

放射線災害・医科学研究拠点

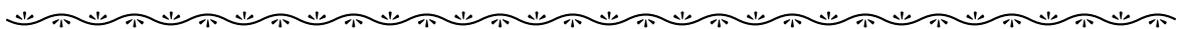
ニュース レター

2022
Vol.10

contents

放射線災害・医科学研究拠点 第5回カンファランス報告	1
広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線先端医学実験棟が完成（広島大学）	3
長崎大学 被ばく医療総合研修センターの 開所について（長崎大学）	9
幹細胞を標的とした ²¹¹ At 標識抗 CXCR4 抗体による急性骨髄性白血病の標的α線治療 （福島県立医科大学）	12
2022年度 放射線災害・医科学研究拠点 共同研究課題公募要項	16





表紙写真について

福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター PET/MRI

PET (positron emission tomography) は様々な放射性薬剤を用いることにより、各種の生体機能を画像化することができる装置であり、がんの進行度や再発の診断などに用いられている。一方、PET の空間分解能は正確な生体の形態情報を得るには不十分であるため、形態情報を得る画像診断装置である CT を組み合わせた PET/CT 装置が開発され広く普及している。MRI (magnetic resonance imaging) は CT と比べ組織コントラストに優れ、より精度の高い形態情報を得ることができる画像診断装置である。MRI 装置の内部に PET 装置を組み込んだ統合型 PET/MRI 装置は、MRI の磁場中で PET を正確に動作させる技術が完成して実現した装置であるが、その国内第 1 号機が本学に設置されている。PET と MRI を同時に撮像できるという利点を生かし、主に頭頸部や骨盤部のがんの診断に用いられている。



放射線災害・医科学研究拠点 第5回カンファレンスを開催

広島大学原爆放射線医科学研究所（原医研）・長崎大学原爆後障害医療研究所（原研）・福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センターによるネットワーク型共同利用・共同研究拠点「放射線災害・医科学研究拠点」がスタートして6年目となる令和3年6月5日、第5回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンスが開催されました。

この研究交流会は、もともと原爆後障害研究会の前日に、長崎大学原研と広島大学原医研の血液内科の交流会として昭和50年に始まったものが、広島大学・長崎大学連携事業カンファレンスを経て、放射線災害・医科学研究拠点カンファレンスとして開催されてきた、歴史のある研究交流会です。

第1回カンファレンスは急な決定と地理的關係から広島大学・長崎大学のみでの参加からの始動となりましたが、第2回以降は福島県立医科大学からの発表もあり、ネットワーク型共同利用・共同研究拠点における研究成果発表と意見交換を行う「場」となっています。

昨年度は、長崎大学での開催を予定していましたが、新型コロナウイルスの影響で、残念ながら中止となりました。

第5回となる今回のカンファレンスは、新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から、広島大学を当番校としてオンラインで開催しました。オンラインでの開催は初の試みでしたが、例年より多い約80名の参加がありました。

今年度も、ネットワーク型研究拠点の強みを生かしたトップダウン型プロジェクトである「トライアングルプロジェクト」の3つのテーマに沿ったセッションを設け、「低線量被ばく影響とリスク研究」では9演題、「放射線障害医療」では7演題、「放射線災害の社会影響と放射線防護」では4演題の発

表があり、活発な意見交換や議論がなされました。以下に私見ながら、発表内容について抜粋します。

「低線量被ばく影響とリスク研究」セッションでは、低線量・低線量率放射線被ばくによる生体影響とそのメカニズム解析、放射線リスク研究について、様々な角度からの発表がありました。放射線影響研究として、ラット雄性生殖腺機能における放射線影響、マウス腸管における放射線発がん感受性と被ばく時年齢の影響、マウス着床前期胚の放射線感受性と遺伝子発現の網羅的解析、甲状腺がん細胞と正常細胞における細胞競合現象と放射線の影響に関する興味深い研究発表が行われました（広島大・藤本、広島大・笹谷、広島大・金井、長崎大・鈴木）。電離放射線は、ゲノムDNAに二重鎖切断を誘導し、組換え、転座、異数性などを引き起こします。ゲノム損傷、修復に関する研究として、損傷修復時のクロマチン構造を制御するINO80複合体に着目した研究や、多能性幹細胞への初期化が正常核型を誘導するトリソミーレスキューに関する研究が紹介されました（広島大・孫、広島大・阿久津）。リスク研究として、ラット甲状腺由来細胞におけるI-131被ばくによる細胞応答性と福島原発事故後の被験者の体内I-131量に関する結果を用いたリスク推定についての報告がなされました（長崎大・三浦）。職業被ばくの水晶体の線量限度が引き下げられた事を踏まえ、実際の医療現場における水晶体被ばくの実態と、防護眼鏡着用効果に関する知見紹介も行われました（長崎大・工藤）。また、チェルノブイリ原子力発電所事故の、ウクライナ地域における ^{137}Cs 体内放射線量に関する研究が報告されました（長崎大・Sartayev）。低線量・低線量率放射線被ばくによる極わずかの生体影響を

検出し、リスク評価を行うためには、本セクションで発表された幅広い研究課題を継続し、研究結果を蓄積していくことが必要だと実感しました。

「放射線障害医療」のセクションでは、アミノ酸混合物による放射線防護効果に関する研究が報告されました（長崎大・松山）。オートファジーや、ミトファジーは、主要な細胞内分解機構の1つであり、この制御異常が様々な疾患に関与していることが明らかになりつつありますが、本セクションでは、甲状腺オンコサイトマにおけるミトファジーの関与、オートファジーの異常の発がんへの関与を示唆する研究報告が行われました（長崎大・永山、長崎大・川端）。また、歌舞伎症候群を特徴づけるメチル化パターンに関する新規知見が紹介されました（長崎大・濱口）。骨髄異形成症候群（MDS）は原爆被ばく者においてリスク増加が報告されている白血病の1つですが、MDSにおける染色体異常の特徴に関する報告や、マウスモデルを用いたMDS発症メカニズム解明に関する発表が行われました（長崎大・宮崎、広島大・仲）。また、爪を用いた電子スピン共鳴法（ESR）による線量評価法の確立に関する報告も行われました（広島大・Gonzales）。このセクションで発表された研究成果は、将来、医療現場における診断・治療分野での臨床応用が期待されます。

最後の「放射線災害の社会影響と放射線防護」セクションでは、救急救命士養成課程の学生を対象に行ったアンケート調査結果を用いて、原子力災害に対処するための「危機対応者」の対応業務啓発に役立つと示唆される知見が報告されました（福島医大・長谷川）。また、福島原発事故10年が過ぎた現在の状況と今後の復興にむけた課題に関する包括的な紹介が行われました（長崎大・高村）。さらに、福島復興にむけ、アンケート調査結果を用いた放射線影響に対する不安低減化に関

する知見が紹介されました（広島大・廣田）。最後に、科学コミュニケーションの必要性和、土壌や石といった原爆被ばくに関する物理試料の紹介が行われました（広島大・久保田）。本セクションでは、福島原発事故から10年が経過した今現在の福島県民の現状やこれからの課題について再認識し、その復興にむけ今後も様々な取組みや議論を継続していくことの必要性を実感しました。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックにより、今年度のカンファレンスは、対面ではなくオンライン開催となりました。発表後には、チャットを利用した意見交換や質疑応答が行われ、論議を深めることができました。オンライン開催のため、直接顔を合わせることができませんでしたが、カンファレンスは盛況に執り行われ、放射線災害・医科学研究拠点の意義・重要性を再確認するとともに、参加者の親睦を深める事のできた有意義な「場」となったのではないかと思います。

（文責：笹谷めぐみ、廣橋伸之）



広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線先端医学実験棟が完成

広島大学では、共同利用・共同研究拠点の基盤整備を目的とした放射線先端医学実験棟が2021年1月に完成し、本格稼働に伴い、5月に看板除幕式を開催しました。

放射線先端医学実験棟は、国内外の関連研究者等との共同利用・共同研究などのために放射線実験施設、動物実験施設、遺伝子実験施設を整備し、さらに、放射線災害医療分野の人材育成のための原子力災害トレーニングセンターも設置しました。また、広島をはじめとする原爆医療関連の資料について、保管、調査、解析を行う附属被ばく資料調査解析部も移転し、その他、セミナーなどを行う講堂や会議室の整備も完了し、本格稼働に至りました。

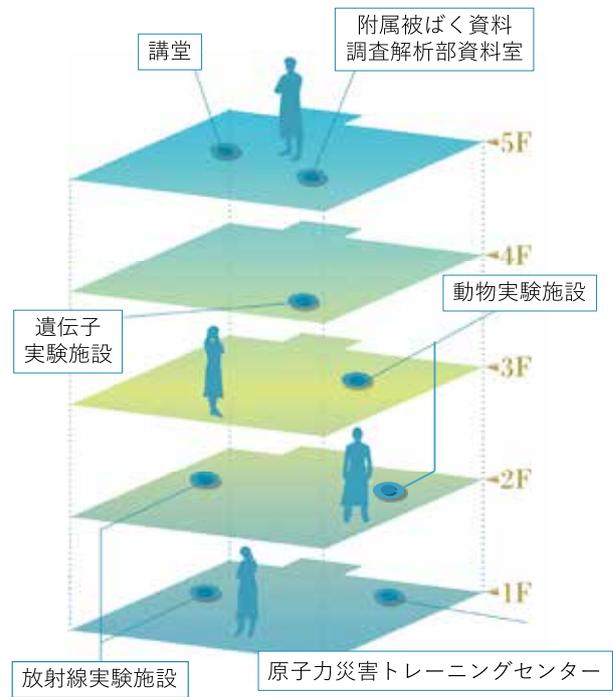
本実験棟が、国内外の研究者による共同利用・共同研究の拠点となり、世界の放射線災害・医学領域の発展に貢献することを目指します。

以下、各施設の概要を紹介いたします。

放射線実験施設

高線量率照射装置1台（ガンマセル）と低線量率照射装置4台があり（低線量率照射室1、2および低線量率飼育室1、2）、このうち2台の低線量率照射装置は実験棟2階の動物飼育エリアに設置され（低線量率飼育室1、2）、動物実験専用になっています。本実験施設の線源は全てセシウム137であり、ガンマ線のみの照射となりますが、1分あたり1 Gy 程度から1日あたり1 mGy 程度まで幅広い線量率のガンマ線を利用できる施設になっています。

高線量率照射装置はカナダ、ノーディオン・インターナショナル社のガンマセル40エグザクターで、線源の強さが148TBqあり、2021年現在で



の線量率は1分あたり0.8Gy程度で、減衰器の使用で80%程度まで線量率を下げることも可能です。サンプルホルダー（直径約30cm、深さ約10cm）に試料をセットし、サンプルホルダーの上下両方向から照射を行います。照射は全て装置内にて行われるため、手軽にご利用いただけます。

低線量率照射室1、2および低線量率飼育室1、2には中外テクノス社もしくはポニー工業製の照射装置がそれぞれ1台ずつ設置されており、その線源の強さは表1に示した通りです。照射室1および飼育室1では線源から試料設置位置までの距離を最大17m程度まで、照射室2および飼育室2では最大6m程度まで取ることができるため、実験に応じて距離を変えることにより線量率を調

整することが可能です（表1）。照射時には当施設の技術職員によるサポートの下、インキュベーターやラックをご希望の場所に設置し、その中に試料を入れて照射を行なっていただきます。

実際のご利用の際には、放射線災害・医科学研究拠点での共同利用・共同研究への申請、放射線

業務従事者としての登録、および実験計画書の提出をお願いいたします。使用に必要な諸々の手続きや詳細な線量分布や具体的な実験セットアップに関するご質問、ご相談は下記までお願いいたします。
rad@hiroshima-u.ac.jp

表 1

	ガンマセル	低線量率照射室 1	低線量率照射室 2	低線量率飼育室 1	低線量率飼育室 2
線源	セシウム 137				
線源の強さ	148TBq	1.85TBq	1.11TBq	12TBq、 1.11TBq、 0.111TBq より 選択	1.85TBq
線量率 (照射室、飼育室については室内最大距離～装置より1mの距離の線量率を記載)	0.8Gy/分	10mGy/日 ～3Gy/日	60mGy/日 ～2Gy/日	700μGy/日 ～20Gy/日	100mGy/日 ～3Gy/日



図 1：ガンマセル



図 2：低線量率飼育室 1
(試料設置可能距離 最大約17m)



図 3：低線量率照射室 2
(試料設置可能距離 最大約 6 m)

原子力災害トレーニングセンター

広島大学は、これまで医系臨床実習（緊急被ばく医療）、大学院（放射線災害復興を推進するフェニックスリーダー育成プログラム）、大学病院職員に対する原子力災害医療研修、さらにはHICARE（放射線被曝者医療国際協力推進協議会）活動の一環としての国内外の放射線災害医療人材研修などを主催、支援してきましたが、講義及び実習を行う専用の施設を有しておらず、その都度講義室や会議室で代用していました。

2021年1月に待望の広島大学原爆放射線医学研究所の新しい放射線先端医学実験棟が完成し、実験棟1階には放射線災害高度対応研修室と放射線災害対応先端技術開発室が新設されました。放射線災害高度対応研修室（図4）は緊急被ばく患者受け入れ実習が2ヶ所で同時に行えるほどの広さがあり、シャワー室、熱傷患者用浴槽、

体表面簡易検出器が装備されています。天井には複数のビデオカメラが設置されており、実習の様子は1階の会議室及び5階の講堂で供覧することができます。医学部5年生の緊急被ばく医療実習は、これまでGMサーベイメーターの取り扱いと汚染防護服着脱までしか実施できませんでしたが、早速本年度より上記実習に加え、原子力発電所事故に伴う汚染傷病者の受け入れ実習を開始しています。6～8人の学生が医師、看護師、診療放射線技師をそれぞれ担当し、現在我々が各原発立地県・隣県の原子力災害拠点病院に出向いて行っている実習とほぼ同じ内容を体験でき大変好評を得ています（図5、6）。

放射線災害対応先端技術開発室（図7）は内部被ばく解析のためのWBC（whole body counter）及び汚染試料解析装置を装備しており、研修及び有事の際に対応できるよう整備を進めています。



図4：放射線災害高度対応研修室



図5：医学部実習（汚染防護衣着脱）



図6：医学部実習（汚染傷病者対応実習）



図7：放射線災害対応先端技術開発室

動物実験施設

放射線先端医学実験棟の竣工により、動物実験系が維持管理を担当する動物実験施設も完全リニューアルされました。動物飼育エリアは2・3階に設置され、約1600㎡の延床面積の中に、マウス用飼育室として一般飼育室（11室）、胚操作飼育室（1室）、検疫室（1室）、コンベンショナル室（1室）、ラット用飼育室として一般飼育室（1室）が整備されています。これらの飼育室には個別換気型高密度飼育装置（図8、9）を導入し、これまでのほぼ倍増に近い動物飼育数増加が見込まれています。同時に、飼育動物の微生物感染事故・蔓延を防止できるほか、飼育室内への臭気や動物アレルゲンの飛散を減らし、利用者にも良好な作業環境を提供しています。

動物搬入の際には、検疫の実施や帝王切開法・受精卵移植法によるクリーニングサービスの提供を行うことに加え、専門作業員により洗浄・滅菌された飼育器材の提供、最新手法による定期的な微生物モニタリング、過酸化水素ガス滅菌装置を設置した大型パスルームおよび微酸性次亜塩素酸水産生装置の導入、利用者の動線整理等、徹底した衛生管理体制を整備し、Specific Pathogen Free (SPF) 環境下での理想的な動物飼育実験環境を実現しています。



図9：新しい飼育ケージ
清浄化空気が供給され、汚染排気も殆ど室内に排出されない特殊構造となっている。

動物飼育エリア内には、実験室を各フロアに1室ずつ設置しています。冷蔵庫や製氷機、ドラフトなどの基本的な実験設備が整備されている他、P2レベル実験も含めたさまざまな研究利用に対応しています。

また、放射線管理区域内にも飼育室3室（低線量率飼育室2室（図10）およびコントロール室1室）を設置し、動物個体を用いて低線量率放射線被ばくの生体影響に関する研究を行うことができます。

今回のリニューアルに伴い、動物実験施設の利用要領、手引き等も刷新され、2021年6月より本格稼働を開始しました。放射線災害・医科学研究拠点での共同利用・共同研究課題に関わる研究者の方々も、利用者登録・動物実験講習会および利用者講習会の受講等を経て、新しい動物実験施設をご利用いただけます。



図8：飼育室と個別換気型高密度飼育装置
装置1台で140ケージの飼育管理が可能。



図10：低線量率飼育室2
旧施設より移設された。飼育装置設置前に撮影。

遺伝子実験施設

附属放射線先端医学実験施設遺伝子実験系は、2021年5月に新設された放射線先端医学実験棟4階に管理室などの主要な施設を移し、新たなスタートを切りました。新施設では、国内外の研究者らとの共同利用・共同研究を進める放射線災害・医科学研究拠点としての機能を促進するべく、共同実験スペースや共同研究室を複数備えました。具体的には、共通の機器管理や利用・受託受付などのサービス業務を行う管理室を中央の共同実験スペースに隣接いたしました。それらを取り囲む様に6つの共同研究室、組織標本作製室、培養室、低温室、暗室、フリーザー室、資料室などを配置し、共同研究が機能的に完結できるようにしています。

また、施設では新たに、比較的安価で容易に

ロングリードシーケンス解析が可能な、ナノポアシーケンサー（PromethION24）を設置し、供用を開始しております。その他、これまで同様に、染色体解析システム、高速イメージングシステム、生細胞イメージング、フローサイトメーター、セルソーター、各種顕微鏡や遺伝子解析システム、組織標本作製受託サービスなどを稼働させ、放射線障害に関連するヒト疾患メカニズムを遺伝子・分子レベルで解明する研究を支援しています。

ご利用に際しては、放射線災害・医科学研究拠点での共同利用・共同研究への申請登録が必要となります。使用に必要な諸々の手続きや機器使用に関するご質問、ご相談は下記までお願いいたします。

遺伝子実験系機器サービス室：

gstantan@hiroshima-u.ac.jp



図11：共通実験室



図12：組織標本作製室



図13：共同研究室使用例

附属被ばく資料調査解析部

附属被ばく資料調査解析部では、原子爆弾および放射線による被災に関する医学的・社会的調査ならびにそれらに関連する資料・試料や情報の収集、整理、保存、解析の活動を継続的に実施しています。当部が保管する資料・試料や情報は大きく（１）原爆被爆に関する文書等資料（図14）、（２）被爆者の生体試料（図15）、（３）被爆者のデータベースの３つに分類されます。このうち（１）としては、被爆者の医学記録を初めとした調査研究資料、図書刊行物、新聞などの文書資料、音声、画像、映像などの視聴覚資料、土壌や岩石などの物理試料が含まれます。また、（２）としては、被爆後間もない時期に原爆の犠牲者から採取した臓器や組織の標本、剖検記録などが含まれます。生体試料のうち特に米軍病理学研究所から返還されたスライド標本については、デジタル化を行うことでデータベースを作成するプロジェクトを2020年秋に開始し、2022年春にインターネット上で公開することを予定しています。さらに



図14：被爆者の文書資料



図15：被爆者のスライド標本



図16：被爆者のデータを管理しているサーバ

（３）としては約29万人の被爆者を登録し、被爆の影響を長期にわたって追跡調査を行うことにより収集したデータをサーバで厳重に保管しています（図16）。

当部が保管するこれらの資料・試料は被爆75年を過ぎた今となつては、希少性も増して、原医研の研究の軌跡を示すばかりでなく、社会的にも広島という地域にとっても重要な財産となっています。これら資料・試料の大部分は、2021年1月に完成した放射線先端医学実験棟への移転を機に、分散して保管していた状況から集約的な管理が可能な状況となり、研究利用のための環境が改善されました。当部は放射線災害・医科学研究の共同利用・共同研究拠点として、所定の手続きと審査により利用申請が承認された場合は、保管する資料・試料や情報を学外者へ提供することも行っています。それらの研究によって得られた成果を社会へ発信することで、放射線関連の学術界の幅広い研究のさらなる発展に貢献したいと考えています。

長崎大学 被ばく医療総合研修センターの開所について

長崎大学病院 永井隆記念国際ヒバクシャ医療センター 教授 宇佐俊郎

長崎大学は、平成27年8月に広島大学、福島県立医科大学、弘前大学とともに原子力規制委員会より、高度被ばく医療支援センターならびに原子力災害医療・総合支援センターに指定されました。この両支援センターは、東京電力福島第一原子力発電所の事故後、それ以前の初期被ばく医療機関、二次被ばく医療機関、三次被ばく医療機関という緊急被ばく医療体制から原子力災害医療協力機関、原子力災害拠点病院、高度被ばく医療支援センターならびに原子力災害医療・総合支援センターという原子力災害医療体制へ変更に伴い設置されたものです。高度被ばく医療支援センターの求められている役割は、有事の際には、原子力災害拠点病院で対応困難な傷病者等の診療及び長期経過観察、原子力災害拠点病院等の診療支援ならびに専門家チームの派遣、平時においては、関係する医療従事者等への教育研修の実施、国、立地県等の原子力防災訓練への参加があります。原子力災害医療・総合支援センターに求められている役割としては、有事の際には原子力災害医療派遣チームの派遣調整、平時においては原子力災害拠点病院等への支援ならびに関係機関とのネットワークの構築です。指定されてから6年が経過しますが、まだまだ十分な体制構築や教育研修を実施できていないのが現状です。

特に研修において長崎大学では、講義、実習において学内の講義室等を研修ごとに借りる形で行っており、受講生や講師、研修運営側にとって非常に不便な状況でした。そこで大学病院の改築、改修に伴い使用されなくなった建物を改修して平時においては被ばく医療に関する講義、実習、訓

練等が行え、有事の際には、被ばく傷病者の診療、線量評価、災害対策本部等として使用可能な施設を要望しましたところ、原子力規制庁のご支援により、このたび落成・開所の運びとなりました。

令和3年6月24日に開所式が挙行されましたが、新型コロナウイルス感染症流行下であり、現地とWEBでのハイブリッド形式の開催となりました。

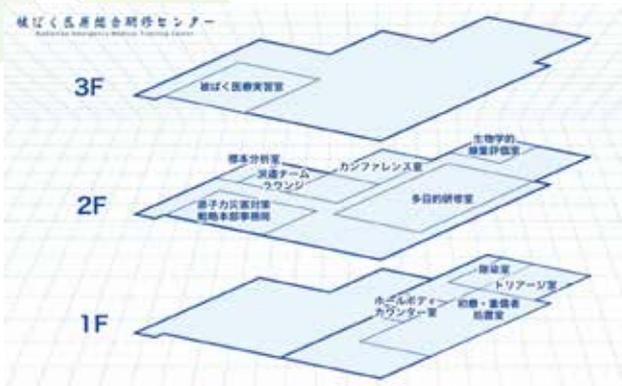


河野茂 長崎大学学長の主催者挨拶の後、更田豊志 原子力規制委員会委員長、山下俊一 量子科学研究開発機構放射線医学研究所長より来賓の挨拶をいただき、Zhanat Carr 世界保健機関(WHO) 気候変動・健康・環境局 放射線チーム 研究員からビデオメッセージをいただきました。



この被ばく医療総合研修センターは、大学病院の敷地内にあり、以前は大学病院の放射線部、検査部、手術部の一部として使用されていた中央診療施設の3階建の建物の一部を改修したも

のになります。

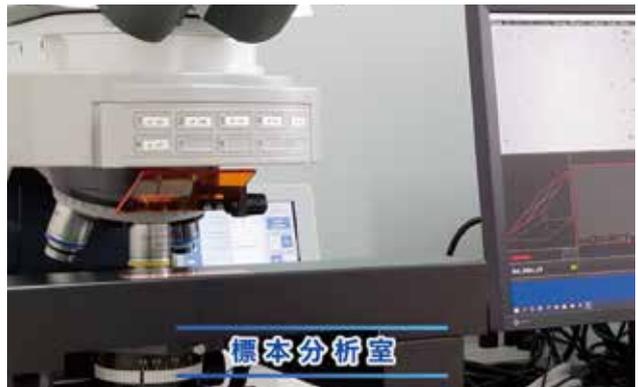
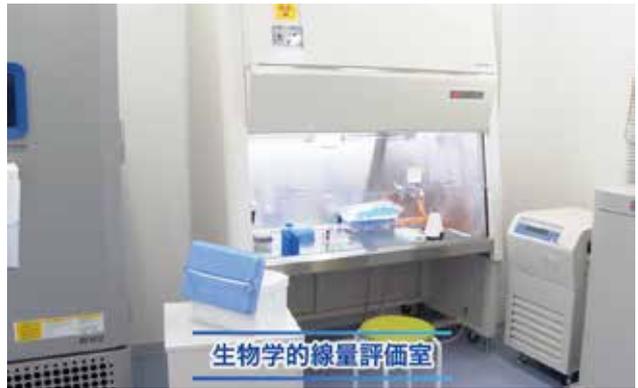


1階にはトリアージ室と除染室、初療・重傷者処置室があり、平時では被ばく・汚染傷病者の受入研修・訓練ならびに有事の際には、実際に被ばく・汚染傷病者の診療が行える施設です。



また、1階にはホールボディカウンターを設置し、内部被ばくの線量評価が行えます。

2階には生物学的線量評価室があり、染色体検査、バイオアッセイ用にサンプルの調整を行います。



検査室以外に研修室として約60名でスクール形式の研修が行える多目的研修室、有事の際には災害対策本部として使用できるカンファレンス室があり、ここには統合原子力防災ネットワーク機器が備えられており、有事の際は国、自治体、各支援センターとのテレビ会議、情報共有等ができるようになっています。



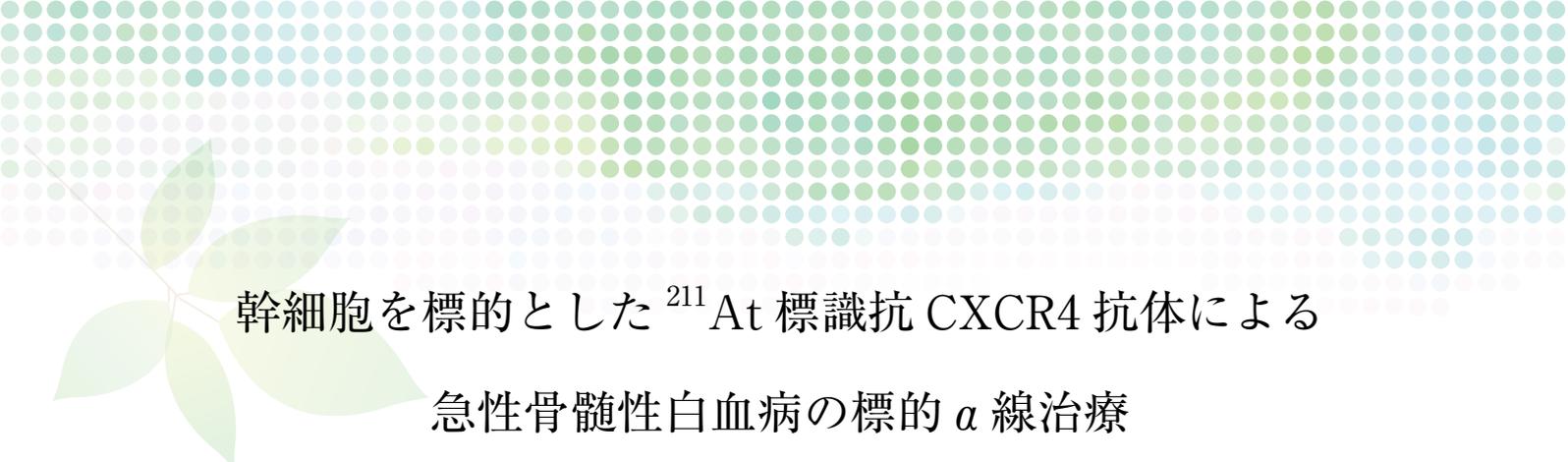
被ばく医療総合研修センター開所



このように被ばく医療総合研修センターでは、平時において原子力災害医療に関する座学の研修から傷病者の処置の実習、物理学的、生物学的線量評価の研修まで総合的、系統的に研修を実施できる施設となっています。本施設を有効に活用し、長崎大学では原子力災害医療に対応する人材育成に努めてまいります。

3階には改修前の手術室を転用した被ばく医療実習室があり、被ばく・汚染傷病者対応の訓練、特に手術の訓練も可能となっています。





幹細胞を標的とした²¹¹At 標識抗 CXCR4 抗体による 急性骨髄性白血病の標的 α 線治療

福島県立医科大学 Fukushima International Medical Science Center 教授 織 内 昇

【本研究のポイント】

- ・がん幹細胞（CSC）を標的とした治療が有効との仮説をもとに、腫瘍の微小環境で CSC を標的とした飛程が短くエネルギー特性の優れた α 線による治療が有用と考え、急性骨髄性白血病（AML）に対する抗 C-X-C chemokine receptor type4（以下、CXCR4）抗体による新規の放射免疫療法を着想しました。
- ・α 線放出核種アスタチン 211（²¹¹At）標識抗 CXCR4 抗体を作製し腫瘍モデルにおける薬物動態解析と吸収線量評価を行いました。
- ・治療の有効性を示す薬物動態と腫瘍吸収線量ならびにリスク臓器の許容しうる毒性指標が得られたことから、²¹¹At 標識抗 CXCR4 抗体による AML 治療の有用性が示唆されました。

【背景】

CXCR4 は、7 回膜貫通型のケモカイン受容体で、細胞内のシグナル伝達を介した細胞分裂と運動性の亢進、すなわち腫瘍の増殖、浸潤ならびに転移の促進に関与しています。CXCR4 は正常細胞にも発現しますが、がん幹細胞（CSC）に広く発現し、多くの固形癌や血液腫瘍における発現が報告されています。

腫瘍組織を構成する細胞には多様性があり、がん細胞が免疫細胞や間質細胞を制御して腫瘍の生存や増殖に有利な微小環境を形成しています。腫瘍細胞自体も均一ではなく、腫瘍組織に存在する CSC は、自己複製するとともに前駆細胞とし

て分化・増殖し、分化した細胞とともに腫瘍を形成するという階層性モデルが提唱され支持されています。治療抵抗性の獲得や再発には様々な因子が関与していますが、CSC は治療に抵抗性を示す腫瘍細胞のクローンを誘導し、治療抵抗性の細胞が優勢になることにより、腫瘍の増大とともに悪性度が増してその治療は臨床的に無効となります。したがって腫瘍増悪の鍵となる CSC を標的とした治療が癌の制圧に有用と考えられます。

核医学治療は、¹³¹I が放出する β 線によるバセドウ病や分化型甲状腺癌の治療が主体でしたが、近年 α 線核種の臨床応用が可能となり、β 線核種で治療効果が不十分な癌に対して α 線核種が有効であった臨床例が数多く報告され脚光を浴びています。α 線は飛程が 100 μm 未満と短く β 線よりも線エネルギー付与や生物学的効果が大きいため、標識薬剤を取り込んだ組織の障害が大きい反面、周囲の正常組織への影響は小さくなります。α 線核種による治療は、わが国でも保険診療として実施されている²²³Ra（塩化ラジウム）による去勢抵抗性前立腺癌骨転移の治療の他、海外ではアスタチン（²¹¹At）、ビスマス（²¹³Bi）、アクチニウム（²²⁵Ac）などを用いた臨床研究が行われています。最も注目を集めているのは²²⁵Ac-DOTATATE による神経内分泌腫瘍の治療と²²⁵Ac-PSMA-617 による前立腺癌の治療です。これらは β 線核種であるルテチウム（¹⁷⁷Lu）標識体に不応あるいは再発した患者に投与して寛解に導いた成績が報告され、標的 α 線治療（Targeted α-particle Therapy:TAT）

として今後の発展が期待されています。

α 線による核医学治療は、飛程が短い特徴から血液腫瘍に対する治療が有効と考えられることから、CXCR4に対する抗体に α 線放出核種 ^{211}At を標識した治療薬によるCXCR4を標的とした治療の開発を目的として ^{211}At 標識抗CXCR4抗体(^{211}At -CXCR4 mAb)の薬物動態と吸収線量を評価するpreliminaryな研究を行いました¹⁾。

【研究方法】

抗CXCR4抗体(Abcam, UK)に ^{211}At および ^{125}I を標識し、 ^{211}At -CXCR4 mAbおよび ^{125}I -CXCR4 mAbを作製しました。 ^{125}I は市販の ^{125}I sodium iodide (Perkin Elmer, USA)を購入し、 ^{211}At は本学のサイクロトロンMP-30 (Sumitomo Heavy Industry, Japan)で製造・精製を行い使用しました。腫瘍系としてヒト急性骨髄性白血病(AML)細胞株U937 (ECACC, UK)を10%牛胎児血清、ペニシリンならびにストレプトマイシンを添加したRPMI1640培養液中で5% CO_2 、37°Cの条件で培養しました。

8週齢の雄BALB/cマウスの背部皮下に、 1×10^7 個のU937細胞を注射し、腫瘍モデルを作製しました。投与後2-3週、腫瘍体積が200-300 mm^3 となった時点で摘出した腫瘍をホルマリン固定した後パラフィンに包埋して染色用切片を作製し、CXCR4抗体による免疫組織染色を行い、マウスモデルの腫瘍におけるCXCR4の発現を確認しました。

次に ^{211}At -CXCR4 mAbおよび ^{125}I -CXCR4 mAbの腫瘍集積ならびに体内動態を明らかにするため、腫瘍モデルにおける経時的な体内分布を測定しました。腫瘍長径が10mm程度となった時点で、標識抗体を抗体量5 $\mu\text{g}/100 \mu\text{L}$ に調整して各々320kBq、60kBqを尾静脈から投与し、1分、1、6および24時間後に動物を安楽死させ、体重を

測定した後、血液と主要な臓器および腫瘍を摘出しました。それらの検体は、重量と放射能を測定し、標識抗体の腫瘍および臓器への集積を% ID/gで定量化しました。甲状腺は正確な重量が測定できないため、% IDで定量化しました。動物実験は機関の動物実験委員会で承認された計画書に基づき、動物実験規程を順守して実施しました。

治療の有効性と毒性を評価する目的で、線量計算ソフトOLINDA/EXM ver.2.0 (Hermes Medical Solutions, Sweden)を用いてマウス体内動態のデータから外挿してヒトの臓器吸収線量を算出しました。また同じ線量計算ソフトを用いて球体モデルによる解析から腫瘍の吸収線量を求めました。

【研究成果】

U937腫瘍の免疫組織染色では、腫瘍細胞の細胞膜と細胞質が染色され、U937はCXCR4を発現していることを確認しました。U937移植ヌードマウスにおける ^{211}At -CXCR4 mAbの血中動態は ^{125}I -CXCR4 mAbよりやや速く、血中半減期はそれぞれ15.0時間、18.0時間でした。両者の体内分布は多くの主要臓器において相同でしたが、甲状腺は ^{211}At -CXCR4 mAbが ^{125}I -CXCR4 mAbと比較して著明に高く、 ^{211}At -CXCR4 mAbの体内での不安定性と脱アスタチン化が示唆されます。

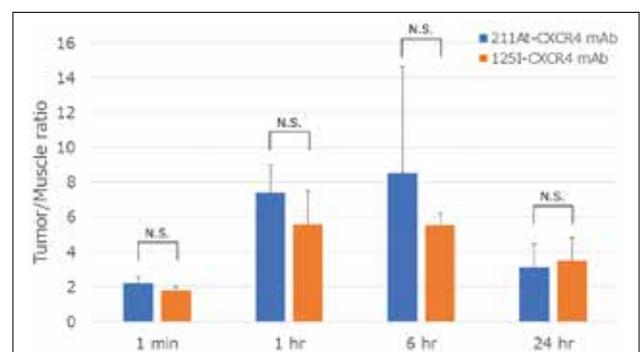


図1 : U937移植マウスにおける ^{211}At -CXCR4 mAbおよび ^{125}I -CXCR4 mAb投与後の腫瘍対筋肉比 (Sci Rep. 2020 Apr 22;10 (1):6810.)

腫瘍対筋肉比は、1時間後から6時間後で最も高く、24時間後には低下しました（図1）。一般にIgGは血中動態が遅いため、 ^{211}At のように物理学的半減期が7時間と短い核種による治療には、より血中動態の早い抗体フラグメントの使用やプレターゲットング法の応用によって腫瘍対バックグラウンド比を高める必要があると考えられています。しかし抗体の血中動態や腫瘍集積は、腫瘍や抗体によって変わり得るものであり、今回の結果は、 ^{211}At の物理学的半減期を考慮すると適当な薬物動態であり、使用した抗体は ^{211}At による治療応用に適しているものと考えられます。

以上より、 ^{211}At -CXCR4 mAbは体内で一定程度不安定であるが、U937腫瘍に発現するCXCR4に集積し、その集積は治療効果を与え得る程度に持続しているものと推察されます。

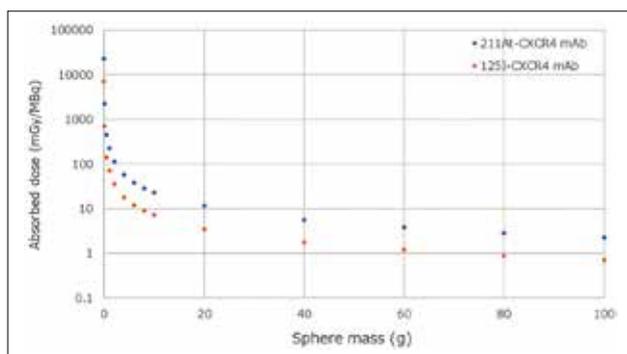


図2：U937移植マウスにおける ^{211}At -CXCR4 mAbおよび ^{125}I -CXCR4 mAb投与後の腫瘍吸収線量
(Sci Rep. 2020 Apr 22;10(1):6810.)

腫瘍の吸収線量は、実験に用いたマウスモデルの腫瘍の重量として ^{211}At -CXCR4 mAbについては 0.299 ± 0.249 、 ^{125}I -CXCR4 mAbについては 0.116 ± 0.024 を用いて算出しました（図2）。そのため ^{211}At -CXCR4 mAbの吸収線量が3倍程度大きい値となりました。腫瘍が10gの場合、 ^{211}At -CXCR4 mAbの吸収線量は22.8mGy/MBq、腫瘍対骨髄比と腫瘍対腎臓比は、それぞれ44.5、79.4となりました。

【考察と今後の展望】

CSCを標的としたAMLの α 線による放射免疫療法の開発を目的として、CXCR4に対する抗体を ^{211}At で標識した ^{211}At -CXCR4 mAbの腫瘍モデルにおける薬物動態の解析と線量評価を行いました。 ^{211}At -CXCR4 mAbの血中半減期は15時間であり、 ^{211}At の物理学的半減期7時間と比較して大きな不均衡はありませんでした。投与後6時間の腫瘍集積は5.05% ID/g、腫瘍対筋肉比は 8.51 ± 6.14 でした。ヒト成人ファントムに外挿した吸収線量は、骨髄が0.512mGy/MBq、腎臓が0.287mGy/MBq、他の主要臓器はいずれも1mGy/MBq未満でした。腫瘍の吸収線量は、腫瘍が10gの場合に22.8mGy/MBqであり、その場合に腫瘍と対比したリスク臓器の許容線量の指標とされるTherapeutic indexは、腫瘍対骨髄比と腫瘍対腎臓比がそれぞれ44.5と79.4であり概ね許容範囲内でした。

本研究で用いた ^{211}At -CXCR4 mAbの腫瘍集積は、他の放射免疫療法に用いる標識抗体と比較して十分には高くありませんでしたが、これはCXCR4が腫瘍特異的な抗原ではなく、使用した細胞のCXCR4発現が低い可能性や使用した抗体のCXCR4抗原への親和性などの可能性が考えられます。本研究では、用いた細胞のCXCR4発現を定量化していませんが、in vitroにおいて標識抗体の細胞結合は、非標識抗体によって阻害されることを確認しており、標識抗体は抗体活性を有しCXCR4抗原に結合していることは明らかです。 ^{211}At -CXCR4 mAbは、腫瘍が発現するCXCR4に特異的に結合し、腫瘍モデルにおいて高い腫瘍対筋肉比が得られたことから、今回のAML腫瘍モデルに対する ^{211}At -CXCR4 mAbによる治療は、合理性があるものと考えられます。

放射線治療では、線量分布に基づいて必要な線量を腫瘍に集中させ、周囲の正常臓器への線量を

可能な限り少なくする治療計画が行われます。核医学治療は、病巣に特異性が高く体内で安定な放射性薬剤を製造したうえで、薬剤の体内分布から線量計算を行い、前述の用量制限因子となる臓器の吸収線量を限度以下に抑えられるよう投与量を含めた投与方法を最適化して治療を行います。腫瘍の血流、細胞密度や組織の不均一性、組織の低酸素など治療効果に影響する要因は多くありますが、線量評価に基づく治療は合理的であり、それによって制御率の向上と合併症の軽減が期待できます。本研究で得られた Therapeutic index は、腫瘍対骨髄比が 44.5 であり、理想とされる 50 には届きませんでした。血液腫瘍であることを考えると、腫瘍細胞は血中に浮遊するか、あるいは骨髄中でコロニーを形成していることが推測されるため、実際には十分な Therapeutic index が得られるものと考えられます。

核医学によるがん治療では、これまで線量評価に基づいて個別化した治療計画はされず、体重あたり一定量の投与や経験的な投与が行われてきましたが、今後の治療開発や臨床応用では、骨髄および副作用が問題となり得る臓器の吸収線量の評価が望まれます。 α 線の線量評価、特に細胞レベルのマイクロドシメトリーは確立していない中で、single cell で血中に浮遊し骨髄中でも少数の細胞がコロニーを形成していることが推測される血液腫瘍の血液毒性や臓器毒性ならびに治療効果を予測する線量評価は課題です。それは同時に正常細胞の障害の評価にもつながります。そのことを踏まえて、筆者は ^{211}At による正常細胞障害を染色体解析によって評価する研究を行っています。

標識薬剤の病巣集積を画像化し定量化することは、臨床的には線量評価の他に、治療適格性や毒性予測にも役立つ情報を与えるとともに、治療効果や予後を予測するサロゲートマーカーともなり得ます。最近の治療薬は遺伝子発現や変異をパネ

ル検査で明らかにして適応決定するものが多くあります。したがって画像マーカーとしては、遺伝情報の下流にある分子の発現を評価する標識薬の開発も重要です。新規薬剤の開発において、全身の薬剤分布を画像化して腫瘍やリスク臓器の吸収線量を定量化することは、非臨床動物試験による安全性と有効性の検証のカギとなります²⁾。標的臓器の吸収線量を推定して最大耐量や用量制限毒性を評価し、薬理試験により薬物動態のデータから薬効量を決定する際にも、画像による評価には大きな役割があります。

今回の研究成果をもとに、AML の他、同様に CXCR4 を発現し放射線感受性の高い悪性リンパ腫や固形がんに対しても、本治療法の有効性についての原理実証や、 α 線による正常細胞の障害など、効果と安全性の観点からの検討を行い、TAT の実用化に向けた研究を続けていく所存です。

【謝辞】 本研究は、ふくしま国際医療科学センター 趙 松吉教授をはじめとする研究者による核種製造、標識合成、動物実験等、および血液内科学講座 池添隆之教授の貢献による成果であることを特記し深甚なる謝意を表します。

【文献】

1. Oriuchi N, Aoki M, Ukon N, Washiyama K, Tan C, Shimoyama S, Nishijima K, Takahashi K, Ito H, Ikezoe T, Zhao S. Possibility of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using ^{211}At -CXCR4 monoclonal antibody. *Sci Rep.* 2020 Apr 22;10 (1) :6810. doi:10.1038/s41598-020-63557-9.
2. 織内 昇. 我が国の Theranostics の現状 現行の核医学治療における画像の役割と新規治療開発への展開 *臨床放射線* 64 : 1505-1511, 2019.

2022年度 放射線災害・医科学研究拠点 共同研究課題公募要項

はじめに

「放射線災害・医科学研究拠点」は、福島第一原発事故が要請する学術に対応するために、広島大学原爆放射線医科学研究所、長崎大学原爆後障害医療研究所及び福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センターの3拠点機関がネットワーク型拠点を形成し、先端的かつ融合的な放射線災害・医科学研究の学術基盤の確立と、その成果の国民への還元と国際社会への発信を目的として2016年度に設置されました。

放射線研究及び関連諸科学の共同研究を推進するため、3拠点機関が共同して研究課題を公募します。

申込み方法

(研究課題種目)

公募する研究課題種目及び細目は、次のとおりです。

なお、2022年度から、重点プロジェクト課題に「医療放射線研究」(キーワード: 医療放射線被ばくの人体影響評価、放射線診断・治療法の開発、橋渡し臨床研究)を新たに設定しました。

また、福島原発事故対応プロジェクト課題及び重点プロジェクト課題で応募された申請は、申請者が選択した研究課題種目及び細目を変更することが望ましいと放射線災害・医科学研究拠点共同研究課題審査部会(以下「共同研究課題審査部会」という。)が審査の過程で判断した場合には、変更することがあります。

おって、申請課題に対応する研究課題種目及び細目が分かりにくい場合は、拠点本部事務局までメールでお問い合わせください。

【福島原発事故対応プロジェクト課題】

- ① 低線量・低線量率放射線の影響に関する研究

- ② 内部被ばくの診断・治療法の開発
- ③ 放射線防護剤の開発研究
- ④ 放射線災害におけるリスクコミュニケーションのあり方等に関する研究

【重点プロジェクト課題】

- ① ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究
- ② 放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究
- ③ 放射線災害医療開発の基礎的研究
- ④ 被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究
- ⑤ 放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究
- ⑥ RIの医療への応用
- ⑦ 医療放射線研究

【自由研究課題】

放射線災害・医科学研究の総合的発展を目指し、本拠点の施設・設備や資・試料を利用して、応募者の自由な発意に基づき行われる共同研究

(申請資格)

2022年4月1日の時点で、大学・研究機関の研究者、大学院生又はこれらに相当する方(見込みを含む。)を対象とします。

ただし、本ネットワーク型拠点を構成する3拠点機関に所属する研究者は、申請資格がありません。

(研究期間)

2022年4月1日から2023年3月31日までの間

(提出書類)

円滑な研究活動が可能となるようあらかじめ本ネットワーク型拠点の受入研究者(教授、准教授、講師及び助教)と打合せの上で、次の書類を作成してください。

- (1) 放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共

同研究申請書（様式1）

（2）誓約書（様式2）

（3）承諾書（様式3）

※申請者（複数の場合は代表者）が広島大学、長崎大学、福島県立医科大学に所属する場合は提出不要

（提出方法）

申請書を作成し、公募申込フォームより申請してください。

（申請締切）

2021年12月6日（月）

申請は締切日以降も受付します。

（採否）

共同研究課題審査部会の議を経て放射線災害・医科学研究拠点運営委員会（以下「運営委員会」という。）で採否を決定し、研究開始前までに拠点本部長より申請者に通知します。

採択された課題は、本拠点ホームページの「採択課題一覧」で所属・氏名・課題名等を公表します。

また、研究費を配分する研究課題には配分額を併せて通知します。

※採択後に共同利用を希望する設備・機器等の利用に当たっては当該設備・機器等を管理する拠点機関にお問い合わせください。

※設備等の利用に際し、各種申請、講習会の受講等の諸手続が必要な場合があります。

（共同研究費（旅費を含む））

福島原発事故対応プロジェクト課題及び重点プロジェクト課題として採択された共同研究のうち、共同研究課題審査部会の議を経て運営委員会で決定した申請に対し、予算の範囲内で（2021年度実績：20万円を上限）、共同研究費（旅費を含む。）を配分します。自由研究課題や締切日を過ぎて申請された福島原発事故対応プロジェクト課題及び重点プロジェクト課題は、配分の審査対象になりませんので、ご留意願います。

（共同研究代表者の所属等の変更及び共同研究者の追加）

共同研究開始後に、共同研究代表者の所属・連絡先が変更になった場合や、共同研究者を追加する場合は、次の書類を作成し、拠点本部事務局までメールで提出してください。

放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究変更届（様式4）

（受入研究者の変更）

共同研究開始後に、やむを得ない事情により受入研究者を変更する場合は、次の書類を作成し、拠点本部事務局までメールで提出してください。

放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究受入研究者変更届（様式5）

（採択決定後の辞退）

採択決定後に、やむを得ない事情により辞退する場合は、受入研究者の了承を得た上で、次の書類を作成し、拠点本部事務局までメールで提出してください。

なお、共同研究費が配分されている場合は、残額を返納いただきます。

また、研究開始後の辞退の場合は、原則として成果報告書を提出していただきます。

放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究辞退届（様式6）

（成果報告書）

研究期間終了時に研究状況等を記載した「成果報告書」を研究代表者又は受入研究者から提出していただきます。

報告書の記載要領などについては、後日連絡いたします。

成果報告は、2023年度に公開する予定です。

（本拠点の共同研究による成果の発表）

本拠点の共同研究により成果を発表される場合は、下記のとおり「放射線災害・医科学研究拠点における共同研究」の成果である旨の表示をお願いい

たします。

「This work was supported by the Program of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science.」

(知的財産権)

本拠点の共同研究により生じた知的財産権の帰属は、関連する所属機関の間で協議し、決定してください。

(研究倫理の遵守)

共同研究を実施するに当たり、関係する国の法令等を遵守し、事業を適正かつ効率的に実施するよう努めなければなりません。

特に、不正行為、不正使用及び不正受給を防止する措置を講じることが求められています。

そのため、共同研究者には、以下のとおり研究倫理教育の受講を義務付けています。

- (1) 所属研究機関等が定める研究倫理教育の受講
- (2) 所属研究機関等が研究倫理教育について定めていない場合は、受入研究代表者が所属する拠点機関が定める研究倫理教育の受講

(宿泊施設)

共同研究を実施する上で広島大学又は長崎大学の宿泊施設の利用を希望する場合は、照会願います。

(その他)

利用希望設備機器等の利用に当たっては、ネットワーク型拠点の各拠点機関の関連規則を遵守してください。

問い合わせ先

〒734-8553 広島市南区霞一丁目2番3号
広島大学霞地区運営支援部総務グループ
(拠点本部事務局)

TEL 082-257-5186

〒852-8523 長崎市坂本1丁目12番4号
長崎大学生命医科学域・研究所事務部総務課研究
支援担当

TEL 095-819-7195

〒960-1295 福島市光が丘1番地
福島県立医科大学医療研究推進課

TEL 024-547-1794

