

Radiological Sciences

放射線科学

2008.12

Vol.51

第51巻 第12号



特集

重粒子線がん治療
(第11回一般講演会)



ISSN 0441-2540

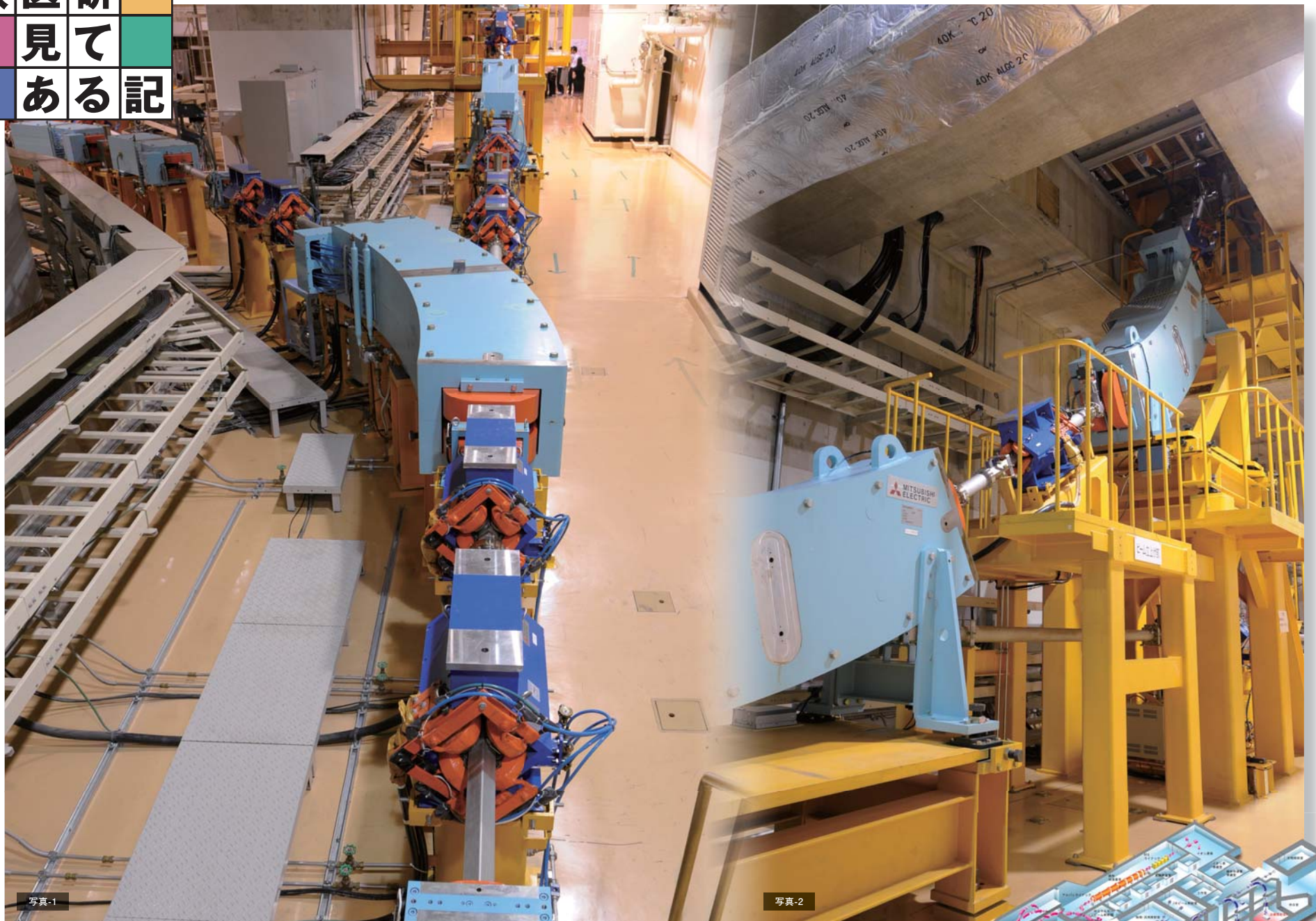


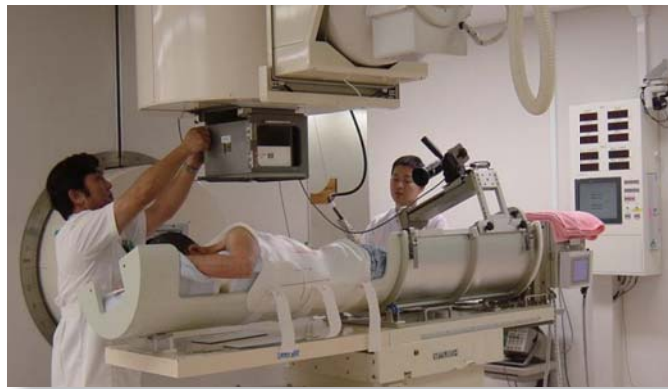
写真-1

写真-2

▲重粒子線がん治療装置(HIMAC)内にあるA・B・Cの治療室に向かう高エネルギービーム輸送ラインの写真です。イオン化された炭素原子のビーム(重粒子線)は、加速器により光速の約84%まで加速されます。このビームは、写真中央の偏向電磁石(水色)でビームコースを切り替えられ、各々の治療室へ向かい、がんの治療に活躍します(写真-1)。写真-2は、垂直ビームラインへ向かうところの写真です。ビームをA治療室、B治療室(垂直)へと送るためのビームの立ち上げ部に当たります。



▲第11回放医研一般講演会「重粒子線がん治療と海洋環境放射能」の講演会場の様子('08.11.05.:水戸市・常陽藝文ホールに於いて開催)本講演会は241名の多くの皆さんにご参加頂きました。終了後のアンケートの結果、参加者の多くの皆様が「参加して良かった」とのことで大変好評でした。



▲重粒子線HIMACによるがんの治療



講堂側から見た第1研究棟

Contents

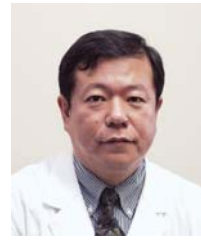
特集/重粒子線がん治療(第11回一般講演会)

- 04 **1.「前立腺癌の重粒子線治療」**
重粒子医科学センター病院 治療課 辻比呂志
- 07 **2.「末梢型I期非小細胞肺癌に対する炭素線治療」**
重粒子医科学センター病院
馬場 雅行、山本 直敬、中嶋 美緒
- 13 **最近の成果**
「土壌小型節足動物トビムシ(*Folsomia candida*)
における放射線応答遺伝子のスクリーニング」
放射線防護研究センター環境放射線影響研究グループ 陸域生態系影響研究チーム 中森 泰三
- 17 **最近の成果/平成20年度新規査定特許**
「食肉用家畜の肉質の
生体検査方法及び装置」について
分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ 池平 博夫
八巻 邦次(J-Sheep(株))、吉留 英二(元画像医学部)
- 21 **印象記**
「放射線の乳がんリスク: 将来何ができ、何をすべきか?」
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、島田 義也
- 24 **印象記/放医研 国際オープンラボ開設記念ワークショップ**
「放射線治療における技術革新」および
国際オープンラボラトリーBrahme ユニットの概要
国際オープンラボラトリーディレクター 理事 辻井 博彦
- 26 **印象記**
クロスオーバー国際シンポジウム
「低線量放射線に対する生体応答」に参加して
放射線防護研究センター 生体影響機構研究グループ 根井 充
- 31 **研究集会のお知らせ**
第3回分子イメージング研究センターシンポジウム、第8回重粒子医科学センターシンポジウム
- 33 **SR Salon Photograph**
三井 正紀
- 34 **随想**
市川 龍資
- 35 **編集後記**

1.「前立腺癌の重粒子線治療」

—これまでの成果と将来構想—

重粒子医学センター 病院
治療課第3治療室長
辻 比呂志



辻 比呂志 (Hiroshi Tsuji)



はじめに

前立腺癌に対する放射線療法の理想は、より効果の高い放射線をより厳密に前立腺に集中させ、副作用を伴わない癌の制御を得ることである。重粒子線治療は、高い線量集中性と高い生物学的効果を合わせ持つ放射線療法であり、前立腺癌の治療法として、うってつけの特性を有していると言える。

放射線医学総合研究所（以下、放医研）では、平成7年に重粒子線を用いた前立腺癌治療の臨床試験を開始し、安全かつ有効性の高い治療法の確立を目指してきた。結果的に、技術的、治療戦略的に高い完成度をもった治療法を確立することができ、平成15年からは先進医療として実践している。これまでの成果と今後の展望について紹介する。

1.これまでの経過

放医研では、平成7年6月に前立腺癌に対する炭素線の臨床試験を開始した。初期の2つの線量増加試験によって安全かつ高い有効性をもつ治療法が確立され、平成12年4月に開始された第2相臨床試験で有効性、安全性が検証された。

2.治療方法

前立腺に対する治療戦略として、再発や転移のリスクが高いと予想される患者にはホルモン療法を併用し、リスクの低い患者には重粒子線単独治療を行っている。

重粒子線治療の方法は、リスクによらず共通で、前立腺及び精のうを標的として、均一に重粒子線を照射する。重粒子線治療のメリットの一つは線量集中性の高さにあるので、照射の精度、再現性は非常に重要である。毎回正側のX線透視により位置合わせを行っており、骨構造における照準誤差は2mm以内である。患者さんは仰臥位で厚みのある固定具で治療台に固定される。線量は66もしくは63GyEを20回分割で照射していたが、その後短期化の第一段階として57.6GyE/16回分割への移行に成功した。

3.結果

治療患者数は年を追うごとに増加を続け、平成20年7月までに837名の前立腺癌患者の治療を行った。この内、第2相臨床試験以後に治療を受け、6ヶ月以上観察可能な症例は542例である。その平均年齢は68.5歳で病期別ではB期368例、C期174例であった。

a.副作用

治療の副作用としては遅発性放射線障害が重要であり、特に重篤な直腸障害や膀胱、尿道などの下部尿路障害を出さないことが優れた治療法であるための必要条件である。現在の重粒子線治療では、外科的治療を要するような3度以上の有害事象は全く発生せず、内科的治療（投薬）が必要な2度の反応が直腸で2.3%、膀胱、尿道などの下部尿路で4.8%に生じたのみであった。さらに、これらの2度の反応の多くは時間経過によって改善し、最終観察時点での反応を集計すると直腸は0.9%、下部

表1: 各種放射線治療の副作用

施設名	放射線治療	線量	症例	2度以上の副作用	
				直腸	下部尿路
MDアンダーソン ¹⁾	3次元原体	78Gy/39f	151	26.0%	13.0%
クリーブランド ²⁾	強度変調	70Gy/28f	770	4.4%	5.2%
ロマリダ ³⁾	陽子線	75CGE/39f	901	3.5%	5.4%
放医研 ⁴⁾	炭素線	63~66GyE/20f	563	2.3%	4.8%
		57.6GyE/16f			

1) DA Kuban et al. IJROBP 70:2008
2) PA Kupelian et al. IJROBP 68:2007
3) RW Schulte et al. Strahlenther Oncol 176:2000
4) H.Tsuji, et al. IJROBP 63:2005

表2: 他の放射線+ホルモン療法併用治療との比較(高リスクグループ)

出典(放射線)	患者数	病期	線量(Gy)	ホルモン療法	非再発率(%)	全生存率(%)
EORTC*(X線)	208	T2-4	70/35f	(-)	43	62
	207			(+)3年	81	79
RTOG**(X線)	468	T1-3	65-70/35f	(-)	20	71
	477			(+)無期限	53	75
放医研(炭素線)	320	高リスク	66.63GyE/20f	(+)2年	85	94
			57.6GyE/16f			

*EORTC: Bolla M. et al N Eng J Med;337:295-300,1997
**RTOG: Mack Roach III et al IJROBP;47(3):617-627,2000

尿路でも2.7%に減じていた。この結果は極めて良好であると言える。欧米から報告されている各種放射線治療の有害事象の頻度(2度以上)を重粒子線治療の結果と比較したものを表1に示す。X線の強度変調照射法や陽子線治療でも従来のX線治療に比べれば明らかに副作用は減少しているが、重粒子線はさらにこれらをしのぐ低頻度となっており、その安全性は際立っていると言える。

b.治療効果

前立腺癌の局所療法として副作用のリスクの多寡以上に重要なのは非再発率や生存率で表される治療効果であ

る。この点においても重粒子線治療ではたいへん良好な結果を達成することができた。前述の542例の5年生化学的非再発率は88.9%で、対象症例の60%以上が高リスクであることを考慮すると極めて高い確率であると言える。前立腺内部からの再発は4例のみであり、照射領域内における腫瘍制御の失敗はほとんどない(5年非再発率97.5%)。

再発が少ないことを反映して、生存率においても非常に良好な成績が得られている。542例の5年原病生存率(前立腺癌によって死亡しない確率)は98.7%に達する。

特集/重粒子線がん治療(第11回一般講演会)

2.「末梢型I期非小細胞肺癌に対する炭素線治療」



馬場 雅行 (Masayuki Baba)

重粒子医科学センター 病院
 馬場 雅行 治療課長 (baba@nirs.go.jp)
 山本 直敬 治療課第1治療室 医長
 中嶋 美緒 治療課医員

表3: 治療回数(期間)別の副作用比較

照射法	症例数	直腸				下部尿路			
		0度	1度	2度	3度	0度	1度	2度	3度
5週20回	466	392	62	12	0	202	237	27	0
(%)		84.1	13.3	2.6	0	43.3	50.9	5.8	0
4週16回	97	85	10	2	0	60	36	1	0
(%)		87.6	10.3	2.1	0	61.9	37.1	1	0

高リスクに限定しても97%を越え、さらに低リスク、中リスク群においては前立腺癌による死亡例は認められていない。

表2は高リスク前立腺癌を対象に欧米で行われた放射線とホルモン療法の併用の臨床試験と重粒子線の治療成績を比較したものである。通常の放射線にホルモン療法を併用した場合に比べ、非再発率でも明らかに良好な成績であるが、特に生存率において際立った差を示している。死亡率という観点で考えれば、従来はホルモン療法を併用しても20~25%の患者が5年以内に死亡していたものが10%未満減じていることになり、患者にとって大変な朗報であることは間違いない。

4. 将来構想

a. さらなる短期化

副作用、治療効果の両面で非常に優れた成果を得ることが出来ていると自負しているが、こうした良好な結果を得ることが出来たのも、治療法として常に改良、改善を心がけてきたことが最大の要因であると考えている。その意味では、今後もさらなる改善を目指して技術的、治療戦略的に前進を続けなければならない。

その一つとして進めているのが治療期間の短期化である。通常の放射線治療では7~8週間の時間をかけて治

療が行われる場合が多いが、重粒子の場合は短期化することで治療効果をおとしめることなく副作用を減らせる可能性がある。そこで、放医研では最初から比較的短期(5週間)での照射に取り組み、線量増加試験を経て適正な線量を定めることが出来た。さらに、短期化を目指して5年前から一部の患者に4週間の治療を実施してきた。その結果、副作用は5週間の治療よりも少なく(表3)、非再発率などでは遜色が無いという予想通りの良好な成績が得られた。そこで昨年から全例で4週間の治療を実施している。

さらに最近、将来に向けて3週間の治療を確立すべくトライアルを開始した。まだ少数例であるが、副作用の増強は見られていないので今後の成果が楽しみである。

5. まとめ

放医研における炭素線治療の経過と将来構想につき紹介した。前立腺癌に対する放射線療法としては、まさに究極の治療法であり、これまでの結果がその事実を力強く支持している。しかし、現状に満足せず今後も技術的、戦略的改良を心がけることによって、さらに優れた治療法に昇華していくものと信じている。国内外を問わず炭素線治療施設が広く普及して、施設間でより完成度の高い重粒子線治療法を目指して競い合う時代が来ることが切望される。



さらに深部には殆んど照射されない。従って、このピークを病変部にあわせて照射すれば周囲の正常組織にあまり影響を与えず、病変部のみに線量を集中させることが出来る。またこの物理学的特徴に加えて生物学的特徴として深部に行くほど電離密度が高くなるため、ピーク部分の細胞致死効果が大きいことがあげられる。

はじめに

放射線療法の歴史は長い近年、従来の放射線(X線)の照射精度を高めるために照射方法を工夫した定位放射線治療(定位照射)や、線量集中性に優れた放射線である重粒子線を用いる新しい放射線療法が開発され、その有効性が報告されつつある。本稿では重粒子線治療のなかでも独立行政法人放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター病院(以下、放医研)において行っている炭素線治療を取り上げて治療の実際と成績を示し、肺癌に対する重粒子線治療の有用性を論じる。

炭素線の特徴

従来から用いられているX線と陽子線、炭素線の特徴を簡単に述べる。X線を基準とすると陽子線は線量集中性がよく、炭素線は線量集中性が高い上に細胞致死作用が大きい。X線では体内の浅いところで線量が最大になり、徐々に減衰していくという性質があるが、これに対して陽子線や炭素線では腫瘍の存在する深部で最大線量(ブラッグピーク Bragg peak)が照射され、それより

炭素線治療照射システム

炭素線は線量集中性の優れた放射線であるが、その長所を生かした放射線治療を行うためには、照射精度を高く保つことが不可欠である。照射精度を高めるためにわれわれは多岐にわたる工夫をしているのでその要点を述べる。

1) 加速器

放医研では1994年世界で初めて医療目的に建設された重粒子加速器(Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba: HIMAC)を用いて炭素線治療が開始された。¹⁾

2) 金属マーカー留置と固定具作製

照射を正確に行うために体位の設定と維持が重要であり、患者体躯の型取りをして固定具(immobilizing brace)を作製している。さらに照射ごとの正確な(許容誤差1mm以下)体位設定を可能にするため金属マーカーを2個、腫瘍を挟むような位置に留置している。金属マーカー(イリジウム)は直径0.5mm長さ3mmであるが、特製の注入針(19G)を用いて気管支鏡のチャンネルを通して末梢肺に留置している。

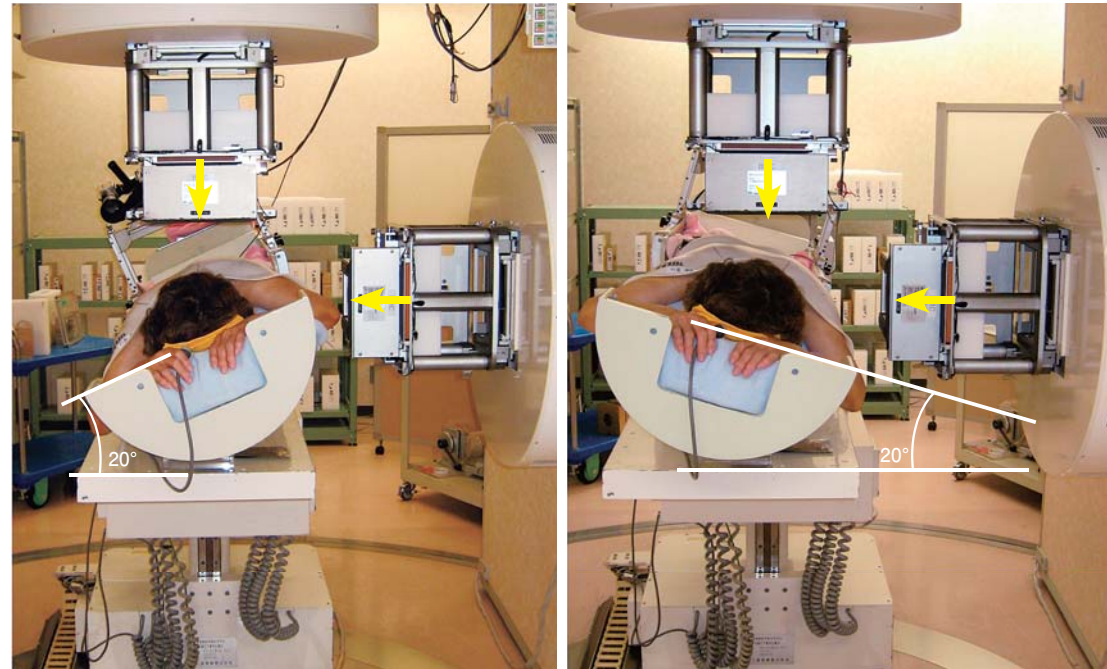


図1: 炭素線治療室
放医研では垂直・水平の2方向からの照射(矢印)を行うことができる。回転ベッド上で患者は±20度傾斜した体位とし、合計4方向の照射を行っている。(文献³⁾より引用、一部変更)

3) 呼吸同期

炭素線照射は自然呼吸のままで呼吸のタイミングに合わせて照射する方法²⁾を行っている。体幹部(胸壁)に赤外LEDを置き、センサーで赤外LEDの動きを追って呼吸曲線を得て、呼吸に伴う臓器の動きは呼吸相に緩徐となるので、このタイミングに合わせてビームを照射している。呼吸同期は治療計画用CT撮影および患者位置決めの際にも行っている。放医研 HIMAC のビーム強度(線量率)は高いので呼吸同期を行っても炭素線照射は約2分間で終了する。

4) 4門(方向)照射とCTによる治療計画

炭素線照射は垂直・水平の2方向固定であるため、治療台をカプセル型ベッドとし4方向の照射を可能にするために患者様をプラス20度およびマイナス20度傾斜した体位とし照射を行っている(図1)。治療計画用に、治

療体位と同一の体位で呼吸同期をしつつ撮影した5mmスライスのCTを用いて3次元治療計画)を行っているが、GTV(Gross Tumor Volume)+10mmをCTV(Clinical target volume)としている。プラグピークを利用し、4門照射としていることで炭素線治療では優れた線量分布となっている(図2)。

末梢型I期非小細胞肺癌に対する炭素線治療

炭素線治療は局所療法であるのでその最も良い適応はI期非小細胞肺癌である。なかでも照射部位が亜区域気管支かあるいはより末梢領域に限られる場合は、重篤な障害の可能性がなく、とくに良い適応である。われわれはこのような肺癌を末梢型肺癌として区域気管支より中枢の気管支が照射野に含まれる肺門近接型・肺門部肺癌と区別し炭素線治療を行っている。

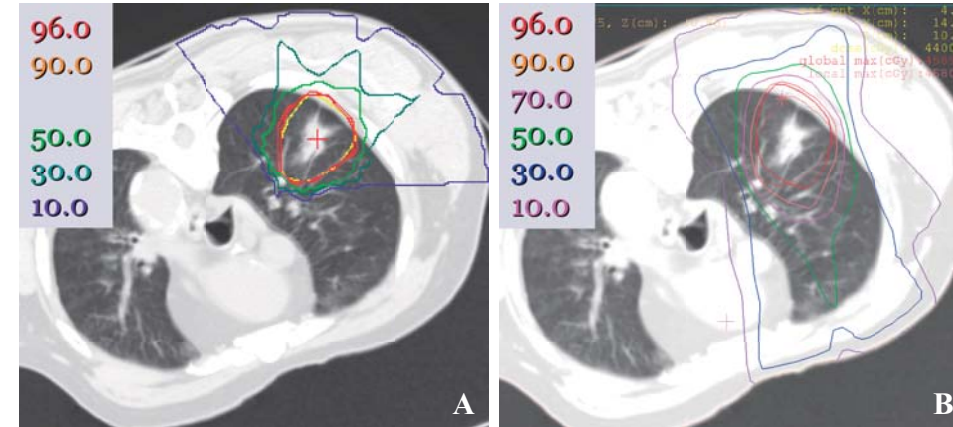


図2: 炭素線治療と定位照射の線量分布の比較
線量分布図内の数値は同色の等線量曲線の線量パーセントを表す。炭素線治療(A)では専用治療計画機HIPLANにて44.0GyE/1回の同軸4門照射を計画した。同一症例で定位照射をシミュレーションした照射治療計画(B)を示す。この症例のシミュレーションによる比較では炭素線治療(A)が定位照射(B)を比較して線量集中度がより良好であり、線量分布が良好であることが示された。(文献³⁾より引用、一部変更)

炭素線の特長として、その生物学的効果が細胞周期や酸素濃度にあまり依存しないことや、組織回復が非常に少ないことなどがあるが、これらの特徴を生かし、①全治療時間の短縮、②セットアップ・エラーの低減、③全照射線量および1門あたりの線量の低減を目指して、放医研では多門照射を用いながら、照射回数、一回線量ともに減少させる照射法の改良を続けてきている。肺野末梢領域のI期非小細胞肺癌に対する炭素線治療の臨床試験は18回分割(6週間)照射⁴⁾から始まり9回分割(3週間)照射⁵⁾、4回分割(1週間)照射⁶⁾へと少分割照射の臨床試験が進み、現在では一回(1日)照射に至っている。9回分割照射法^{4,7)}、4回分割照射法^{5,7)}は臨床試験が終了して成果を誌上報告するに至っているが、1回(1日)照射法は現在、線量増加試験中である。したがって本稿では9回分割照射と4回分割照射の臨床試験を合わせて炭素線治療の治療効果として提示し、1回照射については症例を提示する。

1) 照射線量と分割回数

照射総線量は9回分割照射では72.0GyE(グレイ相当)とし、4回分割照射では腫瘍サイズによって設定し

たがT1腫瘍に対しては52.8GyE、T2腫瘍に対しては60.0GyEを用いた。1回(1日)照射は4方向の照射を連続して行い、体位固定に要する時間を含めて治療時間は約60分である。総線量は28.0GyEから開始し、2008年10月現在T1は44.0GyE、T2は46.0GyEで線量増加試験中である。照射スケジュールの設定や照射方法が安定しており、炭素線照射後に重篤な障害も認められないため、2007年6月より外来照射も行っている。

2) 炭素線治療の結果

4回分割照射と9回分割照射をあわせて結果を示すが、症例数は129例、年齢の平均は74.5歳で男女比は37:92。外科医により手術不適と判断された症例は75%であり、25%が手術拒否例であった。病巣数は131、T1:T2は72:59、組織型は腺癌85、扁平上皮癌43、その他3であり、腫瘍径の平均は31.5mmであった。炭素線治療の障害についてみると、臨床的に問題となる症状を呈するグレード3以上の障害は皮膚、肺ともに認められず、安全に治療を行うことが可能であった。抗腫瘍効果についてみると、131病巣に対して9回分割照射あるいは4回分割照射を行った結果、局所制御率は3年で93.0%、

5年で91.7%あった。T因子別にみると3年/5年の局所制御率はT1では98.6%/96.6%、T2では84.7%/84.7%であった。組織型別の局所制御率についてみると、腺癌では局所制御率95.7%(n=85)であり腫瘍径による局所制御率の低下は認められなかったが、扁平上皮癌では局所制御率87.0%(n=43)でありT2:78.0%と腫瘍径による局所制御率の低下がみとめられた。

生存率を検討すると累積3年粗生存率はT1:75.6%、

T2:49.9%、累積5年粗生存率はT1:54.7%、T2:46.1%であった。比較のために外科療法の結果を検討すると、1999年1年間の肺癌切除例の成績(日本肺癌学会と日本呼吸器学会の合同調査⁸⁾による)では累積3年粗生存率は臨床病期IA期:84.4%、IB期:70.3%、累積5年粗生存率はIA期:77.0%、IB期:60.1%であった。われわれの炭素線治療群は平均年齢が10歳上であり、またその75%が手術不適症例であったことを

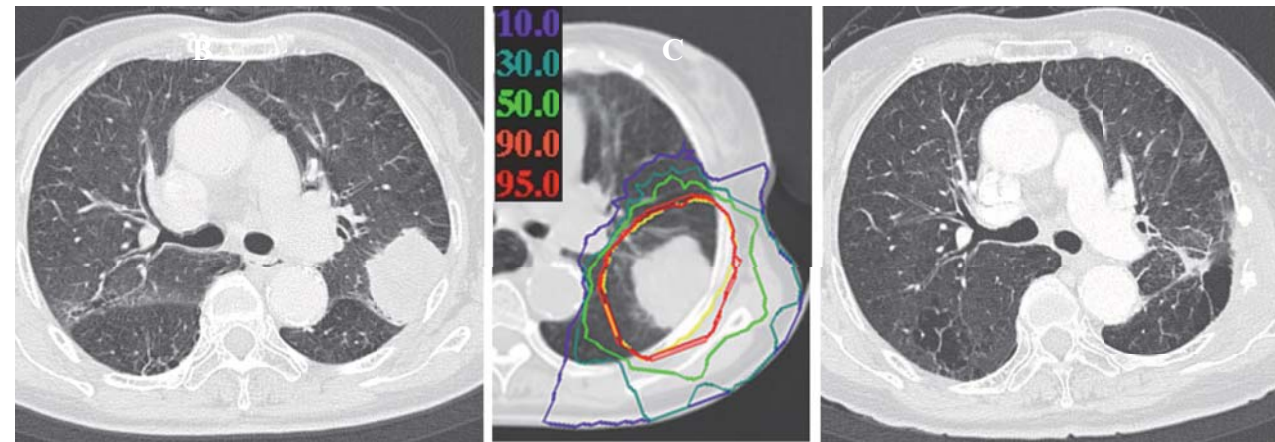


図3: 炭素線治療後の経過

71歳女性(左下葉扁平上皮癌cT2N0M0、炭素線40.0GyE/4方向/1回照射)の炭素線治療前の胸部CT(A)、線量分布(B、ラインと同色の数字が線量パーセントを示す)および炭素線治療18ヶ月後の胸部CT(C)を示す。炭素線治療後のCTでは腫瘍は著しく縮小しており、周囲肺には軽度の線維化が認められるが胸水の貯留は認められない。炭素線治療前後の肺機能の低下もごく軽度であり、PaO₂はroom airで治療前が69.7mmHg、治療後18ヶ月で69.5mmHgであった。(文献³⁾より引用、一部変更)

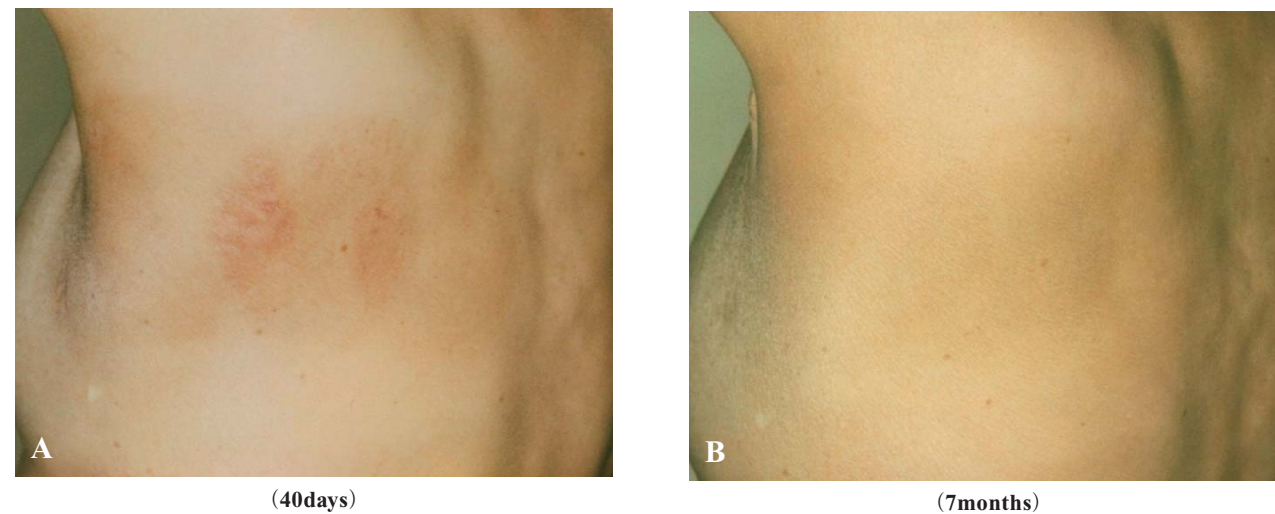


図4: 図4と同一症例の皮膚反応

炭素線40.0GyE/4方向/1回照射)照射後40日(A)、7ヵ月(B)の左背側胸部部であり反応の程度はグレード1。7ヵ月にはごく軽度の色素沈着を残すのみであった。(文献¹⁰⁾より引用、一部変更)

考慮すると、IA期では治療後3年までは手術例と大きな差がないことは注目に値する。IB期で生存率の低下がみられるのは、炭素線治療が術式としては外科療法の肺部分切除に相当するものであることもその一因ではないだろうか。ちなみに炭素線治療後の原病5年生存率はIA期87.3%、IB期59.2%であり、炭素線治療の成績は外科療法の成績に匹敵すると言っても過言ではない。また80歳以上の高齢者においても、この9回分割照射法、4回分割照射法による炭素線治療は79歳以下の症例に比較して成績の低下は認められておらず、高齢者に対しても安全で根治性の高い局所療法である⁹⁾ことを強調したい。

1回照射法は患者の身体的・精神的負担の少ない炭素線療法である。臨床試験の結果ははまだ報告するに至らないが、高い抗腫瘍効果と安全性が期待される。図3に

炭素線治療1回照射前後のCTと線量分布を示すが、腫瘍の著明な縮小が得られており周囲肺には線維化が軽度にとめられるのみであった。また皮膚反応¹⁰⁾も軽度であり安全な治療法である(図4)。

X線による定位放射線治療、陽子線治療、炭素線治療の成績

X線による定位放射線治療¹¹⁻¹⁴⁾、陽子線治療¹⁵⁻¹⁷⁾、炭素線治療^{5,6)}の成績の報告の一部を表1に示す。いずれの方法も従来の多分割照射に比較して良好な局所制御率が報告されているが、炭素線はT2肺癌に対しても良好な局所制御が得られていることが特徴である。また、定位放射線治療は低線量ながら広く正常肺が照射されることが適応の制限となる場合があることが報告¹⁸⁾されており、この点は注意を要する。

表1: I期非小細胞肺癌に対する定位照射、陽子線および炭素線治療の成績のまとめ

報告者	施設	Case (IA:IB)	粗生存率	局所制御率
定位放射線療法				
Uematsu ¹¹⁾ (IJROBP 2001)	防衛医大	50 (24:26)	66 (3yr)	94* (22-66mo)
Timmerman ¹²⁾ (CHEST 2003)	インディアナ大学	37 (19:18)	64 (median 15.2m)	84* (median 15.2m)
Onishi ¹⁴⁾ (JTO 2007)	多施設共同	257 (164:93)	30.2/70.8**	86.0 (57.1/91.6)** (median 38m)
陽子線治療				
Bush ¹⁶⁾ (CHEST 2004)	ロマリダ大学	68 (29:39)	44 (3yr)	T1:87 (3-5yr) T2:49 (3-5yr)
Nihei ¹⁷⁾ (IJROBP 2006)	国立がんセンター東	37 (17:20)	T1:83/83 (3/5yr) T2:82/--- (3/4yr)	T1: 82/82 (3/5yr) T2: 62/--- (3/4yr)
炭素線治療				
Miyamoto ^{5,6)} (IJROBP 2007, JTO 2007)	放医研	131 (72:59)	T1:76/55 (3/5yr) T2:50/46 (3/5yr)	T1: 99/97 (3/5yr) T2: 85/85 (3/5yr)

*non-censored study **BED<100/≥100

肺癌に対する炭素線治療の適応

現在の炭素線治療の適応は以下の通りである。外科医によって手術不適と判断された場合はもちろんであるが、縮小手術の適応であると判断された場合も絶対的適応と考える。縮小手術の場合は炭素線治療と根治性に差がないばかりか、サージカルマージンに関しては肺を虚脱させることなく膨張したままCT画像上で治療計画を行って照射する炭素線治療のほうが有利であると言える。末梢I期非小細胞肺癌の標準治療はこれまでは外科療法であったが、局所制御率が高くかつ安全である炭素線治療は手術と並んでファーストラインの根治局所療法として提示して患者の選択に任せてよい時期が到来したと言っよいのではないだろうか。

肺癌に対する炭素線治療の今後

I期非小細胞肺癌に対する炭素線治療は安全で根治性が高いことが示されてきており、今後は不顕性転移をコントロールするアジュヴァント療法の併用が望まれる。

治療適応はI期肺癌から局所進行癌へ広がるものと期待されるが、局所進行肺癌に対する炭素線治療には化学療法(抗癌剤)や分子標的治療薬の併用が望まれる。低侵襲かつ有効な全身療法の発展と相まって局所進行肺癌に対する炭素線治療の意義は益々高まるものと期待する。

炭素線治療には大型の加速器を含めた高額の治療設備が必要なことが改善すべき点であるが、放医研、兵庫県立粒子線医療センターについて群馬大学に国内第3の治療施設が建設中である。シンクロトロンは直径1/2に小型化され建設費も低減されている。現在は先進医療が適応されて、臨床試験以外は314万円(一治療)が請求されるが、すでに保険取裁も検討されており一般的な医療として認知される日も近いものと考えられる。

参考文献

- 1) 馬場雅行, 他: MOOK 肺癌の臨床 2008-2009: 303-311, 2008
- 2) Minohara S, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 56: 121-125, 2003
- 3) 馬場雅行, 他: 臨床放射線 53: 142-150, 2008
- 4) Miyamoto T, et al.: Radiother Oncol 66: 127-140, 2003
- 5) Miyamoto T, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 67: 750-8, 2007
- 6) Miyamoto T, et al.: J Thorac Oncol 2: 916-26, 2007
- 7) Baba M, et al.: Proceedings of 10th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine (HCPBM): 29-30, 2005
- 8) 下方 薫, 他: 肺癌 47: 299-311, 2007
- 9) Sugane T, et al.: Lung Cancer (2008), doi: 10.1016/j.lungcan.2008.07.007
- 10) 馬場雅行, 他: 医学のあゆみ 227: 746-751, 2008
- 11) Uematsu M, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 51: 666-670, 2001
- 12) Timmerman R, et al.: Chest 124: 1946-55, 2003
- 13) Nagata Y, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 1427-31, 2005
- 14) Onishi H, et al.: J Thorac Oncol 2 (7 Suppl 3): S94-100, 2007
- 15) Shioyama Y, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 56: 7-13, 2003
- 16) Bush DA, et al.: Chest 126: 1198-203, 2004
- 17) Nihei K, et al.: Int J Radiation Oncology Biol Phys 65: 107-111, 2006
- 18) Timmerman R, et al.: J Clin Oncol 24: 4833-4839, 2006

最近の成果

「土壌小型節足動物トビムシ(*Folsomia candida*)における放射線応答遺伝子のスクリーニング」



中森 泰三 (Taizo Nakamori)

放射線防護研究センター 環境放射線影響研究グループ
陸域生態系影響研究チーム 博士研究員
中森 泰三

はじめに

放射線防護の対象は人だけでなく、環境にも向けられるようになってきた¹⁾。放射線や化学物質による環境への影響を評価する場合、環境中の代表的な生物に対する繁殖阻害影響などが指標に用いられてきた。近年、ゲノミクスにおける技術が進歩した影響を受けて、これらの指標に加え、遺伝子発現など分子応答の変化を用いて環境ストレスを読み取ろうとする試みが始まっている²⁾。このような取り組みはエコトキシコゲノミクス(エコトキシコロジー(生態毒性学)+ゲノミクス)と呼ばれ、国際的関心を集めている。遺伝子発現を指標とすることで、個体数や種数に影響が現れるよりも早く環境ストレスの有無を検出することが可能となるだけでなく、ストレス要因の種類ごとに特徴的な遺伝子発現を検出することにより、ストレス要因の種類や性質までわかるようになることが期待されているからである。DNAマイクロアレイはゲノミクスにおけるスタンダードツールになっているが、完全なゲノムシーケンスか、転写産物の膨大なシーケンスコレクションがなければ適用できない。そのため、シーケンス知識を欠く生物を対象とする生態毒性学では、まず、ストレス応答遺伝子の探索が必要である。

解析に先んじてシーケンス知識を必要としない遺伝子発見あるいは遺伝子発現解析手法はいくつかある。その中でも high-coverage expression profiling (HiCEP) 法という PCR と電気泳動をベースにした手法は、未知や低発現量の転写産物も検出できるだけでなく、カバー率が高く偽陽性が少ないという利点がある^{3,4)}。HiCEP 法はストレス応答遺伝子の同定に有効かつ効率的であることが示されており^{5,6)}、さらにゲノム未解読生物にも適用できる。そのため、HiCEP 法はエコトキシコゲノミクスにおいて、多大な利益をもたらさうと考えられるが、今まで適用されてこなかった。

トビムシ

トビムシ(Collembola; 昆虫とは異系統)は体長1mm前後の土壌節足動物であり、進化生物学、生態学、生態毒性学の材料として注目されている²⁾。化学物質の影響評価に関しては、トビムシ *Folsomia candida* を用いた生態毒性試験のガイドラインが、経済協力開発機構(OECD)によりドラフトの段階まで整備されている(http://www.oecd.org/document/62/0,3343,en_2649_34377_2348862_1_1_1_1,00.html)。我々は、放射線の影響評価にも同ガイドラインを逸早く取り入れ、 γ 線急性照射による致死、成長阻害、繁殖阻害影響については線量効果関係を報告している⁷⁾。さらに近年では、ゲノミクスへの展開に向けて *F. candida* の expressed sequence tag (EST) データベース(Collembase)が構築されており⁸⁾、ストレス応答遺伝子からなるライブラリーも含まれる。しかし、対象とされているストレス要因は、現在、カドミウムとフェナントレンに限られており、放射線は含まれていない。トビムシの放射線応答遺伝子が同定されれば、化学物質も含めた総合的な環境影響評価が可能になる。

放射線により線量依存的に発現誘導される転写産物の同定

我々は、HiCEP法を適用し、トビムシ *F. candida* における放射線(γ 線)応答遺伝子群のスクリーニングを行った⁹⁾。同日齢のトビムシ集団に、4あるいは26 Gy(それぞれ10%および50%繁殖阻害影響線量に相当)の γ 線を急性照射し、2時間後にトビムシ全身から抽出したRNAをHiCEP解析に試供した。HiCEP解析の結果はピークプロファイルとして得られる(図1)。そのピークプロファイルでは、異なる位置のピークは異なる転写産物を示し、ピークの高さは発現量を示す。対照サンプル

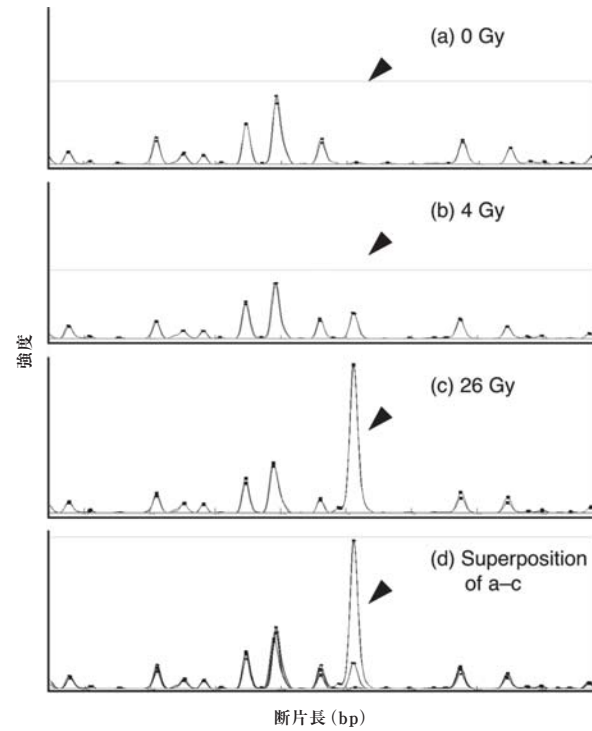


図1: HiCEP解析ピークプロファイルとγ線照射による差別的発現遺伝子検出の例。
(a) 非照射対照、(b) 4 Gy-照射、(c) 26 Gy-照射、(d) a-cの重ね合わせ。矢頭は処理間で発現量が異なるピークを示す。

と異なる線量の照射サンプルのピークプロファイルを多重比較することにより、放射線応答遺伝子に対応するピークとその線量依存性が検出できる(図1)。約20000のピークのうち、205のピークが少なくとも対照の2倍以上の線量依存的な誘導を示した。そのうち16ピークについて、塩基配列を決定したところ、それぞれのピークは一つの異なる転写産物由来断片(transcript-derived fragment: TDF)に対応していた。それらのTDFの発現レベルを定量PCR法でも解析したところ、有意な発現上昇が見られた(図2)。HiCEP法の信頼性は、ゲノム解読済みの生物を用いた他の研究でも定量PCR法により確認されている^{3, 4, 10, 11)}。

シーケンスの類似性検索から、本研究で同定されたTDFには、DNA修復(poly(ADP-ribose) polymerase:

PARP)や酸化ストレス解毒(glutathione S-transferase: GST)に関わるタンパク質に似ているTDFが含まれていることがわかった。電離放射線はDNA損傷や酸化ストレスをもたらすので、それらの遺伝子発現と放射線照射には関連性があり、HiCEP法により妥当な転写産物が検出されていると判断できる。残りのTDFについては、既知遺伝子のデータベースに類似配列がなかった。それらは、未知の転写産物である可能性もあるが、ゲノム未解読生物ではTDFのそのままの長さでは機能推定ができていない可能性もある。そのため、cDNAの全長を決定することが今後の課題となる。

同定された転写産物の今後の利用

本研究では、生物の放射線応答を解明する上で重要な転写産物を同定することができた。PARPはDNA結合性のタンパク質で、放射線照射などによって引き起こされるDNA損傷の修復に関与する。PARPは、マウスでは放射線抵抗性において重要な働きをしていることがわかっており、その他様々な生物から見つかっている。また、PARPの制御は、転写レベル起っていたり、翻訳後に活性化されたり、生物種によって異なる。このように放射線応答に関連が深く、生物界に広く見られるタンパク質は、生物種間の放射線応答や感受性の違いを解明していくのに役立つであろう。

GSTは大きなファミリーを構成する多機能酵素であり、いくつかのGSTについては放射線照射による誘導が報告されている。また、GSTは様々なスプライスバリエーション(一つの遺伝子からスプライシングの違いにより生じる異なる転写産物)を持つことでも知られている。本研究で得られたGSTに類似した3つのTDFのうち2つは8塩基挿入(TAATAATG)の有無以外同じ配列であり、スプライスバリエーションの可能性もある。もし、それらの領域がタンパク質をコードする転写産物の読み枠に

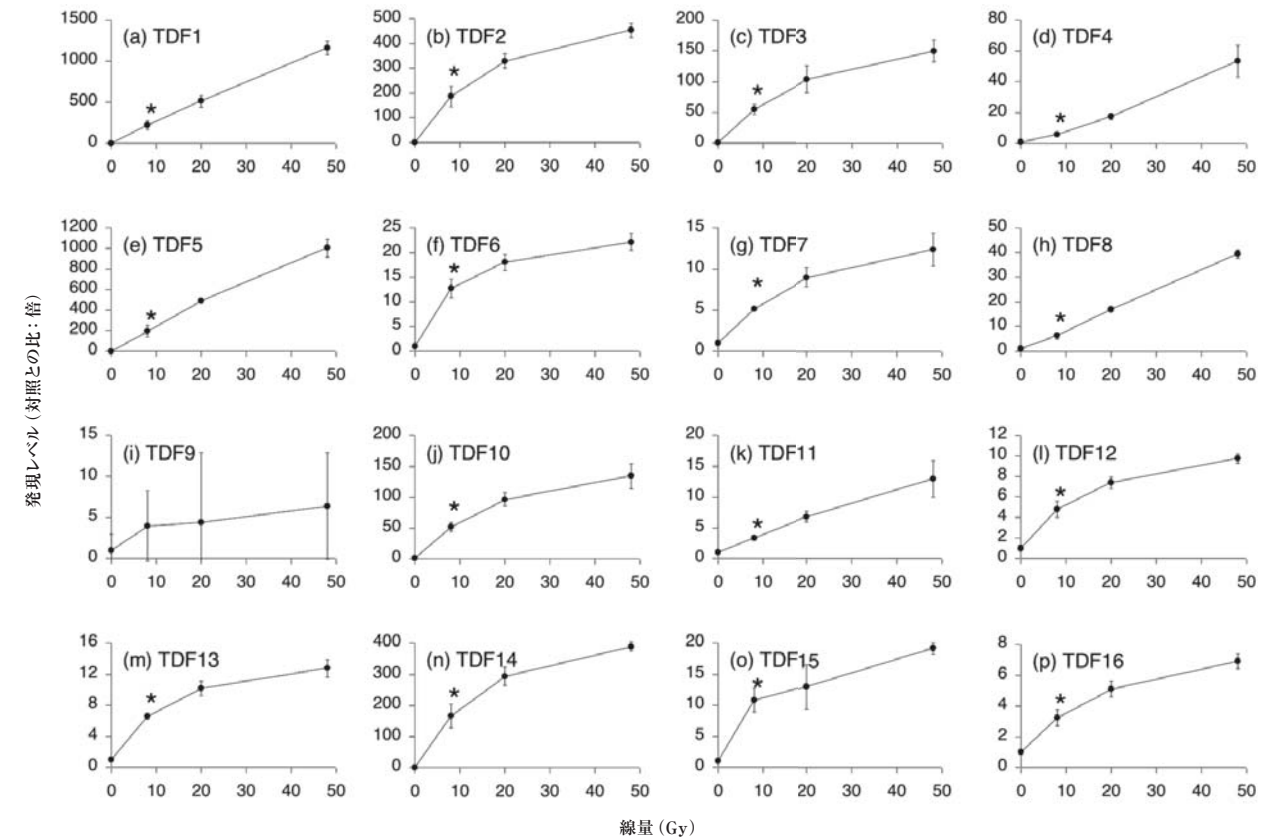


図2: 定量PCR解析によるγ線照射線量とTDFの発現レベルの関係。
アスタリスクは最低影響線量を示す(ANOVA, Dunnett's comparison, $P < 0.05$)。

あれば、フレームシフトか翻訳終了(8塩基に終止コードとなりうる配列TAAが含まれる)をもたらす可能性がある。最近の研究では、ストレスによりスプライスパターンが変わる例も報告されており、ストレスとスプライシングの関係を研究するための新たな材料となりうる。

応用面での利用も考えられる。本研究により同定されたTDFのうちいくつかは、放射線や化学物質による環境汚染を診断的にモニタリングするための曝露バイオマーカーとして利用できるかもしれない。トビムシESTライブラリーに対して類似性検索を行ったところ、4つのTDFは類似配列が見つかり、そのESTのうち3つはカドミウムやフェナントレンライブラリーではなく、標

準ライブラリーにエントリーされているものであった。このことは、それらのTDFは、放射線による曝露をカドミウムやフェナントレンによる曝露と区別する指標として利用できる可能性を示唆するものである。生物を用いれば、一つのアッセイ系で化学的なストレス要因と非化学的なストレス要因(物理化学的手法では同時測定が困難なもの)を一度に検出できる、という利点がある。

環境分野におけるHiCEP法その他の利用

本研究ではHiCEP法をストレス応答遺伝子のスクリーニングに用いた。その他に、環境分野でどのような

HiCEP 法の利用が考えられるだろうか。野外の汚染現場では、無脊椎動物に汚染耐性などの小進化が起っている。ストレスに対する適応進化として見られる耐性は、ストレス応答遺伝子群の発現増強によってもたらされ、同遺伝子群の恒常的な発現レベルは高くなり、ストレスによる誘導性は低くなる、という例が様々な動植物で報告されている¹²⁾。*Orchesella cincta* というトビムシを例にすると、カドミウム耐性集団とカドミウム感受性集団では、同じようにカドミウムに曝露させたときに変動する遺伝子の数が異なり、感受性集団のほうが多い。HiCEP 法は、フィンガープリンティング法として、ストレスにより変動する遺伝子の数や割合を調べることで、このような系統差や小進化の迅速な検出に利用できるかもしれない。

文献

- 1) 吉田聡 . 環境の防護 . 放射線科学 50 (4), 6-9 (2007).
- 2) 中森泰三 ; 木下圭司 ; 久保田善久 ; 府馬正一 ; 藤森亮 ; 金子信博 . 生態毒性学におけるトビムシのゲノミクスの動向 . Edaphologia 82, 41-54 (2007).
- 3) Fukumura, R. ; Takahashi, H. ; Saito, T. ; Tsutsumi, Y. ; Fujimori, A. ; Sato, S. ; Tatsumi, K. ; Araki, R. ; Abe, M. A sensitive transcriptome analysis method that can detect unknown transcripts. Nucleic Acids Res. 2003, 31, e94.
- 4) 安倍真澄 . 幹細胞機能の分子メカニズムへのアプローチ法 : HiCEP. 放射線科学 50 (5), 12-15.
- 5) Fujimori, A. ; Okayasu, R. ; Ishihara, H. ; Yoshida, S. ; Eguchi-Kasai, K. ; Nojima, K. ; Ebisawa, S. ; Takahashi, S. Extremely low dose ionizing radiation up-regulates CXC chemokines in normal human fibroblasts. Cancer Res. 2005, 65, 10159-10163.
- 6) Suetomi, K. ; Takahashi, S. ; Kubota, Y. ; Fujimori, A. Identification of genes responding to low-dose

arsenite using HiCEP. Toxicol. Mech. Methods 18, 605-611 (2008).

- 7) Nakamori, T. ; Yoshida, S. ; Kubota, Y. ; Ban-nai, T. ; Kaneko, N. ; Hasegawa, M. ; Itoh, R. Effects of acute gamma irradiation on *Folsomia candida* (Collembola) in a standard test. Ecotoxicol. Environ. Saf. 2008, 71, 590-596.
- 8) Timmermans, M. J. T. N. ; de Boer, M. E. ; Nota, B. ; de Boer T. E. ; Mariën, J. ; Klein-Lankhorst, R. M. ; van Straalen, N. M. ; Roelofs, D. Collembase : a repository for springtail genomics and soil quality assessment. BMC Genomics 2007, 8, 341.
- 9) Nakamori, T., Fujimori, A., Kinoshita, K., Ban-nai, T., Kubota, Y., Yoshida, S. Application of HiCEP to screening of radiation stress-responsive genes in the soil microarthropod *Folsomia candida* (Collembola). Environ. I Sci. Technol. 42, 6997-7002 (2008).
- 10) Takahashi, H. ; Umeda, N. ; Tsutsumi, Y. ; Fukumura, R. ; Ohkaze, H. ; Sujino, M. ; van der Horst, G. ; Yasui, A. ; Inouye, S. T. ; Fujimori, A. ; Ohhata, T. ; Araki, R. ; Abe, M. Mouse dexamethasone-induced RAS protein 1 gene is expressed in a circadian rhythmic manner in the suprachiasmatic nucleus. Brain Res. Mol. Brain Res. 2003, 110, 1-6.
- 11) Araki, R. ; Fukumura, R. ; Sasaki, N. ; Kasama, Y. ; Suzuki, N. ; Takahashi, H. ; Tabata, Y. ; Saito, T. ; Abe, M. More than 40,000 transcripts, including novel and noncoding transcripts, in mouse embryonic stem cells. Stem Cell 2006, 24, 2522-2528.
- 12) Roelofs, D. ; Aarts, M. G. M. ; Schat, H. ; van Straalen, N. M. Functional ecological genomics to demonstrate general and specific responses to abiotic stress. Funct. Ecol. 22, 8-18 (2008).

最近の成果 / 平成20年度新規査定特許

「食肉用家畜の肉質の生体検査方法及び装置」について

分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ
サブグループリーダー 池平 博夫
八巻 邦次 (J-Sheep (株))
吉留 英二 (元画像医学部 客員研究員)



池平 博夫 (Hiroo Ikihira)



図1: 特許証



肉質検査に用いた放医研の臨床研究用MRI装置 (1.5 Tesla)

今回査定された特許「食肉用家畜の肉質の生体検査方法及び装置」の基になった研究は平成11年から15年にかけて東北大学農学部の八巻研究室と協力して行ったMRIの緩和時間画像およびMRSによる客観的な牛の肉質評価に関する一連の研究である。

特許証を図1に示す。平成15年2月26日に出願して以来、平成20年5月16日に査定を受けるまで5年以上かかって、ようやく特許登録されたものである。今回査定された特許の内容、特に牛肉質の客観的評価法について、平成11年度から15年度にわたって当時の画像医学部、分子情報研究室から出された実績報告書に掲載された八巻研究室からの報告を引用することによって解説する。(引用文献および特許公報第4122427号参照)

1. 牛肉質向上のための効率的育種を目指して

牛肉質の改良を行うことを目的とした育種方法は、一般に優秀な種雄を選抜し、それを多頭数に交配させることによって行うものである。肉質の評価は生きたまま測定することが難しく、肉質改良の種畜を選抜する方法は種雄候補の雄牛をそれぞれ何頭にも交配させ、その次世代の仔牛を成長させた後に屠殺しその肉質を評価することによって、もとの種畜の遺伝的能力の影響を推定するという、後代検定という方法によるものである。この方法の問題点は、種畜の選抜に長期間を必要とするため改良速度が上がらないことによって、社会のニーズに即応できないことと、さらに、多数頭に交配させ次世代の仔牛を何年にもわたり育てることに非常に大きな費用と労力が使われている。このような問題点を解決することが効率的育種の主たる目的である。

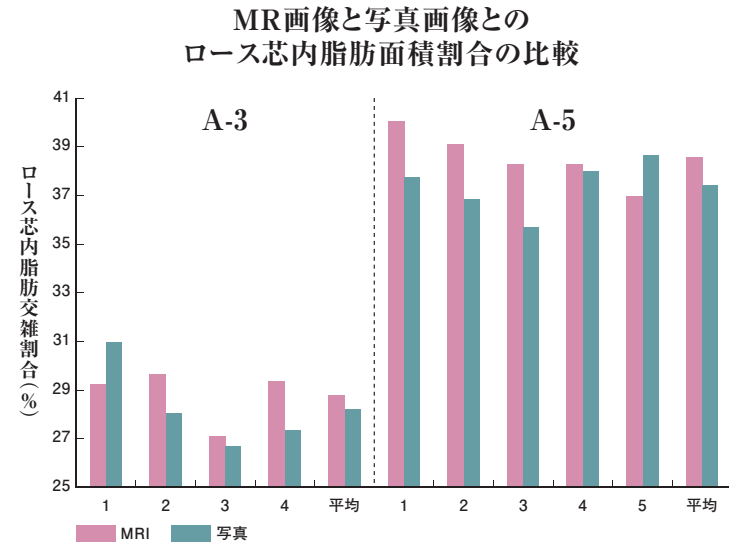


図2: A-3に格付けされた牛ブロック肉のMRI画像と脂肪交雑割合のグラフ¹⁾より引用

2.肉質の格付けと問題点

牛肉質の評価を「格付け」と呼んでおり、その方法は第6、7肋骨横断面におけるロース芯肉内の脂肪交雑（霜降り）度合いや脂肪粒子の大きさなどを格付検査官が目視によって行っている。このことは、格付けに個人の主観が入る余地があり、科学的で客観的な評価が求められている。さらに、肉の旨みは脂肪に含まれる脂肪酸の組成により違いがあることが分かっているが、肉の価格は格付けによってのみ決められ、肉の旨み、言い換えれば脂肪酸組成についての評価は行われていないのが現状である、したがって、同じ格付けでも脂肪酸組成についても評価を行い、肉の旨みについても科学的な判定法が求められている。そこで、我々が脳機能や各種疾患の病態について様々な科学的な分析方法を駆使して、非常に優れた形態画像とともに技術開発を行っているMRIを利用することが、これらの問題の解決に非常に有力である可能性に着目し、科学的

で非破壊的でありながら客観的に脂肪交雑のみならずうまみについても肉質の評価をする手法の研究開発ならびに特許申請を行ったものである。

3.特許内容について

3-1.芯肉内の脂肪交雑（刺し）評価法について

図2は、MRIのT₁強調画像で牛ブロック肉の断面を撮影した画像である。筋肉内にある小さな脂肪の粒子まで鮮明に描写されており、実際に対応する断面を目視と比較してもほぼ正確に描写されている。目視との大きな違いは、カラーとモノクロの違いは別にして、目視の場合は切った断面そのものを見ているのに対して、MRI画像は画像作成時のスライス厚みを含んだ情報を見ている点である。しかし、MRI画像から格付けごとに脂肪面積の割合を解析した結果、格付けがA-3であるブロック肉の面積割合は30%付近に、A-5であるブロック肉は40%付近に算出され、格付けの違いによって有意な

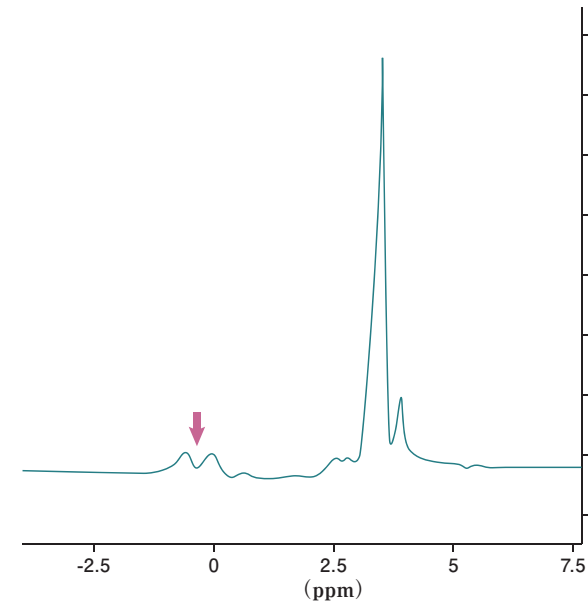


図3:a.格付けA-3肉の¹Hスペクトル

差が見られた。このことからMRIによって検査官の目視による格付けに対応可能な客観的な評価ができる可能性が示された。

さらに、ロース芯肉断面内における面積脂肪粒子数の解析結果では脂肪粒子面積が0.05平方ミリメートル以上の粒子数については、明確な差はなかったが、それ以下面積の粒子数についてはA-4で格段に多く、A-3とA-4の間には有為な差が見られた。脂肪粒子の細さは格付けに大きな影響を与えるが、MRI画像によって、脂肪粒子の細かさまで評価が可能であった。

3-2.肉の旨みの評価法について

画像を撮影した1.5TeslaのMRIを用いて牛ブロック肉の脂肪領域からのプロトンのNMRスペクトルを測定した、図3-aがA-3、図3-bがA-5の脂肪部位から得られたものを示した。格付けによる違いが、不飽和炭素のピーク（0ppm近傍）を見ると格付けによる違いが明ら

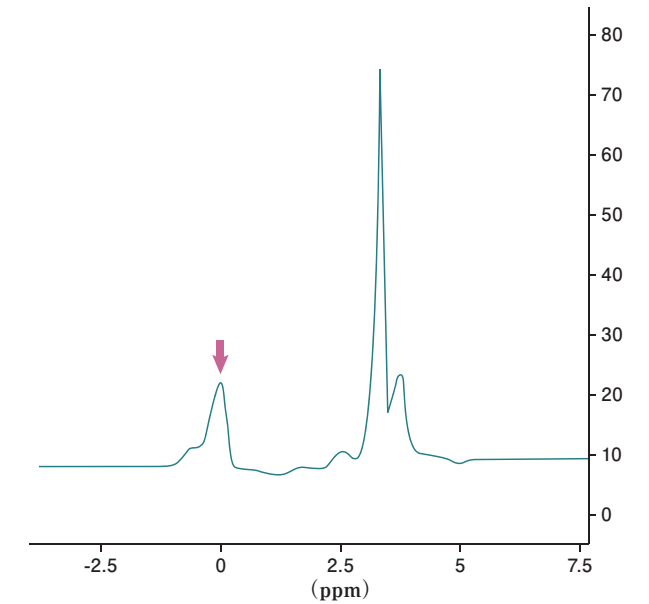


図3:b.格付けA-5肉の¹Hスペクトル¹⁾より引用

かである。

脂肪の不飽和度の推定についてMRIを用いて行えるか検討した。MRIにより、脂肪部位プロトンMRスペクトルを測定して求めた不飽和炭素割合と、ボクセルに対応する脂肪部位のスペクトルから算出した不飽和炭素割合とガスクロマトグラフィーから算出された不飽和炭素割合を比較した（図4）これらには正の相関関係（相関係数0.76）があり、不飽和炭素の割合がプロトンMRスペクトルを用いて推定できる事が示唆された。

3-3.牛の生体検査装置について

牛の生体をそのままMRI画像を撮影するための装置として図5のようなシステムを提案した。図5において示す各部位は以下の通りである。1.家畜（牛）、2.マグネット、3.コンベア、4.エアバックプローブ、5.シリンダ、6.シャッター、7.マグネット補強ブリッジ、8.マグネット支柱である。この図のように牛を測定位置にコン

MRスペクトルから算出した脂肪の不飽和炭素割合と
ガスクロマトグラフィーから算出した脂肪の不飽和炭素割合との散布図

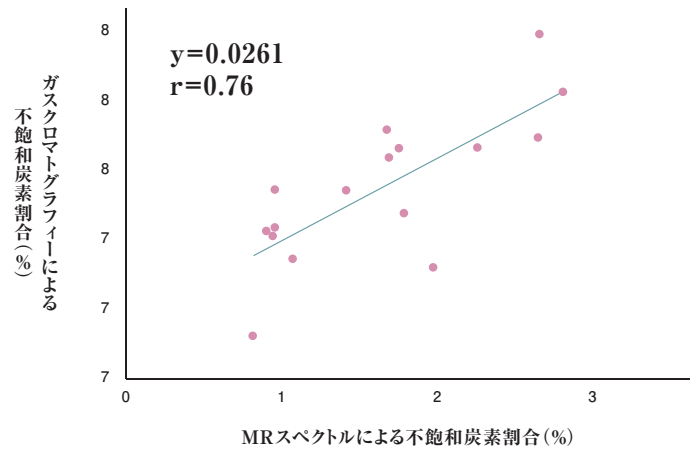


図4:MRスペクトルから算出した不飽和脂肪酸割合¹⁾より引用

ベアによって移動し、シャッターで固定することによって、家畜の検査部位、すなわち第6、7肋間の背部肉を含む領域を的確にMRI撮影のための均一磁場を発生させる領域とし、当該部位にフレキシブルなRFコイルをエアバックなどによって密着固定し、MRI及びMRSの撮影および計測をするものである。

4.おわりに

MRIを用いることによって肉質の評価・脂肪酸の不飽和度・体構成(脂肪と筋肉の割合)を生体のまま一度に測定することが可能であり、将来の牛肉生産に貢献する部分はかなり大きいものと考えられ特許の出願に至ったものである。なお、この特許はここに示したように牛肉質の評価方法とともに、牛の生体でのMRI/MRS計測の装置と方法についても合わせて出願し特許として査定されたものである。

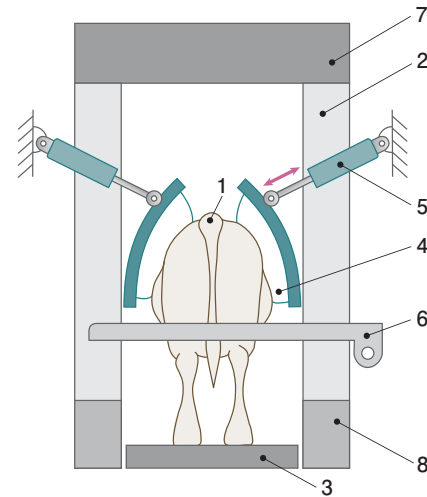


図5:牛の生体を計測するための装置の概略図
(特許公報4122427号に記載)

引用文献

- 実績報告(放医研図書館所蔵)
平成11年度、MRIによる牛肉質の非破壊的評価の検討と化学分析、佐藤成仁 東北大・院・農
平成13年度、MRIによる牛肉の肉質と食味の生体評価、八巻邦次、安達丈人 東北大・院・農
平成14年度、MRIによる牛肉の肉質と食味の生体評価、八巻邦次 客員研究員:東北大・院・農、池平博夫 放医研
平成15年度、MRIによる牛肉の肉質と食味の生体評価、八巻邦次 客員研究員:東北大・院・農、池平博夫、吉留英二 放医研
- 平成20年5月16日 特許公報第4122427号

印象記

「放射線の乳がんリスク: 将来何ができ、何をすべきか?」

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 主任研究員
今岡 達彦
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 グループリーダー
島田 義也



今岡 達彦 (Tatsuhiko Imaoka)

1.はじめに

平成20年10月10~11日、広島市の財団法人放射線影響研究所(放影研)を会場に、放影研と放医研の共催で開かれたWorkshop on "Radiation Risk of Breast Cancer: What can/should we do in the future?"に招待され、講演及び討論を行った。



"放射線の乳がんリスク"ワークショップ会合写真-1
(写真:(財)放射線影響研究所広島研究所より提供)

2.各講演の概要

(1) 病理学的研究のセッション

まず川崎医大・紅林博士より、マイクロアレイによる遺伝子発現解析で見出された乳がんのサブタイプと、日本での疫学データについて講演があった。日本人の乳がん罹患率は英米と違っていまだに増加している。年齢別罹患率が40~50歳をピークとしてその後減少することは日本人特有である。近年、発現マイクロアレイを用いた分子レベルのサブタイピングが行われるようになり、luminal A型、luminal B型、HER2陽性型、normal-like型、basal-like型に分類されている。簡便性の観点から、免疫組織化学的にエストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)およびヒトEGF受容体2(HER2)等の発現の組み合わせによって、これらサブタイプの簡便な分類が行われている。Basal-like型はER、PR、HER2三重陰性で、未分化の幹細胞に由

来するとの考えもある。欧米人と比較して日本人にはluminal A型が多く、Basal-like型は少ないようである。Basal-like型は予後の悪い型であるが、有効な抗がん剤も探索されている。

NCIのYang博士からは、自身の手がけておられるポーランドでの分子疫学調査について講演があった。この調査では組織マイクロアレイを用いて、免疫組織化学的に乳がんを5つのサブタイプに分類している。Luminal A型と比較して、basal-like型の発症リスクは早い初経年齢と家族歴の影響が大きいとのことであった。また乳がんリスクは通常は出産歴のある女性で低いのだが、basal-like型に関してはそれが当てはまらないとのことであった。またパスウェイ解析を用いて新たなサブタイプの探索も行い、エストロゲンの代謝産物に関連すると推定される型が存在するのではないかと示唆した。この新型の乳がんのリスクは、初経年齢、体型(BMI)、閉経年齢の影響を受けた。

これらの講演から、原爆被爆者の乳がんについてもサブタイプの調査が重要課題であり、合わせてその成立機構の生物学的解析が進められるべきことが認識された。特にbasal-like型の乳がんがBRCA1やp53の発現低下を伴うことが知られており、放射線がこの型の乳がんを特によく誘発するのかどうか、興味を持たれた。

(2) 生物学的研究のセッション

ついでカリフォルニア大デービス校のBorowsky博士による、ヒト乳癌の病理組織的分類と、それらの様々な分類に対応する乳がんモデルマウスについて講演があった。乳腺においてがん遺伝子を強制発現するトランスジェニックマウスモデルでは腫瘍の表現型が比較的一定であり、他方ノックアウトマウスモデルでは腫瘍の表現型が不安定(多様)になる。前者に関しては、たとえばマウス乳腺腫瘍ウィルスプロモーターによってポリオーマウィルス middle T抗原を強制発現したマウスではヒト

HER2 陽性型に類似した乳がんが発生するといった具合に、ヒト乳がんサブタイプの実験動物モデルとなる可能性が示唆された。このようなモデルは、乳がんサブタイプ発症機構の解析に強力なツールとなるものであり、未開拓の分野であることが認識された。特にこれらのモデルにおける乳がんの放射線誘発の可能性は未知である。

また今岡自身の発表では、放射線誘発ラット乳がんにおける遺伝子変異および遺伝子発現の特徴の解析結果を報告した。まずアレイ CGH 解析により、放射線誘発乳がんの特徴的と思われる染色体領域増幅および欠損を見出したが、その頻度はあまり高くなかった。次に腫瘍の発現プロファイル解析により放射線誘発乳がんと自然発生乳がんの比較を行い、これらがクラスター解析により弁別できることを示唆し、両者で発現の異なるいくつかの遺伝子を特定した。この結果は腫瘍数を増やした解析により支持され、また他の発癌要因による腫瘍からの弁別も可能であった。このようにラットモデルにおいて放射線誘発乳がんが他から弁別できる特徴をもつことから、ヒトにおいても放射線誘発乳がんの指紋が存在する可能性が示唆された。討論においては、特異的遺伝子のパスイ解析の薦めがあったほか、標的細胞についての議論、なぜ特異的遺伝子発現を示すのかについての議論、エピジェネティック異常の解析についての薦めがあった。

(3) 疫学および関連研究のセッション

放影研疫学部の西博士からは、原爆被爆者の疫学調査に関するレビューの講演があり、若年で被ばくした生存者での特異的な乳がん発症（高いリスク・早い発症）、被爆者の乳がんリスクを修飾する生殖要因が特に言及された。Land 博士が筆頭の 2003 年論文¹⁾では 1950~1990 年のデータを解析した。原爆被爆者における乳がんリスクの線量効果関係は直線的であり、20 歳以前で被ばくした女性が 35 歳に到達するまでのリスクが非常に高いことが特徴的であり、若齢での被ばくが特に早発の乳がん

を誘発すると考えられた。ところが Preston 博士が筆頭の 2007 年の論文²⁾では、線量効果関係は同じく直線的であったが、早発効果を仮定しなくてもデータをきれいに説明することができた。こちらではがん登録データを用い、1958~1998 年のデータを使用している点が異なる。放射線による乳がんリスクは、遅い初産年齢、少ない出産回数、遅い閉経年齢によって増大した。西博士は現在、この調査の最新の動向を研究しておられ、その報告が待たれる。放医研の低線量放射線影響年齢依存性研究のような生物学的観点の研究も、疫学データを正しく解釈するためには不可欠であろう。

NCI の馬淵博士からは、放射線治療後の二次がんの疫学調査に関する話題提供が行われた。放射線治療では線量が高いことと分割・反復照射である点で、原爆被爆者と同じ線量効果関係上で議論できない可能性が指摘された。米国小児がん生存者研究コホートでの調査で、卵巣線量が 5Gy 未満の場合は、5Gy 以上の場合と比べて乳がんリスク高いことが注目された。これはおそらく卵巣ホルモンによるプロモーションが乳がん発生に影響することを反映しており、原爆被爆者のような低線量のコホートには見られない現象である。また反復照射の場合、細胞死と再生が繰り返されるため、単回被ばくの場合とは発がん機序が異なる可能性が指摘された。この分野も動物実験で原理的な面からの証拠を得られる可能性がある。

関西医大・蝶良博士の講演では、ラット MNU 誘発乳がんモデルを用いた多くの実験から、妊娠・授乳あるいは同等のホルモン処理による乳がん予防の可能性と、高齢妊娠によるリスクの増大が示唆された。ヒトにおいても初産年齢が 35 歳以上の場合、20 歳未満の場合と比較して 2 倍の乳がんリスクがある。動物実験では妊娠を擬したホルモン処理により化学物質誘発乳がんが抑制されること、ただしホルモン処理が高齢の場合（高齢出産の模擬）では逆に乳がん発症が増大するというデータが示された。前者の機序としては、出産後の乳腺では、細胞

が分化し増殖が抑制されているとともに、遺伝子発現が変化していることの関与も推定された。後者の機序はまだ不明である。放射線被ばくを受けた若い女性が、その後の乳がんリスクをどのように管理できるかを考える上で、原爆被爆者における遅い初産年齢と乳がんリスク増大の関連は示唆的である。

(4) 技術開発のセッション

GSF の Atkins 博士は、ホルマリン固定・パラフィン包埋された組織アーカイブを材料にどれほどの分子解析が可能であるかを追究され、FISH、特定遺伝子の塩基配列解読、ミトコンドリア DNA 解析、RT-PCR、免疫組織化学（抗原賦活化処理を伴う）は比較的容易であること、特定遺伝子のメチル化解析、マイクロ RNA 解析、アレイ CGH 解析も何とか可能であること、ウェスタンブロット、抗体アレイ、マトリックス支援レーザー脱離イオン化法（MALDI）によるタンパク解析、網羅的タンパク解析すら可能性のあることを示された。同講演は、原爆被爆者の標本を材料に何が出来るかを明らかにする意図で設定されたと思われるが、被爆者試料の状態が分子解析に耐えうるかという点については、突っ込んだ議論は会場ではなかった。今後、ヒト検体の保存に関しては、病理診断以外の分子解析を考慮に入れた、体系的な取り組みが必要であると考えられた。

3. 総合討論の概要

総合討論では主に原爆被爆者の乳がん試料を用いて何を検討すべきかが話し合われた。放射線被ばくによって誘発される乳がんのサブタイプは特徴的であるのかどうか、被ばく時年齢・発症年齢・病理学的分類などの各パラメータの相関、原爆被爆者試料活用の上での倫理的課題、医療被ばくにおける二次がんの収集（できれば prospective な）等が重要課題として認識された。



”放射線の乳がんリスク”ワークショップ会合写真-2
(写真：(財)放射線影響研究所広島研究所より提供)

4. おわりに

放影研の国際ワークショップへの参加は筆者にとってこれで 2 回目であるが、企画スタッフの広く深い知識、するどい洞察力、わくわくするようなテーマ設定に、またしても感心させられた。今回の会議では、放射線による乳がんリスクを単に数字で表すだけでなしに、あらゆる入手可能な証拠を用いて、リスク発生の原理を明らかにしようという姿勢が感じられ、知的好奇心を掻きたてるものがあつた。このようなすばらしい会議の開催の労をとって下さった、放影研中村典先生、放医研丹羽太貫先生、米国 NCI の馬淵清彦先生に厚く御礼申し上げます。

参考・引用文献:

- 1) Land, C.E., Tokunaga, M., Koyama, K., Soda, M., Preston, D.L., Nishimori, I. and Tokuoka, S., "Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990", *Radiat. Res.* 160, 707-717, 2003.
- 2) Preston, D.L., Ron, E., Tokuoka, S., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., Mabuchi, K. and Kodama, K., "Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998", *Radiat. Res.* 168, 1-64, 2007.

「放射線治療における技術革新」および
国際オープンラボラトリーBrahme ユニットの概要



辻井 博彦 (Hirohiko Tsuji)

国際オープンラボラトリー ディレクター
理事 辻井 博彦



国際オープンラボラトリー開設記念ワークショップ参加者

この度、放医研では「国際オープンラボラトリー (NIRS International Open Laboratory)」(以後、国際ラボと略する) が新たに設置されました。これは、放射線に関連する医学・生物学・物理学・化学・工学等戦略的に重要な研究分野において、海外のトップレベルの研究者 (Distinguished Visiting Scientists) を指名し、その支援のもと研究者が国際的レベルの先進的研究等を行う環境を整備して、放医研全体のレベルアップを図ろうというもので、センター横断的な複数の研究ユニットからなります。

先日、最初の公募がなされ、三つの研究ユニットが承認されました。その中の一つ、スウェーデン・カロリンスカ研究所の Anders Brahme 教授の指導のもと「重粒子線治療モデル研究ユニット」が発足することになりましたが、同時に、これを機に「第1回国際オープンラボ開設記念ワークショップ-放射線治療における技術革新-」が11月17日午前開催されました。以下、Brahme ユニットの研究内容について紹介します。

HIMAC 治療においては目下、現在のブロードビーム照射法に加えて、スキヤニング法に基づいた次世代照射

システムの研究開発を進めています。本法はペンシルビームを三次元的にスキヤンすることで腫瘍全体を塗りつぶすというもので、線量の局所集中度性をより一層高められるものです。現在の設計では、まず腫瘍最深部の面をスキヤンし、徐々にエネルギーを減じて浅い部位を照射するという方法です。この点について Brahme 教授は、生物効果の時間依存性の観点から照射方法を吟味する必要性を指摘しています。今回の国際ラボの発

足により、Brahme 教授の研究支援のもと、放医研独自のスキヤニング法を開発する体制が整ったこととなります。スキヤニング照射法に関連して、われわれはビームの物理モデルの更新を目指した研究開発も進めています。Brahme 教授が開発しているモデルは偶然われわれのアプローチと極めて類似したものでした。共同研究により、独創的な治療モデルの開発に繋がると期待しています。

生物・臨床効果については、Brahme 教授から、腫瘍の部位別の感受性の違い、具体的には低酸素状態を考慮した上で、生物・臨床効果をフラットにするような照射の必要性が指摘されています。そのため、腫瘍内で低酸素状態にあるものの割合や部位と共に、腫瘍周囲の正常組織の応答特性についての正確な知識が不可欠です。今後、臨床結果の解析も交えて、粒子線効果の本質に迫りたいと思っています。

混合ビーム照射の可能性についての研究は、Brahme 教授が最も興味を示しているテーマですが、まずは HIMAC で利用可能なビーム種を用いて検討すること

としました。一方、治療計画開発については、筆者側が Brahme 教授に最も期待している研究テーマです。Brahme 教授が生みの親である IMRT^{*1} (強度変調放射線治療) と同様に、粒子線治療における「inverse planning^{*2}」が開発されることを期待しています。Brahme 教授からの希望もあり、民間企業を含んだ研究協力形態についても検討することになっています。

Brahme 教授は、上記の医学・物理・生物以外にも様々な分野に深い関心を持っています。来所を機会に、分子イメージンググループやゲノム診断グループとも意見交換を行っていただきました。

その中の一つ、イメージング物理研究チームとは、jPET プロジェクトの成果や世界初の OpenPET のアイデアについて意見交換が行われました。IMRT の先駆者である Brahme 教授の PET に対する関心の度合いは予想をはるかに超えるもので、過密なスケジュールの中、結局5時間以上もの時間を割いていただきました。

OpenPET は例えば CT 装置を、同一部位を PET と CT で同時に撮影するリアルタイム PET/CT を可能にしてくれます。OpenPET はまた、診断と治療を融合する新しいキーデバイスになる可能性を持っています。放射線治療物理の第一人者である Brahme 教授と連携できることにより、研究が大きく進展する可能性が得られたのは大変心強いことでもあります。

放射線感受性についてのゲノム診断については、Brahme 教授はすでにその研究内容を知っており、高い評価を与えていました。ゲノム診断研究ではすでに3,000人以上の患者データが登録されていますが、そのうち乳がん患者399名について SNP 分析した結果が紹介されました。Brahme 教授によると、個別的な放射線感受性についての研究は、これからもますます重要になるとの認識で、今後とも研究協力の重要性が指摘されました。

ワークショップと前後して行われた討論会を通して、

Brahme 教授は放医研での「放射線診断」および「放射線治療」のレベルが非常に高いことに感銘を受けたのは間違いのないところです。これを機に今後、放医研とカロリンスカ研究所間での包括的研究協定を締結することが決められ、そのための準備を開始することになりました。



特別講演中のBrahme教授



国際オープンラボ開設記念ワークショップの開会挨拶を行う辻井ディレクター

※1) IMRT (強度変調放射線治療):

従来の放射線治療では、マルチリーフコリメーターと呼ばれる数mm幅の金属板を重ね合わせ、腫瘍の形状に合わせて放射線が通過する範囲を限定できる絞りの形を変えないで放射線を照射していましたが、この方法では放射線が同じ方向から均一に照射されるために、腫瘍の周りの正常組織にもかなり多くの線量の放射線が照射されるという欠点がありました。IMRT法では、このマルチリーフコリメーターの形状をコンピューター制御によって照射中に変形させることにより、腫瘍の形状に応じて放射線の強弱をつけることが可能となり、腫瘍に対し効率良く大線量の放射線を照射することができ、且つ正常組織への放射線照射量を小さくできることから、副作用を大幅に減少させることができるといった利点があります。

※2) inverse planning (逆方向治療計画):

IMRTでは十分な線量を標的腫瘍に照射し、かつ周囲の正常組織への線量を軽減するように種々の照射方向からの線量強度プロフィールを計算します。従来は、照射法が先に決められて、これが臨床の必要を満たしているかどうかを検証する目的で線量分布図を計算していました (forward planningと言う)。逆に、線量分布図の設計を先に検討し、これに合致させるように照射法を計算する方法をinverse planningと言います。

クロスオーバー国際シンポジウム 「低線量放射線に対する生体応答」に参加して

放射線防護研究センター
生体影響機構研究グループ グループリーダー
根井 充



図1.シンポジウム参加者(第1日目)

1.はじめに

低線量放射線のリスク評価の重要性が叫ばれるなか、疫学研究により多くの重要な知見が蓄積されつつある。一方で、実験動物あるいは培養細胞を用いた機構研究により、低線量放射線の生体影響について科学的知見を提供しようとする研究も数多く計画され、その多くは複数の研究者を包含するプロジェクト研究として実施されている。このような研究により、バイスタンダー効果等、新しく重要な生命現象が明らかにされてきた。クロスオーバー研究プロジェクトは、このような流れの中で実施されてきたプロジェクト研究の一つであるが、本年11月18 - 19日に本プロジェクトの一環として国際シンポジウムを北九州国際会議場(北九州市)において開催した。筆者はこれに参加したので、以下にその印象記を記す。

2.シンポジウムの概要

クロスオーバー国際シンポジウムは、文部科学省の原子力試験研究委託として平成16年度に開始されたプロジェクト「低線量域放射線に特有な生体反応の多面的解析」の成果を中心に、関連分野の専門家を交えて議論するために毎年実施されているものである。本年はその最終年度に当たることから実質的な成果報告会の色彩を帯びていた。特に第2日目は、日本放射線影響学会第51回大会の一部として行われ、プロジェクトの主要成果を学会に対して訴える形となった。クロスオーバー研究プロジェクトは、その概要が冒頭で小野プロジェクトリーダー(東北大学)から紹介されたが、低線量放射線照射単独あるいは化学物質との複合処理に対する生体反応を染色体異常、突然変異、遺伝子発現(mRNAレベルおよびタンパク質レベル)等を指標として多様な解析を行う

とともに、コンピューターシミュレーションを用いたモデル化研究を並行実施して、互いに補完しつつ低線量放射線に対する生体反応の機構を解析するというものである(図2)。特に環境科学技術研究所の長期連続照射施設を利用した極低線量率放射線照射後の影響解析(染色体異常、突然変異、遺伝子発現変動)は先駆的な機構研究として位置づけられている。本シンポジウムでは、これらの成果をベースにして低線量放射線に対する生体反応を統合的に理解するための議論を試みるというものであった。

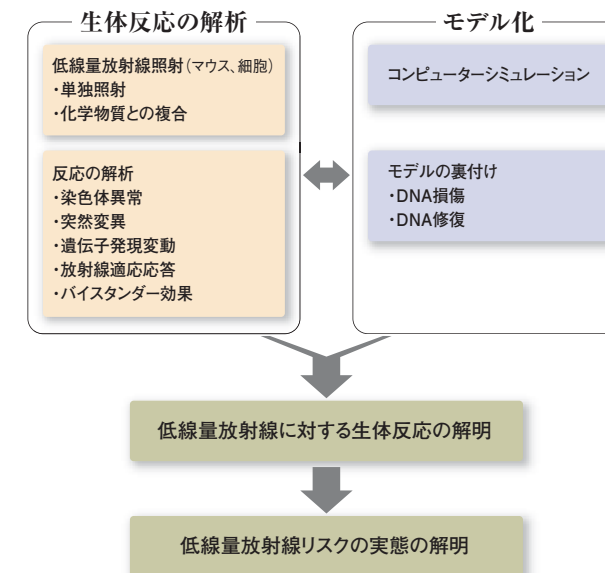


図2.クロスオーバー研究プロジェクトの概要

3.セッションの内容

本シンポジウムでは、第1日目にプロジェクトに従事した日本人9名による、個別課題の成果報告が行われた。2日目は外国人招待者3名と国内招待者1名による内外関連分野の進展動向の講演に引き続き、小野プロジェクトリーダーから本プロジェクトの主要成果の報告がなされた。本稿では、講演の順番にとらわれず筆者の理解の流れに沿って印象を記述する。

(1) 海外における低線量放射線影響研究の動向

2日目前半のセッションでは、2名の外国人招待講演者から、低線量放射線特有な影響機構を理解する上で欠かすことのできない課題に関し、最近のトピックスが紹介された。Hei (Columbia University, USA) は、培養細胞を用い、マイクロビームで一部の細胞のみをα線で照射したときに、照射されていないバイスタンダー細胞にゲノム不安定性が誘導される現象を報告した。照射後40日に染色体異常や突然変異が増大していること、そしてこれがギャップジャンクション阻害剤およびCOX-2阻害剤存在下で抑制されることを示した。これまでにマウスC3H10T1/2細胞を用いたインビトロ発がん実験等でバイスタンダー効果を介する放射線発がん機構が報告されているが、機構論的裏付けとして大変興味深かった。また、バイスタンダー効果の研究は低線量放射線影響研究の中で、年々重要性の認識が深められている分野であり、今後もさらに発展しつつ当分野の中心的研究になりそうな気配が伺えた。Morgan (PNNL) は、ごく最近University of Marylandから、Pacific Northwest National Laboratory (PNNL)に移籍されたため、最近の実験データよりもPNNLで開始するプロジェクトの紹介に重点を置いた講演を行った。今後の低線量放射線影響研究においてバイスタンダー効果とともに放射線適応応答の研究が大きく躍進する予感を覚えるものであった。



図3. Dr. Morganの講演

(2) インビボにおける低線量率放射線連続照射に対する応答

2日目後半のセッションは大規模マウス照射実験に関する3演題から構成された。Woloschack (Northwestern Univ., USA) は、かつて Argonne National Laboratory で実施された 49,000 匹のマウスを様々な線量率の中性子および γ 線で照射した実験のアーカイブを利用した retrospective な解析について講演を行った。0.02-0.4 Gy の中性子あるいは 1.0-6.0 Gy の γ 線で分割照射 (60 回、低線量率連続照射を模擬していると解釈) したマウス (B6C3F1) における影響を解析したものであり、がんのみならず非がん疾患も発症率が高まること、発がんには臓器特異性が高いことと性差が観察されたこと等が紹介された。大量のマウスを使った実験の統計パワーの大きさを示す説得力ある講演であった。Tanaka Ignacia (環境研) は、環境科学技術研究所で行われた B6C3F1 マウス長期連続照射実験における病理解析の結果について報告した。小野 PL が次の講演で、クロスオーバー研究プロジェクトの主要成果として報告を行う、類似条件下で長期連続照射したマウスにおける遺伝子発現応答の意義を理解する上で不可欠なデータであった。照射は、3種類の線量率 (16, 0.83, 0.038 $\mu\text{Gy}/\text{min}$) で 400 日間連続照射するものであり、総線量としてそれぞれ 8000, 400, 20 mGy に達する。このうち 16 $\mu\text{Gy}/\text{min}$ の線量率で照射したマウスにはオス、メスともに顕著な寿命の短縮が観察された一方、0.83 $\mu\text{Gy}/\text{min}$ の線量率でメスにのみ有意な寿命短縮が見られた他は非照射群と変わりなかったことが、既に環境研の田中らによって報告されている。すべてのマウスが自然死した後で病理解析をした結果、16 $\mu\text{Gy}/\text{min}$ の線量率で照射したオスマウスには myeloid leukemia と hemangiosarcomas が、メスには soft tissue neoplasms と malignant granulose cell tumors が有意に増えていること、一匹のマウスが保持していた multiple primary neoplasms の数が有意に増えていたこと



図4. Dr. Woloschackの講演

等が紹介された。これを受けて、小野 PL から、長期連続照射したマウス (C57BL/6J) におけるマイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイルの解析結果が報告され、B6C3F1 マウスで寿命短縮が見られなかったもっとも低い線量率 (0.038 or 0.032 $\mu\text{Gy}/\text{min}$) でも、肝臓において再現性よく変動する遺伝子が存在することが示された。HSP 遺伝子や SOCS2 遺伝子等、放射線応答への関連性が既知の遺伝子も含まれており、発現変動の生物学的意義において大変興味深いものであった。また 0.65 $\mu\text{Gy}/\text{min}$ および 12.5 $\mu\text{Gy}/\text{min}$ の線量率で照射後、腎臓ではミトコンドリアにおける酸化的リン酸化に関与する複数の遺伝子の発現が増強していること、そしてタンパク質レベルでは肝臓において、rhodanese というミトコンドリア因子のレベルがおそらく翻訳後調節を介して高まっていること等が報告された。寿命短縮が見られない線量率 (0.038 or 0.032 $\mu\text{Gy}/\text{min}$) で観察された遺伝子発現変動が何を意味しているのか、そして寿命短縮が見られた線量率 (0.65 - 15.3 $\mu\text{Gy}/\text{min}$) で変動した遺伝子が腫瘍の早期発症に関与しているのかどうか、もし関与しているのであればどのような pathway を介して働いているのかについて、今後取り組まなければならない課題が明らかにされた。会場からは、示された遺伝子発現の変動幅が有意とは言え概ね小さい (せいぜい 1.5 ~ 2.0 倍) こと

から、ヒトのヘテロな集団の中では個人差の変動の中に埋もれてしまう程度の variation ではないかとの指摘があった。動物実験からヒトへ外そうする際の問題として常に念頭に置いておかななくてはならない指摘であるものの、今後変動遺伝子の機能解析を詳細に行うことにより、リスクに関連する特定な pathway との相関が明らかになれば、微小な変動であっても重要なリスク修飾因子として意義づけられるのではないだろうか。



図5. 小野PLの講演

(3) 低線量率放射線による染色体異常および突然変異

第1日目にはプロジェクトメンバーから個別課題の成果報告が行われた。吉田 (放医研) は、小野 PL が遺伝子発現プロファイルを解析した同じマウスから脾臓リンパ球を分離し、染色体異常の解析を行った。このような極低線量率放射線照射条件下であっても線量率依存的に二動原体染色体が観察されており、また有意差はなかったものの、用いた最低線量率 (0.032 $\mu\text{Gy}/\text{min}$) でも二動原体染色体が観察されたことは貴重な知見であった。藤川 (近畿大) は、Dlb-1 アッセイ系を用いて Atm (+/-)、Atm (-/-)、および野生型マウスの小腸クリプト幹細胞における突然変異を解析し、自然突然変異も放射線誘発突然変異もともに Atm 欠損によって増大することを示した。Atm は DNA2 本鎖切断に対する細胞応答に中心的な機能を果たすことから妥当な結果であると思われた

が、これまでに相反するデータ (Atm 変異が体細胞突然変異の発生に影響しない) が報告されており、今後議論を巻き起こすものと考えられる。小野 PL は、gpt delta マウスを用い、12.5 $\mu\text{Gy}/\text{min}$ の線量率で 483 日間 (総線量 8 Gy) 照射した後の突然変異を解析した。その結果、非照射マウスに比べて脾臓と肝臓でそれぞれ 1.6 倍、1.4 倍の増大を観察した。変異スペクトラムを解析したところ、大部分欠失変異であること、そして 2 bp から 1 kb のサイズの欠失変異の頻度の増加は脾臓で有意であったことを報告した。能美 (医薬品食品衛生研) は、培養細胞 TK6 を DNA アルキル化剤 MNNG で 24 時間処理した後、1 Gy の γ 線照射を行った際、MNNG 濃度の低いときには γ 線による小核形成と突然変異が非照射のものより低くなるという適応応答 (ホルミシス効果) を観察し、そしてこれがミスマッチ修復欠損細胞では見られなくなることを示した。この結果は gpt delta マウスを DNA アルキル化剤 NNK で処理した際に、肺において放射線で誘発する欠失突然変異を優位に抑制したというこれまでの観察と一致しており、その分子機構について重要な示唆をもたらした。

染色体異常を用いると 0.032 $\mu\text{Gy}/\text{min}$ の線量率から影響 (増加傾向) が見られることは大きな驚きであった。また、突然変異についても、0.65 $\mu\text{Gy}/\text{min}$ 以下の線量率では有意な放射線の影響は検出できなかったものの、



図6. フロアーからの質問 (酒井氏)

12.5 $\mu\text{Gy}/\text{min}$ の線量率で変化は観察できたことは一定の意義があったと思われる。

(4) バイスタンダー効果と放射線適応応答

小林(原研機構)は、重イオン線マイクロビームを用いて培養細胞におけるバイスタンダー効果を示した。ごく一部の細胞(0.01%)だけをマイクロビームで照射しても、生残率が10%低下することを示し、バイスタンダー細胞に一過性のアポトーシス誘導と遅延したp53リン酸化を観察した。また照射された細胞とバイスタンダー細胞で異なる経時変化を示すことを観察した。バイスタンダー効果は、照射されていない細胞に有害効果を引き起こすだけでなく、適応応答にも介在することが最近明らかにされており、その実態とメカニズム解明は、今後ますます重要になるとと思われる。菅澤(神戸大)は、谷田貝(理研)がこれまで行ってきたTK6細胞における放射線適応応答の系を対象として、マイクロアレイ解析を行った。谷田貝のこれまでの研究から、放射線適応応答は非LOH型の突然変異を低下させる現象であり、おそらく塩基置換の低下が引き起こされていることが示唆されている。マイクロアレイ解析で、今後どのようなメカニズムがあぶり出されてくるかが大変興味深いところである。

(5) 低線量放射線応答の分子機構

斎藤(原研機構)は、損傷DNAと修復酵素MutMの相互作用の安定性を数値シミュレーションで解析した。8-オキソグアニン単独の損傷を持つDNAの系では、安定な複合体を形成するのに対し、8-オキソグアニンの近傍にAPサイトあるいはDNA1本鎖切断が存在する、いわゆるクラスター損傷の場合は安定な複合体が形成され難いことを示唆する結果を示した。藤本(感染研)は、DNA修復因子Ku70がDNAと結合/解離するメカニズムを示唆するシミュレーションを示した。即ち3つのリジン(K317、K331、K338)がアセチル化状態から非アセチル化状態へ移行することにより、DNAとの結合が

弱まる(解離する)ことを示した。低線量放射線の生体影響の機構を理解する上で、放射線作用とDNA修復の素過程の理解は欠かすことができない。従ってこれらの研究は今後も長期的に実施していく必要性は明らかであり、将来的に大きく展開するものと思われる。



図7.フロアーからの質問(Dr. Hei)

4. おわりに

低線量放射線の影響評価はその社会的重要性はよく認識されているものの、その道筋は十分に見えていない。低線量放射線の影響は通常は微小であることから、自ずと研究手法は限られ、放射線作用と生命原理に基づく機構研究の重要性が高められている。その意味において本シンポジウムで示された実験動物、細胞、あるいは数値シミュレーション等を用いた機構研究は現段階の低線量放射線影響研究においては不可欠なアプローチであると考えられる。放射線適応応答などの低線量放射線に特有な生体応答現象の特性や範囲が明らかになるに従い、低線量リスクを高線量リスクから線形的に予測する現在のやり方が妥当なのか否かについて、より精緻な科学的評価が可能になると考えられる。低線量放射線影響研究の必要性が叫ばれてから久しいが、今でもまだ新発見は続いている。特にバイスタンダー効果の特性と範囲を決めることが目下最もホットな課題と思われ、今後の動向を指し示している。

研究集会のお知らせ

放射線医学総合研究所 第3回分子イメージング研究センターシンポジウム

21世紀は「脳の世紀」といわれ、脳の謎を解く脳科学研究が盛んに行われています。特に霊長類を用いた我が国の脳科学研究は常に世界を先導してきました。また、脳科学研究推進が国策として昨年文部科学大臣より諮問されました。

脳科学での成果を教育現場や社会(医学、創薬、ロボット工学など)で活かす懸け橋(トランスレーショナル)の試みも始まっています。その動向の中で「実験室」と「社会」との架け橋として霊長類と分子イメージング研究が重要な位置を占めています。

私ども放医研・分子イメージング研究センターは、げっ歯類から霊長類、ヒトにいたるまで、脳機能や疾患病態に重要な働きをもつ分子の生体内での挙動を可視化する技術を持っています。その技術は活用範囲が広く、今後大きく発展する可能性を有しています。

シンポジウムでは、はじめに当研究センターにおける霊長類研究をご紹介します。つづいて霊長類脳科学の中核を担う専門家の方々に特別講演をお願いして、霊長類を用いた脳科学と分子イメージングとの有機的な結びつきの必要性和トランスレーショナル研究での霊長類の重要性をご理解できるように企画しました。その上で霊長類脳科学と分子イメージングによるコラボレーションの方向性と将来像を展

望できたらと願っております。
多くの分野の皆様のご来場をお待ちしております。

放射線医学総合研究所
第3回
分子イメージング研究センターシンポジウム

日時: 2009年1月22日(木) 9:00~17:30
主催: 独立行政法人放射線医学総合研究所
会場: 放射線医学総合研究所
重粒子治療推進棟 2F 大会議室
事務局: 放射線医学総合研究所 企画部人材育成・交流課研究推進係
TEL: 043-206-3024 E-mail: kokukou@nirs.go.jp
http://www.nirs.go.jp/news/event/2009/01_22.shtml



研究集会のお知らせ

放射線医学総合研究所
第8回重粒子医学センターシンポジウム
炭素線治療の標準化と効率化

第8回重粒子医学センターシンポジウム
炭素線治療の標準化と効率化
2009年1月16日(金)9:00~17:00
放射線医学総合研究所 重粒子治療推進棟大会議室

- | | |
|--|---|
| <p>1. 重粒子線治療の標準化に向けて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 総論 ・ 頭頸部 ・ 肺 ・ 肝 ・ 前立腺 ・ 直腸 ・ 骨軟部 | <p>辻井博彦(放医研)
長谷川安都佐(放医研)
馬場雅行(放医研)
加藤博敏(放医研)
岡田徹(放医研)
山田滋(放医研)
鎌田正(放医研)</p> |
| <p>2. 特別講演: 重粒子線治療の科学的評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床試験のあり方 ・ 高LET放射線治療の適応症例とは | <p>花岡英紀(千葉大)
森田皓三(愛知県がんセンター)</p> |
| <p>3. 重粒子線治療標準化のための画像診断</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PET ・ MRI | <p>吉川京燦(放医研)
神宮啓一(放医研)</p> |
| <p>4. 次世代重粒子線治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HIMACにおける医学物理研究 ・ 次世代照射システムの構築に向けた取り組み ・ 群馬大学重粒子線照射施設の現状 | <p>養原伸一(放医研)
野田耕司(放医研)
山田聰(群馬大)</p> |
| <p>5. 重粒子線治療標準化/個別化に向けた放射線生物学</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 多型マーカーによる放射線障害・治療感受性予測診断 ・ 重粒子線照射によるヌードマウス移植ヒト大腸がんの病理組織学的変化とがん幹細胞への影響 ・ iPS生成過程の観察 | <p>今井高志(放医研)
崔星(放医研)
荒木良子(放医研)</p> |
| <p>6. 免疫細胞と重粒子線治療(千葉大G-COE)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ NKT細胞を標的とした免疫細胞療法 | <p>本橋新一郎(千葉大)</p> |

■主催 独立行政法人 放射線医学総合研究所
■共催 国立大学法人 千葉大学
■参加費 無料
■お問い合わせ
放射線医学総合研究所 企画部人材育成・交流課 研究推進係
tel: 043-206-3024 / fax: 043-206-4061 / e-mail: kokukou@nirs.go.jp



当研究所では、1994年に世界で始めて重粒子線によるがん治療を開始しました。当研究所の重粒子線がん治療は患者様一人一人に合った「体に優しい治療法」を目指しており、臨床医と種々の分野の研究者との共同研究を展開することにより、「2次元呼吸同期照射法」あるいは「積層原体

果をサポートするための基礎研究の成果が報告されることになっています。さらには、本年、文科省グローバルCOEに認定された千葉大学と当研究所間の共同研究についても紹介されます。非常に興味ある演題ばかりをそろえることが出来ましたので、多くの方々のご参加をお願いします。

照射法」等の世界に誇る優れた照射法を開発してきました。その結果、治療時に患者にかかる負担を大幅に減少させるとともに、治療成績を確実にあげることに成功してきました。

その高い治療成績が認められて、2003年10月には、厚生労働省によって「高度先進医療」に承認されました。登録患者数も年々増加し、本年6月には登録患者数が4,000人(うち、高度先進医療登録数は1,707人)という一つの区切りを超えることができました。その間に、放医研は世界に類を見ない「膨大な重粒子線治療データ」を蓄積してきました。これらのデータは、現在、重粒子線がん治療施設を建設する国内外の医療研究機関に貴重な情報を提供しています。

当所の重粒子線がん治療は優れた成績を上げてきてはいますが、まだまだ多くの問題が残されています。そのために、多くの優秀な研究者が治療成績の更なる向上を目指して研究に励んでいます。

今回のシンポジウムは重粒子医学センターでの研究の成果を所内外に広く普及することを目指しており、最近の重粒子線治療に関する研究、特に、重粒子線治療の標準化と効率化に焦点をおいた研究成果、および臨床成

放射線医学総合研究所
第8回重粒子医学センターシンポジウム

日 時: 2009年1月16日(金)9:00~17:00
主 催: 独立行政法人放射線医学総合研究所
共 催: 国立大学法人 千葉大学
会 場: 放射線医学総合研究所 重粒子治療推進棟2F大会議室
参加費: 無料
事務局: 放射線医学総合研究所 企画部人材育成・交流課研究推進係
TEL: 043-206-3024 E-mail: kokukou@nirs.go.jp

企画部企画課 三井正紀

SR Salon Photograph

Royal Barges



タイ国際航空 Boeing747-400 (HS-TGO) Royal Barges 成田国際空港にて

タイ王国は、東南アジアにある国で、現在、経済発展が著しい国である。昔から日本との交流も厚く、2007年には、日タイ修好120周年を迎えた。我が国とタイ王国を結ぶ航空路線は、日本の航空会社をはじめとして数社あるが、その代表的なのが、タイ王国を代表するタイ国際航空である。現在、タイ国際航空が就航している国内の都市は、成田、大阪(関西)、名古屋(中部)、福岡の4路線で、特に東京線の人気が高い。

さて、タイ王国の現国王が生誕72周年を迎えた1999年に、タイ国際航空は、特別な王室行事にだけ使用する豪華な王室御座船(ロイヤル・バージ)を、就航している航空機に描いてお祝いをした。描かれた航空機は、主力航空機であるボーイング747-400(ジャンボジェット)2機と、最新鋭機エアバスA330-300型1機の3機で、いずれも国際線の主要路線に就航し話題となった。当時成田空港に週に就航していたボーイング747-400を使用した便にも多数就航し、成田空港に集まった航空機ファンの間でも話題の機体であった。この塗装は2005年9月まで残っていたが、現在は3機全て新塗装で活躍している。2003年には、APEC(アジア太平洋経済協力)会議が、タイで開催されたことを記念して、機首部分にロゴが書かれた。写真はその時に撮影されたものである。

今年（西暦2008年）は源氏物語千年紀なのだそうである。千年もの間、変わりなく愛読されてきたこの源氏物語という作品は紫式部が如何に優れた類稀な才能を持つ女性だったことを示している。

源氏物語千年に因んで、今年はいろいろな出版物も出されたようで、文芸誌「新潮」10月号は源氏物語特集になっていた。その特徴は従来のように老作家やその道の権威者によって書かれた文章でなく、若い現代作家や新進エッセイストなど数人が、「新訳・超訳」を執筆したという振れ込みであった。中味は次のようである。

江國香織の「夕顔」角田光代の「若紫」町田康の「未摘花」金原ひとみの「葵」、島田雅彦の「須磨」桐野夏生の「柏木」の合せて6帖の新しい訳が載っていた。

ほくは早速、江國香織さんの「夕顔」を読んだ。これには理由があった。本誌43巻5号(2000)に「夕顔とシャーロックホームズ」という文章をほくが書いたことがあり、その中心テーマは、「夕顔」の帖の女主人公が扇に書いた歌の解釈だった。その歌の現代訳を江國さんがどのように表現しているか大層興味があったからである。

上述のほくの文章と重複するが、まず原文の歌を記すと次のようである。

心あてに それかとぞ見る 白露しらつゆ
光そえたる 夕顔の花

源氏が病気の乳母を見舞いに立寄ったとき、隣家の庭に咲く白い花を見た。車をとめて従者にその花をもらいに行かせた。その家の小女は女主人の言いつけで、扇にのせた夕顔の花を持参した。その扇に書かれていたのがこの歌である。

古来権威ある源氏物語現代訳書にはいづれもおよそ次のように訳されていた。

「あて推量で、あの評判のお方（源氏の君）かと思っています。白露が光を添えて一段と美しい夕顔の花のようなお姿を拝見して。」

これが長らく通用してきた、いわば定訳のようになっていた。ただしこの訳には昔からしばしば疑問も出され

ていたそうである。たとえばこの家の女性は頭中将（源氏の親友）が愛した女性で、子供もできていた。性質はおとなしく控え目で、頭中将の妻におどされて身を引き、この家にひっそりと隠れ住んでいた。このようなおとなしい女性がまだ会ったこともない源氏に、このような誘いをかけるようなことをするのは考えにくいのである。

この権威ある訳に対し、元大東文化大学教授の黒須重彦さんが、まったく異なる訳を発表した（「夕顔という女」笠間書房1975、「源氏物語探索」、武蔵野書院1997）。黒須さんの訳はこうである。

「そこにいらっしゃるお方は、もしやあなたさま（頭中将）ではありませんか。もしそうなら、このようなむさくしい五条あたりに、あなたのような高貴な方の御光来をいただいて、いやしき花の咲くこのあたりも光り輝くようでございます。うれしゅうございます。」

古来からの訳と大きく異なっているのは、相手を源氏と思ったのではなく、久しく来てくれなかった頭中将と思ったこと、相手を夕顔にたとえたのではなく、逆に自分の方を夕顔にたとえたのである。頭中将の車と思ったのなら、歌を差し出したのもうなずけるし、夕顔というその実で干びようをつくる、いわば野菜の一種とも云える田舎の花を当代随一の美男といわれる華麗な存在だった源氏にたとえるという不可解さも消える。

そこで新しい世代の江國さんの訳を知りたいと思ったわけである。江國さんの訳は次のようだった。

「美しいかた その白い横顔は 露をのせて光る夕顔のよう どなたか存じませんけれど たしかに光を見たような」

新感覚の訳詩である。この場合相手はわからないという立場に立っているが、横顔を見た美男を夕顔の花に見立てている点では、古典的伝統的解釈の線に沿っている。新潮の「源氏物語」には、新訳・超訳と副題がついていたので、ほくはこの歌の超訳を期待したが、残念だった。

ICHIKAWA RYUSHI(元放医研科学研究官)

編集後記

読者の皆さん、今年も残すところ、わずかととなりました。今年最後の特集は、HIMACが進めている前立腺癌の重粒子線治療に着目しました。重粒子線を用いた前立腺癌の治療は、X線強度変調照射法などと比較して、副作用の減少、安全性の向上が紹介され、究極の治療法であることが紹介されました。最近の研究成果として、トビムシを用いて放射線の環境への影響評価を紹介しました。今後は、人体への放射線防護だけでなく、環境への放射線負荷にも目が向けられることになります。この解析には、放医研が開発したHiCEP法が用いられたのは特記すべきことでもあります。また、画像診断に用いられているMRIを、人の診断だけでなく、牛肉質の格付けにも応用することを紹介していただきました。今後、肉質の品質評価にも科学の目が向けられることになると思われます。印象記、お知らせにもありますように、放医研の研究成果は、皆さんにさまざまなセミナーを通して発信されていますので、是非、機会がありましたらご参加下さい。

放射線科学では、これからも広い範囲の話題を取り上げて参りますので、来年も引き続きご愛読頂きますようよろしくお願いします。(MT)

次号予告

- 最近の成果**
- 1) 重粒子線がん治療「子宮がんに対する取り組み」
重粒子医科学センター病院 加藤 真吾
 - 2) 放射線源からの放射線の革新的な測定法を開発
-放射線計測の従来の固定観念を破る-
基盤技術センター 研究基盤技術部 中村 秀仁

国際機関活動報告

核医学科医の国際活動
-国際原子力機関-
企画部 渡邊 直行

印象記 第8回マイクロビーム国際ワークショップ
研究基盤技術部 今関 等

【編集委員会】

委員長	酒井 一夫		
委員	内堀 幸夫	金澤 光隆	石井 伸昌
	白川 芳幸	小橋 元	立崎 英夫
	高田 真志	菊池 達矢	鈴木 敏和
	玉手 和彦	長谷川純崇	杉森 裕樹
	加藤 博敏	神田 玲子	
事務局	岡本 正則		



綺麗に黄葉した研修棟前の銀杏

放射線科学

第51巻 第12号

2008年12月15日発行

【編集・発行】

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)

放射線科学
Radiological Sciences

第51卷 第12号

2008年12月15日発行 《編集・発行》独立行政法人 放射線医学総合研究所
〒263-8555 千葉県稲毛区次川4-9-1
電話 043(206)3026 Fax 043(206)4062



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