2．研究開発
2.1 重点研究領域別プロジェクト研究
2.1.1 放射線先進医療研究
2.1.1.1 重粒子線がん治療臨床試験

１．重粒子線がん治療臨床試験

辻井博彦、宮本忠昭、溝江純悦、鎌田　正、加藤真吾、馬場雅行、加藤博敏、辻比呂志、山田　滋、大野達也、柳　剛、安田茂雄、神立　進、吉川京燦、岸本理和、江澤英史、今井礼子、長谷川安都佐、山本信治、山口和也、佐合賢治、菅原俊幸、花岡昇平

【研究概況】

1994 年６月以来実施されている炭素イオンによる重イオン線治療は、治療症例がすでに 1460 例 (1500 部位) を超え、昨年の４月に高度先進医療の承認申請が行われた。また、治療終了後６ヶ月以上が経過して、2003 年２月の時点で評価可能な症例は 1297 例 (+41 病巣) であった。

頭頚部悪性腫瘍・非小細胞肺癌末梢型Ｉ期・肝細胞癌・前立腺癌・骨 / 軟部腫瘍では、すでに phase I/II study が終了し、至適投与線量と分割法がほぼ確定され、phase II study に入っている。どの部位も治療法の改善によって、３度以上の有害反応の発生が大幅に軽減されたり、あるいは全く発生していない。とくに前立腺癌の治療時に発生した消化管と膀胱の３度以上の遅発性有害反応は、照射法と投与線量の工夫によって、現在は発生していない。

非小細胞肺癌末梢型Ｉ期・肝細胞癌では、重イオン線の特徴のひとつである病巣への良好な線量集中性を利用して、４回 / １週の小分割照射法が試みられており、今回の評価部会への報告によれば、その安全性と有効性がほぼ確立された。その結果、2003 年度からは肝では２回 / ３日以内、肺では１回照射が試みられようとしている。この方法は、治療に伴う患者の肉体的／精神的負担の軽減に役立つとともに、可及的多くの患者を治療するには有効な方法であると判断される。

とくに従来の光子線治療では放射線難治性と考えられていた、骨 / 軟部肉腫・頭頚部腺癌あるいは悪性黒色腫に対する照射効果は良好で、今後の遠隔成績の向上が大いに期待できる。

膵・直腸・眼・涙腺など、新しく phase I/II study が開始された部位の登録状況も順調に推移している。

２．放射線治療における正常組織障害の定量的評価の試み

研究担当者：山田　滋

【目的】

当センターで治療している放射線治療患者を対象に、皮膚科にて皮膚疾患に用いられてきた分光測色計 (MEXAMETER MX18) を用い、放射線の急性期反応である紅斑・色素沈着などを評価し、また弾力性を測定するキュトメーター (Cutometer SEM474) を用い遅発性反応である線維化・萎縮などを評価することで、正常組織障害を客観性的かつ定量的に評価することを目的とする。これにより、重粒子線治療あるいは放射線化学療法などの正常組織障害の評価および従来の治療法との比較を正確に行うことが可能であり、また将来的には多施設共同研究にも有用であると考えられる。

【研究経過】

対象は乳房温存療法術後に残存乳房に照射を行った患者１０人と重粒子線治療を行った直腸癌再発患者５人であり、照射は乳腺にはＸ線 6MV にて 50Gy/25fr の接線照射を施行し、重粒子線は 70.4GyE/16Fr を施行した。

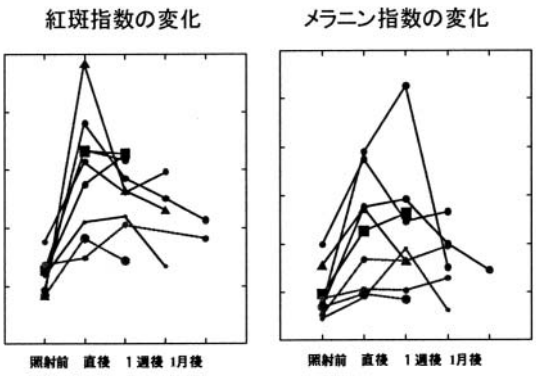
分光測色計 (MEXAMETER MX18) を用い、紅斑指数‥‥A568, A660、メラニン指数‥‥A660, A880 からそれぞれ算出し、放射線の急性期反応である紅斑・色素沈着などを乳房では左右５カ所、直腸では６カ所で測定し評価した。さらに弾力性を測定するキュトメーター (Cutometer SEM474) を用い、進展能・退縮能・弾性力の変化を測定した。

【研究成果】

MEXAMETER を用いたＸ線治療患者の皮膚の紅斑指数とメラニン指数の変動を測定した (Fig)。紅斑は早期に起こり照射直後に最大となり１か月後には低下してくるが、メラニンはやや遅れて上昇してくる。これらの変動は場所に依存していなかった。重粒子線治療患者では治療中・直後もほとんど変化せず、皮膚に対する影響が少ないことが示された。

Cutemeter を用い直腸癌術後再発の炭素イオン線治療患者の照射部位皮膚の進展能・退縮能・弾力性の変動を測定した。進展能・退縮能は早期に低下しそれに遅れて弾力性の低下が認められた。進展能に関してさらに解析すると、早期進展能が晩期進展能にくらべて低下が著しかった。早期進展能は弾力性を晩期進展能は粘性を主に現すとされている。これより軽微な弾力性の変化をとらえるには早期進展能

が優れていると思われた。



3．子宮頸がん放射線治療におけるアジア地域国際共同臨床試験研究

【概況】

アジア地域における進行期子宮頸がんに対する標準的な治療方法の確立のため、中国、インドネシア、日本、韓国、マレーシア、フィリピン、タイ、ベトナムの８か国でワークショップを開催し、国際共同臨床試験を行なってきた。これまでの成果に基づいて，子宮頸がん放射線治療のガイドブックである「Radiation Therapy of Stage IIIB Cervical Cancer for Asians」を出版したが、今年度はこれをさらに発展させる治療法の開発を目指して、化学療法と放射線治療を同時併用する「放射化学療法」について検討した。

研究担当者：辻井博彦、加藤真吾、大野達也、佐藤真一郎、立崎英夫、中野隆史（群馬大学放射線医学教室）

【目的】

化学療法と放射線治療を同時併用する「放射化学療法」について参加国のパイロット・スタデイを報告し、プロトコール作成に向けた準備を押し進めること。

【研究経過と成果】

本年度のワークショップは、文部科学省（MEXT）と独立行政法人放射線医学総合研究所（放医研：NIRS)の共催、ならびに、日本原子力産業会議(JAIF)の協力のもと、日本の放医研で開催された。アジア８か国の代表と国際原子力機関（IAEA）の代表が参加した。

パイロット試験の報告：フィリピン、日本、中国、マレーシア、タイが放射化学療法を報告した。日本とフィリピンは、シスプラチン投与量の増量試験（日本：20～30mg/m2/回、フィリピン：30～40mg/m2/回）を行い、その結果を報告した。他の３国はシスプラチンの投与量を 35 ないし 40mg/m2/回としてその治療結果を報告した。合計 86 症例が化学放射線療法で治療された。シスプラチンの 20～40mg/m2/回の毎週投与では、grade 3（やや高度）の血液毒性は投与量の多寡に関わらず認められたが、grade 4（重篤）の血液毒性の報告はなかった。grade 3 の血液毒性のため、化学療法の施行回数（コンプライアンス）の低下が日本から報告された。一方、下痢や腎機能障害といった非血液毒性はタイから grade 3 が 2 例、grade 4 が 1 例報告された。しかし、毒性の評価法が統一されておらず，シスプラチンの最大耐容量や臨床推奨投与量を決定することは困難であった。

アンケート調査の解析：子宮頸癌に対する化学放射線療法のスケジュール、抗癌剤の種類と投与量、毒性対策としての支持療法の有無について、参加各国に送ったアンケート調査の結果を報告した。特に血液毒性に対する G-CSF（顆粒球コロニー形成刺激因子）は経済的な理由で使用困難な国が多いため、シスプラチンの投与量の決定は慎重に行なうべきとされた。

以上の議題において各国の委員の間で治療による毒性に対する評価方法がまちまちであり、また毒性に関する許容範囲にも差異があったため、その統一が議論となった。

化学放射療法の臨床試験のプロトコール作成：まず、放射線治療方法は従来どおりとすることで合意された．化学療法に関して、使用薬剤はシスプラチン、スケジュールは外部照射との同時併用で、毎週１回、５週間連続投与で合意された。ただし、シスプラチンの投与量については30mg/m2/回、40mg/m2/回の 2 段階による試験を行うことで合意に至った。

治療による安全性を確保するため、grade 4 の急性毒性が発生した場合の急送報告の体制について確認がなされた。

今後必要な事項としては、試験のデザイン、エンドポイント、統計学的な根拠などについて検討を行い、プロトコールを修正していくこと、ランダム化試験のための事務局の充実化、および事務局－各国委員との間の連絡体制の確立、各国の言語によるインフォームド・コンセント用紙の作成、各施設における IRB（Institutional Research Board）への臨床試験の申請と認可を得ることなどが挙げられる。

４．強度変調放射線治療の実態についての視察

研究担当者：柳　剛、阿部玉枝、砂岡正良、辻比呂志、鎌田正、辻井博彦

【概要】

従来のＸ線を利用して線量分布を改善する方法として、最近、強度変調放射線治療 (IMRT) が施行されている。今回、アメリカ合衆国における IMRT の現状を視察する機会を得た。アメリカにおける最先端の放射線治療としての IMRT の現状を知り、今後の当施設における重粒子線治療に役立てたい。

【内容】

日時：2002 年 9 月 19 日～ 27 日

視察施設：スタンフォード大学（サンフランシスコ)、マリンクロットインスティテュート（セントルイス)、トンプソンサヴァイヴァルキャンサーサンター（ノックスビル）

同行者：阿部玉枝、砂岡正良

上記３施設において、IMRT の治療計画から実際の照射現場に至るまでの視察を行った。また、当施設における重粒子線治療の現状についてのプレゼンテーションを行った。

【考察】

IMRT は、現在、前立腺癌、頭頚部癌、乳癌を中心にアメリカで広く施行されつつある。この治療法はそれぞれの施設で従来から使用されているリニアックを利用して施行可能であるので、普及しやすいと考えられる。このシステムを広げていくにあたって新たな問題となるのは、照射照合（Verification）であろう。それぞれの施設で独自の方法がとられていたが、日常的に施行可能で信頼のおける方法を確立することが必要である。アメリカでは主にこの仕事を放射線物理士が担当している。放射線物理士の少ない日本での IMRT の導入にあたっては、この役割をだれかが果たしていく必要がある。

実際の施行にあたっては、 治療時間の制約の問題があげられる。比較的時間がかからない sliding window method を用いた IMRT においても、10 門を超える照射では１時間に数名しか治療ができない。一つの施設において、限られた治療器の数で IMRT を施行するには、適応症例をある程度絞り、この治療法が効果的に運用できる症例に施行するなどの工夫が必要と考えられる。

IMRT を生かすために忘れてはならないことは、診断部門との連係である。画像診断で標的内のがん細胞の局在を予想できれば、その場所への線量を増加させることで局所制御率の向上が期待できる。そのため、分子生物学的な手法を用いた核医学検査や MRS の画像の向上など、治療に直結した診断部門の研究が行われていた。また、今回視察したある施設では PET-CT はルーチン検査で行われており、CT 断面を治療断面と同じにするため、 PET-CT のガントリーは、治療用固定具を設置して撮像できるようになっていた。些細なことではあるが、実際の臨床に役立つ工夫が見事に実現しており、感心した。

【まとめ】

アメリカにおける IMRT の現状を視察した。今後、日本への普及も十分期待される治療法と思われた。また同時に、線量集中にすぐれた重粒子線治療に対し、彼等も非常に高い関心を示した。これらの照射法による線量分布の比較等を含めて、より線量集中性の高い治療法の実現を目指したい。

2.1.1.2 高度画像診断技術の研究開発
イ）４次元 CT 装置・ビューアの開発

概況

本研究は４次元 CT 装置に関しては２年目の開発予定を順調に達成し、また新たにはじまった独法成果活用事業「４次元ビューアの開発」については初年度の予定を達成した。より具体的には、４次元 CT 装置に関しては、再構成装置の開発を進め、目標性能を達成する装置の試作を行った。また、４次元ビューアに関してはその基本設計および詳細設計を行った。さらに、４次元CT装置の機能試験機を導入し、その基礎的性能評価、動物実験、臨床試験を行うとともに、その取得データを上記の試作や設計に反映させた。

１.研究担当者

遠藤真広、森　慎一郎、角尾卓紀（医学物理部）、神立　進（病院）、棚田修二（画像医学部）、佐藤一雅、松下　聡（研究生）、４次元 CT 研究班員

２.目的

1973 年の CT の登場以来、動く臓器のダイナミック・ボリュームイメージングはこの分野の究極の夢と考えられてきた。ダイナミック・ボリュームイメージングを、３次元画像に時間の次元を加えるという意味で４次元 CT と呼ぶ。４次元 CT は診断利用だけではなく、インターベンション治療にも新たな応用を切り開くものと考えられる。

ボリュームデータ（３次元データ）は、コーンビームを１回転させるコーンビーム CT により収集できるから、コーンビームを連続回転することにより、ダイナミック・ボリュームデータ（４次元データ）を得ることができる。本研究は、新たな２次元検出器と超高速の画像再構成装置を製作し、それをもとに４次元 CT 装置を開発することを目的としている。

表１は４次元 CT 装置の目標仕様を示したものである。表に示すように検出器と画像再構成装置の性能は従来の装置の数十倍のものが要求されている。４次元 CT 装置の開発は、このような装置を平成 16 年度までの４年間で開発し、その後、臨床的な有用性を評価するものである。

また、本年度より開始された独法成果活用事業「４次元ビューアの開発」は、４次元 CT 装置で生成される４次元データをリアルタイムに表示する装置を開発するものである。これは、４次元CT装置の開発とペアとなるものであり、生体の動きの研究やインターベンション治療への応用に不可欠のものといえる。

表 １．４ 次元 CT 装置の目標仕様

スキャンモード	コーンビーム連続回転 （４次元） ヘリカル･コーンビーム （大視野３次元）
検出器	912 x 256 素子 1mmx1mm 素子サイズ 16 bits, 900 ビュー / 秒
スキャン時間	0.5 秒 / 回転 (最大 30 秒間連続)
再構成マトリックス	512x512x512
コントラスト分解能	0.5% 以下
再構成時間	512x512x128 に対して 1 秒以下
構成領域	25-50cm 直径 x10cm 厚 / 回転

３.研究経過

本年度は、①超高速再構成装置の試作試験、②４次元ビューアの基本設計および詳細設計、③機能試験機の基礎的性能評価、動物実験、臨床試験を行った。進捗状況を以下に示す。

１）超高速再構成装置の試作試験

４次元データをリアルタイムに再構成する超高速再構成装置は、300GFLOPS もの演算速度が要求される。これを実用的な大きさとするためには、前年度までの検討により多数の processor element (PE) により構成される field programmable gate array (FPGA) を使用する必要があることが得られている。本年度は FPGA を実装した超高速再構成装置を試作した。本装置は 32 個の PE により構成される FPGA を 32 個用いている。これは等価的には、1024 個の CPU を並列に用いたシステムに相当するが、本装置は A4 サイズの基板 8 枚で構成され、標準ラックにマウント可能なサイズとなっている。本装置を試験したところ、所定の演算速度や計算結果を与えることがいえた。

２）４次元ビューアの設計

４次元ビューアの基本設計においては、４次元ビューアの目標性能、それを実現するために必要な要素技術について検討した。表２は検討の結果得られた４次元ビューアの目標仕様を示す。

表 2．4 次元ビューアの目標仕様

リアルタイム３次元表示（ボリュームレンダリングおよび３断面表示）	ボリュームサイズ： 512x512x256 入力データレート： 10 ボリューム / 秒 表示画像サイズ： 512x512 画像生成レート： 10 フレーム / 秒
シネレビュー３次元表示（ボリュームレンダリングおよび３断面表示）	ボリュームサイズ、表示画像サイズ、画像生成レートはリアルタイム表示と同じ。入力データレートを0-10ボリューム/秒で可変とする。

上記の仕様は、従来の装置の数十倍であり、したがってデータ転送やレンダリングなどの要素技術も現状の数十倍の速度が要求される。これを解決する方法について検討し、データ転送については 2Gbps のファイバーチャネルの並列使用、レンダリングエンジンについては、PC ＋グラフィックス・ボードの並列使用を選択することを決めた。詳細設計においては、その実装法やインターフェース条件を検討した。

３）機能試験機による評価

１３ 年度に試作した２次元検出器を商用の CT 装置に搭載し、機能試験機を製作した。この機能試験機により、①ファントムによる物理性能評価、②ブタを用いた造影撮影、③正常人ボランティアおよび肝腫瘍患者の臨床試験を行った。

ファントムによる物理性能評価においては、最新の商用 CT 装置と比較して、低コントラスト認識能、画像ノイズ、被ばく線量でやや劣ったが、これは使用条件が最適化されていないためで、１６ 年度に完成する装置においては改善される。一方、10㎝ 厚の領域を 1 秒で撮影でき、0.5㎜ の等方的な解像力を達成した。これは商用CT装置など他の装置では、実現困難な性能である。撮影時間は、１６ 年度に完成する装置では 0.5 秒に短縮される。

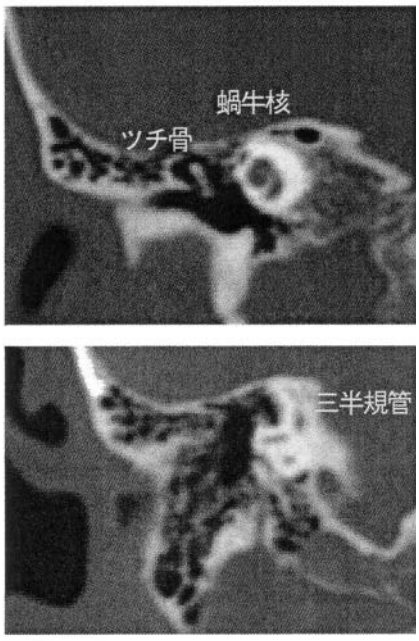
ブタを用いた造影撮影においては、心臓・大血管の経静脈撮影を行い、造影剤の動きをダイナミックに観察できた。また、冠動脈撮影を行い、心筋が濃染される時間経過も観察できた。

正常人ボランティアについては、各部位２例ずつ合計８例の単純撮影を行い、物理的性能評価と同様な特色をもつ画像が得られた。肝腫瘍患者については、ダイナミック造影撮影を行い、腫瘍の描出能を検討している。

４．研究成果

上記の研究成果の一例として、機能試験機で撮影された正常人ボランティアの頭部冠状断面像を図１に示す。図より中耳や内耳の詳細な構造がわかる。

図 1．正常人頭部の冠状断面像（内耳・中耳拡大）



ロ）次世代ＰＥＴ装置の開発

概況

平成14年度は、最も重要な要素技術である新規検出器の性能を向上する方式を研究開発し、その量産化に向けた検出器組み立て法をほぼ確立した。フロントエンド回路、同時計数回路については、シミュレータによる試験を行い性能仕様を満たすことを確認したので、試作製造ができる段階である。ただし、平成14年度中に購入する予定であったシンチレータ・インゴット及び光電子増倍管は、予算削減のために６割しか確保されていない。120個の検出器ユニットを平成15年度と16年度にかけて量産する計画であるが、シンチレータ及び光電子増倍管の確保が遅れると装置完成もその分遅れる見込みである。

研究課題名　次世代ＰＥＴ装置開発研究

１.研究分担者

村山秀雄、稲玉直子、吉田英治、長谷川智之、北村圭司、山谷泰賀、清水成宜（医学物理部）、棚田修二（画像医学部）、次世代PET開発研究班員

２.目的

解像度3㎜程度、感度100kcps/MBq及び高計数率10Mcpsの性能をもつ次世代ＰＥＴ装置の試験機を平成16年度に完成させる。17年度は装置を改良し、人を対象とした試験を実施する。

３.研究経過

平成13年度には腰部用PET装置の概念設計を行い、性能仕様を定めるとともに、装置の要素技術ごとに詳細設計を進めた。新方式に基づく深さ情報検出器を考案し試作した結果、実験室段階では３段までは実用化が可能であることを確認した。検出器ユニット用シンチレータの特性を評価すると共に、専用の大面積位置感応型光電子増倍管の試作を開始し、その改善すべき点を明らかにした。シンチレータ・インゴットの納入は、製造会社の都合により半年以上の遅れが生じた。

４.研究成果

１）シンチレータ試作：GSO(Ce)結晶にMg,Ta,Zrなどの元素を微量添加することにより、600ns減衰時定数成分を20%から10%に減じるだけでなく、発光量の改善が見込めることを初めて明らかにした。

２）光電子増倍管試作：52㎜角256チャンネルの大面積光電子増倍管を試作して、26㎜角16チャンネル光電子増倍管の量子効率87%を実現することができた。

３）同時計数回路：高計数率特性を達成できる同時計数回路（タイムスタンプ方式）のシミュレータを試作し、模擬信号の発生により性能特性を測定した結果、従来より10倍性能が高い10Mcpsの達成が可能であることを明らかにした。同時に、FPGA化、ASIC化に対処できるハード構成の設計を完了したので、実用的な同時計数回路を次年度に製造できる見込みである。

４）リストモードデータ処理：次世代ＰＥＴ用のリストモードデータ処理用シミュレーションを行い、６段程度の並列化を行えば１ノード当たり10MB/s程度のデータ転送が実現できることを確認した。

一方、装置シミュレータを改善して、人体頭部用検出器の直径及び体軸視野が高計数率特性及び散乱線に大きな影響を与えることを示し、その最適な処理パラメータを推定可能となったため、仕様の固まった次世代PET装置の回路系設計に対して有益な情報を与えることができた。

５）シンチレータ・ブロック内の光学的な条件設定に用いる65ミクロン厚の反射材に対して、精密レーザー加工による折れ線処理を行う新方式を開発し、結晶素子配列の精度向上と組み立て時間の短縮を実現したことで、1000個以上の結晶素子配列によるシンチレータ・ブロックが量産可能となった。この技術は現在特許申請中である。

６）シンチレータ・ブロック内の光学的な条件設定に用いる65ミクロン厚の反射材と1000個以上の結晶素子配列を高い精度と短い組み立て時間で行うための冶具を開発したことで、シンチレータ・ブロックが量産可能となった。この技術は現在特許申請中である。

７）従来、深さ情報検出器の良好な位置弁別性能は、エネルギー情報の犠牲の上に得られていたが、シンチレータ及び反射材の光学的最適化を行うことにより、エネルギー情報を犠牲にすることなく４段の優れた深さ位置弁別特性を得られる方法を新たに考案し、試作に成功した。

８）2002年武田研究奨励賞における「非侵襲的な脳機能画像化技術」のセッションで、本研究プロ

ジェクトの骨格となる研究課題「頭部用 PET のための深さ情報（DOI）検出器の開発と装置設計」に対して優秀研究賞が授与された。

2.1.2 放射線感受性遺伝子研究

概況

放射線医学総合研究所の中期目標には「患者の身体的負担の少ない放射線診療の実現」が掲げられている。放射線治療を安全かつ効率的に行うためには、放射線に対する感受性の個人差を把握し、遺伝的素因をも考慮した照射法で治療(放射線におけるテーラーメイド治療)できれば高い治療効果を維持した上でさらに高いQOLを得ることができるであろう。本研究の目的は、放射線感受性に関与する遺伝子を系統的に解析し、それら遺伝子の多型と放射線感受性との相関関係を明らかにすることによって、がん治療に応用可能な放射線感受性を簡便に診断する技術を開発することである。

放射線感受性にかかわる遺伝子を同定するための研究方法は大きく分けて3段階の過程から成る。一つは集団を放射線治療の臨床情報などを中心に放射線感受性によって分類することであり、二つ目は放射線感受性に関わる遺伝子候補を見つけることであり、三番目にそれらを統合して、放射線感受性の異なる集団に特異的な遺伝子型を相関解析により見つけることである。

第2年目である14年度は多型解析システムの立ち上げを第一の目標とし、13年度に引き続きヒト試料の収集・保存、ヒト試料に付随する治療情報のデータベース化を中心に進めた。

研究担当者：　今井高志、原田良信、相良雅史、岩川眞由美、道川祐市、三枝公美子、伴貞幸、辻厚至、野田秀平、石川敦子、石川顕一、大塚好美、木村智、川井聖子、神田将和、田中裕子、古野亜紀、太田美由紀、須尭綾、須藤仁美、北沢知佐、後藤美也子、太田敏江、安田香央里、寺田政世、小川由利子、寺内郁美、雪田美由紀、阿左見真紀、青木　弘美、加瀬智子、豊住武司、萩原悦子

中期計画における目的

1. ヒトの放射線感受性に関わる遺伝子群を明かにする
2. 放射線感受性を鋭敏に感知できる測定法を開発する。
3. 放射線感受性遺伝子の発現・多型情報とヒトの放射線感受性の相関関係を明らかにする。
4. 放射線感受性に関わる遺伝子の多型を検出する診断デバイスを開発し、放医研(年間約550人治療)、千葉がんセンター(年間約500人治療)、千葉大医学部(年間約380人治療)のがん患者に適用し、放射線感受性に関するデバイスの検定を行う。

14年度目的

1) 放射線感受性/抵抗性に関わる臨床試料の収集
   - ・有害事象の認められた患者からの試料提供について協力できる施設を増加。
   - ・乳がん以外、放射線高感受性群を多く含むと考えられるがん種についてサンプルを収集する。
2) ヒト血液細胞に関する研究
   - ・一般ボランティアおよびがん患者の血液について小核アッセイ法、及び白血球のセルライン化を継続的に実施する。
3) ヒト腫瘍組織並びにがん由来培養細胞株に関する研究
   - ・放射線感受性の検定と、放射線感受性/抵抗性に特徴的な遺伝子発現を検出(細胞の種類×Dose＝約100ポイント)する。
   - ・他機関との協同研究により、骨髄異形成症候群(MDS)患者から採取された末梢血と骨髄液を用い、遺伝子解析を行う。
   - ・ヒトがん組織由来培養細胞株に対し、放射線感受性を評価し、代表的な株に対して遺伝子発現解析を行い、放射線感受性に関わる遺伝子群を同定する。
   - ・放射線治療の効果とがん部における発現遺伝子との関係を明らかにするために、乳がん、子宮頸部等における発現遺伝子の解析を行う。
   - ・トランスクリプトーム解析に用いたがん組織や培養細胞約30サンプルを用いてプロテオーム解析を行い、蛋白質レベルで放射線照射に応答する蛋白量の変化、修飾の変化のデータを収集する。
4) 多型頻度解析
   - ・トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析によって明らかとなった放射線感受性遺伝子候補に存在する多型を検索し、特に日本人集団(約50人)における多型頻度の測定を行う。
   - ・放射線治療後有害事象の見られた患者など、放射線感受性の異なる集団別に多型頻度の変化を解析する。

研究成果

1) 放射線感受性 / 抵抗性に関わる臨床試料の収集

・有害事象の認められた患者からの試料提供について協力できる施設を現在 29 施設に倍増した。

・放射線高感受性群を多く含むと考えられる乳がんにについて 294 例、頭頚部がんについて 48 例を収集した。放射線治療に対する国民の期待が大きく発症頻度の高いがん種として前立腺がんがあり、積極的に試料収集を行い、現在までに 77 例を収集した。

・ 一般ボランティア 48 例およびがん患者 131 例の血液について小核アッセイ法を実施した。乳がん患者における放射線誘発の小核発生頻度は一般健常者に比べ有意に高く、また乳がん患者群および一般健常者群の中に小核発生頻度が特に高値を示すサブグループが存在することがわかった。B- リンパ球のセルライン化を継続的に実施し、635 サンプルについてはセルライン化を完了した。

2) 放射線感受性に関わる遺伝子候補の同定

・３種類のヒト線維芽細胞、65 種類のがん細胞についてコロニー形成法により放射線に対する生存率曲線を求めて、D_{10}, D_q などの放射線感受性に関わるパラメータを明らかにした。このうち 40 種類の細胞について放射線照射前後約 120 ポイントでの遺伝子発現パターンをカスタムオリゴアレイにより解析した。その結果、細胞の放射線線量・上記パラメータに相関した発現遺伝子群が明らかとなった。

・放射線治療の効果とがん部における発現遺伝子との関係を明らかにするために、11 例の乳がん腫瘍試料における発現遺伝子の解析を行った。子宮頸がんにおける解析を現在実行中である。

・ 放射線照射に応答した蛋白質のリン酸化・脱リン酸化反応に焦点を充てたプロテオーム解析系を立ち上げるために、放射線感受性が相互に異なる培養細胞３種類を用いて、放射線照射後 10 分- ５時間での蛋白質抽出、分画方法、また抗体を用いたチロシンリン酸化蛋白質の粗精製法などをほぼ確立した。一方鋭敏な感度をもつ質量分析計を導入し、ペプチド配列の決定条件を確定した。したがって放射線照射後、チロシンリン酸化状態が特異的に変化する蛋白質を濃縮し、それらの部分配列を系統的に同定するために必要な条件検討は終了した。

・原爆被爆者で観察された MDS 患者の末梢血細胞においては、小核アッセイによる放射線感受性は一般健常人に比較して有意に高いことを明らかにし、血液細胞を用いて放射線照射前後における遺伝子発現パターンをオリゴアレイにより解析し、続行中である。

3) 放射線感受性の異なる集団と遺伝子多型との相関解析

・ 世界的なヒト多型情報のデータベースとして dbSNP が設置され、また日本では日本人の多型情報を収集した jSNP データベースが構築されるなどヒト多型情報量は指数関数的に増加している。当プロジェクトでの解析を通して発見した放射線感受性遺伝子候補の多型情報をこれら公共データベースから効率よく抽出し、放射線感受性の異なる集団間での多型頻度解析を開始するために、ヒトゲノム上の遺伝子、多型マーカー、一般多型頻度情報を統合・可視化できるコンピューターシステムを構築した。上記 2) でのトランスクリプトーム解析の結果を中心に、まず予備実験として 93 種類の多型マーカーを選び、38 人の日本人集団（一般健常人）を用いて多型頻度の測定を行った。引き続き大量タイピング結果の出力方法に関しては更なる検討が必要であるが（現在ソフトウエア開発メーカーと作業中)、十分なタイピング効率･精度を持つシステムを構築できており、用いた 93 種類のマーカーにおける日本人多型頻度も明らかとなった。

・現在当研究においては放射線治療における副作用の評価法として、早期有害事象は National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI/CTC) 共通毒性基準、及び Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria を用い、晩期障害においては RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価基準および late effects of normal tissue (LENT) : Subjective, Objective, Management and Analytic (SOMA) を用いている。これらの評価法に基づき、皮膚障害を指標として分類が可能であった乳がん患者 218 人、一般健常人 122 人について、日本人集団における多型頻度が確認できた多型マーカーについてタイピングを行なった。その結果皮膚障害の強さや放射線による in vitro での小核誘発頻度と相関した多型マーカー 9 種類を単離した。これらのマーカーについては現在さらに多数の試料を用いて、タイピングを続行中である。

2.1.3 放射線人体影響研究
2.1.3.1 低線量放射線の生体影響に関する総合的研究

概況

放医研では中期計画の重点研究領域「放射線人体影響研究」の課題の一つとして「低線量放射線の生体影響に関する総合的研究」を進めている。
本研究は（Ⅰ）中性子線の生体への影響に関する研究、(Ⅱ) 低線量（率）放射線による発がんリスクの変動に関する研究、(Ⅲ) 低線量放射線による継世代影響に関する研究、の大きく３つの研究課題について、５チーム体制で研究を進めている。平成14年度は平成13年度からの研究を継続して進めており、それぞれの研究で順調に成果が現れてきている。
本研究に関連し、静電加速器による中性子線照射実験を主な目的とする低線量影響実験棟の建設が進められており、平成 15 年度中に完成の予定である。

Ⅰ．中性子線の生体への影響に関する研究

１．研究担当者

荻生俊昭、大町 康、平岡 武[1]、三枝 新[1]、濱野 毅[2]、石田有香[3]、伏木信次[1]、鈴木雅雄[4]、鶴岡千鶴[4]、高田真志[4]、石原 弘[5]、田中 泉[5]、宮原信幸[6]
（[1]客員研究員、[2]博士号取得若手研究員（～ 12 月）／学術振興財団特別研究員（１月～）、[3]客員技術員、[4]宇宙放射線防護プロジェクト、[5]レドックス制御研究グループ、[6]医学物理部）

２．目的

サイクロトロン10 MeV中性子線照射マウスの長期動物飼育実験により白血病発生を指標とする生物学的効果比 (RBE) を算出する。また、実験動物および動物細胞を用い、胎児影響、細胞突然変異、染色体異常を指標とした RBE を算出する。

３．前年度までの研究経過・平成 14 年度計画

1）白血病発生の RBE：平成 13 年度には８週齢雄 C3H マウスに中性子線／γ線を照射、予定の約７割照射した。平成 14 年度には照射を完了する(中性子線照射群６群、γ線照射群６群、対照群１群：各群 200 匹)。2）胎児影響：脳の細胞死を指標とする実験条件を決定した。3）染色体変異:クロマチン切断誘発の RBE は570 keV中性子線で5.1であった。4)細胞致死効果：10%生存率レベルでの RBE は、570 keV 中性子線で 6.8、1.2 MeV 中性子線で 5.2 であった。平成 14 年度は更に胎児影響、細胞突然変異、染色体異常の線量効果関係の解析を進める。

４．平成 14 年度研究成果

・中性子線及びガンマ線による照射は完了し、飼育・観察中に衰弱・死亡したマウスの解剖を行い、マクロ的に病理診断を行うとともに組織標本を作成している。白血病マウスが高線量群に発生し始め、組織サンプルの他、分子生物学的解析用試料等を保存している。
・胎児影響に関しては胎児脳サンプルを採取、TUNEL 染色の画像を保存している。また、放射線感受性の異なるヒト由来培養細胞（正常細胞２種、がん細胞３種）で増殖死に対する中性子線と 200kV X 線の線量効果関係から算定した RBE は、D_{10} 値で 1.9 ～ 2.5、D_1 値で 1.6 ～ 2.2 であった。

Ⅱ．低線量（率）放射線による発がんリスクの変動に関する研究

１．研究担当者

（放射線と生活環境要因の複合効果に関する研究）
島田義也、西村まゆみ、今岡達彦、柿沼志津子[1]、村田美栄[2]、土居雅広[3]、
（遺伝的要因による放射線発がんリスクの修飾に関する研究）辻 秀雄、石井洋子、勝部孝則、鵜飼英樹[4]、巽 紘一[5]、古野育子[5]、野田攸子[5]、久保えい子[5]、古瀬 健[5]
（[1]客員研究員、[2]重点研究支援協力員、[3]比較環境影響研究グループ、[4]科学技術特別研究員、[5]遺伝子発現ネットワーク研究グループ）

２．目的

低線量放射線の閾値問題に解答を与えるため、生活環境要因および遺伝的要因による放射線リスクの変動を定量的に明らかにする。この実験で得られたデータをもとに、複数の要因を組み込んだリスク解析数理モデルを作成する。

３．前年度までの研究経過・平成 14 年度計画

（複合効果）平成 13 年度は、1）X線４回分割照射５週齢マウスにおける胸腺リンパ腫発生の線量効果関係、2）ラットで２ Gy 照射による乳がん発生のト系統差を調べた。平成14年度は、胸腺リンパ腫については、X線分割照射と ENU 処理の線（用）量効果

関係を求める。乳がんについては、２系統のラットを用い、γ線の線量効果関係と化学物質（PhIP とMNU）の用量効果関係を求める。

（遺伝的要因）平成 13 年度は、1）C.B-17 マウスで低線量域における胸腺リンパ腫発生の線量効果関係を調べた。2）C.B-17 胸腺リンパ腫におけるがん遺伝子 *Notch1* のゲノム構造、発現様式と変異頻度を明らかにした。また、3)C3HAtm マウス系統を樹立し、自然発生腫瘍を調べた。平成 14 年度は、野生系統マウスにおける 6.5Gy までのＴＬ発生の線量効果曲線と、scid マウスにおけるがん遺伝子変異の線量効果曲線について、１ Gy および２ Gy 照射の結果を得る。Atm 遺伝子改変 C3H マウスを用い、造血器腫瘍発生頻度に及ぼす線量・線量率効果を観察するための放射線全身照射を完了する。

４．平成 14 年度研究成果

（複合効果）胸腺リンパ腫は、４週齢、８週齢照射ともに、0.4Gy 付近に閾値をもつＳ字型の線量効果関係、ENU では、100ppm 付近に閾値を持つ閾値・直線モデル型の用量効果関係であった。乳癌発生ではSD ラットでも６ヶ月での微小がんの発生頻度は低かったので、観察期間を１年に延長した（観察中）。ＳＤラットを用いて乳癌のγ線と MNU/PhIP の複合実験をセットアップした。

（遺伝的要因）野生マウス５ Gy 群で 15%の胸腺リンパ腫が発生した。Scid マウスでは、*Notch1* の変異が線量に依存して増加した。*Atm* ホモ欠損マウス由来骨髄移植による骨髄再建マウスの照射では骨髄性白血病がほとんど発生しなかったが、胸腺リンパ腫がＸ線照射の有無にかかわらず約 30%に発生した。*Atm* ヘテロ欠損マウスでの全身照射をほぼ終了し、線量率効果の実験を開始した。

III．低線量放射線による継世代影響に関する研究

１．研究担当者

（放射線による次世代への影響に関する研究)森明充興[1]、山内正剛[2]、東 智康、本郷悦子、辻 さつき、呉 健羽[3]、藤川勝義[4]、岡本正則[6]、河野明広[6]、根井充[7]

（放射線の生殖細胞への影響に関する研究）塩見忠博、高萩真彦、塩見尚子[5]、鬼頭靖司[6]

（[1]上席研究員、[2]企画室研究担当調査役、[3]重点研究支援協力員、[4]博士号取得若手研究員、[5]客員技術員、[6]実験動物開発研究グループ、[7]放射線障害研究グループ）

２．目的

マウスを用いて、被ばく雄の生殖細胞に発生した突然変異を、特定座位における DNA 塩基配列（１線量当たり 1000 万塩基対以上）の変化を指標に検出し、放射線による突然変異の特徴の有無と突然変異率の線量依存性を明らかにする。

３．前年度までの研究経過・平成 14 年度計画

（次世代影響）平成 13 年度は、親マウスと子／胎児マウスからゲノム DNA を抽出し、*Hprt*、*Aprt*、*Ctps*、*Atm* 各遺伝子の特定領域の塩基配列を決定し、突然変異を定量できる実験系を確立した。3）*Hprt*、*Aprt*、*Ctps*、*Rb* 各遺伝子の特定座位の塩基配列を決定した。また、DNA シーケンシングによる突然変異頻度の解析で、自然突然変異頻度１× 10^{-6} 以下を得た。平成14年度は、マウスＤＮＡを解析するＳＴＳマーカー領域300ヵ所並びに特定遺伝子領域50ヵ所を選び、雄親への１ Gy のγ線被ばくによる DNA 塩基配列の変化を定量的に検出し、誘発突然変異の頻度を測定する。

（生殖細胞影響）平成 13 年度は、1）*gpt* 遺伝子突然変異の効率的検出条件を確定した。2)胎児細胞での *gpt* 遺伝子の自然突然変異頻度は１× 10^{-5} で、個体差がなかった。平成14年度は、突然変異検出用トランスジェニックマウス（Gpt-delta）体細胞に 1, 2.5, 5 Gy の電離放射線を照射して得た突然変異 *gpt* 遺伝子 100 個の塩基配列を決定し、平成 13 年度に決定した自然突然変異との差異を解析し、生殖細胞における自然突然変異頻度を測定する。

４．平成 14 年度研究成果

（次世代影響）平成 13 年度は、3 Gy 照射群の 150 箇所の STS マーカー 500 万塩基の解析を行った。突然変異誘発頻度は1.4 × 10^{-6}であった。１ Gy 照射群では期待された数の突然変異は検出できず、線量依存性は直線性ではないと推定された。また 3、1、0.3、0 Gy の総数 537 匹の *Aprt* 遺伝子 3,088 塩基の配列解析では、新規突然変異の発生は検出できなかった。

（生殖細胞影響）Gpt-delta マウス体細胞に 2.5, 5 Gy のＸ線を照射して得た変異 *gpt* 遺伝子 93 個の塩基配列を決定した。自然突然変異と比べると G:C サイトでの塩基変化と *gpt* 遺伝子内の小さな欠失が増加していた。Gpt-delta マウスの生殖細胞（精子）における *gpt* 遺伝子の自然突然変異頻度を測定中である。

2.1.3.2 宇宙放射線による生体影響と防護に関する研究

概況

人類が宇宙進出して国際宇宙ステーションへの長期滞在が目前に迫ったのを受けて、当グループでは宇宙に存在する極く低レベルの放射線に被ばくすると、どのような障害が発生するか、またその線量はどのような要因で変動するのか、等を調べている。また宇宙空間にとどまらず、大気圏内においても2次的に発生した宇宙線により、航空機乗客がどのような被ばくをするかも調べている。このように宇宙空間と航空機の二つをターゲットとして、宇宙放射線のもたらす影響をしらべ、それを最小限にすることを目的とする研究を行っている。

研究課題名

宇宙放射線による生体影響と防護に関する研究
代表者　藤高和信

研究担当者

1.　航空機被ばく線量算定と飛翔体の機器開発
藤高和信、山口寛、保田浩志（本省併任)、高田真志、金原進、内堀幸夫、小井辰巳（ポスドク→7月退職)、安田仲宏（ポスドク→リサーチフェロー)、北村尚（客員技術員)、中村尚司（客員研究員)、柏木利介（客員研究員)、蔵野美恵子（研究補助)、伊藤悦子（役務)、小沼玲実（役務)。
2.　低線量生体照射及び放射線と微小重力の相互作用
福田俊、岡安隆一、鈴木雅雄、野島久美恵、飯田治三、長谷川正午（重点支援)、鶴岡千鶴（客員技術員)、馬嶋秀行（客員協力研究員）

目的

1.　航空機被ばく算定と飛翔体の機器開発

航空機被ばく線量を小型線量モニタ（シリコン検出器、泡検出器等）で実測し、またCARIコードによるモデル計算を行い、日本を中心とする主要航路の被ばく線量情報の蓄積に取り組む。その成果は被ばく基準算定の際の基礎資料とする。また、宇宙放射線に最適化した個人モニタ（Mg_2SiO_4,LiF,CR39等の組合せ）と実時間変動モニタ（実用型小型シリコン検出器、耐宇宙環境ダイアモンド検出器、中性子線弁別計測ホスウイッチ型モニタ等）を内外の研究機関と協力して開発する。

2.　低線量生体照射及び放射線と微小重力の相互作用

宇宙放射線によるマウスの記憶・学習機能等の障害及び造血組織を中心とする発がんリスク、宇宙放射線と微小重力の複合効果によるラットのカルシウム代謝異常、宇宙放射線による細胞の核内及び細胞質損傷の機構解明より、人体影響解明への道を開く。また、薬剤や栄養による宇宙放射線の障害軽減法を開発し、その有効性を示す。

研究経過

1.　航空機被ばく線量算定と飛翔体用の機器開発

航空機乗務員に対する線量をCari-6コードと簡易型計測器による計測の両面から推定し、日本を中心とする商業航空航路における線量を明らかにしつつある。さらに各種の詳細測定器の、ガンマ線源やビームによる校正実験、電磁干渉等の各種テストを行った。さらにパッシブ型モニタでは過去の宇宙ミッションの実験データの妥当性や補正方法を引き続き検討した。また飛跡検出器にできる損傷の読取り速度と精度を向上させた。また実用型シリコン検出器の開発を進め、これを米国のNASAのER-2高高度航空機へ搭載する実験を継続して行った。宇宙放射線計測機器の国際比較共同測定（ICCHIBANプロジェクト）を第2回、第3回と8カ国10グループの参加を得て放医研で実施した。また中性子ホスウイッチ型検出器の小型化、可搬化を客員研究員の中村尚司教授と、三菱総研との共同研究で行った。またダイアモンド検出器の開発は柏木客員研究員との連携で継続した。さらに宇宙放射線場を擬態する計算コードを調査し、計算コードの基礎となる2次宇宙線の発生の出力を進めた。また、宇宙放射線による生物作用断面積の評価を行い、電離平均自由行程とLETで断面積が記述できることが判った。さらに宇宙環境に想定される低粒子フルエンスの生物影響を研究するのに必要なマイクロビーム細胞照射装置の建設を中心になって進めた。

2.　低線量生体照射及び放射線と微小重力の相互作用

宇宙放射線による生物影響を細胞レベル、個体レベルで研究している。最終的なゴールは宇宙環境で人類が滞在した際の、宇宙特有の放射線の人体影響を明らかにすることである。宇宙放射線を擬似でき

る明らかにすることである。宇宙放射線を擬似できるHIMACでの実験が主流を占め、X線等、他の線源との比較もなされている。

また重粒子線を全身照射した若いラットの骨量は1Gy以下では変動が大きく、減少よりもむしろ増加し、この線量とクリノスタット（模擬微小重力模擬装置）による微小重力を組み合わせると微小重力による骨量減少が大きくなることが分かった。これが観察される線量は、長期宇宙滞在中に実際にうける可能性が高い被ばく量と差がない。クリノスタットの微小重力作用は長くても１日２時間、１－２ヶ月程度であるため、この点を改善するために連続作用のある後肢不動性処置法による重力負荷減少モデルラットを用いて検討した。

研究成果

1．航空機被ばく算定と飛翔体の機器開発

前年度に引き続き、航空機乗務員に対する線量をCari-6コード計算と計測試行を行い、データの蓄積を行った。商業航空機の実測に用いる検出器を検討し校正方法など確立した。またNASA-Dryden研究所のER-2機により高度20Kmの線量をLiulin-4Jで測定し、高高度の線量データをさらに行った。

2）飛翔体の機器開発

中性子ホスウイッチ型検出器のポータブル化をめざし、製作に進んだ。また高温高圧法による人工ダイヤモンドを使用し、大型基板による大面積ダイヤモンド検出器を製作し、重イオンビームで性能評価を行った。飛跡検出器(CR39)のための高速顕微鏡装置をセイコープレシジョンと共同開発した。この成果は一般からも注目を集めた(NHKで放映)。飛翔体用の計測機器の国際比較実験の結果は、国際研究集会で発表し、高い評価をえた。

2．低線量生体照射及び放射線と微小重力の相互作用

1）低線量生体照射

個体影響：マウスの脳の初代混合培養細胞を使って宇宙放射線に含まれる様々な核種やＬＥＴに対する応答性の相違を調べ、0.5Gy以下の低線量でもそれらに依存して影響を受けることがわかった。また、水迷路により炭素線・鉄線学習記憶障害を照射後４２週まで観察、照射後約２０週までは障害が見られるがその後は記憶の回復が見られた。更に、マウス全身照射後(HIMAC使用)の血液系細胞への影響に核種およびLET(13～200keV/μm)に相違があるか検討した結果、Si(LET55keV/μm)に最も強い影響があることが示唆された。又、遺伝性腎癌のモデルラットを用いて宇宙放射線による発がんへの影響について実験を開始。

細胞影響：低線量（率）の重粒子線の影響を人正常細胞で長期間観測、放射線致死感受性および突然変異誘発に与える影響を調べた。細胞致死効果は、低線量（率）放射線を照射開始後120日間観測、非照射群との間で差が現れなかった。一方突然変異誘発効果は、低線量（率）放射線照射開始15日前後（総蓄積線量20mGy前後）で、誘発頻度が２～５倍増強され、その増強のピークが30日前後（総蓄積線量40mGy前後)まで持続した。これから、重粒子による低線量（率）放射線照射が、比較的早い段階で遺伝的不安定性を誘導する事が示唆された。

DNA修復欠陥・放射線高感受性ヒト細胞を用いた実験では、相蓄積線量10mGy程度でもその成長に影響が見られ、 修復遺伝子の低線量での機能解析に有用と思われる結果が出た。これら修復欠陥ヒト細胞ではhigh LET重粒子照射でもX線照射と似た生存率が得られ、重粒子線照射自体が少なくとも１種類の修復系を抑制している知見が得られた。

2） 放射線と微小重力の相互作用および予防医学的検討

重粒子0.5Gy照射群および不動性処置群の骨量はともに対照（無処置）群よりも減少し、照射＋不動性処置群では２週後以降増加を続けた。しかし、より高い1.5および3.0Gy群では増加はみられなかった。この原因を探るため、事前に骨量が高い個体と低い個体に分け、骨量減少方法として卵巣摘出した後の経過を観察した結果、高骨量群では急速な低下を示したが、低骨量群では減少幅は小さく、両群ともにほぼ同じレベルであることが判明。本来高骨量を示す個体では骨量減少が大きく、低い群では少なく、スペースシャトル実験の結果と類似した結果だった。しかし、低線量照射に不動性処置を加えた群では長期にわたって高値を示し続け、放射線により骨代謝亢進あるいは機序変化が生じる可能性が示唆された。骨量減少は放射線照射直後の変動の解明が重要であり、重粒子線照射直後の骨組織変化や骨代謝マーカーの詳細な検討を進めている。同時に、宇宙放射線影響による骨量減少あるいは骨代謝不全の予防にも重要な時期であり、照射直後から作用の異なるAlendornate, 乳酸Ca, MBPを投与したところ、いずれも骨量減少の予防結果が得られた。若いラットは成長過程にあり感受性が高いこと、骨代謝様式が異なることから、成人に近い骨代謝を表す12ヶ月齢のラットに重粒子線を全身照射し、骨変化と同時に寿命や発ガンも含めて長期観察を始めた。これま

でに、0.75-1Gy 照射群では対照群よりも寿命短縮が見られ、骨量の変化は小さいことが観察された。研究は計画以上の進展がみられており、今後も予防医学的な処置方法の詳細な検討を行う。

特記事項

平成14年9月2日～4日にパリにおいて国際宇宙ステーション搭載機器に関するワークショップ(WRMISS)が開催され、約30名の参加をみた。ここに放医研で行ったICCHIBANプロジェクトが取り上げられ、全体の30%の課題がそれで占められた。その第2回ICCHIBANプロジェクトは平成14年5月23-28日、第3回ICCHIBANプロジェクトは平成15年2月3-11日に開催され、多くの海外研究者の参加をみた。また5月20-24日にはギリシャで国際自然放射線シンポジウム(NRE-VII)が開催され、放医研から多くの話題が提供された。航空機関連ではISO会議がノイエルベルクで開催され、放医研からも出席し、現在立案中である。

2.1.4 放射線障害研究
2.1.4.1 緊急被ばく医療に関する研究

概況

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

１. 高線量被ばくの病態生理に関する研究

被ばく医療部：平間敏靖、蜂谷みさを、安斉尚之、中山文明、近藤久禎、河村砂織、高井大策（博士号取得若手研究員)、朴相姫、川口利華（重点研究支援協力員)、高田康成（研究生)、腰高由美恵（研究生）
放射線障害グループ：小池　学、二宮康晴、大野香（技術補助員)、山内友江（客員協力研究員)、小池亜紀（外注役務員)、大場　基（客員協力研究員）

目的

急性放射線障害治療の基礎とするために、高線量被ばくが細胞内シグナル伝達へ与える影響と、そのシグナルが細胞間で伝播し最終的に細胞の運命が決まるまでの機構について、臨床的応用の価値があるような新しい知見を得る。また、皮膚障害と関連した遺伝子を単離し、その発現形式、局在を明らかにし、試験管内で再構築した皮膚組織を用いて、放射線皮膚障害の細胞治療のモデル系を確立する。

研究経過

１）内因性 ROS の細胞内機能の解析を、O2- を過酸化水素に変換する酵素 MnSOD、過酸化水素を分解する酵素カタラーゼの遺伝子を強制発現することにより解析し、ROS が細胞の形質転換、遊走、分化、増殖などに重要な関与をしていることを見いだしている。

２）放射線皮膚障害に関連する遺伝子を探索するために、DNA チップによるスクリーニングの結果開始した。

研究成果

１）ミトコンドリア DNA の酸化的ダメージを HPLC-ECD 法を用いて解析する手法を確立した。ミトコンドリア DNA の酸化的ダメージを引き起こすのが、ROS の中でも過酸化水素ないしその誘導体であることを示唆した。

２）小胞体ストレスへの細胞の反応の要となる転写因子CHOPが、放射線によっても誘導されることを見いだした。また、その程度は細胞種により大きく異なることを観察した。

３）DNA チップによるスクリーニングの結果、Ｘ線照射により (a) 発現誘導あるいは増加した遺伝子数は 41 個、(b) 発現抑制あるいは減少した遺伝子が 16 個見つかった。調べた約 1000 種類の遺伝子のうち約 70%がヒト皮膚ケラチノサイトで発現していることが明らかになった。

２. 体内除染剤研究

宇宙放射線防護プロジェクト：福田　俊、飯田治三、阿部由美（外注役務員)、Yan Y.（重点研究支援協力員）
被ばく医療部：明石真言、平間敏靖、近藤久禎、安齋尚之、河村砂織、蜂谷みさを

目的

新しい体内除染剤の放射性物質の除去効果および安全性について動物実験によって明らかにする。また、既存の体内除染剤（DTPA, プルシアンブルーなど）のより効果的かつ安全な投与方法について検討し、緊急時の適用マニュアルを更新する。また、日本では医薬品として認められていない DTPA, プルシアンブルーの健康人への効果的な投与方法を副作用と他金属への影響から検討する。同時に使用例の文献調査を行う。

研究経過

１）CBMIDA の劣化ウランの除去効果を検討した結果、有意な効果がみられた。

２）プルトニウムの除去剤として、新たにフランス

で合成されたLIHOPOの除去効果を，DTPAおよびCBMIDAと比較検討した結果、LIHOPOが最も優れていることが認められた。

3）プルトニウム投与ラットの寿命短縮や発ガン影響の実験結果に基づいて、DTPAとCBMIDAの人体推奨投与量の長期経口投与によるリスク低減効果の実験を開始した。初期経過観察では非除去剤投与群に比べて、投与群では糞尿中の排泄率が高く、早期死亡率が低いことが傾向が観察され継続した。

研究成果

1）ウランの除去剤として新たにフランスで合成されたAlendronate, EDTPの除去効果を検討した結果、有意な効果はみられなかった。この実験で劣化ウランの急性毒性が観察された。

2）トリウムの除去剤として中国で合成したQuinamic acidの除去効果を、トリウム投与1時間後に投与して検討した結果、有意な効果はみられなかった。

3）プルトニウム投与ラットに対するDTPAとCBMIDAの長期経口投与実験では、除去剤を投与した群の糞尿中へのプルトニウムの排泄率は高く、現在まで寿命の短縮や骨肉腫などの発ガンを抑制する傾向がみられ、良好な結果が期待できると判断された。

3．緊急時精密測定・評価システムの開発

線量評価部:野田　豊、隅元芳一（客員協力研究員)、
放射線安全課：佐藤 眞二
被ばく医療部：明石 真言
放射線障害グループ:早田　勇、南久松 真子、神田 玲子、古川　章、鈴木 晴子（実験補助員）

目的

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

研究経過

1）物理学的線量評価システムのための放射能測定機器として、液体シンチレーション検出器（α、β壊変核種）とガードカウンタとなる特殊形状の大型NaI(Tl)検出器との逆同時計数およびガードカウンタ内設置したγ線用のGe検出器と主検出器との同時計数を合わせた機構を持つ低バックグランド放射能測定装置の設計開発を行っている。多核種が混在した事故時における内部被ばく患者の生体試料中の微弱な放射能をα、β、γ線スペクトルを弁別同定し、線量評価法の向上を図る。

2）生物学的線量評価研究では、ヒト培養上皮細胞を用いてPCC誘導を促進する培養手法を開発し、線量推定の指標となる染色体異常を探索する。

研究成果

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

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

4．放射線障害低減化研究

被ばく医療部：明石真言、川瀬淑子、渡辺恵子（客員技術員)、近藤 玲奈（実習生)、
レドックス制御研究グループ：伊古田暢夫、安西和紀、古瀬雅子、石原　弘、田中　泉、稲野宏志（客員協力研究員)、
放射線障害研究グループ：相沢志郎、吉田和子、田中　薫

目的

放射線被ばくによる症状は、高線量であっても前駆症状以外の症状がすぐあらわれることはなく、一方ではあらわれた症状に対して治療が必ずしも功を奏しないことが多い。JCO臨界事故の被ばく経験から、高線量被ばくでは症状が出るまでの時期にできるだけ障害を低減化する必要性が改めて認識された。この様に急性障害で予測される症状の低減化手法の開発は不可欠であると同時に、医学の進歩と共に

LD50 は上昇しており、高線量被ばく患者の発がんなどの後発生障害の低減化も重要な課題である。当該研究では、急性障害の低減化と同時に、発がんや胎内被ばくなど後発性影響の低減化も視野に入れた研究を目的としている。

研究経過

1）カルコン誘導体、LBC(乳酸菌死菌体)、CPROXYL (スピンラベル剤) 等を用い防護能を評価し、MC-PROXYL に顕著な防護効果が認められた。
2）放射線高線量被ばくマウスの生存曲線、死因への影響を検討するため、カテキン投与量、方法を検討し、6Gy 照射で実験を開始した。またカテキンと Thrombopoietin との併用効果を検討した。
3）in vivo での放射線誘発遺伝子変異システムを確立するために、遺伝子変異マーカーをもつ Pun(Pink-eyed unstable) マウスを導入し、バックグランドデータを収集。
4）放射線誘発骨髄性白血病の低減化を検討するためカテキン含有率約 30% の GTE(緑茶抽出物) を 0.15%投与した。
5）細胞レベルでの照射後の生存率を MTT(3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrasolium bromide) 様物質を用いて一日で評価する系を構築した。

研究成果

1）スピントラップ剤（PBN、POBN、DMPO、DEPMPO、BMPO)、ならびに人の脳梗塞の治療剤として最近使用され始めた薬剤であるエダラボン（商品名ラジカット）の放射線防護効果を調べた。その結果、スピントラップ剤では POBN の防護能が最も高いことがわかった。
2）照射後 9 ないし 12 ヶ月経過において、各群それぞれ 1.6 ～ 12.9% のマウスが死亡しているが、カテキン投与による急性障害（白血球数等）において大きな差はみられていない。TPO とカテキン併用による高線量被ばくマウスの急性障害への低減化については、効果が認められていない。
3）P^{un} マウスの eye spot assay により線量－変異率の基礎データの収集を行ったが、胎齢 11 日 1Gy 照射では有意な線量効果が観察されなかった。このため、使用マウスの計画を変更し、低線量グループと共同して Δ gpt マウスを導入し、線量－変異率の基礎データの収集を開始した。
4）低線量照射後 6 ないし 12 ヶ月経過において、各群それぞれ１－５%のマウスが死亡しているのみである。
5）皮膚ケラチノサイト細胞株 HaCaT 細胞において、X 線照射によるアポトーシスがカテキンにより抑制された。
6）従来再現性等に問題のあった Real Time Reverse Transcription PCR を用いた定量技術を確立し、従来の mRNA 定量技術を大幅に成功することで本課題の研究に導入可能とした(平成 １４ 年度新規開始)。

５. 緊急時環境汚染対応研究

線量評価部:藤元憲三、白石久二雄、サフー・サラタ・クマール、木村真三、西村義一、渡辺嘉人、石榑信人、仲野高志、松本雅紀、黒瀧克己

目的

研究機関における小規模な RI 汚染被ばく、線源紛失事故及びそれによる被ばく、RI 輸送中の事故など、これまで想定されていないタイプの放射線事故において、環境中の放射性物質の濃度測定、住民への線量等の評価、汚染地域の同定を迅速化するために、事故シナリオと緊急時の環境測定法のマニュアルを作成する。また、道路や普通の地面を測定する方法技術を開発し、公表する。

研究経過

平成 11 年度には室内等の狭い範囲内における汚染を判別し核種を同定できる測定器としてガンマイメージャーを購入し、平成12年度には広面積表面汚染検出器を開発し、野外も含めた広域の表面汚染に対応できるようにした。また、平成 13 年度には GPS 付きの可搬型ガンマ線スペクトロメータを開発し、野外の事故時の線量評価に対応できる装置を準備した。さらに、それらの測定マニュアルを作成し、一部をホームページに掲載できるようにした。

研究成果

今年度は野外における放射線事故時に必要とされるガンマ線入射方向の情報を求めることが出来る測定計の開発を行い、特許申請を行うと共に、その簡易型を作成した。緊急時のマニュアル作成に関しては IAEA が作成している Technical Document が大変有用であることを探しだし、その翻訳を実施中である。