門を設置し、管理部門との連携を強化した（18年度－）。また、現場代表者が出席する運営連絡会議での意見交換の場の設定（21年度－）、理事長と理事、企画部、総務部との情報交換を毎日実施、総務部・企画部間での情報交換を密に実施することなどにより、所内業務の有機的連携を進めた。
- ・研究所の経営戦略、研究戦略への適応のため、人事係の課への改組による業務迅速化（18年度）、安全活動を統括する安全計画課の設置（20年度）、研究倫理・管理支援ユニットへの機能集約によるヒト対象研究に係る審査の一元化（21年度）等、管理業務の効率化に資する体制整備を段階的に行った。
- ・部署レベルでの定常的な取組に加え、効率化アクションチーム（18－20年度）、運営改善委員会（外部委員を含む）及び改革実行委員会（20年度）、業務改善委員会（21年度－）において横断的に業務の見直しを行い、次に示すような業務の効率化を図った。

特に平成20年度以降は、不適切な手続きによる研究費の使用等の不祥事を教訓にアクションプランを策定したが、その際には調達が迅速に対応できていないことも要因であったことから、効率化についても配慮して検討を進め、次に示すような対応を行い、業務として定着した。

- ・効率化に関して具体的には、文書の公印省略及び所内ATMの移設（19年度）、給与計算の外部委託、分任契約担当役の新設及びコーポレートカードの導入、旅費規程の見直しによる日当・宿泊料の簡素化（20年度）、定型業務に関するFAQ整備等内部向けHPへの情報集約、勤務管理・給与・旅費の各システムの改修、事務手続きの総合窓口の設置、会議の効率化のためのルール策定（21年度）、決裁権限規程の見直し（22年度）等を行った。

E. 国際対応機能

- ・他機関の国際部門との連携・協力

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。

日本原子力研究開発機構、日本原子力産業協会と共同で、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。

- ・海外動向の把握、職員への周知

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、必要な関係者に周知・徹底をした。

国連総会 UNSCEAR 決議案などの政府機関からの外国案件に関する資料の修正、あるいは提供の依頼に対して迅速に対応した。

- ・英語標記の外国人向けホームページのアップデート

英語版所内規程、インフルエンザ対策、Welcome to NIRS など必要情報を適時アッ

プデートした。

・外国人職員へのサービスの向上

国際交流スペースを開設し、イベント等の開催により、日本人職員と外国人職員の交流促進を図った。

所内設置 ATM 取扱説明、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。

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。

受入外国人対応会を立ち上げ、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課題を明らかにし、特に重要な問題とされた賃貸住居（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。

・その他

過去に放医研が果たした国際貢献あるいは放医研に滞在する外国人向けの役立ち情報等を含む、「放医研国際業務誌」を発行した。

全所的な研究戦略に有益な情報を得るため、著名外国科学者招聘制度に基づいて著名外国科学者より研究運営に関するアドバイスを受けた。

原発事故対応では、放射線に関する情報を英文だけではなく、中国語にて HP に掲載した。

F. 緊急被ばく医療業務の効率化・適正化

(1) 緊急被ばく医療体制構築を効率的に実施するための人事交流、研究交流、情報交換

- ①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、平成 18 年度から 22 年度までに他の医療機関（佐賀大学医学部、杏林大学医学部、自衛隊中央病院放射線科）から 4 名の医師を、また日本原子力研究開発機構から保健物理の専門家 1 名とバイオアッセイの専門家 1 名を受入れ、被ばく医療体制の充実と効率化を図った。
- ②成田空港における放射線テロ対策訓練のシナリオを作成するとともに、消防、警察隊員などに対して指導を行った（平成 20 年 2 月 15 日）。
- ③弘前大学医学部救命救急センターにおける被ばく医療の充実のため、保健学科（看護師、診療放射線技師、理学療法士）に対して被ばく医療教育助言・支援を行い、協力した。同教官に対する講習会（平成 20 年 3 月 5～7 日）を実施した。
- ④洞爺湖サミットにおいて、厚生労働省の依頼により核テロ等の緊急時発生に備えて、現地に専門家、資機材、治療薬を配備した（平成 20 年 7 月 7～9 日）。
- ⑤WHO / IAEA 国際原子力防災訓練(ConvEx-3)へ参加し、通信連絡による国際原子力防災訓練(ConvEx-3)が 60 以上の加盟国と 10 の国際機関が参加して行われた。放医研も WHO リエゾン機関として参加し、48 時間に及ぶメールによる事故情報の発信を受け、それに対する返答や情報提供等の通報訓練を行った(平成 20 年 7 月 9～11 日)。
- ⑥弘前大学と緊急被ばく医療に関する協力協定を締結した（平成 20 年 10 月 2 日）。それに基づいて同大学医学部保健学科教員を対象にした緊急被ばく医療に関する講習会（平成 21 年 3 月 4～6 日）を開催した。
- ⑦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（平成 21 年 7 月 30 日）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。
- ⑧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）に対する医療セミナー（平成21年8月31日～9月2日）を実施した。
 - ⑨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」（平成21年8月1日）を環境科学技術研究所、日本原子力研究開発機構と共催するとともに、講演及び座長を務めて支援した。
 - ⑩第1回センター間合同セミナー「Sr-89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（平成21年9月25日）。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、当センターからの関連研究成果3件の提供が行われた。
 - ⑪IAEA/IECへ医師1名、本部に職員1名を派遣し、世界の被ばく事故に関する情報収集に努めた（平成22年2月～平成23年3月）
 - ⑫日本原燃（株）との間で緊急被ばく医療に関する協力協定を締結した（平成22年4月7日）。
 - ⑬フランス放射線防護原子力安全研究所（IRSN）に職員1名を派遣し、バイオアッセイの技術取得を目指した（平成22年4月～平成23年3月）。
 - ⑭ワシントン州立大学から医師1名を招聘し、緊急被ばく医療研究センター講演会（平成22年5月27日）を開催して、緊急被ばく医療に関する最新知見についての情報交換を行った。
 - ⑮弘前大学との緊急被ばく医療に関する協力協定に基づき、同大学「現職者教育 Basic Program」（平成22年6月12日、8月24日）で講義を行い、同時に助言、指導も行った。
 - ⑯弘前大学緊急被ばく医療支援人材育成プログラム現職者研修（平成22年9月10～11日）で実習指導を行った。
 - ⑰平成22年度にスリランカより医師1名を受入れ、アジアにおける緊急被ばく医療ネットワークの充実と効率化を図った（平成22年9月～平成22年12月）。
 - ⑱WHO、ISO WG18（平成22年10月18日-21日、フランス、パリ）に出席し、情報入手および意見交換を行った。
 - ⑲弘前大学被ばく医療プロフェッショナル育成計画記念講演会（平成22年10月25日）で招待講演を行った。
 - ⑳世界健康安全保障行動グループ（GHSAG）主催の国際テロ対策机上演習に参加し、48時間に及ぶメールによる事故情報の発信を受け、それに対する返答や情報提供等の通報訓練を行った（平成22年10月26～27日）。
 - ㉑Leiden 大学医学センターとの研究打ち合わせを行った（平成22年11月9～16日、オランダライデン）。
 - ㉒ICRU Annual Meeting（平成22年11月14～20日、ドイツ、エッセン）に出席し、意見交換を行った。
 - ㉓米務省 Technical Support Working Group（TSWG）に出席し、緊急被ばくに関する招待講演を行った（平成22年11月28～12月3日、アメリカ、フロリダ）。
 - ㉔弘前大学、日本原燃（株）、放医研の3機関合同訓練（平成23年2月7～8日）を実施した。
 - ㉕弘前大学被ばく医療プロフェッショナル育成計画（平成23年2月14日）で講義を行った。

- ②⑥The 13th Coordination and Planning Meeting of the WHO REMPAN Collaborating Centers and Liaison Institutions (平成 23 年 2 月 15～18 日、長崎市) で講演を行い、と座長を務めた。
- ②⑦Dr. Volker LIST (ドイツ) の緊急被ばく医療に関する講演会 (平成 23 年 2 月 15 日) を開催し、内部被ばく対応に関する情報収集を行った。
- ②⑧ドイツから医学部研修生 2 名を受け入れ (平成 23 年 2 月 22～23 日)、緊急被ばく医療に関する指導を行った。

(2) 放医研の 3 つのネットワーク会議の活動の広報・運用と、患者受入の協力機関とのさらなる効果的連携の構築

- ①染色体ネットワーク技術検討会と染色体ネットワーク会議を開催し、PCC-ring 法の技術的な検討を行うとともに、後継者育成活動として「染色体異常分析による線量評価法について」と題して緊急被ばく医療に関するシンポジウム (平成 22 年 1 月 22 日) を開催した。
- ②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。
- ③緊急被ばく医療ネットワーク会議を開催し、放医研の患者受入体制等に関する強化策、協力関係機関とのより一層の有効な連携等について検討した。
- ④緊急被ばく医療、物理学的線量評価、染色体の 3 つのネットワーク会議合同による放医研の緊急被ばく医療患者受入れ訓練の視察を行い、訓練結果に対して実効性向上のための講評を行った。
- ⑤災害医療センター、東京大学医学部附属病院、東京大学医科学研究所附属病院と緊急被ばく医療の協力に関する協力協定を平成 18 年 8 月 28 日に締結した。
- ⑥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。
- ⑦被ばく医療共同研究施設 (旧内ばく棟) における内部被ばく患者の受入れ訓練を実施した。
- ⑧緊急被ばく医療施設において患者受入れ訓練を実施した。
- ⑨自衛隊化学学校教官向けの緊急被ばく医療に関する講習会 (平成 19 年 12 月 10 日) を開催した。
- ⑩緊急被ばく医療ダイヤルの 24 時間対応システムを放医研ホームページのトップページに掲載し、対応の迅速化を図った。休日及び夜間は、予め優先順位をつけた当センター職員の携帯電話に自動転送する自動受付転送機能を導入し、連絡窓口を緊急被ばく医療ダイヤルに一本化して、組織的に 24 時間対応を行った (平成 19 年 12 月 20 日)。
- ⑪内部被ばく患者発生時に迅速に放医研に患者搬送できるように、東西日本ブロックの 19 道府県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を実施した。また、自衛隊搬送要請に関する連絡体制を確認した。

(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

- ①韓国 (ソウル、平成 18 年 6 月 3～5 日)、韓国 (大田、平成 18 年 10 月 22～23 日)、

- 台湾（台北と台南、平成 18 年 5 月 24～5 月 28 日）、インドネシア（ジャカルタ、平成 18 年 6 月 10～14 日）及びインドネシア（スラバヤ/バリ島、平成 20 年 8 月 28～30 日）で行われた緊急被ばく医療関連講習会及び防災訓練に専門家を派遣した。
- ②韓国原子力医学院(KIRAMS)との共催で、「NIRS-KIRAMS Joint Seminar on Radiation Emergency Medicine」（平成 19 年 12 月 11～13 日、平成 20 年 11 月 11～13 日、平成 21 年 12 月 9～11 日、平成 22 年 10 月 6～8 日、放医研）を開催した。
 - ③IAEA/ANSN（アジア原子力安全ネットワーク）の会合（平成 18 年 10 月 28 日～11 月 3 日、インドネシア、ジャカルタ）に参加し、被ばく医療の意義を指導した。
 - ④台湾からの要請に応じて医療関係者に対する緊急被ばく医療研修（平成 19 年 12 月 4～6 日）を行い、緊急被ばく医療情報の発信に努めた。
 - ⑤アジア諸国及び国際科学技術センター（ISTC）加盟国の染色体異常解析による線量評価の専門家を招聘して染色体国際ワークショップを開催し、アジア地域の染色体分析専門家のネットワーク構築に努めた（平成 20 年 11 月 27～28 日、平成 23 年 1 月 26～27 日）。
 - ⑥緊急被ばく医療に関する国際シンポジウム（共催：IAEA、原子力安全委員会、平成 18 年 11 月 16 日、参加者：244 名）を開催した。
 - ⑦アジアにおける被ばく医療体制のネットワーク構築に繋がる知見の収集のために、緊急被ばく医療国際ワークショップ「NIRS-NSC workshop on radiation medical response to nuclear accidents in Asia」（平成 20 年 1 月 30 日～2 月 1 日、平成 21 年 2 月 17～19 日、平成 22 年 1 月 19～21 日、平成 23 年 2 月 28 日～3 月 2 日）を開催し、原子力災害時における住民対応についても取り上げ、その重要性を広めた。
 - ⑧IAEA National Workshop on Medical Response to Radiation Emergencies（平成 21 年 4 月 30 日～5 月 8 日、サウジアラビア、リヤド）で講義を行い、同時に助言、指導も行った。
 - ⑨ANSN Meeting on Infrastructures Needed for Off-site and On-site Emergency Preparedness and Response Activity, and on Medical Treatment（平成 21 年 11 月 15 日-18 日、マレーシア、クアラルンプール）で講義を行い、同時に助言、指導も行った。
 - ⑩JAEA 海外派遣研修「原子力/放射線緊急時対応コース」（平成 21 年 11 月 25 日～12 月 2 日、ベトナム、ハノイ）で講義を行い、同時に助言、指導を行った。
 - ⑪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。当センターはその「REMAT」の事務局を担当している。
 - ⑫IAEA Regional Training Course on Response to Medical Emergencies Doha, Qatar（平成 21 年 12 月 12～18 日、カタール、ドーハ）で講義を行い、同時に助言、指導を行った。
 - ⑬IAEA Training Course on Medical Response to Radiation Emergencies（平成 22 年 5 月 20～28 日、イラン、テヘラン）で講義を行い、同時に助言、指導も行った。
 - ⑭VAEI/JAEA Follow-up Training Course on "Nuclear and Radiological Emergency Preparedness"（平成 22 年 10 月 27 日～11 月 2 日、ベトナム、ハノイ）において講

義を行い、同時に助言、指導も行った。

- ⑮韓国原子力医学院(KIRAMS)との共催で、NIRS-KIRAMS Joint Seminar on Radiation Emergency Medicine 2010(平成22年10月6~8日、放医研)を開催した。
- ⑯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に緊急被ばく医療に関する講義と助言を行った(平成22年9月7~10日、平成22年11月16~18日、ソウル、韓国)。
- ⑰アジア地域の染色体分析専門家のネットワーク構築のため、国際科学技術センター(ISTC)、IAEAとの共催による染色体異常解析による線量評価の専門家による染色体国際ワークショップ(平成23年1月26~27日)を開催した。
- ⑱韓国原子力医学院(KIRAMS)からの要請により、内閣官房主催の茨城国民保護共同実働訓練(平成23年1月30日)への視察に医師2名、事務員1名を受け入れた。

(4) 安定的な資源配分の確保

上記業務の推進にあたり、外部資金として「緊急被ばく医療に関する実証及び成果提供等」「三次被ばく医療体制整備調査」「全国三次被ばく医療体制実効性向上調査」「地域三次被ばく医療体制実効性向上調査(東日本ブロック)」「以上文部科学省)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、「体内汚染事故時の治療及び緊急被ばく医療体制の向上に関する調査」「放射線被ばくによる生体影響およびその対応に関する調査」「放射線防護に関する国内外の研究動向に関する調査」「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」「緊急被ばく医療体制の整備状況にかかる状況調査」「被ばく医療に関する国際調査」(以上内閣府原子力安全委員会)を受託し、我が国の地域被ばく医療機関の状況やアジアを中心とした諸外国の被ばく医療体制の状況を調査するとともに、国際シンポジウムなどを開催した。

(5) その他

- ①当センターが管理する救急自動車の維持管理を行うとともに救急自動車の安全走行を行うため、職員(5名)を自動車安全運転センター中央研修所へ派遣した。また、稲毛消防署において救急自動車の運転中の注意事項、道路交通法について講義を受けた後、ストレッチャーの取扱い方法について実施訓練を受け、緊急時の対応に備えた他、運転の実効性を高めるために所内運行訓練を行った。
- ②内閣府原子力安全委員会 専門委員として協力した。
- ③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。
- ④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。
- ⑤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。
- ⑥IAEA Consultancy Meeting to Finalize the Training Material on Medical Response to Radiation Emergencies(平成21年5月25~29日、オーストリア、ウィーン)に参加した。
- ⑦Global Health Security Initiative(GHSI) Radiological and Nuclear Working Group Teleconference(平成21年6月26日)に参加した。
- ⑧IAEA 総会での展示(平成21年9月13~17日、オーストリア、ウィーン)に参加した。

- ⑨IAEA Training Course Meeting（平成21年10月6～11日、オーストリア、ウィーン）に参加した。
- ⑩Global Health Security Initiative (GHSI) 関連会合（平成21年11月3～5日、アメリカ、ワシントンD.C）に専門家として参加した（厚生労働省依頼）。
- ⑪チェルノブイリ事故後の放射線モニタリング技術に関する国際訓練「14th Summer seminar on radiation measurement」（平成22年6月12～20日、ウクライナ、キエフ）に参加し、海外における「REMAT」の計測機器・通信訓練を行った。
- ⑫IAEA National Training Workshops on Medical Response to Radiological Emergencies（平成22年6月22日-27日、ルーマニア、ブカレスト）で講義を行った。
- ⑬IAEA National Training Course on Emergency Planning, Preparations and Response for Spent Nuclear Fuel Shipment（平成22年7月19～23日、セルビア、ベオグラード）講義を行い、同時に助言、指導も行った。
- ⑭成田国際空港におけるテロ対策合同訓練（平成22年7月27日）に参加し、その対応訓練を視察した。
- ⑮IAEA/RCA ARAN Steering Committee meeting & Workshop（平成22年10月10日～11月17日 オーストラリア、アデレード）に出席し、意見交換を行った。
- ⑯国の原子力総合防災訓練（平成22年10月20～21日、静岡県）に、国の緊急被ばく医療派遣チーム要員として「REMAT」各班（被ばく医療班、線量評価班、放射線防護班、総務班）を派遣し、現地での助言、指導、支援を行うとともに、支援対策本部と線量評価情報伝達・共有システムを使った通信訓練を行った。
- ⑰宮城県原子力防災訓練（平成22年11月4～5日）に、「REMAT」各班（被ばく医療班、放射線防護班、総務班）を派遣し、現地での支援を行うとともに、通信連絡訓練を行った。
- ⑱APEC 首脳および住民対応と医療体制の確保ため、厚生労働省からの依頼により、現地での首脳対応班、住民対応班、主要警備箇所での対応班（羽田、成田空港）、放医研対策本部を編成し対応にあたった（平成22年11月12～15日）。
- ⑲IAEA consultant's meeting on strengthening biological dosimeter（平成22年11月9～16日、オーストリア、ウィーン）に出席し、意見交換を行った。
- ⑳ダーティーボムによるNテロを想定した内閣官房主催の茨城県国民保護共同実働訓練（平成23年1月30日）に対し、シナリオ構成の段階から協力した。訓練に際しては「REMAT」各班（被ばく医療班、線量評価班、放射線防護班、総務班）を自衛隊ヘリやモニタリングカー等によって派遣し、水戸済生会病院での支援を行うとともに、センター内に設置した「REMAT」支援対策本部と線量評価情報伝達・共有システムを使った通信訓練を行った。また、内閣官房からの依頼により、訓練評価のために専門家1名を派遣した。

G. 研究病院の活用と効率的運営

1) 自己収入の増加について（実診療額ベース）

病院収入について、平成18年度2,171,899千円、平成19年度2,394,219千円、平成20年度2,447,034千円、平成21年度2,443,944千円、平成22年度2,223,644千円であった。

※収入の推移

第Ⅰ期中期(平成13～17年) :	5年間総額	6,252,714千円
第Ⅱ期中期(平成18～22年) :	5年間総額	11,680,740千円 (186.8%の増)

2) 重粒子治療件数について

平成18年度586件、平成19年度678件、平成20年度746件、平成21年度743件(21年度は治療日数が例年より10日短かった)、平成22年度766件と増加した。

また、外国人患者の重粒子線治療に関しても、イタリア(21名)等ヨーロッパ先進国をはじめとして、世界13ヶ国から64名の患者を受け入れ治療を行って世界的にも大いに貢献した。

※重粒子治療件数の推移

第Ⅰ期中期(平成13～17年) :	5年間総治療件数	1,798件
第Ⅱ期中期(平成18～22年) :	5年間総治療件数	3,528件 (196.2%の増)

※先進医療治療件数の推移

第Ⅰ期中期(平成13～17年) :	5年間総治療件数	666件
第Ⅱ期中期(平成18～22年) :	5年間総治療件数	2,349件 (352.7%の増)

3) 電子カルテの効率的運用について

平成18年度にオーダエントリシステムのリース期間満了に伴い、電子カルテシステムを導入し薬剤室、臨床検査室、放射線室、その他PACS等他システムとの円滑な連携を実現した。電子カルテ上に患者の写真を貼付して患者の取り違い防止等医療安全面での取り組みも実施し重大事故の発生はなかった。

平成21年4月、電子カルテのセキュリティ強化のため、診療系ネットワークからEメールやインターネット接続を切り離し、診療系ネットワークをクローズなネットワークとした。

臨床DB(AMIDAS)をバージョンアップし新システムであるAMIDAS-Xを稼働させ、診療データの確実かつ有効な利用を行った。電子カルテに関しては、臨床DB、画像管理システム、重粒子線治療スケジュール管理システムなどの相互運用性の向上を図り、高精度でかつ、能率的な病院情報システムを構築した。シングルサインオンや患者選択の連動機能を、Open Source Softwareとして開発した。このソフトウェアを使用することにより、患者取り違いの防止や確実なプログラムの終了など医療安全の向上に繋がった。

電子カルテに入力効率の向上、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た。

また、研究病院として運営を示す指標(収支バランス)を明らかにし、電子カルテの活用等による病院運営の効率性向上について定量的な解析を行った。

病院情報システムの有効性及び安全性について、医療情報セキュリティ推進委員会において、1年に1回監査を行い、ISMSに準拠した個人情報保護やシステムの安全性の向上を図っている。

4) 人材の適材適所配置について

平成19年10月1日付第三治療室の新設及び室長の配置を行い、重粒子線治療に関する全体的なスケジュール調整、治療のための検査、治療計画等すべてのプロセ

スの管理・運営を行い、先進医療、臨床研究治療をより効率的に実施できるようにした。外来での重粒子線照射も開始し、患者待機日数の減少を図った。

X線治療患者数の減少に対応し、ライナック 2 台から 1 台稼働体制とし、マンパワーを固定具作製・治計CT室、及びCT・MRI室に配置し、先進医療治療患者の増加、重粒子線の外来治療患者の増加に繋がった。

H. 技術基盤の整備・発展

(基盤技術センター)

- 1) 酵素抗体法を用いた呼吸器感染細菌 CAR bacillus (カーバチルス) の診断技術導入のために、細菌抗原の安定的供給に関する検討
 - ・衛生検査技術の高度化の一環として放射線研究に用いる実験動物の品質保証に寄与することを目的に理研 BRC との共同研究を行い、これまで培養細胞では当該細菌の増殖が困難であったが確実な培養法を見出した。これにより酵素抗体法による細菌抗原の安定的な供給が可能となった。
- 2) げっ歯類の自然発症病変の種類と出現頻度の調査
 - ・放射線医科学研究に用いる実験動物の自然発症する病変や頻度を把握することで、当該動物を用いた放射線影響評価等の際に参考データとして提供することを目的に自然発症腎がんラット (Eker ラット) について、腎がん以外の自然発症病変の検索を行い、腎臓に動脈・細動脈性腎硬化症を見出し病態変化についてまとめた。またこのラットの臨床検査データ (体重、血液検査、臓器重量) をとりまとめた。
- 3) 適正な動物実験・動物管理の推進
 - ・文部科学省の「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」に基づいた動物実験の推進を行い放医研における適正な動物実験遂行を支えることを目的に動物実験委員会の着実な運用をしつつ、動物実験の規程に基づき、毎年動物実験実施者に対する教育訓練を着実に行った。
 - ・平成 19 年度分より毎年度、動物実験に関する自主点検・評価結果を行い外部ホームページにて公開した。また平成 21 年に自主点検・評価に対する外部検証を受け高評価を得た。
 - ・平成 18 年度よりサル保定技術認定制度を立ち上げ・運用、平成 20 年度より動物安全取扱実技講習会を開催し、実験動物による咬傷事故の頻度を平成 19 年度の 7 件から以降平成 20、21 年度は 2 件、22 年度は 3 件に低下させ未然防止に寄与した。
- 4) げっ歯類の保育技術の高度化
 - ・研究に必要な仔動物を円滑に動物実験に用いられるように保育技術の向上を図り、研究支援に寄与することを目的に SD 系ラットの人工保育率 80%、F344 系ラットの人工哺育率 38% の成績を得ることができた。
 - ・マウスでの帝王切開後の仔マウスの哺育は C3H/HeNrs 系統マウスが適切であることを喰殺率より明らかにした。
- 5) マウス系統の遺伝的モニタリングの高度化
 - ・簡便かつ適正な実験動物の遺伝的品質管理技術を向上させて動物を用いた研究支

援に寄与することを目的にマイクロサテライトマーカーによるマウス系統の遺伝子モニタリングに関してどの動物施設でも使用可能な 37 座位を選定、かつ多検体を短時間で処理できるように技術改良した。

6) 発生工学手法を用いたマウスの管理の高度化

- ・上記を推進することで研究に必要な動物数の迅速提供、動物施設の省スペース化などによる研究支援を行うために生産施設を SPF レベル対応の生殖工学エリアとして立ち上げ、より高度なマウス提供に備えた。
- ・所内外のニーズに基づき、研究していたマウスの胚凍結作製、胚凍結胚から個体化、遺伝子改変マウスの作出を行った。

7) マウスの内部生産の終了

- ・維持・生産していたマウス胚の凍結作業の完了により所内でのマウス生産を止めた。

8) 所内報告会等

- ・平成 18 年度より実施している「技術と安全の報告会」（平成 17 年度は「第 1 回技術報告会」）を継続的に毎年開催した。ただし、平成 22 年度は東日本大震災の影響のため「第 5 回技術と安全の報告会（平成 23 年 3 月 23 日開催予定）」は、開催中止となった。
- ・基盤技術の継承及び発展を目的として、平成 19 年度には「放射線医学総合研究所 技術報告書」を創刊した。本技術報告書も毎年発行を行い、第 5 号となる平成 22 年度版においては、所内 WEB 上に電子データとして公開するとともに、従来通りの製本も実施する予定である。
- ・平成 21 年度には、更なる技術職と研究職の連携、基盤技術の継承・発展のため「技術と安全の報告会」、「放射線医学総合研究所 技術報告書」に加えて、「NIRS テクノフェア」を開催した。平成 22 年度からはテクノフェアに外部機関が参加し、活発な技術情報の交換が行われた。

9) 標準場

- ・平成 18 年度に第一ガンマ線棟の解体が決定し平成 19 年度に第 3 研究棟地階旧 MRI 室（現ガンマ線照射施設セシウム第 1 照射室）を代替施設と定め、第一ガンマ線棟代替施設建設のための委員会を開催し、ユーザとの議論を重ねながら「2 方向 2 線源」というユニークな ^{137}Cs 線源を用いた放射線照射装置を設計した。当該室の整備ならびに照射置の製作・据付は平成 19 年度中に完了した。また、平成 20 年度には高線量フィールドならびに低線量フィールドの空間線量分布を測定しユーザへのマシンタイム提供を開始した。
- ・平成 19 年度に、放射線標準場に関する品質保証を目的として、JCSS（計量法校正事業者認定制度）の考え方を導入するために、国家標準機関である産業技術総合研究所主催の講習会に参加した。また、標準校正施設整備のためにスタッフを産業技術総合研究所に派遣し、線量校正の場を見学した。
- ・本中期計画中、X 線棟 X 線発生装置では、定期的な線量測定及び照射野の確認並びに放射線標準場の品質管理を継続して行い、ユーザに安定した照射場の提供を

行った。それに伴い、品質管理情報のユーザへの公開方法についての検討を平成 21 年度より実施し、平成 22 年度には WEB 等を用いた情報公開を実施した。また、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。

- 平成 21 年度は、軟 X 線発生装置（第 5 照射室）についてユーザの要望に応じ、照射線量率の測定や線量分布の測定を行うなど照射場の整備を行った。
- 平成 22 年度は、内部被ばく実験棟に設置されていたガンマセルを、利便性向上のため第 3 研究棟地階ガンマ線照射施設セシウム第 2 照射室に移設することになり、維持管理を当課で行うことになった。そのため新たに線量評価を行い 5 月からユーザへのマシンタイムを開始した。また、実験動物研究棟 X 線発生装置の使用頻度が増え、X 線管球の劣化が急速に進行した。トラブルを未然に防止するために X 線管球の交換及び線量評価、線量分布の測定を行った。

10) NASBEE

- 平成 19 年度まで SPF (Specific Pathogen Free : 特定病原菌未感染環境) ならびにコンベンショナル環境 (通常の実験環境) 下でのマウス照射予備実験を行うと共に照射試料取り扱い等の実験実施上のルールを確立し中性子発生ターゲットの最適化を行った。平成 20 年度には SPF 動物照射室でのマウス照射が 1,300 匹を超える大規模なビーム提供を行った。平成 20 年度末には初期の目的である低線量生体影響のみでなく、生物照射室でのコリメーション照射技術 (放射線を照射する範囲を限定して行う照射技術) の開発、マウス照射ならびに細胞照射を行い中性子照射技術の高度化を進めた。
- 平坦度モニタの測定値を保証するため、ターゲットからの距離を変えて電離箱を用いた照射野の測定をし、平成 20 年度に基礎データ取得した。平成 21 年度以降は平坦度モニタを使用した照射野データの取得を行い基礎データとの比較を行った。
- SPF 動物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するとともに、生物照射室や RI 棟において *in vitro* 実験 (試験管の中などで条件を人為的に操作して行う実験) 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。
- 平成 21 年度には、陽子線を使用した中性子発生用のターゲットとして d-Be に比較してより低い中性子の発生が可能な Li-F ターゲットの開発に着手し、その仕様検討および詳細設計並びに物理実験を行うために TOF (中性子飛行時間法) ラインの環境整備を実施した。

11) PIXE

- PIXE は平成 18 年より各種研究機関に対して施設の共用を行っており、真空中でのコンベンショナル分析およびマイクロ PIXE 分析による 2 次元分析の技術提供を継続して実施している。
- マイクロ PIXE 分析装置において、定量化技術構築の第 1 歩として、試料の状態に影響されないビーム電流モニタ技術の開発を平成 20 年度より開始した。また、高エネルギーでの X 線検出感度に優れることから重元素の検出に有利な CdTe ダイオード検出器を応用した高効率 X 線検出システムの開発にも着手し、特性試験を継続して実施中である。

- ・液滴 PIXE 装置において、検出感度の向上を目的として平成 21 年度にチェンバー改造を実施し、検出器位置の最適化を図った。

12) SPICE

- ・ SPICE におけるバイスタンダー効果研究等のため、平成 19 年度より生物実験の環境整備を継続的に進め、平成 22 年度上期にはほぼ完了した。
- ・ SPICE において、末端ビーム電流モニタを製作・設置してビーム輸送の効率化を図り、平成 20 年度には、ビームサイズ $2\mu\text{m}$ のマイクロビームが提供可能となった。また、新規発光体の採用により、微小ビーム電流下でのビームモニタリングが可能となり、Q レンズパラメータの精密な調整が可能となり、より精度の高いビーム提供が行えるように整備された。更に、平成 21 年度には、照射速度の向上を目的とした技術開発を実施し、1 時間あたり 24,000 個の細胞照射を達成した。照射粒子数制御も陽子 1 個から可能で、ほぼ 100% の精度で設定粒子数での照射実験が可能となった。
- ・ 研究を行う上で必要な遺伝子組み換え細胞を用いた照射実験等を行えるよう、平成 21 年度から実験室、照射室及び準備室の P1 (遺伝子を組換えた細胞等) を取り扱う環境が整った施設の最高レベル) 化の環境整備の検討を開始した。

13) 共同実験施設

- ・平成 18 年度から平成 19 年度にかけて、第一ガンマ線棟代替え施設の設計を実施した。
- ・平成 18 年度から、共同実験機器の円滑な運用を目指して、主要機器について、イントラネット内であれば、居室にて予約が出来る様 WEB プログラムを開発したことに伴い、人材育成の一環として、平成 19 年度及び平成 20 年度に「初心者向け WEB プログラム講座」を開講した。また、生物学並びに医療分野において、重要な地位を占めるフローサイトにおける効率的な研究支援が行えるよう、「FACSria 基礎トレーニング・コース」を受講し修了した。これにより、所内ユーザへの適切なサポートが実施できることとなり、ユーザ数が平成 18 年度延べ 80 余件だったものが、平成 22 年度上期だけで延べ 100 件を上回った。
- ・共同実験機器について、所内外の研究者に周知するために平成 19 年度より作成を開始した、「放射線医学総合研究所 共同実験機器・施設」の紹介パンフレットを毎年情報の更新を行いながら配布した。
- ・平成 20 年 8 月 5 日に、共実機器基礎講習シリーズ①として、「液体シンチレーション・カウンタ基礎セミナー」を、平成 21 年 8 月 26 日に共実機器基礎講習シリーズ②として「半導体検出器基礎セミナー」を開催した。
- ・平成 19 年度より、共実機器・施設の整備・廃止に向け、共同実験施設運営委員会へ素案の提出等を実施した後、施設・設備の”カルテ”作成を実施し、整備・廃止への本格的な調査を実施した。この事により、平成 22 年度において、今中期計画で利用が無かった機器類については、共同実験機器としての役割を終えた物として、希望研究部への管理換えまたは廃棄手続きを行う旨、通知した。各種手続きは平成 22 年度内に実施し、実際の管理換えまたは廃棄については次年度実施する。

14) ラドン棟

- ・ラドン棟では平成 18 年よりドイツ PTB との国際 2 次標準測定校正を継続し、特に平成 19 年度にはデファクトスタンダードであるアルファガードの 1 次標準校正も行った。平成 20 年度には主にパッシブ線量計を用いた国際標準校正を精力的に行った。また、平成 20 年 1 月中旬に開催される日本保健物理学会ラドン標準測定委員会に出席し国内でのラドン標準校正のみならずラドン設定濃度の任意化(多段化ならびにプログラムによるパターン設定)について報告した。更に、ラドン濃度の任意設定については平成 20 年度に技術開発を終了し、平成 20 年度末からユーザへのマシンタイム提供を開始しており、平成 21 年度からはルーチン的に任意濃度設定を提供している。平成 22 年度以降は任意濃度での国内・国際共同比較実験を継続して行っている。
- ・平成 19 年度より、ラドン標準電離箱国際比較並びにトレーサビリティの確立を実施するとともに、ISO ならびに WHO の勧告に対応できる標準場の整備を平成 22 年度も継続して行っている。

(情報業務室)

- ・情報ネットワークシステムの全体構成を、平成 20 年度に従来の研究系と診療系の 2 階層から、研究系、ヒト研究系、診療系の 3 階層に変更し、診療系ネットワークを外部のインターネット環境から切り離れた。更に平成 22 年度に外部向けファイアウォールを更新し、情報セキュリティレベルの向上を図った。
- ・ネットワーク機器の老朽化対応、LAN 伝送路の経路変更および新規敷設等により、電算機ネットワークの安定性、保守性の向上を図った。更に平成 19 年度にはメインルータを更新し、高速性を改善した。
- ・所内の全ネットワーク機器およびそれに接続しているコンピュータを監視できる「ネットワーク機器監視システム」を平成 18 年度に開発し、既存の「ネットワーク監視システム」と統合することでネットワーク監視・管理の一元化を図った。更に、障害発生 of 未然防止と障害時の復旧の短時間化を図るため、システム障害履歴とそれぞれの障害への対応、解決方法等を管理する「システム障害履歴管理システム」を平成 20 年度に開発し運用を開始した。
- ・サーバ運用・管理の改善、可用性の向上及び省電力化を図るため、平成 20 年度に仮想サーバ環境を構築し、同年度から順次移行可能なサーバから仮想化を進めている。
- ・所外におけるメール利用環境の整備、運用・管理の改善およびセキュリティ強化のため、平成 20 年度に商用版 Web メールシステムを導入し、運用を開始した。
- ・所内の情報共有の促進のため、平成 18 年度と平成 22 年度に所内向け HP (イントラネット) の整備、改良を行った。特に、平成 18 年度には従来の役員等出退表示板に代わる Web ベースで運用・管理できる「役員等出退表示システム」や、「Web 版所内一斉メールシステム」を開発した。
- ・情報セキュリティ強化のため、平成 20 年度にはファイル共有システム (N ドライブ) の構成および利用者管理の方法を見直し、運用方法の変更を行った。加えて利用者管理用ツールを新規に開発し運用を開始した。
- ・従来負荷分散のために複数台を設置していたメールの受信サーバを平成 22 年度

- に1台に統合化し、利用者の利便性の向上と運用の効率化を図った。
- ・情報セキュリティ強化のため、平成20年度にユーザアカウントの発行ルールの見直し、運用方法および管理ツールの変更を行った。
 - ・ユーザ、グループおよびホスト等の管理ツールを、平成20年度にNIS+からLDAPへ切り替え、運用・管理の効率化を図った。
 - ・総務業務支援システム（人事・勤務・旅費）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、現行業務・システムの問題点・課題の分析や総括、次期システムの調査、更新方針の検討等人事課の支援を行い、平成21年8月に以下のようにシステムを移行した。これらにより、従来のシステム運用に要していた費用を大幅に削減することができた。
 - ・人事管理システムについては、新規に所内（情報業務室）で開発した。
 - ・給与システムについては、平成20年度で現行システムの利用を終了し、平成21年度から業務をアウトソーシングした。また、平成22年度からは給与明細書を電子化し各人のPCから閲覧できるようにし、用紙での配布を廃止した。
 - ・勤務管理システムについては、ASPサービス（業者が保有するハード/ソフト）に切り替えた。
 - ・旅費システムについては、新規のパッケージソフトを導入し、運用を開始した。
 - ・Web版採用応募システムを新規開発した。
 - ・平成23年度からの新たな会計システムについても、パッケージソフトの切り替えによるシステムの更新作業の経理課への支援、および他システムとのデータ連携プログラムの開発を行った。
 - ・法人文書ファイル管理簿の更新・管理業務の効率化のため、平成19年度に法人文書管理システムを新規に設計・開発し、運用を開始した。
 - ・特許情報のタイムリーな所外への開示と開示内容および検索機能の拡充等のため、平成19年度に特許データベースおよび更新ツールを新規に設計、開発し、運用を開始し所内外に公開した。
 - ・業務実績登録システムについて、データ確定機能や終了研究課題に対する登録チェック機能の追加等の改造を行った。
 - ・図書室において、大学及び研究機関間における資料の相互利用に対応するため、所外からの文献複写依頼を受託できるように関係規定類や運用体制等を整備し、平成20年度から運用を開始した。
 - ・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、平成20年度から物材機構、防災、原研、JAXA、海洋、理研等の研究独法系図書室（館）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。

I. 人事制度

- ・キャリアパスの構築と研究機能の硬直化を排するため、研究職のテニユア・トラックの仕組みを明確にした。
- ・「年俸制の適用」について検討を行い、平成22年4月より適用を開始した。また、第2期からは任期制の採用枠を拡大するため研究歴等によって異なる多様な受け

入れ制度を導入し、研究環境の活性化を図った。

J. 内部監査体制の充実・強化

- ・不正防止に繋がる監査業務を主務とし、会計検査院対応業務、契約監視委員会による随意契約見直し業務も実施し、所全体の運営コストの削減及び業務の見直しに資した。
- ・具体的な内部監査としては、規程等で定められた監査をはじめ、研究費の不正防止に繋がるリスクの高い監査項目を抽出し、監査を行なった。
- ・監査結果については分析を行い、マネジメント等改善案の提案を行うとともに、現状のあるべき姿へ導くよう指導を行った。更に想定外事案への監査についても適宜対応し行なった。
- ・研究所の事業活動における不正行為の防止および対応に関する規程を、総合科学技術会議、科学技術・学術審議会、文部科学省による報告書やガイドライン等に沿って策定し、あわせて平成 18 年 11 月にコンプライアンス室を設置した。
- ・内部通報制度（コンプライアンス室を受付窓口とし、コンプライアンス委員会で通報案件を処理）を確立させた。
- ・業務改善アクションプラン（平成 20 年）に基づき、「基本理念と行動規範」を策定（平成 20 年 3 月）した。
- ・改正された臨床研究に関する倫理指針等、ヒトを対象とする研究に関する法令・指針に対応した所内倫理審査体制を構築した。
- ・コンプライアンスマニュアル（手引き）を作成した。

K. 安全確保等

①法令遵守と確実な業務実施

- ・平成 20 年度より、研究所全体のセキュリティについて守衛所をメインゲートとし、各建物でもセキュリティを確保するとの考えに基づき、「入退管理システム」を導入。
- ・国の原子力総合防災訓練に参加し、併せて研究所独自の訓練を実施。
- ・毒物及び劇物指定令の改正が行われ、化学物質が新たに毒物又は劇物に指定されたことから、放医研における正確な所有状況等を把握し、この法令改正への対応を効率的かつ柔軟に対策を検討・実施。
- ・建築基準法第 42 条に基づき、正門南側及び病院西側境界のセットバックを実施。
- ・消防法の改正に対応し、新たに自衛消防組織を編成、運用を開始し、防火・防災のための教育及び訓練を実施。
- ・消防計画に基づく建築物・電気設備の自主点検を四半期に 1 回実施（6 月、9 月、1 月、3 月）し、発見された重大な不具合は速やかに改善。

②業務の継続的改善による安全確保及び地球環境保全

- ・研究所内の安全活動を推進するため、平成 19 年度より危険予知（KY）、ヒヤリハット運動を開始。
- ・構内道路についてルールを明確化するため、部会及び規程等を整備。
- ・平成 20 年 7 月より、7 月を安全推進月間と定め、集中的に安全活動を実施。
- ・今後の使用見込みのないプルトニウム 3.8g を日本原子力研究開発機構に安全に

輸送。

- ・省エネルギーに関して専門的な見識を有する業者の協力を得て、夏期における省エネ運用業務を重粒子治療推進棟他 2 棟で実施し、過去 3 年間の平均エネルギー使用量に対し 350 万円の費用対効果を生み出した。
- ・薬品管理委員会での専門的審議を踏まえた、毒物及び劇物管理規程の改正、麻薬等管理規程の制定によって、毒物・劇物や麻薬等の薬物に関する運用を整理して運用の改善を図った。
- ・千葉市との間に、研究所の環境保全及び創造の推進に関する「環境の保全に関する協定書」を締結した。また、研究所の騒音対策を総合的に行うため、騒音対策工事の設計及び第Ⅰ期工事を完了（第Ⅲ期工事までを予定）。

③安全に係るリスクの低減

- ・所内の事故等にいち早く対応するため、危機管理マニュアルを制定し、危機管理室（第 3 研究棟）を設置。（平成 19 年度）
- ・より安全を確保するため、労働安全衛生マネジメントシステムを導入。
- ・腐食が進行している埋設給水管について、腐食の恐れのない硬質塩ビ被覆鋼管へ更新するために試掘調査を実施。
- ・千葉市環境保全条例に基づく拡散防止施設の届け出に関し、拡散防止施設の届出区分を各建屋から各実験室に細分化し、各室のリスクを明確化。

④情報提供と透明性の確保

- ・安全ニュース
所内で発生した事故、危険予知・ヒヤリハット、施設工事等、安全に関する情報の周知と安全意識の向上を図るため、平成 21 年 4 月より毎月 1 回、安全ニュースを発刊。
- ・情報提供の円滑化
HP を利用した情報提供を行う際に、閲覧者に解りやすく情報が伝わるよう課の HP のデザインを工夫し、リニューアル実施。
- ・製品等安全情報の所内展開
前年度より経産省リコール情報から、研究所に関連する製品を選択し所内 HP に掲載。
- ・業務や職場環境の改善について、部内請負業務従事者との連絡会を行い、改善を実施。
新規採用者や所内で働く役務請負業者等を対象に、毎年 4 月安全教育を実施。

キ. 財務内容の改善に関する事項

A. 外部資金の獲得

- ・外部研究資金管理部門が中心になり、積極的な予算獲得に向けて、研究部門と協力し、獲得件数、額の高位安定及び大型外部資金の獲得に努めた。

・外部研究資金の獲得状況

(百万円)

	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
競争的外部資金獲得状況 (金額)	661	831	807	840	839
(件数)	72	96	110	103	110
その他の外部資金獲得状況 (金額)	932	939	548	296	287
(件数)	25	24	26	22	26
合計金額	1,593	1,770	1,355	1,136	1,126

B. 自己収入の充実

- ・研究所が一体となり、重粒子線がん治療による診療報酬を主体とした自己収入の着実な増加を図った。
- ・自己収入状況

(百万円)

	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
病院収入	2,172	2,394	2,447	2,444	2,223
寄附金収入	9	115	105	101	121
その他の収入	83	66	466	96	125
合計	2,264	2,575	3,018	2,641	2,479

主な収入要因

病院収入：重粒子線がん治療や入院外来等による収入

寄附金収入：重粒子線治療に対する寄附等

その他収入：特許実施料、研修収入、研究施設利用料等

(平成20年度「その他収入」には、千葉市への道路用土地売却収入368百万円が含まれている)

C. 経費の効率化

経費の効率化に関しては平成18年8月の財務大臣通知「公共調達の適正化について」を踏まえ、平成19年度～平成20年度には、「随意契約見直し計画」を策定して、随意契約限度額及び随意契約の公表基準を国と同一に改正するとともに、随意契約についても、真にやむを得ないものを除き一般競争入札に移行することにした。同計画等に記載された事項のうち、現在までに以下の項目を実施した。

- ・契約事務取扱要領の改正
- ・複数年契約の導入
- ・公共調達に関する問い合わせ総合窓口を設置するとともに入札公告等をホームページに掲載
- ・総合評価方式マニュアル作成
- ・分任契約担当役の新設による一層の会計業務の効率化(50万円未満の契約を担当)。
- ・一般競争への移行のため、真にやむを得ない随意契約であるか否かの判断を、直接契約担当理事が行った。この結果、平成20年度から一般競争入札の件数が大幅に増加した。この措置は平成21年度からは、契約審査委員会の審議に移して一層の透明化を図った。また、同委員会のメンバーに監事も加えて強化した。

- ・企画競争マニュアル、仕様書作成マニュアルを策定した。

D. 資産の活用状況などについて

資産の活用状況などについては、導入された減損会計に的確に対処するため準備作業を進めるとともに、資産の有効活用のために基盤技術センターが進める「備品類の有効活用」業務の立ち上げに協力した。また、各年度において各種事務連絡文書を発出して円滑で効率的な資産管理業務を推進した。

更に、固定資産の除却にあたっては、その理由を精査して必要に応じて備品類有効活用データベースに登録するよう指導する等、他部署との連携を取りつつ適切に行った。

ク. 予算、収支計画、資金計画、短期借入金の限度額、剰余金の使途等

A. 予算、収支計画、資金計画

- ・収支計画・資金計画に従い、着実に業務を実施した。

B. 短期借入金の限度額

- ・短期借入金については、これまで実績はない。

C. 剰余金の使途

- ・これまで知的財産に基づく利益のうちから、目的積立金として18百万円を積み立ててきている。また、同積立金の使途を知的財産管理・技術移転に係る経費と定め、適切に執行した。

ケ. その他業務運営に関する重要事項

A. 施設、設備に関する長期計画

1) 施設、設備に関する長期計画

今後10年間の視野に入れた研究所全体の改修、修繕、解体による施設等整備利用、加えて将来の研究計画に沿ったあるべき施設等整備について長期計画を策定するため、平成18年5月、研究施設等整備利用委員会を設置(下部組織として同年同月に整備利用部会を設置)し検討を開始し、平成19年5月「研究施設等整備利用長期計画」を計画のとおり策定を完了した。「研究施設等整備利用長期計画」の長期計画Iで挙げられている①施設の再構築計画②研究所ガバナンス計画③基盤整備計画に基づき、種々の整備を行った。

2) 内部被ばく実験棟の有効活用

- 平成19年1月、内部被ばく実験棟について、研究を終了・廃止した施設・設備の有効利用を行う観点から、「研究施設等整備利用委員会」の下に「内ばく棟有効活用検討部会」設置し、検討を行った。

平成18年12月に内部被ばく実験棟改修工事についての補正予算が確保でき、平成19年11月には、グローブボックス、フード、回転円盤処理槽等の撤去工事を実施した。

- 平成20年5月、内部被ばく実験棟排気設備について変更許可を受けずに工事を行い文科省から処分を受けたことに関し、当該設備の変更に係る変更許可申請を文科省へ提出し、6月に許可を取得。許可に係る内部被ばく実験棟の施設検査は、7月に

文科省より実施され、合格、運用を開始した。

また、内ばく棟 2 期工事に伴い、使用方法の変更及び固体廃棄設備の撤去等の使用変更申請を行い、1 月に許可を取得。

- 平成 20 年 9 月に内部被ばく実験棟の次期計画を見据えた有効活用に向けて、「内ばく棟 RI 棟運営企画室」を設置し改修工事、施設のあり方、実験従事者の教育・育成、予算等について検討を始めた。
- 平成 21 年 8 月、第 4 回内部被ばく実験棟・RI 棟利用推進会議において、原子力安全委員会のマイナーアクチニド研究の要望に対応するため、内部被ばく実験棟は現状の研究ニーズと合わせて緊急被ばく医療の研究を中心コンセプトとする施設として改修を行うことが決定された。具体的には、建築の躯体は現状を維持し、最小限の改修を目指すこととし、このため、平成 21 年 10 月に「被ばく医療共同研究施設設立準備室」が設置され、今後の施設の運営方針について検討が進められるとともに、改修計画詳細調査を実施した。
また、同改修に先行して、支所移転エリアの設置及び微量分析試料調整室用フードの設置が決定され、12 月に核燃料物質使用変更許可申請を行った。
- 平成 22 年 4 月に被ばく医療共同研究施設運営室が設置。同室を中心に策定した改修計画に基づき、要望部署及び関係部署と密に連絡・調整し計画通り工事を進めた

3) 重粒子線施設の増築

研究施設等整備利用委員会の下部組織として、平成 18 年 5 月、重粒子線施設増築の建設予定地の選定及び設計に関することなど具体的な事項を検討する重粒子線施設増築部会を設置し検討を行った。

①分子イメージング棟

平成 18 年度に実施設計を完了し、建設工事に着手し、平成 19 年度末に建設工事を完了した。

②新治療研究棟

新治療研究棟建設予定地の測量及び地質調査を行い設計に着手し、平成 19 年 8 月に基本設計を完成し、平成 19 年度末に実施設計を完了した。

新治療研究棟建設予定地内の建物等の地上部分及び地下構造物を撤去して、新治療研究棟建設予定地内の整地整備を完了した。

新治療研究棟内の既存樹木の移植や工事ルート確保のための特高変電所西側道路埋設管補強等工事を実施し、新治療研究棟本体工事の準備を完了した。

実施設計を活用して年次整備計画を立案し、新治療研究棟関連工事の発注図書の準備を行い、所内調整及び工事に伴う近隣住民対策を実施した。新治療研究棟本体工事については、平成 20 年度内に契約し工事に着手し、計画通り平成 22 年 3 月末に竣工した。

B. 人員について

- ・就業規則を始めとする規程類の制定・改正を行い、労働基準に準拠した非公務員化に対応する人事制度の整備を図った。
- ・業務規模や個人評価結果を参考にした個々人の能力・適性に応じた人員配置を行った。
- ・緊急被ばく医療研究を行う研究者を重点的に、研究所に不足している人材に関して、

- 関連機関等と協議のうえ、人事交流等による措置を行った。
- 必要な人材確保のため、任期を付した契約型職員制度を活用し、任期制研究職員等の採用を行った。(平成18年4月時点61名から85名に増加)(VI.[3]にも対応)
 - 任期を付した若手研究職員(研究員クラス)について、一定の期間内に優れた研究業績をあげた16名を定年制職員として採用した。(計画VI.[3]にも対応)
 - 職員の採用については、電子システムの導入や業務のアウトソーシングによる事務・業務の効率化を図り、可能な限り職員数の抑制を図った。

(中期計画期間中の職員数の推移)

職員区分	H18年度	H19年度	H20年度	H21年度	H22年度
定年制職員	358	362	350	345	339
任期制フルタイム	171	166	158	137	140
合 計	529	528	508	482	479

C. 人事について

- 職員の採用手続き等は、公募を原則とするなど、理事長決定等の規則に基づき可能な限り透明性を確保した。
- 優秀な外国人を積極的に採用した(平成18年4月時点15名から22名に増加)。
- 職員各々の資質を高め意識改革を図ることを目的に、階層化された研修を実施した。また、外部機関が実施する各種研修に積極的に職員を派遣した。
- 「育児・介護休業規程」を制定し、働きやすい職場環境の整備を図った。
- 平成21年5月より、研究職、技術職を対象に裁量労働制の運用を開始しており、適用者数を平成21年度末の45名から54名に伸ばした。また、平成22年3月に制定した「研究職員実績評価規程」をもとに、定年制・任期制フルタイム職員の研究職員等を対象とした、当該中期計画の研究業績、研究貢献、所内貢献についての定量的な評価を実施した。
- 平成19年3月に技術育成・継承検討委員会を設置し、技術者の育成と継承について内部登用の認定基準の設定等を行った。
- 高齢者雇用安定法の趣旨に基づき「高齢者雇用に関する規程」を制定し、定年退職者を積極的に採用した(平成18年4月時点13名から19名に増加)。