

【その他（研修報告）】

陽子線照射による分子・細胞・組織への影響を 学ぶ若手研修会参加報告 - PIANOFORTE Intensive Course 2024 -

山本 慶輔^{*1}, 千葉 満^{*1,2}, 門前 暁^{*2,3}

2024年9月4日受付, 2025年1月26日受理

要旨 : 2024年7月8日から12日の5日間, フランスのCaen-Normandy大学で, Jacques Balosso 教授, 及び Siamak Haghdoost 教授が主催する研修会 PIANOFORTE Intensive Course 2024 が開催された。本研修会の目的は, 陽子線の生物学的影響を理解することで, 欧州連合圏の大学院生や若手研究者を対象に参加を募った結果, 参加者数は20名を超えていた。研修会は, 対面, または, オンラインを用いた講義の形式で行われ, 内容は各種放射線照射が細胞へ及ぼす影響に関するものであった。研修会の講師は, 電離放射線や細胞生物学研究で活躍されている専門家や, Caen-Normandy 大学に所属する教職員で, 本研修の最終日に, 研修参加者は2,3名のグループを作り, final examination としてプレゼンテーションを行った。本論文では, 研修会で実施された講義を中心に紹介する。

キーワード : 陽子線, 放射線感受性, 放射線耐性, 放射線治療, DNA 損傷・修復

I. はじめに

筆者は, 2024年7月8日から7月12日の5日間にわたり, フランスのNormandy 地方にあるCaen-Normandy 大学・がん治療センター(François Baclesse)にて, Prof. Jacques Balosso 及び Prof. Siamak Haghdoost が主催するPIANOFORTE Intensive Course 2024 (以降「研修」と略す)へ参加した。本研修は, 欧州連合(EU)圏にて放射線防護研究パートナーシップ(PIANOFORTE)というプロジェクトの一環であり¹⁾, 放射線治療や宇宙における放射線被ばく, とりわけ陽子線が細胞へのどのような影響を及ぼすのかを理解することが目的である。本稿ではサイクロトロンを用いて発生させた治療用陽子線に着目する。今回の参加者は, EU 圏の大学院生や若手研究者で構成され, 開催校の大学院生も含まれていた。著者らが所属する保健学研究科放射線治療生物研究グループ(代表: 門前暁)と研修主催者は, これまで学術研究交流の流れから参加の機会をいただき, 日本からは筆者が所属する弘前大学が初めての参加校となり, 合計19名の参加者となった。本研修は講義形式を主体として構成され, その日程は表に示す。講義内容は次章で解説する。本研修の特徴的な点として, 最終日に数名ずつ

のグループを構成し, 参加者らが学んだ各分野の内容を自主的にまとめた後, 最終試験とするプレゼンテーションを実施するセミナーが催される点である。

研修はユニークな内容であったが, 本稿では, 体験内容の詳細を紹介する。

表. PIANOFORTE Intensive Course 2024 の日程表

	Time	Program/Event	Lecturer
Mon 8/July	9:00 - 9:30	Information about the course	Siamak Haghdoost, Jacques Balosso
		Coffee break	
	10:00 - 12:00	Radiobiological basis of particle irradiation-induced healthy tissue effects	Siamak Haghdoost
		Lunch break	
	13:30 - 15:00	Clinical bases for using particle therapy	Jacques Balosso
		Coffee break	
	15:20 - 16:50	Cerebral/vascular effects of paediatric protontherapy	Yasmin Lassen
Tue 9/July	9:00 - 10:30	Effect of particle radiation on cardio and vascular system	Omid Azimzadeh
		Coffee break	
	11:00 - 12:00	microRNA signature of proton and C-ions irradiation, first half	Simone Mortl
		Lunch break	
	13:00 - 13:30	microRNA signature of proton and C-ions irradiation, second half	Simone Mortl
	Coffee break		
	13:35 - 15:05	Cytogenetic effects of particle	Laure Sabatier

*1 弘前大学大学院保健学研究科生体検査科学領域
Department of bioscience and laboratory medicine, Hirosaki university
Graduate school of Health Sciences,
〒036-8564 青森県弘前市本町 66-1 TEL:0172-39-5965
66-1 Hon-cho, Hirosaki, Aomori, 036-8564, Japan

*2 弘前大学 生体応答科学研究センター
Research Centre for Biomedical Sciences, Hirosaki University,
〒036-8564 青森県弘前市本町 66-1 TEL:0172-33-5111
66-1, Honcho, Hirosaki, Aomori, 036-8564, Japan

*3 弘前大学大学院保健学研究科放射線技術科学領域
Department of Radiation Science, Hirosaki university
Graduate school of Health Sciences
〒036-8564 青森県弘前市本町 66-1 TEL:0172-39-5959
66-1 Hon-cho, Hirosaki, Aomori, 036-8564, Japan

Corresponding Author monzens@hirosaki-u.ac.jp

		irradiation	
		Coffee break	
	15:30 - 17:00	Preparation of presentation for final examination	Siamak Haghdoost, Jacques Balosso
Wed 10/July	9:00 - 10:30	Targeted radionuclides therapy	Elie Besserer-Offroy
		Coffee break	
	11:00 - 12:30	Particle radiation and oxidative stress	Carine Laurent
		Lunch break	
	13:30 - 15:00	Use of particle radiation for treating hypoxic tumor	D Valable
		Coffee break	
	15:30 - 17:00	Preparation of presentation for final examination	Siamak Haghdoost, Jacques Balosso
Thur 11/July	9:00 - 10:30	DNA damage signaling and repair of complex DNA damage induced by particle radiation	Bo Stenerlow
		Coffee break	
	11:00 - 12:30	Effect of particle irradiation on immune system	Serge Candeias
		Lunch break	
	13:30 - 16:00	Preparation of presentation for final examination	Siamak Haghdoost, Jacques Balosso
	19:00 - 21:00	Social dinner party	All participants, Siamak Haghdoost
Fri 12/July	9:30 - 12:00	Examination, poster presentation	Siamak Haghdoost, Jacques Balosso
		Lunch break	
	13:00 - 14:00	Examination, poster presentation	
	14:00 - 17:00	Study visit Cyclhad: Radiotherapy department Baclesse and CYCLHAD	All participants, Siamak Haghdoost

II. 研修

研修先である Caen-Normandy 大学のがん治療センター (Francois Baclesse) は、首都パリから北西部に位置する風光明媚な地方都市であり、公共交通機関（高速バスや鉄道）にておよそ 3 時間でアクセス可能である (図 1)²⁾。当該センターでは、放射線治療のうち、陽子線治療に特化した診療施設及び研究施設が大規模に増設中であり、今後これら施設を利用した医療体制と基礎研究体制が拡充されていくことが見込まれている。筆者は、当該センターの体制整備の過渡期の中で研修に参加したことから、建設中の加速器設備の内部を見学することができ、計 5 日間充実した内容にて開催された。



図 1. PIANOFORTE Intensive course が開かれた Caen-Normandy 大学にある Francois Baclesse

1. <1 日目 (7 月 8 日)>: はじめに Prof. Siamak Haghdoost (University of Caen-Normandy, France) から (図 2)、陽子線照射によって生じる正常組織への生物学的影響について講義が行われた。本研修は放射線治療の一つとして知られる陽子線治療による生物学的効果を理解することが主な目的であるため、抗腫瘍効果だけではなく、正常組織への影響の理解も重要である。本講義ではまた、荷電粒子放射線及び非荷電粒子放射線それぞれによる影響の特徴を、基礎から応用までが解説された他、陽子線治療におけるメリット・デメリットの詳細を丁寧に解説していただいた。



図 2. Prof. Siamak Haghdoost と筆者の記念撮影

重荷電粒子線は、物質に入射したエネルギーに依存して阻止能が最大値になる深さが一定となるブラッグピークを形成する。この物理現象を利用して、がん病巣の標的だけに放射線量を集中して与える制御が可能である。つまりこの技術は、標的の近傍にある正常組織に対し放射線量を X・γ線に比べ極めて低く抑えることができるため、有害事象を低減することができる。一方、治療用のブラッグピークを形成する線源を準備するためには、非常に大きな設備投資が必要である上、その設備を維持管理するためには高い専門性を有するため、設置地域や施設が限定される点がデメリットになる。この説明の際、物理工学から医学的な

知識をもつ専門家（医学物理士）の必要性が述べられた。

この陽子線治療は、高い線エネルギー付与(Linear Energy Transfer: LET)と高い生物学的効果比(Relative Biological Effectiveness: RBE)の2つの特徴を利用して抗腫瘍効果を期待する技術である点、また、基礎研究が盛んに行われていることが紹介された。例えば、放射線は細胞核内 deoxyribonucleic acid (DNA)の損傷を誘発する因子として知られているが、線質や線量の変化によって生物効果の特徴を調査する研究がよく行われている。一般的に高 LET 放射線は直接的に DNA 鎖切断へ作用するのが主となるのに対し、低 LET 放射線は DNA 近傍で二次電子などを発生させ間接的に作用するのが主となることが知られているが、これらの現象に修復機構の活性程度が組み合せられると、その細胞の生死が放射線耐性機構へも関係してくる。放射線耐性に関する様々なメカニズムが講義内で紹介され、その重要因子の一つに酸素の関与が強調されていた。筆者らの研究グループでもこの放射線耐性機構に着目しており、本講義は大変参考になった。

次に筆者は、Prof. Jacques Balosso (Centre Francois Baclesse, France)から、陽子線を用いた臨床的基盤について受講した。彼は Francois Baclesse で実際に放射線治療を担当する専門医であり、講義では陽子線治療の計画や、その治療効果について治療成績統計を含む経験をもとに解説していただいた。フランス国内では、地域あたりの陽子線治療を受ける患者数が Normandie 地方で最も多く、その対象患者のほぼ全員が Francois Baclesse で施行されている。また、フランス国内の全がん患者の半数に対し放射線治療が施行されている状況も説明された。Francois Baclesse における陽子線治療では、外科的治療が難しい部位や、神経が複雑に絡み合う頭頸部腫瘍を中心に治療が施行されている。Prof. Siamak からの講義にも説明されたが、放射線治療は照射領域を決める治療計画がとて重要であり、肉眼的に腫瘍を識別できる領域(Gross Tumor Volume; GTV), GTV を含む臨床的に浸潤・転移を疑う領域(Clinical Tumor Volume; CTV), CTV を含む呼吸や腸管の動きなどで変化が予測される領域を考慮した領域(Internal Tumor Volume; ITV), ITV を含む放射線治療装置の不確実性な部分を含んだ領域(Planning Tumor Volume)を考慮して、X線 computed tomography (CT)で取得した3次元画像から各領域を決定する。臨床検査技師として検体検査業務や病理検査業務を主とする筆者にとって、このような陽子線治療の詳細を学べたことは非常に興味深い内容であった。

研修初日の最後の講義は、Dr. Yasmin Lassen (Aarhus university, Denmark)による小児陽子線治療における脳または血管への放射線影響についての内容であった。これまでの Prof. Siamak 及び Prof. Jacques の講義では、成人細胞における放射線影響であったが、本講義は放射線感受性の高い小児に対する放射線治療に関するものであった。小児に対

する放射線治療は、その施行の是非が問われており、放射線による長期的な生命予後への影響を考慮する必要性について、先行論文等を用いて症例を示しながら解説していただいた。筆者は、小児領域における放射線治療の適用を初めて学んだことから、とても興味深く感じた。

2. <2日目(7月9日)>: 2日目の最初の講義は Dr. Omid Azimzadeh (Technische Universität München, Germany)による陽子線による心血管疾患(Cardiovascular Disease; CVD)への影響について講義いただいた。放射線治療の標的組織以外の正常組織へも低線量の放射線が曝される場合がある。心血管領域の場合、CVD のリスクを上昇させることが知られている。例えば、左乳がんに対する放射線治療は右乳がん に比べ CVD のリスクが増加するため、高 LET である陽子線または炭素線による照射は、心血管領域の正常組織に細心の注意を払った照射計画が必要であることを丁寧に説明された。また、心臓の55%は心筋細胞で占められており、それら細胞への放射線照射は、心臓の線維化や機能不全、動脈硬化といったリスクがある。これら現象には内皮型一酸化炭素合成酵素やミトコンドリアの機能維持が非常に重要であることが説明された。

次は Dr. Simone Mörtl (Bundesamt für Strahlenschutz, Germany) による重荷電粒子線照射による micro RNA (miRNA)の発現について講義いただいた。この講義では放射線に対する細胞や組織の応答を non-coding RNA (ncRNA)の一種である miRNA の発現変化について、miRNAs の発現機構や機能、各種の放射線による発現変化についての詳しい説明があった。miRNA は20~24塩基程度の非常に短いRNAの一種であり、1つのmiRNAが複数の messenger RNA からタンパクへの翻訳を制御していることが知られている。異なる線種ごとに放射線を照射したマウスから採取された、血液含有のRNAへのsequence解析では、3つの線源(γ線、陽子線、炭素イオン線)に共通して発現が変動したmiRNAは確認されなかったものの、その線質や経過時間依存的にmiRNAが特異な発現を示すことが確認された。またmiRNAの発現変化だけではなく、化学修飾させたmiRNAのDrug Delivery System (DDS)の研究も盛んに行われていることが紹介された。DDSは、細胞外小胞やアデノ随伴ウイルスの使用など、様々な運搬手法がある。筆者らはmiRNAの発現に注目した研究を行なっているが、本講義は学ぶべき点が多々あった。

2日目の最後の講義は、Dr. Laure Sabatier (Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives, France)による陽子線による細胞遺伝学的影響について紹介された。本講義では、放射線照射後の染色体異常の検出及び評価方法について解説していただいた。染色体異常は主に Giemsa 染色や Fluorescence in situ hybridization 法(FISH法)によって検出のために標本が作製される。Giemsa 染色は簡便で安価で

あるが、評価のためには熟練度を必要とする。一方、蛍光プローブによる FISH 法は高価であるが、検出力に優れている。近年では複数の蛍光プローブを用いて染色が可能となったことから、染色体異常と DNA の double strand break (DSB)の局所性を同時に検出する新たな手法が試行されていることが紹介された。また、高 LET 放射線が照射された細胞では、低 LET 放射線よりも染色体の異常頻度が多い上、RBE に依存していることを学んだ。筆者は、臨床検査業務にてある疾患の染色体異常検出を一度経験したのみであり、判定の苦慮を回想しながら受講した。また、バイオドシメトリにも応用される当検査法は、とても重要な技術であることを再認識し、今後の発展にも期待するところである。

3. <3 日目 (7月10日)>: 3日目の最初の講義は、Dr. Elie Besserer-Offroy (University of Caen-Normandy, France)による、近年話題のセラノスティクスについて受講した。セラノスティクスとは、当分野において放射線治療(Therapy)と放射線画像診断(Diagnostics)を融合させた造語である(図3)。

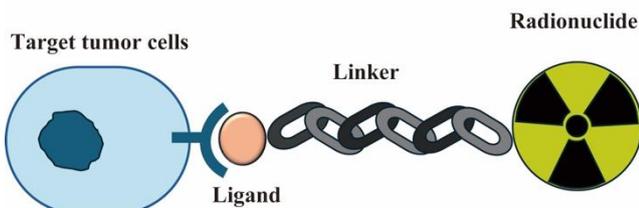


図3 Theranostics 薬剤の概要図

セラノスティクスで使用する薬剤の基本構造は、細胞抗原に結合する抗体、放射性核種、抗体と放射性核種を繋げるリンカーで構成されている。放射線治療におけるセラノスティクスでは、標的に対する抗体やリンカーを変えずに診療を行うことができ、1種類の放射性核種で診療を行えるメリットもある。その一つであり、近年本邦でも保険適用されたルテチウム-177 (^{177}Lu) について詳しく解説していただいた。 ^{177}Lu は 6.65 日の物理半減期であり、主に β -線を放出して抗腫瘍効果を発揮し、Hafnium-177 という安定核種となる短半減期核種である。また、壊変時に放出されるガンマ線をシンチグラフィとして取得することも可能である。この ^{177}Lu をソマトスタチン受容体に標識したものが本邦では普及しているが³⁾、欧米では Prostate Specific Membrane Antigen へ標識した去勢抵抗性前立腺癌治療薬 (Lu-177-PSMA-617) として普及している(本邦では現在第2相試験段階)⁴⁾。筆者はセラノスティクスという言葉を知らず、本講義を受けて興味深く感じると共に今後かなり飛躍する分野と感じた。

次に筆者は、Dr. Carine Laurent (University of Caen-Normandy, France)より、陽子線による細胞内酸化ストレスについて受講した。本講義では放射線由来の活性酸

素種(Reactive Oxygen Species; ROS)が細胞に与える影響について解説された。一般的に低 LET 放射線である X・ γ 線はラジカルを生じさせ、そのラジカルが DNA を損傷させることが多い。一方、高 LET 放射線である陽子線は直接的に DNA を損傷させることが多い。放射線で生じる ROS はスーパーオキシドラジカル、ヒドロキシルラジカル、ヒドロペルオキシラジカル、アルコキシルラジカル、ペルオキシラジカル、一重項酸素などがあり、反応速度は非常に早い。最も半減期が短いのはヒドロキシルラジカルで 10^{-9} 秒である。ROS による DNA 損傷は、ある腫瘍細胞で 1 Gy あたり 40 箇所 of DSB を、また 300~1000 箇所 of single strand break (SSB)が瞬時に生成されると解説された。更に、光子線による DNA 損傷は酸素環境に依存しているものの、陽子線では低酸素状態でも細胞生存率が低いことが紹介された。これは陽子線が直接 DNA 損傷を誘発しているため細胞の酸素の影響を大きく受けないことを意味しており、陽子線が放射線耐性細胞に有効であることが ROS レベルで示された。

3日目の最後の講義は、Dr. Valable Samuel (University of Caen-Normandy, France)による、低酸素腫瘍に対する陽子線治療の効果について受講した。本講義では低酸素細胞の定義解説から始まり、実臨床における酸素の振り舞いなどについて解説していただいた。In vitro 研究において酸素濃度は通常約 21 % (酸素分圧約 160 mmHg)であるのに対して、低酸素状態は 1 %以下(酸素分圧約 5 mmHg)であることが紹介された^{5,6)}。更に低酸素状態の中でも中度低酸素状態は酸素濃度 0.5~0.8 %とし、また重度低酸素状態は酸素濃度 0.5 %未満と定義して、講師の研究経験をもとに説明がなされた。実臨床にて低酸素状態を可視化する方法として、フルオロミソニダゾール (^{18}F -FMISO) による Positron emission tomography and X-ray computed tomography 検査がある。また、細胞の低酸素状態で発現応答する分子として hypoxia inducible factor 1 subunit alpha (HIF1 α) というタンパク質がある。細胞に HIF1 α を発現導入する基礎研究では、放射線耐性化を誘導することが明らかにされているため、耐性化を防ぐための標的となる。この講義で特に興味深かった点として、放射線治療後の組織細胞に生じる 6 つの R である。従来は、4 つの R として修復(Repair), 再増殖 (Repopulation), 再構成 (Redistribution), 再酸素化 (Reoxygenation) が知られていたが、近年では感受性 (Radiosensitivity), 抗腫瘍免疫応答再活性 (Reactivation of anti-tumor immune response) も生じるとして、6 つの R が考慮されることとなり、放射線耐性の鍵を握っていることが説明された。前講師に引き続き単純な分子である酸素が放射線生物学において非常に重要であることが強調された。

4. <4 日目 (7月11日)>: 4日目の最初は Dr. Bo Stenerlöv (Uppsala University, Sweden)による DNA damage signaling と

修復方法についての講義であった。この講義では放射線照射による DNA 損傷から修復までの分子の動きを非常に詳しく解説していただいた。日々生活する中で DNA は損傷を受け DNA 修復を行っているが、そのメカニズムには複数のパターンが存在し、これについて発見した3名の研究者である Paul Modrich 氏, Aziz Sancar 氏, Tomas Lindahl 氏は、2015年にノーベル化学賞を受賞した。DSBの修復は、非常に複雑であるため、他の DNA 損傷修復機構と比較してゆっくり進むのが特徴である。DSBの検出法の一つとしてパルスフィールド電気泳動法がある。これらは γ H2AX (γ H2AX)の検出法とは異なり、DSBをより特異的に検出することが可能であることが説明された。しかしながら、DSBの発生から修復完了に至るまでを完全に理解するためには、これら検出法とは異なる全く新しい方法が必要であることを、Dr. Bo Stenerl w 講師は最後に受講者らへメッセージを与えていただいたことが非常に印象に残った。

4日目の最後の講義は、Dr. Serge Candeias (フランス原子力庁, France)による、放射線照射と免疫システムについて受講した。本講義では、放射線照射によって様々生じる免疫関連細胞あるいは分子の動態について詳細に解説していただいた。講義初頭では、免疫の基礎についてふれた。放射線に照射された細胞は、細胞生存あるいは細胞死誘導の過程で様々な物質を細胞外へ放出する。この一つにダメージ関連分子パターン(Damage Associated Molecular Patterns; DAMPs)と呼ばれるものが紹介された。DAMPsは、細胞死に伴って放出される細胞内に含まれる分子群の総称で、自然免疫応答または炎症応答を誘導するものをいう。その他、微生物などの病原性物質により免疫細胞から放出されるものを Pathogens Associated Molecular Patterns (PAMPs)と呼ばれるものも紹介された。DAMPs及びPAMPsに共通して、最終的に炎症が誘導される点が説明された。また、本講義の中盤では、低線量率被ばくによる放射線療法の一つであるラドン療法が説明された。ラドンは天然の放射性壊変核種であり、欧州地域ではウラン鉱山跡地(ヤヒモフ)から湧き出る温泉含有の低濃度ラドンを例に、その低線量率被ばくによって新陳代謝や免疫力の向上を誘導する、ホルミシス効果が期待される。講義の終盤では、放射線に曝された細胞が、周囲の放射線に曝されていない細胞へ作用し、まるで放射線に曝されたかのような反応(バイスタンダー効果)について説明され非常に興味深い内容だった。

5. <5日目(7月12日)>: 5日目である最終日は、Final examination と称し、同様の分野の参加者2,3人で一つのグループを作りプレゼンテーションを行った。筆者は老化、RNAのグループとして受講者であるストックホルム大学のポストドク研究員とグループを構成した。プレゼンテーション資料は、各日の空き時間を使って準備を進めた。発表当日は、各グループが10~15分程度プレゼンテーション

を行い、その後ディスカッションの時間が設けられた(図4)。

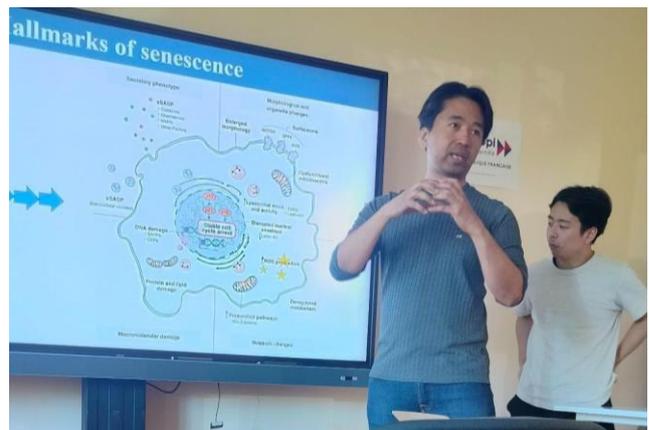


図4. Final examinationの様子

どのグループも非常に興味深い内容にまとめあげていた上、白熱した議論が行われたことから、Final examination は予定より大幅に時間を超過して終了した。

その後、Francois Baclesse にある放射線治療科を訪問し、陽子線治療の現場となる CYCLHAD という施設にある実機を見学した(図5)。この施設では、実臨床の場として現在稼働中の設備と、隣接して増設中の施設を見学することができ、それら設備の精密さと規模に迫力を感じながら見学ができた。



図5 新規増設建設中のサイクロトロンを含む加速器の施設見学(加速器の一部)

III. その他交流イベント

4日目である7月11日において、講義が他の日に比べ少なかったため、午前の講義終了後、Caen 市内を観光した。当市は、約11万人、都市圏で約21万人の人口を有しており、市中心部に10世紀頃に築城されたCaen城がある歴史と趣のみられる城下町であった。また、Caen市は第二次世界大戦のノルマンディ上陸作戦がおこなわれたオハマ・ビーチ

が近く、また激しい市街戦となった場所でもあり、戦後は荒廃の街となった。街の至る所に修復の跡がみられ、復興を遂げた現在の街には感慨深いものがあった。そのような過去の歴史に想いを馳せながら、筆者は市内中心部の宿泊施設から縦横に通るトラムを利用し、大学の最寄り駅までの10分程度を研修期間の毎日乗車した(図6)。

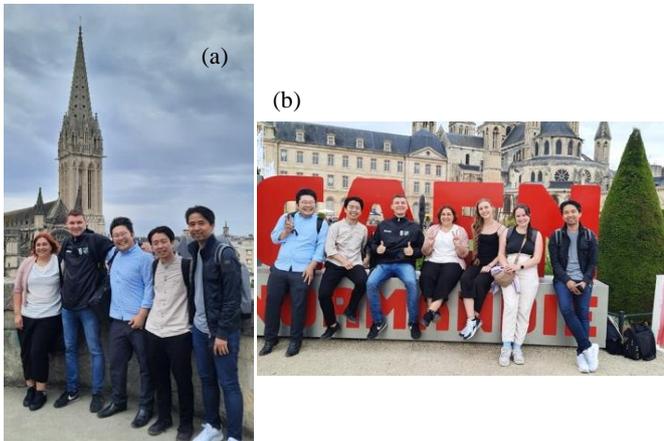


図6. Caen 城から大聖堂を背景に(a), また市役所前のモニュメントにて(b), 受講生らと記念写真

その夜, Prof. Siamak が研修参加者をレバノン料理店(Le Libanais)へ招待くださり、懇親会が開かれた(図7)。



図7. 研修参加者との懇親会の様子

全てフランス語で書かれており、筆者の理解が追い付かなかったが、レバノンの首都「Beyrouth (ベイルート)」という単語は理解できたため、興味のままそのコース料理を注文し(図8)。研修参加者とはこれまで通り英語での会話を楽しみながら初めて目の前にするレバノン料理を堪能した。

余談だが、訪問時期の Caen 市の日照時間は非常に長く、午後9時を過ぎても本邦の日中のような明るさのため、夜の就寝時には窓のカーテンに隙間がないようにするなど苦慮した。また、滞在時は天候の急変が印象的で、10分間隔で晴れと雨が繰り返され、傘を手放すことはできなかった。



図8. レバノンコース料理「Beyrouth」のメイン料理

IV. 最後に

筆者にとって、海外で2度目の学術研修を経験した。前回より英会話が流暢になったかと言えば決してそうではないものの、専門用語が混在した英会話に対する抵抗は少なくなった。しかしながら、筆者の英語力は、客観的な視点から日常会話に多少困るレベルではあるため、更なる努力が必要と感じた。また、今回の研修はがん陽子線治療に特化した放射線治療生物学分野だったことから、筆者が研究課題として取り組む放射線抵抗性関連研究の推進においても、更に多くの学ぶべき点に気づかされた。一方、他の参加者に目を向ければ、ほとんどが放射線生物学の研究者であることから、臨床検査技術学に精通する筆者とのバックグラウンドに差を感じたものの、なんとか研修内容についていくことができた。放射線治療技術及び生物学は奥が深い上、陽子線を使用した基礎研究分野は不明な点が多いことから、今後も注目し続けたい。また、放射線関連細胞老化の研究プロジェクトをもつ研修参加者と多くの議論の場を持てたことは筆者にとって大きな収穫となった。

謝辞 本研修は、弘前大学大学院保健学研究科放射線防護・治療生物学研究グループ及び弘前大学生体応答科学研究センターの若手研修プロジェクトのもと、主催者である Caen-Normandie 大学 ABTE-ToxEMAC laboratory 部局、放射線生物学教授の Prof. Siamak Haghdoost 並びに Prof. Jacques Balosso 先生との研究交流を通してご招待いただいたものであり、ここに感謝申し上げます。

また、筆者は JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム(JPMJSP2152)の海外渡航支援のもと本研修に参加ができたものであり、ここに感謝申し上げます。

引用文献

- 1) PIANOFORTE research partnership.
<https://pianoforte-partnership.eu/> (2024-11-30)
- 2) The Centre François Baclesse ホームページ.
<https://www.baclesse.fr/> (2024-11-30)
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. ルタテラ静注-富士フィルム富山化学株式会社審査報告書. 2021年6月23日.
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291458>. (2024-11-30)
- 4) Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ.
Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 385: 1091-1103, 2021.
- 5) Valable S, Gérault AN, Lambert G, Leblond MM, Anfray C, Toutain J, Bordji K, Petit E, Bernaudin M, Pérès EA. Impact of Hypoxia on Carbon Ion Therapy in Glioblastoma Cells: Modulation by LET and Hypoxia-Dependent Genes. *Cancers (Basel).* 12:2019, 2020.
- 6) Valable S, Toutain J, Divoux D, Chazalviel L, Corroyer-Dulmont A, Chakhoyan A, Guillouet S, Bernaudin M, Barbier EL, Touzani O.
Magnetic resonance imaging of hypoxia in acute stroke compared with fluorine-18 fluoromisonidazole-positron emission tomography: A cross-validation study? *NMR Biomed.* 36: e4858, 2023.

【Report】

The report of training course for molecular, cellular and tissue reactions by proton beams -PIANOFORTE Intensive Course 2024-

KEISUKE YAMAMOTO*¹, MITSURU CHIBA*^{1,2}, SATORU MONZEN*^{2,3}

Received September 4, 2024 ; Accepted January 26, 2025

Abstract: PIANOFORTE Intensive Course 2024 was organized by Prof Siamak Haghdoost and Prof Jacques Balosso of the University of Caen Normandy, France, from 8 to 12 July 2024. The workshop was aimed at Ph.D students and young researchers from Europe to understand the effects of proton beams on cells. The training included lectures on the effects of various types of irradiations to cells. The lecturers who gave to the participants were experts in ionizing radiation and cell biology and professors from the University of Caen Normandy, and these courses were held either in person or via web meeting system. On the last day of the training, the participants formed groups of two or three and gave a presentation as a final examination. In this report, we would like to give a brief introduction to the lectures given during the training.

Keywords: Proton beams, Radiosensitive, Radiation-resistance, Radiation therapy, DNA damage/repair