

## 評価単位 4 : 放射線影響・被ばく医療研究

	H28	H29	H30	R1	R2	R3	R4	見込
QST自己評価	A	A	A	A	B	A	—	A
主務大臣評価	A	A	A	A	B	—	—	—

**自己評価：A**

評価軸（評価の視点） 及び評価指標	評定の根拠
<p><b>【評価軸】</b> ① 放射線影響研究の成果が国際的に高い水準を達成し、公表されているか。</p> <p><b>【評価指標】</b> ① 国際水準に照らした放射線影響研究成果の創出状況</p>	<p><b>下記のとおり中長期計画を上回る顕著な成果を創出したことからA評定と評価する。</b></p> <p><b>放射線影響研究</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>年齢、線質、生活習慣による放射線影響の変動を解明してリスクモデルとして示したのみならず、低線量域での生物学的効果比の値を示した。（評価軸①、評価指標①）</li> <li>放射線に起因する腫瘍でがん原因遺伝子の介在欠失変異があること、組織幹細胞が放射線照射後に増殖することについて、低線量・低線量率放射線の発がん影響の機序や年齢依存性の機序を示した。（評価軸①、評価指標①）</li> <li>環境放射線計測分野において、国民線量の実態把握が可能になった。宇宙環境における放射線モニタリングおよび宇宙における被ばく線量の低減化技術について、国内外との連携を通じて新たに提案した。高分子損傷機構の解明や二次粒子被ばく問題、最先端の放射線治療であるFLASHのメカニズム研究等に大きく貢献した。医療被ばくや医療従事者の被ばく線量の評価を行った他、国際レベルの防護の最適化のためのツールを開発した。実際の水田土壌で世界初のプルトニウム等の環境移行データを取得した他、安定元素等の脱離法によるKdのデータを目標通り取得した。（評価軸①、評価指標①）</li> <li>国内研究機関と協力して、放射線リスク・防護研究基盤の構築に加え、優先的な研究課題及びロードマップ案を公表と、被ばく時年齢を考慮した線量率効果係数、低線量・低線量率放射線の生物学的メカニズムのレビューに関する論文を報告した。放射線生物影響研究資料アーカイブ(J-SHARE)を構築し、放射線影響研究分野の成果創出の効率化に大きく貢献した。（評価軸①、評価指標①）。</li> </ul> <p><b>被ばく医療研究</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>iPS細胞における変異の原因解明を通して、世界水準を凌駕する、変異が劇的に少ないiPS細胞の樹立に成功した。（評価軸①、評価指標①）。iPS細胞を樹状細胞に分化させ、高品質かつ大量の樹状細胞を調製し、更に局所に注射することで放射線がん治療の効果を飛躍的に高め得ることを示し、難治がんの寛解の可能性および効率的アブスコパル効果誘導を示した。（評価軸①）。従来不可能だった水溶液中でのレドックス観測を可能にした。（評価軸①、評価指標①）</li> <li>今中期では染色体解析へのAI導入を実現した。結果、熟練者と同等の解析の質を実現し、再現性100%、更には従来の1,800倍の解析スピードを達成し、これまで30時間以上を要した解析が1分以内で可能となった。（評価軸①、評価指標①）</li> <li>ウラン及びプルトニウムの生体内での動態・生体分子との相互作用解明に初めて成功した。約10倍親和性の高い新規プルトニウムキレート剤の同定と3次元骨ウラン動態解析系の構築に成功した。（評価軸①）</li> </ul> <p>なお、中長期計画上、令和4年度までに予定した業務はすべて実施し、中長期計画及び中長期目標は達成される見込みである。</p>

I.1.(4) 1) 放射線影響研究 (1 / 6)

中長期計画	主な業務実績	達成状況
<p>年齢や線質、また生活習慣要因を考慮した発がん等の放射線影響の変動に関する実証研究を行い、動物実験等の成果や疫学的データを説明できるリスクモデルを構築する。実施に当たっては、様々な加速器等を用いた先端照射技術も活用する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>複数の臓器における生物学的効果比を求め、特に中性子線の乳がん誘発や脳腫瘍誘発では、感受性時期に最も大きい事を初めて求めた。この際、放射線被ばくに起因する脳腫瘍をゲノム変異によって識別できるPtch1ヘテロ欠損マウスを用い、低線量域での生物学的効果比を精密に求めたことは、ゲノム研究の成果を取り入れたものであり計画を超えた成果である。令和4年度については、疫学データとの整合性の評価を行って、リスクモデルを構築する見込み。これらの成果は宇宙放射線や放射線治療散乱線の被ばく影響推定の改善に資するものであり、成果の公表を通じて、ICRPが定める放射線加重係数の基礎情報として放射線防護・規制の国際的枠組みに貢献した。(スライド4-4)</li> <li>放射線影響は、妊娠経験・食事・ストレスなど複数の要因で修飾されることを明らかにした。また、放射線による乳がん誘発に対する年齢と生活習慣の修飾効果を定量化して疫学との比較を行い、構築したリスクモデルを提示する見込み。これらの成果は、放射線影響が生活習慣の改善により低減できることを示し、放射線に関する国民の不安解消に資する。また、ICRPタスクグループ111等での個人差の扱いの検討に資する基礎情報を提供することで国際的枠組みに貢献した。(スライド4-4)</li> </ul>	◎
<p>特に次世代ゲノム・エピゲノム技術及び幹細胞生物学の手法を取り入れ、放射線被ばくによる中長期的影響が現れるメカニズムに関する新知見を創出する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>放射線被ばくに起因する腫瘍に、自然発生した腫瘍にはない「介在欠変異」が存在することを、Ptch1ヘテロ欠損マウスの脳腫瘍、Tsc2ヘテロ欠損ラットの腎がん、野生型ラットの乳がんを証明した。特に、介在欠変異の有無を利用して低線量・低線量率放射線による脳腫瘍の誘発の低下を高精度に示した成果は、UNSCEAR 2020/2021年報告書において低線量放射線影響の機序を示す最新成果として引用された(令和3年掲載)。これらの成果は、介在欠変異が放射線誘発がんの特徴的であるという法則の一般性を示すものであり、放射線の影響を鋭敏に検出できる可能性を示すとともに、低線量・低線量率放射線の発がん影響の機序を示す情報として放射線防護・規制の国際的枠組みに貢献した。(スライド4-5)</li> <li>年齢依存性については、小児期の肝臓、Tリンパ腫の高感受性である機序(見込み)、また、低線量・低線量率影響の機序については、放射線応答の線量依存性が乳腺細胞の種類により大きく違うことを示した。これらの成果は、小児期が放射線発がん高感受性である機序を示すものであり、成果の公表を通じて、低線量・低線量率放射線の発がん影響の機序を示す情報を提供することで放射線防護・規制の国際的枠組みに貢献した。(スライド4-5)</li> </ul>	◎

※達成状況 ○:達成、-:未達、◎:中長期計画を上回る成果を創出  
中長期計画を上回る実績は、下線有

I.1.(4) 1) 放射線影響研究 (2 / 6)

中長期計画	主な業務実績	達成状況
<p>・また、学協会等と連携して環境放射線や医療被ばく及び職業被ばく等の実態を把握して、国民が受けている被ばく線量を評価し、線量低減化を目的とした研究開発を行う。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 環境放射線計測分野において画期的なマシンラーニング法の活用や線量計の改良、国際相互比較を通じてラドン・トロン濃度モニタリングの精度向上を達成したことにより、国民線量の実態把握が可能になった。</li> <li>・ 宇宙環境における放射線モニタリングを国際連携により着実に実施したとともに、QST未来ラボ（機構内連携）やJAXA、各国宇宙関連研究機関、三菱重工等との機構外連携を通じて、被ばく線量の低減化技術を新たに提案した。国内外の宇宙開発分野においてQSTのプレゼンスを大きく高めた。（スライド4-6）</li> <li>・ 多様な放射線場において適切に放射線影響研究の横軸を決定する計測・線量評価技術の開発を通じて、高分子損傷機構の解明や二次粒子被ばく問題、最先端の放射線治療である超高線量率放射線治療（FLASH）のメカニズム研究等に大きく貢献した。（スライド4-7）</li> <li>・ 医療被ばくに関しては、CTによる患者の被ばく線量評価WEBシステム（WAZA-ARIV2）の普及と高度化、頭部IVRや透視撮影と一般撮影における線量評価システムの開発を進めた。また、医療被ばくの電子的データ情報を用いて自動的に患者被ばく線量を計算・収集する機能開発し、国内16施設によるデータ収集・解析の試験運用を行った。さらに、これらのDICOMからのデータ収集技術を応用して、重粒子線治療の2次がん発生リスク評価に活用できる遡及的線量評価システムを完成した。</li> <li>・ 職業被ばくについては、自然放射性物質由来の職業被ばくや医療従事者の実態調査を進めたことに加えて、被ばく低減のための技術開発エックス線透視装置用防護カーテンや防護教育ツールを開発した。これらの成果は、医療現場の防護に貢献する。</li> <li>・ 実際の水田土壌で世界初のプルトニウム等の環境移行データを取得した他、安定元素等（Cl, Co, Ni, Se, Sr, Zr, Nb, Mo, Sn, Cs, Pb, Th, U, Np）の脱離法によるKdのデータを目録通り取得した。また日本人の食生活を考慮した重要核種の移行データを国内で唯一複数報告し、目的以上の成果を達成。これらのデータは、我が国が進める放射性廃棄物処分における確からしい生活圏の被ばく安全評価に貢献できるものである。</li> </ul>	◎
<p>さらに、国内外の研究機関や学協会等と連携して、放射線影響に関する知見を集約・分析し、取り組むべき課題を抽出するとともに課題解決のための活動を推進する体制の構築を目指す。この一環として、国内外の放射線影響研究に資するアーカイブ共同利用の拠点の構築を図る。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国内研究機関と協力して放射線リスク・防護研究基盤(PLANET)の体制を構築し、優先的に取り扱う研究課題及びロードマップ案を公表するとともに、新たな被ばく時年齢を考慮した線量率効果係数の解析、および低線量・低線量率放射線の生物学的メカニズムのレビューに関する論文を報告した。また、国際機関に協力して放射線の有害転帰経路に関する共著論文を公表した。</li> <li>・ 放射線生物影響研究資料アーカイブ(J-SHARE)を構築し、病理組織標本データの追加と外部公開システムの整備を行うとともに、紹介する論文を公表した。これらは、国内外の放射線影響研究の分野における連携と進展に貢献するものである。</li> </ul>	◎

## I.1.(4) 1) 放射線影響研究 (3/6)

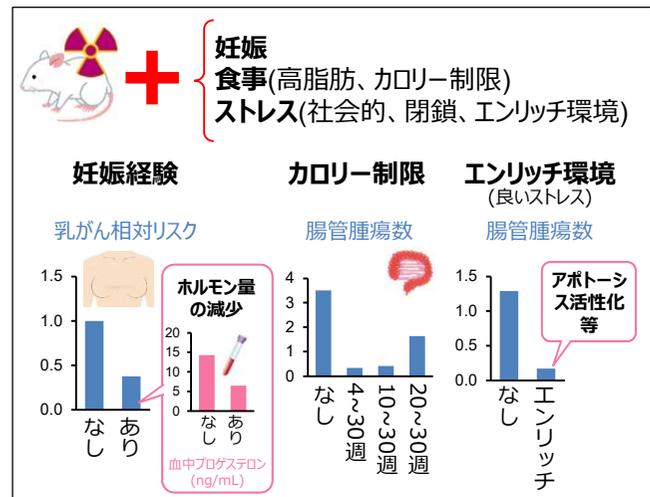
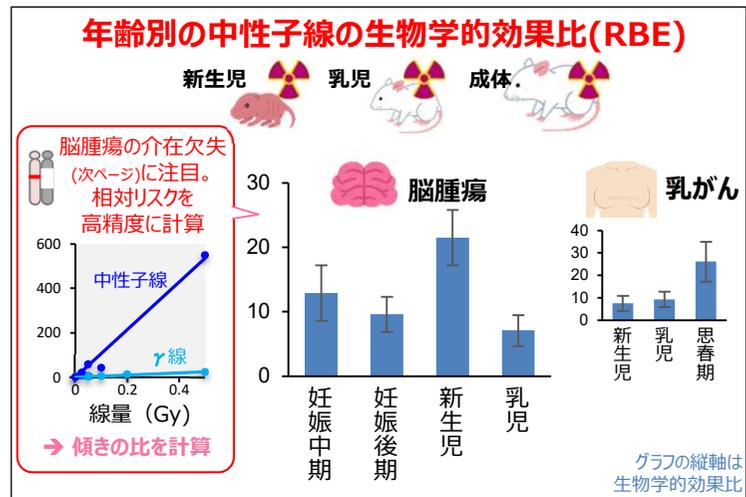
### 中長期計画

年齢や線質、また生活習慣要因を考慮した発がん等の放射線影響の変動に関する実証研究を行い、動物実験等の成果や疫学的データを説明できるリスクモデルを構築する。実施に当たっては、様々な加速器等を用いた先端照射技術も活用する。

### 実績

- 年齢・線質については、中性子線の乳がん誘発の生物学的効果比が思春期直後に約26、脳腫瘍では新生児期で約21と最も高く、それ以外の時期は低いこと等を示した。その際、放射線が誘発する介在欠失変異（スライド4-5）を利用した技術を用いた高精度な評価も行った。
- 生活習慣要因（妊娠経験・食事・ストレス）が放射線発がんを修飾する効果を実験的に評価し、上記と合わせ、リスクモデルとして提示した。

### 年齢・線質別の発がん影響を解明      生活習慣による影響の変動を解明      リスクモデルの提示



**生物学的効果比 (感受性が最大となる年齢での値)**

リスク	炭素線	中性子線
死亡	1.1	9.0
乳がん	2.5	26
肺がん	2.6	4.8
脳腫瘍	4.1	21

**年齢別がんリスク (Gy当たりERR)**

リスク	小児	成体
死亡	0.7	0.4
造血系(B細胞)	1.0	0.7
乳がん	1.0	0.5
脳腫瘍	1.1	0

**生活習慣要因**

リスク	要因	修飾
乳がん	妊娠	減少(-63%)
乳がん	高脂肪	増加(+80%)
死亡	高脂肪(母親)	早期化(+50%)
腸管腫瘍	カロリー制限	減少(-91%)
腸管腫瘍	エンリッチ環境	減少(-86%)

**線量率効果係数 (低線量率影響が高線量率の何分の1となるか)**

リスク	低減
全がん	3.0
乳がん	小児2.4 成体9.4
脳腫瘍	2.0

2018, 2021年 Radiation Research (IF 2.7) 掲載      2018年 Scientific Reports (IF 4.1), Int J Mol Sci (IF 5.5)掲載  
 2021年プレス発表, JST「Science Japan」掲載、ほか      2021年 Front Immunol (IF 7.5), 2018年、2021年プレス発表ほか

### アウトカム (効果・効用)

• 宇宙放射線や放射線治療散乱線の被ばく影響推定の改善、国民不安の解消に資するものであり、成果の公表を通じて、ICRPが定める放射線加重係数や個人差の取扱いのための基礎情報として、**ICRP等の放射線防護・規制の国際的枠組みに貢献した。**



情報提供済み  
あるいはその予定

I.1.(4) 1) 放射線影響研究 (4 / 6)

中長期計画

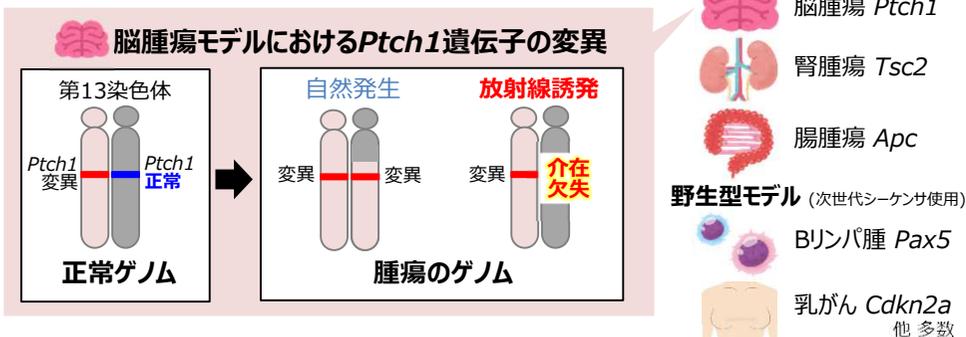
次世代ゲノム・エピゲノム技術及び幹細胞生物学の手法を取り入れ、放射線による中長期的影響が現れるメカニズムに関する新知見を創出する。

実績

- 放射線に起因する腫瘍のゲノムに「介在欠失変異」が特徴的であることを、脳腫瘍、腎腫瘍、腸腫瘍、リンパ腫、乳がんなどで証明した。この原理に基づいて低線量・低線量率放射線の発がん影響を解析した成果は、UNSCEAR2021年報告書で重要な知見とされた。
- 一部の組織幹細胞（前駆細胞を含む）の数や増殖活性が放射線照射後に増加し、腫瘍化促進の場を提供することを、肝臓、乳腺、胸腺において示した。また、この効果が、放射線による発がんの被ばく時年齢依存性や線量率依存性と関連していることを示した。

放射線誘発腫瘍における「介在欠失変異」の一般性を証明

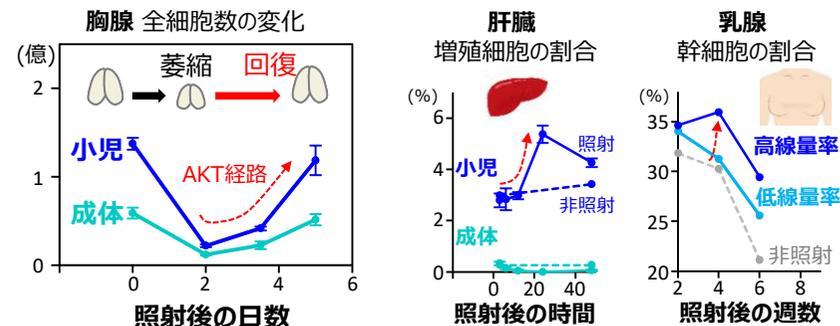
これまで識別不可能と考えられてきた放射線誘発腫瘍と自然発生腫瘍のゲノム変異の違いを、複数のモデルで示した。



2018年 Carcinogenesis (IF 5.1), 2019年 Int Journal of Cancer (IF 7.4),  
2020年 Cancer Science (IF 4.8), 2021年 PLoS One (IF 3.2),  
2018年、2021年プレスリリース ほか

放射線照射による幹細胞の増殖を明らかに

これまで放射線発がんの機序は変異誘発が中心であると理解されていたが、被ばく後の幹細胞の増殖による腫瘍プロモーション効果の存在を示した。



2017, 2020年 Radiation Research (IF 2.7)  
2020年 Radiat Environ Biophys (IF 1.3) ほか

UNSCCEAR 2021 Report  
本原理により50~100 mGyの低線量放射線の発がん影響を検出した成果は、UNSCEAR報告書で重要知見とされた



ICRP TG 111  
年齢依存性の原理を示す知見として、ICRP個人差検討グループ(TG111)に情報提供し、引用予定



アウトカム (効果・効用)

・介在欠失変異が放射線誘発がんの特徴的であるという法則の一般性に基づいて放射線の影響を鋭敏に検出できる原理を提示するとともに、年齢依存性や低線量・低線量率放射線影響の機序を示す情報を提示し、**放射線防護・規制の国際的枠組に貢献した。**

I.1.(4) 1) 放射線影響研究 (5 / 6)

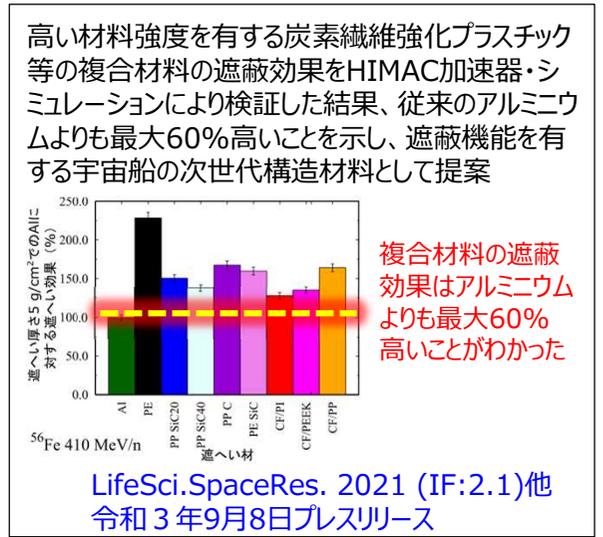
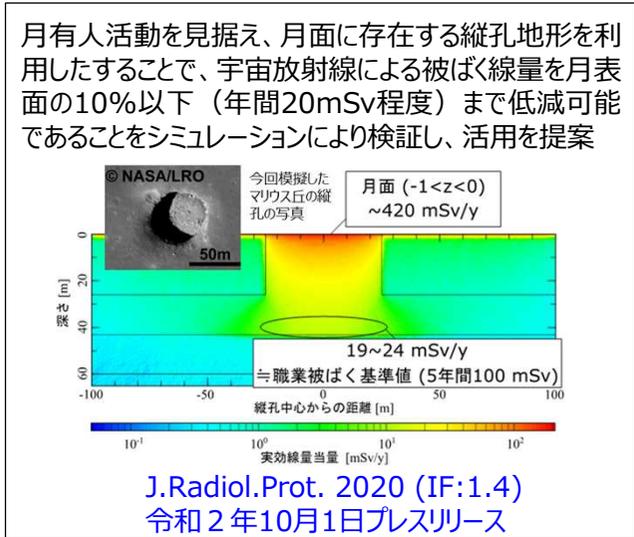
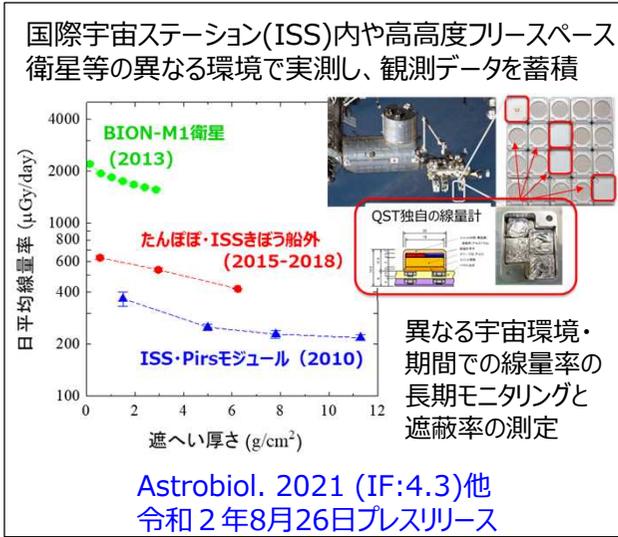
中長期計画

学協会等と連携して環境放射線や医療被ばく及び職業被ばく等の実態を把握して、国民が受けている被ばく線量を評価し、線量低減化を目的とした研究開発を行う。

実績

宇宙環境における被ばくの実態はこれまで散発的に測定されてきたが、国際協力による定常的な放射線モニタリングを通じ、**実測値の蓄積による宇宙放射線環境の把握**と、急速な深宇宙進出で直面する被ばく問題に対する**線量低減化技術の開発**を、QST未来ラボ（機構内連携）やJAXA、各国宇宙関連研究機関、三菱重工等との機構外連携で実施した。

宇宙放射線モニタリング      月面における遮蔽検討      宇宙機用の遮蔽材料検討



アウトカム (効果・効用)

実測値の蓄積に基づく宇宙放射線環境の把握と線量低減化技術を開発したことによって、今後増加すると予想される民間人の宇宙旅行や地球から遠く離れた月・火星等へに進出する際に、放射線防護の観点から安全性を高めることができると期待される。

I.1.(4) 1) 放射線影響研究 (6 / 6)

中長期計画

学協会等と連携して環境放射線や医療被ばく及び職業被ばく等の実態を把握して、国民が受けている被ばく線量を評価し、線量低減化を目的とした研究開発を行う。

実績

放射線影響研究を支える、**LET(線エネルギー付与)を識別可能なイオントラック計測技術**や間接効果をあらわす**OHラジカル量から水等価線量を評価する蛍光プローブ化学線量計**等を開発し、二次粒子被ばく問題や超高線量率放射線治療FLASHに資する応用研究を実施した。

計測・線量評価技術の開発      二次粒子の被ばく線量評価      FLASHメカニズム研究

**イオントラック計測技術**  
 銀活性リン酸塩ガラスやCR-39プラスチックを用いて、重粒子線のイオントラックを精密計測し、そのLETの実測に基づく線量評価が可能になった  
 Radiat.Meas. 2020 (IF:1.9)他

**蛍光プローブ化学線量計**  
 水の放射線分解で生じたOHラジカル量を蛍光プローブ(C3CA)で定量し水等価線量を評価でき、水系試料に対応可能  
 Radiat.Phys.Chem.2020 (IF:2.9)他

炭素線や陽子線等が生体内で生成する二次粒子のLETスペクトルをCR-39を用いて実測し、線量評価を行った結果、炭素線が生成する二次粒子の線量寄与は陽子線の1/5程度であることを実験的に明らかにした

Sci.Rep. 2019 (IF:4.4)

蛍光プローブ化学線量計を用いて、陽子線照射で水中に生成するラジカルを定量測定した結果、照射線量率上昇に伴うラジカル収率の急減を観測し、放射線化学過程で飛跡近傍で低酸化化が起きていることを示唆する初めての実験値を示した

RSC Adv. 2020 (IF:3.4)  
 令和2年10月27日プレスリリース

アウトカム (効果・効用)

放射線計測・線量評価に関する新規技術の開発成果は、放射線の種類やLETを識別した高度な線量評価を可能にするもので、先端放射線治療や深宇宙環境等の多様化・複雑化する放射線場における適切な線量評価を可能にすると期待される。

I.1.(4) 2) 被ばく医療研究 (1 / 8)

中長期計画	主な業務実績	達成状況
<p>放射線事故や放射線治療に伴う正常組織障害の治療及びリスクの低減化に資する先端的な研究を行う。特に、高線量被ばくや外傷や熱傷を伴った被ばくの治療に再生医療を適用してより効果的な治療にするため、幹細胞の高品質化や障害組織への定着等、新たな治療法の提案等について研究開発を行う。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 放射線組織障害に対する予防・治療薬として繊維芽細胞増殖因子(FGF)に注目し、基礎研究としてFGF18の放射線脱毛に対する予防効果機構を解明した。さらに、治療薬シース探索として、FGF活性に糖鎖が必須であることに注目し、効果が高いが副作用の少ない糖鎖構造の検討から、硫酸化ヒアルロン酸の開発に成功した。(スライド4-10)</li> <li>• iPS細胞樹立時に様々なゲノム変異が生じること、そして、その原因は、ゲノム初期化の極初期にゲノム損傷チェックポイント機能低下が起こるためであることを明らかにした。更に、ヒト臍帯血から変異の少ないiPS細胞樹立に成功した(Nature Commun 2020, IF=14.919; Stem Cell Reports, 2021, IF=7.8)。(スライド4-11)</li> <li>• 生体から十分な数が採取できない樹状細胞を樹立したiPS細胞から大量に得ることに成功し、難治性癌(チェックポイント阻害剤耐性)治療に用いることでチェックポイント阻害剤反応性獲得による完全寛解への道を拓いた。更に、遠隔転移癌の縮小の効率的誘導にも成功した(J ImmunoThera Cancer 2021, IF=13.8)。(スライド4-11)</li> <li>• 放射線が水中に生成する障害因子(活性酸素種)の初期生成状態を評価し、局所的に2.6Mを超える密なヒドロキシルラジカル生成が在ることを明らかにした(Molecules 2022)。また密なヒドロキシルラジカル生成に伴って、過酸化水素が酸素非依存的にかつ比較的高濃度でクラスタ状に生じると予想し、X線においては高濃度過酸化水素クラスタ間距離の評価に成功した(Free Radic. Res. 54, 360, 2020)。炭素線でも、同様の反応で酸素非依存的な過酸化水素生成が生じており、これがLET依存的に増加してブラッグピーク付近で最大となることを明らかにした(Free Radic. Res. 55, 589, 2021)。また、炭素線ビーム方向に平行な磁場を付加した時に、酸素非依存的過酸化水素生成が増加し、酸素依存的な過酸化水素生成が減少することを報告した(Free Radic. Res. 55, 547, 2021)。令和4年度は、過酸化水素クラスターの反応特性を評価できる見込である。(スライド4-12)</li> <li>• 抗酸化物質ケルセチンにメチル基を導入することでラジカル(障害因子モデル)消去速度を約15,000倍向上することに成功した(RSC Adv. 2017)。抗酸化物質レスベラトロールでは、メチル化によりラジカル消去機構が電子供与から水素原子供与に変わることも明らかにした(Antioxidants 11, 2022, IF=6.0)。さらに、ビタミンCや水溶性ビタミンE類縁体の水溶液中におけるラジカル消去反応に量子トンネル効果が関与していることが分かった(Chem. Commun. 2020, IF=6.2; Antioxidants 10, 2021, IF=6.0)。(スライド4-13)</li> </ul>	<p>◎</p>

※達成状況 ○:達成、-:未達、◎:中長期計画を上回る成果を創出  
中長期計画を上回る実績は、下線有

I.1.(4)2) 被ばく医療研究 (2/8)

中長期計画	主な業務実績	達成状況
<p>・大規模な放射線災害時を含む多様な被ばく事故において、被ばく線量の迅速かつ正確な評価及びこれに必要な最新の技術開発を行う。すなわち、体内汚染の評価に必要な体外計測技術の高度化やバイオアッセイの迅速化、シミュレーション技術の活用による線量評価の高度化、放射線場の画像化技術の開発、染色体を初めとした様々な生物指標を用いた生物線量評価手法の高度化等を行う。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原子力規制庁放射線安全規制研究で制作した乳幼児用甲状腺モニタの諸特性を評価し、原子力災害時における有用性を評価した (Yajima et al., Radiat. Meas. 2022)。令和2年度に試作した同モニタの小型軽量化改良機については、製品化するための検討を関係部署及びメーカーと進めた。</li> <li>・ 機械学習を取り入れた染色体画像解析システムの改良を進め、二動原体染色体異常の判定精度を向上させることに成功した (原子力規制庁放射線安全規制研究)。(スライド4-15)</li> <li>・ 放射線事故時の線量測定・評価のための様々な技術開発を集中的に行うことを目的とした高度被ばく医療線量評価棟が令和4年3月に竣工し、運用を開始した。バイオアッセイ法について、SF-ICP-MS及びICP-MS/MSを用いた尿中Pu, Np-237の迅速分析法の開発に成功した。</li> <li>・ 創傷部の血液をろ紙小片に採取し、それを蛍光X線分析して汚染検知を行う手法を考案・実証した。また、シリコンドリフト検出器 (SDD) によるX線エネルギースペクトルとガフクロミックフィルムによる空気カーマから皮膚線量当量を評価する手法を考案し、その実証試験を進めた。</li> </ul>	◎
<p>・さらに、放射性核種による内部被ばくの線量低減を目的として、放射性核種の体内や臓器への分布と代謝メカニズムに基づく適切な線量評価の研究を行うとともに、治療薬を含めて効果的な排出方法を研究する。アクチノイド核種の内部被ばくに対処できる技術水準を維持するための体制を確保する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ウランの生体内での化学形および動態解明に世界で初めて成功した。プルトニウム模擬原子を用いた生体内での定量評価系の構築に成功し、約10倍親和性の高い新規Puキレート剤の同定と3次元骨ウラン動態解析系の構築に成功した。(スライド4-14)</li> </ul>	◎

※達成状況 ○:達成、-:未達、◎:中長期計画を上回る成果を創出  
中長期計画を上回る実績は、下線有

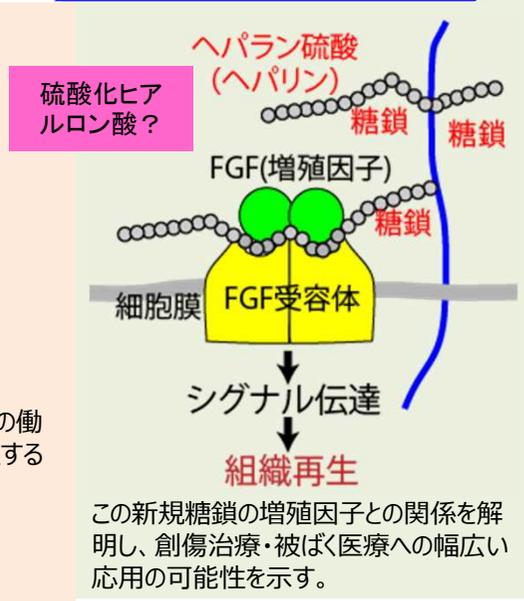
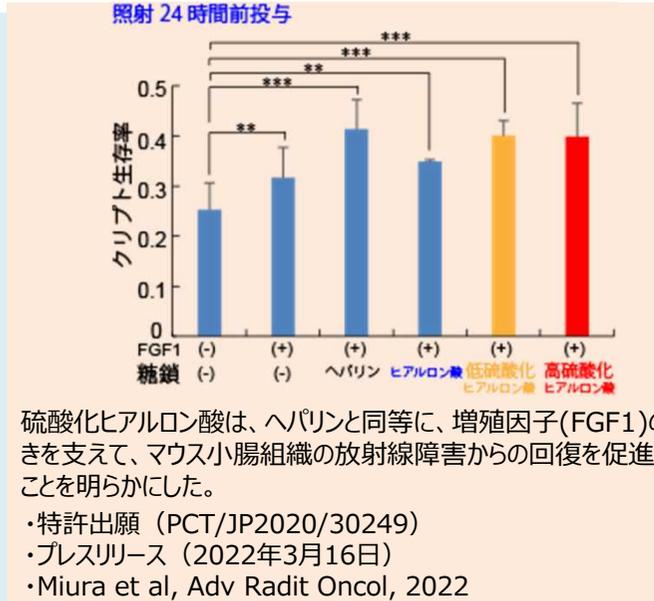
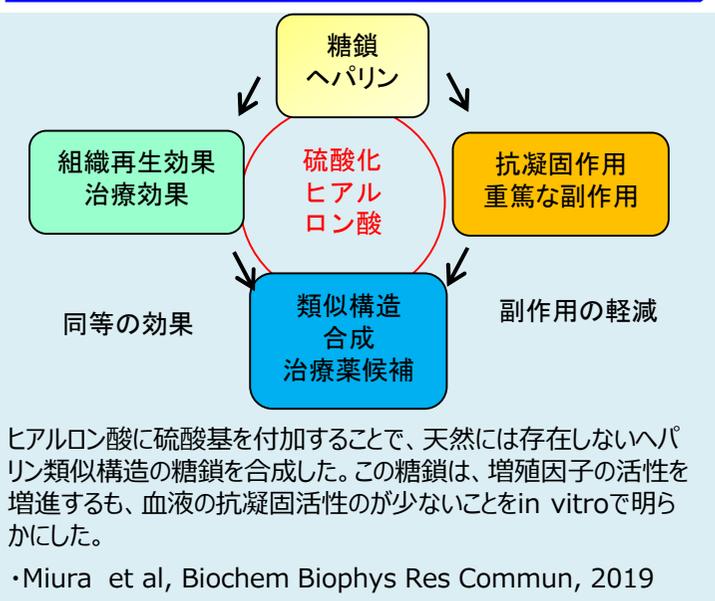
I.1.(4) 2) 被ばく医療研究 (3 / 8)

【放射線障害の治療候補薬の開発 - 出血を誘発しない硫酸化ヒアルロン酸の開発に成功 -】

- 放射線腸管障害に治療効果のある硫酸化ヒアルロン酸の開発に成功
- 硫酸化ヒアルロン酸は、血液の凝固を妨げず、出血誘発の可能性が低い
- 開発した硫酸化ヒアルロン酸は放射線障害防護・治療薬として有望であり、出血の誘発を避けなければならない創傷・熱傷など様々な治療への応用にも期待

放射線障害の組織再生には増殖因子が重要であり、その活性にはヘパリン(糖鎖)が必須である。しかし、ヘパリンには易出血性の副作用があることから、放射線障害の治療薬として利用ができなかった。そこで、ヘパリン類似構造の硫酸化ヒアルロン酸を創製した。

効果があり副作用少ない糖鎖の創製      動物実験での放射線障害治療効果の実証      創傷治療への幅広い応用



**アウトカム (効果・効用)**

- 副作用が少なく、腸管放射線障害に高い修復能を有する新規糖鎖治療候補薬を開発した。
- この糖鎖治療薬は、増殖因子などの蛋白質とは異なり物質的に安定であり、創傷被覆材への活用など、幅広い臨床応用の可能性を見出した。

I.1.(4)2) 被ばく医療研究 (4/8)

中長期計画

放射線事故や放射線治療に伴う正常組織障害の治療及びリスクの低減化に資する先端的な研究を行う。特に、高線量被ばくや外傷や熱傷を伴った被ばくの治療に再生医療を適用してより効果的な治療にするため、幹細胞の高品質化や障害組織への定着等、新たな治療法の提案等について研究開発を行う。

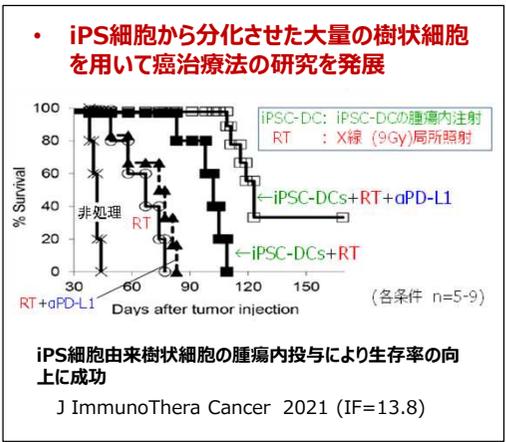
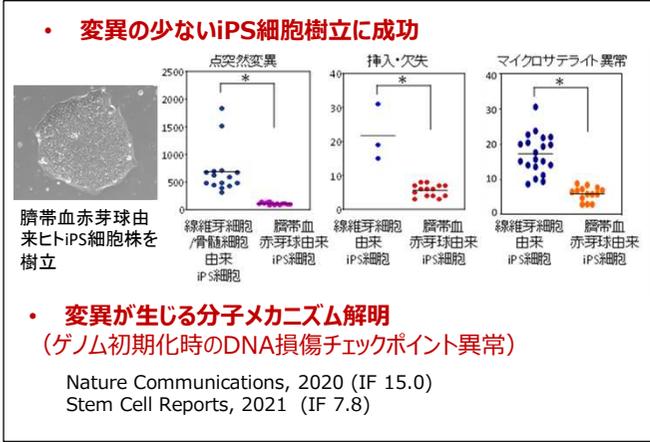
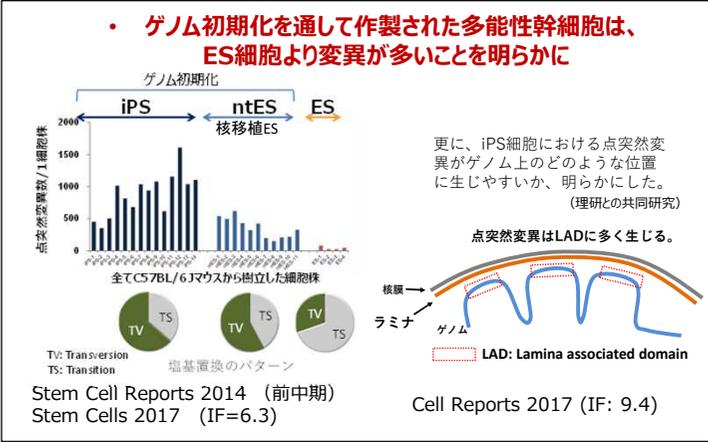
実績

- ゲノム初期化により、ゲノム変異が生じる可能性を報告。
- iPS細胞ゲノムに存在する多数の点突然変異が、作成に用いた体細胞の種類および作成法により異なることを報告。
- iPS細胞樹立時に点突然変異が生じやすいDNA領域を報告（核膜直下付近に多い→細胞質の活性酸素が関与か）。
- ヒト臍帯血由来赤芽球を用いることで、世界で初めて点突然変異、更に、挿入・欠失変異が劇的に少ないiPS細胞樹立に成功（従来の1/5から1/10）。
- 点突然変異メカニズムを解明：ゲノム初期化では、初期のG1/S細胞周期チェックポイント機構の欠損が生じ、DNA修復機構が働きにくくなる。
- iPS細胞から大量の樹状細胞を作製→放射線治療との併用により、チェックポイント阻害剤への反応性を獲得させること、遠隔転移癌の縮小の効率的誘導に成功。

【研究開発評価委員会コメント】

iPS細胞から樹状細胞への高効率な分化、AI導入による染色体自動解析装置開発、低酸素下での重粒子ブラッグ曲線と過酸化水素の生成量の関係等、意義深い研究が非常に高いレベルで進んでいる。

ゲノム初期化における変異の同定 → 変異の少ないiPS細胞樹立 → iPS細胞の利用



**アウトカム (効果・効用)**

iPS細胞の変異発生の原因を解明すると共に、世界で初めて変異の少ないiPS細胞の樹立に成功した。また、iPS細胞由来免疫細胞の放射線がん治療法における優れた有効性を示した。今後、臨床研究へ発展させることで、再生医療を用いた被ばく医療の展開を可能にする。

I.1.(4) 2) 被ばく医療研究 (5 / 8)

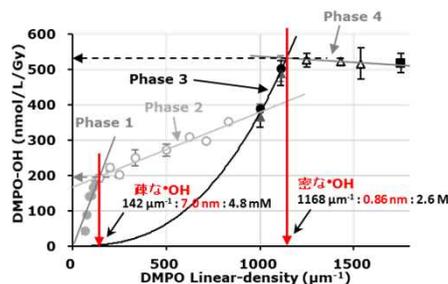
中長期計画

放射線事故や放射線治療に伴う正常組織障害の治療及びリスクの低減化に資する先端的な研究を行う。特に、高線量被ばくや外傷や熱傷を伴った被ばくの治療に再生医療を適用してより効果的な治療にするため、幹細胞の高品質化や障害組織への定着等、新たな治療法の提案等について研究開発を行う。

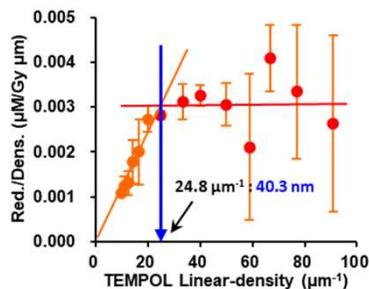
実績

1. 放射線は、局所的に密なヒドロキシルラジカル(2.6Mを超える)生成を起こしていることを見出した。
2. 密なヒドロキシルラジカル生成に伴って過酸化水素の高濃度クラスタが生じることが示唆された。
3. 炭素線でも、酸素非依存的な高濃度過酸化水素生成がみられ、ブラッグピーク付近で最大となることを明らかにした。

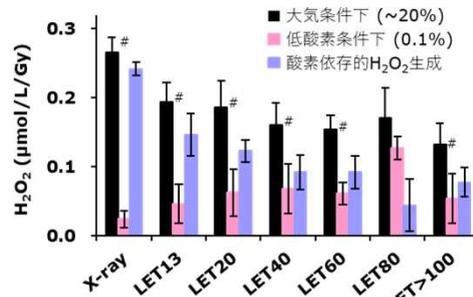
平成28年度－平成30年度      令和元年度－令和3年度      令和4年度(見込)



1. ヒドロキシルラジカルの距離の測定

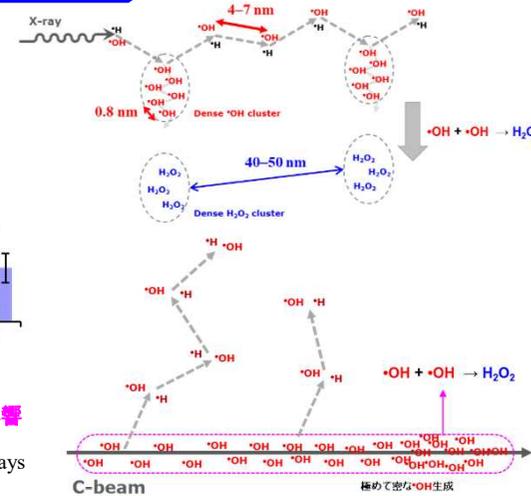


2. 高濃度過酸化水素クラスタ間距離の測定



3. 過酸化水素生成に対する酸素濃度のLETの影響

1. Matsumoto K, Ueno M, Shoji Y, Nakanishi I. Estimation of the local concentration of the markedly dense hydroxyl radical generation induced by X-rays in water. *Molecules* 27, 592, 2022.
2. Ueno M, Nakanishi I, Matsumoto K. Generation of localized highly concentrated hydrogen peroxide clusters in water by X-rays. *Free Radic. Res.* 54, 360–372, 2020.
3. Matsumoto K, Ueno M, Nyui M, Shoji Y, Nakanishi I. Effects of LET on oxygen-dependent and -independent generation of hydrogen peroxide in water irradiated by carbon-ion beams. *Free Radic. Res.* 55, 589–594, 2021.



高濃度に生じたH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の酸化反応性と反応機構を調査する。

アウトカム (効果・効用)

・活性酸素種のナノレベルでの分布解析に成功し、それらの局在、濃度と環境 (酸素濃度、LET)依存性を解明した。放射線の初期化学反応から生体影響・治療効果へ及びメカニズムの解明に繋がると期待される。

I.1.(4) 2) 被ばく医療研究 (6 / 8)

中長期計画

放射線事故や放射線治療に伴う正常組織障害の治療及びリスクの低減化に資する先端的な研究を行う。特に、高線量被ばくや外傷や熱傷を伴った被ばくの治療に再生医療を適用してより効果的な治療にするため、幹細胞の高品質化や障害組織への定着等、新たな治療法の提案等について研究開発を行う。

実績

- 抗酸化物質ケルセチンにメチル基を導入することでラジカル(障害因子モデル)消去速度を約15,000倍向上することに成功した。
- 抗酸化物質レスベラトロールでは、メチル化によりラジカル消去機構が電子供与から水素原子供与に変わることも明らかにした。
- ビタミンCや水溶性ビタミンE類縁体の水溶液中におけるラジカル消去反応に量子トンネル効果が関与していることが分かった。

ラジカル消去の分子機構解明と新型抗酸化物質開発      ラジカル消去機構を量子レベルで解明

### ラジカル消去の分子機構解明

**レスベラトロール(ROH)**  
赤ワインに含まれる抗酸化物質

**ラジカル(GO<sup>•</sup>: ガルビノキシル)消去速度**

Mg<sup>2+</sup>で加速 (GO<sup>•</sup>を安定化)  
→ **電子移動機構**

ROH + GO<sup>•</sup> → ROH<sup>•+</sup> + GO<sup>-</sup>  
Chem. Lett. 36, 1276 (2007)

ROH<sup>•+</sup>の安定化で活性向上  
→ **メチル基導入で約60倍の活性向上にすでに成功**  
Chem. Res. Toxicol. 21, 282 (2008)

**ROHとPOHでGO<sup>•</sup>消去機構が異なることを解明**  
Antioxidants 11, 340 (2022)

**新型抗酸化物質開発**

**ケルセチン(抗酸化物質)**

**GO<sup>•</sup>消去速度**

5.5倍      190倍

**15000倍**

**メチル基導入でラジカル消去活性向上**  
RSC Adv. 7, 17968 (2017)

**プテロステルベン(POH)**  
ROHのメチル化誘導体

Mg<sup>2+</sup>で加速なし  
→ **水素原子移動機構**

POH + GO<sup>•</sup> → PO<sup>•</sup> + GOH

PO<sup>•</sup>の安定化でも数倍の活性向上が見込まれる

### ラジカル消去機構を量子レベルで解明

抗酸化物質のラジカル消去反応

**水素移動反応**

AH + R<sup>•</sup> → A<sup>•</sup> + RH

抗酸化物質      ラジカル

$k_{H^+}$ ,  $k_D$       二次反応速度定数  
 $k_H/k_D$       速度論的同位体効果

**量子トンネル効果**

エネルギー障壁

H: 水素  
D: 重水素

トンネリング

エネルギー

反応の進行

水素移動反応のエネルギーダイアグラム

AH or AD	R <sup>•</sup>	$k_H/k_D$
 <b>ビタミンC</b> (D)HO	 R <sup>•</sup>	<b>12.8</b>
 <b>Trolox</b> 水溶性ビタミンE類縁体	 R <sup>•</sup>	<b>7.4</b>

0.05 Mリン酸緩衝液中 (pH/pD 7.0), 25 °C

大きな $k_H/k_D$ を示すことから、ビタミンCおよびTroloxからラジカルへの水素移動反応に**量子トンネル効果**が関与  
Chem. Commun. 56, 11505 (2020)  
Antioxidants 10, 1966 (2021)

アウトカム (効果・効用)

分子レベル、更には量子レベルでの抗酸化反応機構の解明により、天然抗酸化物質の抗酸化能力の飛躍的向上を達成した。今後は、このアプローチによってさらに効率的な新規抗酸化物質のデザインが可能になる。

I.1.(4) 2) 被ばく医療研究 (7/8)

中長期計画

さらに、放射性核種による内部被ばくの線量低減を目的として、放射性核種の体内や臓器への分布と代謝メカニズムに基づく適切な線量評価の研究を行うとともに、治療薬を含めて効果的な排出方法を研究する。アクチノド核種の内部被ばくに対処できる技術水準を維持するための体制を確保する。

実績

- ・生体アクチノド分析に量子ビーム技術を導入し、腎臓内ウラン分布・化学形を解析、近位尿細管ウラン濃集や残存性の高い化学種を見出し、ウラン腎毒性機序の理解に貢献した。
- ・組織横断研究によりアクチノド簡易定量法やウランの3次元計測に着手した。
- ・量子ビームサイエンスを血清内化学形解析にも応用し、アクチノドと除染キレートとの結合性評価法を確立した。

アクチノド体内動態解明      生体アクチノド分析高度化、それを利用した除染評価法の開発

### ウラン標的臓器の分布・化学形を解明

腎臓 (皮質, 髄質, 近位尿細管)

QST-NIRS-PASTA 放射光を利用

下流部位 近位尿細管

Uranium  $L_{III}$ -edge XANES Spectra

959  $\mu\text{g/g}$  (U)

・ウラン濃集部形成 → バイオミネラリゼーションの可能性

・排泄しにくい化学形を検出

J Synchrotron Radiat 24, 456-462, 2017.  
Int J Mol Sci 20, 4677-4687, 2019.  
Radiat Phys Chem 175, 108147, 2020.  
Minerals 11, 191, 2021.

### 迅速定量・構造解析・3次元計測

QST-NIRS-PASTA 放射光QSTビームラインの利用

- ・微量 (数百マイクロリットル) ・高感度 専用セル開発
- ・キレート剤に配位したプルトニウム模擬元素の構造解析
- ・尿わずか1滴 (数マイクロリットル) で迅速定量
- ・放射光マイクロ吸収コントラストCTによるウラン3次元計測

血清内ウランのX線吸収スペクトル

血清内ウラン 0.5mM 酢酸ウラン

キレート剤添加 0.5mM 酢酸ウラン + 5mM ホスホノ酸系キレート

規格化吸収強度 vs X線エネルギー (keV)

成分割合を解析

Minerals 11, 147, 2021.  
X線分析の進歩53, 223-229, 2022.  
X線分析の進歩53, 127-138, 2022.

### 除染剤キレートと放射性核種との生体内相互作用

＜ウランばく露の状態＞      キレート剤添加      ＜内部被ばく治療＞

血清内ウランと結合      血清内ウランと結合

ウランは生体内配位子と結合      生体内配位子と結合していたウランが解離し、キレート剤と結合

血清内キレート成分割合 (キレート 生体内配位子)

成分割合 (%)

ホスホノ酸系キレート      ヒトヒサカサ酸系キレート      カルボン酸系キレート

0.5mM 酢酸ウラン 5mM キレート

除染剤キレートとアクチノドとの結合親和性を定量化することに成功

**アウトカム (効果・効用)**

・ウラン腎毒性機序の理解を促進し、線量低減化のための効果的排出法を確立した。除染評価法は原子力災害時の内部被ばく治療法の最適化に貢献する。

## I.1.(4)2) 被ばく医療研究 (8/8)

### 中長期計画

大規模な放射線災害時を含む多様な被ばく事故において、被ばく線量の迅速かつ正確な評価及びこれに必要な最新の技術開発を行う。体内汚染の評価に必要となる体外計測技術の高度化やバイオアッセイの迅速化、シミュレーション技術の活用による線量評価の高度化、放射線場の画像化技術の開発、染色体を初めとした様々な生物指標を用いた生物線量評価手法の高度化等を行う。

### 実績

原子力災害時における放射性ヨウ素による甲状腺内部被ばくに際し、乳幼児にも適用可能な甲状腺モニタの開発を行うとともに、大多数の被災者に対して実行可能な甲状腺モニタリング手法の提案を行った。染色体の形態異常頻度を指標とする生物学的線量評価に関しては、機械学習を用いた自動判定技術の実証に成功した。高度被ばく医療線量評価棟において、独自設計した統合型体外計測装置やバイオアッセイのための最新装置等を導入し、線量負荷の高いアクチノイド核種による内部被ばく事象に対応した線量評価手法の高精度化及び迅速化のための研究・開発基盤を整備した。平成29年6月6日に日本原子力研究開発機構大洗研究所において発生した作業員に対し複数の手法による正確な内部被ばく線量を評価し、被ばく医療に貢献した。その他、蛍光X線分析を用いたアクチノイド創傷汚染法の開発を行い、フィージビリティを確認した。

#### 平成28年度－平成31年度

- 甲状腺モニタの開発 (規制庁委託研究)
- 機械学習を用いた染色体自動解析－フィージビリティ (規制庁委託研究)
- プルトニウム内部被ばく事故における線量評価
- バイオアッセイ国際試験 (以降, 継続)

#### 令和2年度－令和3年度

- 甲状腺被ばく線量モニタリング方策への貢献 (規制庁)
- 機械学習を用いた染色体自動解析－量研基本モデル構築 (規制庁委託研究)
- 高度被ばく医療線量評価棟における研究・開発基盤の整備

#### 令和4年度 (見込)

- 甲状腺モニタの製品化準備
- 染色体自動解析技術の他機関運用に向けた準備
- バイオアッセイ適用核種の拡充及び社会実装 (研修等)



JAEA大洗事故対応(線量評価)



甲状腺モニタ開発



染色体自動解析システム開発



統合型体外計測装置



バイオアッセイ研修

### アウトカム (効果・効用)

種々の被ばく線量評価手法の開発に成功し、被ばく汚染傷病者や放射線事故被災者に対する、迅速かつ的確な被ばく医療対応に貢献することが可能となった。

## 参考資料：基本データ及びモニタリング指標

## 【基本データ】

1. 予算額	H28	H29	H30	R1	R2	R3	R4
予算額（百万円）	1,766	1,709	1,500	1,507	1,238	1,201	—

※小数点以下、四捨五入

## 2. 常勤職員数

	H28	H29	H30	R1	R2	R3	R4
常勤職員数（人）	60	79	83	75	74	74	—
うち、研究職（人）	41	53	58	50	46	52	—
技術職（人）	6	13	17	18	19	17	—
事務職（人）	13	13	8	6	8	5	—
医療職（人）	0	0	0	1	1	0	—

参考資料：基本データ及びモニタリング指標

【モニタリング指標】 ※括弧内は他の評価単位計上分と重複するものを含んだ論文数（参考値）

	H28	H29	H30	R1	R2	R3	R4
論文数	86報 (86報)	54報 (54報)	92報 (92報)	82報 (82報)	89報 (89報)	111報 (111報)	—
Top10%論文数	3報 (3報)	2報 (2報)	3報 (3報)	3報 (3報)	2報 (2報)	5報 (5報)	—
知的財産の創出・確保・活用の質的量的状況	出願0件 登録4件	出願2件 登録1件	出願2件 登録0件	出願3件 登録0件	出願4件 登録0件	出願2件 登録2件	—