

飛跡追跡法を用いた治療重粒子の組織等価物質中での核破碎反応の研究

宇宙放射線防護プロジェクト 安田 仲宏

東京大学工学部 システム量子工学科 渡辺 七重

重粒子線が人体に入射した際の振る舞いを知ることは、治療効果や放射線障害を評価するためには重要である。このために、重粒子線の反応断面積やフラグメントの放出角度の測定が必要で、これまでいろいろな試みがなされてきた。放射線安全研究センター・宇宙放射線防護プロジェクトチームは、プラスチック検出器CR-39を人体模擬材に使用し、重粒子の飛跡を追跡する方法で、重粒子線が人体に入射した際の人体内部での振る舞いを模擬、可視化に成功した。今回は、この研究成果をレポートする。

がん治療に用いている重粒子線が人体に入射した際にどのような振る舞いをするかを正確に把握することは、治療効果や放射線障害を評価するためには重要です。例えば、核破碎反応により生じるフラグメント(特に飛程の短い核種)は、入射粒子よりも損傷を与える可能性が高くなります。重粒子線の反応断面積やフラグメントの放出角度を測定することが重要で、様々な手法を用いて研究が行われています。

これらの情報を得るために、プラスチック検出器CR-39を人体模擬材として使用しました。C、H、OからなるCR-39を40枚重ねて、135MeV/nの炭素粒子を照射しました。CR-39はこのエネルギーの炭素粒子に対して100%の飛跡生成感度を有し、エッチング後にエッチピットと呼ばれる穴(飛跡)を形成します。エッチピットの大きさはエッチングの強弱により調整することが可能で、この場合は30 μ m程度であるため、光学顕微鏡にて観察をしました。それぞれの粒子の飛跡を1枚1枚のCR-39に対して追跡する(飛跡追跡法)により入射粒子やフラグメントのCR-39内での挙動を調べました。飛跡を追跡するためにはそれぞれのCR-39の位置を合わせる必要があります。ドリルによる穴を頼りに、入射炭素粒子の飛跡を用いて位置合わせ(精度は5 μ m程度)を行いました。

図1にスタックにしたCR-39(1枚の厚さは約1mm)について飛跡の位置座標を1枚の平面に重ね合わせたものを示しました(1mm角)。粒子が入射するのを正面から見た様子を表しています。1枚目のCR-39上の飛跡を白で、30枚目を茶で表し、粒子が深く進むにつれて白から茶へと色を変えて表示しています。個々の炭素イオンのCR-39中での挙動(組織等価物質中を通過していく様子)を3次元的に確認することができます。

図2には核破碎反応により2次粒子が放出されている例を拡大して示しています。Cイオンが途中のCR-39を構成する原子と核破碎反応を起こし、それより軽い核に分

裂して、大角度に放出されています。

CR-39では、100MeV/n程度では、Li以上の飛跡しか検出することができません。このため、複数個に分裂していてもさらに軽い粒子は飛跡を残さないために観測できません。しかしながら、この手法では、核破碎反応より放出されるLiイオン以上の2次粒子の dE/dx をエッチピットサイズから、放出角度を飛跡の位置のずれから求めることが可能です。HやHeイオンが生成された場合には、さらに深部に進んで十分に dE/dx が大きくなった段階で、飛跡として現出することになります。このため、コンピュータ上で破碎反応を起こした場所を計算し、途中から現出する飛跡の角度と位置から、その飛跡の出所を調べることが可能です。このように破碎核の情報(dE/dx および放出角度)を得ることで、重粒子線が人体に入射した際に人体内で起こっていることを模擬、かつ可視化することが可能になりました。

エッチング後の一連の測定は、全自動の光学顕微鏡測定装置を用いて行っており、数万個のエッチピットを追跡していくことが可能です。我々は、このような研究を放医研・東大・日大の研究者と共同で推進しており、今後もこの手法を用いて様々なイオンの核破碎反応に関する情報を得て、宇宙放射線防護や重粒子線がん治療の研究に役立てていく予定です。

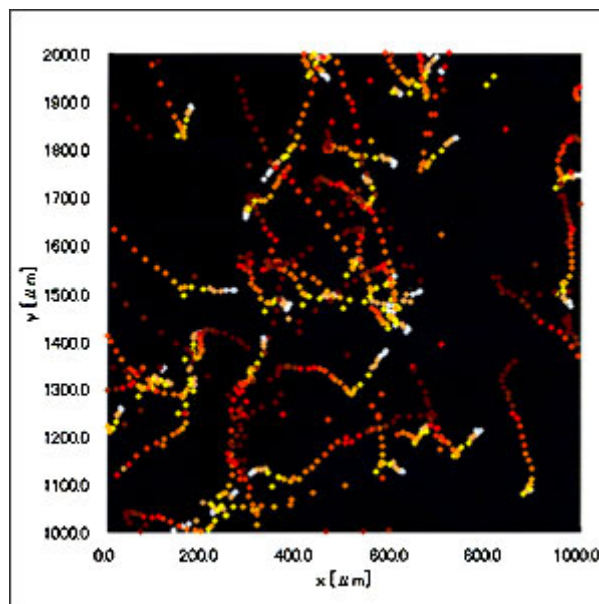


図1 CR39中でのCイオンの挙動を平面に示した。図は1mm×1mm×30mmの範囲を示している。深さ方向に進行している様子を色の濃さで示した(白→茶)

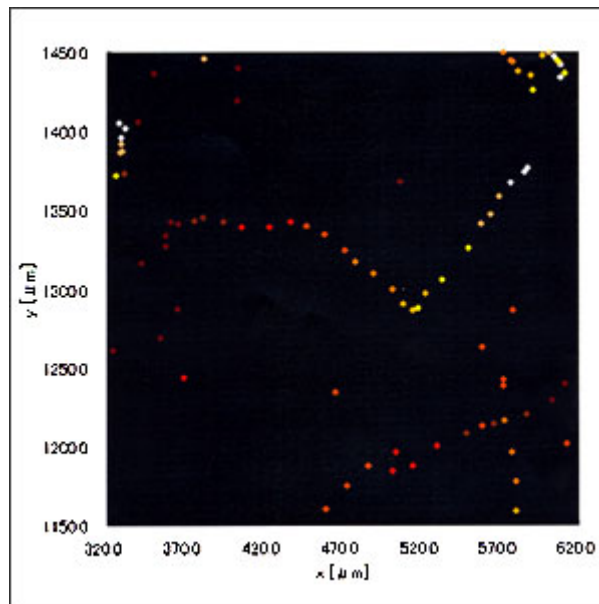


図2 右上から左下に入射したCイオンが核破碎反応を起こし、その一部が左上に進んでいる様子(300µm×300µm× 30mm)

(東工大・雨宮邦招、高橋浩之、中沢正治、日大・小倉紘一、上席研究員・山本幹男)

所内一般公開

「21世紀。あなたと放射線」をテーマに

科学技術週間行事の一環として恒例となった所内一般公開、今年は「21世紀。あなたと放射線」をテーマに掲げ、千葉にある放医研と茨城県にある那珂湊支所で実施しました。

4月19日(木)に実施した支所には44名の方が、4月22日(日)に実施した放医研には905名の方が来所され、来訪者は研究者へ質問したり公開施設などを熱心に見学していました。

放医研では重粒子線がん治療装置などの主要施設、研究内容や成果のパネル展示、器具を用いた放射線測定や体験コーナー、放射線がん治療などの講演。また、医師によるがん治療相談コーナーと重粒子線がん治療に関するパネル展示を一体化したことなどで、来訪者の方の感想は概ね好評でした。今年は、これまでの国立試験研究機関から独立行政法人へ組織が移行したのに伴い、内部組織も大幅な変更があり、昨年より公開内容の検討に時間がかかり、準備が大幅に遅れるなどの問題もありましたが関係各位の多大な協力により、所内公開は無事終了することができました。

これから独立行政法人放射線医学総合研究所の業務や放射線のことについて、さらに多くの方々に関心を持っていただけるよう、公開内容の充実や広報の強化など努力していきたいと思えます。

(広報室)



放射線安全研究センター

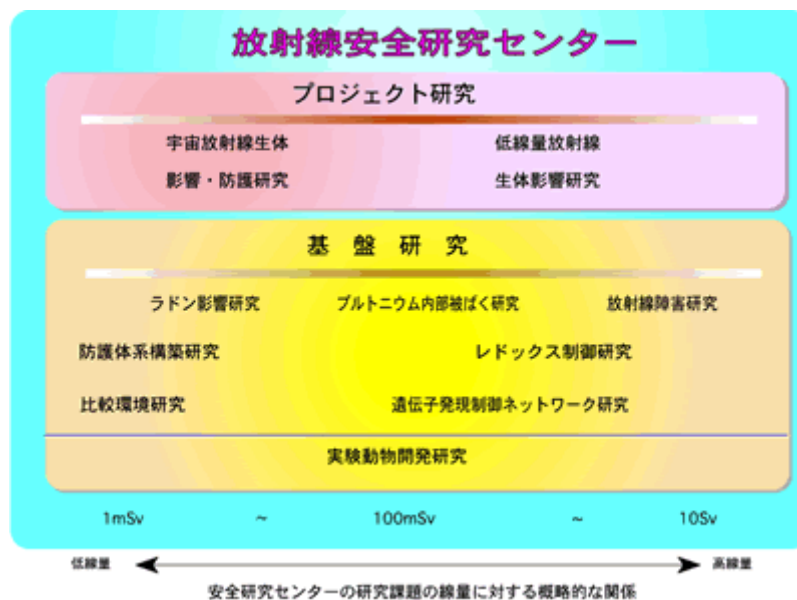
平成13年4月1日に独立行政法人、放射線医学総合研究所が発足した。国立研究機関の大多数が同時に独法化された。独法各機関は、これを契機に従来にも増して効率よい運営と明確なる成果が期待されることとなった。所全体にわたることは前号で紹介されたので、ここでは放射線安全研究センターについて、従来からの変わった点と期待される任務を紹介する。

センター長 下 道國

■ 研究課題ごとにグループ編成

従来、放医研の生物と環境関係の調査研究部門としては、放射線影響研究部、障害基盤研究部、内部被ばく・防護研究部、人間環境研究部の4つの固定部のほかに、特定の研究課題を時限で行うことを目的に設置された4研究グループ、さらに宇宙放射線医学研究センターと那珂湊放射生態学研究センターがあった。これらは前回のリストラ(平成8年)に伴って整備されたものである。今回は、これらが更に再編成され、研究課題ごとにグループが編成されて、組織としては放射線安全研究センターとして一つにまとめられた。そして、那珂湊放射生態学研究センターは本センターに所属する那珂湊支所となった。センター内における全体的な調整と取りまとめ等の業務を遂行する部署として、推進室が設置された。なお、グループのまとめ役はグループリーダーと称され、従来の職でいえば部長級に相当する。

このような大幅な組織替えの基本的考え方は、前号で詳しく紹介されているが、簡単に言えば放医研に期待される業務の大枠の中での研究者の自主的で責任を伴う研究活動を活性化し、かつ国民にとってわかりやすい成果を期限を切って求めるということにある。そのために、従来の部室制度を廃止することによって、部間の垣根をなくして研究者が互いに協力しあえる体制に整備することにある。その新たな体制として研究グループ制が導入されたわけである。具体的には、各研究者がやりたいテーマを挙げ、自主的にグルーピングする。ただし、ここでの制約として、文部科学省から提示される中期目標とそれに呼応して所側が作成する中期計画があり、中期計画は文科省に設置された評価委員会によって事前に評価を受けなければならず、平たく言えば、それから外れた研究は認められない(研究費が交付されない)ということである。また、リーダーはその中から、あるいは公募によって決めるとされたが、今回の独立行政法人発足に当たっては、理事長からの指名となった。



■ 重点領域で2課題、基礎研究で8課題

本センターに所属する10の研究課題については、これも前号で内容の簡単な紹介を含めて記されている。重点領域のプロジェクトとしては、(1)低線量放射線の生体影響に関する総合的研究と(2)宇宙放射線による生体への影響と防護に関する研究の2課題が設定された。前者については、昨今再び、低線量放射線の人体影響について解明が強く望まれる状況になっており、また最近の新しい技術・手法から新しい成果が期待される状況が生まれつつあること、さらに一昨年 of JCO事故を契機に中性子の生体へ及ぼす影響に関する知見の蓄積が焦眉の急となっていること、などが背景にある。宇宙については、人類の活動空間が地上表面から広がっており、それに伴いこれまでに経験していない環境条件や超高エネルギー放射線の生物影響の解明が国際的にも求められていることがある。これらの重点領域研究課題を背後からサポートすること、また放医研として担うべき基礎的でかつ長期にわたる研究を実施する必要があるが、これらの基盤的研究課題として、(1)環境放射線防護体系構築のための研究、(2)放射線等の環境リクス源による人・生態系への比較影響研究、(3)ラドンの環境中における動態と生物影響に関する研究、(4)放射線に対するレドックス制御に関する研究、(5)放射線障害に関する基盤的研究、(6)放射線応答遺伝子発現ネットワーク解析研究、(7)放射線影響研究のための実験動物開発に関する研究、(8)プルトニウム化合物の内部被ばくによる発がん効果に関する研究、の8課題が設けられた。これらの研究は、従来からの継続も含めて新たに課題別に整理し直し、研究の目的性を明白にしている。表1に改めてグループ名とその略称および課題名を挙げた。なお、那珂湊支所の研究者は、研究課題では防護体系構築グループに属しているが、空間的に離れていることと、研究対象が海洋であることなどからサブグループを形成している。

研究は、すべて5年計画であり、3年目に中間評価が、5年終了後に事後評価が文科省によってなされることになっている。なお、それに合わせて内部評価も予定されていることから、研究者にはかなりの負担が要求されることになり、かつて我が国の研究機関にはしばしば見られた牧歌的な研究雰囲気は望めない。研究グループを掌握するグループリーダーを中心にグループ構成員が協力して実施する点について

は従来と大きな変化はないが、グループリーダーの権限と責任は従来の部長よりもより明白になった。すなわち、グループリーダーは当該グループの成果(中期計画で表明したこと)に全責任を持つことから、研究遂行のために研究チームを編成することや予算を執行することについて一源的に権限と責任を負うことになった。すなわち経費の執行に当たっては、備品費や消耗品費、旅費、役務費、謝金等々、研究の立案・遂行から成果発表に至るまでのに関わる経費の殆どが含まれ、その区分と金額も当該予算内であればグループリーダーの権限である。研究はグループ構成員の協力なくしてできないのは自明であるが、その権限の行使に際してワンマン型とコンセンサス型の間のどこらに重きが置かれるのかは、グループリーダーの個性やグループ構成員の状況によって違いの出ることはあろう。中期目標に沿った中期計画の実行が強調される一方では、将来への布石としての萌芽的なまた独創的な研究が奨励されて研究者の自主性が期待されており、同時にまた研究者が外部資金を導入することも大いに期待されている。つまり、たとえ交付金が貰えなくても外部で認められて資金導入ができれば研究ができる状況もあり得るのであって、それだけ自由度が増したと考えられる。しかし、現状では、センター所属の全ての研究員が中期計画の課題を担っているので、個々の研究者はグループリーダーの了承を得た上で、かつリーダーの激励を受けて遺憾なくその能力を発揮していくことが期待される。

推進室の任務は、今のところ必ずしも明快になっていなくて、むしろこれから作り上げていかなければならない状況にあるが、これまでに得られているデータのデータベース化や生物資料の整理と保存(アーカイブ)は業務の一つと位置づけており、作業が進められている。この他、予算編成時と成果公表でのセンター全体としての取りまとめと一部の事務業務の処理があり、これらについても既に執り行われつつある。

表1 放射線安全研究センターの研究グループ名(略称)と課題名

◆プロジェクト研究グループ

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| (1)低線量生体影響プロジェクト研究グループ(低線量) | 低線量放射線の生体影響に関する総合的研究 |
| (2)宇宙放射線防護プロジェクト研究グループ(宇宙) | 宇宙放射線による生体への影響と防護に関する研究 |

◆基盤研究グループ

- | | |
|-------------------------|-----------------------------|
| (1)防護体系構築研究グループ(防護体系) | 環境放射線防護体系構築のための研究 |
| (2)比較環境影響研究グループ(比較環境) | 放射線等の環境リスク源による人・生態系への比較影響研究 |
| (3)ラドン研究グループ(ラドン) | ラドンの環境中における動態と生物影響に関する研究 |
| (4)レドックス制御研究グループ(レドックス) | 放射線に対するレドックス制御に関する研究 |

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------|
| (5)放射線障害研究グループ(障害研究) | 放射線障害に関する基盤的研究 |
| (6)遺伝子発現ネットワーク研究グループ (発現ネットワーク) | 放射線応答遺伝子発現ネットワーク解析研究 |
| (7)実験動物開発研究グループ(動物開発) | 放射線影響研究のための実験動物開発に関する研究 |
| (8)内部被曝影響研究グループ(内部被曝) | プルトニウム化合物の内部被ばくによる発がん効果に関する研究 |

研究センター紹介

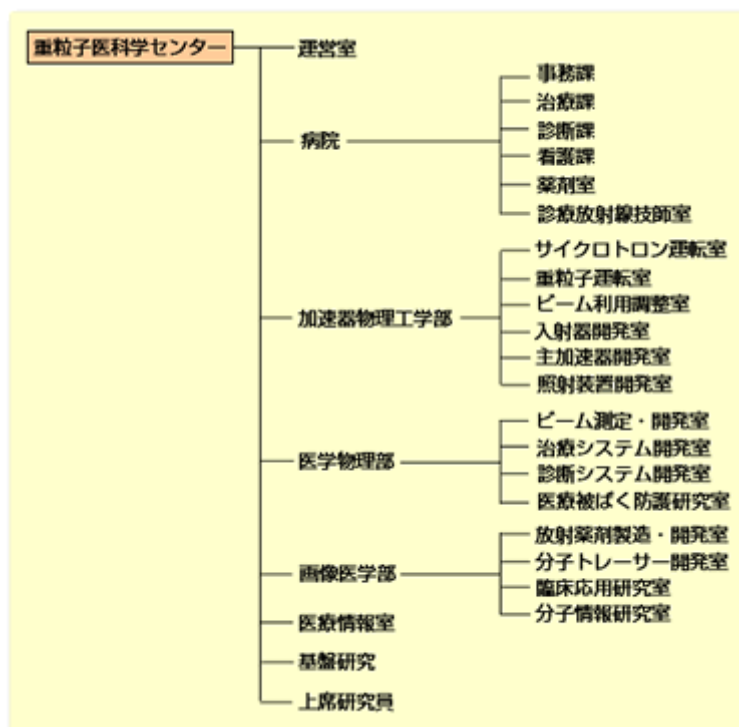
重粒子医科学センター

重粒子医科学センター(略称、重粒子センター)は、旧重粒子治療センターを改組したものであるが、そもそもこの重粒子治療センターは、HIMACを用いた重粒子線治療研究や共同利用研究を効率良く行えるようにと5年前に大改編した経緯がある。したがって、今回は他のセンターに比べると小さな変革にとどまった。重粒子のあとに医科学をつけたのは、高度画像診断技術の研究開発も行うことを強調するためである。

重粒子医科学センター長 村田 啓

■ 業務の遂行を重視した組織編成

重粒子センターの新組織を下図に示す。これは業務の遂行をより重視して作ったものであり、研究課題を主眼にグループ編成をした放射線安全研究センターの組織作りとは視点がやや異なる。重粒子センターには、患者の診療行為、HIMACの運転、維持管理、サイクロトロンの運転、放射薬剤の生産など、研究を支える、あるいは研究開発と混然一体となった業務が数多く存在する。これらの業務には、それぞれの専門家がチームを組んで携わることになるので、チーム単位の組織作りに主眼を置いたものである。中期計画に掲げた研究を推進するには、これら個々の組織単位で当たることもあるし、課題によっては組織横断的に行うこともある。重粒子臨床試験のような大きなプロジェクトにはセンターをあげて取り組むことになる。



■放射線の医学利用を主体に

当センターの業務は、放医研の目的の1つである“放射線の医学利用に関する研究開発”を行うことであるが、センター内には医学、理学、工学などいろいろな専門分野の出身者がいて協力してこれらを支えていることが最大の強みといえる。

組織毎の業務を簡単に紹介すると、まず、センター運営室の役割は、センター全体の取りまとめの他に、重粒子線臨床試験関連事務、HIMAC共同利用研究関連事務、画像診断研究ネットワーク会議関連事務、倫理審査委員会関連事務など多岐にわたる。

病院は、旧治療診断部を改名したもので、治療診断部長も病院長と呼ばれることになった。放射線科単科病院として日本唯一のもので、がんの放射線療法に特化したユニークな存在である。重粒子線の臨床試験の実践部隊であると同時に、眼の陽子線治療や従来の光子線治療も行っている。

加速器物理工学部は、HIMACの開発に主役を演じたメンバーの多くが属し、HIMACや医用サイクロトロン運転、精度管理や研究開発に当たる。HIMACの共同利用研究の推進役でもある。医学物理部は、従来いくつかの部署に分散していた関連部門を統合して部にしたもので、重粒子線の測定、照射の品質保証、治療計画や診断のシステムの開発、放射線の解析、評価などを業務とする。

画像医学部は、画像診断棟を中心に、放射薬剤の製造、開発や、PET、SPECT、CT、MRなどによる新しい画像診断技術の開発とその臨床応用を行う。

医療情報室は、センター直轄の組織として、医療情報の管理、利用およびこれに関連する開発、改良についての業務を行う。

これらの他に、業務よりはむしろ研究を主体とした、粒子線治療の生物効果を研究する“基盤研究グループ”と、理事長による指名研究を行う“上席研究員”がある。

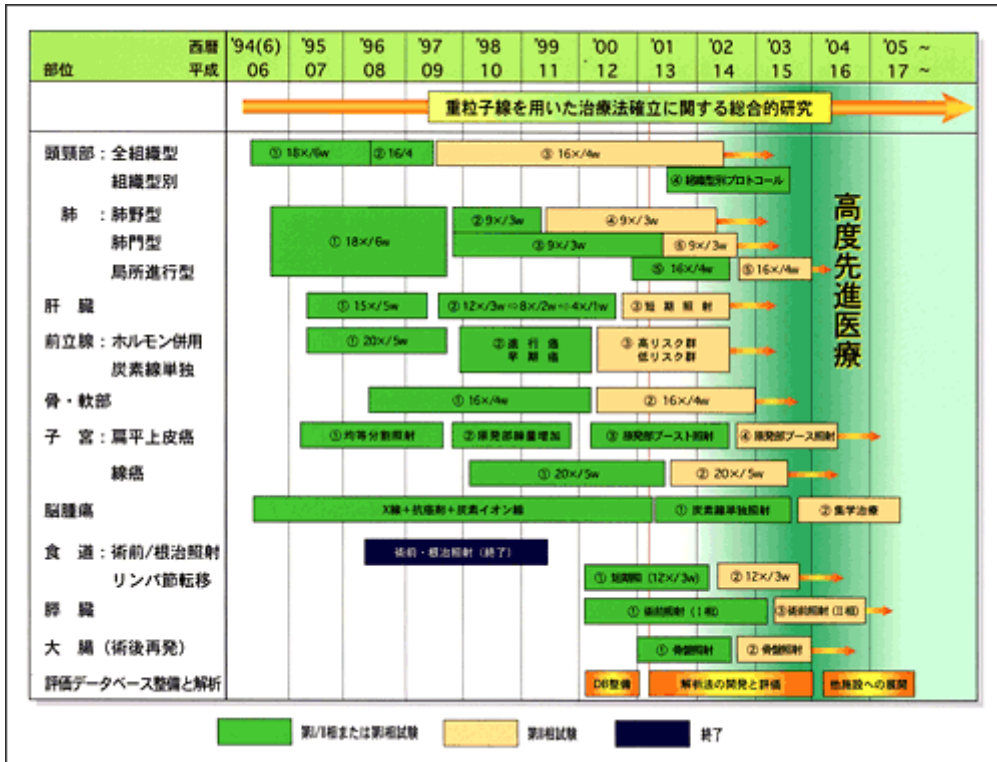
■放射線先進医療研究を重点プロジェクトに

次に、研究計画について述べる。

中期計画に掲げた当センターの重点研究プロジェクトは放射線先進医療研究であり、重粒子線がん治療臨床試験と高度画像診断技術の研究開発の2つの柱から成る。

重粒子線がん治療臨床試験は、国の対がん10カ年戦略の一環として建設されたHIMACを用いて、1994年に開始された炭素線によるがん治療の試験研究で、当センターが一丸となって取り組んでいるものである。きっちりと組織だった重イオン線の臨床試験として世界初のものであり、科学的、倫理的に精度の高いデータを蓄積して世界に発信していく責務がある。外部委員などから成る約25の委員会を組織

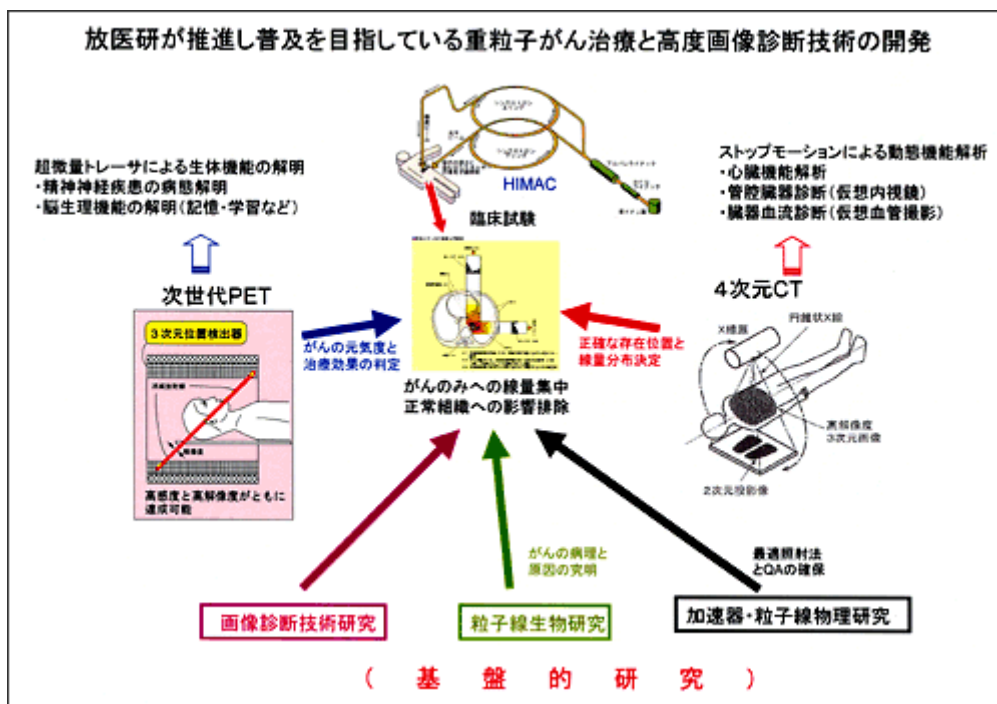
して試験を進めているが、2001年2月で946症例の照射が終了した。現在、第I/II相試験から臓器によっては第II相試験に進んでいて、安全性や有効性などがかなり明らかになってきている。今後、中期計画期間内に、疾患別の最適な照射法の確立、有効な臓器や組織型の明確化、低LET放射線との適応の違いの明確化などを行い、重粒子線治療をがんの新しい治療法として確立(高度先進医療の承認)させることをめざしている(下図参照)。



もう一つのプロジェクト研究である画像診断技術の研究開発では、次世代PET装置の開発と4次元CT装置の開発を行う。次世代PET装置は、超微量トレーサによる精神神経疾患の病態や脳生理機能など生体機能の解明を目的に開発するもので、高感度と高解像度を共に達成することをめざしている。

4次元CT装置の開発は、X線検出器の精密化、高速化を図り、とくに時間分解能を高めることをめざす。これにより、心動態機能解析、管腔臓器の診断、臓器の血流観察などが可能になるものと考えられる。

中期計画期間中に、これらの装置をもちいて人を対象とした試験を実施したい(下図参照)。



上記プロジェクト研究を支えるための基盤技術を提供し、またこれらの分野での専門的研究能力を高めるために、いくつかの基盤的研究を行うことにしている。

重粒子線治療に関連した基盤的研究としては、重粒子線治療の普及に向けての装置の小型化、照射方法の高制度化、重粒子線および標準線量測定法の確立、普及促進のための重粒子治療の品質管理、粒子線治療生物、臨床試験評価のための情報処理などに関する研究を行う。また、HIMACを使って、がん治療臨床試験およびこれに関連する研究について所内外の研究者による共同利用研究をする。この共同研究は6年前からすでに始まっており、現在年間約130課題が進行し成果を上げてきている。

一方、画像診断に関連した基盤的研究には、PETおよびSPECTに関連する放射薬剤の製造、開発、測定法の確立、NMRを用いた生理、代謝機能の非侵襲的解析法の開発、肺癌早期発見の効率化のためのらせんCT検診システム、放射光を用いた単色X線CT装置、などの研究開発があげられる。

また、医学で利用される放射線による患者および医療従事者の線量評価と防護に関する研究を行う。

この他に、8カ国が共同して子宮頸がんを対象に基準化された治療指針で放射線治療を行い、アジア地域の子宮がんの放射線照射技術ならびに治療成績の向上をめざした国際共同研究を行う。

以上、重粒子医科学センターの概要を述べたが、当センターがよく機能して研究成果を上げ、これをさらに進化・発展させた形の独法放医研次期中期計画につなげることが出来ればと考えている。

がん治療最前線

前立腺がん

最近、前立腺癌患者の来院が多くなっている。重粒子線治療の成績が良い方に評価され始めたことにも起因するが、発生頻度が急激に増加していることも確かである。

昭和35年度と平成11年度の全国の部位別癌死亡統計と比較すると、男女とも胃癌は大幅に減少、女性では子宮癌も減少、男女とも肺癌が増加、全体として男性は増加しているが、女性は減少。前立腺癌は4倍弱の増加であり、結腸癌の4倍強に次ぐものである。

国際的な発生頻度は欧米に比べると日本はまだ低い。アメリカの黒人と比べると10%程度(1985年)であるが、しかし近年は食・生活環境の欧米化に伴い、ハワイ在住の日本人(40%程)並みには増加しているのではないかと考えられる。年齢的には50歳代までは少ないが、加齢に伴った男性ホルモン分泌減少により、60歳以降は急激に多くなっている。これは癌が臨床的に確認されるのがこの年代から多くなるということで、それ以前の症状のない時期(いわゆるラテント癌)は約10年間で、癌細胞の発育は非常にゆっくりしたものと考えられている。

現在、早期診断には血液検査での前立腺腫瘍マーカーPSAの測定が有効である。排尿異常などの症状がなくても、特異的に癌を推定することが可能である。

長い経過をもつ癌であるが、治療せずに放置しておけば、癌細胞は前立腺の被膜外まで浸潤発育し、骨盤内・傍大動脈リンパ節や骨への転移を起こすので、全ての癌の場合と同様に、早期発見・早期治療の基本概念は一番大切にしなければならないことである。

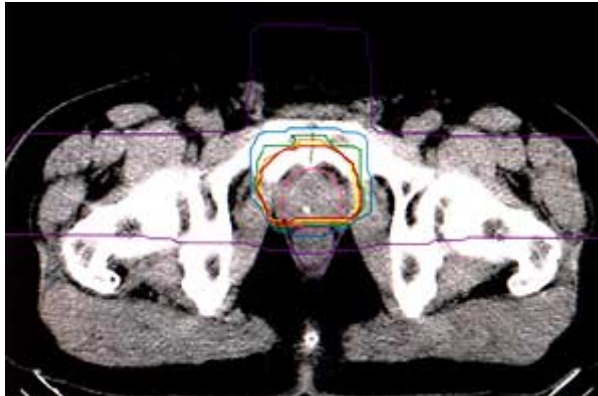
治療法には、内分泌(ホルモン)療法、手術切除、放射線照射、化学療法などがあるが、癌の進展状況(臨床病期)によって適応方針は異なっている。例えば、早期癌のA1期(偶然発見された、片葉に少量だけ限局している高分化腺癌)では、そのまま定期観察を続けて、もし進行するようならその時に局所的治療を加えればよく、A2期(中・低分化腺癌)では、手術や照射の単独治療、B1期(片葉に限局)も同様、局所進展癌のB2期(両葉に限局)やC期(被膜外浸潤)では、所属リンパ節への転移の可能性が多くなるので、ホルモン併用の手術か照射、進行癌でリンパ節や骨への転移の明らかなD期では、ホルモン療法が中心となる。

ホルモン療法は男性ホルモン(テストステロン)を制御することで、癌病巣を退縮させる。除睾術(外科的去勢)やLH-RHアゴニスト注射、エストロゲン内服(内科的去勢)などが行われている。この療法の問題点は、治療開始後3~4年で再燃現象(ホルモンに耐性の癌細胞が新たに出現する)が40%程に出現すること、また、身体のホルモンのバランスが崩れることで、更年期障害様の体調不良(汗かき、筋力低下など)が生ずること、である。放射線治療では、腺癌細胞に対する高線量の照射が必要なので、周辺臓器の直腸や膀胱に余計な線量を照射しない、限局線量分布の照射方法が行われている。以前から高エネルギーX線によるBox型照射が行われてきたが、最近では3次元原体照射、小線源照射などが盛んになってきた。線量分布に優れた特徴をもつ陽子線や重粒子線は最先端の治療方法であるが、いまだ限られた施設のみしか可能でない。

現在の重粒子線治療プロトコールでは、患者を病期・PAS値・病理組織分化度(グリアソン値)によって、低リスク・高リスクの2群に分類し、前者は重粒子単独、後者はホルモン併用の治療方針で、より患者の状態に合わせた臨床試行を行っている。

放射線治療の5年生存率は、A期で90%以上、B期で80%前後、C期で60%前後、D期で30%前後が標準的値といえる。B2期・C期ではホルモン併用の有無での成績の差は明らかで、併用の方が40%以上も良好な生存率が発表されている。

前立腺癌は臨床経過が長く、予後の比較的良好的疾患であるが、その経過中の症状・体調の変化にはかなりきついのがあり、家庭や社会の中心で働いている人の病気ということを見ると、単に患者自身の問題では済まなく、家族・職場を含めた精神面・経済面などのサポート体制をしっかりと築くことが大切と考える。



前立腺がんに対する炭素イオン照射の線量分布(前方、右、左側方3門照射)

(重粒子医科学センター病院 森田 新六)

お知らせ

IAEA/RCA心筋シンチグラフィワークショップを放医研で開催

IAEA/RCA心筋シンチグラフィワークショップ(Regional Training Workshop on Myocardial Scintigraphy for Nuclear Medicine Physicians)を放医研において7月16日(月)から20日(金)の日程で開催します。

本ワークショップは、IAEA/RCAプログラム中、核医学プログラムの一環として実施されている心筋血流シンチグラフィの普及を目指すものであり、RCA加盟国(17ヶ国)より25名が参加する予定です。また、国内の専門家による集中講義を予定しています。

連絡先 〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1
IAEA/RCA心筋シンチグラフィ企画運営委員会
棚田 修二(委員長) 電話:043-206-3180(直通)
広岡 隆(事務局) 電話:043-206-3025(直通)