

粒子線がん治療の高度化を目指した エネ研における医療分野の取組み

— エネ研粒子線医療研究の過去・現在・未来 —

公益財団法人若狭湾エネルギー研究センター
研究開発部 粒子線医療研究室

主任研究員 前田 宗利

紹介内容

I. 背景

がんは日本人の死因の第1位
放射線治療のメリットと陽子線治療

II. 過去

陽子線がん治療の社会実装を目指して
エネ研での治験および臨床研究
技術移転・社会実装の実現
東日本大震災に伴う1F過酷事故対応

III. 現在

更なる高度化を目指した技術開発
基礎研究の推進に向けた環境整備

IV. 研究紹介

移植腫瘍への模擬治療による検証
陽子線とX線の併用効果の検証

V. 未来

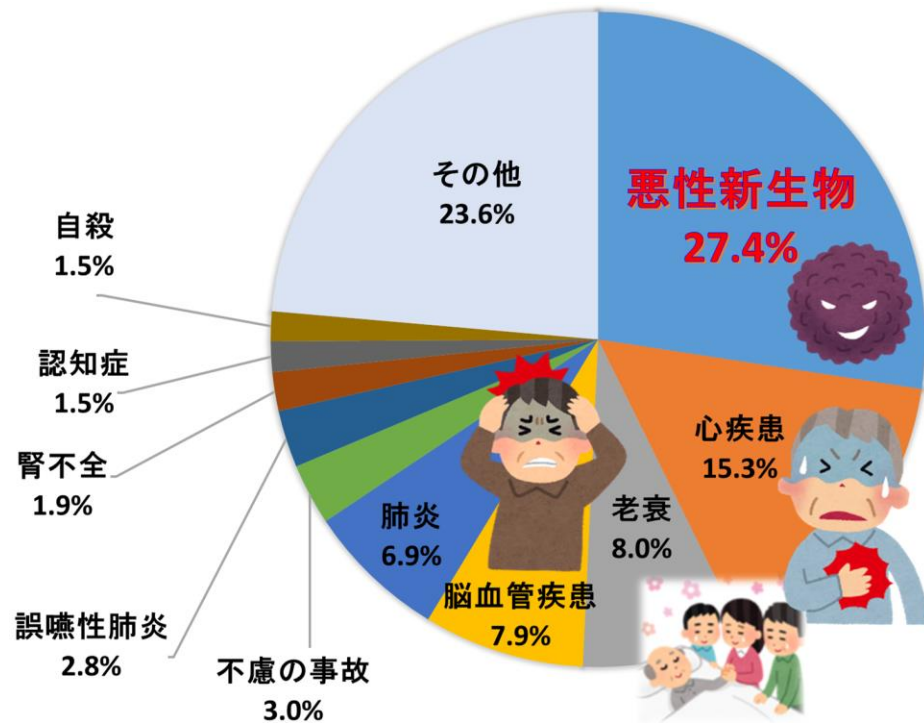
医療研究の将来展望

VI. まとめ

VII. 謝辞

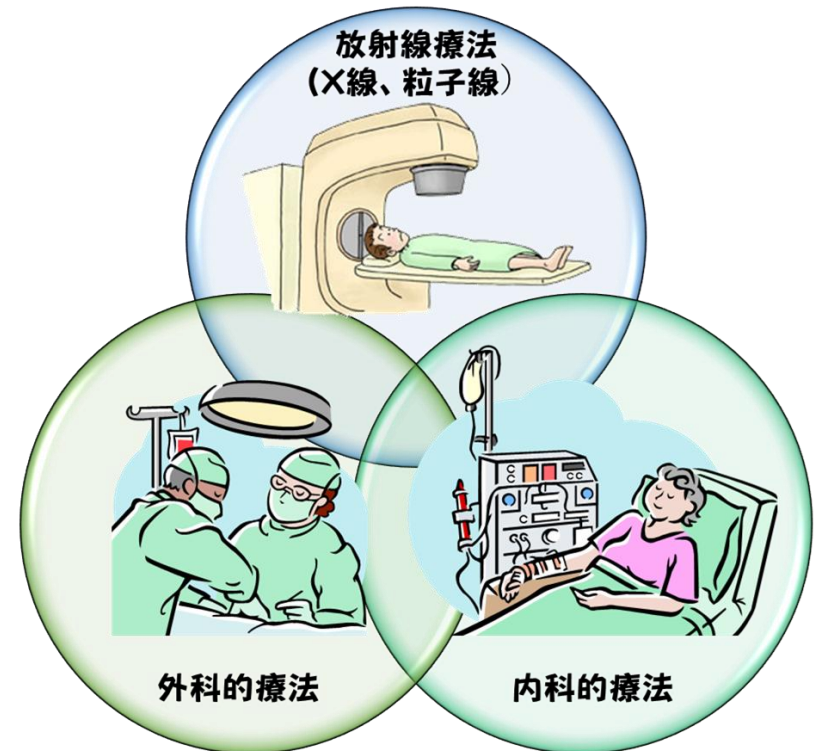
はじめに、今般のコロナ禍により、尊い命を落とされた方々のご冥福をお祈りするとともに、ご遺族の皆様には衷心よりお悔みを申しあげます。
また、現在も闘病されておられる皆様の一日も早い回復をお祈り申しあげます。

I. 【背景】 がんは日本人の死因の第1位



日本人の死亡原因（平成30年）

平成30年人口動態統計（確定数）の概況（厚生労働省）

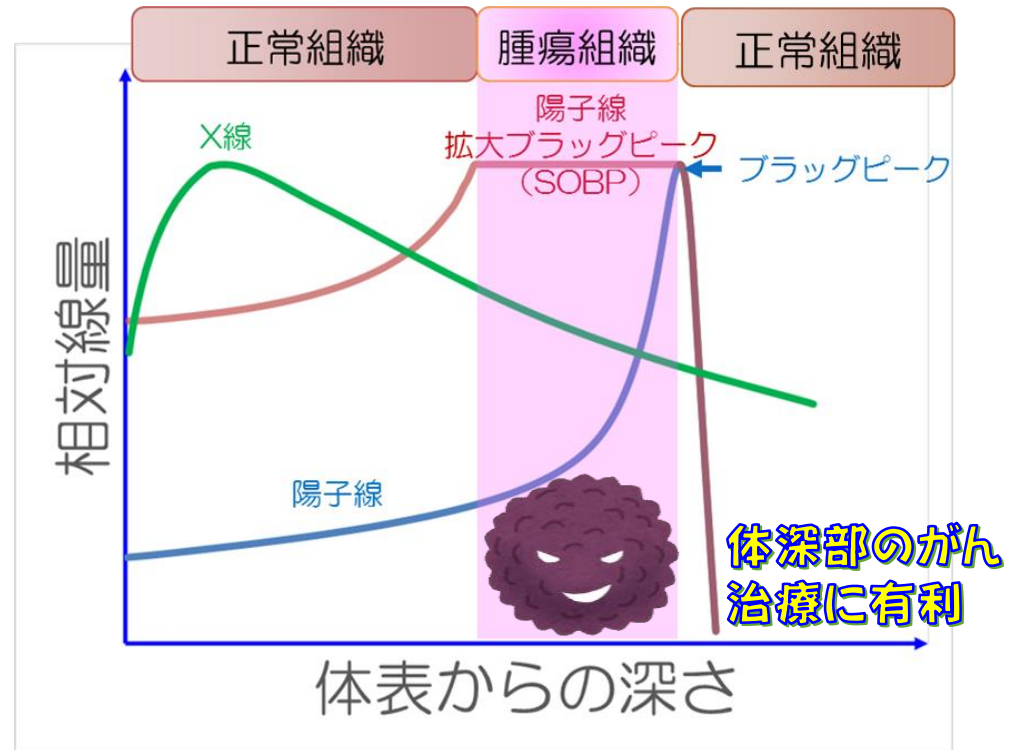


がんの3大治療法

- ✓ 生涯のうちに日本国民の二人に一人が「がん」に罹患しています。
- ✓ がん治療は、外科的療法・内科的療法・放射線療法の3つに大別されますが、最近ではこれらを複合的に活用して治療の効果を向上させる取り組みが進められています（集学的治療）。
- ☞ がん対策は国民の生命と健康にとって大変重要な課題であり、治療法の充実を以てその効果の更なる拡大を目指す必要があります。

I. 【背景】 放射線治療のメリットと陽子線治療

- ✓ 身体の機能や形を損わない
- ✓ 身体にかかる負担が小さい
- ✓ 通院による治療も可能
- ✓ 外科手術の難しい場所にも対応
- ✓ 高齢や合併症があっても治療可能



体内におけるX線と陽子線の線量分布

- ✓ 放射線治療は体への負担が小さく、治療後も生活の質 (quality of life, QOL)を維持できるがん治療です。
- ✓ 陽子線治療では、体内のがん病巣に集中して照射できるので正常組織の障害を小さくできます。
- ☞ 福井県では、福井県立病院陽子線がん治療センター（2011年3月開設）で陽子線治療が行われています。

Ⅱ. 【過去】 陽子線がん治療の社会実装を目指して



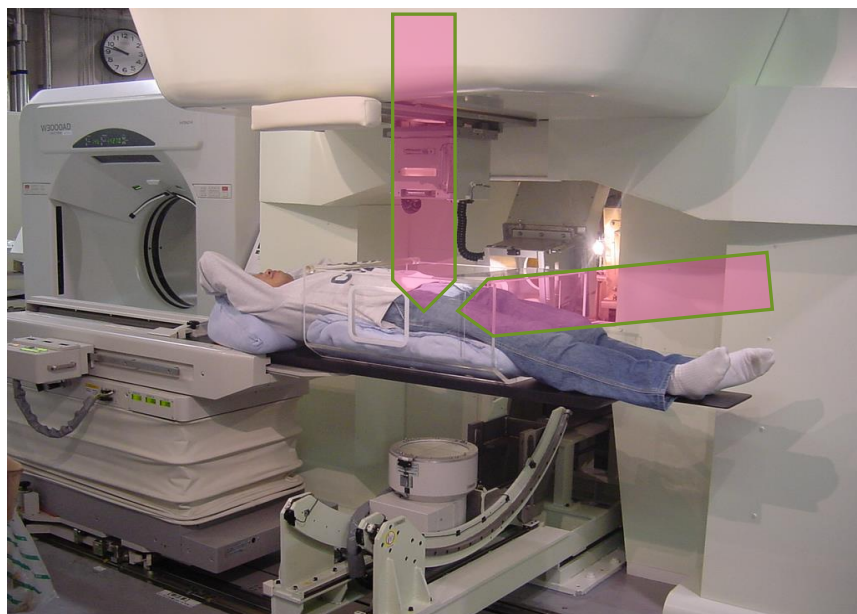
福井県若狭湾エネルギー研究センター開所
(平成10年11月11日)



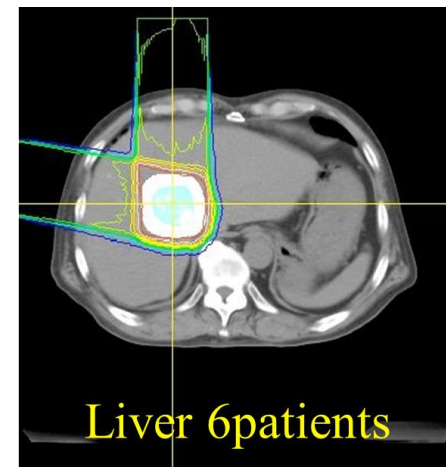
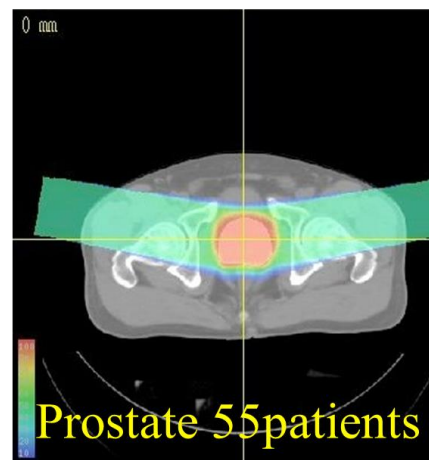
エネ研の陽子線がん治療設備
(平成13年完成)

- ✓ 1998年（平成10年）の開所以来、放射線を活用した高度な先進医療の一つである陽子線がん治療の社会実装を目指した研究を進めてきました。
- ✓ エネ研の陽子線がん治療設備は2001年（平成13年）に完成しました。この装置は株式会社日立製作所の粒子線（陽子線）治療システムのプロトタイプで、エネ研での経験は実際の治療装置に反映され、国内外に多くの陽子線治療施設が稼働あるいは建設中です。

Ⅱ. 【過去】 エネ研での治験および臨床研究



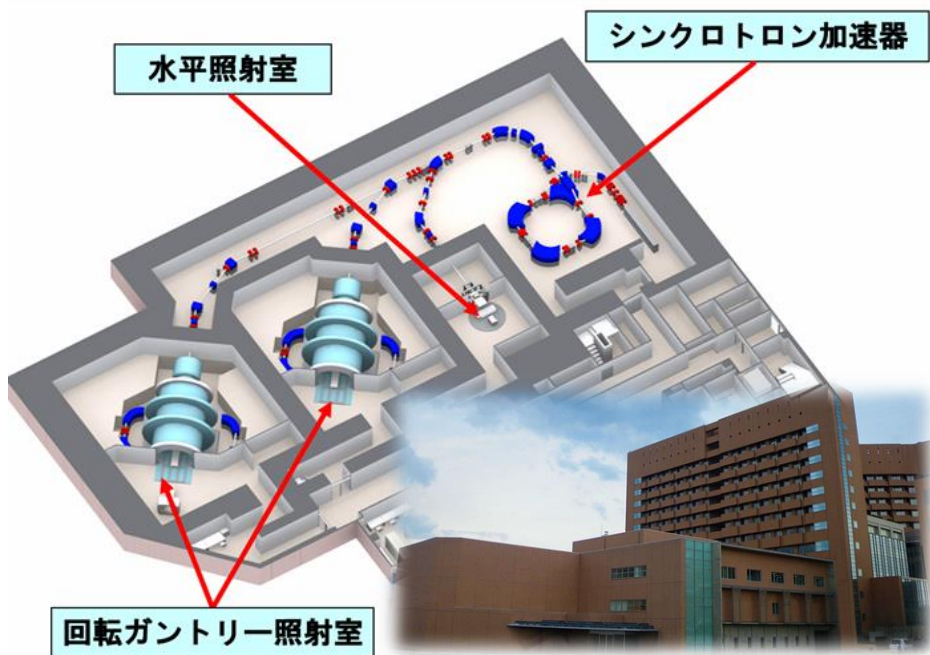
2軸（水平・垂直）ビームによる治療が可能



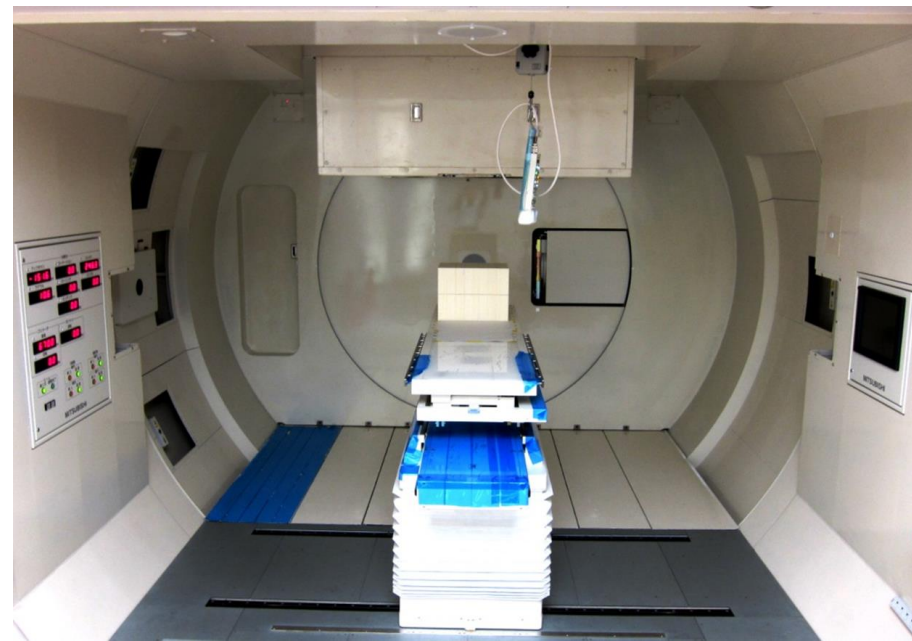
前立腺がん（左）肝細胞癌（右）
の治療例（治療計画による線量分布像）

- ✓ 2002～2009（平成14～21）年度にかけて、陽子線がん治療装置の治験および陽子線がん治療の臨床研究を実施し、累計62例（前立腺がん55例、肝細胞がん6例、非小細胞肺癌1例）の治療を実施しました。
- ✓ 経過観察期間（5年間）の局所制御率は良好で、問題となるような副作用はありませんでした。

Ⅱ. 【過去】 技術移転・社会実装の実現



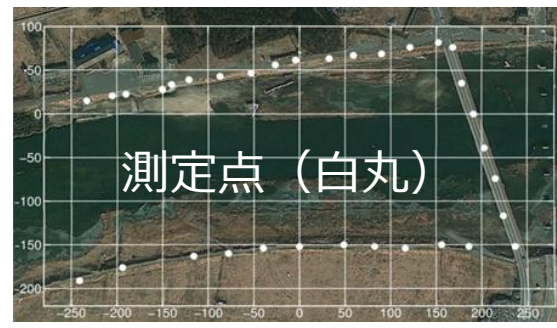
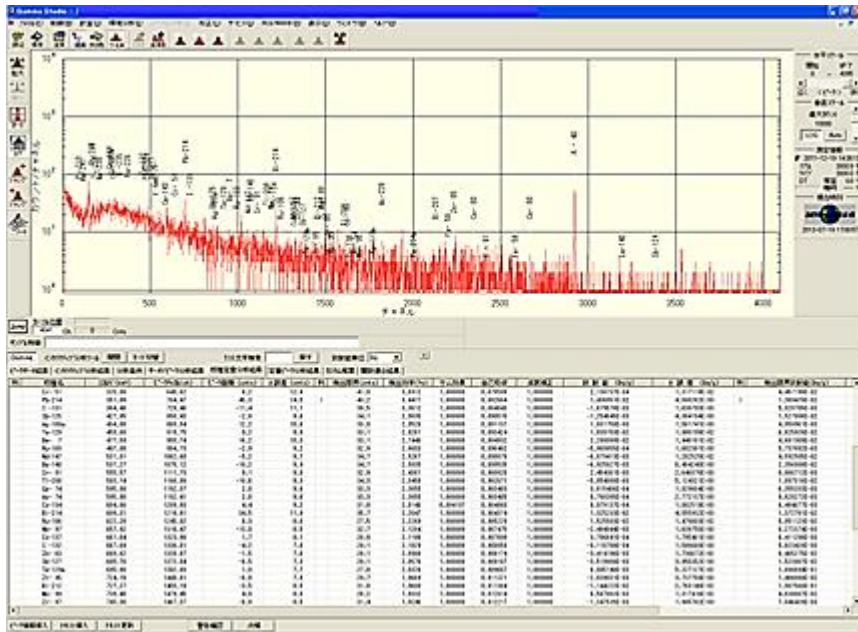
福井県立病院陽子線がん治療センターの外観
および陽子線治療装置のイメージ図



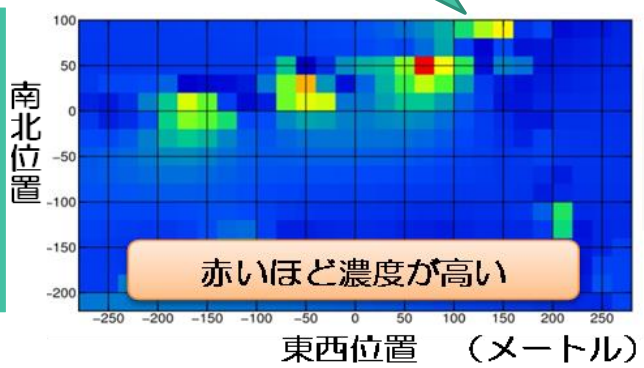
福井県立病院陽子線がん治療センターの
回転ガントリー照射室

- ✓ 2011年（平成23年）3月、エネ研で培われた技術や経験を基に、陽子線治療専用施設として福井県立病院に陽子線治療センターが開設されました。
- ✓ 陽子線を多方向から自在に照射することのできる回転ガントリー照射室を備えています。
- ✓ 2020年（令和2年）3月末までに1,337名の患者さんの治療が行われています。

Ⅱ. 【過去】 東日本大震災に伴う1F過酷事故対応



地表付近の線源分布を効率的に明確化する技術を開発



緊急時避難準備区域の解除に向けた 飲用井戸水の放射能検査の一例

環境中の放射能分布を評価する技術開発

- ✓ 地域住民の帰還時における飲用水の安全性を担保する事を目的に、旧避難準備区域における飲用の井戸水について汚染調査をおこない、全613サンプルについて残留放射能が測定限界以下であることを確認しました。
- ✓ 帰還困難区域において無人ヘリコプターによって測定された空間線量率分布をもとに、環境中の放射能分布を迅速かつ正確に把握するための技術を開発しました。

Ⅲ. 【現在】 更なる高度化を目指した技術開発

陽子線がんの治療のための人材育成

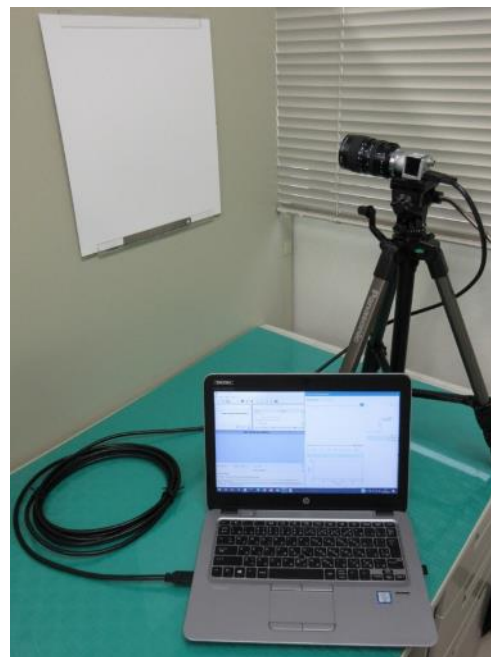
X線CT位置決め手法の実用化

既存陽子線照射装置の性能向上

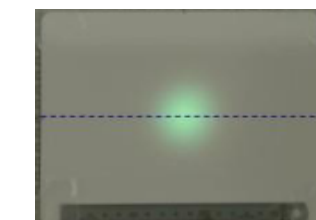
新規陽子線照射技術の確立

陽子線治療周辺技術の開発

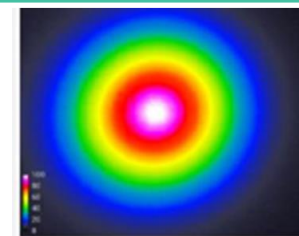
**エネ研における陽子線がん治療の
技術的高度化に向けた取り組み**



**開発したオンライン二次元線量分布測定システム
(放射線モニタリングシステム) の試作機**



蛍光画像から
線量分布を取得
する技術を開発

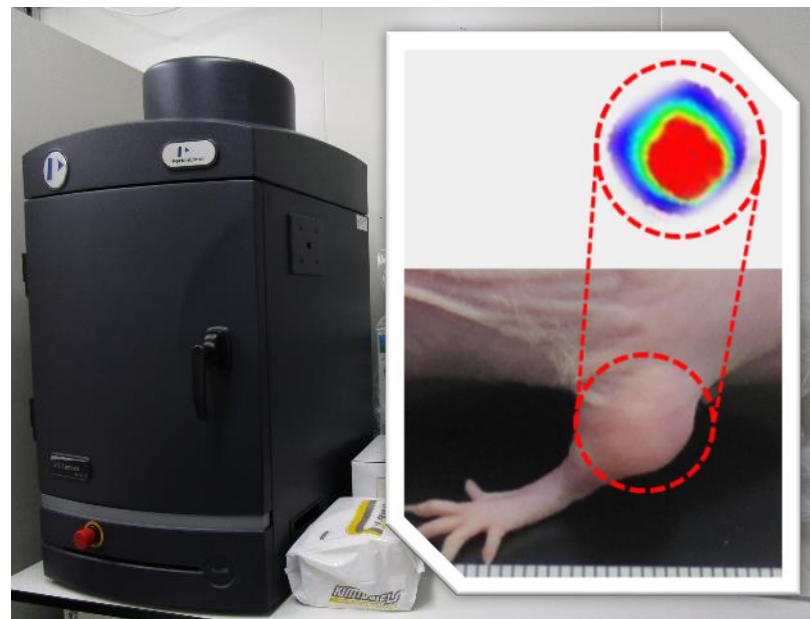


- ✓ エネ研では、臨床研究の終了後、既存装置の性能向上や新規照射技術および周辺技術の研究開発などを行ってきました。
- ✓ 簡便かつ効率的な線量分布測定技術として、放射線モニタリングシステム（特許第6493859号）を開発しました。
- ☞ エネ研は、最先端照射技術の実装や放射線治療の安全性の更なる担保に貢献しています。

Ⅲ. 【現在】 基礎研究の推進に向けた環境整備



様々な検証研究に対応可能な
エネ研の動物実験室

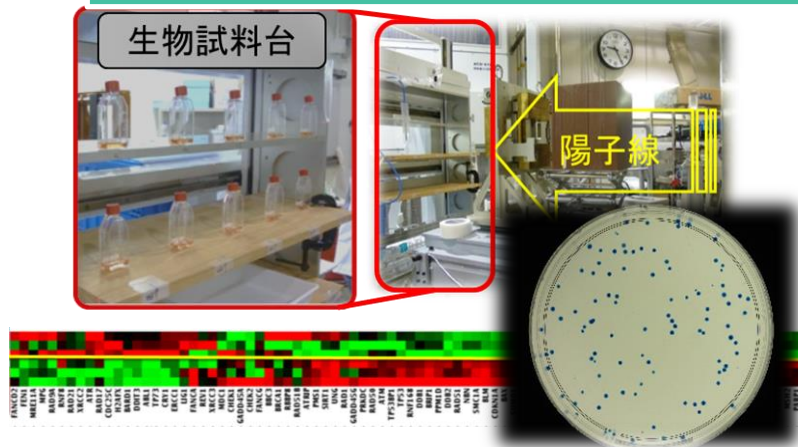


新たに整備した生体内イメージングシステムと
マウスに移植したがん細胞の定量のイメージ

- ✓ エネ研では、陽子線の生物影響の詳細な解析やモデル動物を用いた治療効果の検証など、医生物学の観点から陽子線がん治療の高度化に向けた様々な基礎研究に取り組んでいます。
- ✓ 臨床研究の終了後、様々な細胞生物学実験機器や動物実験設備、最新のイメージングシステムなどを導入して、細胞から動物レベルまで幅広い基礎研究を実施できる体制を構築しました。

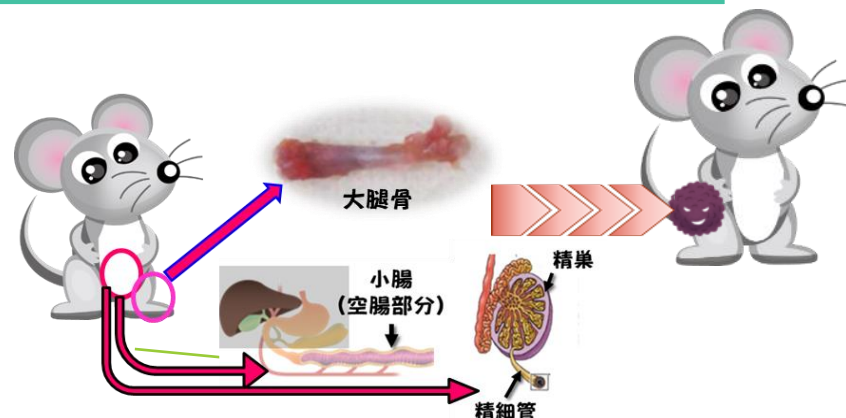
Ⅲ. 【現在】 治療効果の拡大に向けた基礎研究

細胞や動物における放射線の生物影響を詳細に理解することが重要



細胞レベルの検証研究

- 致死効果の検証
- 突然変異への影響評価
- 作用機序の検証（遺伝子発現解析）

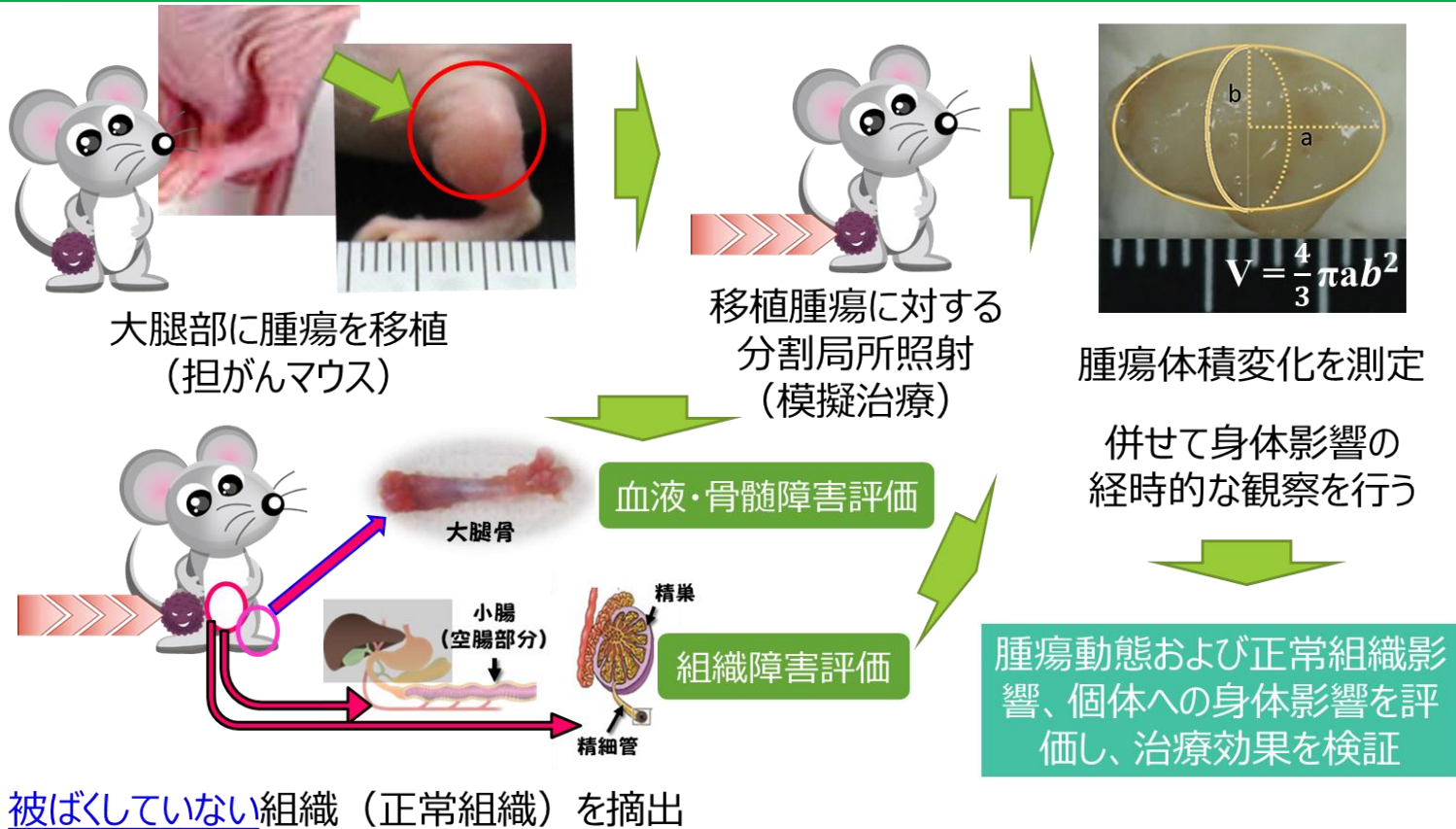


動物レベルの検証研究

- 移植腫瘍に対する治療効果の検証
- 血液および骨髄障害の評価
- 正常組織への影響評価

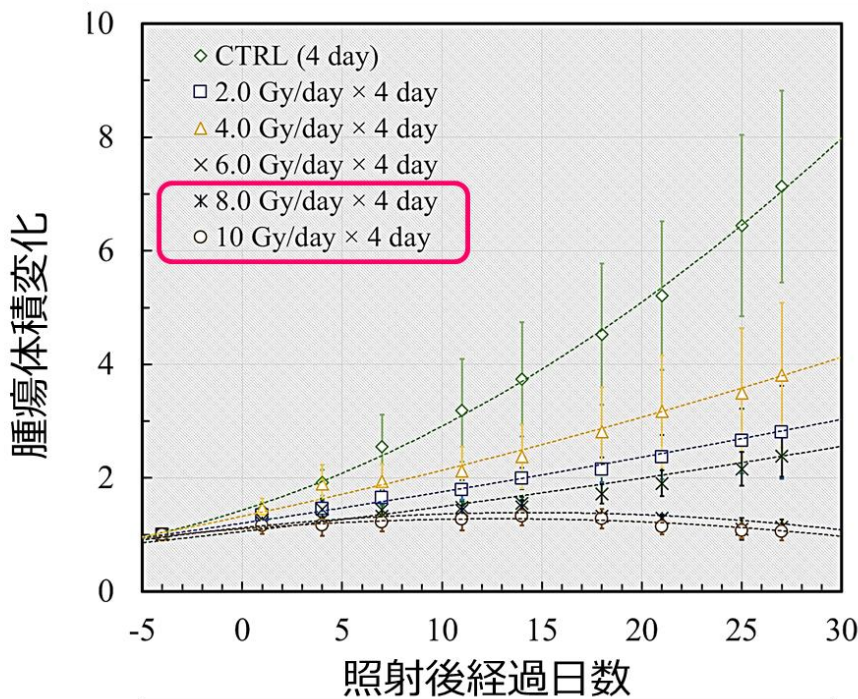
- ✓ 生物の応答に基づく治療線量の適正化、異種放射線を併用した新治療法の確立に向けた基礎研究など、陽子線治療の高度化や治療可能ながんを増やすための研究を推進しています。
- ✓ 放射線療法と内科的療法を組み合わせた治療や放射線の生物応答に基づく薬剤の活用など、治療効果の更なる拡大、QOL向上の実現を目指した研究の準備を進めています。

IV. 【研究紹介】 移植腫瘍への模擬治療による検証①



- ✓ マウスに腫瘍を移植した担がんモデルマウスを対象に、**実際の陽子線治療と同様の照射法 (分割局所照射)** により模擬な治療を行いました。
- ✓ 治療後の**腫瘍の体積変化**および被ばくしていない**正常組織**における影響を詳細に解析し、治療効果と個体への身体影響を評価しました。

IV. 【研究紹介】移植腫瘍への模擬治療による検証②



照射後の腫瘍体積変化

(移植腫瘍サイズが何倍の大きさになったか)

1回線量増大

⇒腫瘍増殖の抑制効果増強

非常に高い効果が見られた条件

8.0 Gy/day × 4 day (左図参照)

10 Gy/day × 4 day (左図参照)

4.0 Gy/day × 8 day

5.0 Gy/day × 8 day

⇒総線量32 Gy以上で顕著

1回線量が8.0 Gy以上の場合

⇒照射患部に短期間に完治する

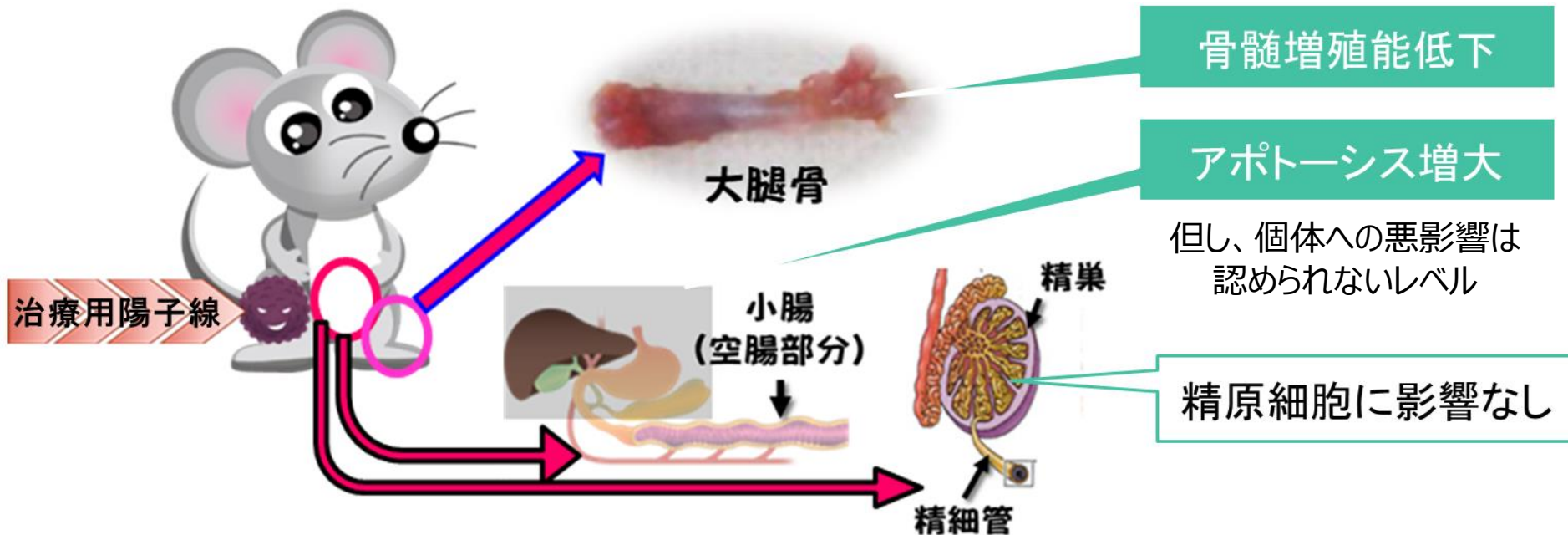
急性放射線性皮膚炎発症

(全個体生存、他身体症状無し)

臓器における顕著な影響を認めず

- ✓ 腫瘍部位に十分に限定された照射の場合、腫瘍への陽子線分割局所照射における1回線量が、8~10 Gy程度まで許容される結果が得られました。
- ✓ この時、造血系（造血幹細胞の増殖能の大幅な低下）や重要臓器（腸管や精巣における有害事象の発生）への悪影響は認められませんでした。
- ☞ 陽子線治療線量を従来よりも高く設定できる可能性が科学的に示されました。

IV. 【研究紹介】 移植腫瘍への模擬治療による検証③



- ✓ 被ばくした細胞の周辺に存在する放射線に暴露されていない細胞においても細胞間情報伝達を介して放射線による生物影響が誘導される現象を**バイスタンダー応答**と呼びます。
- ✓ 一連の研究の中で、**造血幹細胞の増殖能の低下**や**腸管幹細胞のアポトーシス増加**などが誘導される**個体レベルのバイスタンダー応答**が誘導されることを明らかにしました。
- 👉 作用機序の解明などを進め、放射線治療に与える影響を科学的に評価して行く必要があります。

IV. 【研究紹介】 陽子線とX線の併用効果の検証①

粒子線治療が適用できない

- ✓ 原発病巣以外の転移がん
- ✓ 治療部位に放射線治療の既往がある
- ✓ 比較的広範囲に病変が見られる進行がん



集学的治療による 治療効果の向上を目指す

- ✓ 異なる種類の放射線を併用する
- ✓ さらに内科的療法も併用していく

既存の治療法のメリットを組み合わせた
集学的がん治療の実現が急務

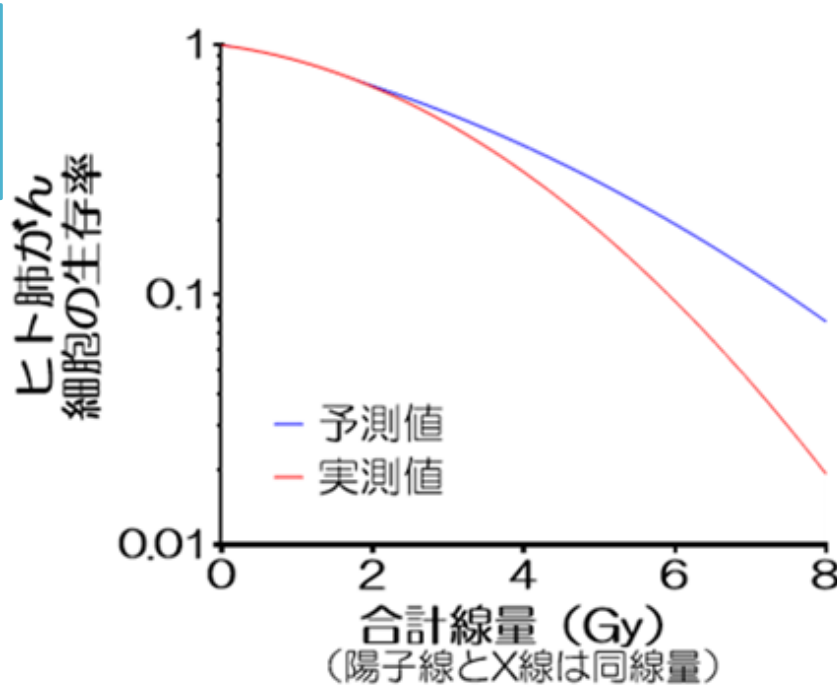
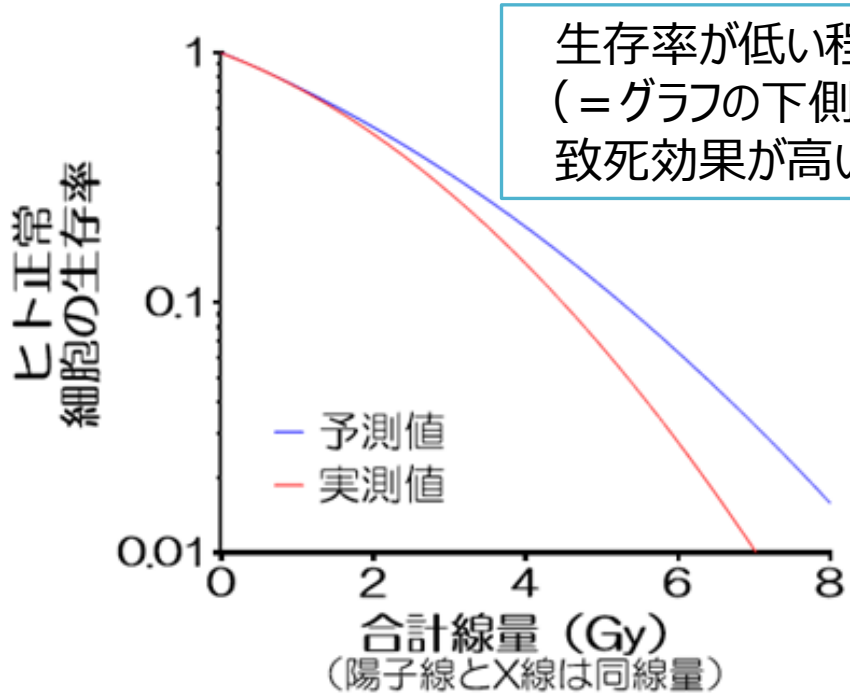
エネ研における集学的治療の実現に向けた第一歩

陽子線およびX線の併用による混合放射線治療法（福井県立病院
陽子線がん治療センター）の実現に向けた基礎研究を推進しています。

- ✓ 優れた特徴を持つ粒子線（陽子線）治療ですが、適用できない症例があります。これを克服するために、既存治療法のメリットを組み合わせた集学的がん治療による治療効果の向上が期待されています。
- ✓ エネ研では、福井県立病院陽子線がん治療センターが考案した広範囲に病変が見られるがんに対する新しい治療法（混合放射線療法）の実現・高度化に向けた基礎研究を進めています。

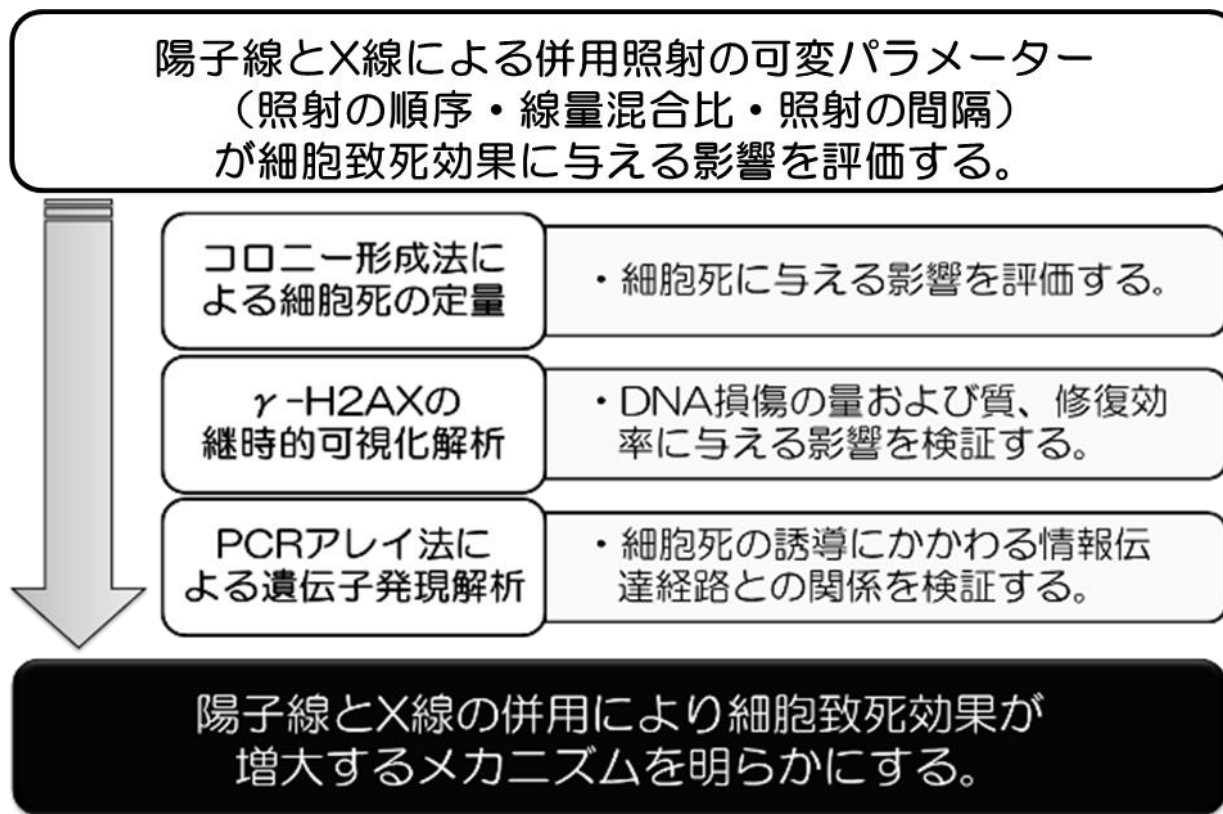
IV. 【研究紹介】 陽子線とX線の併用効果の検証②

同線量の陽子線とX線を模擬的に同時照射した場合の細胞致死効果



- ✓ ヒトの正常細胞およびがん細胞において、陽子線とX線の併用による細胞致死効果が、それぞれの放射線を単独で照射した場合の細胞致死効果の単純な足し合わせ（生存率の積）として予測される細胞致死効果よりも有意に高い事を明らかにしました。
- ☞ 併用照射の照射の順番や間隔、線量の組み合わせなどが与える影響や、細胞致死効果の増強メカニズムを明らかにしていく必要があります。

IV. 【研究紹介】 陽子線とX線の併用効果の検証③



- ✓ エネ研では、陽子線とX線の併用によって細胞致死効果が増大するメカニズムを明らかにするために、様々な手法を用いて研究を進めており、**着々と知見が蓄積されつつあります。**
 - ✓ 細胞レベルの研究から得られた知見を動物レベルで検証することも計画しています。
- 👉 **今後の研究の進展にご期待ください。**



V. 【未来】 医療研究の将来展望

臨床治療用の陽子線ビームを用いて動物実験を含む生物学実験を効率よく実施できる国内随一の研究機関としての優位性を活かし、福井県立病院や国内の大学、研究機関と強力に連携しながら陽子線治療を基軸とした集学的がん治療の実現に向けた研究開発を推進していきます。

【治療効果の向上を目指して】

- ✓ 異種放射線および内科的療法の併用
- ✓ 免疫チェックポイント阻害薬と放射線治療の併用
- ✓ がんゲノム医療と放射線治療の併用



次世代シーケンサーによる
がん遺伝子パネル検査の活用

【QOLの向上を目指して】

- ✓ 放射線治療による急性障害を予防・緩和・治療する薬剤の研究開発
(実用化に向けた研究ヘシフト)
- ✓ 放射線治療による晩期障害を予防・緩和・治療する薬剤の研究開発

- ✓ エネ研は、陽子線治療と同等の条件で様々な生物照射実験を実施できる国内で唯一の共同利用可能な研究機関です。
- ✓ 国内の大学や研究機関などと共同して先進的な研究開発を実施する準備を進めています。
- ☞ 患者さんの負担の軽減、高いQOLと治療効果の実現に向けて今後も研究開発を続けていきます。

VI. まとめ

放射線を活用した高度な先進医療の一つである陽子線がん治療の社会実装を目指した研究を進め、福井県立病院陽子線がん治療センター開設に大きく貢献しました。

既存装置の性能向上や新規照射技術の開発を継続し、簡便かつ効率的な線量分布測定技術などの新技術を開発しました。

陽子線の生物影響の詳細な解析やモデル動物を用いた治療効果の検証など、医生物学の観点から陽子線がん治療の高度化に向けた様々な基礎研究を推進しています。

さらに効果的で患者さんの負担が小さい治療の実現を見据えた医生物学的な研究や副作用の低減化を目指した薬剤の開発に関する研究などを進めていきます。

Ⅵ. 謝辞



健やかな少子高齢化社会の構築をリードする
北陸ライフサイエンスクラスター

✓ 紹介した研究内容には、福井県からの委託研究として実施したエネ研と福井大学の共同研究の成果が含まれています。

✓ 紹介した研究内容には、エネ研と電力中央研究所との共同研究の成果が含まれています。

✓ 紹介した内容には、文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラム「健やかな少子高齢化社会の構築をリードする北陸ライフサイエンスクラスター」による成果が含まれています。

- ✓ 一連の研究開発は、福井県立病院陽子線がん治療センターの山本和高先生、玉村裕保先生、佐々木誠先生、福井大学の松本英樹先生、松田慎平先生、電力中央研究所の冨田雅典先生、量子科学技術研究開発機構の平山亮一先生、京都大学の高田卓志先生をはじめとする多くの方々のご協力の下で実施されております。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。
- ✓ ご質問等は mmaeda@werc.or.jp までご連絡ください。