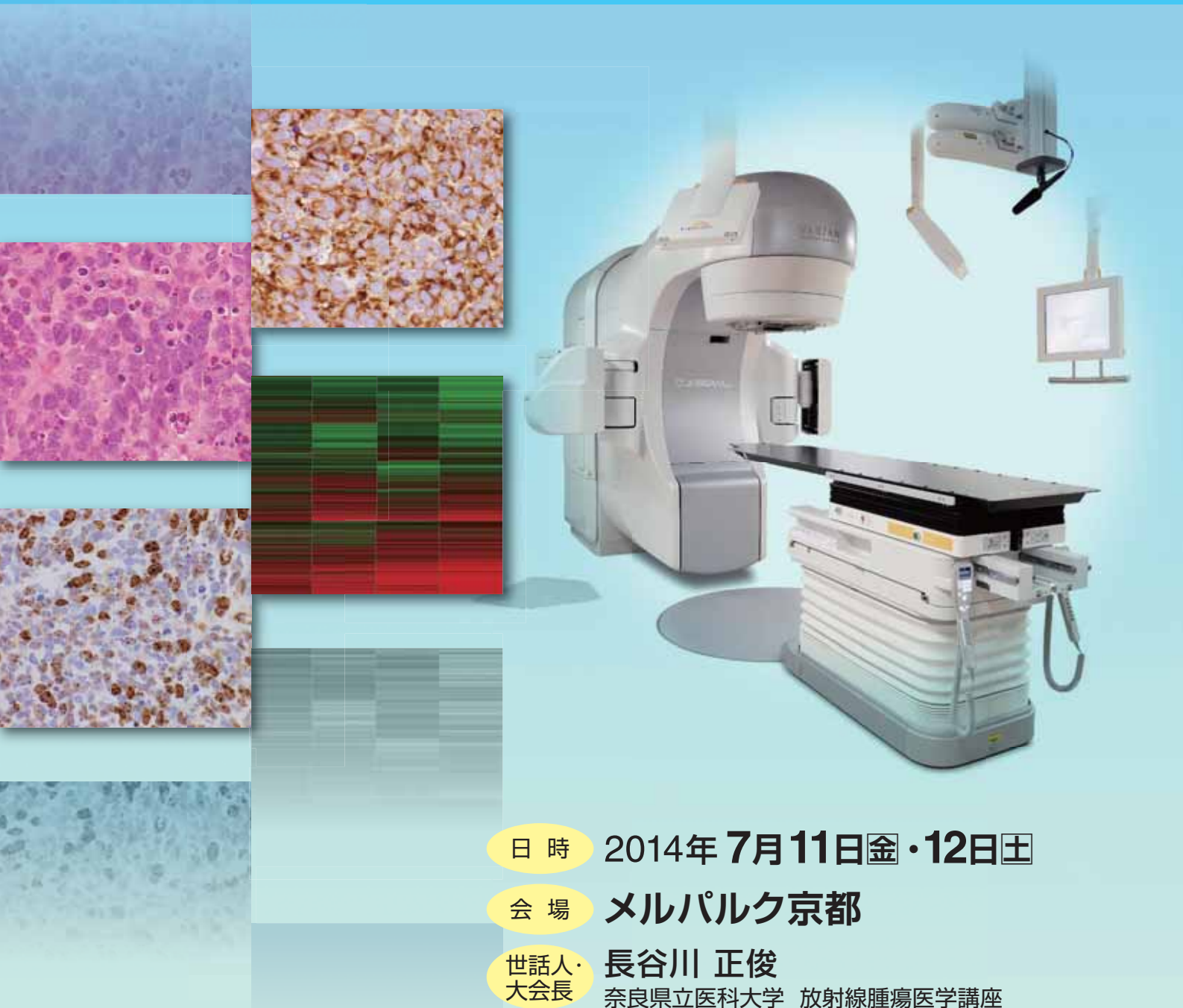


第43回 放射線による制癌シンポジウム

第52回 生物部会学術大会

生物部会50周年記念大会

放射線生物学における温故知新
“50年の歴史から最先端治療へ”



日時 2014年 7月11日金・12日土

会場 メルパルク京都

世話人・
大会長 長谷川 正俊
奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学講座

第43回 放射線による制癌シンポジウム 第52回 生物部会学術大会

生物部会50周年記念大会

放射線生物学における温故知新
“50年の歴史から最先端治療へ”

日時 2014年 7月11日(金)・12日(土)

会場 メルパルク京都

世話人・
大会長 長谷川 正俊
奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学講座

事務局

奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学講座

〒634-8522 奈良県橿原市四条町840

TEL: 0744-29-8908

FAX: 0744-25-3434

E-mail: narabio@naramed-u.ac.jp

実行委員会・事務局

実行委員長：若井展英（奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学講座）

実行委員：浅川勇雄、井上和也、片山絵美子、森本陽子、森本将裕、
真貝隆之、玉本哲郎、藤谷信将、吉峰 正、福神 敏

事務局：藤村浩子、川島真紀、榎本喜久子、内田雅世

日本放射線腫瘍学会
第43回 放射線による制癌シンポジウム
第52回 生物部会学術大会

開催にあたって

世話人・大会長

長谷川 正俊 奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学講座

半世紀前の1964年は、夢の超特急と言われた東海道新幹線が開通し、アジアで初めての東京オリンピックが開催された年でした。この度、制癌シンポジウム・生物部会の「生物部会50周年記念大会」を開催させていただくにあたり、生物部会が初めて開催されたのがこのオリンピックの年であったこと、そして生物部会には50年の歴史があることを再認識して、その責任の重さを痛感しています。第一回は東北大学で栗冠先生が開催されたとのことです。今回は、当時の十数名の出席者のおひとりであった坂本澄彦先生（東北大学名誉教授）に特別講演をお願いいたしました。

開業当時の新幹線0系では東京～新大阪間の所要時間が3時間10分でした。従来の約半分のという驚異的な速さでしたが、現在の新幹線N700系では最短2時間25分です。この50年間では45分しか短縮できなかったという印象もありますが、新幹線は最初から完成度が非常に高かっただけに、さらに45分も速くなったというべきかもしれません。

さて、それでは、放射線生物学や癌治療はどうでしょうか。分子生物学の進歩が目覚ましく、遺伝子レベルの放射線生物学や腫瘍学の研究が急速に発展しました。癌治療においても50年前には想像もできなかったような進歩があり、手術や化学療法、分子標的治療等が発展しましたが、特に放射線療法においては、かつてのテレコバルトでは考えられないレベルの高精度放射線治療が可能となり、治療成績も大きく改善しました。これらの進歩は新幹線の50年間よりもはるかに大きいのではないのでしょうか。

放射線生物学、放射線腫瘍学が急速に発展したことに異議を唱える人はほとんどいないと思われまふ。ただし、蒸気機関車から特急列車、新幹線に発展してきた歴史と、生物学や腫瘍学の歴史は必ずしも同様ではありません。どんなに分子生物学が進歩して遺伝子レベルの解明が進んでも、以前の放射線生物学が根本的に変わるようなことはほとんどなく、現在でも大部分がそのまま通用します。臨床応用ではむしろ古典的な生物学レベルの議論の方が現実的に有用なことも珍しくありません。従って、放射線生物学とその臨床応用には、長い歴史から学ぶことも多く、その上で新たな研究を発展させていくことが重要と考えます。

今回のテーマは、「放射線生物学における温故知新“50年の歴史から最先端治療へ”」とさせていただきます。この節目に今後の研究の発展や治療成績の向上につながるような成果が少しでも得られれば幸いです。ご協力よろしくお願ひ申し上げます。

ご参加の皆様へのご案内

●ご参加の皆様へ

- 学会参加受付はメルパルク京都 6階 会議室 C【貴船】前のロビーで行います。
- 受付は7月11日(金)午前8時30分より、7月12日(土)は午前8時10分より開始します。
- 学会参加費と引換に参加証をお渡しいたします。参加証に所属・氏名をご記入の上、必ずご着用下さい。着用されていない方は講演会場に入れません。

参加費

- 参加費 6,000円(抄録集代込)
 - 懇親会参加費 2,000円
- ※7月11日(金)18時から5階 会議室 A【京極】で開催しますので奮ってご参加下さい。

●関連会議・行事

• 幹事会

日時：7月11日(金)12:00～12:55

会場：6階 会議室6【楓】

• ランチョンセミナー (日本放射線腫瘍学会・バリアンメディカルシステムズ共催セミナー)

日時：7月12日(土)12:05～13:05

会場：6階 会議室 C【貴船】

• 懇親会

日時：7月11日(金)18:00～20:00

会場：5階 会議室 A【京極】

※6階 ロビーの受付にて懇親会参加費2,000円をお支払い下さい。

●会場案内

総合受付	6階 ロビー
PC 受付	6階 ロビー
メイン会場	6階 会議室 C【貴船】
懇親会	5階 会議室 A【京極】
幹事会	6階 会議室6【楓】
事務局・クローク	6階 会議室5【桜】

●表彰

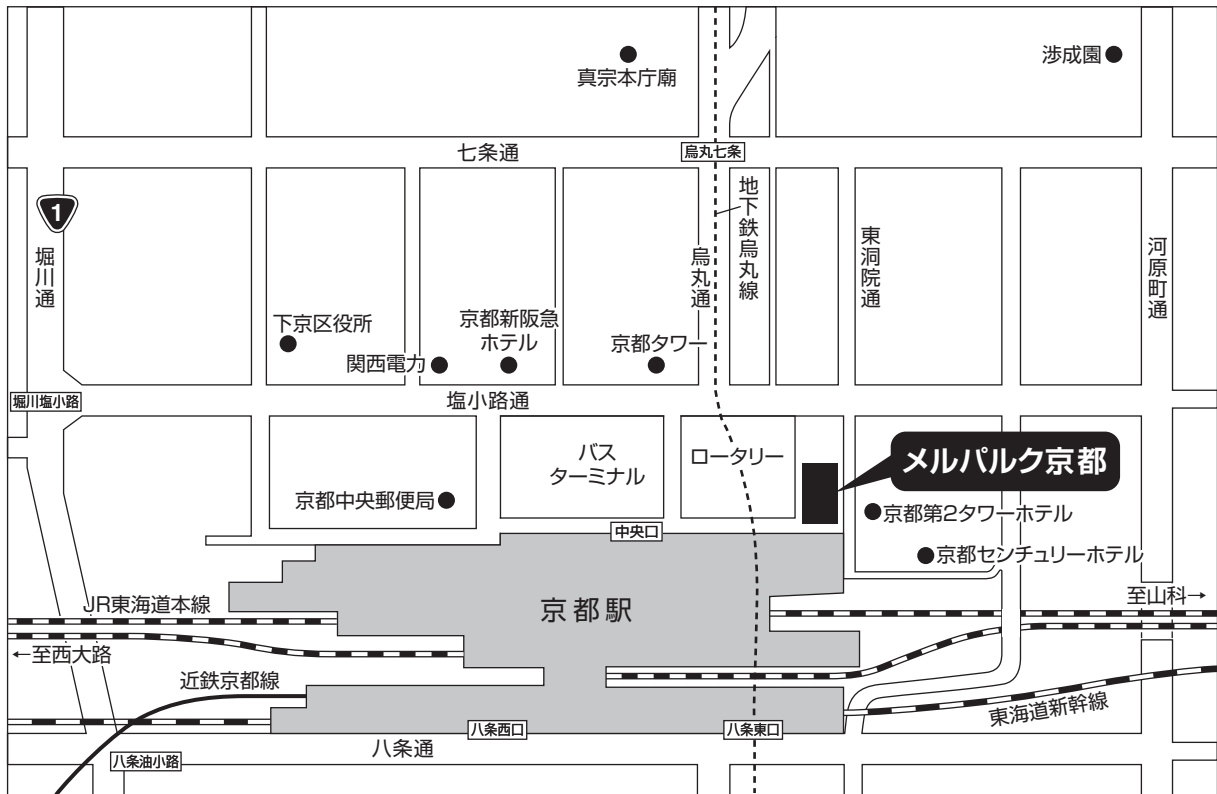
【第2回日本放射線腫瘍学会生物部会賞】

- 日本放射線腫瘍学会生物部会では、放射線生物学研究の活性化を目的として、基礎系、臨床系各1名以内で日本放射線腫瘍学会生物部会賞を設定いたします。
- 7月11日(金)の懇親会において発表して、授与式を行います。

交通アクセス

メルパルク京都

〒600-8216 京都府京都市下京区
東洞院通七条下ル東塩小路676番13
TEL : 075-352-7444 FAX : 075-352-7390



交通のご案内

新幹線をご利用の場合

JR京都駅(烏丸中央口)から東へ約1分

飛行機をご利用の場合

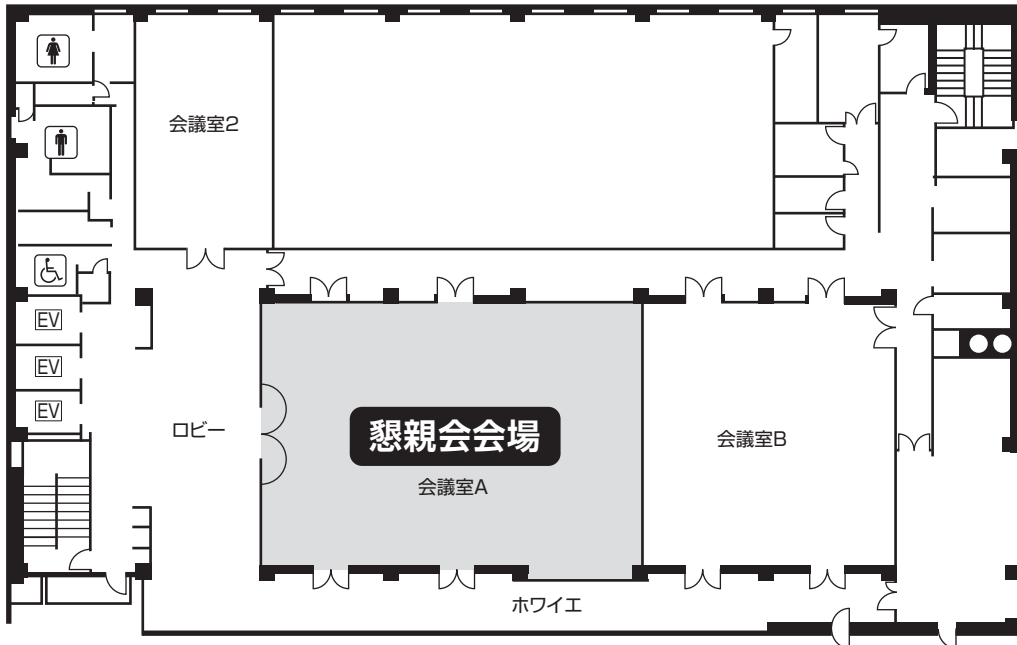
大坂(伊丹)空港からリムジンバスで約60分【片道¥1,280】
「京都駅八条口」下車徒歩5分

お車をご利用の場合

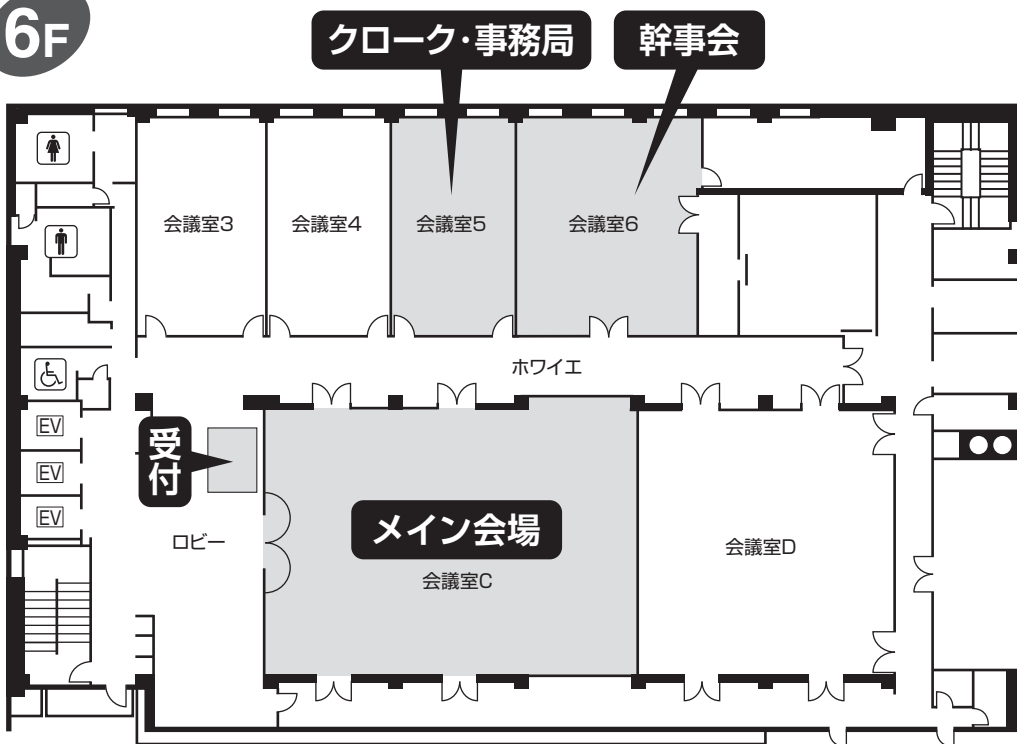
名神高速道路 京都南インターより国道1号線経由で約10分
阪神高速8号京都線鴨川西出口降りて河原町十条左折、竹田街道十条を
右折、竹田街道直進し(約5分)、高倉塩小路を左折、一つ目の信号を左折。

会場案内図

5F



6F



7月11日金

7月12日土

8:00		
9:00	9:00~9:05 開会のあいさつ	8:30~9:30 セッション1：要望演題 古くても新しい放射線生物学 ①分割照射とLQモデル 座長：田巻 倫明
10:00	9:05~10:35 シンポジウム1 放射線抵抗性細胞、癌幹細胞等を 標的としたアプローチ 演者：志村 勉、皆巳 和賢、三森 功士 座長：平田 秀紀、高橋 昭久	9:30~10:40 セッション2：要望演題 古くても新しい放射線生物学 ②放射線感受性、細胞死、他 座長：近藤 隆
11:00	10:35~11:55 シンポジウム2 集学的癌治療の発展と今後への期待 演者：太田 陽介、中山 優子、加藤 眞吾 座長：山崎 秀哉	10:40~12:00 教育講演 臨床に役立つ放射線生物学 一温故知新一 演者：芝本 雄太、三浦 雅彦 座長：西村 恭昌
12:00	12:00~12:55 幹事会 会場：6F 会議室6	12:05~13:05 ランチョンセミナー 生物部会50周年記念特別講演 (共催：バリアンメディカルシステムズ) 放射線生物部会及び制癌シンポジウムの 成り立ちと今後の期待 演者：坂本 澄彦 司会：阿部 光幸
13:00	13:00~14:00 特別講演 重粒子線がん治療の20年 演者：鎌田 正 司会：長谷川 正俊	13:10~13:40 総会
14:00	14:00~16:00 シンポジウム3 放射線治療の進歩と新展開 演者：玉本 哲郎、溝脇 尚志 溝江 純悦、白井 敏之 座長：早川 和重、溝江 純悦	13:40~14:30 セッション3：一般演題① 重粒子線 座長：若月 優
15:00		14:30~15:10 セッション4：一般演題② DNA損傷、他 座長：松本 英樹
16:00	16:00~17:55 シンポジウム4 膠芽腫における放射線治療、 集学的治療の進歩 演者：中村 光利、鈴木 義行 宮武 伸一、水本 斉志 近藤 夏子 座長：中村 光利、鈴木 義行	15:10~15:50 セッション5：一般演題③ 放射線感受性、他 座長：細井 義夫
17:00		15:50~16:40 セッション6：一般演題④ その他 座長：柏倉 幾郎
18:00	18:00~20:00 懇親会 会場：5F 会議室A	
20:00		

プログラム

7月11日(金)

開会のあいさつ 9:00～9:05

シンポジウム1 9:05～10:35

座長：平田 秀紀(九州大学大学院)
高橋 昭久(群馬大学大学院)

放射線抵抗性細胞、癌幹細胞等を標的としたアプローチ

S1-1 AKT 経路を標的としたがん細胞の放射線耐性の抑制

○志村 勉

国立保健医療科学院 生活環境研究部 衛生環境管理研究分野

S1-2 放射線照射の癌幹細胞の遊走・浸潤能への影響

○皆巳 和賢¹⁾、吉岡 彩¹⁾、今泉 大将¹⁾、中谷 香菜¹⁾、松本 孔貴²⁾、
佐藤 克俊³⁾、松浦 成昭⁴⁾、小泉 雅彦¹⁾

1)大阪大学大学院医学系研究科、2)筑波大学医学医療系臨床医学域放射線腫瘍科、
3)放射線医学総合研究所、4)大阪府立成人病センター

S1-3 大腸癌幹細胞を標的にした治療法開発のための原発巣／転移巣における ゲノム・エピゲノム解析

○三森 功士、平田 秀成

九州大学病院別府病院

シンポジウム2 10:35～11:55

座長：山崎 秀哉(京都府立医科大学)

集学的癌治療の発展と今後への期待

S2-1 頭頸部癌の集学的治療：究極の個別化治療を目指して

○太田 陽介

兵庫県立がんセンター 放射線治療科

S2-2 非小細胞肺癌の集学的治療

○中山 優子

神奈川県立がんセンター 放射線腫瘍科

S2-3 子宮頸癌に対する集学的治療

○加藤 真吾

埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科

特別講演 13:00～14:00

司会：長谷川 正俊(奈良県立医科大学)

重粒子線がん治療の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

シンポジウム3 14:00～16:00

座長：早川 和重(北里大学)
溝江 純悦(名古屋粒子線センター)

放射線治療の進歩と新展開

S3-1 画像誘導放射線治療 (Image-guided radiotherapy : IGRT)

○玉本 哲郎
奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学講座

S3-2 強度変調放射線治療 (Intensity-modulated radiotherapy : IMRT)

○溝脇 尚志
京都大学 医学研究科

S3-3 陽子線治療の普及に向けて (Spot Scanning 法の開始)

○溝江 純悦
名古屋市立西部医療センター 名古屋陽子線治療センター

S3-4 重粒子線治療装置の最近の展開

○白井 敏之
独立行政法人 放射線医学総合研究所

シンポジウム4 16:00～17:55

座長：中村 光利(奈良県立医科大学)
鈴木 義行(群馬大学大学院)

膠芽腫における放射線治療、集学的治療の進歩

S4-1 膠芽腫治療に関する基礎と臨床の概要

○中村 光利、松田 良介、中瀬 裕之
奈良県立医科大学 脳神経外科

S4-2 神経膠芽腫に対する temozolomide を用いた化学放射線治療の臨床成績と次の一手

○鈴木 義行、野田 真永、田巻 倫明、尾池 貴洋、中野 隆史
群馬大学大学院医学系研究科 腫瘍放射線学

S4-3 膠芽腫のベバシズマブ併用放射線治療と症候性脳放射線壊死の治療

○宮武 伸一
大阪医科大学 医学部

S4-4 脳腫瘍、頭蓋底腫瘍に対する陽子線治療

○水本 斉志、坪井 康次、奥村 敏之、林 靖孝、室伏 景子、大西 かよ子、福光 延吉、
粟飯原 輝人、石川 仁、櫻井 英幸
筑波大学附属病院 放射線腫瘍科

S4-5 BNCT の現状

○近藤 夏子¹⁾、鈴木 実¹⁾、増永 慎一郎¹⁾、小野 公二¹⁾、川端 信司²⁾、宮武 伸一²⁾³⁾
1) 京都大学 原子炉実験所、2) 大阪医科大学 脳神経外科、3) 大阪医科大学 がんセンター

懇親会 18:00～20:00

会場：5F 会議室 A

7月12日(土)

セッション1：要望演題 8:30～9:30

座長：田巻 倫明(埼玉医科大学)

古くても新しい放射線生物学 ①分割照射とLQモデル

O1-1 放射線生物モデル温故知新(1)：Target theoryの構築された経緯と問題点

○野宮 琢磨
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター

O1-2 放射線生物モデル温故知新(2)：標的理論の再考・既知の理論と新たな部分

○野宮 琢磨
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター

O1-3 放射線生物モデル温故知新(3)：標的理論改訂モデルで何が可能なのか？

○野宮 琢磨
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター

O1-4 不均質な放射線感受性クローンをもつ腫瘍の線量・効果関係の解析

○関根 広
東京慈恵会医科大学附属第三病院

O1-5 大線量寡分割照射におけるLinear Quadraticモデルの検討

○藤谷 信将¹⁾²⁾、吉峰 正¹⁾²⁾、片山 絵美子¹⁾、井上 和也¹⁾、浅川 勇雄¹⁾、
玉本 哲郎¹⁾、武田 麻衣子³⁾、吉田 由香里⁴⁾、石内 勝吾⁵⁾、長谷川 正俊¹⁾
1) 奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学講座、2) 奈良県立医科大学附属病院 中央放射線部、
3) 奈良県立医科大学 生化学講座、4) 群馬大学 重粒子医学研究センター、
5) 琉球大学医学部 脳神経外科学講座

O1-6 子宮頸癌放射線治療におけるLQモデルの応用：
3次元生物学的線量分布解析による線量評価

○田巻 倫明¹⁾、阿部 孝憲¹⁾、安藤 謙²⁾、村田 和俊³⁾、野田 真永³⁾、大野 達也³⁾、
加藤 真吾¹⁾、中野 隆史³⁾
1) 埼玉医科大学 国際医療センター 放射線腫瘍科、2) 群馬県立がんセンター 放射線科、
3) 群馬大学大学院 腫瘍放射線学

セッション2：要望演題 9:30～10:40

座長：近藤 隆(富山大学大学院)

古くても新しい放射線生物学 ②放射線感受性、細胞死、他

O2-1 アポトーシスを指標として放射線の間接作用を考える

○近藤 隆
富山大学 大学院医学薬学研究部 放射線基礎医学講座

特別講演

重粒子線がん治療の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)

7月11日(金) 13:00~14:00

司 会

長谷川 正俊

(奈良県立医科大学)

重粒子線がん治療の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)における粒子線治療の歴史は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。速中性子線と陽子線による治療は2,000名以上に対して行われたが、線量集中性あるいは生物効果(細胞致死作用)の面でそれぞれに一長一短があり、'がん'の種類や場所によって治療成績に差があることが報告された。そこで放医研では、粒子線治療について国内外の臨床的・基礎的研究も合わせて検討し、1983年国の第1次対がん10カ年総合戦略の一環として、重粒子線(炭素線)を用いたがん治療を行うことを提案した。その結果、放医研に医療用重イオン加速器の建設が決定され、1993年に装置が完成、1994年6月に重粒子線がん治療臨床試験が始まった。したがって、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。数多くの基礎開発研究とともに臨床試験が実施された結果、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療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。

ランチョンセミナー
生物部会 50 周年記念特別講演

共催：バリアンメディカルシステムズ

放射線生物部会及び制癌シンポジウムの
成り立ちと今後の期待

坂本 澄彦

(東北放射線科学センター 理事長、東北大学 名誉教授)

7月12日(土) 12:05～13:05

司 会

阿部 光幸

(京都大学 名誉教授)

放射線生物部会及び制癌シンポジウムの 成り立ちと今後の期待

坂本 澄彦

東北放射線科学センター 理事長
東北大学 名誉教授

1. 生物部会誕生の経緯

1964年(昭和39年)に岩手医科大学の足沢三之助教授が会長で、日本医学放射線学会が盛岡で開かれた。その時、京大菅原努教授と東北大栗冠正利教授が話し合っ、丁度、日本に帰国していた寺島東洋三博士を聞く会が設けられた。寺島先生は、1963年に mitotic cell collection による細胞の同調法と細胞の放射線感受性に関する cell age dependency の論文を発表し世界的に注目されて居り、この会には20人ほどが集まり、東北銀行のホールを会場にして行われた。会の終了後、栗冠教授の提案で、生物部会の設置を日本医学放射線学会の理事会に働きかけ、生物部会長として菅原教授を推薦する事が決められた。

日本医学放射線学会には、放射線物理学を専門とする研究者が集まって、物理委員会(後に物理部会と称するようになった)が出来ており、放射線医学に必要な医学物理学の研究と、それを発表をする場が出来ていた。

一方、生物関係では1954年(昭和29年)にビキニ環礁の水爆実験により、第五福竜丸事件が起こり、1959年(昭和34年)に日本放射線影響学会が発足していたが、ここでは、fallout に関する研究が主体と云って良く、放射線医学の基礎となるべき放射線生物学は主流では無かったし、日本ではこの分野の質の高い研究が少なかった。これが生物部会を組織した動機になったと云って良いと思う。

そして、第1回の生物部会が、1964年秋に仙台で日本放射線影響学会(会長古賀良彦東北大学教授)が開かれた時に、昔の良陵会館で栗冠教授の世話で開かれた。この会に参加した人は20人不足であったが、伊藤隆先生(当時は東大助教授後に教授)、仲尾善雄先生(放医研後に広島大学教授)、斉

藤達雄先生(東北大学教授)のお話をお聞きした。

その後は原則として、年2回、日医放や影響学会の折に開かれていた。生物部会は、初めは多くの参加者があり盛大であったが、種々の理由により、段々活気が失われて行った。

2. 放射線による制癌シンポジウムの誕生

生物部会の活動の一つとして行われている“放射線による制癌シンポジウム：基礎と臨床の対話”は昭和46年2月に第1回が開かれている。これは、生物部会の衰退と関係があるので、そのシンポジウム発足の経緯に触れて置きたい。

1970年秋(昭和45年)に松沢大樹先生(当時、愛知県がんセンターの放射線研究部長)が非常勤講師として東北大学に放射線基礎医学の講義の為に仙台に来られた。その時、アメリカ、イギリスの留学から帰国して、東北大学放射線基礎医学教室の助教授をしていた小生の所に立ち寄り、米英での留学体験などを話して居る内に、日本の放射線基礎医学研究者と放射線臨床医との間のギャップが大きく、アメリカの様に、両者の溝を埋める努力が必要ではないかと言う事になり、制癌シンポジウムを企画しようと云う事になった。

先ず、シンポジウムを始めるに当って、世話人を決めようと云う事になり、基礎からは、松沢、坂本の他に浦野宗保先生(京都府立医大助教授、後に放医研)、臨床から放射線基礎医学にも大いに関心を持って居る人として、田中敬正先生(天理よろず相談所病院部長、後に関西医大教授)、望月幸夫先生(東京女子医大助教授、後に慈恵会医科大学教授)の3人に加わって貰い、森田皓三先生(愛知県がんセンター放射線治療部長)にも議論に加わって貰った。

第1回は、昭和46年2月に松沢先生が世話人とな

教育講演

臨床に役立つ放射線生物学 — 温故知新 —

E-1 分割照射の今昔：理論と実際

芝本 雄太

(名古屋市立大学大学院)

E-2 放射線感受性に影響を与える因子： 細胞動態の温故知新

三浦 雅彦

(東京医科歯科大学大学院)

7月12日(土) 10:40~12:00

座長

西村 恭昌

(近畿大学)

E-1 分割照射の今昔：理論と実際

○芝本 雄太

名古屋市立大学大学院 医学研究科 放射線医学分野

放射線治療が開始された19世紀末にどのような分割照射法が用いられたかは、知るところではないが、当初は恐らく1回ないしは数回程度の照射が試みられたのではないだろうか。その後臨床経験が蓄積されるにつれて、1回2Gy 前後の分割法が効果と有害事象の点から最もメリットが大きいと認識されるようになった。1回線量が2Gy を超えると、抗腫瘍効果に比べて晩期有害事象の増加の方が大きくなると考えられ、 α/β 比を用いて生物学的な理論付けがなされた。その後確立された生物学的理論に基づいて、過分割照射、加速照射、加速過分割照射が検討され、いくつかの腫瘍において有用性が示された。一日1回の通常照射法を用いて正常組織がターゲットと同等に照射される場合は、1回2Gy 前後が最適であるという基本は今も変わらないと考えられる。しかし近年は、高精度放射線照射法の進歩が著しく、正常組織をスペアしてターゲットに線量を集中できるようになったので、分割照射法に対する考え方が変わってきている。特に定位照射においては、正常組織に対する線量が通常照射法に比べて大きく低減できるため、1回大線量を用いても安全であり、なおかつ通常照射法で投与しうる以上の線量を投与できる。一方IMRTでは、ターゲットが通常、定位照射の対象より大きいため、1回線量はこれまでと同等か少し上げる程度として、総線量を増やす場合がほとんどである。したがって、近年は定位照射で用いられるような分割照射法がどのような効果と有害事象をもたらすのかについて生物学的考察が行われている。

高精度放射線治療における照射法を考えた場合、

一回の照射時間の長さや間歇的な線量投与による治療効果が問題となるが、演者らの研究では、再酸素化現象が早期に起こる腫瘍では、それほど憂慮する必要はないという結果が得られている。定位照射のような単回～少数回分割照射の結果を通常分割照射の結果と比べるには、何らかの線量換算が必要であるが、LQ モデル換算式を用いると大きな誤差を生じることが判明した。線量決定においてはこの点を留意する必要がある。特に抗腫瘍効果の観点で、再酸素化を考慮しないBEDを寡分割照射において使用するのは誤りである。BEDは1回大線量照射の効果を過大評価するのである。著者らの実験では、寡分割照射においては、再酸素化現象の役割が非常に大きいことが示唆されている。全分割のなかで、何回が再酸素化現象を利用できるかという「再酸素化現象利用率」なるものを考慮してみると、1回照射では0%であり、2回照射では50%(1/2)、続いて、67%(2/3)、75%(3/4)と上昇していく。30回照射では $29/30=97\%$ であるため、この数字に近づいてくる6～8回の定位照射が最も効率がよいのではないかと考えている。以上のように、本講演では分割照射の基礎と臨床について、将来の方向性を含めて述べる。

シンポジウム1

放射線抵抗性細胞、癌幹細胞等を 標的としたアプローチ

7月11日(金) 9:05~10:35

座長

平田 秀紀
(九州大学大学院)

高橋 昭久
(群馬大学大学院)

S1-1 AKT 経路を標的としたがん細胞の放射線耐性の抑制

○志村 勉

国立保健医療科学院 生活環境研究部 衛生環境管理研究分野

がんの放射線治療は、全身への負担が小さく、臓器の形態と機能温存性に優れた治療法である。しかし、日本では欧米に比べ実施率が低く、その有効性の検証が必要である。放射線治療成績の向上のためには、腫瘍に限局して放射線を照射するための放射線照射装置の開発や、照射スケジュールについての検討が行われ、十分な治療成績の向上が得られた。しかし、それでもなお、放射線により治療効果が望めない放射線耐性の腫瘍が存在する。放射線治療における最大の難問は放射線抵抗性のがん細胞の存在であり、治療後のがんの再発の原因となる。我々は、放射線治療で用いられる分割照射によって一月以内にヒトがん細胞が放射線耐性を獲得し得ることを明らかにした。我々が発見したがん細胞の獲得放射線耐性は、放射線治療の成否に関わる重要な放射線応答であり、がんの根絶には獲得放射線耐性を克服することが必要である。がん細胞の獲得放射線耐性は、細胞の生存シグナル AKT/GSK3beta/Cyclin D1 経路が恒常的に活性化されることが原因であり、AKT 阻害剤により抑制することが可能である。また、獲得放射線耐性の他に、がん細胞の放射線耐性には、自己複製能と腫瘍形成能を併せ持つ細胞群、がん幹細胞による放射線耐性が重要な役割を担っていると考えられている。ヒトがん細胞に約2か月半にわたり分割照射した後、生存する細胞におけるがん幹細胞マーカー CD133 の発現を解析し、照射前には10%程度であったがん幹細胞を、約90%にまで濃縮する照射条件を決定した。放射線で濃縮したがん幹細胞と分割照射前の親株細胞を用いて、それぞれの放射線応答を比較し、がん幹細胞の放射線耐

性においても、AKT 経路が関与することを明らかにした。さらに、マウス皮下に作製した獲得放射線耐性細胞由来とがん幹細胞由来のヒト腫瘍移植片の解析により、これらのヒト腫瘍移植片の *in vivo* における放射線耐性は、AKT 阻害剤と放射線を併用することで、抑制されることを明らかにした。

本研究では、放射線治療で問題となるがん細胞の放射線耐性は、AKT 阻害剤を用いて抑制可能であることを明らかにした。AKT は細胞死抑制の他に、がん幹細胞の増殖、解糖系、血管新生を制御しており、これらの機能が放射線耐性に関わることが考えられる。今後は、AKT 阻害剤の効果をより詳細に検討し、臨床応用に向けた研究が必要である。

02-7 人工グリオーマ幹細胞の放射線照射後細胞周期イメージング

○公田 龍一¹⁾²⁾、サンペトラ オルテア²⁾、小池 直義¹⁾²⁾、深田 淳一¹⁾、川田 哲也¹⁾、佐谷 秀行²⁾、茂松 直之¹⁾

1)慶應義塾大学医学部 放射線科(治療)、2)慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所遺伝子制御

【背景】 グリオブラストーマ(GBM)は予後不良の中枢神経悪性腫瘍である。治療が困難な原因の一つとしてグリオーマ幹細胞(Glioma stem cell, GSC)の放射線抵抗性が挙げられる。GSCの放射線治療に対する振る舞いや浸潤を解析するため、我々はInk4a/Arf ノックアウトマウスより採取した神経幹細胞を用いてマウス人工グリオーマ幹細胞(induced-glioma stem cell, iGSC)を樹立し、この細胞を野生型マウスの前脳に同系・同所移植することによりGBMマウスモデルを確立した。本研究では放射線照射後のiGSCの細胞周期の解析をIn vitro およびEx vivo の系で行った。

【方法】 Ink4a/Arf 欠損マウス由来の神経幹細胞にH-RasV12を過剰発現させ人工グリオーマ起源細胞(induced-glioma initiating cell, iGIC)を樹立した。これを野生型マウスに同系移植して発生するグリオーマ様腫瘍よりグリオーマ幹細胞を単離し、iGSCを樹立した。

さらにこの細胞に蛍光細胞周期インジケータであるpFucci-G1 orangeを遺伝子導入することで赤色蛍光の有無によってG0/G1期とS/G2/M期を視覚的に認識可能なモデル細胞を確立した。この細胞をマウス前脳に移植後4日目に摘出して脳の切片を作成して放射線照射を行い蛍光の経時的変化を共焦点顕微鏡で観察した。

【結果】 Fucci G1 orangeをトランスフェクションしたiGSCのIn vitroのタイムラプス像において、放射線照射後48時間でG0/G1期にあると考えられる大型の腫瘍細胞が出現し、これらの細胞は形態的には分葉化した核を複数もつ多核巨細胞であった。

Flow cytometryによる細胞周期解析では6n、8nあるいはそれ以上の多倍体ピークが上昇することが示された。Ex vivoの脳切片培養においても赤色蛍光を放つG0/G1期分画の細胞割合の上昇が確認され、さらに同様の現象はIn vivoの放射線照射でも認められた。切片に対する照射後4日目以後は細胞周期の再分布が起きることが確認された。

【結語】 マウスiGSCとその同系移植による動物モデルにおいて放射線照射はG0/G1期の細胞の割合を上昇させた。また72時間以後細胞周期の再分布がおこり腫瘍組織の再増大が起こることが観察された。このような放射線照射後に一過性に生じるG0/G1期分画の上昇が分割放射線治療と同期し放射線治療の有効性が減弱する可能性が示唆される。

セッション6：一般演題④

その他

7月12日(土) 15:50～16:40

座長

柏倉 幾郎

(弘前大学大学院)

O6-1 ヒト肺がん細胞のウイルス核酸認識受容体の応答性に及ぼす放射線の影響

○吉野 浩教、柏倉 幾郎

弘前大学大学院 保健学研究科 放射線生命科学分野

【背景】 自然免疫担当細胞は、病原体に高度に保存された病原菌関連分子を認識するパターン認識受容体を発現し、その受容体を介して病原体に応答する。我々はこれまでにパターン認識受容体の一つである Toll 様受容体に着目し、放射線がヒト単球系細胞 THP1 の Toll 様受容体 2 および 4 に及ぼす影響は細胞の分化に依存し、THP1 由来マクロファージでは X 線曝露後に Toll 様受容体 4 の発現が低下するとともにリポ多糖誘導性インターフェロン β の発現が低下することを明らかにした (Yoshino et al., J. Radiat. Res., in press)。一方で、X 線曝露 THP1 由来マクロファージは、細胞質のウイルス核酸認識受容体である retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I) と melanoma differentiation-associated gene-5 (MDA5) の発現およびアゴニストである poly (I : C) /LyoVec 誘導性インターフェロン β の発現を維持していることを報告した (日本放射線影響学会第 56 回大会、発表番号 P-42)。以上の結果は、RIG-I と MDA5 のウイルスセンサーは放射線曝露マクロファージでも機能することを示唆しており、がん放射線治療においてもウイルス核酸認識受容体を標的とした免疫活性化および抗腫瘍作用の可能性が期待できるものの、がん細胞における RIG-I と MDA5 のアゴニストへの応答性およびその応答性に及ぼす放射線の影響については不明な点が多い。そこで、本研究では、ヒト肺がん細胞の細胞増殖および細胞死に及ぼす poly (I : C) /LyoVec の影響を解析するとともに、その応答性に及ぼす放射線の影響を検討した。

【方法】 本研究ではヒト肺がん細胞 A549 を使用し

た。A549 を poly (I : C) /LyoVec (InvivoGen) 存在下で 3 日間液体培養した後、トリパンブルー色素排除法により生細胞数を計数し、細胞死解析を行った。細胞死は FITC 標識 Annexin V およびヨウ化プロピジウム (PI) 染色により評価した。放射線との併用実験では、poly (I : C) /LyoVec 添加 1 時間後に X 線照射を行い、上記同様、生細胞数の計数および細胞死解析を行った。

【結果】 poly (I : C) /LyoVec (125 - 1000 ng/ml) 存在下で A549 を培養したところ、poly (I : C) /LyoVec 非存在下と比べて細胞数が低下し、その効果は濃度依存的であった。細胞死解析を行ったところ、poly (I : C) /LyoVec 刺激により Annexin V 陽性の細胞死集団が顕著に増加した。X 線と poly (I : C) /LyoVec を併用した場合、各単独と比べて細胞数は低下し、また細胞死集団が増加する傾向が観察された。以上の結果より、RIG-I および MDA5 のアゴニストはヒト肺がん細胞に対して抗がん作用を示し、その効果は X 線と協働的に作用することが示唆された。

日本放射線腫瘍学会
第43回 放射線による制癌シンポジウム
第52回 生物部会学術大会
生物部会50周年記念大会

世話人・大会長：長谷川 正俊

事務局：奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学講座
〒634-8522 奈良県橿原市四条町840
TEL：0744-29-8908 FAX：0744-25-3434
E-mail: narabio@naramed-u.ac.jp

出版：株式会社セカンド
学会サポート <http://www.secand.jp/>
〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025