

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：16201  
研究種目：基盤研究(C)  
研究期間：2011～2013  
課題番号：23592769  
研究課題名(和文) *in vivo* EPR Dosimetry の生体への応用

研究課題名(英文) Human application of *in vivo* EPR Dosimetry

研究代表者

三宅 実 (Miyake, Minoru)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：20239370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000 円、(間接経費) 1,230,000 円

研究成果の概要(和文)：電子常磁性体共鳴法を用いた歯から測定可能な放射線被ばく線量測定装置の開発を行なった。上顎中切歯での計測に特化したループ型共振器を新規開発作製し、S/N比で、従来の装置の2.0-2.7倍の改善が図れた。検出感度として1Gy照射標本で感度95.0%、特異性90.0%を達成した。また計測を被検者が座位でできる構造に改良し、計測ノイズを軽減させた。また35名のボランティアから計測を実施し、既存EPR信号レベルのデータが得られた。

研究成果の概要(英文)：The measuring device for the radiation exposure dose in human teeth enamel using L-band *in vivo* Electron Paramagnetic Resonance (EPR) was newly developed. The loop-resonator designed for human upper central incisor were specially made, the S/N ratio with this new resonator, it was improved of 2.7 times that of the conventional apparatus. 95.0% sensitivity and 90.0% specificity in 1Gy irradiated specimen as the detection sensitivity were achieved. Further, the structure of the measuring setting was modified which can be measured in a sitting position, it can be reduced the measurement noise due to moving of the subjects. The measurement from 35 volunteers was performed, and the data of the background EPR signals in existing in enamel were obtained.

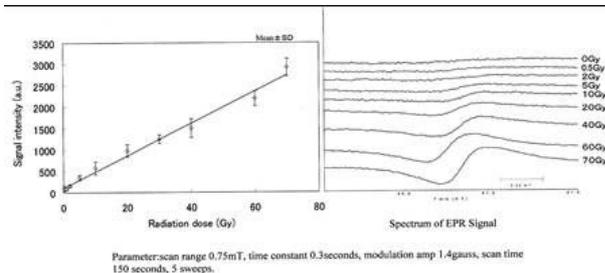
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：EPR Dosimetry 被ばく線量測定 歯エナメル質

### 1. 研究開始当初の背景

歯エナメル組織では、解離性放射線照射により、ハイドロキシアパタイト結晶格子内部に経時的に極めて安定なフリーラジカル(CO<sub>3</sub><sup>3-</sup>)が形成される。形成されるラジカル量は被曝線量に相関することよりそのラジカルを EPR Spectrometer 電子常磁性体共鳴分光光度計により計測することで、急性および自然放射線被ばくの吸収線量を知ることができる。過去においてこの原理は、広島、長崎における原子爆弾投下による被爆者やチェルノブイリ原子力発電所事故による周囲住民の被ばく線量の測定に使われており、生体被曝線量モニターとして有用な方法である。



測定原理：L-band EPR spectrometer での、EPR 信号の計測。線量に応じて信号強度は正の相関を示す。従って EPR 信号強度から被ばく線量の類推が可能である。エナメル質内に発生したラジカルは長期間安定している。

この EPR Dosimetry (電子スピン共鳴一線量測定法)は従来 X-band と呼ばれる周波数 9.5GHz 前後のマイクロ波が用いられてきた。この X-band は検出感度が比較的高く、ごく少量の試料で測定できうる。しかし欠点として、水分を含む試料ではマイクロ波の吸収損失が多いためその測定量に限界があり、生体そのものからの測定は原理的に不可能である。従って X-band を用いた Dosimetry の場合は測定対象の試料は一般に被験者の抜去歯である。しかしマイクロ波の周波数を 1.2GHz 程度 (L-band と呼ばれる) まで下げることによって、生体そのものからラジカルを測定できるようになった。この L-band EPR を生体からの放射線被ばく線量計測に応用を試みた。

### 2. 研究の目的

人の口腔内でそのまま測定可能な L-band in vivo EPR Dosimeter を米国の共同研究機関と開発を進めてきた。本研究では、同装置を使って生体において放射線被ばく線量を測定が可能となる EPR(Electron paramagnetic Resonance または ESR:Electron Spin Resonance : 電子スピン共鳴法)を用いた線量測定装置の具体的運用のための日本人前歯での計測に特化した共振器・口腔アプリケーションの開発と線量 信号強度較正線作成のための基礎データの採取および歯の既存 EPR 信号(バックグラウンド信号)の影響の評価を目的とする。

### 3. 研究の方法

既存 EPR 信号の解析：既存 EPR 信号は、特に低線量被曝域では、バックグラウンドの信号として検出されるため検出信号と重なり誤差が発生する。そのためボランティアから収集した天然歯から既存 EPR 信号分布解析を行う。さらに歯科医療 (歯科用診断 X 線検査) に関連した被ばく (診断用の歯科用 X 線撮影) は歯エナメル内に反応ラジカルを比較的高率に発生させると報告されている。この歯科用 X 線撮影による EPR 信号への影響を、実際歯に照射を連続して行い、EPR 信号形成を評価する。

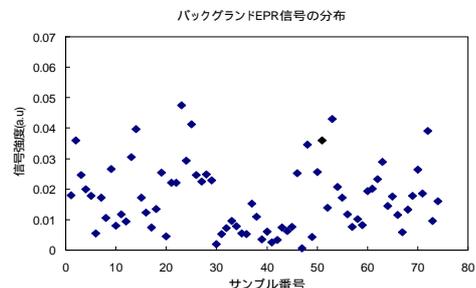
新規共振器の開発：従来型共振器より高感度で日本人前歯部計測に特化した口腔内アプリケーションおよびループ型共振器を米国ダートマス大学および北海道大学 (平田拓研究室) と共同で設計開発し、検出感度の向上を図る。口腔アプリケーションや計測方法についてより安定な方法を導入する。

線量 信号強度較正線に関しては、今回新規に作製した共振器を使い、人の天然歯に一定線量の放射線を照射した後に、EPR 信号強度を測定する。一定量の追加照射を繰り返しながら計測を行いグラフを作成し、被曝線量計測のための回帰式を算出する。

ボランティアから、実際に EPR 信号の測定を行い、同装置の運用のために線量測定の精度・ばらつきに関して評価を行う。以上の開発およびデータの収集により、生体線量計 (in vivo Dosimeter) として運用が可能となる。

### 4. 研究成果

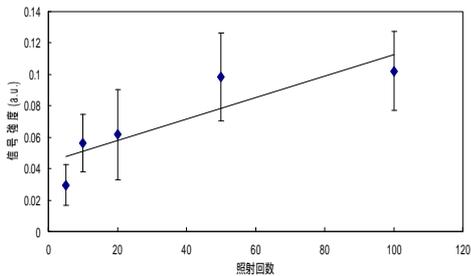
1) ボランティアから収集した抜去歯からの既存 EPR 信号の計測: 74本の抜去歯から走査幅 25gauss, 走査時間 10 sec, 時定数 5msec, 変調幅 4gauss の条件で測定を行った。平均 EPR 信号強度 0.017014 a.u.(相対値)、SD 0.011049、中央値 0.015693 の結果が得られた。また既存信号の分布は、対数正規分布に従うことを確認した。



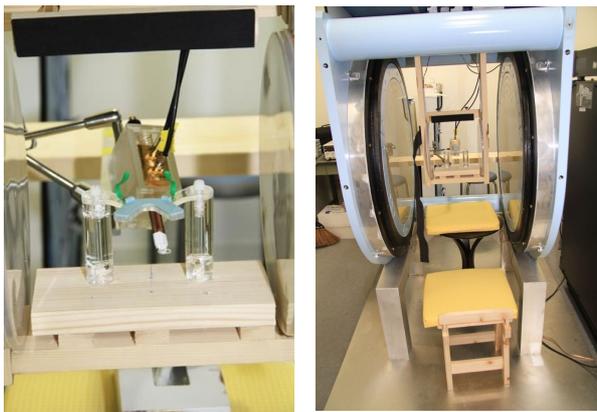
信号発生：L-band で、計測可能な信号がどの程度デンタル X 線照射装置で、EPR 信号が生成されるか実験を行った。60kV,10mA、X-ray tube D-081 filtration 2.2AL 1 回照射 0.32sec. コーンの先端から試料まで 10cm、10 回照射では検出困難。30-50

回照射で、検出可能な信号の検出を確認した。

歯科用X線照射によるEPR信号



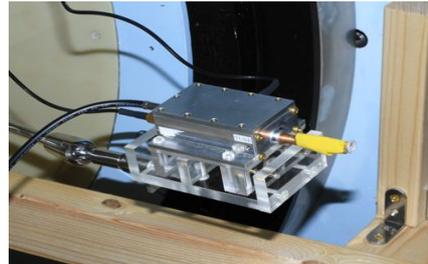
2). 既存の臼歯用の共振器改良: 米国ダートマス大学と共同で、前歯部用に変更した。90度の角度を付与し上顎前歯に適応できるように修正した。共振器回路の調整も行った。さらに 磁場変調用アンプの改良 EPR計測装置コンソール用PCプログラムの更新 頭部固定用非磁性体フレームの新設計・作製、口唇挙上用装置の改良(ラバーを貼り付け噛んだ状態で快適に保持できる。)を実施した。被験者は、座位で快適に計測が可能となった。(下図) EPR計測に関して座位での計測状況の分析を行った。座位での計測では、被検者の体動に伴うノイズを軽減できることを確認した。1回計測での標準物質(PDT)の信号とノイズとの比較では、従来の横臥位での計測におけるS/N比が $1.21 \pm 0.093$ であったのに対し、座位では $2.03 \pm 0.044$ であった。



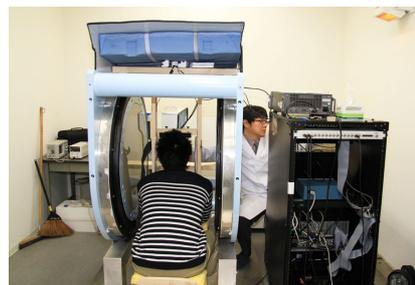
3). 新型共振器開発: 次いで、従来の共振器の改良に加え、新規の前歯用の共振器を開発した。従来の共振器では、ループ内径9.37mmワイヤー径:1.65mmであったが、新規の共振器では、ループ内径3.91mmでワイヤー径1.96mmとした。ループを小さくすることで、検出感度の向上、ヒト上顎中切歯歯冠唇側歯面での計測に特化した形状にすることができた。共振器の形状を上顎中切歯歯冠面に合わせて湾曲を持たせさらに密着性の向上を図った。回路に関してマイクロ波損失を減らすために大口径の平衡伝送

線路を使用。共振周波数を調整する回路を取り除き、低損失化。共振器のインピーダンス整合(カップリング)を電子的に調整。を加え高感度化が実現できた。共振器筐体もジュラルミンで作製し、軽量化(227gから150g)が図れた。最終的にS/N比で、従来のループ型共振器の約2.0-2.7倍の改善が図れた。

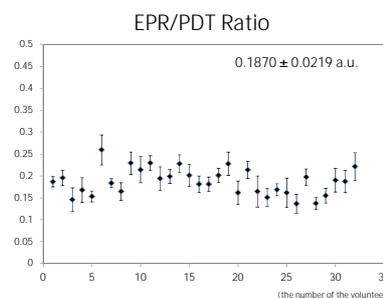
(下図)



4. 人からの計測: 上述の改良を加えたEPR計測装置を用い、ボランティアからの計測を実施した。35名(男性15名,女性18名,平均年齢25歳)のボランティアに協力を依頼し、上顎中切歯より、計測を行った。EPR信号強度は $0.04011 \pm 0.00716$  a.u.で、EPR/PDT ratioは $0.2153 \pm 0.00284$  a.u.であった。得られた信号は、信号強度 EPR信号校正線から、既存EPR信号レベルであった。



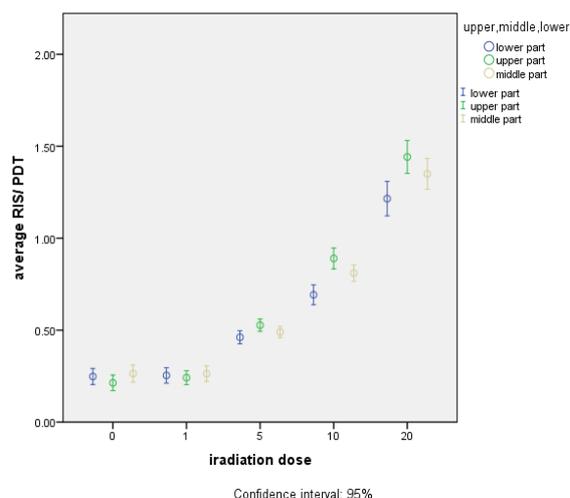
ボランティア35名からの計測。左写真は、座位で計測する大型マグネットのin vivo EPR Dosimeter。信号強度は、標準試料PDTとの比で現している。計測は、前歯を共振器のループにあて、90秒の走査を、5回実施した。



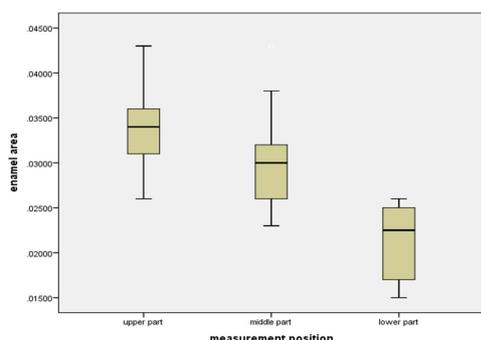
5. 上顎中切歯の計測部位による EPR 信号強度変化の解析: L-band EPR計測でのマイクロ波は、エナメル質をほぼ通過する特性があり、エナメル質の単位体積で、放射線誘導信号 RIS: Radiation Induced Signal にどの程度影響があるのか、マイクロCTと使用し解析を行った。日本人の上顎中切歯を用い計測を実施した。結果として、EPR信号強度は、計測する歯冠の位置により、有意に変化することを確認した。切端側では歯頸部よりエナメル質自体の厚みが増し、それに伴い信号強度も

変化していた。新型共振器では、ループ径を4ミリと小さくしており、計測部位の規格化が重要であることが示された。また信号強度が高い部位に最も高感度なループ位置を設定することでさらに検出感度を向上できる可能性についても示唆された。

共振器ループの唇側エナメル位置による信号強度の変化。切端側でのEPR検出信号が有意に高い。



#### 上顎中切歯のエナメル質厚み分析

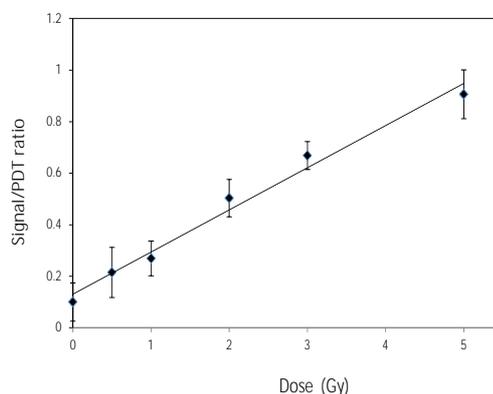


本研究により、ヒト上顎前歯から安定してEPR生体計測が可能となった。実際にヒトでの計測を通じて、データを得ることができ今後既存信号や測定機器の安定性向上のための有用な資料が得られた。最終的に検出感度として1 Gy照射標本での感度77.0%、特異性78.0%から感度95.0%、特異性90.0%まで向上させることができた。L-band EPR線量測定装置を、被ばく事故発生時のトリアージとしての応用するため可能性が確認された。

本研究成果を、米国での国際学会 (The 41st ISOTT

and the International EPR Conference, 2013, June 22-28, NH, USA) で、3題発表を行い同専門領域の研究者と討論を行い同装置の有用性を確認した。L-band EPR線量測定装置を、被ばく事故発生時のトリアージとして応用する可能性が具体的に検討された。

今後の展望：現有の研究室に設置し測定に使われている Clinical EPR Spectrometer (Clin. EPR社, Lyme, NH, USA) は、ヒト全身計測も対象としており、磁場発生に大型の装置 (NEOMAX Permanent Magnet 重量約1.3トン)が必要であった。しかし現在、人の口での計測に特化した小型磁石 (約29kg) のEPR線量計が開発された。それにより、外部への運搬が可能となり現場での計測が実施できるので、計測機器としての実用性が飛躍的に上がる。今後今回開発された共振器を導入し、人での基礎データの採取を計画している。



今回新規に開発した共振器での線量信号強度較正線。検出感度は、1 Gy照射標本で感度95.0%、特異性90.0%

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

A. Enomoto, M. Enomoto, H. Fujii, H. Hirata, Four-channel surface coil array for sequential CW-EPR imaging acquisition, J. Magnetic Resonance 査読有、234: 21-29, 2013

A. Enomoto, H. Hirata, S. Matsumoto, K. Sato, S. Subramanian, M.C. Krishna, Four-channel surface coil array for 300-MHz pulsed EPR imaging: proof of concept experiments, Magnetic Resonance in Medicine, 査読有 71:853-854, 2014

[学会発表] (計13件)

M. Miyake, I. Yamaguchi, M. Umakoshi, H.

Hirata, N.Kunugita, Y. Matsui, B. Williams, H. Swartz, In vivo radiation dosimetry using L band EPR- The measurement from volunteers in FUKUSHIMA Prefecture, Japan-, The 41<sup>st</sup> Meeting of the International Society on Oxygen Transport to Tissue and the International EPR Conference, 2013 June 22-28, NH, USA

M. Miyake, I.Yamaguchi, M.Umakoshi, H. Hirata, N.Kunugita, Y. Matsui, A.Iwasaki, The detection of radiation induced radicals from teeth enamel by in vivo EPR ( Electron paramagnetic Resonance) Dosimetry, J-RAPID Symposium, March 6 and 7, 2013, Katahira Sakura Hall, Tohoku University, Katahira Campus,2-1-1, Katahira, Aoba-ku, Sendai 980-8577, JAPAN

三宅 実、馬越通崇、山口一郎、岩崎昭憲、澤井史、南佑子、三木武寛、小川尊明、大林由美子、松井義郎、生体 EPR を用いた放射線被ばく線量測定-福島在住のボランティアからの計測 第 67 回日本口腔科学会総会 平成 25 年度 5 月 23 日 24 日、栃木県総合文化センター

三宅 実、馬越通崇、岩崎昭憲、今川尚子、澤井史、南佑子、三木武寛、小川尊明、大林由美子、松井義郎、山口一郎、生体 EPR (Electron Paramagnetic Resonance: 電子常磁性体共鳴法) を用いた前歯からの被ばく線量測定, 第 66 回日本口腔科学会総会 平成 24 年 5 月 17 日 18 日 広島国際会議場

三宅 実、山口一郎、岩崎昭憲、馬越通崇、今川尚子、澤井史、南佑子、三木武寛、小川尊明、大林由美子、松井義郎、EPR(Electron Paramagnetic Resonance: 電子常磁性体共鳴法) を用いた生体被爆線量測定 日本口腔科学会中国四国地方会、平成 23 年 11 月 21 日、松山市

〔その他〕

ホームページ等

EPR 線量測定研究結果

[http://trustrad.sixcore.jp/invivo\\_EPR/](http://trustrad.sixcore.jp/invivo_EPR/)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三宅 実 (MIYAKE Minoru)

香川大学医学部歯科口腔外科学講座・准教授

研究者番号：20239370

### (2) 研究分担者

松井義郎 (MATSUI Yoshiro)

香川大学医学部歯科口腔外科学講座・教授

研究者番号：10181687

### (3) 研究分担者

岩崎昭憲 (IWASAKI Akinori)

香川大学医学部附属病院・助教

研究者番号：10437376

### (4) 研究分担者

山口一郎 (YAMAGUCHI Ichiro)

国立保健医療科学院・上席主任研究官

研究者番号：50311395

### (5) 研究分担者

櫻田尚樹 (KUNUGIDA Naoki)

国立保健医療科学院・部長

研究者番号：90178020

### (6) 連携研究者

平田 拓 (HIRATA Hiroshi)

北海道大学・情報科学研究科・教授

研究者番号：60250958