

「放射線生物学の今」

近年の分子生物学的解析手法の進歩を反映し、腫瘍学研究領域を初め、放射線生物学の分野においても、非常に精緻な解析手法が用いられております。導き出された結果は非常に興味深いものが多く、研究としては非常に刺激的なものも多いと思います。ただ、時々臨床現場を経験する者としては、やや個人的な意見になってしまうかもしれませんが、「放射線生物学」を理学的な純粋科学分野として考え、がんの患者さんを実際に治療する臨床現場の事情や条件などを十分に考慮せずに展開している研究も見受けられるのも事実です。日本放射線腫瘍学会に属する生物部会員としては、治療現場を常に意識し、研究を展開させる事が当然求められております。上記の件は、十数年来指摘され続けてまいりましたが、依然として実現の方向に向かっていくとは言い難く、むしろ、生物学的解析手法の高度化が生物学者の現場とがん治療現場との距離をますます遠ざけているように感じられます。

そこで、今回の特集では、前回に扱われました「放射線生物学セミナー」に関するご意見に関しましては、第4回放射線生物学セミナーをお世話された播磨洋子先生に絞らせていただき、主として「放射線生物学セミナー」での講師をご担当されました先生方による「放射線生物学」自体に関するご意見、ご進言など、がん治療のための腫瘍学分野を構成する学術分野の一つとしての放射線腫瘍学の発展に寄与する事の出る「放射線生物学の今」に関するご執筆をお願いしたいと存じております。

京都大学原子炉実験所 放射線生命科学研究所 放射線生物学研究分野 増永慎一郎

「放射線によるがん細胞死」について

●群馬大学・先端科学研究指導者育成ユニット 高橋昭久

本セミナーには第3回から近藤隆先生の後任として講師の機会を与えていただきました。当初、気軽にお引き受けしたのですが、近藤先生から発表資料を、事務局から過去のテキストを送付いただき、全容を把握するに従い、その責務の重要性を知り、これまで皆様が取り組まれてきた姿勢に圧倒された次第です。自分なりに授業や研究室セミナーでこれまで作成してきたスライドを並べ直し、足りないところを新たに補充して臨みました。「分裂期崩壊」や「老化」については長崎大学の鈴木啓司先生よりスライドとムービーを提供いただきました。この場を借りて資料提供いただきました皆様に改めてお礼申し上げます。

講義の骨子として、放射線によってがん細胞が細胞死の状態に至る過程(増殖死と間期死)と、細胞死のモード(アポトーシス、オートファジー様細胞死、ネクローシス)に分けて基本的な内容とそれぞれの判定法に絞り、説明いたしました。さらに、トピックとして免疫原性細胞死について紹介いたしました。研究

の進展により、放射線による細胞死に至る過程や細胞死のモードが分子レベルで語れるようになり、時々刻々と変化するダイナミックな細胞形態の変化や分子の挙動を観察できるようになりました。放射線による細胞死にかかわる分子の発現をコントロールすることで正常細胞を生き残らせ、がん細胞を効率よく殺すことができれば、有害事象を低減して放射線がん治療の効果向上が期待できます。しかしながら、遺伝子の発現異常を伴うがん細胞においてはがん細胞死に至る過程や細胞死のモードも多種多様となり、一筋縄ではいかないのが現状です。このセミナー参加者の知識の整理と知的好奇心を刺激することで、放射線がん治療のさらなる発展のきっかけとなってくれば幸いです。今後とも、継続的に本セミナーが実施され、我国における放射線生物学への理解が深まることを切に願います。ご参考まで、セミナーのテキストに取り上げた各キーワードの説明とトピックの解説を記させていただきます。

増殖死 (Reproductive death) : 増殖(分裂)能を持つ細胞において、増殖する能力を失っている状態または細胞分裂を経て起こる死のことを、細胞の増殖死あるいは分裂死(Mitotic death)と定義される。放射線照射後に細胞分裂した後、分裂期スキッピング(Mitosis skipping)によって細胞分裂を経ないで次の細胞周期に進行することで、細胞質および細胞核がともに肥大して老化細胞の形状と極めて似た巨細胞(Giant cell)を形成することがある。このような細胞では、老化マーカー(SA- β -gal)も発現しており、老化様増殖停止(Senescence-like growth arrest, SLGA)と呼ばれる。なお、がん細胞では、放射線照射後、分裂期崩壊(Mitotic catastrophe)によって微小多核細胞を形成することがある。このような細胞でも、SLGAが誘導されることがわかっている。また、がん細胞では、放射線照射後、細胞分裂期でアポトーシスを起こすことや、分裂期崩壊を経て、アポトーシス、オートファジー、ネクローシスで死滅することもある。

間期死 (Interphase death) : ゆっくりと増殖あるいは増殖しない細胞において、分裂を経ないで間期のあいだに起こる死のことを、細胞の間期死あるいは非分裂死(Non-mitotic death)と定義される。間期死を起こすには一般的に高線量を必要とし、放射線抵抗性の神経細胞などはネクローシスによる間期死を起こす。一方、比較的小線量の放射線照射後、放射線感受性のリンパ球などはアポトーシスによる間期死を起こす。また、上皮細胞では、G₀期の状態からSLGAを誘導する。なお、がん細胞では、放射線照射後に分裂を経ないで、分裂期スキッピングによるSLGAの誘導に加え、アポトーシス、オートファジー、ネクローシスで細胞が死滅することもある。

アポトーシス (Apoptosis) : 形態学的には細胞体積の縮小、核の断片化、核内クロマチンの凝集、細胞の分断化(アポトーシス小体の形成)等、生化学的にはカスパーゼの活性化やDNAのヌクレオソーム単位の切断等を特徴とする遺伝子制御された能動的・

生理的な細胞死のこと。生体内ではマクロファージや隣接細胞によってアポトーシス小体が貪食・消化される。発生における形態形成、組織の恒常性維持、特に有害細胞の除去などに関わる生命の基本機構のプログラム細胞死(Programmed cell death)のひとつである。

オートファジー (Autophagy) : 形態学的にはオートファゴソーム(オートファジー小胞)の形成等、生化学的には細胞内の構成成分を非選択的に分解・再利用するための自食作用を特徴とする遺伝子制御された能動的・生理的な細胞死のこと。オートファジー様細胞死とも呼ばれる。放射線照射後、細胞内の自食作用が過度に進行することで、細胞が自分自身を「食べ尽くし」てしまい、細胞が死に至ると考えられている。

ネクローシス (Necrosis) : 形態学的に細胞・ミトコンドリアの膨張や細胞内小器官・細胞膜の破壊等、生化学的にはDNAのランダムな分解、Na⁺・Ca²⁺の細胞内流入、K⁺の細胞外流出が生じ、ミトコンドリアでのATP合成の阻害等を特徴とする受動的・病的な細胞死と定義され、壊死ともいう。生体内では細胞の内容物が拡散して、炎症を引き起こすきっかけとなる。

免疫原性細胞死 (Immunogenic cell death) : がん細胞が放射線によって、免疫原性細胞死を誘導すると自然免疫におけるシグナル伝達や抗腫瘍能を誘導することが報告されている。がん細胞は正常細胞では発現しない抗原が産生されることがあり、これを腫瘍特異抗原(TSA)と呼ぶ。このTSAは宿主の免疫機構(自然免疫系と獲得免疫系)に認識されて、排除される。がん細胞では普段“don't eat me”シグナルのCD47が高発現しているが、放射線による免疫原性細胞死によって“eat me”シグナルが放出される。例えばアポトーシスでは小胞体ストレスを介したCRTの放出、ネクローシスでは核からの死のメディエーターとして知られるHMGB1の放出、それ以外にもHsp70の放出等が知られている。免疫原性細胞死を介したがん免疫のメカニズムが明らかになりつつある。

分子生物学の技術・思考法・文化の活用

● 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 特定准教授 原田 浩

はじめに : 筆者がJASTRO会員としては稀有な理学博士(分子生物学専攻)であるためか、JASTRO放射線生物学セミナーや学術総会の場で講演させて頂く際に、「最近の分子生物学の話題を中心に…」と

いったお題を頂戴することが多い。今回の役割も、放射線腫瘍学研究において分子生物学を活用する方法を紹介することでであろうと解釈し、私見を(多分に)交えて寄稿させて頂きたいと思う。せっかく頂戴した貴

重要な機会なので、理学教育への馴染みが薄いであろうJASTRO会員の皆様にも、まずは私が経験してきた分子生物学教育の一端や文化をご紹介します。

「〇〇さん」: 20数年前、将来のがん研究に役立つ学問は何かと考え、迷わず分子生物学を選択した。その世界に入ってまず驚いたのは、研究室に配属されて初日に、指導教官を「〇〇教授」と呼んで注意されたことである。分子生物学の世界では「学問の前では皆が平等である」という考えの下、職位に関わらずお互いを「〇〇さん」と呼び合うことが慣習となっている。これが遠慮のない自由な議論を可能にし、ひいては科学の発展に繋がるのだと考えられている。事実、分子生物学会においては、大御所の先生を相手に臆することなく質問をする若手が非常に多い。

まずは手を動かしてみなさい: 分子生物学の世界では「(面白い研究をするためには)まずは手を動かしてみなさい」という。研究構想を練る際、また研究が行き詰まった際などには、教科書や先行論文をあれやこれやと調べるものであるが、「論文は勿論のこと、教科書にだって誤った記載がたくさんある。信用できるのは唯一、自分が出した実験結果である。」という考えに基づいている。「答えは実験が教えてくれる。教科書で勉強したことは身につかない。頭でっかちにならずに、まずは手を動かしてみなさい。」である。

放射線腫瘍学における分子生物学: 分子生物学は、生命現象の実態を分子レベル(遺伝子レベル)で理解するための学問と定義される。例えば、“細胞に増殖因子の刺激を与える”というインプットの結果、“細胞が増殖する”というアウトプット(生命現象)が観察された時、この両者をつなぐブラックボックスの中で、どのような分子(遺伝子)が機能しているかを明らかにする学問が分子生物学と言える。

ここで放射線腫瘍学研究における分子生物学(分子放射線治療生物学?)の役割を考えたい。『“がん細胞に放射線を照射する”というインプットと、“がん細胞が死に至る”というアウトプットを繋ぐ遺伝子ネットワークを解明する研究』というのは想像し易い。また、『がん細胞と正常細胞の違いを生じる遺伝子ネットワークの解明』も、典型的な分子放射線治療生物学研究と言えよう。さらに、こういった基盤研究の成果を活用して、『がん細胞に対する放射線の殺細胞効果を増強するため、もしくは正常組織へのダメージを軽減するための応用研究』もまた、分子放射線治療生物学の重要な役割と言えるであろう。

ここで挙げたテーマはあくまで基礎研究者としての視点に基づくものである。メディカルサイエンス領域における研究テーマの設定は、基礎から応用という一方向には限らず、本来、双方向性であるべきである。つまり、日々の臨床活動で感じる疑問を起点に仮説を立て、それを検証する分子生物学的研究を実施、そうして得られる知見を臨床にフィードバックするとい

う展開があつて然るべきである。例えば、強度変調放射線治療法や体幹部に対する定位放射線治療法が主流になりつつある中で、『従来の照射方法による治療効果や生体応答との違いにフォーカスを当て、そこに分子レベルで迫る研究』や、『そうして得られた知見を基に治療効果の増強を狙う研究』等は、いずれも興味深いトピックスである。

エレガントな論文(分子生物学の技術・思考法を使って論理的な議論を): しばしば目にする論文に、『抗がん剤治療や放射線治療が奏効しない腫瘍を調べると、遺伝子Aの発現量が有意に高かった。遺伝子Aは予後予測マーカーや治療標的になり得る』といったものがある。この類の論文は重要な情報を含んではいるものの、不完全な論文であると感じてしまう。なぜなら、遺伝子Aが直接的に治療抵抗性や予後不良を誘導しているとの因果関係が示されなければ、単に遺伝子Aの発現量が高いという現象論にすぎない可能性を否定できないからである。分子生物学の技術を使って培養細胞内の遺伝子Aの活性を操作し、治療抵抗性との直接的な因果関係を証明してはじめて、上述の主張が可能になる。こういった実験を組み合わせて理論武装し、論文のストーリーを組み立てることが分子生物学の真髄である。必要最低限の実験で穴の無いストーリーを組み立てられた時、「エレガントな論文」と形容される。

おわりに: JASTROの学術大会や各種研究会の場で質疑応答をされる顔ぶれは、いつも大凡同じです。ただ傍観するだけでなく、若い方々も是非、議論に参加しましょう。教授の先生方を「〇〇さん」とは呼べないまでも(笑)、積極的な質問は誰もが歓迎するところだと思います。また、(分子)放射線治療生物学を教科書で学ぶのも良いですが、是非とも手を動かしてみてください。知識の理解度が深まる筈です。これは分子標的薬と放射線との併用がますます増えてくる状況の中で、また、次世代シークエンサーの出現によってゲノム医学が大きな変革期にある状況の中で、付け焼刃でない知識を身に付けることに繋がると思います。そして論理的に論文を纏める考え方を学び、エレガントな論文と一緒に努力して作っていきましょう。若い方が分子放射線治療生物学に興味を持って下さることを願っています。

放射線 DNA 損傷と修復

● 広島大学原爆放射線医科学研究所 細胞修復制御研究分野 田代 聡

はじめに

ヒトを含めた全ての地上の生物は、太陽からの紫外線、宇宙放射線や化学物質など自然界からのゲノムストレスを受けながら生活している。ヒト細胞には傷ついたゲノムを修復することで遺伝情報を保持し、生命活動を守るゲノム修復システムが備わっている。放射線治療によりがん細胞に誘導された致死的なゲノム損傷は、抗腫瘍効果をもたらす。一方、原爆被爆者に認められる白血病や固形腫瘍の発症には、放射線によるゲノム損傷の修復エラーが関与していると考えられている。本稿では、放射線被ばくによるゲノム損傷の修復システムについて、DNA二重鎖切断の修復機構を中心に最近の知見を概説する。

1. 放射線とゲノム損傷

放射線被ばくでは、酸化的DNA損傷をはじめ、DNA一重鎖切断やDNA二重鎖切断などさまざまなゲノム損傷が誘導される。この中でも放射線に特徴的なゲノム損傷として、DNA二重鎖切断があげられる。DNA二重鎖切断が修復されない場合は細胞死が誘導されるため、がんへの放射線照射は非常に有効ながん治療法として確立されている。一方、DNA二重鎖切断の修復過程でエラーが生じると、染色体転座などの染色体異常が形成され遺伝情報が改変されてしまう。このような遺伝情報の改変が蓄積されることが、原爆被爆者やがん治療経験者の発がんにつながる。とされている。

3. DNA二重鎖切断の修復機構

DNA二重鎖切断は、主に非相同末端融合と相同組換え修復の二つの分子機構により修復される(図1)。非相同末端融合は、Ku70/80やDNA-PKcs、DNA ligaseIVなどの働きにより、切断されたDNAの段端が整えられそのまま融合される修復機構である。非相同末端融合では、DNA塩基配列が確認されずに段端が融合されるため、融合部分にDNA塩基の欠失や挿入が生じる。このため非相同末端融合は、不正確な修復システムとして知られている。一方で、生理的な遺伝子の組み換え(切断と融合)により行われる免疫グロブリン遺伝子の再構成では、DNA融合部位の不正確な修復が抗原認識のほぼ無限の多様性を獲得するために非常に有用なくみとなっている。

相同組換え修復では、切断されたDNAが姉妹染

色体や繰り返し配列など切断部位と同じ塩基配列を持つ染色体DNAを鋳型として用いることで、正確に遺伝情報を保持する修復機構である。相同組換え修復は、増殖して娘細胞に遺伝情報を引き継ぐ細胞で細胞周期のS期からG2期のみで行われ、組換え酵素RAD51、乳がん関連遺伝子BRCA1、BRCA2など様々なタンパク質が関わっている。

4. 細胞核構造とゲノム修復

染色体DNAは、4種類のヒストンH2A、H2B、H3、H4が二つずつ組み合わさった合計8つのヒストンからなるコアヒストンに巻き付いてヌクレオソームを形成する。ヒストンH2AXはヒストンH2Aに非常に似たヒストンバリエーションであり、H2Aの代わりに全ヌクレオソームの約10%に含まれているとされている。DNA二重鎖切断部位近傍のH2AXは、損傷誘導の数分後からATMやDNA-PKcsなどのPI3キナーゼによりリン酸化される(γ -H2AX)。また、様々なヒストンが、損傷依存的にアセチル化、ユビキチン化などの翻訳後修飾を受けたり、損傷クロマチンから放出されることが明らかにされている。このような損傷クロマチンの構造変換は、ゲノム修復関連因子の損傷部位への集積を促進すると考えられている。

クロマチンの構造変換により損傷部位に集積した様々な修復関連因子は、光学顕微鏡で観察可能な直径数百ナノメートルから数マイクロメートルの放射線誘発核内フォーカスとよばれる高次構造体を形成する(図2)。損傷クロマチンのマーカーである γ -H2AXや、損傷部位の認識や処理に関わるMRE11、さらにRAD51、BRCA1、BRCA2などのゲノム修復関連蛋白質は、それぞれに決まったタイミングで損傷部位に集積し、放射線誘発核内フォーカスを形成することが知られている。ゲノム修復関連因子は放射線誘発核内フォーカスを形成することにより、損傷部位局所での修復タンパク質の濃度を上昇させゲノム修復反応を促進すると考えられている。

おわりに

ヒトゲノム修復機構の研究は、21世紀に入ってゲノム修復に関わる様々なタンパク質が同定され、その機能解析が進められ飛躍的な進歩を遂げている。損傷クロマチンの構造変換や放射線誘発核内フォーカス形成についての研究から得られた知見は、がんの放射線感受性増強法や逆に正常細胞の防護法につ

いて新しい角度からの開発に有用である可能性が高い。さらに最近は、次世代シーケンサーや超解像度顕微鏡など最新の研究ツールを用いることで、次々と

新しい知見が報告されている。これらの知見の臨床研究への応用も、今後大いに期待される。

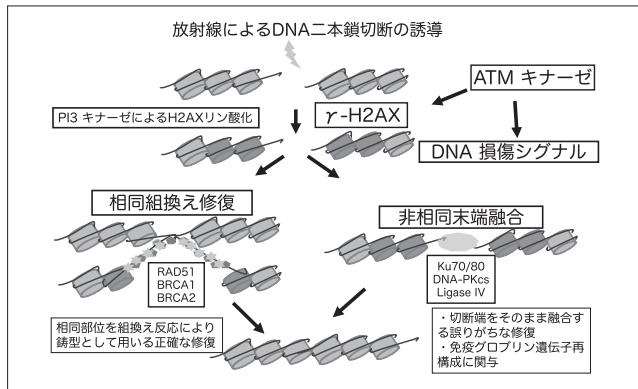


図1 DNA二重鎖切断の修復機構

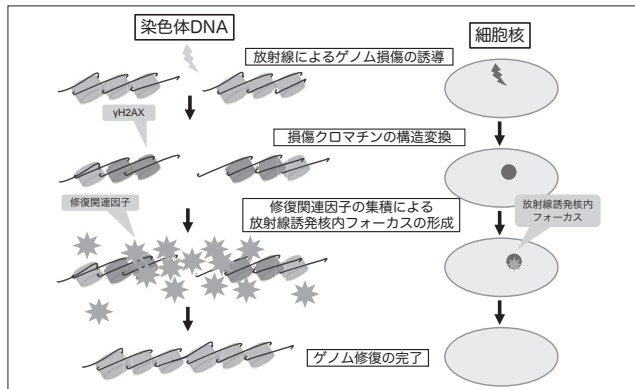


図2 放射線誘発核内フォーカスの形成

「放射線感受性を修飾する内因性および外因性因子」を2年連続担当して

● 京都大学原子炉実験所 放射線生命科学研究所 放射線生命科学部門 粒子線生物学研究分野 増永慎一郎

私が担当いたしましたこの分野は、第2回放射線生物学セミナーまでは、東京医科歯科大学の三浦雅彦教授がご担当され、分子生物学的な最新所見を踏まえ、内因性と外因性の意味を細胞の内部と外部という意味で解説されておられたように思えます。第3回セミナー開催に際しこの分野の担当を、三浦教授より依頼され、分子生物学に疎い私は、かなり戸惑っておりました。ただ、私と致しましては、自分は「放射線生物」を専門としているのではなく、「癌治療特に放射線治療の最適化のための生物」を専門していると考えなおす事とし、いろいろと考えあぐねた末に、分子生物学的所見への言及は必要最小限度にとどめ、内因性と外因性の意味を病変部腫瘍組織の内部と外部という意味で解説しなおす事とし、今となつてはかなり古典的な解説ではありますが、4R (5R)、腫瘍内微小環境、癌幹細胞、腫瘍不均一性、放射線治療の原則、放射線の照射様式、併用治療、ハイパーミア、まとめ、という並びで、この2年間、担当させていただくことと致しました。

癌幹細胞の放射線生物学的特性と、この担当領域を1枚のスライドでまとめた部分に関しましては、第3回のセミナー時より使用致しており、あまり他では見られないように思えますので、読者の方々への参考と致しまして、ここで再度お示しさせていただきました (Power Point 1st-2ndと3rd Slides)。一方、腫

瘍不均一性に関しましては、第4回セミナーにて新たに追加させていただいたトピックであります (Power Point 4th Slide)。腫瘍不均一性が癌治療における大きな障害となっており、治療後も死滅せずに生き残った腫瘍細胞が再発の大きな原因となっている事はよく知られております。腫瘍組織を構成する細胞集団が不均一である原因としては、従来、確率論的に癌化に関与する遺伝子変異が加わる現象であるという stochastic model (確率論モデル) が長年の間、広く支持されてきました。しかし、自己複製能、多分化能を有する正常組織幹細胞と酷似した腫瘍細胞が存在することが乳癌や白血病などの幅広い癌腫において証明されて以来、腫瘍内不均一性が生じる原因に、癌幹細胞が頂点となり、そこから派生する自己複製能を喪失した分化傾向を有する細胞の存在によるという hierarchy model (階層性モデル) が主流になりつつあります。以下は、セミナーにて使用のスライドに記述させていただきました腫瘍不均一性に関する記述であります。

腫瘍組織内で癌細胞は決して仲良く協調的な良友関係にあるわけではなく、確率論的に新規遺伝子に変異が生じたり エピジェネティックな変化 (epigenetic change) な変化が加わるにせよ、癌幹細胞から多様性に派生したにせよ、異なるクローンはお互いに生存、増殖を賭けて争い合う修羅場なの

癌幹細胞(Cancer stem cell:CSC)

腫瘍細胞が死ぬとは、無限増殖能を失うこと
 やがて分化する細胞は、殺す必要なし
 標的は、癌幹細胞のみ→最新の癌幹細胞生物学？
 放射線腫瘍学では古くから癌幹細胞の概念を導入

← 放射線治療の標的細胞

特徴

- ・薬剤耐性 (MDR)
- ・ラジカルスカベンジャー量多い
- ・DSB 修復能亢進 (放射線抵抗性)
- ・CD133、CD44 陽性 (1対1に対応するマーカーはまだない)
- ・ニッチ 低酸素 (dormant) 血管内皮細胞 (activated)

Department of Radiation Life and Medical Science, Research Reactor Institute, Kyoto University

Power_Point_1st_Slides

癌幹細胞は放射線抵抗性である

Glioblastoma: Bao et al., Nature, 2006
 Head and neck cancer: Chen et al., BBRC, 2010

癌幹細胞の放射線生物学的な特徴

1. 低酸素下にある
2. 修復能が高い
3. 休止期にある

Department of Radiation Life and Medical Science, Research Reactor Institute, Kyoto University

Power_Point_2st_Slides

(まとめ)放射線治療の効果に影響する因子

- 1) 病巣側においては、(内的因子)
 - 腫瘍細胞レベル
 - 内的放射線感受性、増殖細胞(癌幹細胞)
 - 細胞周期などの細胞胴体、修復能など
 - 組織レベル
 - 酸素分圧(腫瘍血管分布)、間質反応などの腫瘍内微小環境
- 2) 治療装置側においては、(外的因子)
 - 放射線の線質
 - 照射の分割様式(線量率、時間線量分布)
 - 空間線量分布
- 3) 臨床側のものとしては、(臨床的因子)
 - 前治療の有無(1)の諸因子への影響
 - 併用治療(抗癌剤、増感剤、温熱治療)の有無など

Department of Radiation Life and Medical Science, Research Reactor Institute, Kyoto University

Power_Point_3st_Slides

がんのheterogeneity

腫瘍組織を構成するがん細胞は均一な集団ではなくポリクローナルであることが問題視されてきました。これを腫瘍内(ヘテロ)不均一性 (intra-tumoral heterogeneity)と呼ぶ。

腫瘍組織を構成する細胞集団が不均一である原因としては従来、確率論的に癌化に関与する遺伝子変異が加わることであるというstochastic model(確率論モデル)が長年の間、広く支持されてきた。

しかし、自己修復性能、多分化能を有する正常細胞幹細胞と類似した腫瘍細胞が存在することが乳癌や白血病などの幅広い癌腫において証明されて以来、腫瘍内ヘテロ不均一性が生じる原因には、癌幹細胞(cancer stem cell:CSC)が頂点となり、そこから派生する自己複製能を喪失した分化傾向を有する細胞によって支配されるというhierarchy model(階層性モデル)が主流になりつつある。

Which is consistent with the Darwinian theory of evolution?

Department of Radiation Life and Medical Science, Research Reactor Institute, Kyoto University

Power_Point_4st_Slides

です。そこへ分子標的薬が投与されると特定のシグナルや癌遺伝子に依存しているクローン (oncogene addiction) は特異的に消滅し、生存した別のクローンが登場するわけです。臨床現場では「高額な分子標的薬で治療したのに、さらに腫瘍の悪性度が増した」という重大な問題にも直面します。もしも治療するたびに治療に抵抗性を示す異なる腫瘍細胞のクローンがたびたび台頭するのであれば、「watch and wait (待期的治療)」が第一選択となるのでしょうか？ 手出しすればするほど、泥沼に嵌っていくのでしょうか？ 進化生物学的には個体が形質を変化させるには短くても数千年、長ければ億年単位のレベルでの時間が必要となります。しかし、腫瘍細胞は、内在するゲノム不安定性による遺伝子変異誘発性やエピジェネティックな変化による環境への高度な適応能力によって、短期間に進化を遂げ、他の腫瘍細胞クローンと細胞競合して勝ち残ろうとする、「多重人格性」を有する、進化論的に最強の生物なのかもしれません。腫瘍組織は「多重人格」な遺伝子発現プロフィールを有する細胞から構成され、分子標的薬の様な標的的特異的な治療がこの「進化」を加速化している危険性があるとも考えられます(再発腫瘍が難治性になる理由?)。環境適応性の高い「腫瘍」という生物にどのようにして立ち向

かうべきなのかを、常に考えなければいけません。

以上の腫瘍不均一性に関する内容は、放射線生物学の授業のためのスライドを作成中に、たまたま入手しました文献(N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):883-92)の内容です。この文献は、放射線治療に関するものではなく、原発性腎癌およびその転移部位における腫瘍内不均一性を検討し、原発巣である腎癌のうち隣接する領域でもかなり遺伝子発現が異なっていることを示し、一概に「空間的に近距離だからといって遺伝子発現プロフィールも類似しているとは限らない」ことを明らかにしております。放射線治療のみならず、広く癌治療一般を施行する際に常に念頭に置いておくべき内容であると、セミナーを担当する講師でありながら痛感させられました。

このように、セミナーを担当するべき講師でありながら、発表の準備の際には非常に勉強になったように感じております。第4回セミナー時は、私自身の体調がすぐれず、担当分野の発表のみで失礼せざるを得ませんでした。私の知る限り、それぞれの御担当諸先生方の御発表内容は素晴らしく教育的で、テキストの内容を概観するだけでも、誠に勉強になる内容でございました(実は、第2回セミナー以降のテキスト内容を、私が担当した箇所を除きすべてスキャン

し、PDFファイルで常に持ち歩かせていただいております)。前号のNewsLetterに掲載の記事より、放射線生物学セミナー開催に際しての御苦勞が偲ばれます。

したが、若手の先生方への放射線生物学の啓蒙のためにも、このセミナーの継続を祈念いたしております。

放射線生物学の今

●大阪大学大学院医学系研究科放射線治療学講座 小川和彦

最近の放射線治療の進歩はめざましい。以前までは2次元照射で行っていた治療が10年前頃からは3次元照射が一般的になり、最近では強度変調放射線治療や体幹部定位放射線治療等の高精度放射線治療や粒子線治療が普及してきている。これらの治療法を行うことにより、従来の「具合を良くする」治療のみならず「切らずに治す」治療を行うことも可能となってきた。さらには、放射線治療における臨床研究が盛んに推進されており、エビデンスに基づいた放射線治療も行えるようになってきている。

このように発展を遂げている放射線治療ではあるが、実際に治療を行う場合はエビデンスに基づいたうえで、患者因子、臨床病期を考慮して放射線治療法を決定している。しかしながら、同様の腫瘍でも治療効果、治療成績に違いが生じてくることも多いのは良く経験することである。その大きな理由の一つとしては、固形癌は「不均一」であることが挙げられる。さらには、エビデンスに基づいて放射線治療法を決定するとはいうが、実際の臨床では全ての患者にそのような治療を適応することが難しいのが現状である。すなわち、高齢者、全身状態不良の方、化学療法が難しい方、等である。結果として、個別の患者ごとに至適な放射線治療を行うのが難しいということも多い。同じ病期、組織型でも放射線感受性、副作用の違いがあるため、もしも治療効果、合併症リスクを事前に予測することができれば、その方に合わせた治療(テーラーメイド治療)が可能となる。テーラーメイド治療とは、個別患者の腫瘍、正常組織の情報を利用して個々の患者に最適な治療を行うことであり、患者因子、臨床病期の情報だけでは不十分である。そこで必要になってくるのが放射線生物学的因子である(図1)。

放射線感受性に関する主な因子は、細胞内因子と細胞外因子の二つに分けることができる。その中で、細胞内因子の主なものは腫瘍放射線感受性である。細胞外因子の主なものは、酸素と間質である。これらの因子と放射線治療効果との関連を解明することにより、放射線治療効果に対する予測が可能となることが期待される。しかしながら、放射線治療効果を規

定する因子の全体像は十分に解明されていない。癌のシグナル伝達は10以上で活性化されていると考えられており、このような放射線感受性に関連する因子が単独で放射線治療効果を規定しているわけではない。このような問題を解決する一つの方法としてマイクロアレイによる遺伝子発現の検討がある。マイクロアレイは数千・数万の遺伝子発現の変化を同時に比較出来るものである。具体的には、放射線感受性が高い組織と低い組織を比較することにより、放射線治療効果を規定する因子を同定することが可能であり、放射線治療効果の予測に役立つ可能性があると考えられる。さらには、放射線抵抗性を規定する因子として現在注目されているものに、癌幹細胞の存在が挙げられる。癌幹細胞は、自己複製能、多能性、癌形成能を持つ細胞であり、抗癌剤や放射線に抵抗性であることが明らかとなっている。また、癌幹細胞にはCD133、CD44等の固有の特異的マーカーを持っている。従って、このようなマーカーを用いることにより、癌幹細胞の存在を把握することができるようになってきた。近年では、このようなマーカーが陽性である腫瘍はそうでない腫瘍よりも予後不良であることが示されている。この様な癌幹細胞の放射線抵抗性機序の解明と癌幹細胞を標的とする新規治療法の開発も今後必要になってくると考える。

癌の放射線感受性は不均一であることより、治療効果を予測した後に増感効果を持った薬剤や治療法を併用することにより、さらに効果的な治療を行うことができると考えられる。現在までにすでに臨床応用されているものとしては、抗癌剤、分子標的薬、温熱療法、高圧酸素療法等がある。また、臨床前研究で注目されているものとして、低酸素細胞増感剤、癌免疫療法、癌幹細胞標的薬、ペプチド療法等がある。これらの治療法を効果的に併用することにより、より効果的な治療ができることが期待される。

最近では、新規高精度放射線治療の開発が急激に進んだことにより医学物理に多大な関心が集まってきている。逆に、進歩が緩慢のようにみえる放射線生物学に関心を持つ人達が少なくなっているように思える。

しかしながら、高精度放射線治療もそろそろ成熟の期を迎えつつあり、今後は放射線生物学を基盤とした放射線治療効果の予測や増感剤、防護剤等の開発を目的とした研究が推進されてくるのではないかと考えている。そして、将来の放射線治療としては、臨床研究、基礎研究の推進により、放射線腫瘍学側からはエビ

デンスの創出、医学物理側からは新規治療法の開発、そして放射線生物側からはテーラーメイド治療の開発を行い、各患者に対してより質の高い放射線治療を提供することが可能になってくると考える(図2)。従って、今後において再び放射線生物学が見直されてくる日もそう遠くないのではないかと考えている。

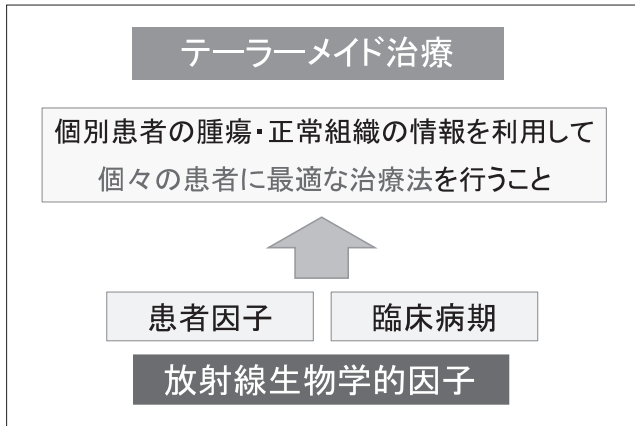


図1

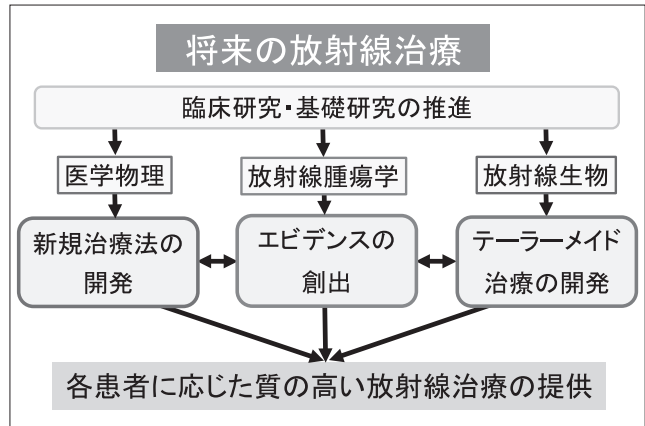


図2

第4回放射線生物学セミナー開催

● 関西医科大学附属滝井病院放射線科 播磨洋子

第4回放射線生物学セミナーは平成26年1月25日(土)に関西医科大学附属枚方病院13階講堂で開催しました。まずは、私が第4回放射線生物学セミナーの代表世話人をお受けしました経緯をお話します。第1回と第2回放射線生物学セミナーの代表世話人をされた東京医科歯科大学三浦雅彦先生から、第4回放射線生物学セミナーの代表世話人を引き受けてくれませんかとのお話があったのは、平成25年2月12日に奈良で開催されました癌治療増感シンポジウムの会場でのことでした。今までに3回の放射線生物学セミナーが東京で開催され、多くの方々が参加されましたが、その際に参加者から関西での開催の強い希望があったとのことでした。それで第4回は、初めて関西で開催したいので、引き受けてほしいとお申し出でした。初めは急なお話でしたし、どのようにすればいいのか全く分からず、戸惑ったのが正直なところでした。三浦先生には具体的にどのように進めていけばいいのか、何度もメールをして、その度に親切に教えて頂きました。事務局としてクワンタムの山本浩司さんを紹介して頂き、一気に具体的にセミナー開催へと進んでいきました。平成25年5月に開催日程、会場、

募集人数、会費、募集時期等を決定し、セミナーの口座を開設し、賛助会員を募りました。6月11日には山本さんが会場となりました関西医科大学附属枚方病院13階講堂まで来られ、セミナー会場と昼食会場の予約をしました。7月にプログラムの構成と講師を決定し、講師の先生方に依頼し承諾して頂いた後に、ポスターを作成し、JASTRO ホームページにて第4回放射線生物学セミナー開催の案内をしました。10月15日正午よりJASTROホームページで参加者を募ったところ、3時間で定員に達したという有様で、人気の高さに驚きました。その後はテキストの構成など様々な事柄がありましたが、三浦先生、山本さん、講師の先生方に支援して頂き、なんとか開催にこぎつけました。開催当日は、世話人としては如何なものかもしれませんが、講師の先生方の講義が大変に面白くて、聞き入ってしまい、本当にあっという間に終わったという印象でした。当日は関西医科大学放射線科の医局員にも助けてもらいました。この場をお借りして関係各位に厚く御礼申し上げます。

本セミナーは、放射線治療に携わるものが理解しておくべき放射線生物学の基本を、1日の集中研修

コースで学ぶ目的で企画しました。放射線生物学は先ず言葉の壁にぶち当たる、すなわち、医学用語の意味が分かり難いということがあげられます。第4回放射線生物学セミナーでは、講師の先生方にはできるだけ分かりやすく解説して頂くよう、また、キーワードやトピックスをプログラム作成の時点で記載して頂き、より講義の焦点が分かりやすくなるようお願いしました。本セミナーの到達目標は、放射線生物の基礎を理解し、各種放射線生物に関する論文を理解する基礎知識を習得することです。プログラムをご紹介します。

セミナーには総計146名の方に参加して頂きました。セミナー当日にアンケートを実施しましたところ、85名の方から回答が得られました。そのうちの一部をご紹介します。年齢層は20～29歳が25%、30～39歳が38%、40～49歳が28%で、卒後10年以上の方が最も多く41.5%でした。職種では放射線治療医が62%、次に診療放射線技師が18%でしたので、卒後10年以上の放射線治療医が多く参加して頂いたという結果でした。これは放射線治療の臨床の場で、同じ治療をして

も、何故治癒する患者と、治癒に至らない患者があるのか、治療効果が不十分な患者をどうすれば治癒に持っていけるのかとの疑問を持っておられる先生が多く受講して頂いたのではないかと思います。そして、改めて臨床医の放射線生物学への関心の高さを思い知りました。職場の都道府県名を伺いましたところ、近畿一円は41%で、やはり近畿の先生が参加しやすかったのかなと思いました。しかし、少数ではありましたが、九州、東京、北海道など遠方からも参加頂きました。内容につきましては参加者の78%の方は大変満足したと回答されました。ただ、人数の割には会場が狭かったとのご意見があり、反省点です。

生命科学は日進月歩で進んでおり、今までの概念が変わりつつあります。新たな生物学や腫瘍学を学び、これらを理解して、臨床へ導入することが、理想的な放射線治療の完成への重要な道筋と思います。これから放射線生物学セミナーの回数を重ねる毎に、さらに放射線生物学に興味を思っただけの方が増え、臨床に直結した放射線生物学がますます発展し、癌患者の治療に寄与できることを願ってやみません。

第4回放射線生物学セミナープログラム

司会 関西医科大学附属滝井病院放射線科 播磨洋子

時間	種別	科目	キーワード	トピックス	講師 (敬称略・所属)
9:55-10:00		開会の挨拶：平田 秀紀(日本放射線腫瘍学会教育委員会委員長・九州大学)			
10:00-10:45	総論 (基礎)	放射線生物学概論	正常組織反応、LET、RBE、分割・線量率効果、LQモデル	10B(n, α)7Li反応と正常組織反応の間	小野 公二 (京都大学)
10:45-11:30		分子生物学的実験法	発現ベクター、ノックダウン、qRT-PCR、ウェスタンブロットティング、DNA損傷フォークカス	融合がん遺伝子 ドライバー変異	原田 浩 (京都大学)
11:30-11:40		休憩(10分)			
11:40-12:25	各論	放射線によるがん細胞死	増殖死、間期死、ネクローシス、アポトーシス、オートファジー	免疫原性細胞死	高橋 昭久 (群馬大学)
12:25-13:30		昼食(約1時間)			
13:30-14:15		放射線によるシグナル伝達の修飾	DNA損傷認識、細胞周期チェックポイント、生存および細胞死シグナル、放射線適応応答、放射線誘発バイスタンダー応答	EGFR、mTOR、nitric oxide	松本 英樹 (福井大学)
14:15-15:00		放射線DNA損傷と修復	DNA二重鎖切断、放射線誘発核内ドメイン、ヒストン修飾、クロマチン再構成、相同組換え修復	細胞核高次構造	田代 聡 (広島大学)
15:00-15:10		休憩(10分)			
15:10-15:55		放射線感受性を修飾する内因性および外因性因子	腫瘍内微小環境、放射線照射様式、4(5)R、併用治療	低酸素、癌幹細胞、不均一性	増永 慎一郎 (京都大学)
15:55-16:40	総論 (臨床)	放射線治療医からみた放射線生物学	放射線治療効果予測、放射線治療効果増強	テーラーメイド治療	小川 和彦 (大阪大学)
16:40-16:50		関連学会の紹介：松本 英樹(福井大学)、近藤 隆(富山大学)			
16:50-16:55		閉会の挨拶：近藤 隆(日本放射線腫瘍学会・生物部会会長・富山大学)			