

研究レポート

ロスムンド・トムソン症 モデルマウスの開発に成功

独立行政法人 放射線医学総合研究所 遺伝子発現ネットワーク研究グループの安倍真澄チームリーダー他は、がんの多発や早期の老化で知られるロスムンド・トムソン症のモデルマウスの開発に成功した。

ロスムンド・トムソン症(以下「RTS症」という。)は、ゲノムに不安定性が生じ、その結果、高発がん性や早期老化現象を示す遺伝病であり、加齢研究の対象として高い関心が持たれている。

この病気の原因となる遺伝子は、DNAヘリカーゼをコードするRecQ型ヘリカーゼファミリーに属する遺伝子であり、早期老化現象(早老症状)を示すウェルナー症、高発がん性と男性不妊を示すブルーム症も同様の原因による疾患である。老化現象は複雑な複合効果の結果であると考えられているが、なぜ老化が生じるかについての理解はほとんど進んでいない。しかしながら、このようなゲノムの安定性に関与した酵素の単一遺伝子による疾患が、老化現象を示すことから、ゲノムへのダメージが老化の主な原因の一つになり得ると云う仮説が存在し、その検証にはモデルマウスの存在が必須であった。これまでに、ウェルナー症、ブルーム症の原因遺伝子のノックアウトマウスは作製されているが、これらのマウスには、ヒトの疾患で観察されるような早老症状は見られなかった。

RTS症の原因遺伝子の候補であるRecQL4遺伝子ノックアウトマウスは、放医研で初めて作製に成功したものである。従来、同遺伝子の破壊は個体を死に至らせるとの報告があった(*Folia Pharmacol.Jpn.*119,219-226 (2002))が、放医研では、遺伝子の変異をよりヒトのRTS患者の変異に近づけることによってノックアウトマウスの作製に成功した。同マウスは顕著な成長阻害、皮膚異常などRTS患者の症状を示し、更には早老症状も呈する、初めてのRecQヘリカーゼファミリー遺伝子ノックアウトマウスである。モデルマウスが誕生したことで、RecQL4タンパク質の機能解析だけではなく、RTS症発症の機構解明が期待されるとともに、老化とゲノム安定性の関係理解のためのモデルシステムの構築が可能となり、同分野の研究の発展が期待される。

この成果は、英国の9月15日号の*Human Molecular Genetics*誌に報告された(Vol.12, P2293-2299)。モデルマウス作成法の特許については既に申請済みである。

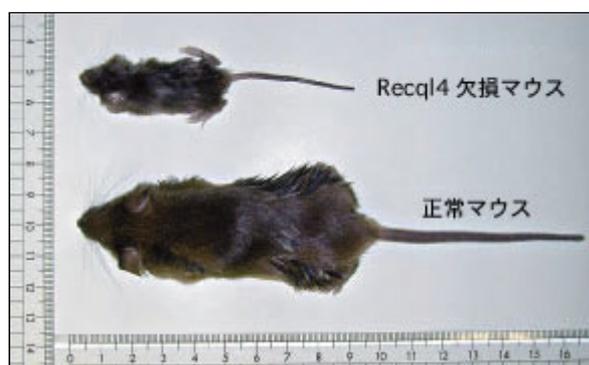


写真1 生後3カ月。Recql4遺伝子を破壊したマウスは、同じ日に生まれた兄弟マウスに比べ、体の小ささが顕著である。写真2 生後8ヶ月。典型的な症状のひとつである脱毛が顕著な例。毛の色も退色している。皮膚も非常に薄いためか、傷がしやすい事も特徴である。
(Vol.12,P2293-2299)

(放射線安全研究センター 遺伝子発現ネットワーク研究グループ
チームリーダー 安倍 真澄)

お知らせ

ジャーナルに紹介された放医研・研究者の発表論文

発表原著論文のうち8月1日～9月12日までにジャーナルに掲載された論文は以下のとおりです。

タイトル	発表者	ジャーナル	巻/頁/年
Technetium-99 Behavior in the Terrestrial Environment -Field Observations and Radiotracer Experiments-	K.Tagami	Journal of Nuclear and Radiochemical Sciences	4 A1-A8, 2003
Charge fraction of 6.0 Me V/n heavy ions with a carbon foil: dependence on the foil thickness and projectile atomic number	Y.Sato, A.kitagawa, M.Muramatsu, T.Murakami, S.Yamada, C.Kobayashi, Y.Kageyama, T.Miyoshi, H.Ogawa, H.Nakabushi, T.Fujimoto, T.Miyama, Y.Sano	Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B	201 571-580, 2003
Detection of heavy ions for cancer therapy using amorphous carbon nitride a-CN _x films prepared by a nitrogen radical sputter method	T.Katsuno, S.Nitta, D.Ohsawa, Y.Sato	Diamond and Related Materials	12 672-676, 2003 12(2003)
Resonant Neutral-Particle Emission in Collisions of Electrons with Peptide Ions in a Storage Ring	T.Tanabe, K.Noda, M.Saito, S.Lee, Y.Ito, H.Takagi	Volume 90, Number 19 PHYSICAL REVIEW LETTERS	90 193201- 1- (19) 193201- 4, 2003
Transfer Factors of Radioiodine from Volcanic-ash Soil (Andosol) to Crops(火山灰土壌(黒ボク土)から作物への放射性ヨウ素の移行係数)	Tadaaki Ban- nai, Yasuyuki Muramatsu	Journal of Radiation Research	44(1) 23-30. 2003
The medaka fish Tol2 transposable element can undergo excision in human and mouse cells.	A.Koga, A.Iida, M.Kamiya, R.Hayashi, H.Hori,	Journal of Human Genetics	48(5) 231-235, 2003

	Y.Ishikawa, A.Tachibana		
ESR measurement of rapid penetration of DMPO and DEPMPO spin traps through lipid bilayer membranes	K.Anzai, T.Aikawa, Y.Furukawa, Y.Matsushima, S.Urano, T.Ozawa	Archives of Biochemistry and Biophysics	415 251-256, 2003
The Skin Surface Temperature Change of Hand and Central Portion of Forehead during Qi-emission Task(発気課題時における手掌および前額正中部の皮膚表面温度変化)	Weizhong Chen, Tong Chang, J.Nureki, Houtou Oh, Suzue Haraguchi, J.Kotake, M.Yamamoto	Journal of International Society of Life Info-rmation Science	21(1) 65-78, 2003
The Specific Induction of Osteosarcomas in Different Mouse Strains after Injections of ²³⁹ Pu Citrate	Y.Oghiso, Y.Yamada	Journal of Radiation Research	44 125-132, 2003
Disappearance of Nuclear Binding Proteins Specifically Bound to the Upstream Region of the Interleukin-1 beta Gene Immediately after Irradiation of Mouse Macrophages	H.Ishihara, Izumi Tanaka, Hong Wan, Cheerarattana Cheeramakara	Journal of Radiation Research	44 117-123, 2003
Bystander effect induced by counted high-LET particles in confluent human fibroblasts: a mechanistic study	CHUNLIN SHAO, Y.Furusawa, Y.Kobayashi, T.Funayama, S.Wada	The FASEB Journal	17 1422- 1427, 2003
Bystander Effect induced by counted high-LET particles in confluent human fibroblasts: a mechanistic study	C.Shao, Y.Furusawa, Y.Kobayashi, T.Funayama, S.Wada	The FASEB Journal	17 1422- 1427, 2003
p53-dependent hyperthermic enhancement of tumor growth inhibition by X-ray or carbon-ion beam irradiation	A.Takahashi, I.Ota, T.Tamamoto, I.Asakawa, Y.Nagata, H.Nakagawa, N.Kondo, K.Ohnishi, Y.Furusawa, H.Matsumoto, T.Oonishi	International Journal of Hyperthermia	19 145-153, 2003

Bystander effect induced by counted high-LET particles in confluent human fibroblasts: a mechanistic study	Chunlin Shao, Y.Furusawa, M.Aoki, K.Ando	Radiation Research	160 64-69, 2003
Comparative analysis of G2 arrest after irradiation with 75 keV carbon-ion beams and ¹³⁷ Cs gamma-rays in a human lymphoblastoid cell line	S.Matsumura, T.Matsumura, S.Ozeki, S.Fukushima, H.Yamazaki, T.Inoue, T.Inoue, Y.Furusawa, K.Eguchi- Kasai	Cancer Detection and Prevention	27 222-228, 2003

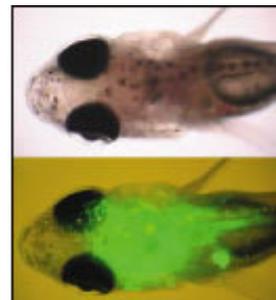
TOPICS

放医研のGFPトランスジェニックメダカ

■イントロダクション

近年、メダカ、ゼブラフィッシュを始めとする小型魚類は、初期胚操作の容易さ、ゲノムの小ささ、ゲノムワイドスクリーニングに有効などから、一躍実験動物のモデル動物として注目を浴びるようになった。一方、放医研のメダカは世界で初めて魚類で近交系(ストレイン)を確立したことで有名で、それを評価され、現在バイオリソースをはじめとする外部資金を得ている(放医研ニュース2002/11月号)。

昨年の11月より博士号取得若手研究員として着任した著者が開発したGFPトランスジェニックメダカを紹介する。またその応用、将来の展望も概説する。



孵化後約1カ月のグロビン(ad.β1)GFPトランスジェニックメダカ：血球が緑に光っている
上：明視野で見たもの
下：同じメダカを蛍光と明視野で見たもの

■実験動物としてのメダカのポテンシャル

メダカは古くからペットとして親しまれている小型魚類であるが、大きな卵、透明な胚、遺伝的に性が決定されている点、などから、日本では1940年代から実験動物として使用されてきた。1980年に放医研田口(兵藤)泰子博士によって世界で初めて魚類の近交系(ストレイン)をメダカで確立したことにより、一躍実験動物としての有用性は高まり、現在、放医研のメダカは世界中に譲渡され研究されている。メダカ(魚類)はヒト(哺乳類)と同じ脊椎動物であり、ほぼ相同な遺伝子を持っているとされている(7~8割)。また、メダカゲノムの総数はヒトの1/4の約800Mbであり、これらの利点から、現在大規模なミュータントスクリーニングがおこなわれ、興味深いミュータント(奇形)が多数スクリーニングされている。近年、日本を中心にメダカゲノムプロジェクトも開始され、来年までに6×のゲノムを解析する(ここで読まれているゲノムも放医研でつくられたメダカ由来である)。これらのことから、近年メダカを使って新しく研究をはじめめる研究者が増えてきている。

■メダカグロビン遺伝子のゲノム構造とその発現様式

ヘモグロビンは赤血球中に存在する酸素運搬蛋白質であり、αタイプ2個とβタイプ2個のテトラマーで構成されている。脊椎動物のヘモグロビンは発生の過程で転換することが知られているが、その詳細なメカニズムについては今なおよく解っていない。私はメダカ全グロビン遺伝子のゲノム構造を解析し、さらにメダカに全12種類存在しているグロビン遺伝子の発生過程における発現様式を解析した。メダカのグロビン遺伝子のゲノム構造はヒトなどの哺乳類のそれとは大きく異なり、また発現様式もヒトとは異なるものが存在することが示された(図1)。次に、これら時期特異的な発現様式がどの領域で制御されているのかを調べるために、いくつかの時期特異的な発現を示すグロビンの上流域約1キロをレポーター遺伝子GFP(green fluorescence protein)につけ、メダカ卵にマイクロインジェクションし、トランスジェニックメダカを作製した(図2)。それぞれのトランスジェニックメダカは血球のみで特異的に発現し、GFPは下流域に存在しているGbと同じ時期特異的な発現様式

を示した。このことはメダカグロビン上流約1Kbpが時期特異的な発現を制御するのに十分な領域であることが示された。

■グロビンGFPトランスジェニックメダカの応用例

胚が透明で、全身の血球を生きたまま細胞1個レベルで追っていきけるグロビンGFPトランスジェニックメダカは様々な面で応用が可能であり、実際に研究が始まっている。

<X線による血栓の感知>

メダカ初期発生の血管形成時にX線(5Gy)を照射するとさまざまな部位に血栓が形成されることが示された(図3)。これまでの肉眼での観察では解析に限界があったが、グロビンGFPトランスジェニックメダカを用いることにより、生きたまま1個体中の細胞1個レベルの解析が可能になった。

<環境因子の毒性、新薬の副作用を検出する系として>

エストロゲン投与により、血管形成不全や血栓形成が出来ることが知られている。内分泌攪乱物質、いわゆる、環境ホルモン(エストロゲン様物質)を検出するために、このメダカは利用することが出来る。これは、環境ホルモンだけではなく、薬物の副作用などをみるのにも有効であり、現在共同研究(アムサイト(株)、国立環境研)で実際に、「薬の副作用と環境因子の毒性を見ることが出来るのではないか」ということで研究が始まっている。

■今後の展望

このGFPトランスジェニックメダカの技術を利用すれば造血幹細胞を光らせ、解析することも可能である。この系が確立すれば、1個体の個体レベルで発生を追いながら、生きたまま、造血幹細胞の動向を追っていきける。さらにFACS(fluorescent activated cell sorter)で幹細胞を単離して、培養や脾コロニーなどの実験も可能である。そうしたことによって造血幹細胞の分化、増殖、およびそれらに対する放射線の影響などの研究を個体レベルで追っていきけるのではないかと考えている。

(グロビンGFPトランスジェニックメダカの、実際に光る血球が流れていく様子はお手持ちのパソコン(Mac,Win)で簡単に見ることが可能です。興味のある方は k_maruya@nirs.go.jpまで。CDをお貸しします。)

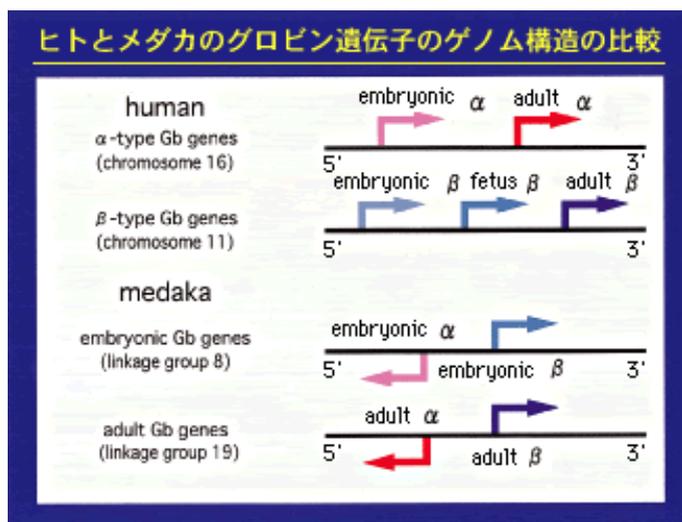
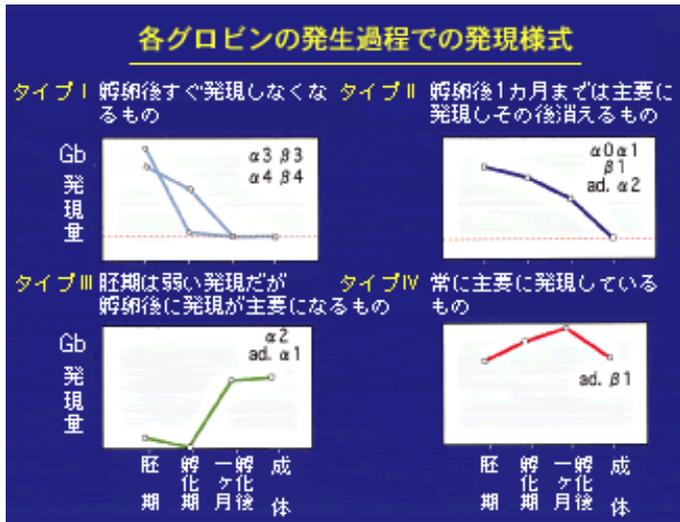


図1

1A:ヒトとメダカのグロビン遺伝子のゲノム構造の比較

ヒト(哺乳類)では、グロビン遺伝子はα-グロビンとβ-グロビンがそれぞれ別々の染色体上に存在し、その中にそれぞれ胚型、成体型が存在している。メダカ(魚類)では、胚型グロビンと成体型グロビンがそれぞれ別々の染色体に存在し、その中にα-グロビン、β-グロビンが存在している。→は遺伝子の向きを示す。

図1A



1B:各グロビンの発生過程での発現様式

メダカがゲノム上に計12個のグロビン遺伝子を持ち、それらの発生過程での発現様式は大きく4つに大別された(グループ1:孵化後すぐに発現しなくなる。グループ2:卵の時期から卵孵化後約1ヶ月の間発現し、生体ではなくなる。グループ3:卵の時期は発現していないが孵化後に発現し始める。グループ4:常に発現している。)

図1B

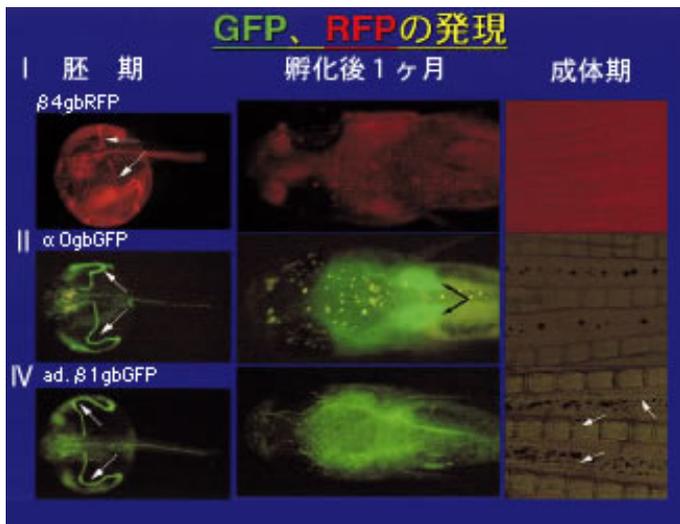
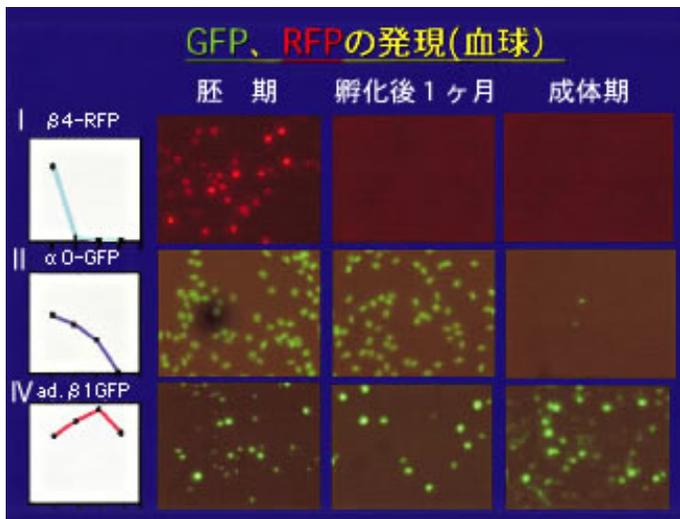


図2

2A:3種類の異なる発現様式を示すグロビンのそれぞれ上流域約1キロにレポーター遺伝子(GFP、RFP)をつけ、受精卵に打ち込みトランスジェニックメダカを作製した。ベクターがゲノムに取り込まれ、ラインとして確立したものを写真に示す。矢印で示したところが(GFP、RFP)を発現しているところ。3種のメダカはそれぞれ違った時期に(GFP、RFP)を発現している。

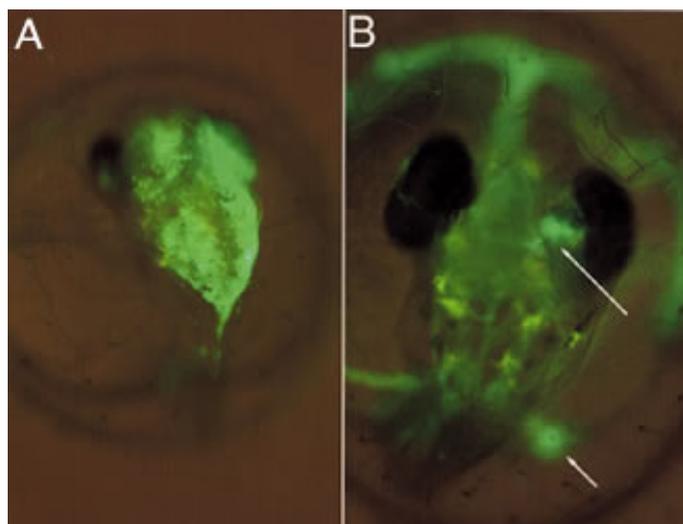
図2A GFP写真



2B:Aの図に対応するステージでのメダカの血球写真。左の模式図はそれぞれの下流に存在するグロビンの発現様式を示す。それぞれの血球で(GFP、RFP)の発現は左の様式図とよく対応している。

図2B 血球写真

図3



X線照射によりつくられたメダカ胚の血栓
メダカ胚の血管形成時にX線を照射すると血栓が確認された(矢印)。
A:20Gy B:5Gy

図3

(実験動物開発研究グループ 第一チーム 博士号取得若手研究員 丸山 耕一)

研究レポート

多様な放射薬剤による精密診断を可能とするコンプトンカメラ -解析的画像再構成法の開発により実現へと前進-

近年の半導体ガンマ線検出器の急速な発展により、優れた特性が期待されながらも未完のままとなっている1つの画像診断装置が脚光を浴び始めている。本報告では、この診断装置の基本的特徴と共に、新規に開発に成功したこの診断装置のための画像再構成手法について概説する。

■核医学診断装置

生体内で特異な状態を示す部位(例えば、急速に増殖するガン細胞)に集まりやすい物質に、ガンマ線を放射する機能を持たせた物(放射薬剤)を生体に投与する。すると、生体内のその特異状態部位はガンマ線で明るく光ることになる。ガンマ線は体を透過するため、生体を切開しなくとも、体の外からガンマ線で光る特異状態部位を確認することが出来る。そこで、体の外にガンマ線の検出器を並べガンマ線源(放射薬剤)の方位測定を行い、かつ、その測定結果から特異状態部位を表示する生体の断層画像を作成(画像再構成)し診断を行う。このような装置(核医学診断装置)としては、PETやSPECTと呼ばれる装置が開発され、広く基礎・臨床医学現場において使用されている。

■コンプトンカメラ

核医学診断装置では、体外に放射されるガンマ線の検出利用効率が高いほど、解像度の良い診断用断層画像を得ることができる。この点から、近年、にわかに注目を集め始めた未完の核医学診断装置にコンプトンカメラと呼ばれる物がある。PETは、対方向にガンマ線を双発する放射薬剤のみに対応可能であるが、コンプトンカメラは、SPECTと同様に、ガンマ線を単発する放射薬剤をも利用することが可能である。SPECTでは、ガンマ線源の方位情報を得るために、一重の検出器の前面に鉛の隔壁を結合させ、その鉛の隙間を通過し検出されるガンマ線からガンマ線源方位を隙間に沿った直線上に限定する方法(機械的コリメーション)を用いる。これに対して、コンプトンカメラでは二重の検出器を利用し、前面の検出器内の電子により光子として弾性散乱(コンプトン散乱)されるガンマ線の散乱角を計算し、ガンマ線源方位をその散乱角の2倍を頂角とする円錐面上に限定する方法(電子的コリメーション)を用いる。(図1参照)

SPECTでは、高いエネルギーのガンマ線は鉛の隔壁を透過する確率が高く、ガンマ線源方位の限定が不確実となり、解像度の良い断層画像が得られなくなる。さらにSPECTでは、低いエネルギーのガンマ線の場合でも、検出器に対し斜めに入射するガンマ線は鉛の隔壁にさえぎられガンマ線源方位情報として貢献しない。これらの問題点はコンプトンカメラには無い。電子的コリメーションを用いるため、広いエネルギー範囲のガンマ線に対応でき多様な放射薬剤が利用可能である。さらには、斜行入射ガンマ線の利用が可能であり、高い効率でのガンマ線利用により高解像度の断層画像取得が期待できる。

■画像再構成

画像再構成の方法は解析的手法と反復計算手法に大別される。いずれも、測定された放射薬剤の方位情報に基づきコンピュータを用いて断層画像を作成する方法(CT)であるが、一般に、解析的手法は反復計算手法に比較して短い計算時間で結果を得ることができるため実用性が高い。コンプトンカメラの場合、ガンマ線源情報は直線ではなく円錐面の集合として与えられるため、従来の解析的手法は適用できず、新たな手法(部分角逆投影法)の開発を行った。そこでは、直線上で定義される三角関数ではなく球面上で定義される特殊な関数(球面調和関数)による級数展開が利用された。そして、二重検出器の後面検出器においては、その大きさや形状に実用上の制限が出てくるため、前面検出器でのガンマ線のコンプトン散乱角を制限できるように手法を構築することに成功した。さらには、前面検出器でのガンマ線のコンプトン散乱が運動する電子に対して起こること等に起因する、散乱角の不確定性による断層画像解像度の劣化を補正すべく、手法の改築を行うことに成功した。(図2参照)

実用性の高いコンプトンカメラ用画像再構成手法である部分角逆投影法の開発により、様々な放射薬剤を用いた精密診断を可能とする核医学診断装置としてのコンプトンカメラのフィージビリティは、大きく前進したと言えよう。

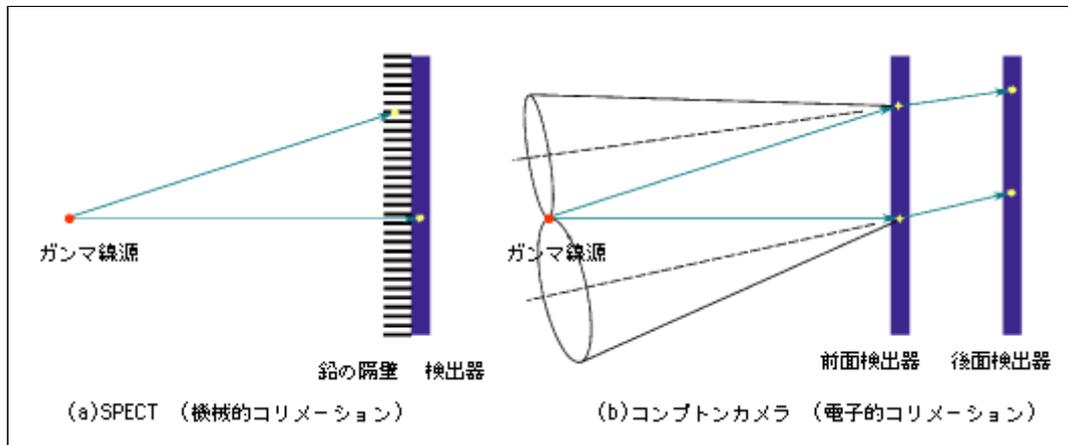


図1 線源方位情報とガンマ線利用率の違い

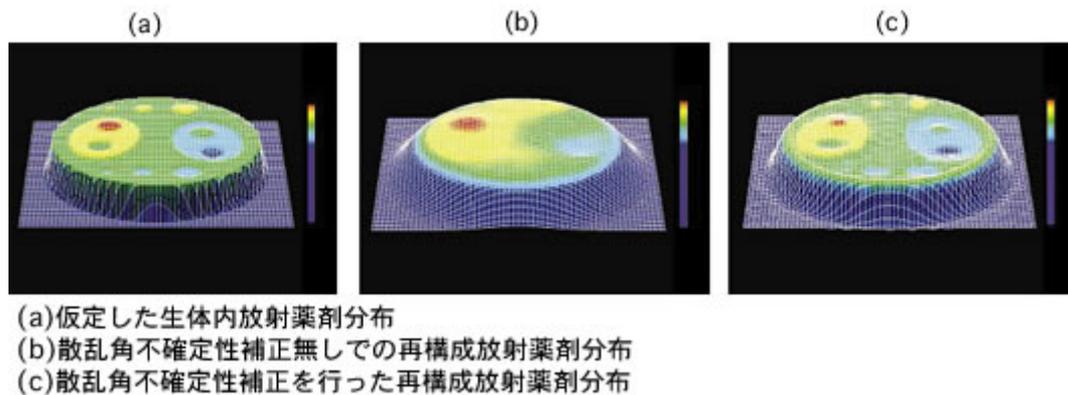


図2 部分角逆投影法による画像再構成例

(重粒子医科学センター平澤雅彦、富谷武浩、柴田貞夫)

お知らせ**宇宙からヒトを眺めて
第3回放射線安全研究センターシンポジウム開催**

人類の宇宙進出は目覚ましく、今後20年以内には火星への旅も計画されています。宇宙で安全に人が生活するためには、想定される健康障害を予見、それをどうすれば克服できるかが必要です。

今回のシンポジウムでは、宇宙で暮らすための諸問題や、宇宙放射線研究の現状と課題について、様々な立場の研究者が、どのように対応しているのか、しようとしているか等を紹介いたします。

特別セッションでは、若い世代の人達や、宇宙飛行士などの方々に、宇宙への取り組み、宇宙への夢、今後の課題について語って頂きます。

多くの方々の来場をお待ちいたします。

放射線安全研究センターシンポジウム

- 日 時 :平成15年12月4日(木)10:00~17:00
12月5日(金) 9:15~17:10
- 場 所 : (独)放射線医学総合研究所 講堂
- テーマ: 「宇宙からヒトを眺めて」
- 参加費 : 無料
- 申 込 : 不要
- 主 催 : (独)放射線医学総合研究所
共 催 : 日本放射線影響学会、日本保健物理学会
後 援 : 宇宙航空研究開発機構、日本宇宙放射線研究会
- 問い合わせ : 放射線医学総合研究所
- 国際・研究交流・情報室
TEL 043-206-3024
FAX 043-206-4061
E-mail:kouryu@nirs.go.jp
- 広報室
TEL:043-206-3026
FAX:043-206-4062
E-mail:info@nirs.go.jp
- プログラム

●○第1日目12月4日(木) 10:00~17:00

本シンポジウムの狙い 藤高 和信(放医研)
基調講演 座長:中村 裕二(放医研)
「宇宙に住むということ」 的川 泰宣(JAXA)

I.宇宙で暮らすための諸問題(1)

座長:長岡 俊治(藤田保衛大)
1.宇宙で被ばくする放射線の量 保田 浩志(放医研)
2.宇宙放射線防護に伴うリスク 甲斐 倫明(大分看科大)

II.宇宙で暮らすための諸問題(2)

座長:早田 勇(放医研)
3.宇宙の重粒子線による生物影響 大西 武雄(奈良医大)
4.宇宙放射線による遺伝的影響は 岡安 隆一(放医研)
5.微小重力の問題は解決できるか 福田 俊(放医研)

III.宇宙で暮らすための諸問題(3)

座長:飯田 孝夫(名大)
6.宇宙で見られる機器異常 粟屋 伊智郎(三菱重工)
7.航空機搭乗時の被ばく線量 内堀 幸夫(放医研)

招待講演

座長:島田 義也(放医研)
「航空機搭乗者の健康管理」 加地 正伸(日本航空)

●○第2日目12月5日(金) 9:15~17:10

IV.宇宙放射線研究の現状と課題(1)

座長:丹羽 太貫(京大)
1.地上での宇宙放射線研究 野島 久美恵(放医研)
2.低線量放射線の生物影響 酒井 一夫(電中研)

特別講演

座長:村松康行(放医研)
「宇宙で放射線は予測できるか」 富田 二三彦(通総研)
「閉鎖された環境での生活」 新田 慶治(環境技研)

V.宇宙放射線研究の現状と課題(2)

座長:古川雅英(放医研)
3.宇宙の中性子線を測るために 高田 真志(放医研)
4.中性子線の生物影響 荻生 俊昭(放医研)
5.マイクロビームを利用した研究 鈴木 雅雄(放医研)

VI.特別セッション「宇宙へ出て行くことの意味」

座長:小澤 俊彦(放医研)
ミニ講演「若い世代からのコメント」
市立千葉高SSHグループ

特別講演

「宇宙探査計画の今」 矢野 創(JAXA)

特別講演

「宇宙で必要なこと」 古川 聡(JAXA/宇宙飛行士)

シンポジウムの総括

藤高 和信(放医研)

第5回一般公開講座 「環境と重粒子線がん治療」を開催

独立行政法人となってから、定例的に開催している公開講座を、平成15年8月22日(金)14時から17時まで、放医研内の重粒子治療推進棟大会議室で開催しました。

今回は、「環境と重粒子線がん治療」をメインテーマに、以下の3演題で講演を行いました。

<月の砂漠で考えたこと-黄砂をめぐる放射線科学->

講師：古川 雅英
ラドン研究グループ第一チームリーダー

<重粒子線がん治療装置(HIMAC)とは>

講師：野田 耕司
加速器物理工学部 加速器開発室 主任研究員

<肝がん:切らずに治す重粒子線がん治療>

講師：加藤 博敏
重粒子医科学センター病院 第一治療室医長

この講座も今回で5回目ですが、毎回、会場が満席の参加者が講演を聴きに訪れ、講演後の質疑応答では、多数の質問で予定時間を超過するなど、活気ある講演会となりました。

参加者のアンケート結果からも、この講演会に対する期待や、今後のテーマへの希望などが多数寄せられ、今後、この結果を基に放射線に関することを分かりやすく、ご理解いただける講演会にするため、検討していきたいと思います。



寄附金の募集について

放射線医学の発展のために御協力をお願いいたします

(独)放射線医学総合研究所では、皆さまからの寄附を受けております。皆様からいただいた寄附金は、重粒子線がん治療をはじめとした様々な研究に役立てさせていただきます。なお、独立行政法人放射線医学総合研究所は、所得税法および法人税法上の特定公益増進法人ですので寄附金控除などの税法上の特典が受けられます。

■連絡先:独立行政法人 放射線医学総合研究所
企画室企画課寄附金担当

TEL: 043-251-2111(代表) 内線(232)、043-206-3022(直通)

E-mail:kifukin@nirs.go.jp

がん治療最前線

シリーズ27 頭頸部悪性腫瘍に対する炭素イオン線治療の途中解析 -粘膜悪性黒色腫について-

重粒子医科学センター病院では、1994年6月より世界で初めて医療目的で設立された重粒子加速器(HIMAC: Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)を用いて炭素イオン線による癌治療臨床試験が開始されています。そして、まずは頭頸部悪性腫瘍を対象に臨床試験を開始され、以降多くの部位の臨床試験が行われています。その結果および途中経過をみると、当初の予想通りかそれ以上の良好な結果が得られています。

■はじめに

本報告では、HIMACを使用して1997年4月から2003年8月までの間に行われた、『頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線のフェイズII臨床試験(略称:頭頸部III,通し番号9602)』のうち粘膜悪性黒色腫についての途中報告を致します。

■頭頸部粘膜悪性黒色腫に対する従来の放射線治療

わが国においては、全悪性黒色腫の33～56%を頭頸部悪性黒色腫が占め、全頭頸部悪性黒色腫の35～48%を頭頸部粘膜悪性黒色腫が占めています。従って、頭頸部粘膜悪性黒色腫は全悪性黒色腫の約10%を占めていることとなります。頭頸部粘膜悪性黒色腫は人種および地域間で差を認めており、欧米では、それぞれ15～33%、2.7～7.6%そして1%以下とその発生頻度は低く、本邦では稀ではありますが、時には遭遇する可能性のある疾患と思われます。

本疾患は発生頻度が少ないことから、粘膜悪性黒色腫に対する系統的な治療に関する報告は少なく、その中でも、従来の放射線治療や化学療法はほとんど効果を示していないのが現状です。従って、治療の第一選択は広範な外科的切除ですが、Nandapalanらは『粘膜の元来の解剖が、鼻腔においては直下の骨に直接接していることや、眼球、頭蓋底、脳に近接していることから、その治療はより複雑であり、これらの因子が根治的治療をしばしば不可能にしている』。また、『外科的切除を行った場合には、切除の安全域が広いために、機能的かつ審美的な欠損は避けられない部位である』と述べています。

従って、外科的切除においては顔面・頭頸部の機能および美容上の問題から広範な安全域を十分にとった切除・再建は困難なことが多く、その際は放射線治療や抗癌剤治療および免疫・ホルモン治療と併用することが多くなります。しかし、その結果は不良なことが多く、報告されている5年生存率は30%前後であります。

Manolidisらは1997年に、それまで発表された1000症例近い粘膜悪性黒色腫のreviewを行っており、治療の第一選択は外科的切除単独治療で、5年生存率が17%、10年生存率が5%であったと報告し、手術と併用されたあるいは単独で行われた放射線治療および化学療法は、全く効果がなかったと結論しています。

粘膜悪性黒色腫に対する放射線治療単独での報告は少なく、TrottiらはCR(complete response:完全寛解)率が57～72%、局所制御率が3年で36～61%と

放射線治療の有効性を認めています。結論として、外科的切除後の術後照射として30Gy/5回/2.5週間(中枢神経系が照射される場合は60Gy/30回/6週間)を、放射線治療単独のときは36Gy/6回/3週間(中枢神経系が照射される場合は70Gy/35回/7週間)を勧めています。

■ 頭頸部粘膜悪性黒色腫に対する炭素イオン線治療

● 対象

放医研において1997年4月～2003年8月までに、68例の頭頸部悪性黒色腫患者について炭素イオン線のPhase II臨床試験が行われました。68例の内訳は、性別は男性が36例で女性は32例、年齢は38～79歳まで平均は58歳でした。疾患の原発部位は、鼻腔が36例、副鼻腔が16例、口腔が6例、咽頭が3例、唾液腺が1例、その他が1例でした。新鮮例(初回治療例)は31例で、化学療法後残存再発例が23例、術後残存再発例が11例、手術・化学療法後残存再発例が3例でした。

全症例ともに事前に、腫瘍の状況の説明、外科的治療、抗癌剤療法、従来のX線治療など各治療法の差異に関する説明、そして、炭素イオン線治療に関して説明が行われ、インフォームド・コンセントが得られています。

● 結果

使用した照射門数は、1門照射が3例、2門照射が36例、3門照射が26例、4門照射が3例であり、その標的体積の大きさは15.1～429.7mlまで平均192lmでした。

68例の前治療状況は、未治療の新鮮例が31例で化学療法あるいは術後残存再発例が37例と半数以上が炭素イオン線治療前に何らかの治療が行われていました。また、Stage別の割合は、Stage I+IIが12例でStage III+IVが19例と進行例が多数を占めていました。

炭素イオン線治療は全例が順調に行われ、特に皮膚・粘膜の急性期反応はいずれもgrade3以下で十分耐えられる治療でした。平均観察期間は2.6～61カ月まで平均23カ月でした。Kaplan-Meier法での5年局所制御率は84%を示しています。

次に、炭素イオン線治療を行った代表例2症例を紹介します。

症例1 59歳、男性、右鼻副鼻腔悪性黒色腫(図1)

右鼻閉感と鼻出血で発症。腫瘍は右鼻副鼻腔を中心に存在し、その大きさは85mm×75mm×80mmでした。化学療法が8クール行われ、その後57.6GyE/16回/4週の炭素イオン線治療が行われました。その後、右鼻部～右上顎部にかげ瘻孔形成を認めため、形成外科的治療が行われました。治療53カ月後には腫瘍はほぼ完全に消失しています。

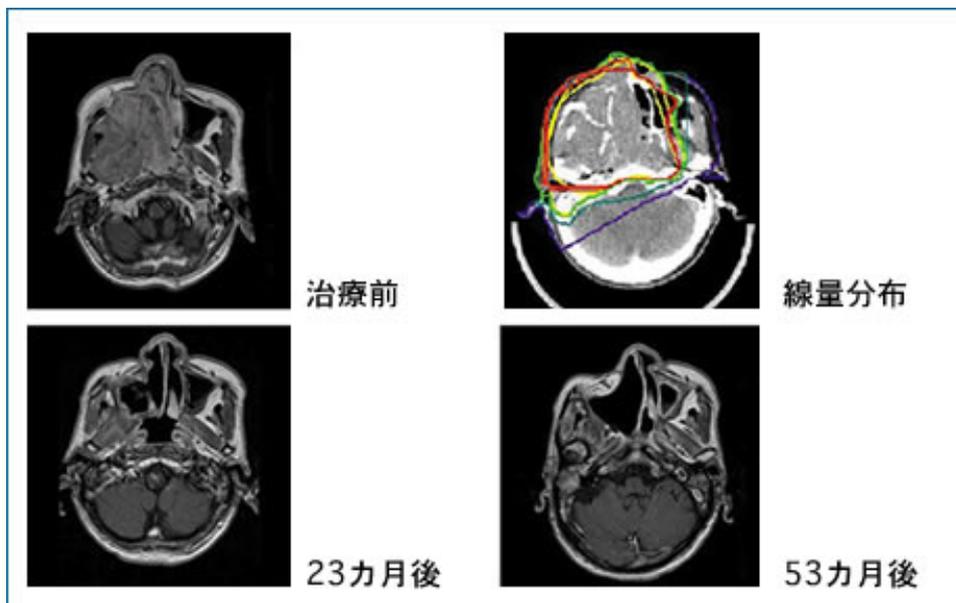


図1 右鼻副鼻腔悪性黒色腫

等線量曲線：赤96%、緑50%、青30%、紫10%

症例2 61歳、女性、舌悪性黒色腫 (図2)

舌背部の色素沈着と腫瘤を自覚し発症。腫瘍は舌背部を中心に存在し、その大きさは25mm×30mm×7mmで、弾性軟・有莖性・外向性発育を呈していました。化学療法が2クール行われ、その後57.6GyE/16回/4週の炭素イオン線治療が行われました。治療15カ月後には舌運動障害・味覚障害もなく腫瘍はほぼ完全に消失しています。

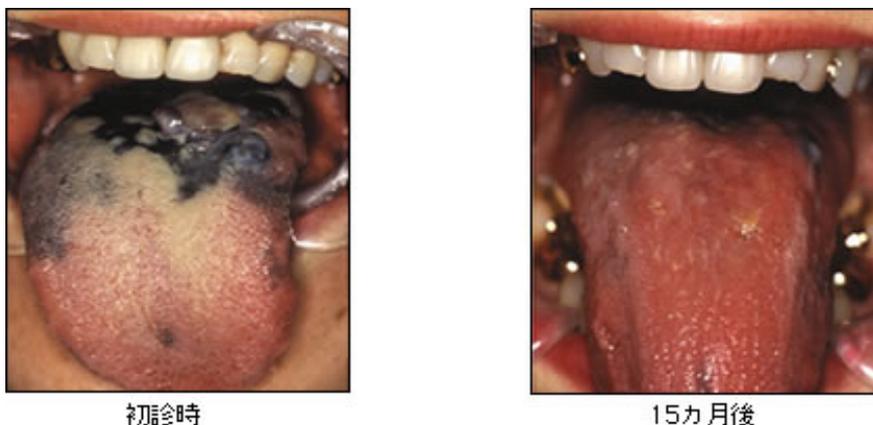


図2 舌悪性黒色腫

■まとめ・現在の課題・将来展望

頭頸部粘膜悪性黒色腫に対する炭素イオン線治療の結果は、他の治療法にはない良好な局所制御率が得られており、その治療の有効性が示されつつありますが、その生存率は2年で50%前後に低下します。その主因は遠隔転移の発生にあります。Manolidisらは、頭頸部粘膜悪性黒色腫において局所治療後の遠隔転移の発生が51.5%(171/332)であったと報告しています。本来的に遠隔転移しやすい悪性黒色腫に対する局所治療の意義が問題となりますが、炭素イオン線治療開始時にはNOM0で、かつ炭素イオン線治療後、局所制御されているにもかかわらず遠隔転移の発生を見る症例では、炭素イオン線治療前にすでに遠隔転移が存在していたと判断されます。このようなCT・MRIなど通常の画像検査法では認識できない粘膜悪性

黒色腫の微少転移に対して有効な治療を行えば、局所腫瘍は炭素イオン線で良好な制御を期待できることから、その生存率も改善することが予想されます。

そこで、2001年4月より頭頸部粘膜悪性黒色腫に対しては、全身補助療法として抗癌剤併用炭素イオン線治療を実施し、2003年8月までに26例の患者に対し治療が行われ、概ね良好な結果を得ています。皮膚悪性黒色腫に対する抗癌剤治療は、DAV(DTIC、ACNU、VCR)やCDV(CDDP、DTIC、VDS)などがあり、その奏効率は26%・33%と報告されていますが、粘膜悪性黒色腫に対する抗癌剤単独使用の報告はほとんどありません。本治療で使用するDAV療法は、本邦では比較的頻用されており、特に皮膚悪性黒色腫に対して外科手術と併用した使用経験が豊富で、安全に遂行可能な抗癌剤治療であります。同様に安全性が確認されている炭素イオン線治療と併用することで、その局所制御率に見合った高い生存率を得られる確実な臨床応用を実現していきたいと考えています。

(重粒子医科学センター病院 山本 信治、長谷川 安都佐、溝江 純悦)

ぱるす

エッセイ・ぱるす NO.23 「瑛九の描いた色紙を追って」



私は、書画に興味をもっていたことから、4～5年前、日本の前衛美術の先駆者で、国内外の多くの美術家に影響を及ぼした瑛九(1911-1960)の足跡を調べる機会を得た。彼についての情報は、今日まで私には全く無縁の人であった。画家の名前と地方の素封家に額に入れられ、愛好されたと思われる彼が書いた色紙「桜は散ることに真剣にして実を結ぶ」という詞を手がかりに、国会図書館に検索依頼した結果、戦後の著作物はなく、彼が宮崎県出身者であるということ、県人録調査でも紐解ける事がわかった。

そこで開館間もない宮崎県立美術館学芸課に問い合わせたところ思いがけない収穫があった。開館記念に自主企画展、魂の叙情詩「瑛九展」が平成8年4月に大々的に開催されていたことである。検索目的の一つである戦前に描かれた色紙には、さくらんぼの挿絵も添えられていたらしく、どのようなタッチの肉筆、肉声、風貌の持ち主なのか、どんな事に魂をときめかせていた人なのか、とても興味がそそられた。

そこで開館間もない宮崎県立美術館学芸課に問い合わせたところ思いがけない収穫があった。開館記念に自主企画展、魂の叙情詩「瑛九展」が平成8年4月に大々的に開催されていたことである。検索目的の一つである戦前に描かれた色紙には、さくらんぼの挿絵も添えられていたらしく、どのようなタッチの肉筆、肉声、風貌の持ち主なのか、どんな事に魂をときめかせていた人なのか、とても興味がそそられた。

取り寄せた資料の略歴によると、眼科医、杉田直の次男、瑛九(秀夫)は病弱で、母、雪を4歳の時失っている。1925年、日本美術学校洋画科入学、翌年退学、1929年、写真学校に入学、フォトグラム試作、その後、二科展、帝展に油絵出品するが落選、郷里宮崎美術協会第一回展に発表、1935年、中央美術展初入選、1936年写真印画紙を使った作品フォトデッサン「眠りの理由」を刊行、この時から、秀夫を瑛九(Q・Ei)と命名、新時代洋画展同人となり、翌年自由美術家協会結成、フォトコラージュシリーズを発表、抽象的な傾向の作品を制作の他、東洋的関心にも向けられた良寛、芭蕉に惹かれ、句作、静座、座る会を結成。1948年結婚後は、作風は写実から超現実主義、半具象的へと変っている。郷里の図書館、商工会議所での個展開催、1952年、浦和にアトリエを構え、翌年、東京国立近代美術館で現代写真展、抽象と幻想展(エッチング)を発表。油彩画つばさ制作中、病床につき、1960年、48歳で永眠。その間、画業のかたわら、地方講演を重ねており、福井で瑛九の会が結成され、色紙多数が好事家により収集されていた。今回の目的の色紙の情報は得られなかったが、美術館より企画展プログラムと収集家所有の色紙類の写真が数点同封されてきた。これは、私が一番欲しかった情報であり学芸員の行き届いた資料から、自分で描いていた瑛九像に反し、脆弱なタッチであるのに精神的骨太さを感じさせる書で、凡そ自分の描いていた像とはかけ離れたものであり、彼本来の病弱な気質に孤高さを備えた気品があり圧倒された。

この経験から、情報時代をうまく利用し、生きた美術探訪をこれからも試みていこうと思った。館を一度訪ねてみようとも思っている。彼の作品は宮崎県立美術館の他、関東域では、東京国立近代美術館、東京都現代美術館、埼玉県立近代美術館にも所蔵されている。

(元緊急被ばく医療研究センター 川瀬淑子)