

IAEA 国際共同研究プロジェクト： マイクロビーム照射技術の高度化による 放射線医科学・がん治療研究への貢献

小西 輝昭

Konishi Teruaki

1. はじめに

生命の基本単位である細胞の内部構造のうち極一部のみにキズをつけ、可能な限り高分解能で観察し、その細胞がどのように応答するか解析したい。生命科学を研究している人にとって、共通の関心であろう。マイクロビームは、直径数 μm 以下のイオンビームを集束する技術であり、見る・キズをつけるの両方を可能にする先端的な量子科学技術である。一例を図1に示した。

筆者は、QST（千葉地区）の陽子線マイクロビーム細胞照射装置 SPICE の開発と高度化を進めている。SPICE は、低線量放射線影響研究のツールとして開発された。哺乳類培養細胞への照準・照射・追跡を可能にする放射線発生装置である。具体的には、細胞に任意の線量で、高速でたくさんの細胞に“狙い撃ち”をし、その後の細胞応答を観察する装置である。前述したように、陽子線で“キズ”をつけて、その細胞を顕微鏡観察することができる。図2に SPICE の装置性能を示した。

2008 年以降、SPICE は共用施設として運営を実施し、所内外の研究者へのマシンタイム提供を行っている。現在、SPICE の装置性能は世界トップレベルであると言える¹⁾。また、ビーム安定性は非常に高く、世界的にも類を見ないほどである。共同研究を推進するために過去 10 年間で延べ 100 名以上の海外の研究者を受け入れて、放射線生物学・医科学を中心とした課題で共同研究を実施した。開発者として、装置性能を最大限に活かした研究を進めることは当然であり、また、研究課題のニーズに応える

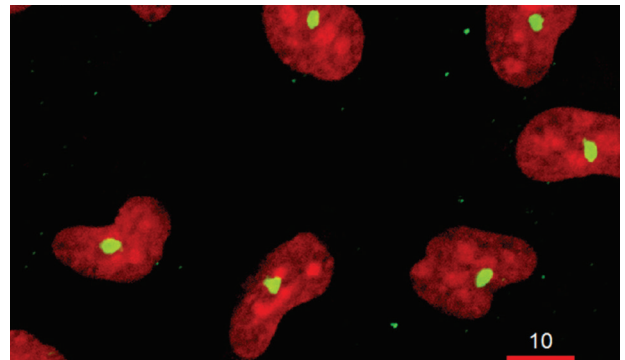


図1 ヒト肺がん A549 細胞核（赤）に陽子線 500 個のマイクロビーム照射を行った。照射後 1 時間後の DNA 切断部位を示す γH2AX 蛍光スポットを黄色で示した

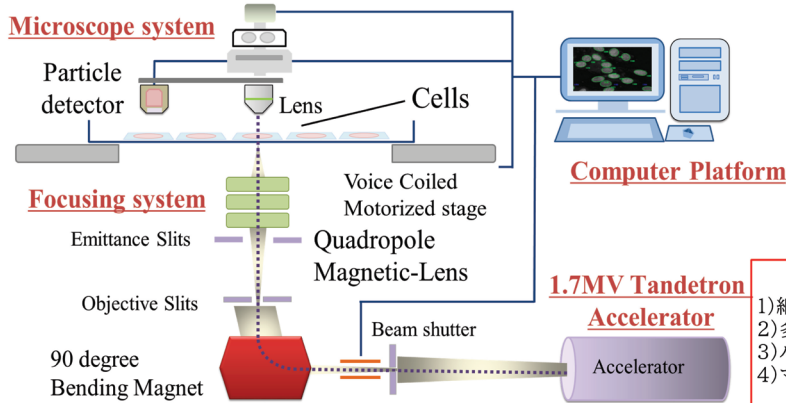
装置の高度化を進めた。また、同時に国際的な拠点として役割を果たすことも重要な役割と考える。しかし、ウラを返せば、これは装置性能が研究推進や研究分野の発展の律速になっているとも言える。

世界のマイクロビーム装置には、SPICE とは全く異なる設計思想で開発された装置が多数存在し、また、その研究の方向性も様々である。多種多様な装置性能を有する施設と異なる専門性を有する研究グループの強力な連携は、放射線生物学・医科学研究を新たな生命科学研究へと発展させることが可能であると考えた。IAEA-CRP はこういった思想を背景に立ち上げられ、また、新しい分野の創造を実現できると考えている。

2. IAEA-CRP プロジェクトの概要と目的

国際原子力機関（IAEA）は、原子力の平和利用を促進するため、世界中の研究機関と協力し、共同研

SPICE – QST microbeam Single Particle Irradiation system to Cells



- 装置性能**
- ① 3.4MeV陽子線マイクロビーム
 - ② ビームサイズ <math>< 2\mu\text{m}\phi</math>
 - ③ 集束式(四重極電磁石)
 - ④ 照準・照射 ← 照準精度<math>< 2\mu\text{m}\phi</math>、自動化
 - ⑤ 照射量の制御 ← 陽子1個より正確性99.7%
 - ⑥ 細胞の追跡 ← 細胞にID番号
照射前後で細胞画像が取得可能
 - ⑦ 毎分400細胞に照射(高速性を実現)
 - ⑧ 垂直(打ち上げ)ビームライン

- 課題に対応した照射モードの開発**
- 1) 細胞核・細胞質照射モード
 - 2) 多点照射モード
 - 3) パイスタンダー照射モード
 - 4) マトリックス照射モード
 - 5) 受精卵(胚)照射モード
 - 6) 超高線量率照射モード
(FLASH治療研究)

図2 SPICE-QST microbeam の装置概要

究プロジェクト (Coordinated Research Project, CRP) を推進している。その1つとして、国立シンガポール大学 (NUS) の Andrew Bettiol 教授を代表とする “Sub-cellular Imaging and Irradiation using Accelerator-based Techniques” プロジェクト (IAEA-CRP F11024) が2023年5月より立ち上がった²⁾。このCRPの目的は、加速器技術基盤の活用とマイクロビーム照射技術の高度化により、放射線医科学及び放射線がん治療の基礎研究を深化させることである。代表例の1つ目は、哺乳類培養細胞の細胞核又は細胞質への照準と照射を実現し、放射線に対する細胞応答を単一細胞レベルで追跡を可能にするマイクロビーム細胞照射装置がある。いわゆる放射線生物学や放射線影響研究分野においてシングルセルレベルでの放射線に対する生物学的解析を可能にする放射線照射装置である。このマイクロビームの生命科学分野への応用は、世界的に注目を集めている³⁾。2つ目はマイクロビームを試料表面に2次元にスキャンしながら分析することで、試料の組成や密度などの情報を得ることが可能な高分解能イメージング装置としての利用である。このように高分解能な照射・分析・イメージングが可能なマイクロビームの更なる高度化並びに周辺技術の融合による新たな生命科学分野における研究テーマの創出を世界的な連携のもと実現するのが狙いである。

3. 世界15機関による国際連携体制

このCRPは、IAEAの支援のもと、NUSをプロジェ

表1 IAEA-CRP 参加機関 (国)

“Sub-cellular Imaging and Irradiation using Accelerator-based Techniques” (IAEA-CRP F11024)
統括:NUS (シンガポール) / IAEA
WP-A: <u>マイクロビーム放射線生物学研究</u> QST (日本), IMP-CAS (中国) サリー大学 (イギリス), ライプツヒ大学 (ドイツ) マドリード大学 (スペイン), リスボン大学 (ポルトガル)
WP-B: <u>マルチモーダルイメージング開発</u> CNPEM (ブラジル), IRSN (フランス) ボルドー大学 (フランス)
WP-C: <u>センシング技術開発</u> ANSTO (オーストラリア), RBI (クロアチア) トリノ大学 (イタリア), サレント大学 (イタリア)

クト統括として世界13か国、15機関の研究グループが連携して、1) 放射線生物学・医学研究のためのマイクロビーム照射装置開発、2) マルチモーダルイメージング開発、3) センシング技術開発の3つの研究課題 (Work Package, WP) を実施する計画になっている (表1)。

1つ目のWP-Aは放射線生物学・医学研究における新しいアプリケーションに対応するためのマイクロビーム照射装置の高度化並びに実験プロセスの最適化を主な目的としている。例えば、マイクロビームを活用すれば、がん細胞と正常細胞といった異なる

る細胞種を共培養した試料中に対して、がん細胞のみに選択的にマイクロビーム照射し、照射したがん細胞と近傍の非照射正常細胞との間の細胞間情報伝達による細胞応答が解析可能である⁴⁾。つまり、放射線がん治療のがん患部とその周辺組織を細胞レベルで模擬し、その細胞応答をシングルセルレベルでの解析が可能となっている。更に、リスボン大学(ポルトガル)の提案より、金ナノ粒子(GNPs)の放射線がん治療における新規増感剤開発とその評価に関する研究への展開がある。このテーマにおいては、がん細胞へのマイクロビーム照射実験に加えて、後述するマイクロビームを用いたイメージング技術を活用することにより、GNPsの細胞内取り込みの分布と量の解析を行う。その他にも、ボルドー大学とIRSNより、*C. elegans*(線虫)といったモデル生物を活用した放射線防護研究が提案されて、照射・イメージング並びに細胞応答センシングといった3つのWPを融合した研究課題になっている。

2つ目のWP-Bはマイクロビームによる2D・3Dイメージング技術の高度化の実現である。イオンビームを直径1 μm 又はそれ以下に集束させ試料上をスキャンさせることで様々な情報を得ることができる。例えば、QST量子医科学研究所の $\mu\text{-PIXE}$ 分析システムでは、3.0 MeV陽子線を用いて、2次元での微量多元素分布測定(元素マッピング)を実現しており、様々な環境試料はじめ、被ばく医療研究として動物組織切片中のウラン等のアクチニド元素分布の分析が行われている⁵⁾。また、NUSはナノビームを用いてヒト哺乳類培養細胞を超解像度40 nm分解能での走査型透過イオン顕微鏡(STIM)イメージングを実現している⁶⁾。また、サリー大学では、生物試料中の脂質分析を行うためマイクロキャピラリーによるサンプリングが可能な液体クロマトグラフィー(LC-MS)やレーザーアブレーションICP質量分析法をPIXE分析に組み合わせたマルチモーダル分析法を開発している⁷⁾。施設ごとに得意とするイメージング・分析法がある。CRPでは国際的な連携を最大限に活かし、同一の試料を各々の施設が有する世界トップレベルの先端技術での分析を可能にするための試料ホルダーの開発、試料作製法、更には分析の順番等のプロトコルの策定を開始している。先端マイクロビーム施設の国際連携が可能にするマルチモーダルイメージングの実現に向けて

開発を進めている。

そして、3つ目のWP-Cはセンシング技術開発である。マイクロビーム装置の性能向上に必要な放射線検出器の開発に加え、細胞応答センシング技術の開発・高度化も課題の1つとなっている。例えば、マイクロビームを単一細胞に照射する際、その粒子数(照射量)を精密に制御・計測する必要がある。NUS、トリノ大学、RBIの3グループが主体となり、ビーム出口窓材としてダイヤモンド薄膜を用いた粒子線検出器開発が計画されている⁸⁾。それぞれのマイクロビーム施設で提供可能なイオン種やエネルギーが異なるが、それらの特性と性能の違いを活かし、ダイヤモンド薄膜検出器の校正も視野に入れた開発となっている。また、細胞応答センシングに関しては、近年注目されているナノダイヤモンドの生命科学への応用がある。ナノダイヤモンドを細胞に取り込ませ、光検出磁気共鳴(ODMR)法によって細胞内の特定の局所の温度を測定することが可能である。トリノ大学では、更にダイヤモンド基盤に電極を作成することにより、神経細胞のドーパミンの分泌や神経伝達のモニタリングを実現している⁹⁾。このようにCRPでは、マイクロビーム照射・分析技術と細胞応答センシング技術を直接リンクさせ、これまでの生物学的手法では得られないシングルセルでの生命科学現象の解明を目的とした先端的な研究を展開している。

4. 将来展望

IAEA-CRP F11024の研究実施期間は、2023年5月～2028年7月までであり、既に1年半が経過した。2023年9月に、第1回研究計画会議(Research Coordinated Meeting, RCM)がNUSで開催された。各機関の研究計画と施設・装置の特殊性についての紹介がなされ、それをもとに、CRPの最初の2年間の研究計画の策定がなされた。筆者らも積極的に提案した。1つは、超高線量率照射による正常組織障害の低減化が見込まれることから、放射線がん治療分野においてFLASH効果研究が注目されている。そこで、マドリード大学と超高線量率照射における放射線化学過程解析やDNA損傷解析において連携を開始した。また、放射線増感剤としてその効果が期待されているGNPの新規開発をトリノ大学と、

また細胞取り込み量と分布の分析を NUS と開始した。少しずつではあるが成果が出てきている。

IAEA-CRP は研究助成ではない。一部の特例を除いて、IAEA の支援は RCM 参加の機関代表者の旅費に限定されている。そのため、研究資金の獲得は必須である。ヨーロッパの研究助成への応募に（連名ではあるが）申請することが可能であり、これまでに、EU 研究助成への申請を行った。今後も、国内研究助成への申請と併行して、積極的に海外研究助成にも連携してチャレンジしていきたい。

一方で、RCM において、最も重要な議題となったのは、若手研究者の育成であり、特に博士課程の学生（ドクター候補）の受入と育成についてであった。CRP メンバーの連携により、若手研究者の育成に対する助成を申請するために具体的な打ち合わせがなされた。つまり、CRP の最大の魅力は、ドクター候補（若手研究者）の育成に対する協力体制である。CRP メンバーはそれぞれの国において、その分野を世界的にリードしていると言える。ドクター候補は、課題解決のために最適な専門性と研究環境を CRP メンバーから選択することが可能である。今後も、積極的に海外の若手研究者を受け入れていくと共に、日本の大学院生に対しても、海外研

究機関での研究のチャンスを継続的に提供できる環境の構築を目指していきたい。

第 2 回 RCM は、QST 放射線医学研究所がホストとして 2025 年 9 月に QST（千葉）で開催する予定である。この CRP の開始から 2 年半の成果のとりまとめと今後のロードマップの策定がなされる。第 1 回 RCM 以上に密な議論となるであろう。想像を超えるような新しい展開を期待したい。

参考文献

- 1) Konishi T, *et al.*, *J Radiat Res.*, **54**, 736-47 (2013)
- 2) <https://www.iaea.org/projects/crp/f11024>
- 3) Kobayashi A, *et al.*, *Mutat Res.*, **803-805**, 1-8 (2017)
- 4) https://www.mdpi.com/journal/biology/special_issues/microbeam_radiation_biology
- 5) Oikawa M, *et al.*, *Int J PIXE.*, **25**, 217-25 (2015)
- 6) Chen X, *et al.*, *Biophys J.*, **104**, 1419-25 (2013)
- 7) Davison C, *et al.*, *Anal Bioanal Chem.*, **415**, 6931-50 (2023)
- 8) Grilj V, *et al.*, *Applied Physics Letters.*, **103**, 243106 (2013)
- 9) Carabelli V, *et al.*, *Biophysical Journal.*, **123**, 305a (2024)

((国研)量子科学技術研究開発機構 放射線医学研究所)