

NEWS REPORT

次世代重粒子線照射システムの構築に向けて

世界初の医療専用の重粒子線加速装置HIMACが完成し、1994年6月21日に開始された重粒子線がん治療の臨床試験は、今年で15年目を迎え、2003年に認められた先進医療を含め、これまで4,500名以上の患者さんに対する治療を行ってきました。その治療成績は、外科手術に匹敵するとも言われており、治療における直接的な痛みもなく、機能の温存性に優れ、しかも治療期間が短く社会復帰が早いなどQOL(=生活の質)の高い治療法として国際的にも高い評価を得ています。

このような高い治療成績をあげるには様々な技術革新が必要でした。放医研では、呼吸に伴い変動する標的を照射する

「2次元呼吸同期照射」や体表面近くの正常組織への不要な線量を低減させる「積層原体照射法」など、加速器技術や照射技術の研究開発により、治療精度の向上や治療の効率化を図ってきました。しかしながら、より優れた治療成績を収めるには更なる技術革新が必要であり、例えば治療開始から終了までの間に縮小していく腫瘍や空洞の影響で位置が毎日のように変わる腫瘍に対する治療(オンデマンド治療)もひとつの課題でした。本稿では、このオンデマンド治療に対応した技術開発の現状と、これを実践する場としての第二治療棟建設(図1)について紹介します。

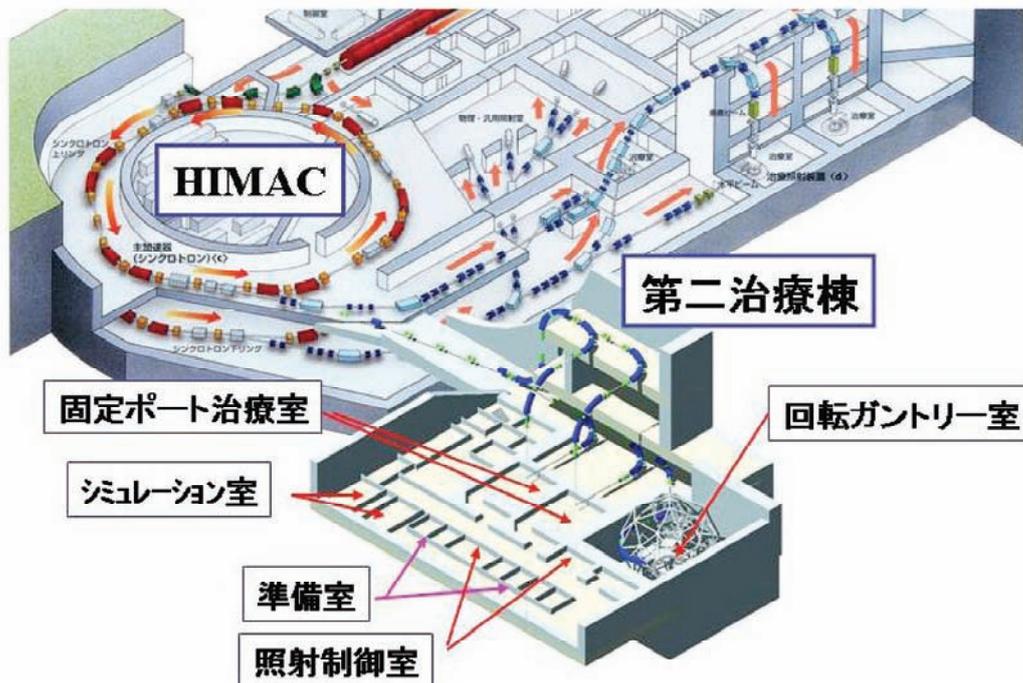


図1 現在のHIMAC棟につながる第二治療棟の鳥瞰図。

目次

◇ NEWS REPORT

次世代重粒子線照射システムの構築に向けて……………1~3

◇ Flash NEWS

第4回 日本分子イメージング学会 出展・参加報告……………4

第2回 アジア放射線影響会議(ACRR)に参加して……………5

◇ 栄えある受賞

第8回 産学官連携推進会議に参加・出展……………6

遠藤真広元企画部長が経済産業大臣賞を受賞……………6

◇ HIMAC REPORT

眼の炭素線治療と技術開発(ヘッドレスト編)……………7

◇ 栄えある受賞

アジア放射線研究連合(Asian Association of Radiation Research)より

アジア賞(AARR Award)を受賞……………8

塚本智史氏が第56回日本実験動物学会「最優秀賞」を受賞……………8

放医研では、HIMAC から得られる炭素イオンを使ってがん治療を行っています。その特徴のひとつが優れた線量分布を実現していることです。すなわち、がん細胞に集中して重粒子線を照射し、正常組織には可能な限り照射しないようにする技術で、これには図2(上)のような仕組みを使っています。患者さんの腫瘍の形に応じてコリメータやボーラスを作製し、腫瘍の形にあわせた治療照射を行っています。

しかしながら、治療開始から終了までの間に、腫瘍が小さくなっていき、その大きさや形が変わっていくものもあります。その例を図3に示します。

この症例では、治療照射前に 800cc 以上もあった腫瘍が治療照射終了時には10分の1以下になっており、このこと自体は良い事なのですが、治療の間に腫瘍の大きさや形が著しく変わってしまうと、ボーラス、コリメータを何度も作り直す必要があり、また腫瘍の近くにある正常組織を照射してしまう恐れもあります。

このようなことを防ぐため、腫瘍の大きさや形の変化に応じた治療計画を立て、臨機応変に治療照射を進めることが重要となります。このような治療法をオンデマンド治療と呼んでいます。その実現のため、我々は3次元スキャニング法を中心とした次世代照射システムの要素技術の開発を行ってきました。ペンシルビーム・3次元スキャニング法とは1 cm (一円玉の半分) ぐらいの細いビームで腫瘍を塗りつぶすように照射する方法で、非常に精度の良い照射方法です(図2下)。

この照射方法は、放医研のサイクロトロンを使った陽子線治療で行われたのが最初です。1990年代からスイス・ポールシェラー研究所の陽子線治療やドイツ・重イオン科学研究所の炭素線治療でも行われてきました。しかし、肺がんや肝臓がんなど、呼吸するたびに動く臓器におけるがん治療では行われていませんでした。なぜなら、動いている腫瘍にペンシルビームを正確に当てるのが非常に難しいからです。放医研の重粒子線がん治療では、頭頸部腫瘍などの動かないがんはもちろん、肺がんなど呼吸とともに動く腫瘍の治療も行っており、これらにも適用できる3次元スキャニング法を開発しなければ、オンデマンド治療は実現したとは言えません。

そこで考えられたのが、呼吸位相同期・リスキャンニング法です。簡単に言えば「呼吸のタイミングに合わせて、何度も塗りつぶす」方法です。もう少し詳しく説明すると、まず呼吸動作の中でも臓器の動きが一番小さくなる

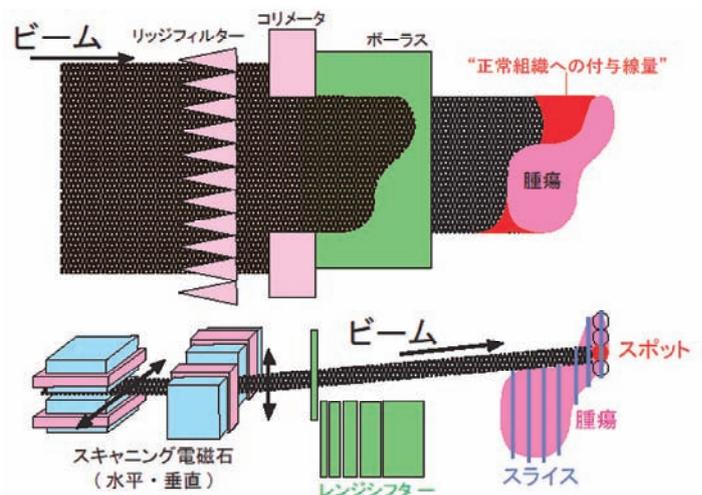


図2(上): これまで HIMAC で用いられてきた拡大ビーム照射システムの模式図。HIMAC の加速器で生み出される高速の炭素イオンビームは、リッジフィルターと腫瘍の形状に合わせて作られるコリメータ、ボーラスにより、その形状に合わせて治療照射がおこなわれる。しかしながら炭素イオンビームが届く範囲は、原理的に腫瘍の最大の厚さに合わせざるをえないため、厚みの薄い部分の手前にある正常組織には、余分な照射線量を与えてしまう。

(下): ペンシルビーム・3次元スキャニング照射システムの模式図。腫瘍全体を深さ方向(この図では左右方向)にスライスした板状の物体が何層にも重なって出来ていると仮定する。治療照射は、まず一番深い層をスキャニング電磁石を用いてペンシルビームを動かして、ビームで塗りつぶす。次にレンジシフターを1枚追加して、2番目に深い層をビームで塗りつぶす。これを繰り返すことにより、全ての層、すなわち腫瘍全体をビームで塗りつぶすように治療照射する。この方法を用いることにより、上の拡大ビーム照射システムのように、正常組織を照射することなく、また腫瘍の大きさが変化しても臨機応変に治療照射が行える。

"呼吸"、すなわち息を吐いた短い時間内にきっちりと一つのスライスをペンシルビームで塗りつぶす方法です。しかも、リスキャンニングと名前がついているように、何度も塗りつぶすので、腫瘍が少々動いてもムラなく塗りつぶすことができます。

しかし、この方法には、次の2つの大きな問題点がありました。ひとつは、腫瘍のスライスごとに断面積が異なるので、同じ時間内で照射(ビームによる塗りつぶし)を終えるためには、スライスごとにビームの強さを変えなければいけません。ふたつめは、何度もビームで塗りつぶすので、その分時間がかかります。例えば、10回塗りつぶす直前に



は時間が10倍かかり、現在、2分で終わる照射の場合、20分もかかってしまいます。

これらの問題解決には、様々な技術開発が必要でした。

ひとつめの問題に関しては、放医研で開発されたRF-KO法というシンクロトンからのビーム取り出し法を応用することで解決できました。ふたつめの照射時間を短くする問題は、治療計画の工夫や高速スキャンング電磁石の開発などを組み合わせることにより、これまでと比べて100倍速い3次元スキャンング法を実現することに成功しました（詳細は放射線科学 Vol.51、8月号参照）。

以上に述べた基礎研究の成果を実際の臨床に応用するために、我々は第二治療棟の設計を行いました。その鳥瞰図を図1に示します。第二治療棟は、水平と垂直の高速3次元スキャンング照射ポートを備えた治療室を2室、炭素線回転ガントリーの治療室を1室の3つの治療室を備える設計になっています。その他、治療のシミュレーションを行う2つのシミュレーション室、患者さんの待合ロビーなどを備えています。HIMACシンクロトンからビームを導くために、HIMAC棟と第二治療棟は地下トンネルでつながっています。

建設工事は、今年2月から始められました。現在図4に示すように、急ピッチで建設が進められています。完成予想図を図5に示します。患者さんは現病院から第二治療棟に来ますが、外来の患者さんも増えることを予想して、1階には玄関とそれに続くロビーも設けられています。

これまで述べてきたように、次世代照射システムの開発は、呼吸による移動や変形だけでなく、治療期間の中で日々変化する腫瘍の形や位置の対応した“オンデマンド照射法”の実現のための第一歩です。放医研では、今回ご紹介した内容の他に、患者さんの位置決めを正確に短時間で行うためのロボット治療台の開発や呼吸や心拍で腫瘍の3次元の動きを直接観測する研究も行っています。また、腫瘍の中でも放射線感受性の違いに応じて線量を変える照射治療法や、オープンPETを用いることで“見ながら治療”への挑戦も現実味を帯びて来る日も遠くないかも知れません。

放医研は、より治療効果が高く、安全で、患者さんの負担の少ない放射線治療を目指し、今後も研究開発を続けていきます。

重粒子医科学センター物理工学部長 野田 耕司

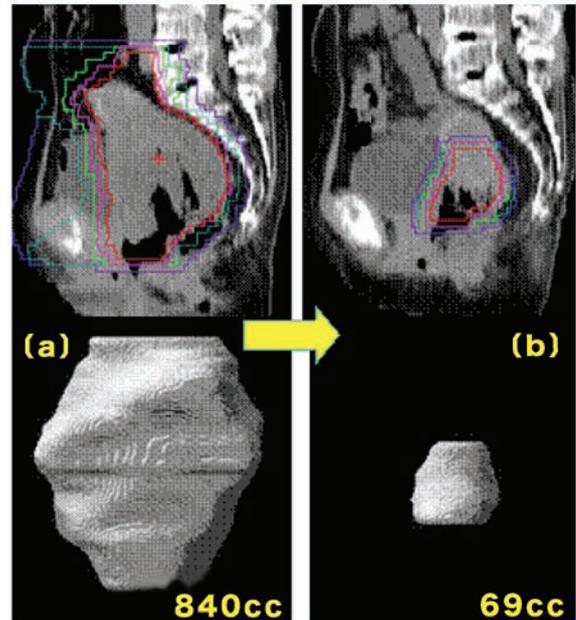


図3 子宮頸がんの治療照射前後での腫瘍の大きさの変化。
(a)：治療照射前、(b)：治療照射終了後。



図4 現在の工事風景。工事は急ピッチで進められている。



図5 第二治療棟の完成予想図。周囲の環境に配慮して、屋上と壁面が緑化される予定です。

第4回日本分子イメージング学会 出展・参加報告

2009年5月14日・15日、東京都千代田区の学術総合センターにおいて第4回日本分子イメージング学会学術集会が開催されました。



会場の学術総合センター

独立行政法人放射線医学総合研究所(以下、放医研)と理化学研究所(以下、理研)は、2005年に文部科学省が開始した「分子イメージング研究プログラム」においてそれぞれ「PET疾患診断研究拠点」「創薬候補物質探索拠点」に選定されており、本学術集会において両拠点による合同ブースを出展しました。放医研分子イメージング研究センターは、放医研の誇る「超高比放射能」技術や豊富な「分子プローブライブラリー」を掲げ、プログラムとしての研究成果や取り組みを発表しました。特に今回の目玉は「分子プローブライブラリーのWeb公開スタート」で、Webアドレスを記載したポスターの掲示とチラシの配布を行い、放医研がこれまでに培ってきた世界最大規模の分子プローブライブラリーをおおいにアピールしました。

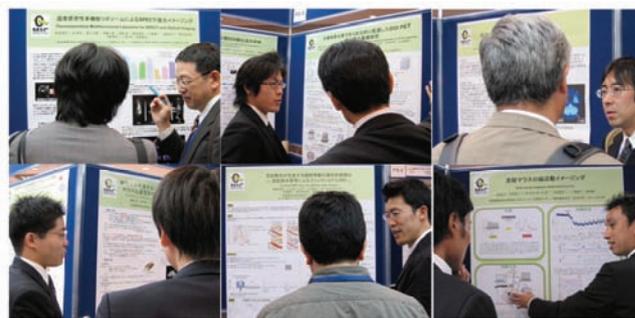


ブースの様子と

分子プローブライブラリーWeb公開のポスター
<http://www.nirs.go.jp/research/division/mic/db/>

シンポジウムは3つのテーマから構成されていました。一つ目は「Activatable probes」というシンポジウムで、これまでのプローブのように「シグナルがONの状態のまま」ではなく、「プローブがある状況におかれる、あるいはある分子と相互作用することでシグナルがONになる」新たなプローブに関する講演でした。バックグラウンドが非常に低い低酸素組織のイメージング画像などが紹介され、プローブ開発の新たな方向性が示されました。「小動物イメージング技法の最前線」「マルチモダリティイメージング」の両シンポジウムでは、PET/MRI、SPECT/CT、MR/蛍光イメージング、といった複合装置研究の有用性が講演されました。本センター分子病態イメージング研究グループの長谷川純崇 研究員も「フェリチンと赤色蛍光レポーター遺伝子を使った腫瘍内遺伝子発現のin vivo MR/蛍光イメージング」というタイトルで講演を行いました。がんの遺伝子治療への応用を見据えた遺伝子発現イメージング法開発の取り組みを紹介し、高い注目を集めました。

ポスター発表は全99課題あり、放医研からは19課題の発表が行われました。NIRS(放医研)マークとMIC(分子イメージング研究センター)マークを取り入れたフォーマットのポスターは、一目ただけで放医研からの発表だということが分かり、所全体の研究の勢いが感じられました。もちろん、研究内容も人を惹きつけるもので、演者からは「途切れることなく人が来るので、お昼を食べる時間ありませんでした。」という感想が聞かれました。



ポスターセッション

今回の学会では前臨床研究、マルチモダリティ研究に関する発表が多く寄せられていましたが、装置開発や臨床応用の発表もあり、多様な学問領域の研究者が参加していました。全国から集まった分子イメージングに関わる研究者の交流によって新しい発想が生まれ、ますます発展していくのだろうと感じました。

分子イメージングセンター 運営企画ユニット

第2回アジア放射線影響会議(ACRR)に参加して

2009年5月17～20日、韓国ソウル市江南区の三成洞COEXにおいて、第2回アジア放射線影響会議 –2nd Asian Congress of Radiation Research (ACRR)– が開催されました。平成17年に被爆約60年の広島で、最先端の放射線影響研究の成果をアジア全体で共有する目的で「アジア放射線研究連合」が設立されて以来、本学会は4年ごとにアジア諸国で開かれています。今回は日本、中国、韓国を含めた合計28カ国から、約600人の研究者が参加しました。

経済成長が著しいアジア諸国では、原子力発電所が次々と建設されるなど産業や医療での放射線利用が急速に進んでおり、放射線が人間や環境に及ぼす影響に関する研究はさらなる発展が望まれています。

今学会で興味深かったのはDNA修復研究の分野でした。Dr. Joo Kimのシンポジウムでは、rpS3というDNA修復酵素はPKC δ とPP2Aの双方からリン酸化の制御を受けているという結果が報告され、またDr. Mukesh Kumar SHARMAのポスター発表では、NHEJ経路というDNA修復系でXRCC4タンパクとXLFタンパクの新しいリン酸化部位についての報告があり、発がんにおけるDNA修復について学ぶことができました。今後、私の研究でも複合曝露によるDNA修復系の変化の特徴も踏まえ、実験を進めていきたいと考えているので、大変参考になりました。また、私と同様に *Ikaros* 遺伝子を使った研究をしているDr. Megumi Toyoshimaらは、DNA修復作因 *Rev1* の transgenic mice を用いて、メチルニトロソウレア誘発胸腺リンパ腫における *Ikaros*、*Kras*、*Notch1* の変異解析結果をポスター発表しており、それによると点突然変異は *Ikaros* の変異が最も多く、*Notch1* については少ないとの結果でした。今後自分の研究で *Notch1* についても点突然変異解析を進めていこうと考えていたので、この結果は非常に参考になると思いました。

今回私は「Comparison of *Ikaros*, *p53* and *Kras* point mutation in mouse thymic lymphomas induced by simultaneous exposure to X-ray and N-ethyl-N-nitrosourea」というタイトルで、ポスター発表を行い、ポスター賞をいただきました。学会の参加は私にとって今回が初めてで、英語でのコミュニケーションはとても難しく感じましたが、海外の研究者の方々が積極的に情報を交換しようとしている姿勢はとても印象的でした。また、シンポジウムやポスター発表では、各国の研究者の方々の報告を聴いて、その熱心さに感心させられました。本学会の参加にあたり、熱心にご指導して下さった発達期影響研究グループの皆様に深く感謝致します。



オープニングセレモニーの様子



ポスター発表をする筆者



発達期影響研究グループの参加者

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 研究員
(順天堂大学大学院医学研究科1年)
平野 しのぶ

第8回 産学官連携推進会議に参加・出展



来訪者から質問を受ける広報課員

広報課は、6月20日(土)、21日(日)の2日間に国立京都国際会館で行われた第8回産学官連携推進会議(以下、産学官会議)に参加・出展いたしました。この産学官

会議は内閣府、総務省、文部科学省などが共同で主催する比較的大きな集会で、全国の政界、産業界、大学・研究機関、各省庁・地方自治体から非常に多くの参加者がありました。産学官会議は主に「会議」と「展示会」に分かれており、会議では麻生総理のビデオメッセージに始まり、野田聖子内閣府特命担当大臣(科学技術政策担当)の基調講演、ニューハンプシャー大学

名誉教授のデニス・メドウズ博士の特別講演などがありました。メドウズ博士は、現在人類は持続可能な消費レベルを35%も上回る地球資源を消費しており、今後様々なコストが急激に上昇する可能性を示し、地球規模の危機への対応を訴えました。

野田大臣も訪れた展示会においては、放医研として重粒子線がん治療、分子プローブライブラリー、被ばく線量計測ソフトJISCARDを中心に展示・紹介を行いました。2日間にわたる展示期間中、様々な方々から問い合わせを受け、放医研の研究成果をアピールできました。今後もこのような活動を通して、他の研究機関や民間企業との連携を促進し、研究成果の普及を加速させたいと考えています。



展示会場は、参加者の熱気で溢れていました

遠藤真広元企画部長が経済産業大臣賞を受賞



表彰された遠藤真広元企画部長(受賞展示の前で)

上記記事の第8回産学官連携推進会議において、放医研元企画部長(現佐賀県健康福祉本部理事)の遠藤真広氏が第7回産学官連携功労者表彰、経済産業大臣賞を受賞され、表彰状が授与されました。この賞は、大学、公的研究機関、企業等の産学官連携活動において、大きな成果を収め、あるいは先導的な取組を行う等、産学官連携の推進に多大な貢献をした優れた成功事例に関し、その功績を称えることにより、我が国の産学官連携の更なる進展に寄与することを目的とし、平成15年度より毎年一回行われているもので、今

回が第7回目となります。

今回の受賞は、藤田保健衛生大学の片田和広教授、東芝メディカルシステムズ株式会社との共同受賞で、受賞理由(抜粋)は「世界で初めて人体臓器を動きある立体画像として鮮明に映像化する4次元X線CT装置の製品化に成功した。本装置では、1回転0.35秒で160mmの範囲で撮影が可能であり、撮影時間の短縮、被ばく量の低減(従来比1/4)や造影剤の低減にもつながり、高齢者や乳幼児の検査にも極めて有効である。また、一刻を争う救急救命にも大いに貢献することが期待される」と言うものです。放医研の研究成果が大きく認められた事例として、遠藤先生と共に研究所として喜びたいと思います。

広報課

【受賞のことば】

この度、産学官連携功労者表彰において経済産業大臣賞を受賞しました。受賞理由は「4次元X線CT装置」を開発し、商品化したことです。放医研では第1期中期計画期間にプロトタイプ製作と初期臨床研究が行われました。その後、この研究開発をもとに東芝メディカルシステムズが商品化しました。本賞の受賞は、私や共同研究者の名誉であるのはもちろんのこと、このような研究開発を育ててくれた研究所の名誉であると考えております。

遠藤 真広



眼の炭素線治療と技術開発(ヘッドレスト編)

眼球に生じたメラノーマ治療は米国ハーバード大学のサイクロトロン加速器の陽子線を利用して良好な成績を残し、陽子線による治療が標準的な治療法として世界的に認識されています。この眼の疾患は、特に白人に高頻度に発生する悪性腫瘍であり、欧米の眼科医の多くがこの疾患に精通しており、欧米では早期に診断される患者さんが多いこともあり、欧米における陽子線治療の対象症例は、比較的小さな腫瘍が多くを占めています。これに対して、日本では発生頻度が少なく、高度に進行した状態で診断される症例が多くを占めており、比較的大きな腫瘍が大半を占めている状況です。このこともあり、日本において眼の粒子線治療は放医研でのみ行われています。大きな腫瘍に対する陽子線治療では、局所制御率が低下し、さらに眼球温存率や生存率も低下することが懸念されます。これに対して、陽子線よりも線量集中性に優れ、かつ生物効果の高い炭素イオン線を用いることで、大きな腫瘍の患者さんでも確実に腫瘍を制御し、さらには眼球温存の確率の高い治療法を確立することの意義は大きいと考えられます。

そこで、放医研では、2001年1月より、炭素線による眼球メラノーマの治療法を確立するための臨床試験を開始しました。その対象は、陽子線治療では視力温存の困難な大きな腫瘍や視神経乳頭に近接した腫瘍です。2004年4月からは先進医療として治療を行っており、2009年3月までに92症例を治療し、非常に良好な成績が得られています。

放医研での眼の治療では欧米の多くの施設と異なり、CTを用いて治療計画を行い、ボラスを用いて照射を行っています。これにより線量分布がより病巣形状に近づくだけでなく、眼球内の正常組織のDose-Volume Histogramを計算して、有害事象との関連を解析出来るという利点があります。

眼の治療では、再現性よく患者さんの頭部を固定し正確に照射する必要があります。さらに、眼治療では病巣の部位や大きさによって事前に決められる注視点を凝視して、眼球をある一定の角度に向けた状態で照射する必要があります。そのために眼治療専用の頭部固定装置、ヘッドレストを開発してきました(写真)。このヘッドレストには注視点を示すLEDと患者さんの眼球の動きをモニターするカメラが取り付けられています。



(写真 最新型のヘッドレスト)

現在、この型のヘッドレストは2台あり、頭部の固定精度をより正確にするために、患者さん毎に一連の照射が終わるまで専用で使用しています。

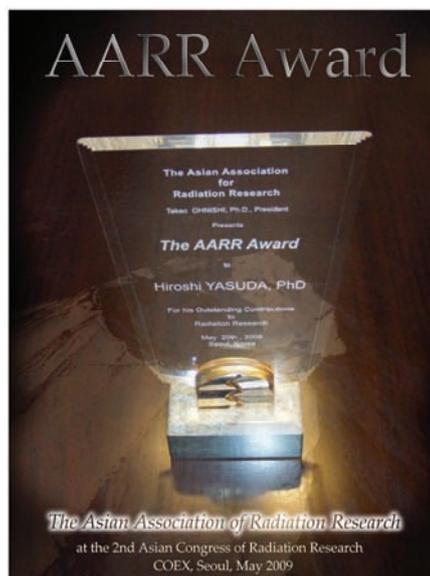
眼の治療では患者固定の工夫だけでなく、いろいろな技術的工夫がなされています。患者さんが注視する時間を考慮して、高い炭素線の線量率を確保して短時間で照射を終了させる必要があります。この高い線量率を確保するために、散乱体を使わない出射窓、モニター膜、空気のみで散乱しているビームを使い小照射野を作成します。また、体内飛程調整は レンジ・シフタを使わず、補償フィルタで調節するなどの眼治療専用の工夫をしています。また、治療計画、位置決めなどでも眼治療特有の工夫があります。これらについては次の機会に紹介します。

理工学部 福田 茂一
加速器エンジニアリング 大前 昭臣

アジア放射線研究連合(Asian Association of Radiation Research)より アジア賞(AARR Award)を受賞

このたび放射線防護研究センター環境放射線研究グループの保田浩志チームリーダーが、アジア放射線研究連合(AARR、会長:大西武雄・奈良県立医科大学教授)より「アジア賞(AARR Award)」を受賞し、平成21年5月17日から20日に韓国・ソウルで開催された第2回アジア放射線研究会議(ACRR)において表彰式が行われました。

同賞は、アジア地域に在住する研究者のうち、放射線の医学、生物学、その他(物理・化学・環境等)の分野で顕著な実績を挙げた人それぞれ1名ずつを選んで4年に1度表彰するもので、保田さんは宇宙線防護に関わる研究での先導的な取り組みが評価され、「その他」分野での受賞となりました。ちなみに、医学分野はXu Su・中国放射線防護研究所長、生物学分野は神谷研二・広島大学教授(現放射線影響学会長)が同賞を授与されました。



塚本智史氏が第56回日本実験動物学会「最優秀賞」を受賞



平成21年5月14～16日に大宮で開催された第56回日本実験動物学会において、基盤技術センター・研究基盤技術部・実験動物開発管理課技術員の塚本智史氏が「最優秀賞」を受賞しました。実験動物学会は実験動物を利用する様々な分野の研究者が出席する学会です。受賞の対象となった発表演題は「加齢に伴う卵子の品質管理とオートファジーの新たな生理機能の解析」です。

【概要】

オートファジーはリソソームを分解の場とする細胞質成分の

大規模な分解系で、栄養供給や細胞内浄化を担っていると考えられます。オートファジーの生理機能は、酵母や植物からヒトに至るまで保存されており、最近では様々な生命現象に関与することが明らかになっています。塚本氏の研究では、初期発生におけるオートファジーの役割に着目しました。すでに、塚本氏らは受精直後のオートファジーが着床までの受精卵の発育に必要であることを明らかにしましたが、受精前の卵子での役割は不明でした。今回の研究から、オートファジーが働かない卵子は、正常な卵子と比較して、より若い週齢で細胞内に不要成分(ゴミ)が蓄積することが明らかとなりました。卵子の品質を維持するためには、オートファジーによる細胞内浄化が必要である可能性が示唆されます。

【受賞のことば】

放医研に勤務して2年目、そろそろ自己アピールをしたいと考えていた矢先に、このような名誉な賞を頂くことができました。これも西川哲課長をはじめ実験動物開発管理課のみなさんの心強いご支援があったからだと思います。今後も実験動物を使った効率的な研究支援と同時に、発生工学技術を駆使したユニークな研究を展開したいと考えております。今後ともよろしくお願いいたします。

発行所 **独立行政法人 放射線医学総合研究所**

〒263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1

発行日：平成 21 年 6 月 1 日 発行責任者：放医研 広報課 (TEL 043-206-3026 FAX 043-206-4062)

ホームページ URL：http://www.nirs.go.jp