K1　学校での放射線リスク教育への新たな取り組み

杉田 克生
千葉大学 教育学部 基礎医科学

学校での放射線教育を基にして、人、社会、環境における包括的リスク評価を学習する体制が急務である。理科教育、技術教育専門家が放射線生物研究者と協働して実証的学習プログラムを開発中である。臨床事例を学習プログラムに取り入れ、放射線による癌化や奇形など複雑な生体影響や確率的リスクの理解を高める教材を作成している。従来の理科教育では、放射線の物理的側面の学習は実施されてきたが、生体影響については実験も含め学習機会が乏しい。放射線生体影響に関与する研究者が、社会貢献として学校での放射線リスク教育に如何に関わるか、教材作成も含め価値が問われていると思われる。本講演では、日英での放射線教育、リスク教育の比較し、今後の日本での放射線教育の方向性を提言する。加えて、放射線教育を担当する理科教員養成に対する我々の取り組みについても紹介する。

radiation education、radiation effects、risk education

K2-1　群馬大学の重粒子線治療プロジェクトの現状と将来

中野 隆史
群馬大学 腫瘍放射線学

平成22年3月から群馬大学重粒子線医学センターで重粒子線治療を開始して以来、平成26年3月までの4年間に1117名のがん患者が治療された。患者の約半数を占める前立腺癌459例では治療部位からの再発はなく、2年生化学的非再発率は99％と良好で、Grade 2の晩期直腸有害反応は4例と他の放射線治療法と比べても少ない頻度であった。他疾患の局所制御率は、Ⅰ期非小細胞肺癌40例では96％（2年）、頭頸部非扁平上皮癌18例では78％（2年）、頭頸部悪性黒色腫7例では100％（2年）、肝細胞癌38例では90％（1年）、直腸癌術後再発16例では94％（1年）、骨軟部腫瘍26例では72％（1年）であった。これらの症例における Grade 3以上の晩期有害反応は、肺癌1例、頭頸部腫瘍1例、骨軟部腫瘍2例であり、局所効果は良好で、有害反応も、ほぼ当初想定した成績の範囲内であると考えられた。平成25年度から、総合病院の利点を生かした集学的治療法開発と難治がんの克服を目的に、小児骨軟部腫瘍、去勢抵抗性前立腺癌、局所進行膵癌（化学療法併用）、非小細胞肺癌（Ⅲ期）、局所進行子宮頸癌（化学療法、小線源治療併用）、照射後再発例等に対する重粒子線治療も開始されている。研究開発のための重粒子線医学センター第4照射室では物理、生物実験の他、炭素イオンマイクロサージェリー治療システムという、ミリオーダーのビームスポットによる誤差1㎜以下の高精度照射技術ならびに、医療用コンプトンカメラの開発を行っている。そして、将来的に、がん以外にも脳下垂体腫瘍や傍脊髄腫瘍、聴神経腫瘍、脳動静脈奇形（AVM）などの血管性病変、加齢黄斑変性症等の眼疾患など、さまざまな良性疾患に拡大を図ることを目指している。

重粒子線治療、炭素イオン、粒子線治療

K2-2 重粒子線治療の20年

鎌田 正
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター

放射線医学総合研究所（放医研）の粒子線治療は1975年の速中性子線に始まり、1979年陽子線治療、1994年の重粒子線治療へと発展して来た。本年（2014年）は重粒子線がん治療が始まって20周年を記念する年になる。この間、数多くの基礎開発研究とともに臨床試験が実施され、個々の疾患に適した線量分割法の開発や、呼吸同期照射法など照射技術の開発、およびPETを中心とした新しい画像診断法の治療への応用などが行われ多くの成果を生み出している。手術困難な骨軟部肉腫や直腸癌の術後局所再発などの難治性がんを治癒に導くことが可能となり、前立腺、頭頸部、肺、肝臓、膵臓、食道などのがんでは、同じ治すにしてもより短期間で安全に治せることなどが明らかとなっている。2003年には放医研における重粒子線がん治療は（高度）先進医療として承認されたが、治療患者数は年々増加しており、2013年度には年間延べ約1,000件の治療が実施され、これまでの総治療件数も約9,000件に達している。

一方、放医研では重粒子線がん治療の普及を目的とした重粒子線治療装置の小型化研究を実施した結果、サイズ、費用ともに現在の装置の約3分の1が2010年に実現され、その実証機が既に群馬、佐賀の国内2カ所で順調に稼働している。また、2011年には次世代の重粒子線がん照射装置であるスキャニング照射装置の臨床応用を開始するとともに小型軽量の回転ガントリー照射装置の2015年の完成を目指して超伝導磁石を試作しその性能について検証中である。放医研はこれまでに蓄積された研究成果をもとに、重粒子線治療の国内外での普及をはかるとともに、国内だけでなく世界的な重粒子線治療ネットワークを構築し、多くの施設と研究交流を深め、より高度な重粒子線治療の研究開発への取り組みを進めている。

carbon ion radiotherapy、cancer、clinical experiences

K2-3 進行膵癌に対する化学陽子線療法の初期経験

有村 健
メディポリスがん粒子線治療研究センター

【背景】膵癌は早期診断が困難であり、5年生存率は4-5%である。外科切除が治癒を期待できる唯一の治療法であるが、膵癌患者に対する陽子線治療の役割は不明である。
【目的】進行膵癌に対する化学陽子線療法の有効性及び安全性を評価すること。
【方法】2011年4月から2013年11月に当施設で陽子線治療を行った56名の膵癌患者を対象とした。GTVは画像上描出された病変とし、CTVはGTV＋10㎜マージンとし、所属リンパ節領域を含めた。PTVはCTV＋set up marginとした。線量は67.5GyE或いは50GyEとし、呼吸同期照射を行った。化学療法は全患者に施行され、治療後3ヶ月毎に画像評価された。有害事象はNCI-CTCAE ver.4.0を用いて評価した。
【結果】平均67.6歳（36-87）、男性30/女性26、PS（ECOG）は0（19）/1（37）、腫瘍部位は頭部28/体尾部28、平均follow up期間は14.6ヶ月（4-42）であった。臨床病期（UICC）はⅡB（9）/Ⅲ（30）/Ⅳ（17）、投与線量は67.5GyE/25fr（33）/50GyE/25fr（23）、使用薬剤はGEM単独33/S-1単独13/その他10であった。全生存率（24M）はそれぞれ56.5%（stage Ⅲ）/38.3%（stage Ⅳ）、無再発生存率中央値はそれぞれ18M（stage Ⅲ）/11M（stage Ⅳ）、局所制御率はそれぞれ93.5%（12M）/86.8%（24M）であった。Grade 3以上の有害事象はそれぞれ血液毒性13/消化管障害2であった。
【結論】進行膵癌に対する化学陽子線療法の効果および安全性を評価した。今後更なる症例の蓄積と長期の観察期間が必要である。

進行膵癌、化学陽子線療法、初期経験

K3　放射線生物研究を通した放射線治療イノベーション

平岡 真寛、原田 浩
京都大学大学院 医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学

放射線の主たる細胞損傷はDNA損傷であり、効率よく細胞を死に至らせる。問題は、がんだけでなく正常組織にもターゲットが存在することであり、如何にがんに選択的な損傷を与えるかが放射線治療の基本戦略である。

腫瘍に選択的な損傷を与える研究は大きく2つに分けられる。一つは物理工学的な方法にて線量分布の改善を目指すものである。このアプローチは近年の画像診断、IT技術等の進歩により臨床に急速に導入され「切らずに治す放射線治療」の一翼を担っている。定位放射線治療、強度変調放射線治療、粒子線治療はその代表である。

もう一つは生物学的なアプローチであり、放射線の殺細胞効果を癌細胞に生物学的手法を用いて選択的に引き起こそうとの試みである。がん細胞の放射線感受性を高める放射線増感剤、正常細胞の放射線感受性を低下させる放射線防護剤の開発は大きな目標の一つである。腫瘍に対する選択性については多くの課題を有しているが、臨床に大きく貢献しているのは化学放射線治療である。頭頸部がん、肺がん、食道がん、子宮がんなど数多くのがん（特に局所進行がん）において標準治療となりつつある。多くの分子標的薬剤は放射線との相乗効果が示されており、頭頸部腫瘍ではEGFR抗体薬と放射線治療が標準治療として認知されつつある。今後は、放射線効果を分子レベルで操作する放射線治療を意識した分子標的治療の展開が重要と思われる。

上記に述べた分子・細胞標的に加えて、腫瘍の置かれた特異的環境に着目した環境標的治療は、がん制御の重要なアプローチである。

本講演では、放射線生物研究を通した放射線治療イノベーションを如何に実現していくか述べてみたい。

放射線治療、トランスレーショナルリサーチ、放射線生物学

K4　私の中の「基礎と臨床との対話」50年＋

浦野 宗保
Retired Radiation Biologist

放射線生物学の歴史はX線が発見されて以降だから、他の生物分野に比べ長くはない。私がそんな放射線生物学と出会ってから50年以上が経った。その間に種々の発見があり、発展があり、進歩して来た。初めて出会った頃は、まだ生存曲線が確立されつつある時で、生存曲線とか低酸素細胞などは試験管の中の出来事でヒト治療とは無関係と言い切る臨床家も多くいた。最近そのような放射線治療医はいないだろう；それだけでも大きな進歩だと思う。

私の初仕事はマウス腫瘍を用いてのtumor bed effectの研究で、この言葉自身今では死語になっているようだが、私にマウス腫瘍の増殖の不思議さとか低酸素細胞の恐ろしさとかを教えてくれる礎となった。当時多くの研究対象はsublethal damage, potentially lethal damage, DNA repairと言った問題で、低酸素細胞がrepair出来るか否かも大きな問題になっていた。それと共に低酸素細胞の放射線感受性を如何にすれば良く出来るかが研究され、これがhypoxic cell sensitizersの開発、その副作用の克服を経て現在実を結びつつある。これらはhypoxic cytotoxinでもある。Sensitizer, hypoxic cytotoxinとして期待され研究されたのがhyperthermia（温熱療法）だが、腫瘍を均等に且つ生物学効果が期待出来る程の高温に加温可能な器機の開発が難しく、多くが忘れられつつあった中、magnetic nanoparticlesの開発が最近進み希望が見えつつあるようだ。近年の大きな進歩は言う迄もなくmolecular biologyの発展によりtargeted therapy, gene-therapy等の研究が進んでいる事だろう。その1つとしてDNA-DSB repair抑制の仕事を紹介したい。

然しこれらの発展に伴い、忘れられつつある重要な事象のある事も事実で、これらの事に関して今一度認識を新たにする事も大事だと思う。

低酸素細胞、修復、遺伝子治療

K5　放射線影響研究に魅せられて

福本 学
東北大学加齢医学研究所 病態臓器構築研究分野

私は学生時代、放射線基礎医学の講義で「医師は取扱主任者の資格は不要であるが持っていた方が良い」という言葉に触発されて資格を取得した。それが放射線との出会いの始まりである。トロトラスト症例の自分自身の解剖経験は1例だけであった。森武三郎博士が収集した病理標本のブロックがあるので、それについて遺伝子変異を検討してみないか、という提案をいただいたことが放射線影響研究を始める契機となった。殆どがホルマリンに長時間浸漬した症例が多く、PCRと言えど、解析には多くの労力と時間を費やした。広島・長崎の原爆による瞬間外部被ばくも、トロトラストによる微量内部被ばくも、発がんまでに長い潜伏期間が存在する。結論は、放射線による細胞傷害は不思議でDNA損傷ばかりでは語れない、であった。長崎・広島原爆が外部被ばくの世界標準ならば、我が国のトロトラスト症アーカイブは質・数ともに世界一である。解析に労力が必要であれば必要であるほど益々、トロトラスト症を内部被ばく発がん研究のゴールドスタンダードにするべきである、との思いを強くした。トロトラスト症解剖例を解析していて、内部被ばく誘発がんは発がん後も持続的に被ばくしている、ひょっとして放射線耐性になっているのではと考えた。耐性研究をはじめるからには臨床に役立つような研究、と考えて標準的分割照射療法である、毎日2Gy、30日以上X線照射しても増殖し続ける形質を「臨床的放射線耐性」(clinically relevant radioresistant, CRR)と定義してCRR細胞株の樹立と耐性機構の研究が始まった。

2011年の東日本大震災に伴う、福島第一原子力発電所の放射性物質飛散事故、警戒区域の設定がなされたことを受けて「被災動物の包括的線量評価事業」を立ち上げた。次世代へ放射線影響を検討するための財産となることを願って努力している。

今ほど世界的に放射線影響研究に目が向けられている時はないかも知れない。ここで、我が放射線影響学会が社会とより多くの接点を構築して発展することを願っている。

K6　発がん感受性の年齢依存性

島田 義也
放医研 発達期P

小児は大人に比べて放射線に対する発がん感受性が高いとされている。しかし、疫学調査は、個々の臓器の発がんリスクは、臓器、被ばくの年齢、線量、到達年齢によって異なり、一般化することは難しいことを示している。また、疫学研究は、交絡因子(食事や喫煙)を制御することが難しく、不確実性を避けることができない。動物実験は、制御された条件の下、疫学調査の結果を確認し、疫学では得ることのできない情報を提供する役割がある。

EPAは動物実験をレビューし、化学物質のリスクを暴露年齢で重み付けして評価している。放射線医学総合研究所では、長年にわたり、マウスやラットを用いて、「放射線の被ばく時年齢と発がんリスク」に関し情報を蓄積してきた。我々は、新たな動物モデルを用いて、被ばく時年齢に関するデータを積み上げ、疫学調査の結果の確認を行っている。現在、小児の被ばくについて、(i)感受性を決めている生物学的要因は何か、(ii)小児においても、中性子線や重粒子線の生物学的効果比(RBE)は同じかの2点について検討している。前者は、それぞれの臓器において幹細胞の数や増殖のキネティックス、放射線による突然変異誘発率などを各年齢(週齢)で比較し、後者については、寿命短縮やいくつかの発がん部位についてRBEを算出した。

現在、動物愛護の観点から動物実験には厳重な審査が行われている。今後同じ規模の実験をリピートすることは労力的にも経済的にも不可能であることを考えると、従来、研究者が定年とともに廃棄してきた組織や病理サンプルは、データベースとして整理して、いろんな研究者で共有することが望ましい。米国DOEと欧州Melodi(Storeプロジェクト)と共同で構築中のデータベースについても紹介する。

発がん、年齢、RBE