

目次

カラー図版は226頁と227頁のあいだに掲載

著者一覧 — x

翻訳者一覧 — xii

序文 — xiii

英語版序文 — xiv

第1章 序論：がん治療における放射線生物学と放射線療法的重要性

Introduction: The significance of radiobiology and radiotherapy for cancer treatment

● Michael C. Joiner, Albert J. van der Kogel and G. Gordon Steel ● 高橋昭久・安藤興一・中野隆史 — 1

- 1.1 がんの管理における放射線療法の役割 — 1
- 1.2 放射線生物学の役割 — 3
- 1.3 放射線生物学における効果のタイムスケール — 4
- 1.4 放射線被ばくに対する正常及び悪性組織の反応 — 4
- 1.5 反応曲線、線量反応曲線及び等効果関係 — 5
- 1.6 治療指数の概念 — 6
- 1.7 放射線治療の将来の発展のための放射線生物学的重要性 — 7

第2章 照射誘導損傷とDNA損傷応答

Irradiation-induced damage and the DNA damage response

● Conchita Vens, Marianne Koritzinsky and Bradley G. Wouters ● 柴田淳史・武者 篤 — 10

- 2.1 電離放射線によるDNA損傷 — 10
- 2.2 DNA損傷応答 (DDR) — 12
- 2.3 DNA損傷センサー — 12
- 2.4 DNA損傷シグナルトランスデューサー — 13
- 2.5 エフェクター経路：プログラミングされた細胞死・アポトーシス — 15
- 2.6 エフェクター経路：細胞周期チェックポイント — 15
- 2.7 エフェクター経路：DNA修復 — 18
- 2.8 放射線の質、細胞のタイプ及び細胞の状況 — 22

第3章 照射後の細胞死：いかに、いつそしてなぜ死ぬのか

Cell death after irradiation: How, when and why cells die

● Bradley G. Wouters ● 安藤興一 — 25

- 3.1 細胞死の定義 — 25
- 3.2 どのようにして細胞は死ぬか — 25
- 3.3 照射後に、細胞はいつ、なぜ死ぬか — 30

第4章 細胞殺傷と細胞生存の定量化

Quantifying cell kill and cell survival

● Michael C. Joiner ● 田巻倫明 — 37

- 4.1 クローン原性細胞の概念 — 37
- 4.2 クローン原性アッセイ — 38
- 4.3 細胞生存率曲線 — 38
- 4.4 クローン原性細胞の生存のアッセイ — 39
- 4.5 アッセイの比較 — 41

- 4.6 細胞生存と放射線量の関係の説明 — 42
- 4.7 分子レベルでの放射線反応についての説明 — 42
- 4.8 標的理論 — 42
- 4.9 標的理論の問題 — 44
- 4.10 LQモデル — 45
- 4.11 致死・潜在的致死 (LPL) 損傷モデル — 45
- 4.12 修復飽和モデル — 46
- 4.13 線形二次立方曲線モデル — 47
- 4.14 低線量放射線超感受性 — 48

第5章 放射線治療での線量効果関係

Radiation dose-response relationships

● Søren M. Bentzen ● 金井達明 — 51

- 5.1 序論 — 51
- 5.2 線量効果関係の数学的表現 — 52
- 5.3 線量反応曲線の特別な点 — 55
- 5.4 線量反応曲線の急峻さを定量する — 55
- 5.5 線量反応曲線の急峻さの臨床的推定 — 56
- 5.6 適切線量域 — 57
- 5.7 線量反応曲線の急峻さを考慮に入れた臨床的考察 — 58
- 5.8 少し高度なトピックス付録 — 59

第6章 線エネルギー付与と生物学的効果比

Linear energy transfer and relative biological effectiveness

● Michael C. Joiner, Jay W. Burmeister and Wolfgang Dörr ● 金井達明 — 62

- 6.1 序論 — 62
- 6.2 マイクロドジメトリ — 62
- 6.3 生物効果のLET依存性 — 63
- 6.4 RBEの線量依存性 — 65
- 6.5 高LET放射線治療の生物学的基礎 — 66

第7章 放射線生物学者のための放射線治療物理学

Physics of radiation therapy for the radiobiologist

● Jay W. Burmeister and Michael C. Joiner ● 田代 睦 — 69

- 7.1 序論 — 69
- 7.2 放射線治療のための放射線相互作用の基礎 — 69
- 7.3 放射線の線量測定 — 73
- 7.4 放射線治療シミュレーション — 74
- 7.5 放射線治療計画 — 75
- 7.6 治療計画の評価 — 80
- 7.7 治療照射 — 84
- 7.8 要約 — 90

第8章 腫瘍の増殖と放射線に対する反応

Tumour growth and response to radiation

● Daniel Zips ● 上野周一・高橋健夫 — 92

- 8.1 腫瘍増殖 — 92
- 8.2 放射線に対する腫瘍の反応 — 96
- 8.3 局所腫瘍制御に影響を与える因子 — 103

第9章 分割照射：線形二次アプローチ

Fractionation: The linear-quadratic approach

- Michael C. Joiner and Søren M. Bentzen ●吉田由香里・金井達明 — 111
- 9.1 序論 — 111
- 9.2 歴史的経緯：線形二次曲線モデルとべき乗則モデル — 112
- 9.3 LQモデルの可能な細胞生存の解釈 — 113
- 9.4 詳細なLQモデル — 113
- 9.5 α/β 値 — 114
- 9.6 寡分割照射と過分割照射 — 116
- 9.7 2Gy分割の等価線量 (EQD2) — 116
- 9.8 不完全修復 — 117
- 9.9 時間因子を入れるべきか？ — 119
- 9.10 LQモデルに基づく等効果公式の代替 — 120
- 9.11 単純なLQモデルの適用限界とモデルの改良 — 121
- 9.12 標的細胞仮説を超えて — 121

第10章 臨床実施における線形二次モデルの活用

The linear-quadratic approach in clinical practice

- Søren M. Bentzen and Michael C. Joiner ●加藤弘之 — 124
- 10.1 序論：線量時間分割を調整した生物学的効果判定 — 124
- 10.2 定量的臨床放射線生物学：LQ近似法の枠組み — 124
- 10.3 分割線量を変化させる — 125
- 10.4 分割照射の時間間隔を変化させる — 127
- 10.5 連続照射 — 128
- 10.6 全治療期間を変化させる — 129
- 10.7 非計画的な治療の休止期間 — 130
- 10.8 線量投与のエラー — 132
- 10.9 再照射 — 133
- 10.10 線量の変化から反応率の変化へ — 133
- 10.11 二重問題 (double trouble) — 134
- 10.12 生物学的効果判定における不確実性 — 135
- 10.13 LQモデルの臨床応用における現在の問題点 — 136

第11章 線量分割の変更

Modified fractionation

- Michael Baumann, Mechthild Krause and Vincent Grégoire ●阿部孝憲・清原浩樹 — 139
- 11.1 序論 — 139
- 11.2 通常分割照射法 — 139
- 11.3 1回線量の変更 — 140
- 11.4 腫瘍における分割照射の時間因子 — 141
- 11.5 加速分割照射線治療の臨床的評価 — 143
- 11.6 化学放射線治療における時間因子 — 146
- 11.7 過分割照射法と加速分割照射法との比較 — 146
- 11.8 分離照射法 — 147
- 11.9 非通常分割照射後の晩期正常組織障害の増加の理由 — 147
- 11.10 非通常分割照射法は全ての症例に同様に適するだろうか？ — 148

第12章 放射線照射に対する正常組織反応における時間因子

Time factors in normal tissue responses to irradiation

- Wolfgang Dörr ●安藤興一 — 151
- 12.1 序論 — 151
- 12.2 臨床観察 — 151
- 12.3 実験観察 — 152
- 12.4 再増殖の機序 — 154
- 12.5 再増殖の制御 — 155
- 12.6 婦結の晩期効果 — 156
- 12.7 結論 — 156

第13章 線量率効果

The dose-rate effect

- Albert J. van der Kogel and Michael C. Joiner ●安藤興一 — 158
- 13.1 序論 — 158
- 13.2 線量率効果の作用機序 — 158
- 13.3 細胞生存における線量率効果 — 159
- 13.4 正常組織における線量率効果 — 160
- 13.5 分割照射と連続低線率照射の等効果関係 — 161
- 13.6 小線源治療の放射線生物学的観点 — 163
- 13.7 IMRTと線量率 — 165

第14章 正常組織副作用の発症

Pathogenesis of normal tissue side effects

- Wolfgang Dörr ●吉田由香里・安藤興一 — 168
- 14.1 序論 — 168
- 14.2 早期放射線効果 — 169
- 14.3 慢性(晩期)放射線効果 — 172
- 14.4 正常組織効果の記録と評価 — 174
- 14.5 特定の組織と臓器における放射線効果 — 175

第15章 放射線治療における幹細胞

Stem cells in radiotherapy

- Robert P. Coppes, Michael Baumann, Mechthild Krause and Richard P. Hill ●佐藤浩央 — 188
- 15.1 序論 — 188
- 15.2 成体組織幹細胞 — 190
- 15.3 がん幹細胞 — 190
- 15.4 成体組織幹細胞の放射線感受性 — 192
- 15.5 がん幹細胞の放射線感受性 — 193
- 15.6 治療としての選択肢 — 195

第16章 正常組織の耐容と線量不均一性の影響

Normal tissue tolerance and the effect of dose inhomogeneities

- Wolfgang Dörr and Albert J. van der Kogel ●河村英将 — 201
- 16.1 序論 — 201
- 16.2 QUANTECイニシアチブ — 202
- 16.3 臓器耐容線量の概念 — 202
- 16.4 臓器耐性と組織構築 — 203
- 16.5 治療体積外の組織幹細胞による影響 — 204

- 16.6 エンドポイントと症状 — 204
16.7 線量体積ヒストグラムとその限界 — 204
16.8 線量不均一性に関する正常組織効果のモデリング — 205

第17章 酸素効果と腫瘍低酸素への臨床的アプローチ

The oxygen effect and therapeutic approaches to tumour hypoxia

- Michael R. Horsman, J. Martin Brown, Albert J. van der Kogel, Bradly G. Wouters and Jens Overgaard
● 鈴木義行 — 208

- 17.1 酸素と腫瘍微小環境 — 208
17.2 放射線治療の意義 — 210
17.3 腫瘍低酸素の確認 — 212
17.4 酸素供給の修飾 — 214
17.5 低酸素細胞増感剤 — 217
17.6 低酸素細胞障害剤 — 219
17.7 脈管を基礎とした取り組み — 222
17.8 線量ペインティング — 223
17.9 腫瘍低酸素の修飾に関する比較臨床試験のメタアナリシス — 224

第18章 腫瘍の微小環境と細胞の低酸素応答

The tumour microenvironment and cellular hypoxia responses

- Bradly G. Wouters, Marianne Koritzinsky, J. Martin Brown and Albert J. van der Kogel ● 尾池貴洋 — 227

- 18.1 腫瘍の酸素化パターン — 227
18.2 腫瘍の低酸素状態の不均質性 — 228
18.3 低酸素状態及び悪性形質との関係 — 232
18.4 低酸素状態によって誘導された生物学的適応 — 232
18.5 腫瘍の低酸素状態の遺伝的決定因子 — 236
18.6 低酸素によって誘導された悪性細胞の選択 — 237

第19章 放射線療法と化学療法の併用

Combined radiotherapy and chemotherapy

- Vincent Grégoire, Jean-Pascal Machiels and Michael Baumann ● 上野周一・高橋健夫 — 239

- 19.1 序論：放射線療法と化学療法の併用の臨床的概観 — 239
19.2 化学療法薬剤の種類とその作用機序 — 241
19.3 化学療法と放射線療法の相互作用 — 243
19.4 化学療法と放射線療法間の相互作用の分子学的機序 — 244
19.5 化学療法と放射線療法の同時併用による毒性 — 247
19.6 治療可能比 — 248

第20章 分子標的剤による腫瘍反応の増強

Molecular targeted agents for enhancing tumour response

- Michael Baumann, Mechthild Krause and Vincent Grégoire ● 吉本由哉 — 252

- 20.1 序論 — 252
20.2 上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤 — 255
20.3 抗血管新生薬 — 258
20.4 ホスホイノシチド-3-キナーゼ (PI3K) / プロテインキナーゼB (AKT) 経路の阻害剤 — 259
20.5 Ras経路の阻害剤 — 259
20.6 ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 — 260
20.7 シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤 — 260
20.8 他の標的薬 — 260

- 20.9 結論 — 260

第21章 放射線治療の生物学的個別化

Biological individualisation of radiotherapy

- Catharine M.L. West, Robert G. Bristow and Adrian C. Begg ● 高橋昭久 — 264

- 21.1 序論 — 264
21.2 予測分析の材料と方法 — 264
21.3 放射線治療結果の放射線生物学的決定因子 — 268
21.4 臨床意思決定のための試験の開発 — 272
21.5 分子標的剤の個別化 — 273
21.6 HPV及び放射線治療の個別化 — 273
21.7 臨床医はどのように予測結果に応じるべきか? — 274
21.8 要約 — 275

第22章 分子イメージ誘導放射線治療

Molecular image guided radiotherapy

- Vincent Grégoire, Karin Haustermans and John Lee ● 江原 威 — 279

- 22.1 序論：分子イメージングと現代の放射線治療におけるその潜在的有用性 — 279
22.2 PETの画像取得と再構成 — 282
22.3 PET画像のセグメンテーション — 283
22.4 MRIの画像取得と再構成 — 285
22.5 治療計画への分子イメージングの利用 — 285
22.6 放射線腫瘍学のための治療診断的画像 — 292

第23章 正常組織の再治療耐性

Retreatment tolerance of normal tissues

- Wolfgang Dörr, Dorota Gabrys and Fiona A. Stewart ● 齋藤淳一 — 299

- 23.1 序論 — 299
23.2 急性期組織反応 — 300
23.3 晩期反応 — 302
23.4 実験結果と臨床データの要約 — 310

第24章 正常組織反応の生物学的反応修飾：基本原理と落とし穴

Biological response modification of normal tissue reactions: Basic principles and pitfalls

- Wolfgang Dörr ● 池田裕子・吉田由香里 — 314

- 24.1 序論 — 314
24.2 正常組織の酸素レベルの修飾 — 316
24.3 ラジカル捕捉と細胞解毒作用 — 317
24.4 増殖因子 — 318
24.5 抗炎症治療 — 320
24.6 マクロファージ活性の修飾 — 321
24.7 早期反応組織における増殖の刺激 — 321
24.8 慢性酸化ストレスを軽減するための戦略 — 322
24.9 アンジオテンシン経路への関与 — 322
24.10 幹細胞治療 — 322
24.11 結論 — 324

第25章 ハドロン治療：臨床的側面

Hadron therapy: The clinical aspects

● Vincent Grégoire, Jay W. Burmeister, Michael C. Joiner and Wolfgang Dörr ● 田巻倫明・大野達也 — 328

25.1 序論 — 328

25.2 荷電粒子線治療の物理学的基礎 — 329

25.3 陽子と炭素イオンの特異的な生物学的効果 — 330

25.4 ハドロン治療における線量分割 — 331

25.5 陽子線の潜在的臨床適応 — 331

25.6 炭素イオンの潜在的臨床適応 — 333

25.7 結論 — 334

第26章 組織応答モデル

Tissue response models

● Peter van Luijk, Wolfgang Dörr and Albert J. van der Kogel ● 河村英将 — 336

26.1 序論 — 336

26.2 各臓器における体積効果に関する実験及び臨床データ — 336

26.3 モデル開発 — 343

26.4 NTCPモデルと罹病率の関係：動物モデル — 346

第27章 放射線治療後の二次がん

Second cancers after radiotherapy

● Klaus Rüdiger Trott and Wolfgang Dörr ● 大野達也・柴 慎太郎 — 350

27.1 序論 — 350

27.2 成人のがんに対する根治的放射線治療後の放射線誘発二次がん — 351

27.3 若年成人における悪性腫瘍の放射線化学療法併用後の放射線誘発二次がん — 355

27.4 小児悪性腫瘍の治療後に発症する放射線誘発二次がん — 357

27.5 二次がん発生リスクの線量、線量分布及び被ばく年齢への依存：リスクを軽減するには？ — 358

放射線生物学における用語 — 364

索引 — 373

著者一覧

Michael Baumann

Division of RadioOncology/RadioBiology
German Cancer Research Center (DKFZ)
Heidelberg, Germany

Adrian C. Begg

Division of Experimental Therapy
Netherlands Cancer Institute
Amsterdam, The Netherlands

Søren M. Bentzen

Department of Epidemiology and Public Health
Division of Biostatistics and Bioinformatics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland

Robert G. Bristow

Manchester Cancer Research Centre
University of Manchester
Manchester, United Kingdom

J. Martin Brown

Department of Neurology
Stanford University
Stanford, California

Jay W. Burmeister

Wayne State University School of Medicine
Karmanos Cancer Institute
Gershenson ROC
Detroit, Michigan

Robert P. Coppes

Department of Cell Biology and
Department of Radiation Oncology
University Medical Center Groningen
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

Wolfgang Dörr

Department of Radiation Oncology
Medical University of Vienna
Vienna, Austria

Dorota Gabrys

Radiotherapy Department
Maria Skłodowska – Curie Memorial Cancer Center and
Institute of Oncology
Gliwice, Poland

Vincent Grégoire

Department of Radiation Oncology
Leon Berard Cancer Center
Lyon, France

Karin Haustermans

Department of Radiation Oncology
Leuven Cancer Institute
University Hospital Gasthuisberg
Leuven, Belgium

Richard P. Hill

Departments of Medical Biophysics and Radiation
Oncology
University of Toronto
Toronto, Canada

Michael R. Horsman

Department of Experimental Clinical Oncology
Aarhus University Hospital
Aarhus, Denmark

Michael C. Joiner

Department of Oncology
Wayne State University School of Medicine
Detroit, Michigan

Marianne Koritzinsky

Department of Radiation Oncology
Institute of Medical Sciences
Princess Margaret Cancer Center
University of Toronto
Toronto, Canada

Mechthild Krause

Department of Radiotherapy and Radiation Oncology
and OncoRay
National Center for Radiation Research in Oncology
Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav
Carus
Technische Universität Dresden
Dresden, Germany

John Lee

Center for Molecular Imaging and Experimental
Radiotherapy
Université Catholique de Louvain
St-Luc University Hospital
Brussels, Belgium

翻訳者一覧

Jean-Pascal Machiels Department of Medical Oncology St-Luc University Hospital Brussels, Belgium	Madison, Wisconsin
Jens Overgaard Department of Experimental Clinical Oncology Aarhus University Hospital Aarhus, Denmark	Peter van Luijk Department of Radiation Oncology University Medical Center Groningen Groningen, The Netherlands
G. Gordon Steel Institute of Cancer Research Royal Marsden Hospital Surrey, United Kingdom	Conchita Vens Division of Experimental Therapy Netherlands Cancer Institute Amsterdam, The Netherlands
Fiona A. Stewart Division of Experimental Therapy Netherlands Cancer Institute Amsterdam, The Netherlands	Catharine M.L. West Translational Radiobiology Group Division of Cancer Sciences University of Manchester Christie Hospital Withington Manchester, United Kingdom
Klaus Rüdiger Trott Department of Radiation Oncology Technical University Munich Munich, Germany	Bradly G. Wouters University Health Network Princess Margaret Cancer Centre Toronto, Canada
Albert J. van der Kogel Department of Human Oncology University of Wisconsin School of Medicine and Public Health	Daniel Zips University Department of Radiation Oncology CCC Tübingen-Stuttgart University Hospital Tübingen Tübingen, Germany

阿部孝憲	埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科	講師
安藤興一	群馬大学重粒子線医学研究センター	協力研究員
池田裕子	近畿大学理工学部生命科学科分子腫瘍学	助教
上野周一	埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科	非常勤講師
江原威	杏林大学大学院医学系研究科放射線腫瘍学教室	教授
尾池貴洋	群馬大学大学院医学系研究科腫瘍放射線学分野	講師
大野達也	群馬大学大学院医学系研究科腫瘍放射線学分野	教授
加藤弘之	神奈川県立がんセンター放射線治療科	部長
金井達明	大阪国際がん治療財団大阪重粒子線センター	副センター長
河村英将	群馬大学大学院医学系研究科腫瘍放射線学分野	准教授
清原浩樹	前橋赤十字病院放射線治療科	部長
齋藤淳一	富山大学学術研究部医学系 放射線診断・治療学講座 放射線腫瘍学部門	教授
佐藤浩央	群馬大学重粒子線医学研究センター	助教
柴慎太郎	群馬大学重粒子線医学研究センター	助教
柴田淳史	群馬大学未来先端研究機構	准教授
鈴木義行	福島県立医科大学医学部放射線腫瘍学講座	教授
高橋昭久	群馬大学重粒子線医学研究センター	教授
高橋健夫	埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科	教授
田代睦	群馬大学重粒子線医学研究センター	准教授
田巻倫明	福島県立医科大学医学部健康リスクコミュニケーション学講座	教授
中野隆史	量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所	量子医学・医療部門長
武者篤	群馬大学重粒子線医学研究センター	助教
吉田由香里	群馬大学重粒子線医学研究センター	助教
吉本由哉	福島県立医科大学医学部放射線腫瘍学講座	講師

査読者一覧

穴倉麻衣、岩永素太郎、大西真弘、岡崎祥平、岡田光平、熊澤琢也、小林大二郎、小松秀一郎、佐藤 拓、柴慎太郎、土田圭祐、松井利晃、宮坂勇平、村田裕人、森 康晶

編集協力

エムブラン株式会社

序 文

本原著は1993年に初版がG.Gordon Steel博士により出版され、以降改定3版まで進み、2009年の第4版から編者がMichael C.Joiner及びAlbert J.van der Kogel博士に代わり、さらに10年経過ともない第5版として大幅に改定され出版された。

その内容は遺伝子－細胞レベルから組織レベルの基礎的放射線生物学書に留まらず、多種多様な時間的空間的照射法の基礎をわかりやすく解説しており、臨床現場の放射線治療法選択の指針に寄与する目的で書かれている点で臨床医にとって極めて有意義となる放射線生物学書であると思う。なお、この改定第5版が出版された翌2019年10月に今回改定版に掲載された全27章のうち7編の著者であるWolfgang Dörr博士が59歳で逝去された。放射線治療にともなう正常組織障害の病理学研究を中心にして放射線生物学のトランスレーショナル研究を牽引してきた同博士に哀悼の意を表する。

本書はできるだけ原文の内容に忠実に訳すという主旨で行った。不本意ながら、日本語としての表現が回りくどかったり、通常の表現でなかったりする部分が多々あるが、できれば原本も購入して勉強していただければ幸いである。翻訳に当たり訳文の査読をしていただいた多くの若手医員にこの場を借りて感謝の意を表する。

安藤興一・高橋昭久・中野隆史・古澤佳也

英語版序文

25年前にG.Gordon Steelの編集のもとで最初に出版されたBasic Clinical Radiobiology「臨床放射線生物学の基礎」による。G.Gordon Steelは本の第2版と第3版を出版することにも成功した。現在、この本は第5版となり、現在の編集者のもとでは第2版にあたる。この最新の濃紺の表紙の本で、我々は内容、提示、読みやすさの高水準を維持し、更に改善させていることを願っているが、それは常にこの世代を超えた企画で不可欠な事である。

この本は常に国際的な学会聴衆を対象としており、元々放射線治療、放射線物理学、放射線生物学の学生向けに欧州放射線腫瘍学会(ESTRO)が主催する教育コースをサポートするために生まれた。これらのコースは年に1、2回行われ、現在世界中で行われています。これは放射線腫瘍学を教える全ての重要な場所にて「臨床放射線生物学の基礎」を知らしめることに反映されている。

以前と同様、この新しい版では真に多国籍の著者として北米及びヨーロッパのトップの放射線腫瘍学者、生物学者及び物理学者が含まれており、地球上のあらゆる場所で役立つ放射線生物学の基本原則に焦点を当てている。

私たちの成功している以前の第4版は時の試練に耐えてきたが、過去10年間に起こった放射線腫瘍学の大幅な進歩を全て考慮に入れるために、この新しい版に道を譲らなければならない。

従って、全ての章が改訂及び更新され、「放射線治療の幹細胞」「組織応答モデル」及び「放射線生物学者のための放射線治療の物理学」に関する三つの新しい章が追加された。例えば陽子ビームと軽イオンビームの使用の増加や画像誘導などと密接に関連している。従って、これらのトピックは放射線生物学を教える上で重要になっている。

我々は今までよりも更に確立された線量反応と分割照射の事項を詳細に扱っているが、その内容として線形二次フレームワーク、時間因子と線量率効果、容積効果と再治療耐性、腫瘍放射線生物学、複合モダリティ療法、LETとRBE、酸素効果、正常組織の副作用の病因、放射線療法による二次がんを含む。そして、画像誘導放射線療法、生物学的反応修飾因子、腫瘍微小環境、DNA損傷応答の分子記述、細胞死、分子標的化及び個別化という最近の事項も。

とりわけ、今日はここにあるが明日にはもうないような「時の流行」ではなく、良く理解されており、臨床診療で十分に証明された実質的な科学に重点を置くように細心の注意を払っている。しかし、私たちはこの第5版が「臨床放射線生物学の基礎」に常に備わっているのと同じ高レベルの読みやすさと十分な理解を達成し、放射線腫瘍学に関与する全ての人にとって再び不可欠な座右の書になることを願っている。

Michael C. Joiner
Albert J. van der Kogel

7

放射線生物学者のための放射線治療物理学

Physics of radiation therapy for the radiobiologist

JAY W. BURMEISTER AND MICHAEL C. JOINER

(訳: 田代 睦)

7.1 序論

放射線腫瘍学は非常に多くの専門領域にまたがる学問分野である。臨床放射線腫瘍学、医学物理学、放射線生物学の各領域は実臨床と研究の両方に完全に絡み合っている。これらの分野のいずれかで得られた知識を十分に活用するためには、他の分野に含まれる理論と実践をしっかりと理解する必要がある。この章の目的は現代の放射線治療に関する基本的な物理プロセスや技術手順の広範な概観を提供することである。この章を導入する目的は放射線治療物理学に関する理論と実践を、そこに内在する不確かさとともにより良く理解することであり、放射線生物学者が臨床データをより良く解釈し、放射線生物学モデルを構築し適用するためのより強力な背景を提供することである。

7.2 放射線治療のための放射線相互作用の基礎

細胞の損傷は特定の生物学的標的に与えられた電離放射線の離散的事象によるものであるという概念は1920年代に最初に提案された(2,3)。その後の数十年にわたる研究は放射線誘発生殖細胞死のメカニズムを理解する道を築き、1956年には二つの染色体切断が相互におよそ1 μm 以内にある場合に相互作用できるという仮説が出された(13)。しかし、実験的検証により細胞核が放射線誘発細胞不活性化の主要な標的として確認されたのは1970年であった(15)。現在、放射線の生物学的影響は主にDNAの損傷に起因することがわかっている。細胞に対する放射線の影響を表す更なる予測やモデルを構築するためにはDNAレベルでの放射線相互作用のメカニズムとその影響を理解することが重要である。従って、放射線

治療物理学の議論は放射線相互作用のレベルから始めるべきである。

放射線治療では腫瘍性疾患を除去する目的で、高エネルギーの荷電粒子と非荷電粒子を利用する。我々が注目している細胞損傷は放射線によって引き起こされる電離に起因する直接的または間接的な損傷であるため、非電離放射線の発生源や相互作用については、ここでは言及しない。具体的には高エネルギーの光子、中性子、電子、軽イオンについて説明する。荷電粒子と非荷電粒子の相互作用は非常に異なるためそれらを別々に扱う。非荷電粒子は比較的少数の大きく変化するような相互作用を通じて作用する。そのため、一般的な荷電粒子とは異なり、非荷電粒子は徐々に減速することはない。荷電粒子はクーロン力によって周囲と絶えず相互作用をする。一般に、物質中の荷電粒子の減速は少し離れて起こる多くの小さな相互作用の累積的な影響であるため、一種の「摩擦のような」プロセスとして視覚化できる。ただし、荷電粒子も既に説明した大きく変化するような相互作用を引き起こすことがある。一般に、荷電粒子と非荷電粒子の相互作用の確率はエネルギー、粒子の種類及び通過する媒質に依存する。ここでは相互作用メカニズムと相互作用確率に影響する幾つかの要因について簡単に説明する。

光子と中性子は非荷電粒子の例である。殆どの場合、非荷電粒子は媒質内で相互作用し吸収または散乱されるか、或いは相互作用せずに媒質を通過し続ける。結果として、媒質を通過する単一エネルギーの非荷電粒子の細いビームの平均エネルギーは大きく変化する。ビームの粒子数が減少し、各粒子の相互作用の確率は同じままであるため、単位深さ当たりに減衰する粒子数は深さの関数として徐々に減少する。これによりビーム内に残っている粒子数が指数関数的に減少し、この指数関数的減衰は深さの

関数として非荷電粒子のビームに共通して観測される。これは放射性核の数は減少しているが単位時間当たりの核の崩壊確率は一定であるため、時間の関数として試料中の放射性核数が指数関数的に減少することと数学的に類似している。多重エネルギーの非荷電粒子のビームの平均エネルギーは深さの関数として変化するが、これは低エネルギー粒子がより容易に減衰するという、優先エネルギー吸収によるためである。この現象は「濾過(filtration)」と呼ばれ、より高い平均エネルギーを持つ「より硬い」ビームを生成する。十分な硬化が行われると、ビームの平均エネルギーは深さに対して比較的一定に保たれ、深さの関数としてビーム内粒子数の指数関数的な減少が観測される。

光子の相互作用

放射線治療目的で用いられる高エネルギー光子には五つの主要な相互作用メカニズムがある。これらには光電効果(photoelectric effect: PE)、コンプトン相互作用、対生成(pair production: PP)、レイリー(コヒーレント)散乱及び光壊変が含まれる。光電効果において光子は完全に吸収され、入射光子のエネルギーから原子の結合エネルギーを差し引いたエネルギーを束縛電子に与える。光電効果は自由(非結合)電子では起こらず、光電効果相互作用の確率は結合エネルギーとともに増加する。従って、その確率は内殻電子のほうが高く、原子番号の増加とともに増加する。光電効果は低エネルギー光子及び高原子番号吸収体での主要な光子相互作用メカニズムである。骨の構成元素のようなより大きな原子番号ほど電子の結合エネルギーが大きいので、光電効果相互作用の確率は軟部組織よりも骨のほうが遙かに高く、それ故、光電効果は診断エネルギーX線画像が骨と軟部組織に対して優れたコントラストを示す主要因となっている。

コンプトン相互作用において光子は散乱され、そのエネルギーの一部を反跳電子に与える。コンプトン相互作用の確率は相互作用可能な電子数に依存する。単位質量当たりの電子数は $N_A Z/A$ で与えられる。ここで、 N_A はアボガドロ数(モル当たりの原子数)、 A は原子量(モル当たりの質量)、 Z は原子番号(原子当たりの陽子または電子の数)である。低原子番号の材料の場合、 Z/A 比(つまり単位質量当たりの電子数)

は水素を除いて原子番号の関数としてほぼ一定である。その結果、単位質量当たりのコンプトン相互作用の数は原子番号にほぼ依存しない。原子番号の大きい材料の場合、原子番号が大きくなると原子核の中性子対陽子比が増加するため、 Z/A 比は徐々に小さくなる。単位体積当たりの電子数はもちろん単位質量当たりの電子数に密度を掛けた値で与えられる。従って、或る体積中では高密度媒質でより多くのコンプトン相互作用が起こる。しかし、吸収線量は単位質量当たりに蓄積されるエネルギーである。従って、コンプトン相互作用の場合、吸収線量は単位質量当たりの相互作用の数(Z/A に比例)と、それらの相互作用で電子に与えられるエネルギー量及びそれらの電子によって関心質量中に付与されるエネルギー量に關係する。

体内深部にある標的に効果的に到達するためにはメガボルトのエネルギーの光子が必要であり、コンプトン相互作用はこの領域の主要な相互作用メカニズムである。治療前に患者の(の身体情報)を画像化するために、メガボルト光子の放射線治療ビームを使用できる。しかし、骨/軟部組織のコントラストは診断用のキロボルトエネルギー光子を使用する場合よりも遙かに低くなる。メガボルト(コンプトン)領域では単位質量当たりのコンプトン相互作用の確率は原子番号にほぼ依存しないため、本質的には異なる組織間の密度差のみを見ていることになる。キロボルト(光電効果)領域では異なる組織間の密度差だけでなく、組織の原子番号の関数としての相互作用確率の大きな差異も見ていることになる。

対生成では光子は原子核クーロン場で吸収され、電子/陽電子の対が生成される。この相互作用が起こるための閾エネルギーは電子/陽電子対の静止質量エネルギー(1.022 MeV)にほぼ等しい。陽電子は電子と出会うと消滅し、静止質量をエネルギーに変換し、運動量保存のため、反対方向に進む二つの光子を生成する。対生成は高エネルギー及び高原子番号吸収体の主要な相互作用メカニズムである。

レイリー(コヒーレント)散乱では光子は方向を変えるだけで、媒質にエネルギーを与えない。エネルギーを付与せず吸収線量に寄与しないため、この相互作用メカニズムはここではあまり重要ではない。光壊変では光子が核に入って核を励起して一つ以上の核子を放出する。この相互作用は高エネルギーで

放射線治療における幹細胞

Stem cells in radiotherapy

ROBERT P. COPPES, MICHAEL BAUMANN, MECHTHILD KRAUSE AND RICHARD P. HILL

(訳：佐藤浩史)

15.1 序論

幹細胞の研究により、組織再生治療やがん治療のための幹細胞を用いた治療開発につながる、エキサイティングな新しい道が拓かれた。幹細胞は、腫瘍組織においては最終的に治療の結果を決定付ける標的である。一方、正常組織においては組織の修復に関わる細胞であるため、放射線治療に対する反応において極めて重要な役割を担う。様々な種類の幹細胞の発見と実験的操作にともない、新たな治療法の選択肢としての準備が整った。近い将来、腫瘍に対する放射線反応増感や、放射線治療後の腫瘍再増殖の抑制、正常組織の保護、組織再生の加速または強化のために幹細胞治療が利用されるかも知れない。幹細胞は組織中に自己再生(新たな幹細胞の産生)や、前駆細胞或いは機能細胞を産生(分化)できる細胞である(図15.1参照)。

幹細胞には以下の三つの異なるタイプが存在する：胚性幹細胞(embryonic stem cell：ES細胞)、人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell：iPS細胞)、成体幹細胞(adult stem cell：ASC)である。ES細胞は胚細胞の内細胞塊から抽出され、実験的に培養可能で全身の全ての組織を形成できる。2006年には2012年のノーベル賞受賞者である山中伸弥氏(京都大学)のチームが、転写因子様の多機能性遺伝子(Oct-3/4, SOX2, c-Myc, Klf4)を導入することで成人の線維芽細胞などの体細胞からES細胞様iPS細胞を培養することに成功した(43)。ES細胞と同様に、iPS細胞は無限自己複製能を持ち、多能性であり、芽球への注入後に全身の全ての細胞型を産生することが可能である。従って、iPS細胞は基礎研究や治療応用への期待が高い。ASCは成長期を通じて成人期まで維持される未分化細胞の集団である。これらASCは体内の全ての組織または臓器に存在し、その特定の

組織型に専念して損傷修復のために増殖／分化できると考えられている。ASCは生涯において、その数及び自己再生能／分化能を低下させるDNA損傷を蓄積している可能性があり、それ故損傷修復能が低いかも知れない(26)。幹細胞は放射線による腫瘍発生に関与する重要な対象と考えられており、また幹細胞はその寿命が長いが故に、発がんにつながる変異の主な対象である可能性を示す実験データが増えている(8,32)。

興味深いことに、腫瘍はASCに由来する可能性がある(がん)幹細胞を有しているようだ。通常の幹細胞と同様に、がん幹細胞(cancer stem cell：CSC)は自己再生能を持ち、腫瘍内でより分化した細胞を形成する。また、治療後の腫瘍再増殖に寄与すると考えられており、それ故、腫瘍発生細胞(tumour-initiating cell：TIC)やがん発生細胞(cancer-initiating cell：CIC)とも呼ばれる。通常の幹細胞とがん幹細胞の特徴がかなり重複していることは、既に当然のものとして考えられている。これは細胞表面上の特定のタンパク質発現にもいえ、それはがん幹細胞の状態を検出できる細胞表面マーカーとして扱うことができる(表15.1)。(がん)幹細胞の特異的表面マーカーの例としては造血細胞や白血病細胞におけるCD34、CD38や、異なるタイプの固形腫瘍におけるCD133、CD44、CD24がある。これらのマーカーはそれらの細胞の特徴の解析(放射線感受性の測定を含む)を可能にするソーティング技術を用いて、腫瘍細胞の集団を濃縮するために広く利用されてきた(10,11,49)(以下を参照)。

通常の幹細胞及びがん幹細胞の特性は、放射線治療後の正常組織の再増殖や腫瘍の治療において大きな可能性を秘めている。放射線治療の前後、或いは治療期間中に幹細胞の自己再生や分化に関するシグナル経路を阻害することは、正常組織においても腫瘍においても、治療の結果に大きく影響する可能性がある。

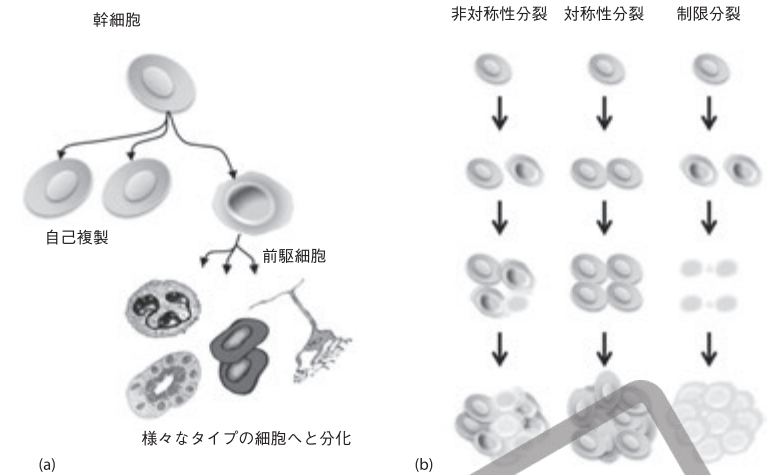


図15.1 幹細胞の生涯。(a) 潜在的な中間型前駆細胞を含む、幹細胞から分化した細胞の発達。(b) 幹細胞の分裂パターン。非対称性分裂は正常組織或いは腫瘍組織に見られる。対称性分裂は幹細胞プールの増加や再生能の亢進をもたらす。制限分裂は幹細胞プールの消耗や、組織及び腫瘍の変性をもたらす。[カラーページ参照]

表15.1 異なる組織における正常な幹細胞とがん幹細胞の表面マーカーの例

臓器	がん型	がん幹細胞マーカー	正常幹細胞マーカー
膀胱	膀胱がん	CD44	-
乳房	乳がん	CD44 ⁺ /ESA ⁺ /CD24 ⁻ /CD90 ⁻ , ALDH1 ⁺ , Lin ⁻	CD24 ^{med}
脳	脳腫瘍	CD44 ⁺ , CD133 ⁺ , Nestin ⁺	CD133 ⁺ , Lin ⁻
結腸	結直腸がん	CD44 ⁺ /ESA ⁺ , CD166 ⁺ , CD133 ⁺ , CD24 ⁺ , EpCAM ⁺ , ALDH1 ⁺	CD133 ⁺
食道	食道がん	CD44 ⁺ , CD133 ⁺ , CD24 ⁺ , ABCG2 ⁺ , CXCR4 ⁺ , ALDH1 ⁺	-
造血器	ALL, AML, MM	CD34 ⁺ /CD38 ⁺ , CD90 ⁺ , CD123 ⁺ , CD19 ⁺ , CD45RA ⁺ , CD33 ⁺ , CD13 ⁺ , CD44 ⁺ , CD96 ⁺ , CD47 ⁺ , CD32 ⁺ , CD25 ⁺ , CD138 ⁺ , CD27 ⁺ , CLL-1 ⁺ , TIM3 ⁺	CD34 ⁺ , CD38 ⁺ , CD90 ⁺ , Lin ⁻
血管芽細胞	CML	Fli1 ⁺ , CD31 ⁺ , CD34 ⁺	Fli1 ⁺ , CD31 ⁺ , CD34 ⁺
肝臓	肝がん	CD44 ⁺ , CD133 ⁺ , CD45 ⁺ /CD90 ⁺ , CD13 ⁺ , EpCAM ⁺	CD133 ⁺ , ESA ⁺
肺	肺がん	CD44 ⁺ , CD133 ⁺ , Lin ⁻ /CD166 ⁺ , ALDH1 ⁺	CD133 ⁺
卵巣	卵巣がん	CD44 ⁺ , CD133 ⁺ , CD24 ⁺ , CD117 ⁺ , EpCAM ⁺ , ALDH1 ⁺	CD117 ⁺
膵臓	膵がん	CD44 ⁺ /CD24 ⁺ , CD133 ⁺ , ESA ⁺ , ALDH1 ⁺	CXCR4 ⁺ , Nestin ⁺
前立腺	前立腺がん	CD44 ⁺ /CD24 ⁺ , CD133 ⁺ , $\alpha_2\beta_1$ ^{high} , ALDH1 ⁺	$\alpha_2\beta_1$ ^{high} , CD133 ⁺
皮膚	悪性黒色腫(メラノーマ)	CD20 ⁺ , CD133 ⁺ , CD271 ⁺ , CD166 ⁺ , Nestin ⁺ , ABCB5 ⁺	K19 ⁺ β_1 ⁺ , CD133 ⁺ , CD166 ⁺ , Nestin ⁺
胃	胃がん	CD44 ⁺ , CD44V8-10 ⁺ , CD133 ⁺ , CD24 ⁺ , CD54 ⁺ , CD90 ⁺ , CD49f ⁺ , CD71 ⁺ , EpCAM ⁺ , ALDH1 ⁺	-
舌、咽頭、喉頭、頭頸部扁平上皮癌		CD44 ⁺ , CD133 ⁺ , Lin ⁻ , ALDH1 ⁺	CD44 ⁺ , Lin ⁻
副鼻腔			

(1, 2, 49) から引用。

略語：ABCB5、ATP結合カセットサブファミリーBメンバー5；ABCG2、ABCサブファミリーGメンバー2；ALDH1、アルデヒド脱水酵素1；ALL、急性リンパ性白血病；AML、急性骨髄性白血病；CLL-1、C型レクチン様分子-1；CML、慢性骨髄性白血病；CXCR4、CXCR4ケモカイン受容体4；EpCAM、上皮細胞接着分子；ESA、上皮表面抗原；Fli1、胎児肝キナーゼ1；Lin、系統(lineage)；MM、多発性骨髄腫；TIM3、T細胞免疫グロブリン-チンドメイン含有分子-3；-、不明。

分子イメージ誘導放射線治療

Molecular image guided radiotherapy

VINCENT GRÉGOIRE, KARIN HAUSTERMANS AND JOHN LEE

(訳：江原 威)

22.1 序論：分子イメージングと現代の放射線治療におけるその潜在的有用性

生物学的画像化や機能的画像化ともいわれる分子イメージングは腫瘍と正常組織の様々な生物学的経路や生理的な特徴の可視化を可能にする非侵襲的な画像化技術の利用のことである。即ち、主には(ただしそれだけではない)陽電子放出形CT(positron emission tomography: PET)や磁気共鳴撮像法(magnetic resonance imaging: MRI)を指す。臨床腫瘍学において分子イメージングは、病気の早期診断と病期分類を可能にし、放射線治療の前と最中(即ち適応治療)の、そして程度は低い手術前の最適な標的体積の選択や特定に寄与し、治療早期の或いは終了後の反応を観察したり、再発の早期発見に役立つ貴重な機会を提供する。実験的な放射線腫瘍学の視点から、分子イメージングは治療計画の方程式に腫瘍の生物学的不均一性を統合することによって、腫瘍低酸素、腫瘍増殖、腫瘍幹細胞密度と腫瘍の放射線感受性などの放射線生物学の概念を橋渡しするかも知れない(図22.1)。実験的な腫瘍学の視点からは分子イメージングは薬理動態や体内分布の研究をより迅速かつ安価にすることによって、薬剤の開発過程を促進し迅速化するかも知れない。

コンピュータ断層撮影(computed tomography: CT)やMRIなどの解剖学的画像化技術は標的体積の選択や描出に最も広く使われている手段である。しかし、過去数年足らずで分子イメージングの使用、特にPETとマルチパラメトリックMRI(multi-parametric MRI: mpMRI)が益々使用されてきている。適切なトレーサの使用によってPETの分子イメージングは電離放射線の反応に重要な可能性がある代謝、増殖、酸素の供給と消費、遺伝子の発現や受容体、そ

れらの様々な分子経路の可視化を可能にする。

放射線治療計画の目的は入手可能な全ての診断情報と病変の生理学的な知識、即ち局所とリンパ節の浸潤の可能性に基づいて標的体積(とリスク臓器)を選択して描出することである。これは実際には真の腫瘍の進展を必ずしも正確に描出していない様々な画像診断を組合せることで行われている。画像技術を使う難しさはそのどれもが100%の感度(偽陰性なし)或いは100%の特異度(偽陽性なし)ではないことである。従って、腫瘍進展の描出には偽陰性や偽陽性が生じる。或る画像診断の感度と特異度が放射線治療の計画にどのように影響するかは治療の根本的な目的次第である。仮に或る疾患において治療の目的がどんな犠牲を払おうとも腫瘍を外さないことであれば、高い感度の画像診断を用いるべきである。これは低い特異度になるであろうし、非腫瘍部が標的体積に含まれることになる。しかし、この方法なら腫瘍細胞を逃す可能性は減少する。一方、治療の目的が正常組織を保護するために標的体積に非腫瘍細胞を含むことを避けることであるならば、非常に特異的な方法が非常に高い特異性で選択されるだろう。

PETやmpMRIを治療計画に取り入れる際には、その感度、特異度をCTや解剖学的MRIと比較するべきであり、可能ならば切除標本での病理学的な腫瘍の広がりと比較検証されるべきである。治療計画におけるPETやmpMRIの潜在的な影響が検証される必要がある。例えばもし従来の方法よりも特異度がより高い新しい画像診断で新規のリンパ節が描出されれば、標準的な方法よりも標的体積が大きくなるのは理に適っているし、反対にもし従来の方法よりも感度がより高い新しい画像診断でより多くないリンパ節が描出されれば、標準的な方法を使用した描出よりも標的体積が小さくなるのは理に適っている。表22.1は肺がん、頭頸部がん、子宮頸がん、食道がんと結腸直腸がん

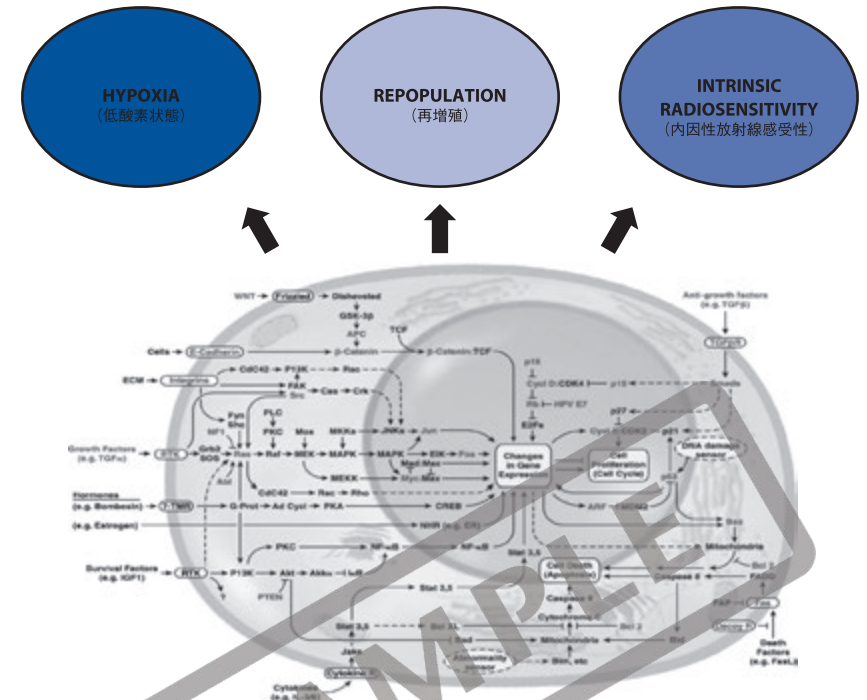


図22.1 分子イメージングは腫瘍の低酸素、腫瘍の増殖や腫瘍の放射線感受性のような放射線生物学的な概念を治療計画の方程式へ橋渡しする。[カラーページ参照]

におけるリンパ節の病期診断に対するフルオロデオキシグルコース(fluorodeoxyglucose: FDG)-PET、CT、解剖学的MRIと拡散強調MRI(diffusion-weighted MRI: DW-MRI)の感度と特異度を、切除リンパ節標本をゴールドスタンダードとしてまとめたものである。

頭頸部腫瘍ではCT、MRI、DW-MRI及びFDG-PETは同等の診断精度であった。分子イメージングの潜在的に興味深い使用法は、(他の画像技術で評価された)リンパ節転移陰性の頭頸部扁平上皮癌(head and neck squamous cell carcinoma: HNSCC)症例において、もし分子イメージングの評価もまた陰性であるならば頭部リンパ節の治療を回避し得ることにある。しかし、頭部リンパ節転移陰性における二つのメタアナリシスでは頭部リンパ節郭清後の病理標本の評価と比較して、FDG-PETの感度は約79%に過ぎないことが報告された(51,56)。DW-MRIは僅かに良い結果であったが、その感度は84%に達

したに過ぎない(99)。これは予防的頸部郭清を施行したリンパ節転移陰性例において、顕微鏡的なリンパ節転移が症例の30%に上る(84)という事実に照らして驚くことではない。このようにFDGの比較的低い信号背景比や、カメラの限られた空間分解能は現時点ではPETが顕微鏡的な病変を検出できない要因であり、CTやMRIなどの解剖学的画像と比較して、FDG-PETが頸部リンパ節転移の有無を判断する際に、いかなる付加的な価値もあるとは思われない。この結論はDW-MRIについても同様である。

反対に、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer: NSCLC)におけるFDG-PETの付加価値の評価では状況は逆である。肺がんにおけるリンパ節診断の感度及び特異度はCTと比較してFDG-PETで有意に高く、DW-MRIではいくらか低い程度である(36,105)。このことはPET陰性の実質的に標的体積の減少をもたらす、原発腫瘍に絞り込むことを許容し得ることを意味する。

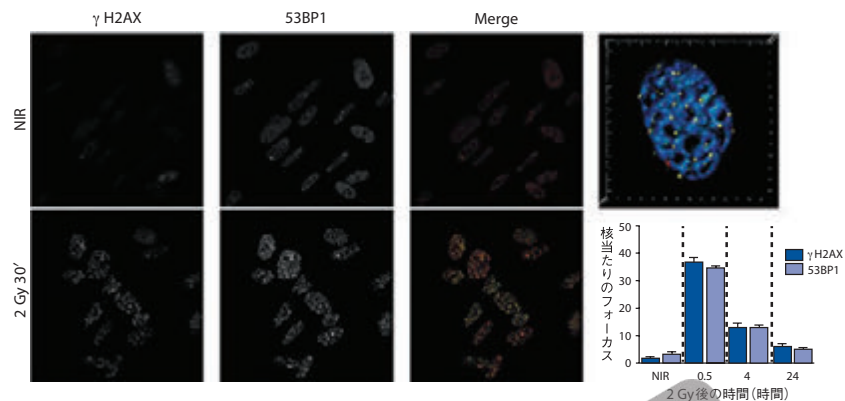


図2.4 IRIFの例。未照射 (NIR) と照射 (2Gy) した細胞を固定し γ H2AXと53BP1で染色した。時間の関数としてのIRIFの定量化は修復速度を反映している。Jallat and Bristow (Princess Margaret Cancer Centre) より提供。

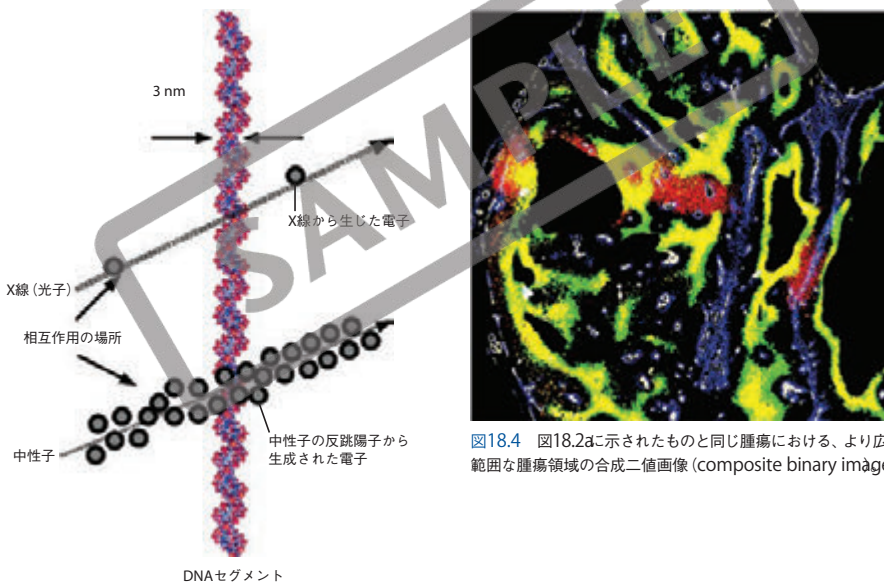


図6.2 光子と比較した中性子の照射後の高密度の荷電粒子によって引き起こされる大きなDNA損傷。

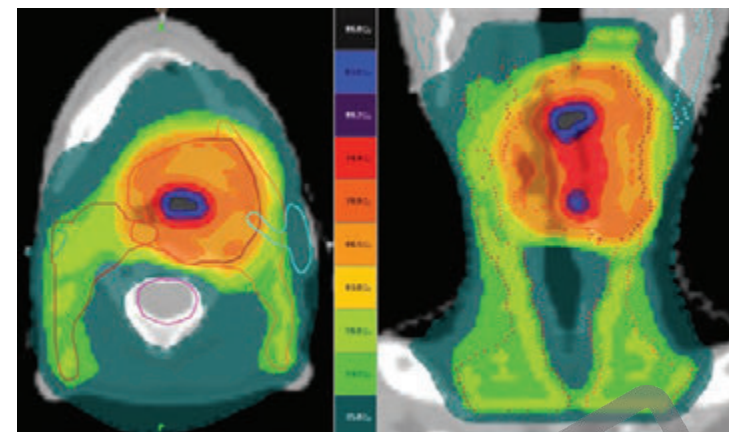


図22.7 同時併用化学放射線療法で治療された左下咽頭扁平上皮癌(T4bN0M0)の症例。予防的な線量56 Gy(1.6 Gy/日で35回)が両側頸部のレベルIIからIVに投与された。治療の線量70 Gy(2 Gy/日で35回)が原発腫瘍のPTVに投与された。原発腫瘍のGTV内にはFDG PETの分布に基づいて、線量が「ペイント」され86 Gy(2.45 Gy/日で35回)まで増加された。

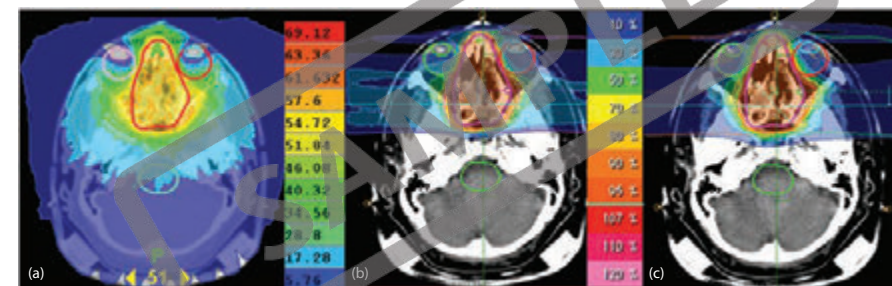


図25.2 蝶形骨洞髄膜腫の治療におけるIMRT(a: IMRT: 6 MeV トモセラピー、57.6 Gy 3分割)、IMPT(b: IMPT: 160 MeV 57.6 Gy equivalent 3分割)、炭素イオン線(c: 60 Gy equivalent 2分割)の線量分布の比較。炭素イオン線と陽子線の計画では、同じビーム配置が使用された。これらの計画は二つの側方ビームと一つの頭側ビームから成る。(9) から許可を得て引用。

図18.4 図18.2aに示されたものと同じ腫瘍における、より広範囲な腫瘍領域の合成二値画像 (composite binary image)

放射線生物学における用語

α/β ratio[α/β 比]

*in vitro*での細胞生存曲線の記述に使用されるLQモデルにおける α 値 β 値の比率。分割照射による組織の感受性を定量計測するために、*in vivo*の単一パラメータ、 α/β 値としてより広く使用される。 α/β 値が低い程、分割当たりの線量の変化に対する感受性が高くなる。

Abortive cell division[不完全細胞分裂]

放射線障害の結果として分裂回数が限定された細胞(死を運命付けられた細胞)。これらの細胞に残った増殖能は正常組織における初期の放射線応答中の全細胞産生に対して重要である。

Accelerated fractionation[加速分割照射《法》]

線量配分の平均速度を速めることにより放射線治療を増強することであり、1日当たりの照射回数、或いは1週間の治療日数などを増やすことによる；1回2Gyで週間線量が10Gyの効果を超えるように線量配分の平均速度を速める照射スケジュール。

Accelerated proliferation[加速増殖]

放射線照射や化学療法後に幹細胞(クロノゲン)の増殖速度が処理前の値に比べて増加すること。

Acute hypoxia[急性低酸素状態]

血管内血流量変化(即ち血管の一時閉鎖)をとまう低酸素濃度状態。一過性低酸素状態または灌流制限性急性低酸素状態とも呼ばれる。

Analogue[類似体]

他の化学物質に構造的に類似しているが単一官能基によって区別される化学物質。

Angiogenesis[血管新生]

新血管の形成過程。

Anoxia[無酸素状態]

酸素が完全でない状態。

Apoptosis[アポトーシス]

照射後の迅速な細胞死の1様式で、クロマチン濃染、断片化及び分画化が特徴で、しばしば濃染する核小球によって確認される。時には、「プログラムされた細胞死」として説明されるもので、潜在的には操作可能なプロセ

スである。

ARCON therapy[ARCON治療]

Accelerated Radiotherapy with Carbogen and Nicotinamideの略。カーボゲンとニコチンアミドを加速過分割照射に併用した治療。

Asymmetrical divisions[非対称的分裂]

幹細胞が平均して1の幹細胞と1の移行細胞または分化細胞に分裂すること。この分割は非対称と呼ばれるが、それは産生される2細胞が「同じでない」からである。

Asymmetry loss[非対称性の消失]

幹細胞分裂が非対称から対称性パターンに切り替わることであり、これは照射により誘発される正常組織の再増殖中に起こる。

Atrophy[萎縮]

微小血管機能の放射線誘発障害によって引き起こされる、組織内の実質細胞数の減少。これは放射線療法後の正常組織反応の遅延につながる主要な病理性メカニズムである。

Autophagy[オートファジー]

細胞成分がリソゾーム経路を介して自家食作用が起こされる行程。この行程では飢餓状態でも細胞生存が延長され、損傷を受けた細胞小器官は除去される。しかし、細胞死をもたらすこともある。

Autoradiography[オートラジオグラフィ]

組織標本内での放射活性標識を検出できる写真乳剤を使用する方法(この放射線で画像作成する手法)。

Bath-and-shower effect[バスとシャワー効果]

周囲の組織体積をそれ自体ではより大きな体積に検出可能な変化を引き起こさない低線量に曝露することにより、部分臓器照射に対する耐性を低下させる。

BER[塩基除去修復]

Base excision repairの略。DNA塩基への損傷を修復するDNA修復経路の一つ。

Biologically effective dose (BED)[生物学的実効線量]

分割照射において非常に小さな1回線量を使用した場

合のLQモデルにおいて想定される或る一定の効果を得るために必要な総線量。外挿総線量という呼び方でも知られている。ただし、異なる α/β 値から計算されたBED値はそのまま比較できない。時間－線量関係計算ではEQD2(2Gy分割での等価線量)のほうが良く使われる(10.2章)。

BNCT[ホウ素中性子捕捉療法]

Boron neutron capture therapyの略。

Brachytherapy[小線源治療]

密封された放射性線源を体表に近接設置させる、体腔内に挿入する、或いは針状にして組織内に刺入する放射線治療。

Bragg peak[ブラッグピーク]

陽子線、 α 線及び更に重い粒子線の飛跡端末近傍における最大体積線量の領域。

Cancer stem cell[がん幹細胞]

腫瘍内に存在する細胞で自己再生能を有し、かつ不均質な一連のがん細胞を産生させ腫瘍を構築する能力も有している。がん治療の観点からはこの定義は腫瘍再発を起こす能力を有する細胞を意味する。

CDK[サイクリン依存性キナーゼ]

Cyclin-dependent kinaseの略。これらのタンパク質は細胞周期の進行を担っており、DNA損傷反応の間に生じる様々なメカニズムによって不活性化され、細胞周期のチェックポイントを作動させる。

Cell-cycle checkpoint[細胞周期チェックポイント]

細胞制御機構であり、各細胞周期相が次の相へ移行する前に正しく完了しているかどうかを調べる。重要な機能は、センサーにより検出されたDNA損傷を絶え間なく評価することである。

Cell-cycle time[細胞周期時間]

一つの分裂期から次の分裂期までの時間。

Cell death[細胞死]

放射線生物学では、細胞死は一般にクローン原性能(無制限の増殖)の完全喪失に到達するあらゆるプロセスと同等の意味とされる。

Cell loss factor[細胞喪失因子]

腫瘍からの細胞喪失率であり、分裂により腫瘍に新細胞が加わる速度に従って起こる。時に ϕ で表記される。Cell loss factor = $1 - \text{Tpot}/\text{Td}$ 、と表されるが、この時Tpotは潜在倍加時間でTdは細胞集団の倍加時間である。

CGH[比較ゲノムハイブリダイゼーション]

Comparative genomic hybridizationの略。マイクロアレイ技術を用いて対照材料の細胞や組織と比較することによって、ゲノムの異所領域における増幅や欠失を大規模に検出する方法である。アレイCGHとも呼ばれる。

CHART[連続過分割加速放射線治療]

Continuous hyperfractionated accelerated radiation therapyの略。連続過分割加速放射線治療と呼ばれる。54Gyを36分割で照射する方法で、1日に3回照射し、かつ休日なしで(即ち週末を休まない)連続12日間で終了する。

Chromatin[クロマチン]

染色体を構成するDNAとタンパク質の複合体。

Chromosomal instability[染色体不安定性]

細胞世代の多数にわたって発現し続けるような染色体構造の安定性及び不安定性異常のことであり、放射線作用の一つ。

Chronic hypoxia[慢性低酸素状態]

腫瘍内壊死部近傍の生きている腫瘍細胞に存在する持続的な低酸素濃度状態。拡散制限性低酸素状態とも呼ばれるが、これは血管から150 μm 以遠で生ずるからである。より正確な用語は消費制限性低酸素状態であろう。というのは酸素の消費により血管から離れた場所で酸素濃度が益々低くなる結果によるからである。

Clonogenic cells[クローン原性細胞]

(少なくとも50個の)子孫細胞を産生できる能力を持った細胞。「コロニー形成性細胞」ないし「クロノゲン」とも呼ばれる。この用語はより適切な用語である場合に*in vivo*で良く使用される。というのは両者《clonogenic cell と tumour stem cell》は実際には腫瘍幹細胞が機能的に同じではないためである。

Clonogenic survival[クローン原性生存]

細胞死を起こす放射線照射または薬剤の処理後に生き残る細胞分画として定義される。コロニー形成可能な細胞(クローン原性細胞)のみが殺細胞処理後に生き残ると考えられる(細胞死を参照)。

Colony[コロニー]

単一のクローン原性細胞から生じた50細胞以上のファミリー。

Complementation[相補]

異なる突然変異体において、或る(高放射線感受性)表現型が同じ遺伝子に由来するかどうかを同定すること。細胞融合法にて調べる。