

特集

Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy & NIRS-KI Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences



「粒子線がん治療に関する日本-ヨーロッパ合同シンポジウム」および 「粒子線科学に関するカロリンスカ研究所-放医研合同シンポジウム」

- 要約:第4回日本-ヨーロッパがん治療合同シンポジウムおよびカロリンスカ研究所-放医研放射線科学合同シンポジウム(2010年9月9-11日、カロリンスカ研究所)
- 要約:イオン線科学に関するKI-NIRS合同シンポジウム(2010年9月10-11日)での生物セッション
- カロリンスカ研究所・カロリンスカ医科大学
- 欧州における放射線治療のための粒子線トレーニングネットワーク
- 参加報告

最近の成果

- マンガン増感MRIによる微小中皮腫の検出:標的探しから分子イメージングまで
- 高または低LETのイオン線を照射された前立腺がん由来細胞における細胞死の形態

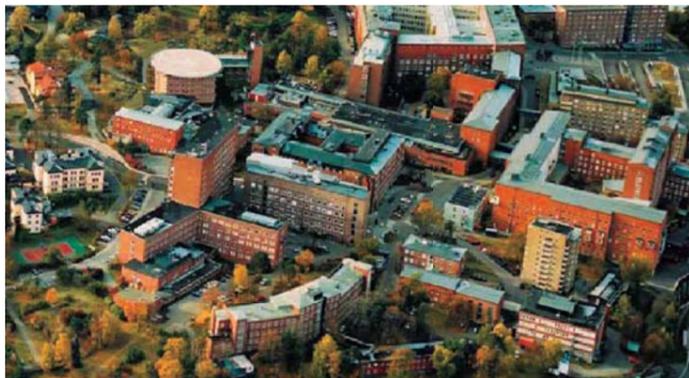
報告記

- 生物学者のための疫学研修会
～特に放射線被ばく後の発がんリスクについて～

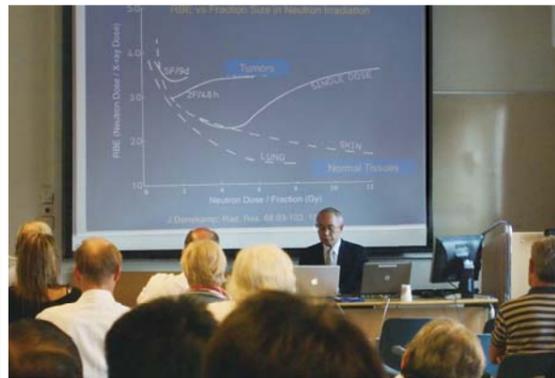
RADIUMHEMMET



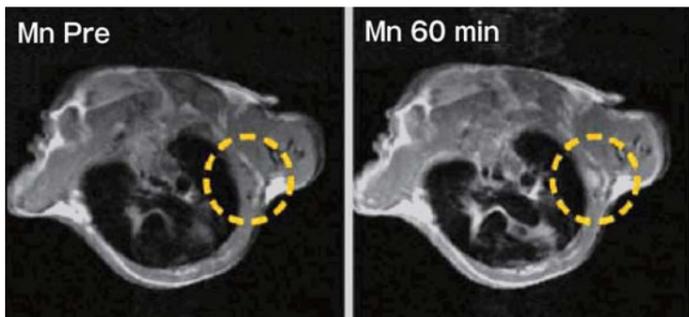
2010年9月9～11日、スウェーデンのカロリンスカ研究所に於いて「日本-ヨーロッパおよびカロリンスカ研究所-放医研の合同シンポジウム」が開催され、カロリンスカ大学病院「ラジウムの家」前に集合した参加者



カロリンスカ大学病院とカロリンスカ研究所の全景



この合同シンポジウムで講演を行った放医研 辻井先生



胸腔内微小中皮腫のマングリウム投与による検出。マングリウム投与前(Mn Pre)では腫瘍が不明瞭だが、塩化マングリウム投与によってマウス胸腔内にある微小中皮腫(直径約1ミリ、黄色点線内)がはっきりと検出できた(本文26頁参照、文献1)より引用



2010年12月、放医研正門の風景

Contents

特集 / 「粒子線がん治療に関する日本-ヨーロッパ合同シンポジウム」および「粒子線科学に関するカロリンスカ研究所-放医研合同シンポジウム」
Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy & NIRS-KI Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences

04 Brief summary of the 4th Japanese-European cancer therapy and the first KI-NIRS Radiation Science Joint symposia, Sept 9-11 2010, at Karolinska Institutet

要約:第4回日本-ヨーロッパがん治療合同シンポジウムおよびカロリンスカ研究所-放医研放射線科学合同シンポジウム(2010年9月9-11日、カロリンスカ研究所)

Anders Brahme
Division of Medical Radiation Physics,
Department of Oncology-Pathology
Box 260 SE-171 76 Stockholm Sweden.
スウェーデン カロリンスカ研究所 腫瘍・病理学部
医療放射線物理研究ユニット
アンダース ブラーム

09 Summary of the biology session of the KI-NIRS Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences Friday the 10th of September 2010

要約:イオン線科学に関するKI-NIRS合同シンポジウム(2010年9月10-11日)での生物セッション

Annelie E. Meijer
Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institute, Sweden
スウェーデン カロリンスカ研究所 腫瘍・病理学部
アネリー E. メイヤー

12 Karolinska Institutet A Medical University
カロリンスカ研究所・カロリンスカ医科大学

Chitrakha Mohanty
Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Sweden
スウェーデン カロリンスカ研究所 腫瘍・病理学部
チトラレクハ・モハンテイ

15 Particle Training Network for European Radiotherapy (PARTNER)
欧州における放射線治療のための粒子線トレーニングネットワーク

Katarzyna Zielinska-Chomej
Dept of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
スウェーデン カロリンスカ研究所 腫瘍・病理学部
カタルツイーナ・ジーリンスカ・チョメイ

19 Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy & NIRS-KI Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences

参加報告
重粒子医科学センター 粒子線生物研究グループ
生物物理研究チーム 研究員
平山 亮一

24 最近の成果

マンガン増感MRIによる微小中皮腫の検出: 標的探しから分子イメージングまで

分子イメージング研究センター 分子病態イメージング研究グループ
分子診断研究チーム 長谷川 純崇

27 Cell Inactivation in Prostate Carcinoma in Response to High and Low LET Ions

高または低LETのイオン線を照射された前立腺がん由来細胞における細胞死の形態

Chitrakha Mohanty and Annelie E. Meijer
Department of Oncology-Pathology
Karolinska Institute, Sweden
スウェーデン カロリンスカ研究所
腫瘍・病理学部
チトラレクハ モハンテイ、アネリー E. メイヤー

33 報告記

生物学者のための疫学研修会
～特に放射線被ばく後の発がんリスクについて～

1. 生物学の立場から (1)
放射線防護研究センター 発達期被ばく影響研究グループ
今岡 達彦
2. 生物学の立場から (2)
放射線防護研究センター 発達期被ばく影響研究グループ
柿沼 志津子
3. 統計学(疫学と生物学の橋渡し)の立場から
放射線防護研究センター 規制科学総合研究グループ
土居 圭尚
4. 疫学の立場から
放射線防護研究センター 規制科学総合研究グループ
吉永 信治

37 お知らせ 放医研・第2期中期計画成果発表会
「安全と医療 新しい放射線の時代へ」

38 随想
市川 龍資

39 編集後記

特集 / 「粒子線がん治療に関する日本-ヨーロッパ合同シンポジウム」および「粒子線科学に関するカロリンスカ研究所-放医研合同シンポジウム」

Brief summary of the 4th Japanese-European cancer therapy and the first KI-NIRS Radiation Science Joint symposia, Sept 9-11 2010, at Karolinska Institutet

要約: 第4回日本-ヨーロッパがん治療合同シンポジウムおよびカロリンスカ研究所-放医研放射線科学合同シンポジウム(2010年9月9-11日、カロリンスカ研究所)

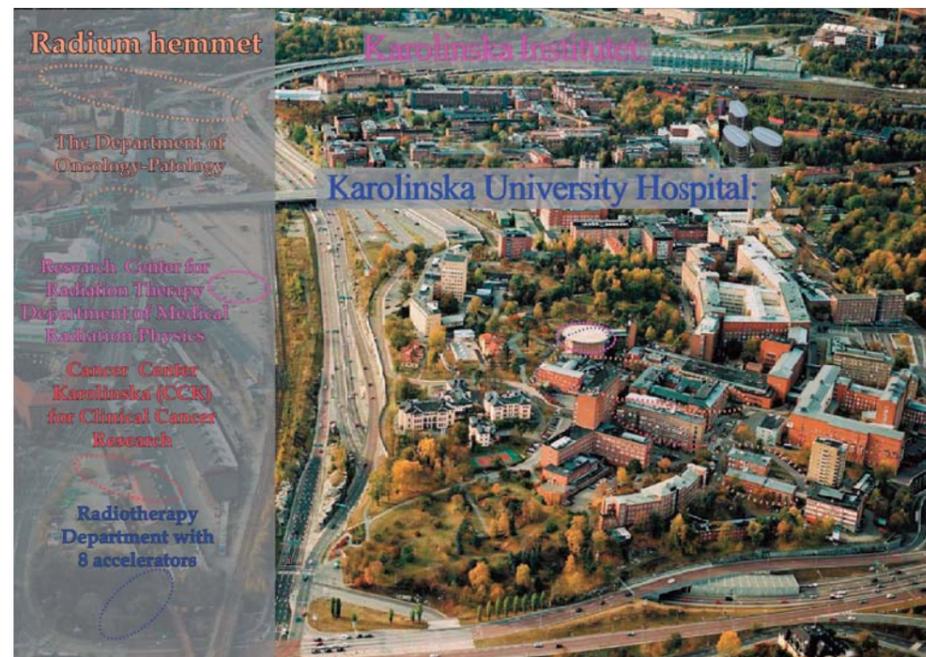
Anders Brahme
Division of Medical Radiation Physics,
Department of Oncology-Pathology
Box 260 SE-171 76 Stockholm Sweden.

スウェーデン カロリンスカ研究所
腫瘍・病理学部 医療放射線物理研究ユニット
アンダース ブラウメ

(訳: 放医研・国際オープンラボラトリー 伴 貞幸)



アンダース ブラウメ (Anders Brahme)



The whole view of Karolinska University Hospital and Karolinska Institutet
カロリンスカ大学病院とカロリンスカ研究所の全景

Following the first PhD course in Radiation Biology of the Marie Curie action PARTNER as well as the first annual meetings of 7th Framework program on light ions, ULICE, and ENLIGHT of EU at Nobel Forum at Karolinska Institutet, and the 38th annual meeting of the European Radiation Research Society at Stockholm University, a very intense program on the latest developments in light

マリー・キュリーを記念して設立された PARTNER (ヨーロッパの放射線治療のための粒子線トレーニングネットワーク) の放射線生物学部門での第1回博士課程コースと、重粒子線のための第7次フレームワーク会議と ULICE (ヨーロッパ重粒子線センター連合)、ENLIGHT (重粒子線治療のためのヨーロッパネットワーク) についての第1回年次会合がストックホルム・カロリンスカ研究所の「ノーベル賞受賞者を囲むフォー

ion radiation therapy and radiation science was held at Radiumhemmet, Karolinska University Hospital in Stockholm. These two latter meetings were held to further stimulate the close cooperation between Japan and Europe in this very important area of the medical and physical sciences and to facilitate the possibility of European and international scientists to get an update on the latest developments in light ion therapy. Many researchers not least from the European and US radiation biology community as well as oncologists from Radiumhemmet appreciated this opportunity very much.

The joint Japanese-European symposium was started by reviewing the new Japanese and European centers by Ohno from Gunma and Stefanie Combs from Heidelberg who recently was honored by receiving the first price research award by the German foundation for research. Both centers are now treating patients in Heidelberg with 15 patients per day in the first horizontal beam room the second should be in operation as this review is published and the isocentric gantry late next year. Finally, tentative local plans at Karolinska University Hospital were briefly reviewed as recently presented in this Journal (Vol 53, 8.9, pp 35-61) and most of our local oncologists are very interested in the clinical advantages of the light ions.

The remainder of the joint Japanese-European symposium gave a very nice update of the clinical results at NIRS where about 5,500 patients have been treated to date. Professor Tsujii started by giving an overview of the first 15 years experience at NIRS showing considerable improvements in local control and survival, and reduced morbidity for many common advanced tumors. After Professor Tsujii's excellent review Dr Yamada gave a detailed account of the result with locally recurrent rectal cancer and pancreatic cancer and Dr Imada similarly discussed the excellent result also with liver cancer. Dr Yamamoto gave an overview of hypofractionation with non small cell lung cancer where a small number of fractions between 4 and 1 seems to generate almost full local control in stage 1 tumors at five years somewhat similar to the liver cancers. The interesting results with advanced prostate cancers

ラム'で開催され、ストックホルム大学ではヨーロッパ放射線研究学会の第38回年次大会が開かれました。引き続き、カロリンスカ大学病院の「ラジウムの家」で「重粒子線治療」と「放射線科学」に関する最近の展開に関する非常に活気ある二つの会合が開催されました。これらの二つの会合は、医科学と物理科学の非常に重要な分野において日本とヨーロッパ間の緊密な協力を更に推し進めるとともに、重粒子線治療における最新の成果について各国の研究者が新しい知識を得ることを目的として開催されました。ヨーロッパおよび米国の放射線生物学者のみならず「ラジウムの家」の多くの腫瘍学者が今回の会合を非常に高く評価していました。

日本-ヨーロッパ合同シンポジウム(9月9日)は、大野博士による群馬大学の新施設紹介とステファニー・コム博士によるハイデルバーグの新施設の紹介から始まりました。コム博士は最近ドイツ研究財団から第1位研究賞を受賞したことを特記しておきます。

両施設とも患者の治療を開始しています。Heidelbergでは水平ビーム照射室で1日あたり15人の患者の治療が行われており、この記事が発表されるころには別の照射室での治療も始まります。来年後半には、ガントリーを使つての照射治療が始まります。カロリンスカ大学病院における最新の計画については最近発行された本誌「放射線科学(第53巻8-9月合併号、35-61ページ)」に簡単にまとめました。カロリンスカ大学病院の多くの腫瘍学者は重粒子線の持つ臨床上の利点に高い関心を持っています。

施設紹介の後、放医研において最近までに5,500人の患者を治療して得られた最新のすばらしい臨床結果が報告されました。最初に、辻井教授が放医研における15年間の臨床結果のまとめを報告しました。その中で、進行した固形がんを重粒子線で治療すると局所制御、生存率および症状緩和において著しい改善が来たことが示されました。辻井教授によるすばらしい総論の報告後に、山田博士が局所再発直腸がんとうい臓がんでの治療成績について詳しく説明されました。今田博士は肝臓がんについてのすばらしい治療成績を報告しました。山本博士は、非小細胞肺癌における分割照射回数の減少化についての報告をしました。山本博士によると、ステージ1にある肺がんではわずか1回から4回の分割照射によって5年後の局所制御はほとんど100%の結果が得られています。同様の結果は肝臓がんでも得られています。進行した前立腺がん(PAS>20)についても、分割照射数を20回から16回に減らし、現在では12回までに減らして治療して

(PSA>20) using reduced fractionation schedule from 20 to 16 and now 12 has brought the 5 year biochemical relapse free control up close to 90% with minimal rectal and bladder complications. Skull base and head & neck tumors were reviewed by Dr Hasegawa and bone and soft tissue sarcoma were discussed by Dr Kamada. The promising result not least with the sarcoma are very interesting showing that carbon ions outperforms surgery plus X-rays, a development we will probably see more commonly in the future. The final discussion was about the future of ion therapy. In this Drs Kamada and Tsujii pointed out the interesting advantages of hypofractionation that have been seen for many tumor sites partly due to the reduced RBE in normal tissues at high doses, the reduced overall treatment time and the increased therapeutic effect on tumor vasculature.

The next day and a half was dedicated to the close collaboration between KI and NIRS and started with the regular Friday morning lecture for the whole oncology clinic at Radiumhemmet given by Professor Tsujii on the development of light ion therapy from “Berkeley to Chiba”. There were a great interest among the oncologists with very many interesting questions and accurate answers were given. Interestingly one of the listeners came from Stockholm County responsible for epidemiological studies and was impressed by the very good clinical results with carbon ions. The rest of the day was divided in 5 sessions covering Treatment Facilities and Planning, Radiation Physics and Biology, Imaging, Radiation Biology, and finally the basic Science program at HIMAC. The speakers were both senior lecturers at KI and NIRS as well as many very brief presentations by some 10 PhD students in the area of light ion biology and physics from Karolinska. The lectures showed the broad range of advanced topics covered by KI-NIRS collaboration and it will serve as an important base for our future collaboration trying to truly optimize radiation therapy by radiation biological methods.

The light ions have a unique role in the development of modern radiation therapy where Biological Optimized Radiation Quality and Intensity

いますが、5年後の生化学的指標では対照群の90%近くの値が得られており、直腸および膀胱への副作用もほとんど観られないというすばらしい成果が報告されました。長谷川博士からは頭頸部がんについての、鎌田博士からは骨軟部肉腫についての治療成績が報告・討議されました。特に肉腫に対する将来有望な治療成績は、将来には一般的に普及するようになると思われる手術とX線との併用治療よりも炭素イオン線（による治療）が優れていることを示しており、非常に興味深いものです。最後に、今後のイオン線治療計画についての討議が行われました。この中で、鎌田博士と辻井博士は分割照射数を減らすことによって、高線量域における正常組織のRBEが減少すること、治療全体にかかる時間を短縮できること、および腫瘍血管構造への治療効果を増大すること等の理由によって、多くの腫瘍治療上の利点があることを指摘されました。

9月10-11日の1日半で、カロリンスカ研究所と放医研間の合同シンポジウムが（カロリンスカ大学病院の）‘ラジウムの家’で行われました。第1日目午前には臨床腫瘍のセッションがあり、辻井教授による“パークレーから千葉へ”と発展した重粒子線治療についての特別講演から始まりました。（辻井教授の特別講演には）聴講していた腫瘍学者が大きな関心を持ち、非常に多くの重要な質問が出されました。それらの質問に辻井教授は正確な回答をされていました。ストックホルム郡から来た参加者に疫学者がいて、炭素線治療によるすばらしい臨床成績に感銘を受けていたことを特筆しておきます。

その後、治療施設と治療計画、放射線生物物理学、画像診断、放射線生物学、HIMACにおける基礎研究支援プログラム、の5セッションの報告がありました。講演はカロリンスカ研究所と放医研の医師および研究者によって行われましたが、カロリンスカ研究所で重粒子線生物学および重粒子線物理学分野の研究に携わっている10人の大学院博士課程学生もそれぞれが短い研究報告を行いました。講演では、カロリンスカ研究所と放医研間で広範囲にわたって進められている共同研究の話題が紹介されました。両機関間で行われている共同研究は、放射線生物学的に裏打ちされた最適化放射線治療を目指す我々のこれからの共同研究の重要な基盤となります。

臨床への最適化のためのシステム生物学的手法を通して‘生物学的に最適化された放射線質’と‘強度変調放射線治療（QMRTとIMRT）’が実際に臨床で使

Modulated Radiation Therapy (QMRT and IMRT) are increasingly coming into clinical use preferably through a systems biology approach to therapy optimization. The unique dose distributional qualities of light ions such as the sharp penumbra and high deep Bragg peak are ideally suited for high quality radiation therapy, and even more importantly their radiation biological properties are almost perfect for eradicating large complex generally hypoxic tumor volumes with minimal damage to surrounding normal tissues. The remaining challenge to a more wide spread clinical use of light ions are to improve the sensitivity and specificity of molecular tumor Imaging to more accurately localize the tumor tissues and to develop fast scanning systems that maximizes the fundamental biological and physical advantages of the light ions. For optimal application it is essential to modulate the ion beams and select the best possible ion species depending on the molecular and anatomic properties of the tumor and surrounding normal tissues and that is where systems biology will play a key role. For small hypoxic tumors the high apoptotic induction at the Bragg peak of lithium ions is ideal whereas large tumor masses may require carbon and oxygen ions and the microscopically invasive part of the tumor may be best treated by photons, electrons, protons or helium ions.

The National Institute of Radiological Sciences (NIRS) in Chiba, Japan, pioneered the clinical study of carbon ion radiotherapy using the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC). The HIMAC is the world's first heavy ion accelerator complex dedicated to cancer therapy. Since 1994 it has been the leading center for clinical and radiation physics research on carbon ion radiotherapy and more than 5,500 patients with a large variety of tumors have been treated to date.

This first KI-NIRS joint meeting has been organized to stimulate the clinical and scientific interaction with the long-term goal of contributing to a more widespread use of the clinical advantages of light ion radiation therapy.

The last day was dedicated to discuss important areas for our future collaboration under 4 key topic areas from Radiation Biology (Furusawa

われるようになっている最新の放射線治療を更に発展させる上で、重粒子線は特異的な役割を果たしています。重粒子線は高いエネルギーを持つBraggピークとその後完全にエネルギーが消失するという特異的な線量分布を示し、この（特徴を持つ）線質は高度放射線治療に使うには理想的なものです。しかも、重粒子線は腫瘍の周りにある正常組織には出来るだけ損傷を与えずに、大きくて複雑な構造になり低酸素気味の腫瘍組織を根絶することには、放射線生物学的な裏付けがほぼ完全に出来ています。

臨床治療に重粒子線を使うことをもっと広く普及させるためには腫瘍組織の位置決めを更に正確に行うための分子腫瘍画像化の感度と特異性を改良することと、重粒子線の生物学的・物理学的な基本的特徴を最大化するための高速走査を開発することが今後の研究となると思われます。（重粒子線を）適切に応用するためには、腫瘍組織とその廻りの正常組織の分子および解剖学的特性を考えて最も適切なイオン種を選び、イオン照射計画を適切に調整することであり、それらを達成するためにはシステム生物学の発展が鍵を握っています。低酸素状態の小さな腫瘍にはリチウムイオンのBraggピーク域を照射することによってアポトーシスを誘発することが理想的ですし、容積が大きな腫瘍には炭素イオンおよび酸素イオンの照射が有効であり、微視的で侵襲性の腫瘍部には光子または電子、陽子、ヘリウムイオンで治療するほうが最も適切であると思われます。

千葉にある放医研は、HIMAC（千葉の医療用重粒子加速器）を使つての炭素線治療において最先端の臨床研究を行っています。HIMACはがん治療のために設置された世界で最初の重粒子加速器施設です。1994年以来、HIMACは炭素線治療に寄与するための臨床および放射線物理研究の最先端センターであり、最近までに5,500人以上の種々の型のがん患者の治療を行ってきました。

今回初めて開催されたカロリンスカ研究所-放医研合同会合は、臨床および科学面における長期にわたる共同研究をさらに推し進めるために非常に有用です。

シンポジウム最終日（9月11日）には、放射線生物学（座長：古澤先生、メイヤー先生）、医用画像（座長：山谷先生、ジョンソン先生）、物理学と照射法設計（座

and Meijer) to Clinical Imaging (Yamaya and Johnsson) to Physics and Treatment planning (Matsufuji and Lind) and finally Radiation oncology (Kamada and Lewitt). It was clear that in these fields there were a very strong need for future development such as the more accurate study of different key cell inactivation pathways and their dependence on hypoxia, LET and ion species, as well as accurate models to describe the interaction of different LET's and ions at various dose ratios. For Imaging the development of improved PET cameras including high sensitivity 4D imaging capability both in PET, CT and optical range using the new possibility of dynamic open PET and Laser cameras. In physics and treatment planning our analytical models for transport of ions and their fragments are essential and new approaches to inverse Monte Carlo for Biologically Optimized therapy planning are really needed. In radiation therapy finally the increased need to understand the role of the temporal dose delivery and hypofractionation as well as understanding and quantifying the dose response relations for these cases to allow maximum local cure and minimal normal tissue side effects.

Finally it was concluded that the very successful Open Laboratory format would be a very suitable way to continue our fruitful collaboration in the four key areas of importance for the optimal clinical use of light ions in oncology.

長：松藤先生、リンド先生)、そして放射線腫瘍学(座長：鎌田先生、リュイット先生)の重要な4分野において、(カロリンスカ研究所と放医研間で)今後行う重要な協力分野についての討論が行われました。実際に、上記の4分野において、細胞死へと導く異なるパスウェイ、あるいはそのパスウェイが関連する低酸素や線エネルギー付与(LET)、イオン種、および種々の線量率においてのLETとイオン種間の関連を更に正確に調べる研究を進展させることが強く望まれています。

画像化のためには改良型PETカメラを更に発展させる必要があります。例えば、PET、CTにおける高感度4次元画像化を進展させること、および応用力のあるオープンPETとレーザーカメラの新しい可能性によって視覚化できる範囲を広げることが重要です。

物理学と治療法設計については、イオン線とその散乱線の輸送を解析するために開発している我々のモデルが有用であり、生物学的に最適化された治療法を設計するために逆方向モンテカルロモデルに新たに取り組むことが本当に必要となります。

最後に放射線治療についてですが、1回の放射線照射および分割照射回数の減少化の意味を理解することが必要であり、がん組織の治療を最大化すると同時に正常組織の副作用を最小化するための線量-効果関係を定量化することとそれを理解することも必要となってきました。

本稿のまとめとして、放医研・国際オープンラボラトリーは、がん治療に最適化された重粒子線の照射設計をするうえで(上記の)重要な4分野においての成果が期待される共同研究を続けるために適した非常に素晴らしい体制であることを述べておきます。



Participants in front of 'Radiumhemmet of Karolinska' University Hospital
カロリンスカ大学病院'ラジウムの家'前に集合した参加者

特集/「粒子線がん治療に関する日本-ヨーロッパ合同シンポジウム」および「粒子線科学に関するカロリンスカ研究所-放医研合同シンポジウム」

Summary of the biology session of the KI-NIRS Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences
Friday the 10th of September 2010

要約：イオン線科学に関するKI-NIRS合同シンポジウム(2010年9月10-11日)での生物セッション

Annelie E. Meijer
Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institute, Sweden

スウェーデン カロリンスカ研究所
腫瘍・病理学部
アネリー E. メイヤー

(訳：放医研・国際オープンラボラトリー 伴 貞幸)



アネリー E. メイヤー (Annelie E. Meijer)

The Radiation biology part where Drs. Furusawa and Meijer were chair persons, session four on Friday, started with a very interesting talk by Dr. Furusawa himself. He gave a presentation on "Biological Background of Carbon Ion Radiation Therapy". Dr. Furusawa's data had frequently been presented during the day by others so it was highly interesting to get an overview of all his achieved and high appreciated data from his own point of view.

The session continued with Dr. Hirayama's presentation on "Direct and Indirect Actions to High-LET Radiation" in a study using Chinese V79 cells exposed to X-rays and helium, carbon and iron ions under different concentrations of the radical scavenging substance DMSO. His work and his mathematically modeling has frequently been discussed among the scientists at KI during seminars, so it was really an opportunity for all KI members to have the possibility to personally discuss his work with him. Dr. Hirayama was awarded one of young scientist travel award to attend the European Radiation Research Meeting.

The last speaker of this session from Japan was Dr. Matsumoto. He gave a talk about his work on "Tumor Metastasis Exposed to High-LET Radiations". This was a highly appreciated presentation on the metastatic potential of

放射線生物学に関連する報告は9月10日(金)に本シンポジウムのセッション4で行われ、古澤先生と筆者が座長を務めました。最初に、座長の古澤先生による「炭素線治療効果を裏付ける生物学的基盤研究」についての非常に興味ある講演から始まりました。彼のデータは本シンポジウム中に他の演者からもしばしば引用されていました。古澤先生のデータは高い評価を得ており、それらのデータについて本人の視点から解説をしてもらったことは非常に有益であったと思われる。

DMSOにはラジカルを消去する作用があります。2番目の演者である平山先生は、種々の濃度のDMSOを添加した培養液に懸濁したチャイニーズハムスター肺由来V79細胞にヘリウムイオン、炭素イオンあるいは鉄イオンを照射しました。その実験結果から得られた「高LET放射線の直接作用と間接作用」についての知見が報告されました。彼の研究結果とそれに基づく数理モデルは本セミナー中にもカロリンスカ研究所(KI)の科学者と頻繁に討論されており、KIのスタッフにとって本人と個人的に討論できる良い機会となりました。平山先生は欧州放射線研究会議から会議に参加するための旅費支援を受けられる若手研究者の一人にも選ばれました。

最後の日本人演者は松本先生でした。彼の演題「高LET放射線を照射された腫瘍細胞の転移能」は、試験管内あるいは生体内で炭素線を照射された悪性黒色腫細胞の転移能を調べた研究成果に基づいている非常に素晴らしい報告でした。彼のデータは、低

melanoma cells exposed to carbon ions both *in vitro* and *in vivo*. His data is very promising suggesting that carbon ions inhibit metastasis at radiotherapy compared with low-LET photons. A very interesting part in Dr. Matsumoto's work is that he finds an increased effect of migration and invasion of tumor cells at low doses of low-LET radiation but not after high-LET radiation. This is a very important thing to consider when it also comes to risk calculations in radiation therapy.

The session continued with presentations from the Swedish KI members where Dr. Edgren gave a presentation on "Dose and Time Response of Different Types of Cell Death". Her presentation was focused on different modes of cell inactivation following exposures to different ions, LET and doses in different tumor cell lines in *in vitro* studies from Stockholm and the the Svedberg laboratory (TSL), Uppsala, Sweden. Dr. Edgren's results show that there is a difference in the mode of cell inactivation depending not only on the type of radiation exposure but also on the origin of the tumor cell and its gene status.

After Dr. Edgren, Dr. Lind gave a talk on more theoretical mathematical analyses of biological responses with the topic name "On the Use of the Interaction Density as a Measure of the Biological Efficiency of Ionizing Radiation". He showed his theory and different approaches for absorbed doses used in radiation therapy and discussed the differences between low- and high-LET.

The session continued with presentations of three PhD students at KI, Mr. Taleei and Mrs Mohanty and Zielinska-Chomej. Mr. Taleei presented his work on a mathematical model for the Non-homologous End Joining (NHEJ) Repair Pathway and Mrs. Chitra on her achieved results on prostate cancer cell lines *in vitro* exposed at HIMAC in Japan. Mrs. Zielinska-Chomej presented her achieved results on lung and melanoma cell lines exposed to different ions at HIMAC. Mrs.

LET 放射線照射に比べて炭素線照射の方ががん細胞の転移を抑制することを示しており、炭素線治療を支持するものとなります。松本先生の研究の非常に重要な点は、腫瘍細胞に低線量の低LET放射線を照射すると腫瘍細胞の侵襲能力が増大するのに対して、高LET放射線を照射した場合には侵襲能力が増大しないことを発見したことです。このことは、放射線治療における転移リスクを考慮する上で非常に重要なデータとなります。

続いて、KIの研究者による発表がありました。エドグレン先生は「放射線量」および「照射後の時間軸」で見た、種々のタイプの細胞死」についての発表をしました。彼女の研究はストックホルムとスベドヴァーグ研究所 (TSL、ウプサラ、スウェーデン) で行われた研究で、培養された種々の腫瘍細胞にイオン線、LET および線量を種々の条件で組み合わせて照射し、細胞死の形態を詳しく調べました。(予想されたとおり)細胞死の形態は放射線照射の条件、および細胞側の条件すなわち細胞の種類および遺伝的背景によって異なることが明らかにされました。

続いて、リンド先生が最近のトピックスでもある“電離放射線の生物学的効果を測定するための作用密度を考慮することについて”と言う演題名で、放射線の生物学的反応をより理論的・数学的に解析した結果を報告しました。彼は、放射線治療時の吸収線量を彼独自の理論と種々の解析法で調べ、低または高LET放射線間の生物学的反応の違いを報告しました。

続いて、KIの3人の大学院博士課程学生(タリーさん、モハンテイさん、ジーリンスカ - チョメイさん)による発表がありました。タリーさんは、非相同末端結合(NHEJ)修復機構を数理的モデルから解析する研究を報告しました。チトラ(モハンテイ)さんは、前立腺がん由来培養に放医研のHIMACで炭素線を照射して得られた生物学的知見を報告しました。

ジーリンスカ - チョメイさんは、肺がん由来培養細胞と悪性黒色種由来培養細胞にHIMACで種々のイオン線を照射して得られた結果を報告しました。モ

Mohanty and Zielinska-Chomej are PhD students in the European network called PARTNER, which stands for Particle Training Network for European Radiotherapy. Mrs. Zielinska-Chomej will give a publication on this network and Mrs. Mohanty on the Karolinska Institutet according to their last oral seminars that were held at NIRS in 2009.

The biological session ended with a conclusion of the importance of collaboration between KI and NIRS and between biologists and physicists bringing in the fields of time lapse studies to mathematical modeling. An instrument for time lapse studies is available at NIRS/HIMAC and it can be used to quantify the different modes of cell inactivation/death in parallel to the classical clonogenic surviving assay used for dose planning at the clinic.

ハンテイさんとジーリンスカ - チョメイさんの二人は、PARTNER(ヨーロッパにおける放射線治療のための粒子線トレーニングネットワーク)と呼ばれるヨーロッパネットワーク機構の大学院博士課程学生でもあります。ジーリンスカ - チョメイさんが本ネットワークについての紹介記事を本誌に寄稿していますので、そちらも参照してください。モハンテイさんは、昨年、放医研で開かれたセミナーで口頭発表をしています。

本セッションの最後の討論では、カロリンスカ研究所と放医研との共同研究が重要であることが確認されました。そして、時間軸での実験的研究(訳者注:ここでは、放射線照射後の時間的経過に伴う生物学的反応を追跡する研究を意味します)と数理的モデルの各分野を統合するためには生物学者と物理学者とが共同研究することが重要であることも確認されました。時間軸研究のための機器は放医研/HIMAC棟に設置されており、細胞不活化/細胞死の種々の形態を定量化するために使うことができます。このような研究は、臨床における線量計画のために使われる‘通常のコロンイ形成法による生存率試験’と並行して行うことが可能となっています。

特集 / 「粒子線がん治療に関する日本-ヨーロッパ合同シンポジウム」および
「粒子線科学に関するカロリンスカ研究所-放医研合同シンポジウム」

Karolinska Institutet A Medical University
カロリンスカ研究所・カロリンスカ医科大学

Chitrlekha Mohanty
Department of Oncology-Pathology,
Karolinska Institutet, Sweden

スウェーデン カロリンスカ研究所
腫瘍・病理学部
チトラレクハ・モハンティ

(訳: 国際オープンラボラトリー 伴 貞幸)



チトラレクハ・モハンティ
(Chitrlekha Mohanty)

The Karolinska Institutet (KI) is one of the most interesting medical universities in Europe and one of the leading medical universities in the world. On the 13th of December 1810, the Karolinska Institutet was founded by Kung Carl XIII as an “academy for the training of skilled army surgeons” and named as Carolinska Institutet. It was then considered as a support for the surgeons who treated soldiers injured in war and gradually it went on to train general physicians as well. But in 1813, Jöns Jacob Berzelius, one of KI's first Professors laid the foundations of KI's scientific orientation towards basic sciences. The name “Carolinska Medico Chirugiska Institutet” was conferred in 1822 and sometimes “Kongliga” (Royal) was added

カロリンスカ研究所 (KI) は、ヨーロッパ随一の医科大学であり、世界でも一流の医科大学の一つです。1810年12月13日に、国王カール13世によって「有能な軍医を養成するための科学院」として創立され、「カロリンスカ研究所」と命名されました。創立当初は、戦争で負傷した兵士を治療する軍医のための施設と見なされていましたが、やがて、一般医師をも育成するようになりました。しかし1813年に、KIの創立時からの教授の一人であった Jöns Jacob Berzelius 教授が、KIは基礎科学を目指すと言う方向性を定めました。1822年には“Carolinska Medico Chirugiska Institutet” という名称が与えられ、その名称の先頭に“Kongliga” (王立) が冠せられることもありました。その後1861年には、カロリンスカ研究所に学位授与の権限が認められ、他の大学と肩を並べることに

Seal 紋章



Wordmarkl 文字列

Karolinska
Institutet

Logotype ロゴ

to the beginning. Then in 1861, the Karolinska Institutet was given the right to award degrees and was compared to other universities. In 1895, Alfred Nobel's testament bestowed the Karolinska Institutet the right to select the Nobel Prize in Physiology or Medicine. The Prize was first awarded in 1901. Hugo Theorell was the first KI researcher to receive the Nobel Prize in Medicine and Physiology in 1955.

The Karolinska Institutet's logotype consists of a seal and a word mark, which is a single unit and may not be separated.

The meaning of the seal is described below as mentioned in the “Graphic Identity Manual Karolinska Institutet”. **The rod of Asclepius** is named after the god of medicine, Aesculapius or Asclepius. This ancient god was the son of Apollo and was generally accompanied by a snake. Over time, the snake became coiled around the staff borne by the god. **The snake bowl** was originally depicted together with Asclepius' daughter, the virgin goddess of health Hygieia or Hygiea. The snake ate from her bowl, which was considered to bring good fortune. There is nothing to support the notion that the snake would secrete its venom into the bowl. **The cockerel** symbolizes new life and was sacrificed to Asclepius by those who had recovered from illness. This is the meaning behind the Greek philosopher Socrates' last words after he drank the poisoned cup: “Crito, we owe a cock to Asclepius. Do pay it. Don't forget.”

Today the Karolinska Institutet consists of two University hospital campuses, one in Solna and another in Huddinge, the Danderyd hospital, the South hospital and the St. Erik eye hospital.

The Karolinska Institutet accounts for over 40 percent of medical academic research conducted in Sweden. KI has 22 departments conducting research in various fields of medical sciences specifically focusing on these main cutting-edge research topics, such as: Cancer, Cardiovascular disease, Immunology, Infection and inflammation, Endocrinology and metabolism, Public health, Care sciences and Neuroscience. According to the annual report 2009 of the Karolinska Institutet, there are 3,875 full time employees in KI. In 2009, 392 PhD degrees

になりました。1895年にはアルフレッド・ノーベルの遺言により、KIにノーベル生理学医学賞を選考する権限を与えられ、1901年には(KIで選考された)最初の賞が授与されました。1955年にはHugo Theorell教授が、KIの研究者として初めてノーベル生理学医学賞を授与されました。

カロリンスカ研究所のロゴには、紋章と文字列が含まれていますが、それらは一体不可分なものとして扱われています。

紋章の意味については、「KIの図像起源解説便覧」の中で次のように説明されています。**アスクレピオスの杖**は、医術の神アスクレピオスに因むものです。古代ギリシアの神アスクレピオスは、アポロンの息子であり、常に蛇を従えていました。年月を経るうちに、蛇は神の持つ杖に巻き付いてしまったと言います。**蛇の巻き付いた杯**は、本来はアスクレピオスの娘である、健康を司る処女神ヒュギエイアと一緒に描かれていました。蛇は、この幸運をもたらすとされた杯から物を食べました。蛇が杯の中に毒液を吐いたという説には、根拠がありません。若い**雄鶏**は、新たな生命を象徴し、病気から回復した人々がアスクレピオスに奉納したものです。ギリシアの哲人ソクラテスが、毒杯をあおってから発した「クリトーンよ、われらはアスクレピオスに雄鶏を借りている。それを返すのだ。忘れるな」という最後の言葉の背後には、こういう意味があったのです。

現在のKIには、ソルナとフディンゲの2カ所の大学病院キャンパス、ダンデリード病院、南病院、聖エリック眼科病院があります。

KIは、スウェーデンにおける医学の学術研究の40%以上を実施しています。KIには22の学科があり、さまざまな医療科学分野で研究を実施しています。特にがん、循環器疾患、免疫学、感染と炎症、内分泌と代謝、公衆衛生、支援・保護科学、神経科学といった分野の先端的な研究に力を注いでいます。KI年報2009年版によると、3,875人の常勤職員が働いています。2009年には392人に博士号を授与しました(うち18人は、既に学位取得が保証されていた学生に授与されました)。博士課程の学生のうち、60%以上が女性です。KI大学図書館は、北欧で最も規模の大き



were awarded including 18 for previously granted licentiate degrees. In case of doctoral students more than 60 percent are female students. The KI University library is the largest medical library in the Nordic region of Europe. KI Innovation is the overarching name for KI's activities that facilitate knowledge-transfer between academia and industry. The Karolinska Institutet Holding AB provides the unifying structure for KI Innovation's business development activities. The Karolinska Institutet has collaboration agreements in research and education with a large number of universities the world over, also in Japan, with companies in the biomed and biotech sectors and also with individual countries.

This year 2010, Karolinska Institute celebrates its 200th Anniversary.

References

- 1) Annual Report 2009, Karolinska Institutet annual report 2009. ISBN: 978-91-85681-24-2.
- 2) Graphic Identity Manual Karolinska Institutet. Version 3.0, 1 October 2007.
- 3) 1810-2010, Two centuries with Karolinska Institutet.
- 4) www.ki.se The official website of Karolinska Institutet.

い医学図書館です。KIが行っている産学間の地財移転を容易にした活動はKI革新と呼ばれています。KIの持ち株会社ABが、KI革新の事業開発活動に統一した枠組みを与えています。KIは、日本をはじめとする多数の大学や、生物医学・バイオテクノロジー分野の企業との間で、また個々の国との間で、研究と教育に冠する協力契約を結んでいます。

カロリンスカ研究所は今年(2010年)に創立200周年を迎えます。

特集 / 「粒子線がん治療に関する日本-ヨーロッパ合同シンポジウム」および「粒子線科学に関するカロリンスカ研究所-放医研合同シンポジウム」

Particle Training Network for European Radiotherapy (PARTNER)

欧州における放射線治療のための粒子線トレーニングネットワーク (パートナー)

Katarzyna Zielinska-Chomej
Dept of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
email: Katarzyna.Zielinska-Chomej@ki.se

スウェーデン カロリンスカ研究所 腫瘍・病理学
カタルツイーナ・ジーリンスカ・チョメイ

(訳: 国際オープンラボラトリー 伴 貞幸)



カタルツイーナ・ジーリンスカ・チョメイ (Katarzyna Zielinska-Chomej)

In 2008 the European Commission awarded €5.6 million to the Particle Training Network for European Radiotherapy (PARTNER), focused on the training of young researchers in different aspects of hadron therapy that involve particle physics and radiation biology and their applications in medicine/patients treatment.

The PARTNER was established in response to the critical need for reinforcing research in ion therapy and the training of professionals in the rapidly emerging field of hadron therapy. This is an interdisciplinary, multinational initiative, which has the primary goal of training researchers who will help to improve the overall efficiency of ion therapy in cancer treatment, and promote clinical, biological and technical developments for the benefit of all European inhabitants. The PARTNER project started on the 1st of October 2008 and the kick-off meeting took place at CERN, Geneva, Switzerland, on the 16-17th of October 2008.

The four-year project, coordinated by

2008年に欧州委員会は、粒子線物理学、放射線生物学、およびそれらの医学と臨床治療への応用といった重粒子線治療のさまざまな分野に関わる若手研究者を育成することを目的として、欧州における放射線治療のための粒子線トレーニングネットワーク (PARTNER) に560万ユーロを交付しました。

PARTNERは、イオン線治療の研究を推進するとともに、重粒子線治療という急速に発展しつつある分野の専門家を育成することへのニーズに応じて設立されました。これは学際的、国際的な取り組みであり、がんに対するイオン線治療の有効性を総合的に改良する研究に携わる研究者を育成すること、そしてヨーロッパ人(のための粒子線治療)のために臨床的、生物学的、技術的開発を推進することを主目標としています。PARTNERプロジェクトは、2008年10月1日にスタートしました。発足会議は、スイスのCERNで、2008年10月16~17日に開催されました。

CERNを調整役とする4年間のプロジェクトには、





Table 1. People and Institutions in PARTNER
表1. PARTNERに参加している機関と役員

Institutions 機関	Network Participants ネットワーク参加機関	Supervisory Board Members 監査委員会メンバー	Executive Committee Members 執行委員会メンバー
European Organization for Nuclear Research 欧州原子核研究機構	CERN (CH) (Coordinator) CERN (スイス) (調整役)	Hans Falk Hoffmann	Manjit Dosanjh
Fondazione Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica 国立粒子線がん治療センター財団	CNAO (IT) CNAO (イタリア)	Roberto Orecchia	Piero Fossati
Gesellschaft für Schwerionenforschung 重イオン研究所	GSI (DE) GSI (ドイツ)	Marco Durante	Wilma Weyrather-Kraft
Heidelberg Ion Therapy Inc ハイデルベルクイオン治療センター	HIT (DE) HIT (ドイツ)	Thomas Haberer	Stephanie Combs
Karolinska Institutet カロリンスカ研究所	Karolinska (SE) Karolinska (スウェーデン)	Anders Brahme	Annelie Elisabeth Meijer
University of Surrey サリー大学	Surrey (UK) Surrey (イギリス)	Bleddyn Jones	Karen Kirkby
TERA Foundation TERA財団	TERA (IT) TERA (イタリア)	Ugo Amaldi	Fabio Sauli
Ebg MedAustron	MedAustron (AT) MedAustron (オーストリア)	Richard Poetter	Ramona Mayer
Ion Beam Applications 重粒子線応用研究所	IBA (BE) IBA (ベルギー)	Damien Prieels	Damien Bertrand
Siemens Medical Solutions シーメンス医療研究所	Siemens Medical (DE) Siemens Medical (ドイツ)	Claus Hoepfner	Eike Rietzel
ETOILE Project ETOILEプロジェクト	ETOILE (FR) ETOILE (フランス)	Jacques Balosso	Jean-Michel Moreau
IFIMED Project IFIMEDプロジェクト	IFIC (ES) IFIC (スペイン)	Jose Bernabeu Alberola	Angeles Faus-Golfe

Table 2. Projects and Institutions in PARTNER.
表2. PARTNERで行われているプロジェクトと対応機関

Project objectives プロジェクト目標	Institutions 機関
Clinical studies, epidemiology and patients selection 臨床試験、疫学、患者選択	CNAO; UKL-HD (HIT); ETOILE; Med-Austron
Radiobiology 放射線生物学	GSI; KI; Surrey; IFIC
Treatment planning 治療計画	IBA; Med-Austron; Surrey; KI
Simulation and Dosimetry: FLUKA and GEANT シミュレーションと線量測定、FLUKAとGEANT	CERN; UKL-HD (HIT); Siemens; GSI; KI
Image Guided Hadron Therapy 画像誘導粒子線治療	CNAO; Siemens; ETOILE; GSI; UKL-HD (HIT); KI; Med-Austron
PET prototype for in situ monitoring 原位置モニタリング用PET原型	KI; TERA; CERN; CNAO; ETOILE; IFIC; Surrey
Novel gantry designs 新しいガントリー設計	CNAO; CERN; ETOILE
Information and Communication Technologies and Networking in hadron therapy 重粒子線治療での情報通信技術とネットワーク構築	CERN; CNAO; IFIC; KI; Med-Austron; Surrey
Novel accelerator machine study 新しい加速器の研究	CNAO; IFIC; TERA; CERN; Surrey

CERN, involves 10 institutions and research centres in Europe and 2 associated institutions. Please, find further information in tables 1 and 2.

The project is funded under the EC's Marie Curie Initial Training Network (MC-ITN) scheme, which seeks to improve the career prospects of young researchers.

PARTNER represents a unique multidisciplinary network created by 25

ヨーロッパの10の研究機関が参加し、2つの機関が協賛しています。具体的な情報を表1と2に示します。

プロジェクトの資金は、若手研究者の今後の就職状況の改善をめざすECのマリー・キュリー初期訓練ネットワーク(MC-ITN)制度から支給されます。

PARTNERは、研究者を目指す20人の大学院学生(博士課程の学生)と5人の博士号取得研究者(博士研

researchers: 20 Early Stage Researchers (PhD students) and 5 Experienced Researchers (Post-Doc fellows). Current recruitment status is 20 ESRs and 3 ERs and 2 ERs to be recruited, 15 nationalities and 50% females.

The training programme started with a course in 'Detectors and Accelerators Applied in Medicine', held at the Instituto de Física Corpuscular (IFIC) in Valencia, Spain, in June 2009. The workshop provided an overview of several topics involved in the biomedical applications of detectors and accelerators, from Monte Carlo simulation and Grid computing to image science. The second course was a workshop designed to familiarize young researchers with relevant aspects of leadership and team-building in the research environment. This took place in September 2009, at the University of Surrey, Guildford, United Kingdom, and was led by Evolve Leadteam Ltd.

A hands-on radiobiology course came next, held on the 25-27th of November 2009 at GSI, Darmstadt, Germany.

In the beginning of 2010, courses in 'Hadron therapy: today and tomorrow' and 'GRID technology', were held at CERN, Geneva, Switzerland, co-organised by medical experts from the MedAustron (Austria) and the Oxford University (United Kingdom). And in September 2010, a 'Radiobiology' course took place at the Karolinska Institutet in Stockholm, Sweden. Just after the Radiobiology course, PARTNER Mid-Term Review took place at the Karolinska Institutet with the European Commission's Project Officer Gianluca Coluccio and Expert Reviewer Kaisa Hellevuo, who stated that PARTNER is a project demonstrating what the EC wants to accomplish with Marie Curie Training Networks. They were particularly captivated by the multi-disciplinary nature of PARTNER and the quality of the Fellows' training and research - so much so that they asked PARTNER to submit a follow-up project in the next round of project proposals in January 2011!

As the specific training offered by PARTNER, researchers also participated in e.g.: the Particle Therapy Co-Operative Group meetings held in Germany (Heidelberg) in 2009 and in Japan (Chiba/

究員)の計25人の研究者から構成されるユニークで学際的な研究交流ネットワークを構築しています。現在の採用状況は、博士課程学生20人と博士研究員3人を採用しており、さらに2人の博士研究員を採用する予定です。彼らは15カ国から参加しており、男女比はほぼ1対1となっています。

学生訓練プログラムの皮切りとして、2009年6月に「医療に応用される検出器と加速器」のコースがスペイン・バレンシアの粒子物理研究所(IFIC)で開始されました。そのワークショップでは、モンテカルロ法でのシミュレーションやグリッドコンピューティングから画像科学まで、検出器と加速器の生物医学的応用に関する、さまざまな話題が取り上げられました。

2番目のコースは、若手研究者に研究環境でのリーダーシップとチーム作りについての要点を手ほどきするためのワークショップでした。これは2009年9月にイギリスのサリー大学で開催され、Evolve Leadteam Ltd.社が担当しました。

次に、放射線生物学の実地教育コースが、2009年11月25-27日にドイツのダルムシュタット市にあるGSIで行われました。

2010年の初めには「重粒子線治療：現在と未来」と「GRID技術」のコースがMedAustron(オーストリア)とオックスフォード大学(イギリス)からの医学専門家の共同主宰でスイスのCERNで実施されました。2010年9月には、スウェーデンのストックホルム市にあるカロリンスカ研究所で「放射線生物学」のコースが開催され、その直後にPARTNERの中間評価検討会がカロリンスカ研究所で開催されました。会にはヨーロッパ委員会(EC)のプロジェクト担当役員のGianluca Coluccio氏と専門評価調査員であるKaisa Hellevuo氏が参加されて、PARTNERプロジェクトではマリー・キュリー訓練ネットワークを達成する上でECが望んでいることが正しく遂行されています、との声明を述べられました。両氏はPARTNERの持つ学際性と我々仲間たちのトレーニングと研究の質の高さに感嘆され、2011年1月に提案される次期プロジェクトの中に(トレーニングと研究の成果を)追跡調査するプロジェクトを提案するように求められました。

PARTNERでの特別訓練として、研究者たちは2009年のドイツ(ハイデルベルク)と2010年の日本(千葉/群馬)での国際粒子線治療共同グループ会議(PTCOG)や、重粒子線治療のためのヨーロッパ・ネッ

Gunma) in 2010, and also in the ENLIGHT meetings. PARTNER researchers presented oral and poster presentations at international conferences as well as scientific publications were released.

As for future, next PARTNER courses are planned in coming 2011 year, starting with 'Treatment Planning' by MedAustron (Austria), then 'Clinical Trials on specific indication for carbon ions therapy or for mixed treatments' and 'New schedules of fractionation and their impact on local control and survival' by CNAO (Italy) and 'Modelling course' by the University of Surrey (United Kingdom).

The PARTNER is successful in bringing together researchers from many different fields, from many countries, who will continue to exchange ideas and information all over Europe, for the benefit of cancer therapy.

Thanks to collaboration with researchers within International Open Laboratory, 'The Introduction of the PARTNER' was presented during the NIRS International Open Laboratory Special Lecture on 'Biological Responses after Exposures to Low- and High-LET Radiations' on the 24th of November, 2009, NIRS, Chiba, Japan (NIRS News 11, No. 156, 2009).

The PARTNER project is funded from the [European Community's] Seventh Framework Programme [FP 7 / 2007 - 2013] under grant agreement no. 215840- 2.

For more information, check websites:
<http://partner.web.cern.ch> - official PARTNER website
<https://espace.cern.ch/partnersite/default.aspx>
 - PARTNER share point
<https://enlight.web.cern.ch/enlight/cms/?file=home>
 - ENLIGHT website



Photo from the ENLIGHT workshops, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, September 2010.
 2010年9月に、スウェーデン・ストックホルム市のカロリンスカ研究所で開催されたENLIGHTワークショップでの集合写真

トワーク (ENLIGHT) の会議などにも参加しました。PARTNER の研究者たちは国際会議で口頭発表あるいはポスター発表を行い、学術論文も出版しています。

今後の PARTNER コースとして、来る 2011 年に MedAustron (オーストリア) で開催される「治療計画」コースを皮切りに、CNAO (イタリア) で「炭素線治療または併用療法の具体的適応に関する臨床試験」コースと「新しい分割照射計画による局所制御率と生存率への影響」コースが、サリー大学 (英国) で「モデリングコース」が開催されることになっています。

PARTNER はヨーロッパ全域の多くの国々から多分野で活躍する研究者を集めることに大きな役割を果たしています。(集められた研究者間でのたゆまない) アイデアおよび情報の交換によって、がん治療に大きな利益がもたらされると思われます。

最後に、放医研・国際オープンラボラトリーの共同研究者に感謝します。(本記事の基になる)「PARTNER 紹介」は 2009 年 11 月 24 日に「低および高 LET 放射線照射後の生物学的反応」と題された放医研・国際オープンラボラトリー特別講演で発表の機会をいただいたことに (放医研ニュース 2009 年 11 月号、No. 156) 感謝します。

PARTNER プロジェクトは研究資金契約番号 215840-2 に基づいて、(欧州共同体の) 第 7 次フレームワークプログラム [FP7/2007-2013] から研究資金を受けています。

さらに詳しい情報については、以下のウェブサイトをご参照ください。

<http://partner.web.cern.ch> - PARTNER 公式ウェブサイト
<https://espace.cern.ch/partnersite/default.aspx>
 - PARTNER シェアポイント
<https://enlight.web.cern.ch/enlight/cms/?file=home>
 - ENLIGHT ウェブサイト

特集 / 「粒子線がん治療に関する日本-ヨーロッパ合同シンポジウム」および「粒子線科学に関するカロリンスカ研究所-放医研合同シンポジウム」

Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy & NIRS-KI Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences 参加報告



平山 亮一 (Ryoichi Hirayama)

重粒子医科学センター 粒子線生物研究グループ
 生物物理研究チーム 研究員
 平山 亮一

1. はじめに

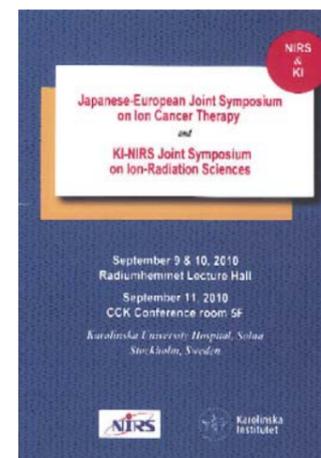
2010 年 9 月 9 日 (木) にスウェーデン・ストックホルムにあるカロリンスカ大学病院にて Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy が開催され、さらに 9 月 10 日と 11 日には NIRS-KI

Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences が同会場で開催されました。参加者はカロリンスカ大学病院の研究者、医師ならびに学生が多数参加し、ドイツやイタリア等の粒子線治療に携わる研究者、日本からは放医研や群馬大から多くの演者が参加しました。

2. Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy の概要

Japanese-European Joint Symposium は 9 月 9 日 (木) 13:30 から始まり、3 つのセッションにより構成され 18:00 まで行われました。最初に B. Lind 先生 (Karolinska Institute: KI) の挨拶で始まり、引き続き A. Brahme 先生 (KI) と辻井博彦先生 (放医研) によるシンポジウムの紹介があり、セッション 1「New Facilities」が行われました。

講演は大野達也先生 (群馬大学) による「Carbon Ion Radiotherapy at Gunma University」、S. Combs 先生 (University Hospital of Heidelberg) による「Early



セッション前のBrahme先生

Experience with Carbon Ion Therapy at HIT」と A. Brahme 先生 (KI) による「Plans for Ion Radiation Therapy at Karolinska Institute and University Hospital」でした。その後、会場建物の玄関前で記念写真を撮影しました。

セッション2「NIRS Experiences (1)」は放医研の先生方による講演で、辻井博彦先生による「Overview of Carbon Ion Therapy at NIRS: 15 Years' Experience」、山田滋先生による「Carbon Ion Therapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer / Pancreatic Cancer」、今田浩史先生による「Carbon Ion Radiotherapy for Liver Cancer」と辻比呂志先生による「Carbon Ion Radiotherapy for Prostate Cancer」で構成されました。

休憩後も放医研の先生方によるセッション3「NIRS

Experiences (2)」が行われ、長谷川安都佐先生による「Carbon Ion Radiotherapy for Skull Base and Head-and-Neck Tumors」、山本直敬先生による「Carbon Ion Radiotherapy in Hypofraction Regimen for Stage 1 Non-Small Cell Lung Cancer」、鎌田正先生による「Carbon Ion Radiotherapy in Bone and Soft Tissue Sarcomas」と「Carbon Ion Radiotherapy: Clinical Studies and Future Prospects Closing Remarks」の講演が行われ、最後は辻井先生がシンポジウムを締めくくりました。

ちなみにこの日の午前中には、第38回 Annual Meeting of the European Radiation Research Society の最終セッションである「Heavy ions」がストックホルム大学で行われており、演者は辻井先生、安藤興一先生 (群馬大学)、Brahme 先生でした。辻

井先生と Brahme 先生は1日に2講演を行ったことになります。

3. NIRS-KI Joint Symposium on Ion-Radiation Sciencesの概要

NIRS-KI Joint Symposium は9月10日 (金) 午前8:15から始まり、辻井先生による Special Lecture 「Recent Advances in Carbon Ion Therapy」が行われ、多くの勤務医も参加し、講演会場は満席でした。

休憩をはさんで、セッション1「Treatment Facilities and Planning」が始まった。野田耕司先生 (放医研) による「New Treatment Facility Project at HIMAC」、金井達明先生 (群馬大学) による「New Treatment Facility at Gunma」、稲庭拓先生 (放医研) による「Treatment Planning for Carbon-Ion

Scanning at NIRS」(稲庭先生が体調不良のため松藤成弘先生 (放医研) が代わりに発表した) の講演が行われ、大学院生の B. Andeassen 氏 (KI) による研究紹介「Fast IMRT with Narrow Scanned High Energy Photon Beams」も行われました。

休憩後、セッション2「Radiation Physics and Biology」が始まり、松藤先生による「Modeling of the Biological Dose Response for Carbon Beams」と B. Lind 先生 (KI) による「Repairable Conditionally Repairable Damage Model」の講演が行われ、引き続き大学院生の研究紹介として、M. Wedenberg 氏による「Analytical Description of the LET Dependence of Cell Survival Using the RCR Model」、L. Antonovic 氏による「Cell Survival Modeling for Oxidic and Hypoxic Cells for Light



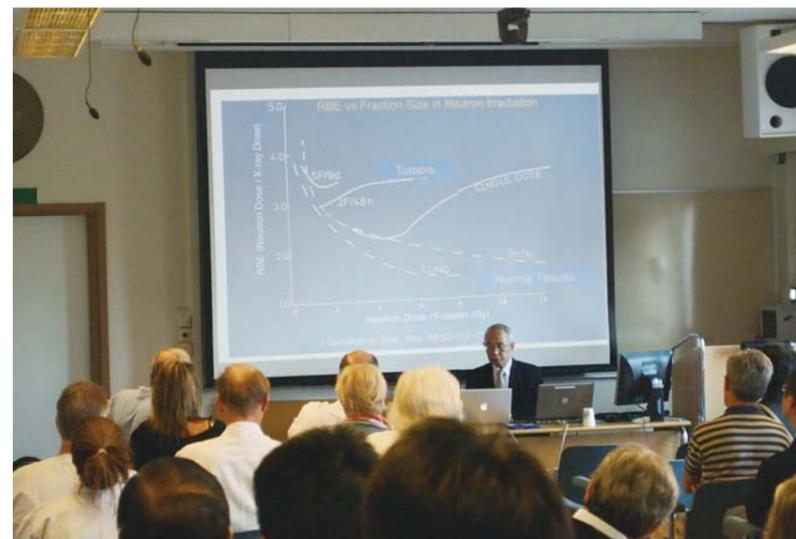
セッション前の辻井先生



2演題を発表し、座長も務めた鎌田先生



第38回 Annual Meeting of the European Radiation Research Societyの講演会場



多くの聴衆の前で講演を行った辻井先生

Ions in the Clinically Relevant LET Range Using the RCR Model」、P. Vreede 氏による「Uniform Tumour Cell Kill and Absorbed Dose with Mixed Modality Light Ion Beams」、K. Wiklund 氏による「Secondary Electron Productions from Ions - Simulations and Radiobiological Modeling」、M. Hultqvist 氏による「Characterisation of Radiation Quality and Secondary Dose Distributions in Patients in Light Ion Therapy」、T. Liamsuwan 氏による「A Model of Carbon Ion Interactions in the Energy Range 1 keV/u to 10 MeV/u in Water」が行われました。大学院生がモデルに使っていた生物実験データのほとんどは古澤佳也先生(放医研)が2000年に発表した論文1)のデータであったのが印象的でした。著者も10年以上経っても引用され続けるよう

な素晴らしい論文を作成しようと思いました。

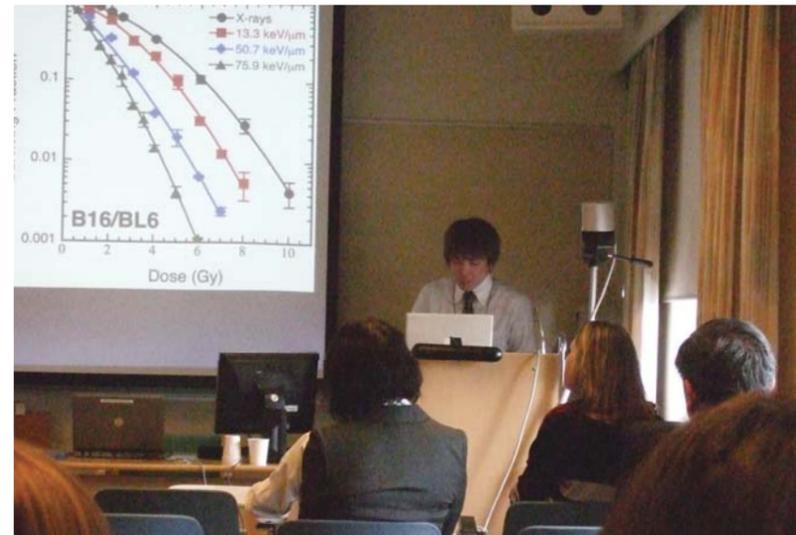
昼食をカロリンスカ大学病院の食堂でとり、午後からはセッション3「Imaging」が行われた。山谷泰賀先生(放医研)による「OpenPET(1): A New Geometry Enabling PET Imaging during Radiation Therapy」、吉田英治先生(放医研)による「OpenPET(2): Development of a Small Prototype for a Proof-of-Concept」、森慎一郎先生(放医研)による「Tracking Target Motion」、I. Toma-Dasu 先生(KI)による「Treatment Planning Considering Macroscopic Heterogeneity in Sensitivity and Dose Based on PET Hypoxia Imaging」、A. Brahme 先生による「Design of an Open PET System with Therapeutic & Stereoscopic Phase-Contrast X-ray Capabilities」の講演が行われました。引き続き大学



赤ちゃんも参加!?



講演を行う古澤先生



講演を行う松本先生

院生である M. Lazzeroni 氏による「Production of Clinically Useful Positron Emitter Beams during Carbon Ion Deceleration」が紹介されました。

休憩後、セッション4「Biology」が行われ、古澤先生による「Biological Background of Carbon Ion Radiation Therapy」、著者による「Direct and Indirect Actions to High-LET Radiations」、松本孔貴先生(放医研)による「Tumor Metastasis Exposed to High-LET Radiations」、M. Edgren 先生(KI)による「Dose and Time Response of Different Types of Cell Death」、B. Lind 先生(KI)による「On the Use of the Interaction Density as a Measure of the Biological Efficiency of Ionizing Radiation」の講演が行われ、引き続き大学院生の R. Taleei 氏による「A Mathematical Model for the Non-homologous End Joining (NHEJ) Repair Pathway」、C. Mohanty 氏による「Different Modes of Cell Inactivation between in Prostate Carcinoma Exposed to High and Low LET Accelerated Ions」、K. Zielinska-Chomej 氏による「Differences in Cell Inactivation between Various Ions of Similar High LET in Two Different Human Cancer Cell lines」の研究紹介が行われました。

最後のセッションでは村上健先生(放医研)による Special Lecture「Clinical Use and Basic-Science Programs at HIMAC」が行われ、HIMAC 共同利用研究の現状を報告されました。全てのセッション終了後にはストックホルムの街が一望できるレストランへ移動し、シンポジウム参加者による親睦パーティーが行われました。

9月11日(土)は当初「Radiation Biology」「Clinical Imaging」「Physics and Treatment Planning」「Radiation Therapy」の4つの分野に別れてグループディスカッションをする予定であったが、急遽変更になり、大テーブルを囲んでの会議となりました。ここでは放医研とカロリンスカ大学病院との今後の共同研究について話し合わせ、2日間に及ぶシンポジウムは終了しました。

最後に著者は国外で行われる放医研と他機関との共同シンポジウムに初めて参加しましたが、粒子線治療にまつわる全ての分野において、放医研がリードしているのを改めて実感いたしました。放医研による重粒子線がん治療の高度化・標準化さらに海外展開のために、著者も重粒子線の生物学研究を通じて貢献していこうと強く感じました。本シンポジウムを大成功へ導いた辻井先生、Brahme 先生をはじめ放医研とカロリンスカ大学病院のスタッフの方々にこの場を借りて感謝申し上げます。

参考・引用文献

- 1) Furusawa Y, Fukutsu K, Aoki M, Itsukaichi H, Eguchi-Kasai K, Ohara H, Yatagai F, Kanai T, Ando K. "Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated (3) He-, (12) C- and (20) Ne-ion beams", Radiat. Res., 154, 485-496, 2000

最近の成果

マンガン増感MRIによる微小中皮腫の検出：標的探しから分子イメージングまで

分子イメージング研究センター 分子病態イメージング研究グループ
分子診断研究チーム 主任研究員
長谷川 純崇



要旨

アスベストが原因で発症する悪性中皮腫（以下、中皮腫）が大きな社会問題となっています。中皮腫は予後が悪く難治がんのひとつですが、早期発見によって予後の改善が期待されています。しかし、中皮腫の早期画像診断は疾患特異的な所見に乏しいため困難です。我々はヒト中皮腫細胞の細胞生物学的特性研究から、中皮腫細胞ではマンガンスーパーオキシドディスムターゼ（Mn-SOD）タンパク質が中皮細胞と比べて過剰発現していることを見出しました。Mn-SODはMRI増感効果をもつマンガン（Mn）と結合することから、Mn投与によるMRIによって中皮腫が選択的に画像化できると考えられました。この仮説の下、我々はヒト中皮腫培養細胞株および疾患モデルマウスを用いた一連の実験を行い、Mn-SOD高発現中皮腫がMn投与による増感MRIでイメージングできることを明らかにしました。なお、本研究結果は2010年7月に国際的に著名ながん研究専門誌「International Journal of Cancer」の電子版で公表されました¹⁾。本稿ではその内容を抜粋して紹介します。

背景

2005年6月、大手機械メーカーのクボタが「兵庫県尼崎市にあるクボタ旧神崎工場の従業員約70人が中皮腫などのアスベスト関連疾患で死亡し周辺住民にも中皮腫患者が発生した」ことを公表しました。いわゆる「クボタショック」です。工場関係者のみならず工場と直接関わりのない近隣住民にも被害が及んでいるとの事実国内では衝撃が走りました。それ以前にもアスベストと中皮腫の関連は指摘されていたものの、この報道を契機としてアスベストによる中皮腫が社会的に大きく取り上げられるようになりました（アスベストと中皮腫の総説として文献2を参照）。

アスベストはいくつかの繊維状ケイ酸塩鉱物の総称であり個々の鉱物名ではありません。そのため鉱物学上の定義はありませんが、2005年の石綿障害予防規則とその施行通達においては、WHOやILOの定義をほぼ踏襲す

ような形で、「アスベストとは繊維状を呈しているアクチノライト、アモサイト（茶石綿）、アンソフィライト、クリソタイル（白石綿）、クロシドライト（青石綿）及びトレモライトをいうこと」と定義されています。産業上アスベストはその物理化学的特性や経済性に優れていたため、日本および海外で多く使われました。現在は禁止されているものの、つい最近までアスベストは建材や各種石綿工業製品に多く用いられており、禁止前に建設されたビル等にはアスベストが使われていることを考えると、我々はアスベストに囲まれながら生活しているといっても過言ではありません。日本は国内採掘量が限られていたため、国内で使用されたアスベストのほとんどは輸入によって賄われていました。高度経済成長期の1960から70年代にかけてアスベストの輸入量が激増し80年代には増減があるものの年間約30万トンのアスベストを輸入しておりました。なお、前述のように現在では我が国をはじめ多くの先進国がその使用を中止しています。

中皮腫は他の原因でも発症するといわれていますが、その主な原因はアスベストといっても差し支えありません。中皮腫は胸腔や腹腔を裏打ちしている中皮細胞から発生する悪性腫瘍であり、アスベストの暴露から30～40年ほどの潜伏期を経て発症すると考えられます。がん全体で見れば患者数が多いとはいえませんが、死亡統計から見ると胸膜中皮腫の死亡が増えているのは確実に1970年代から徐々に増加し90年代後半から増加傾向が明らかです。前述のように日本のアスベスト輸入量のピークが70年代半ばから80年代初頭であり、30～40年の潜伏期を考えると今後も中皮腫患者は増えることが予想されており、今後40年間で10万人が死亡するとの報告もあります³⁾。明らかなアスベスト暴露歴がなくとも中皮腫を発症するケースもあり、リスクの程度の差はあるものの、誰もが中皮腫を発症する可能性があります。

臨床的には中皮腫は診断が困難で治療抵抗性であることが問題となっています。しかしながら、予後不良因子の少ない早期発見例に対しては、外科的治療、放

射線療法、化学療法などの集学的治療により予後の改善につながる可能性があり、早期診断法の確立が急務となっています。例えば、順天堂大の樋野らは中皮腫の診断マーカーとしてERC/Mesothelinが有効であり、血清診断により中皮腫の早期診断が可能であることを報告しています⁴⁾。

我々は、分子イメージングに応用可能な中皮腫特異的マーカーを探索していた中で、Mn-SODがヒト中皮腫細胞で過剰発現していることを見出しました⁵⁾。Mn-SODは抗酸化酵素SODの一種でありミトコンドリアに局在し、Mnとの結合により成熟酵素になります。Mn-SODがMnと結合することから、我々はMn-SOD高発現中皮腫細胞内へのMn負荷により細胞内Mn濃度の上昇が見られるのではないかと考えました。他方、二価Mnイオン（Mn²⁺）はMRIで造影効果を持つイオンとして知られており、マンガンを用いた増感MRI（Manganese-enhanced MRI, MEMRI）は神経細胞活動や神経回路を画像化するための方法として使われています。以上のことから、MEMRIで中皮腫が選択的にイメージングできるのではないかと仮説を立て研究を行いました。なお、本研究の遺伝子組換え実験および動物実験に関しては各委員会の承認を得て実験を行いました。

結果と考察

(1) ヒト中皮腫細胞におけるMn-SODの発現

ヒト中皮細胞株MeT-5Aと8種類のヒト中皮腫でのMn-SODタンパク質の発現を特異的抗体を用いたウェスタンブロット法で評価しました。1種類を除く全てのヒト中皮腫細胞で、MeT-5Aと比べてMn-SODの高発現が認められました。定量的RT-PCR実験でもほぼ同様の結果を得ました。細胞へのMn負荷実験を行ったところ、最もMn-SOD発現が高かったNCI-H226(H226)細胞においてはMeT-5Aと比べて2倍近くのMn細胞内蓄積があり、次に発現量の多いNCI-H2452細胞では

約1.3倍の蓄積が認められました。直線的な相関関係ではないものの、Mn-SOD発現が高い細胞ではMn負荷による細胞内蓄積が高い傾向が見られました（図1）。

(2) 培養細胞でのMEMRI

Mn-SOD高発現中皮腫細胞であるH226細胞とMeT-5Aより発現が高いもの中等度にMn-SODを発現しているMSTO-211H(211H)細胞でMn負荷によるMRIを行いました。通常の細胞培養液では差が見られませんでした。培養液に0.1 mM塩化マンガン添加し30分培養したところ、T₁強調MRIにて両細胞とも高信号になる（画像上白くなる）ことが確認されました。しかし、その程度はMn-SODの発現量に従って増加しており、Mn-SOD高発現H226細胞は211H細胞に比べ強く増感されることが判明しました（図2）。

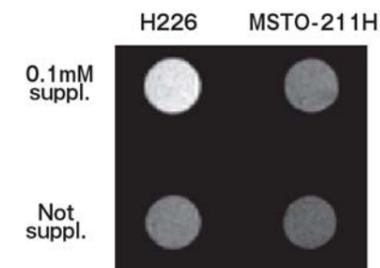


図2: 培養細胞でのMEMRI。H226細胞が塩化マンガン負荷(0.1mM suppl.)した際に高信号になっている(画像上、白くなっている)。文献1)より

(3) 皮下腫瘍でのMEMRI

H226細胞と211H細胞をヌードマウス皮下に移植し皮下腫瘍で検討しました。皮下腫瘍においてもH226はMn-SODを高発現していることが確認されました。H226および211Hの皮下腫瘍がほぼ同じサイズになった時点でMEMRI実験を行いました。まず、ガドリニウム造影T₁強調画像にて両腫瘍の血流や壊死等を評価したところ、大きな差は認められませんでした。その

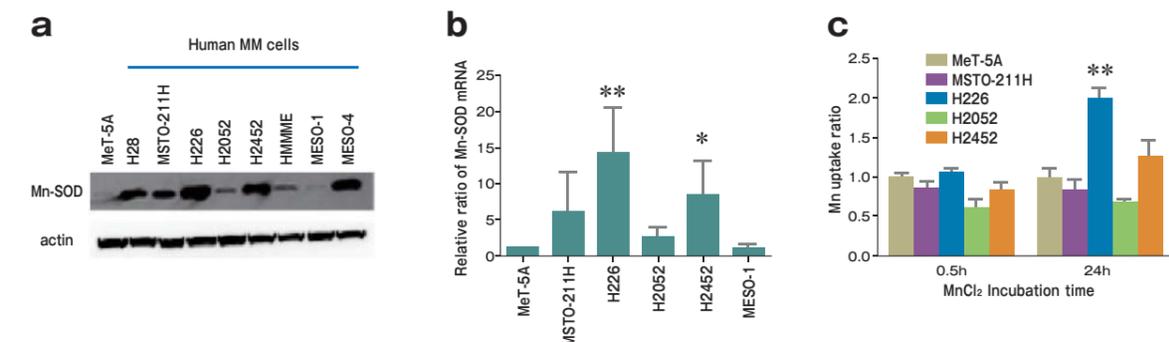


図1: ヒト中皮腫細胞でのMn-SOD発現量とマンガン細胞内蓄積。(a)ウェスタンブロットによるMn-SODタンパク質発現量の評価(b)定量的RT-PCRによるMn-SOD mRNAの定量(c)塩化マンガン負荷時の細胞内マンガン蓄積。H226細胞はMn-SOD高発現細胞であり、マンガン蓄積も多い。文献1)より

後、塩化マンガン(全量約7.5マイクロモル)を1時間
にわたりゆっくりとマウス尾静脈から投与し T₁ 強調画
像を得たところ、投与開始後30分から120分にかけて
H226腫瘍は211H腫瘍に比べて高信号を示すことが判
明しました(図3)。経時の変化をみると、両皮下腫瘍と
も投与開始後60分で信号強度はピークを迎え、H226
腫瘍については投与前と比べると信号強度は約1.7倍、
211Hは1.3倍に増加していました。皮下腫瘍において
も信号変化はMn-SOD発現量に従っていました。また、
中皮腫はしばし肺腺がんとの鑑別が問題となりますが、
4種類のヒト肺腺がん細胞株ではMn-SOD発現が低く、
H226皮下腫瘍はヒト肺腺がん細胞PC14皮下腫瘍より
もMEMRIで高信号を呈することを確認しました。

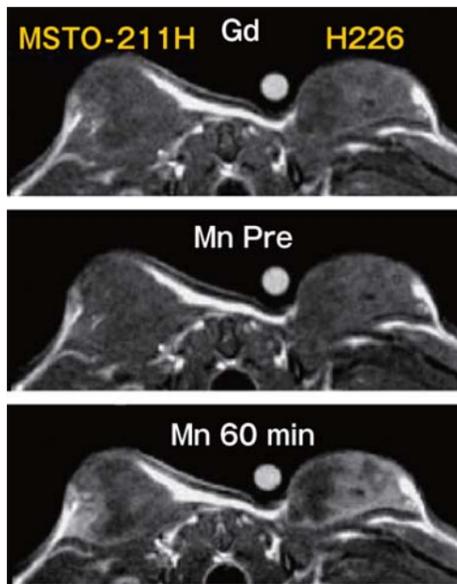


図3: 皮下腫瘍でのMEMRI。塩化マンガン投与開始後60分(Mn 60 min)では、H226皮下腫瘍のほうが211Hに比べて信号が高くなっている(画像上、白くなっている)。文献1)より

(4) 胸腔内移植モデルを用いたMEMRIによる中皮腫の検出

中皮腫の多くが胸膜に発生することから、H226細胞をヌードマウス胸腔内に移植し、胸腔内腫瘍モデルを用いたMEMRI実験を行いました。胸腔内での腫瘍増殖を確認するため、H226細胞を蛍光遺伝子で標識し *in vivo* 蛍光イメージングを行いました。蛍光イ

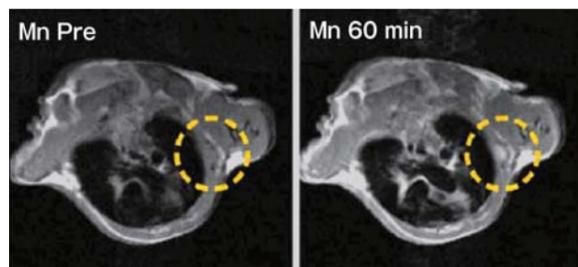


図4: 胸腔内微小中皮腫のマンガン投与による検出。マンガン投与前(Mn Pre)では腫瘍が不明瞭だが、塩化マンガン投与によってマウス胸腔内にある微小中皮腫(直径約1ミリ、黄色点線内)がはっきりと検出された。文献1)より

メージングで腫瘍形成が認められた個体に、皮下腫瘍
実験と同様に塩化マンガンを投与し T₁ 強調画像を得
たところ、投与開始後20分ごろから胸膜中皮腫が造
影され、60分でわずか約1ミリ径の腫瘍が明らかに
検出されることが判明しました(図4)。更に、臨床で
用いられているマンガン系造影剤 Mn-DPDP を用い
たMEMRIでも胸膜中皮腫の検出に成功しました。

今後の課題

今回の研究でMn-SODが高発現している中皮腫細胞
についてはMEMRIで検出できることが示唆されまし
たが、低発現細胞の検出感度については今後検討の余
地があります。また、Mn-SOD発現とMn取り込み、
および細胞内蓄積までの分子機構については不明な点
も多く今後の課題といえます。マンガン系造影剤につ
いてはその毒性が問題となることが多く、Mn-DPDP
は欧米では臨床で使用されているものの、更に安全な
新規マンガン系造影剤の開発が望まれています。

まとめと展望

我々はMEMRIによる中皮腫イメージングの可能性
を報告しました。最終目標である臨床応用に向けて課
題はいくつかありますが、本研究により、我々は中皮
腫の分子イメージングに資する標的分子の同定から画
像診断法の開発に成功し、中皮腫早期診断法開発やがん
分子イメージング研究に大きく貢献が出来たと考えて
います。中皮腫はがん全体から見れば少数ですが今後
我が国において増加することは確実な情勢であり、
難治がんであることから早期発見等の対策を講じる
必要があります。また、我々の研究グループではPET
による中皮腫早期画像診断法についても報告していま
す⁶⁾。こうしたイメージングは未だ動物実験のレベル
ですが、MRIやPETはすでに臨床で多くの実績があ
るため今後の臨床応用も期待できます。

参考文献

- 1) Hasegawa S, et al. (2010) Int. J. Cancer, in press.
- 2) 亀井敏昭ら編「アスベストと中皮腫」 篠原出版新社
- 3) Robinson BWS and Lake RA. (2005) N. Engl. J. Med. 353: 1591-1603.
- 4) Maeda M and Hino O. (2006) Oncology 71: 26-31.
- 5) Hasegawa S, et al. (2008) J. Trace Elem. Med. Biol. 22: 248-255.
- 6) Yoshida C, et al. (2010) Nucl. Med. Commun. 31: 380-388.

最近の成果

Cell Inactivation in Prostate Carcinoma in Response to High and Low LET Ions

高または低LETのイオン線を照射された前立腺がん由来細胞における細胞死の形態

Chitrallekha Mohanty and Annelie E. Meijer
Department of Oncology-Pathology
Karolinska Institute, Sweden

スウェーデン カロリンスカ研究所
腫瘍・病理学部
チトラレクハ モハンテイ、アネリー E. メイヤー
(訳: 放医研・国際オープンラボラトリー 伴 貞幸)



チトラレクハ・モハンテイ (Chitrallekha Mohanty) アネリー・E. メイヤー (Annelie E. Meijer)

Background

Prostate cancer is the most commonly occurring cancer for men in Europe accounting for around 18.1% (202,100) of all incident cases in 2004¹⁾. In Europe it is the third highest death causing cancer form for men as reported by the EAU guidelines for Prostate cancer, 2009²⁾.

Radiation therapy with different types of ions has been used as one of the treatment options for cancer. Satisfactory results have been achieved with carbon ions for treatment of various types of cancer at two clinical centres in Japan, treating approximately 200-300 cancer patients per year³⁻⁹⁾, and at the centre in Germany where >160 patients have been treated so far^{10,11)}. Radiation therapy with carbon ion beams has been performed for prostate cancer since 1995 at NIRS, Japan in over 514 patients with very promising results^{4,7,8,12)}, where also the quality of life¹³⁾ and late complications e.g. rectal bleeding have been studied¹⁴⁾.

The PC-3 and the DU-145 are regarded as the classical cell lines for prostate cancer research *in vitro*. The PC-3 cell line is derived from a bone metastasis of a 62 year old male with prostate carcinoma. The DU-145 is a moderately differentiated adenocarcinoma derived from the brain metastasis of a 69 year old white male with prostate carcinoma and lymphocytic leukemia. None of the two cell lines secrete the prostate specific antigen (PSA), but express the androgen receptor (AR) in very low levels¹⁵⁾. The DU-145 cells are also reported to be moderately metastatic as compared

背景

前立腺がんは欧州の男性に最も発症頻度の高いがんの1つで、2004年の統計では全発症例の18.1% (202,100人)にものぼります¹⁾。2009年に報告された前立腺がんのためのEAUガイドラインによりますと、がんで死亡する欧州男性では前立腺がんでの死亡が3番目に多いようです²⁾。

がん治療の選択肢の一つとして、種々のイオン線による放射線治療が行われています。種々のタイプのがんに対しての炭素線治療が2か所の臨床治療センターで行われています。ひとつは日本(の放医研)で、年に200-300名の患者への治療が行われています³⁻⁹⁾。もう一つはドイツのセンターで、年に160人以上の患者に治療が行われており^{10,11)}、どちらの施設でも非常に良い治療成績が得られています。1995年以降、放医研では514人以上の前立腺がん患者にも炭素線治療が施され、非常に良い成績が得られています^{4,7,8,12)}。放医研では放射線治療後のQOL¹³⁾、および直腸出血等の晩発障害についての研究も続けられています¹⁴⁾。

PC-3細胞とDU-145細胞は前立腺がん研究のために古くから使われている培養細胞株です。PC-3細胞は62歳男性に発症した前立腺がんが骨に転移したがん組織から樹立されました。DU-145細胞は、前立腺がんリンパ系白血病を併発した69歳の白人男性の脳に転移したがん組織から樹立された分化型の悪性腺腫です。両細胞株とも前立腺特異抗原(PSA)を分泌していませんが、非常に低いレベルでのアンドロゲン受容体(AR)を発現しています¹⁵⁾。DU-145細胞の持つ転移能は弱いとは言えませんが、それに比べてPC-3細胞は非常に強い転移能を持っています¹⁶⁾。両細胞株におけるp53の遺伝的背景も異なっています。

to the PC-3 cells, which are highly metastatic¹⁶⁾. The cell lines differ in their P53 status; PC-3 has a null type P53 and stains negative to P53 staining. It has a polymorphism on intron 2, intron position 11827 G to C, whereas DU 145 has a non functional P53 due to a mutation on exon 6: codon 223: CCT to CTT, Pro to Leu (allele 1) and stains 98% positive to P53 staining¹⁷⁾.

The two prostate cancer cell lines PC-3 and DU-145 were used for low and high LET irradiation experiments. Low LET irradiations included ¹³⁷Cs- γ - and X-rays. Carbon (¹²C⁶⁺) and Argon (⁴⁰Ar¹⁸⁺) ions were used for high LET irradiations. Clonogenic cell survival assays were performed for establishment of dose response curves. Formaldehyde fixed samples for the analysis of cell inactivation and cell cycle were collected. Also frozen samples for molecular analysis were collected at corresponding time points i.e. from 0h up to 10 days.

The two prostate carcinoma cell lines were grown in 25 cm² flasks as monolayer in Dulbecco Modified Eagle Medium (MEM) supplemented with 10% (v/v) foetal bovine serum, 100 IE/mL penicillin, 100 μ g/mL streptomycin, and 2.5 μ g/mL fungizone and maintained at 37°C, 5% CO₂ and 80% humidity.

Low LET irradiations with gamma-rays (¹³⁷Cs) were performed at CCK, Stockholm, Sweden and X-ray irradiations at NIRS, Chiba, Japan. High LET irradiations with carbon (¹²C⁶⁺) and argon (⁴⁰Ar¹⁸⁺) ions were performed at the HIMAC, Chiba, Japan and at the TSL, Uppsala, Sweden. The cells were irradiated with 9 doses ranging from 0Gy to 8Gy.

Cells were irradiated with low LET (¹³⁷Cs) in either a drop or in suspension. When irradiated in a drop, cells of a concentration about 5×10^5 /drop were put in 3mm dishes and left to attach to the bottom. These drops of cells were then irradiated within 18 hours of attachment. After irradiations, cells were trypsinised, counted using Bürker slides and plated into 6 cm diameter petri dishes with 4 ml of medium. The plates were left for 14

days for colonies to develop and then fixed using formaldehyde, 4% and stained with Geimsa staining. Colonies containing at least 50 cells were counted¹⁸⁾. Cell suspensions were irradiated in 15 ml centrifuge tubes with 5 ml of cell solution of appropriate concentration. After irradiation the cell solutions were directly plated into 6 cm diameter petri dishes and left for 14 days for colonies to appear. The cells were irradiated with X-rays and high LET only in a drop and similar procedures followed as after ¹³⁷Cs irradiation.

PC-3細胞は p53 遺伝子のイントロン 2 の 11827 位の G が C に置き換わっている多型を持つために、遺伝子が不活化されており、したがって免疫組織染色法によって P53 たんぱく質を検出することはできません。ところが、DU-145 細胞では免疫組織染色によって 98% の細胞が染色されることから P53 たんぱく質を発現していることがわかっています。しかし、p53 遺伝子のエクソン 6 のコドン 223 の CCT が CTT に変異しているためにこの位置に対応するアミノ酸のプロリンがロイシンに変わっており、そのために P53 たんぱく質を発現はしているけれども、そのたんぱく質は機能を持っていないことがわかっています¹⁷⁾。

二つの前立腺がん由来細胞株 PC-3 と DU-145 を使って高および低 LET 放射線の生物学的研究を行いました。低 LET 放射線として ¹³⁷Cs- γ 線および X 線を使用しました。炭素イオン (¹²C⁶⁺) とアルゴンイオン (⁴⁰Ar¹⁸⁺) を高 LET 放射線として使いました。まず、コロニー形成法によって、線量 - 生存率曲線を求めました。ホルムアルデヒドで固定した細胞で細胞死と細胞周期の解析を行いました。また、分子レベルでの解析を行うために、照射後 0 時間から 10 日間の間、経時的に細胞サンプルを収集して凍結保存しています。

両細胞とも 10% 胎牛血清と 100 IE/mL ペニシリン、100 μ g/mL ストレプトマイシン、2.5 μ g/mL ファンギゾン添加したダルベッコ変法イーグル培地 (MEM) 培地を含む 25 cm² フラスコ中で、37°C、5% CO₂、湿度 80% の条件下で単層培養されています。

低 LET 放射線照射実験のうち、ガンマ線 (¹³⁷Cs) 照射実験はスウェーデン・ストックホルム市の CCK で、X 線照射実験は千葉市の放医研で行いました。炭素イオン (¹²C⁶⁺) およびアルゴンイオン (⁴⁰Ar¹⁸⁺) での高 LET 放射線照射実験は放医研の HIMAC およびスウェーデン・ウプサラ市の TSL で行いました。細胞へは、0Gy から 8Gy までの 9 線量を照射しました。

1 滴の培養液中で培養した細胞 (記者注: ここでは仮に、'1 滴培養' と言うことにします) または培養液に懸濁した細胞に低 LET (¹³⁷Cs) 放射線を照射しました。1 滴培養へ照射する方法とは、まず 1 滴に約 5×10^5 個の細胞を含むように調整し、各 1 滴ずつ 3mm 径の培養皿に入れ、培養皿の底面に細胞を付着させます。付着後 18 時間以内に放射線を照射します。放射線照射後、トリプシン処理で細胞を剥離し、血球計数用スライド上で細胞数を数え、一定数の細胞を

days for colonies to develop and then fixed using formaldehyde, 4% and stained with Geimsa staining. Colonies containing at least 50 cells were counted¹⁸⁾. Cell suspensions were irradiated in 15 ml centrifuge tubes with 5 ml of cell solution of appropriate concentration. After irradiation the cell solutions were directly plated into 6 cm diameter petri dishes and left for 14 days for colonies to appear. The cells were irradiated with X-rays and high LET only in a drop and similar procedures followed as after ¹³⁷Cs irradiation.

Materials and Methods

For the PC-3 cell line, a total of seven experiments were performed with low LET (2 repeats with ¹³⁷Cs in a drop, 4 repeats with ¹³⁷Cs in suspension and 1 experiment with X-rays) and 3 experiments with high LET, ¹²C (1 experiment each at 13 keV/ μ m, 70 keV/ μ m and 80 keV/ μ m). One experiment was also performed for PC-3 using Ar at 90 keV/ μ m.

For the DU145 cell line five experiments were done using low LET (2 repeats with ¹³⁷Cs in a drop, 2 repeats with ¹³⁷Cs in suspension and 1 experiment with X-rays) and six experiments with high LET, ¹²C (2 experiments each at 13 keV/ μ m, 70 keV/ μ m and 80 keV/ μ m).

Dose response survival curves were plotted for all the experiments and fitted using the Linear Quadratic (LQ) and the Repairable Conditionally Repairable (RCR) models. Results will be published elsewhere.

Samples for analysis of cell cycle, apoptosis and protein expression were collected for both the cell lines for low and high LET irradiation at several time points at the D₁₀ and the 2Gy dose. These

4ml の培養液に混ぜてから 6cm 径の培養用プレートに播種しました。14 日間の培養間に個々の生存細胞はコロニーを形成します。コロニーを 4%ホルムアルデヒドで固定してからギムザ染色をし、50 個以上の細胞を含むコロニーを数えました¹⁸⁾。細胞懸濁液に照射する場合には、一定数の細胞を 5ml の培養液に入れた懸濁液を 15ml 試験管に入れてから照射しました。照射後、細胞懸濁液を直接に 6cm 径の培養用プレートに播種し、コロニー形成のために 2 週間の培養を続けました。X 線および高 LET 放射線の照射は 1 滴培養だけに行いました。照射後の手順は ¹³⁷Cs ガンマ線照射実験の場合と同じです。

材料と方法

PC-3 細胞株を使っては、7 回の低 LET 放射線照射実験 (1 滴培養細胞へセシウム・ガンマ線を照射する 2 回の繰り返し実験と、懸濁細胞へセシウム・ガンマ線を照射する 4 回の繰り返し実験、および懸濁細胞へエックス線を照射する 1 回の実験) と 3 回の高 LET 放射線照射実験 (13 keV/ μ m、70 keV/ μ m および 80 keV/ μ m のエネルギー条件下にある炭素線を照射する実験を各 1 回ずつ) を行いました。90 keV/ μ m のアルゴン線を照射する実験も 1 回行ったので、計 4 線源を使っての実験を行いました。

DU-145 細胞株を使っては、5 回の低 LET 放射線照射実験 (1 滴培養細胞へセシウム・ガンマ線を照射する 2 回の繰り返し実験と、懸濁細胞へセシウム・ガンマ線を照射する 2 回の繰り返し実験、懸濁細胞へ X 線を照射する 1 回の実験) と、6 回の高 LET 放射線照射実験 (13 keV/ μ m、70 keV/ μ m および 80 keV/ μ m のエネルギーを持つ炭素線を照射する実験を各 2 回ずつ) を行いました。

すべての実験での線量 - 生存率曲線は直線 - 二次 (LQ) モデル、および Repairable Conditionally Repairable (RCR) モデル (記者注: RCR モデルの適切な和訳はまだなされていないようです。本モデルは、カロリンスカ研究所の Brahme 教授のグループが提唱したもので、詳しくは B.K. Lind, L.M. Persson, M.R. Edgren, I. Hedlof, A. Brahme: Radiation Res. 160, 366-75, 2003 を参照してください。) を用いて解析しました。結果はどこかの雑誌に発表する予定です。

細胞周期、アポトーシスおよびたんぱく質発現を解析するためには、PC-3 細胞および DU-145 細胞のいずれにおいても、線量 - 生存率曲線から求めた D₁₀ 線量または 2Gy の高または低 LET 放射線を照射後、

samples including both adherent cells as well as medium containing detached floating cells have been collected at several time points ranging from 0hrs to 10 days after irradiation, and the cells were fixed by addition of formaldehyde to a final concentration of 1%. These samples will be used for analysis of cell cycle, apoptosis and protein expression.

The staining and analysis were as described in Meijer et al. 2005¹⁹⁾. In brief, a total of 1 mL of the collected cell samples was transferred to 1.5 ml eppendorf tubes and the cells stained with acridine orange and Hoechst 33342 (both from Sigma, St. Louis, MO, USA). When the cells had to be concentrated, the cell samples were centrifuged (200g, 5 min, 20°C) before or after staining. Analysis was performed at 500 times magnification in a fluorescence microscope. The classification of cells included apoptotic cells with condensed nucleus and/or pyknotic bodies, necrotic-apoptotic cells i.e. cells with both apoptotic and necrotic features in the very same cell, necrotic, giant and normal cells, as well as cells with micronuclei (MN), mitotic catastrophes and cells with undetectable DNA (empty cells or ghosts). For each sample at least 500 cells were scored. Examples of these different types of cell death are shown in Figure: 1.

Results and Discussion

Both the cell lines were more radiosensitive to high LET as compared to low LET. The PC-3 cell line was seen to be more radiosensitive than the DU-145 for both low and high LET irradiations. Almost no difference was observed in the effect of gamma rays and X-rays towards both the cell lines. A slight difference in cell survival was observed for the DU-145 cells between 70 keV/μm and 80 keV/μm of carbon ion irradiation, which was not significant in case of the PC-3 cells.

Low dose hypersensitivity was observed in the PC3 cells after low LET gamma ray irradiation. This was also observed in the Du 145 cells after 13 keV/μm carbon ion exposure but not after low LET gamma rays. This hypersensitivity tendency could be due to different cell cycle phases of the

経時的にいくつかの時点で細胞を採集しました。照射後0時間から10日目までの間にサンプリングをすると、培養プレートの表面から剥がれてくる細胞がありますが、これらの剥がれて培養液中に浮遊している細胞と培養表面に付着している細胞を合わせて採集しました。収集した細胞は最終濃度が1%になる量のホルムアルデヒドを添加して固定しました。固定した細胞は細胞周期、アポトーシス、たんぱく質発現の解析に用いるために(凍結)保存してあります。

細胞染色と解析法については Meijer らが報告していますので¹⁹⁾、ここでは簡単に述べます。採集した細胞サンプルの1mlを1.5mlのエッペンドルフチューブに入れ、アクリジンオレンジとヘキスト 33342 (両試薬とも Sigma 社, St. Louis, MO, USA から購入)で細胞を染色しました。細胞密度を多くする場合には、染色前または後に(200g, 5分, 20°C)の遠心を行いました。細胞観察は蛍光顕微鏡の500倍率で行いました。細胞は、凝縮した核または核濃縮体を持つアポトーシス細胞、非常に縮小してしまった細胞内にアポトーシスとネクロシス(壊死)の特徴を合わせ持っている壊死-アポトーシス細胞、壊死細胞、巨大細胞、あるいは小核を持っている細胞、分裂異常を示す細胞、DNA核がなくなっている細胞(空っぽ細胞あるいはかげろう細胞)、および正常細胞に分類されます。各サンプルあたり、少なくとも500個の細胞を観察しました。いろいろなタイプの細胞死の例を図1に示します。

結果と考察

両細胞株とも、低 LET 放射線よりも高 LET 放射線に高感受性を示しました。特に、PC-3 細胞は DU-145 細胞よりも高および低 LET 放射線のいずれにも感受性が高いようですが、両細胞間でガンマ線および X 線に対する感受性には有意な違いがありませんでした。DU-145 細胞に炭素線照射した場合に、炭素線のエネルギーが 70 keV/μm または 80 keV/μm で照射した場合の線量-生存率にわずかな違いが観られました。しかし、PC-3 細胞ではそのような違いは観られませんでした。

低 LET 放射線を照射した PC-3 細胞で‘低線量域における超高感受性’が観察されましたが、DU-145 細胞では観察されませんでした。しかし、13 keV/μm の炭素線を照射した DU-145 細胞では‘低線量域における超高感受性’が観察されました。この超高感受性は放射線を照射されている間に被照射細胞が細胞周期

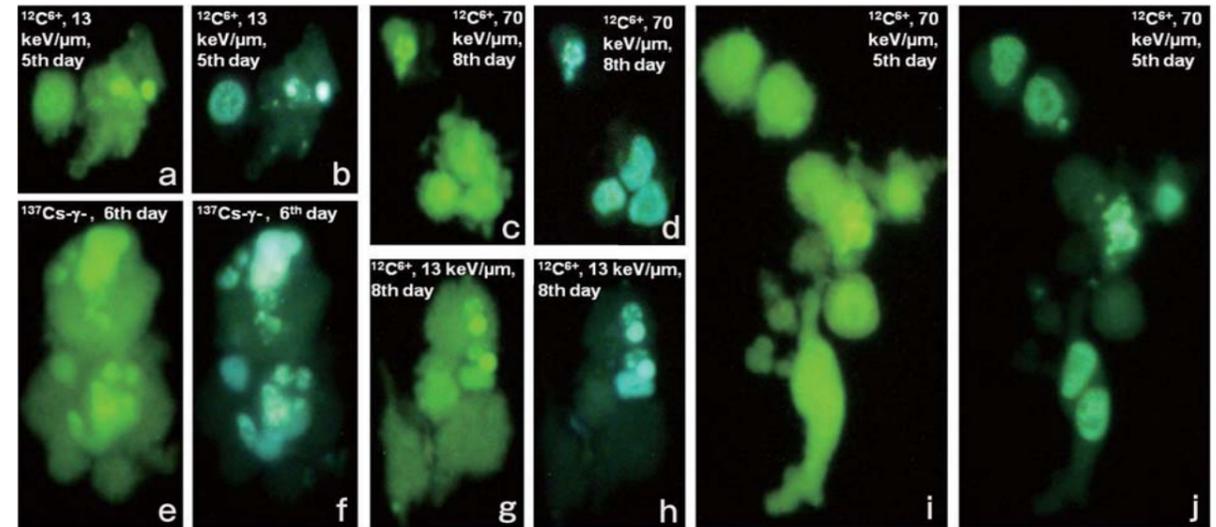


Figure 1: Morphological analysis of PC-3 cells stained with acridine orange (green) and Hoechst 33342 (blue), after 2 Gy irradiation. Necrotic-apoptotic cell with a normal cell (a & b), apoptotic cell with few normal cells (c & d), necrosis (e & f), necrotic-apoptotic cell (g & h), apoptotic, mitotic and cell with micronuclei (i & j).

図1: PC-3細胞の形態学的解析。2Gyの放射線照射後にアクリジンオレンジ(緑色)とヘキスト33342(青色)によって細胞を染色した。正常な細胞と壊死-アポトーシスを起こしている細胞(a & b)、正常細胞とアポトーシス細胞(c & d)、壊死細胞(e & f)、壊死-アポトーシス細胞(g & h)、アポトーシス細胞、分裂期細胞および小核を持つ細胞(i & j)。

cells during the radiation experiments. This can be analyzed by cell cycle studies of these cells before and after radiation exposures.

The samples for cell death analysis show a tendency of more pure apoptotic response in samples irradiated with 70 keV/μm Carbon ions ($^{12}\text{C}^{6+}$) after 8 days of incubation. The cells irradiated with 13 keV/μm Carbon ions ($^{12}\text{C}^{6+}$) show more necrotic-apoptotic cells after few days of incubation, which is also seen in response to low LET gamma rays. With gamma rays more necrotic cells are seen few days after irradiation.

These results indicate that high LET ion irradiations are considerably better than photons to achieve a higher cell killing effect in radiation resistant tumors, such as prostate carcinoma. Also, an additional advantage of high LET irradiation could be that healthy tissues surrounding the tumor are saved from effect of radiation during treatment, which is seen in case of low LET.

To have a clearer picture of how and why accelerated ions are more efficient than photons in treatment of malignant tumors, further investigation on cell cycle alterations, gene and protein expression is required both on the cellular and the molecular level.

どこにあるかが関係していると思われます。この超高感受性の機構は、細胞に放射線を照射する前後の細胞周期を調べることでより解析できると思われます。

得られたサンプルで細胞死の解析をして、下記のことからわかってきました。70 keV/μm の炭素線 ($^{12}\text{C}^{6+}$) を照射後8日目でははっきりとしたアポトーシスが多い傾向にありました。13 keV/μm の炭素線 ($^{12}\text{C}^{6+}$) を照射した細胞では、照射後2-3日目に壊死-アポトーシス細胞が多く観察されました。壊死-アポトーシス細胞は低 LET ガンマ線を照射した細胞でも観察されますが、ガンマ線照射後2-3日目では壊死細胞が多く観られました。

これらの結果は、前立腺がんのような放射線抵抗性腫瘍に対してはるかに高い殺細胞効果を得るためには、光子線よりも高 LET のイオン線の方がはるかに有効であることを示しています。また、低 LET 放射線照射の場合には腫瘍周りの正常組織にまで放射線損傷を引き起こしますが、高 LET 放射線では正常組織への照射が極力減ずることが出来るという利点があります。

悪性腫瘍を治療する上で、加速イオン線をどのようにして照射するか、そしてその(照射計画の)理由を更に明らかにすることによって、もっと治療効果が上がると考えられます。そのためにも、細胞周期変動に関する研究、遺伝子およびたんぱく質発現に関する研究を細胞レベルおよび分子レベルで更に進めることが必要と思われます。

Acknowledgement

The research leading to these results has received funding from the [European Community's] Seventh Framework Programme [FP7/2007-2013] under grant agreement no 215840-2.

References

1. P. Boyle & J. Ferlay Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 16: 481-488, 2005
2. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F; European Association of Urology EAU guidelines on prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2009 Feb; 33(2):113-26.
3. Tadaaki Miyamoto, Naoyoshi Yamamoto, Hideki Nishimura, Masashi Koto, Hirohiko Tsujii, Jun-etsu Mizoe, Tadashi Kamada, Hirotohi Kato, Shigeru Yamada, Shinroku Morita, Kyosan Yoshikawa, Susumu Kandatsu, Takehiko Fujisawa, The Working Group for Lung Cancer1 Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 66 (2003) 127-140
4. Koichiro Akakura, Hirohiko Tsujii, Shinroku Morita, Hiroshi Tsuji, Tsuguo Yagishita, Shigeo Isaka, Haruo Ito, Hideyuki Akaza, Makoto Hata, Makoto Fujime, Masaoki Harada, Jun Shimazaki, and The Working Group for Genitourinary Tumors, National Institute of Radiological Science. Phase I-II clinical trials of carbon ion therapy for prostate cancer. *Prostate* 58:252, 2004
5. Koto M, Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, Yamada S, Tsujii H. Local control and recurrence of stage I non-small cell lung cancer after carbon ion radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 71 (2004) 147-156
6. Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, Matsuoka Y, Tsuji H, Osaka Y, Hasegawa A, Yamamoto N, Ebihara S, Konno A; Organizing Committee for the Working Group for Head-And-Neck Cancer. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Oct 1; 60(2):358-64.
7. Tsuji H, Yanagi T, Ishikawa H, Kamada T, Mizoe JE, Kanai T, Morita S, Tsujii H; Working Group for Genitourinary Tumors Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 63:1153-1160, 2005
8. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe JE, Kanai T, Morita S, Wakatsuki M, Shimazaki J, Tsujii H; Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: Results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol.* 2006 Oct; 81(1):57-64, 2006 a
9. Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, et al. Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS. *J Radiat Res,* 48 Suppl A: A1-A13, 2007
10. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C, Haberer

謝辞

本報告の研究は、研究資金契約番号 215840-2 に基づいて、[欧州共同体の] 第7次フレームワークプログラム [FP7/2007-2013] から資金援助を受けている。

T, Jäkel O, Karger C, Kraft G, Wannemacher M, Debus J. Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58, 631-640, 2004

11. Schulz-Ertner D and Tsujii H. Particle Radiation Therapy Using Proton and Heavier Ion Beams. *J Clin Oncol.* 25:953-964, 2007
12. Esther H. Zhou, Rodney J. Ellis, Edward Cherullo, Valdir Colussi, Fang Xu, Wei-Dong Chen, Sanjay Gupta, Christopher C. Whalen, Donald Bodner, Martin I. Resnick, Alfred A. Rimm And Siran M. Koroukian Radiotherapy and survival in prostate cancer patients: A population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 73:15-23, 2009
13. Wakatsuki M, Tsuji H, Ishikawa H, Yanagi T, Kamada T, Nakano T, Suzuki H, Akakura K, Shimazaki J, Tsujii H. Quality of life in men treated with carbon ion therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 72(4):1010-1015, 2008
14. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Hirasawa N, Yanagi T, Mizoe JE, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, Tsujii H. Risk factors of late rectal bleeding after carbon ion therapy for prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 66, No. 4, pp. 1084-1091, 2006 b*
15. Fatouma Alimiraha, Jianming Chena, Zane Basrawalab, Hong Xina, Divaker Choubeya DU-145 and PC-3 human prostate cancer cell lines express androgen receptor: Implications for the androgen receptor functions and regulation. *FEBS Letters* 580: 2294-2300, 2006
16. Pulukuri Sai MuraliKrishna, Christopher S. Gondi, Sajani S. Lakka, Aman Julta, Norman Estes, Meena Gujrati and Jasti S. Rao RNA interference-directed knockdown of urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor inhibits prostate cancer cell invasion, survival and tumorigenicity in vivo. *J Biol Chem;* 280(43): 36529-36540, 2005
17. Adrie van Bokhoven, Marileila Varella-Garcia, Christopher Korch, Daphne Hessels and Gary J. Miller Widely used prostate carcinoma cell lines share common origins. *Prostate* 47:36-51 2001
18. Puck TT, Marcus PI. 1956. Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med.* 1956 May 1; 103(5):653-66.
19. Meijer AE, Jernberg AR, Heiden T, Stenerlöv B, Persson LM, Tilly N, Lind BK, Edgren MR. Dose and time dependent apoptotic response in a human melanoma cell line exposed to accelerated boron ions at four different LET. *Int J Radiat Biol.* 2005 Apr; 81(4):261-72.

報告記

生物学者のための疫学研修会

～特に放射線被ばく後の発がんリスクについて～

1. 生物学の立場から (1)
放射線防護研究センター 発達期被ばく影響研究グループ
今岡 達彦
2. 生物学の立場から (2)
放射線防護研究センター 発達期被ばく影響研究グループ
柿沼 志津子
3. 統計学 (疫学と生物学の橋渡し) の立場から
放射線防護研究センター 規制科学総合研究グループ
土居 主尚
4. 疫学の立場から
放射線防護研究センター 規制科学総合研究グループ
吉永 信治



今岡 達彦 (Tatsuhiko Imaoka)



土居 主尚 (Kazuhisa Doi)



柿沼 志津子 (Shizuko Kakinuma)



吉永 信治 (Shinji Yoshinaga)



質疑応答の様子1

このたび放射線影響研究機関協議会(註)の事業の一環として、標記研修会が2010年9月2-3日に放射線影響研究所(広島)において開催されました。この研修会の目的は、生物学研究者が原爆被爆者の疫学調査結果をよりよく理解できるように疫学調査の方法について学ぶこと、そして疫学・統計研究者と生物研究者が対話を通じて、放射線の影響についての相互理解を深めることです。

放医研からの参加者より寄せられた印象記を以下に掲げます。疫学と生物学の連携の重要性は以前より指摘されているところではありますが、着実な一歩

が踏み出されたとの手ごたえが感じられます。本研修会の世話人の労を取って頂いた放射線影響研究所 中村 晶 主席研究員に心より感謝の意を表します。

放射線影響研究機関協議会
幹事・放医研放射線防護研究センター
酒井 一夫

註)放射線影響研究機関協議会は、放射線の生物影響に携わる研究機関の相互理解と連携を深めることを目的として設立されたものであり、長崎大学、広島大学、放医研、放影研、(50音順)から構成されている。

1.生物学の立場から(1)

放射線防護研究センター
 発達期被ばく影響研究グループ
 今岡 達彦

私は生物学者であり、疫学調査結果で見られる現象について生物学的な説明をいかに試みるべきかについて興味を持っていました。また、放射線防護研究センターでは被ばく時年齢による発がんリスクの違いを研究してきました。そこで、それらに関連する点で印象に残ったことを、私なりの理解に基づいてご紹介します。

私は放射線の若年被ばくによる乳がんリスク評価に資する情報を動物実験により提供する研究に携わっています。乳がんに関して原爆被爆者疫学調査の結果では、若年で発症する相対リスクが高いことが知られています。若年被ばくによる乳がんリスクの高さの大部分(もしかするとすべて)は、この若年発症のリスクで説明できるということでした。

実は全部位の固形がんの合計についても、原爆被爆者が若年で発症する相対リスクは高くなっています。図1Aは、年齢ごとの全固形がんの発生率(その年齢での発症例数を母集団の人数で割ったもの)を模式的に表しています。全固形がんの過剰発生率(被ばく群の発生率Tと非被ばく群の発生率Bの差)は時間の経過とともに増加します(図1AのT-B)。一方、相対リスク(被ばく群と非被ばく群の発生率の比)は時間とともに減少します(T÷B;図1B)。もちろんこれは、非被ばく群において年齢とともに発生率が増加することによります(図1A点線)。

非被ばく集団(すなわち一般的な集団)においてがんの発症が年齢とともに増加することは直感的にも明らかです。原爆被爆者の対照群の人におけるがん発生率を年齢に対して両対数グラフにプロットすると直線となる(すなわち発生率は年齢のn乗に比例する)ことが知られています(図1C点線)。このことは、遺伝子突然変異の蓄積による多段階発がんの概念によるならば、平均して約n回の変異によりがん発症に至ることの結果であるという解釈も成り立ちます(部位によりこの傾きは2から6まで幅がある)。他方、5mGy以上の放射線を被曝した原爆被爆者における発生率の場合は、この両対数プロットの傾きが約1だけ小さくなるようです(図1C太線)。このことから、放射線の影響は突然変異1個分を前倒しすることであると考えることもできます。さらにこの両対数グラフにおいて、太線(被ばく群の症例数)と点線(非被ばく群の症例数)の間の長さ(図1CのT÷B)は、被ばく群における相対リスクを表していますが、この長さは年齢とともに減少します。逆に言うと、放射線が発がん過程を突然変異1個分だけ前倒しするという仮定のみによって、放射線被ばく後に若年でがんを発症する相対リスクが高いことは説明できます。

なお、より直感に訴える説明を加えるならば、若年では遺伝子突然変異をほとんど持っていないために、突然変異1個の増加は相対的に大きな影響となりますが、高齢では発がん直前と言えほどの突然変異をすでに持っているため、1個の増加は相対的には大した影響とはならないということです。

動物実験の結果に関しても、リスクの年齢変化を考えた解析をすることが大切ではないかと考えさせられました。

2.生物学の立場から(2)

放射線防護研究センター
 発達期被ばく影響研究グループ
 柿沼 志津子

私は、マウスを用いた放射線曝露後の寿命解析を進める生物学の観点から今回の研修会に参加しました。

原爆被爆者疫学調査の解析結果から、生物学的疑問が出てきていることが取り上げられました。たとえば、線量反応関係ががんの部位によって異なることや、放射線によるがんリスクががんの部位によって異なる理由についてです。今回はこの点について生物学者からの回答がありましたが、現在のところこれらの疑問をすっきり説明できる生物学的データは、未だ十分ではなく今後研究が必要であると感じました。

私たちの研究グループでは、マウスを用いた被ばく時年齢依存性の解析を行っています。1回の被ばくによる生涯リスクを調べる研究としては、原爆被爆者の疫学調査に対応すると考えられます。被ばく時年齢によって寿命短縮のリスクはどうなるか?発生するがんのタイプ別によって被ばく時年齢によるリスクの変化はどうか?を明らかにするため研究を進めています。現在までのところ、寿命短縮や特定臓器のがんについて被ばく時年齢依存性を示す結果が出てきていて、統計解析については、統計の専門家と一緒に検討していくことが重要であることが分かりました。

会議の話題の中で、一番興味を持ったのは、人の疫学調査で長期にわたる場合に最も影響を受けると考えられる交絡因子についてでした。戦後から現在までの生活環境の変化が大変大きいこと、その環境の変化はすべての人で均一では無いことが説明されました。動物実験は、飼育環境、餌などの諸条件を均一にできるので交絡因子を最小限に抑えることができることが特徴です。人の疫学調査の結果と私たちのマウスの実験結果が異なる点が見いだされるときは、一つの要因として交絡因子を疑うことができるかもしれないと感じました。また、マウスの実験で明らかになってきた発がんの臓器依存性や、被ばく時年齢依存性については、マウスを用いたメカニズム研究を進めることが、人のデータを理解するために役に立つと期待しています。

今回の研修を通して、これから研究結果をまとめる動物実験に関して、原爆被爆者の疫学調査と同じ視点での解析を行うことも重要であることを再認識しました。この点で、今回の研修に参加して有意義でした。

3.統計学(疫学と生物学の橋渡し)の立場から

放射線防護研究センター
 規制科学総合研究グループ
 土居 主尚

生物学者と疫学者のコミュニケーションおよび相互理解が本研修会の目的であることは既に述べられた通りです。統計学を専門とする私は生物学者でも疫学者でもないため、本研修会に積極的に関われるのだろうか、ただ講演を聞いて帰るだけになってしまうのではないかなどの懸念もあった一方で、普段はあまり関わりのない分野の講演を聞けることが楽しみでもありました。初日の最初に自己紹介のためにかなりの時間が持たれ、普段は研究にて直接関わることの多くない生物学者と疫学者のコミュニケーションを促進しようとする意図が感じられ、実にしっかりと計画された会である印象を受けました。

初日の自己紹介の後、放影研の小笹晃太郎疫学部長による疫学研究で用いられる方法論に関する講演があり、大変分かりやすく、なおかつ広範囲に及ぶものでした。その講演の中には過剰相対リスク(excess relative risk; ERR)と相対リスク(relative risk; RR)を対比した検討が大変興味深いものでした。RRは放射線疫学以外の分野で幅広く用いられている一方で、ERRは放射線疫学以外ではほとんど用いられず、放射線以外の分野での疫学研究の経験が豊富な小笹先生ならではの貴重な講演でした。

その他の講演では生物学者からの専門的な発表もあり、内容が理解できないだけでなく分からない単語があまりに多く、質問すらできないような発表もありました。また一方で、私が事前に寄せられた質問に答える形で生存時間解析と競合リスクの講演をさせていただきましたが、生存時間解析は医学における統計学の中でも難しい分野でもあり、質問やコメントは特になく、生物学者にとっては難しかったという意見もありました。私自身、分野が異なる研究者間でお互いの研究を理解すること、つまり異分野コミュニケーションの難しさを感じた一方で、この研修会に参加する前と比べ生物学がより身近に感じられるようになりました。次の機会があれば、より一層理解が深まることでしょう。また同様に後から私の発表スライドの資料を頂きたいという声もあり、統計学にも関心を持っていただけたのではないかと思います。他の講演に対する質問でも、疫学に対する質問の中には統計学に関する

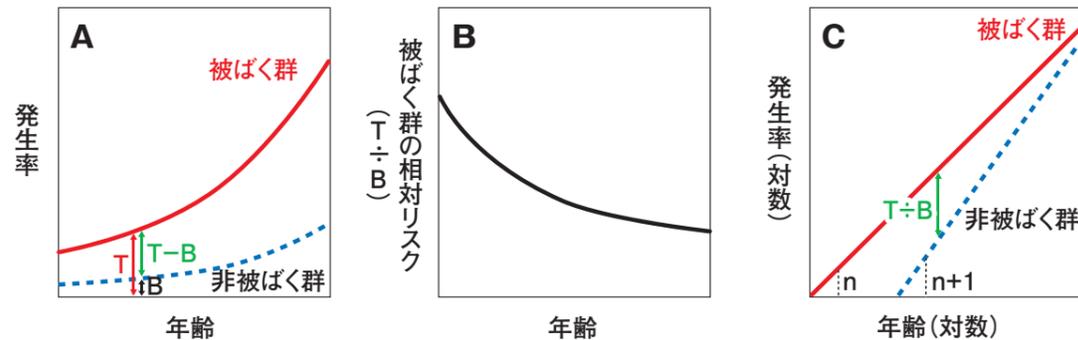


図1:放射線被ばく集団における到達年齢と固形がんリスクの概念図。A. 各年齢における発生率(絶対リスク)。B. 各年齢における相対リスク。C. Aのグラフを両対数にプロットしたもの。

るものもあり、生物学者が統計学に関して関心を持っていることを感じる場面は多くありました。

放射線影響研究は、原爆被爆者の寿命調査をはじめとした疫学研究に拠る部分も大きい一方で、個人差の大きなヒトを対象とした疫学研究だけでは限界があります。特に低線量の放射線影響研究では、放射線によるわずかなリスク増加と、放射線以外によるリスクを区別する研究を実施するためには極めて多くの対象者が必要です。その数はより低線量になればさらに増加し、実質的に実施可能な数にまで到達します。従って漠然と疫学研究を実施するのではなく、そのメカニズムを絞った研究が必要とされ、そのための知見を与える生物研究は必要不可欠です。また研究成果をまとめる道具としての統計学も一定の役割を果たしているのではないかと思います。このように放射線影響のキーワードの下に分野を越えて研究者が集まり議論する場は大変有益であり、生物研究と疫学研究の連携を実現する場として今回の研修会は一定の成果を挙げました。このような異分野コミュニケーションは、継続的に行うことでその成果は広く普及するものと思われまます。最後に本研修会を準備された放影研の中村典先生や放影研の方々、その他開催に尽力された方々に感謝すると共に、このような研修会が今後も継続することを期待します。

4. 疫学の立場から

放射線防護研究センター
規制科学総合研究グループ
吉永 信治

生物学者と疫学者のコミュニケーションおよび相互理解を目指したこの研修会は、放射線影響研究所の中村典先生が中心となって、約6カ月の間、周到に準備されてきたものです。研修会は、原爆被爆者の疫学研究の概要に関する講演および動物実験や疫学研究の解析方法や結果の解釈に関する質疑応答の2部構成となっており、そのいずれも参加者の関心を引く内容でした。

放射線生物学者が疫学者に答えてほしい質問、また、その逆に、疫学者が生物学者に答えてほしい質問が事前に集められ、ボランティアの回答者が自薦他薦で選ばれていました。筆者も放射線の疫学研究に携わっている立場から、放射線生物の専門家に答えてほしい疑問を常々持っていたため、この機会を利用

して、いくつかの質問を中村先生に送っていました。特に、放射線によるがんリスクががんの部位によって異なる理由についてはぜひ生物学的な回答を知りたかったことです。この質問は幸い、研修会でも取り上げられ、中村典先生から丁寧な説明がありました。この説明では、過剰相対リスクあるいは過剰絶対リスクを指標としたがんリスク推定値が部位によって異なる理由を探るためには、バックグラウンドリスクの大きさを考慮することが重要であると強調されていました。また、もう1つの「線量反応関係ががんの部位によって異なる理由は何か」という質問に対しても、中村典先生がスライドを用いて丁寧に説明され、同じ遺伝子でも細胞によって突然変異の頻度と線量の関係や、細胞の生存率と線量の関係は異なりうるため、線量反応の形状にはあまり深い意味を求めない方がよいという結論でした。

これらの説明は、放射線生物学の理解が深くない筆者にも大変分かりやすいものでした。一方、その他の質疑応答では参加者が熱くなり、学会での議論さながらに、生物学あるいは疫学や統計学の専門家以外には難解な専門用語が飛び交うことや、議論が細部に突っ込みすぎること一部見られました。異分野については参加者が有する専門知識に幅があることは言うまでもなく、次回以降の研修会で講演や質疑応答を企画する際に、このあたりをどのように折り合いをつけるかが難しいであろうと感じられました。

上記の質問以外にも、放射線と白血病（慢性リンパ性白血病とその他の白血病）や皮膚がん（基底細胞腫とその他の皮膚がん）リスクとの関連が、病理組織型によって異なる理由についても、事前に質問を送っていました。残念ながら時間の制約からこの質問は採用されませんでした。説得力のある生物学的な視点からの回答は次回以降の研修会での楽しみにとおきたいと思ひます。



質疑応答の様子2

お知らせ

独立行政法人放射線医学総合研究所・第2期中期計画成果発表会 安全と医療 新しい放射線の時代へ

放射線医学総合研究所は独立行政法人化された2001(平成12)年以降、放射線に係る医学に関する科学技術の水準の向上を図ることを目的とし、放射線の人体への影響、放射線による人体の障害の予防、診断及び治療並びに放射線の医学的利用に関する研究開発等の業務を総合的に行ってきました。

2006年から5年間の計画で実施されてきた第2期中期計画終了に際し、国民の皆様へ期間中の研究成果を報告し、今後の展開を紹介する第2期中期計画成果発表会として、専門家向けの第2期中期成果報告会と一般向けの市民公開講座を開催いたします。多数の皆様のご参加をお待ちしております。

独立行政法人放射線医学総合研究所・第2期中期計画成果発表会
安全と医療
新しい放射線の時代へ

2011年1月25日(火)
有楽町 東京国際フォーラム (ホールB5)

同時開催
研究成果
ポスターセッション

入場無料
事前の参加登録が必要です

参加登録はWebで! <http://www.hakushu-arts.co.jp/nirs/>

主催: 独立行政法人放射線医学総合研究所
会場: 有楽町 東京国際フォーラムホールB5 TEL. 03-5221-9000
入場: 無料 (事前の参加登録が必要です)
参加登録はWebで! <http://www.hakushu-arts.co.jp/nirs/>
問い合わせ先: 企画部広報課 TEL. 043-206-3026 FAX. 043-206-4062

プログラム

成果報告会 13:00~16:15(開場12:30)

- 12:30 開場
- 13:00 ご挨拶
- 13:15 第2期中期計画研究成果概要説明
- 13:25 各センターの報告
 - 13:25 重粒子医科学センター報告
 - 13:50 分子イメージング研究センター報告
- 14:15~14:45 休憩
- 14:45 基盤技術センター報告
- 15:10 緊急被ばく医療研究センター報告
- 15:35 放射線防護研究センター報告
- 16:00 新時代の放射線医学と展開
- 16:10 閉会挨拶

同時開催 研究成果ポスターセッション

市民公開講座 18:00~19:45(開場17:30)

- 17:30 開場
- 18:00 理事長挨拶
- 18:05 幼少期の被ばく影響—最近の研究成果から—
●演者/島田 義也 (放射線防護研究センター)
- 18:35 健全な脳で天寿を全うできるか—新世代イメージングによる知見—
●演者/樋口 真人 (分子イメージング研究センター)
- 19:05 重粒子線がん治療の実績と未来
●演者/辻 比呂志 (重粒子医科学センター)

世界の最僻地を巡る曾野綾子氏 市川龍資

1960年代の初め頃だった。NHK だったか民放だったか忘れたが、放医研臨床研究部室長の熊取敏之先生（後に放医研所長）とほくと二人がテレビで話をした。熊取先生が放射線の人体への影響について、ほくが環境、食品を経て人体に入ってくる放射性核種の話をした。当時は米国、旧ソ連の原水爆実験が繰り返され、世の中にはそれによる空からの放射性物質の降下に恐怖感が広がっていた。1954年の第5福竜丸事件からいくらか年数を経ている頃だったのである。

その時、司会を勤めたのが曾野綾子さんだった。ほくは彼女に会ったのははじめてであった。女流作家として有名だったからその名はよく知っていた。頭の良さそうな女性で司会も上手にこなしたのを覚えている。

その後かなりの年月を経て、平成の初め頃だったと思うが、原産大会が彼女を招待して講演をしてもらったことがあった。原子力産業会議（現在原子力産業協会と改名されている）が毎年開いていた総会のようなものである。ほくも出席していたので彼女の講演を聞いた。話された内容は殆ど覚えていないが、一つだけ記憶していることがある。その頃世の中では原子力発電事業について、危険だと強調する人達もあり、安全確保により原子力発電の有用性を説く人達もいた。この点について曾野さんは「私は原子力の安全性、危険性について技術的な知識を持っていないので、自分で判断する能力はないが、私は専門家の言うことの方を信じま

す」と言った。やはり彼女は賢明な人だった。

文芸春秋社が毎月発行しているPR誌「本の話」の中に曾野さんが「朝は、アフリカの歓び」という文章を連載している。彼女がアフリカやインド、南米などの国の極貧地域に住む人達の子供のために学校をつくる事業を援助していることはほくも知っていたが、この文章の中には、具体的にそれらの地域の実情が描写されている内容にはほくがはじめて知る事柄が溢れていた。

たとえば、インドにはカースト制という人間差別の風習が存在することは誰でも知っているが、実はそのカーストの中にも入れず、カーストの下に位置する不可触民という人達が存在するようである。曾野さんは現地の神父さんによって不可触民の家に連れていってもらったという。イエズス会がつくった寄宿学校の生徒の中で成績も良く感じの良い生徒の母（未亡人）の家を訪れた。未亡人は再婚は禁じられており、村の葬式には行ってもよいが、結婚式には呼ばれない寂しい暮らしだった。息子の成長だけが彼女の生き甲斐だった。彼女は電気も水道もトイレも流しも風呂も家具もない一間だけの小屋で生きていた。トイレは戸外のどこかです。煮炊きは軒先のへっついであり、水は近くの井戸から汲んでくる。近くに川があればそこで水浴するのであろう。しかし希望さえあれば、どんな暮らしにも堪えられるのであろう。これが普通の不可触民の暮らしだという。

曾野さんは日本で個人による寄付を集め、アフリカその他の奥地に学校をつくることを援助し、自分の眼でその学校がきちんと建てられているかどうか見に行き確かめるのだそうである。そうしなければ本当にできているかどうか分からないのが実情だそうである。彼女はほくよりほんの少し若いくらいなのに、自ら奥地まで足をはこび子供達の教育を援助している。その精神力と体力にほくは驚嘆した。

ICHIKAWA RYUSHI (元放医研科学研究官)



フォールアウトの解説の番組にて1961年9月
(左から曾野綾子氏、熊取敏之氏、筆者)

編集後記

読者の皆様、師走を迎え何かとあわただしい時期ですが、お変わりないでしょうか。昨年今頃、本欄に私のふるさとに伝わる塩鯖を使った「鯖ずし」を紹介しました。この鯖ずしを千葉でも頂けないものかと以前から思っていました。銚子市と近隣地域の主催で今年初めて「さば料理祭り」が開かれ、そこで鯖ずしが出されることを知りました。早速出かけ、脂ののった鯖をととても美味しく頂きました。鯖ずしは、主に関西や中国地方でよく食べられていますが、千葉でも味わえることが分かり、また楽しみが増えました。

本年最後の12月号をお届けします。今月号は、去る9月にスウェーデンで開催された重粒子線治療と放射線科学の最近の進展に関する二つの重要な会合の内容を特集記事として取り上げました。併せて、放医研と合同でシンポジウムを開催したカロリンスカ研究所（KI）と欧州の放射線治療を目的としたPARTNERの取り組みなど、興味ある記事を掲載しました。丁度、本後記を書いている時が「ノーベル週間」に当たりましたので、今年は2人の日本人がノーベル化学賞を受賞されたこともあり、受賞関連のニュースが沢山流れています。Mohantyさんが本誌13頁で紹介されたように、ノーベル生理学医学賞はKIで選考されます。その意味で、KIと放医研との合同シンポジウムを取り上げた今月号の企画はまさにタイムリーであったと思います。また、最近の成果として、微量な中皮腫の検出に成功した研究成果を掲載しました。本成果は今後増加が懸念される中皮腫の早期診断法の開発に貢献できるものと期待します。それでは、本年もお世話になりました。来年もどうぞよろしくお願い致します。(OM)



正門脇の植栽にお正月の縁起物、
千両の実を見つけました

次号予告

特集

【第13回放医研一般講演会】
がんに強い!人に優しい!重粒子線がん治療
—放医研16年の治療実績から—

最近の
成果

1) ストレスをコントロールする内因性カンナビノイドの作用メカニズム
分子イメージング研究センター 分子神経イメージング研究グループ
辛龍文、樋口真人、須原哲也

2) 国際共同臨床研究における南北問題と倫理
—フィリピン大学マニラ校研究審査委員との議論を中心に—
分子イメージング研究センター 運営企画ユニット 栗原千絵子
企画部 研究倫理管理支援ユニット 福島芳子



《編集委員会》

委員長……酒井 一夫

委員……白川 芳幸 内堀 幸夫 高田 真志 玉手 和彦 金澤 光隆 小橋 元 長谷川 純崇
菊池 達矢 神田 玲子 石井 伸昌 立崎 英夫 鈴木 敏和 杉森 裕樹

事務局……岡本 正則

放射線科学 Radiological Sciences
Vol.53 No.12
2010

第53巻 第12号

2010年12月25日発行

《Editing and Publication 編集・発行》

National Institute of Radiological Sciences
Anagawa 4-9-1, Inage-ku, Chiba, Japan 263-8555
tel: +81-43-206-3026 fax: +81-43-206-4062 e-mail: info@nirs.go.jp
URL: http://www.nirs.go.jp/info/report/rs-sci/index.shtml
Copyright© 2010 National Institute of Radiological Sciences

独立行政法人 放射線医学総合研究所
〒263-8555 千葉市稲毛区穴川4-9-1
電話 043(206) 3026 Fax.043(206) 4062 Eメール info@nirs.go.jp
本誌 URL: http://www.nirs.go.jp/info/report/rs-sci/index.shtml
(禁無断転載)



<http://www.nirs.go.jp>

