

令和元年6月13日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10011

研究課題名(和文)放射線増感剤・防護剤併用による放射線直腸粘膜障害の予防 - 酸素と亜鉛の功罪解明 -

研究課題名(英文) A prophylaxis and a treatment for radiation induced mucosal damage by Radioprotector and Radiosensitizer using an animal experimental model -Merits and demerits of oxygen and zinc -

研究代表者

上紺屋 憲彦 (KAMIKONYA, Norihiko)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：00185985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：動物実験モデルへの高気圧酸素・亜鉛製剤の安全で確実な投与方法を確立した。動物実験では亜鉛製剤投与群、高気圧酸素投与群で体重減少の抑制を認め、両者併用群で最も顕著であった。組織学的変化は、照射前亜鉛製剤投与マウスは、照射後投与マウスに比べより強い腸管粘膜保護効果を示し、十二指腸、空腸、回腸においてより少ないアポトーシスを観察した。たが、高気圧酸素による組織障害の明らかな差は認められなかった。急性期放射線障害に対する高気圧酸素療法の効果は、体重減少抑制など限局した効果で、組織学的に有意な差は認めなかった。亜鉛製剤の効果は障害発生後投与と、照射前の亜鉛製剤の投与が組織学的により有効であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、高齢者・糖尿病合併等ハイリスク患者の放射線治療における放射線直腸障害の予防・治療法の獲得である。高気圧酸素治療は放射線増感剤として臨床応用され、糖尿病や血管障害による難治性軟部組織壊死、放射線治療後の難治性損傷に対する臨床研究が行われている。代表者らは高気圧酸素の放射線増感作用と、亜鉛の放射線防護作用を併用、高気圧酸素による放射線急性期障害増悪のリスクを亜鉛化合物で軽減し、難治性放射線直腸障害の発生を予防・軽減を期待する。本研究により、高気圧酸素が放射線直腸炎発生に与える影響について解明し、高齢ハイリスク癌放射線治療の安全性・有効性を確立できると考える。

研究成果の概要(英文)：Animal experiments were done safely to investigate whether administration of hyperbaric oxygen promotes prophylaxis and treatment for radiation induced mucosal damage. Although the effect which limited [control / weight reduction] the effect of the administration of hyperbaric oxygen to the acute phase radiation injury by the animal experiments, the significant difference was not accepted histologically. On the other hand, the effect of the medication after irradiation of a zinc was accepted. Although we had also reported, it was shown this time that medication of the zinc tablet before irradiation is histologically more effective. Results of animal experiments like those of the current study cannot be applied directly to the clinical situation, but we hope that our findings provide to radiation injury can be avoided.

研究分野：放射線障害

キーワード：放射線障害 亜鉛 高気圧酸素 放射線治療

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

近年我が国では、前立腺癌を代表とする高齢者における癌放射線治療患者が急増している。一方で放射線治療に伴う有害事象として放射性直腸障害は照射線量の増加と共に重篤となり、特に晩発性直腸障害は難治性で治療後の患者 QOL 低下をきたしている。一般に高齢癌患者では糖尿病、脳・心血管障害疾患も合併する頻度が高く組織の血管障害が潜在的に存在する。血管障害は放射線性直腸炎を重篤化させ出血の危険から、放射線治療の危険因子とされ投与線量の制約を余儀なくされることもある。

高気圧酸素治療は既にその酸素効果から腫瘍に対する放射線増感作用が知られているが、高気圧酸素による組織内酸素濃度上昇は腫瘍組織に限定したのではなく、当然周囲正常組織にも起こりうる。放射線病理学的には高気圧酸素による腫瘍組織の放射線増感作用は正常組織においても作用するため、腫瘍は制御されても障害が増加する可能性が指摘されている。それゆえ放射線治療が終了し、放射線障害の完成された形である閉塞性血管障害が認められた後に高気圧酸素治療が用いられてきた。しかし一旦晩発性の直腸障害を起こせば難治性であり、有効であると言われている高気圧酸素治療にしても長期にわたり治療を繰り返さねばならず、患者の QOL を著しく阻害している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、高齢者・糖尿病合併等ハイリスク患者の放射線治療における放射線直腸障害の予防・治癒方法の獲得である。高気圧酸素治療は放射線増感剤として臨床応用され、糖尿病や血管障害による難治性軟部組織壊死、放射線治療後の難治性損傷に対する臨床研究が行われている。代表者らは高気圧酸素の放射線増感作用と、亜鉛の放射線防護作用を併用、高気圧酸素による放射線急性期障害増悪のリスクを亜鉛化合物で軽減し、難治性放射線直腸障害の発生を予防・軽減を期待する。本研究により、高気圧酸素が放射線直腸炎発生に与える影響について解明し、高齢ハイリスク癌放射線治療の安全性・有効性を確立できると考える。

3. 研究の方法

本研究は実験動物による基礎研究と、前立腺癌放射線治療患者による臨床的検討から成る。基礎研究は代表者らが既に開発したラットによる動物実験放射線直腸炎評価モデルを用いる。高気圧酸素は放射線照射時および放射線照射後障害発生時の2つの時系列でそれぞれ投与し、直腸粘膜への作用を病理組織学的変化、分子生化学的变化で抗凝固剤の粘膜障害への影響を評価する。同時に亜鉛化合物を重複投与し直腸粘膜の変化を比較検討する。

(1) 基礎研究：高気圧酸素投与・亜鉛製剤投与・放射線照射。

実験動物は C57BL/6J マウス。マウスは放射線照射開始前日高気圧酸素同時投与群、放射線照射同時高気圧酸素投与群、無投薬群(コントロール)に分類、さらにそれぞれの群に亜鉛化合物投与、亜鉛化合物非投与群の2群を作成する。高気圧酸素療法は放射線照射直後より 100%酸素、2.0ATA(絶対気圧)、60分/日を1回の投与とする。亜鉛化合物としては亜鉛-Lカルノシン錯化合物。放射線照射は、無麻酔下で全身照射 2Gy 照射群と、15Gy 照射群の2群。2Gy 照射群は照射後、4時間後、8時間後に安楽死させ、腸管を摘出、15Gy 照射群は照射後5日にそれぞれ腸管を摘出、組織学的に検討する。

(2) 臨床研究：ハイリスク患者の前立腺癌放射線治療における直腸粘膜障害の評価。

過去に前立腺癌放射線治療を行ったハイリスク患者の直腸粘膜障害を、照射データで解析。照射データは3次元放射線治療の DVH (dose volume histogram)、障害の程度は RTOG 評価および内視鏡にて行う。Gleason score、PSA の値により risk 分類を行う。

4. 研究成果

動物実験モデルによる放射線性直腸障害作成およびその評価が安全かつ確実にできる実験系を構築できた。

我々の放射線障害作成動物実験モデル系への高気圧酸素・亜鉛製剤の安全で確実な投与方法を確立した。

動物実験では亜鉛製剤投与群、高気圧酸素投与群ではコントロール群に比べ体重減少の抑制を認めた。その効果は両者併用群で最も顕著であった。

また、動物実験において組織学的変化の検討では、照射前に亜鉛製剤を投与されたマウスは、照射後に亜鉛製剤を投与されたマウスに比べ正常腸管に対してより強い保護効果を示し十二指腸、空腸、回腸においてより少ないアポトーシスを観察している。たが、高気圧酸素による組織障害の明らかな差は認められなかった。

現在までの実験動物による急性期放射線障害に対する高気圧酸素療法の効果は、体重減少抑制など限局した効果は認められるが、組織学的に有意な差は認められなかった。一方、亜鉛製剤は従来からの照射後投与による効果は障害発生後投与で有効が確認され、我々も報告してきたが、今回、照射前の亜鉛製剤の投与が組織学的により有効であることを示唆する結果を得た。

Animal experiments were done safely to investigate whether administration of hyperbaric oxygen promotes prophylaxis and treatment for radiation induced mucosal damage. Although the effect which limited [control / weight reduction] the effect of the administration of hyperbaric oxygen to the acute phase radiation injury by the animal experiments, the significant difference was not accepted histologically. On the other hand, the effect of the medication after irradiation of a zinc was accepted. Although we had also reported, it was shown this time that medication of the zinc tablet before irradiation is histologically more effective. Results of animal experiments like those of the current study cannot be applied directly to the clinical situation, but we hope that our findings provide to radiation injury can be avoided.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 8 件）

- ① Doi H, Matsumoto S, Odawara S, Shikata T, Kitajima K, Tanooka M, Takada Y, Tsujimura T, Kamikonya N, Hirota S. Pravastatin reduces radiation-induced damage in normal tissues. *Exp Ther Med*. 2017 May;13(5):1765-1772. doi: 10.3892/etm.2017.4192.
- ② Kosaka K, Tanooka M, Doi H, Inoue H, Tarutani K, Suzuki H, Takada Y, Fujiwara M, Kamikonya N, Hirota S. Feasibility of estimating Patient-specific dose verification results directly from linear accelerator log files in volumetric modulated arc therapy. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, 5;317-328, 2016 DOI:10.3892/mco.2016.983
- ③ Odawara S, Doi H, Shikata T, Kitajima K, Suzuki H, Niwa Y, Kosaka K, Tarutani K, Tsujimura T, Kamikonya N, Hirota S. Polaprezinc protects normal intestinal epithelium against exposure to ionizing radiation in mice. *Mol Clin Oncol*. 5;377-381, 2016 doi: 10.3892/mco.2016.983

〔学会発表〕（計 18 件）

- ① 鈴木公美, 小田原聡一, 丹羽康江, 高田康弘, 富士原将之, 高木治行, 上紺屋憲彦, 山門亨一郎. 亜鉛製剤投与並びに高気圧酸素療法による急性期放射線障害の抑制効果について. 日本放射線腫瘍学会第30回学術大会 2017. 11. 17~19 大阪
- ② 鈴木公美, 丹羽康江, 高田康弘, 富士原将之, 土井啓至, 小田原聡一, 上紺屋憲彦, 廣田省三. The incidence of radiation toxicity in salvage radiation therapy for the recurrent prostate cancer after surgery. 日本放射線腫瘍学会第28回学術大会 2015. 11. 20 前橋
- ③ H. Doi, S. Odawara, T. Shikata, M. Tanooka, H. Suzuki, Y. Niwa, Y. Takada, M. Fujiwara, N. Kamikonya, T. Tsujimura, and S. Hirota. Polaprezinc Reduces Radiation Induced Apoptosis in Normal Intestine and the Severity of Radiation Dermatitis in Mice. ASTRO's 57th Annual Meeting 2015. 10. 19 San Antonio, USA
- ④ Doi Hiroshi, Odawara Soichi, T. Shikata, Tarutani Kazuo, Kosaka Kengo, Suzuki Hitomi, Niwa Yasue, Tsujimura Toru, Kamikonya Norihiko, Hirota Shozo. Polaprezinc protects normal intestine and skin from radiation-induced damages in mice. The European Cancer Congress 2015 (ECC 2015) 2015. 9. 28 Vienna, Austria
- ⑤ 鈴木公美, 土井啓至, 富士原将之, 丹羽康江, 小田原聡一, 高田康弘, 上紺屋憲彦, 廣田省三. Polaprezinc reduces the severity of radiation - induced mucositis : The result of a prospective clinical study and a retrospective comparison study. 第74回日本医学放射線学会総会 2015. 4. 18 横浜

〔図書〕（計 3 件）

- ① 上紺屋憲彦, 富士原将之. 有害事象の治療法：食道炎・胃炎 Pp 138-141 *がん・放射線*

療法 2017 2017/6/30
大西洋 (編集), 唐澤久美子 (編集), 唐澤克之 (編集) 学研プラス

- ② 上紺屋憲彦. 口腔・消化管障害の予防と治療. JASTRO NEWSLETTER, 2016. 4(122)2017. 1 発行. 26-28
- ③ 上紺屋憲彦. B放射線による性腺障害. 不妊・不育診療指針. 中外医学社, 193-196, 2016
柴原浩章 編著 766 頁

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 土井 啓至
ローマ字氏名: (DOI, hiroshi)
所属研究機関名: 兵庫医科大学
部局名: 医学部
職名: 非常勤講師
研究者番号 (8 桁): 50529047

研究分担者氏名: 高木 治行
ローマ字氏名: (TAKAKI, haruyuki)
所属研究機関名: 兵庫医科大学
部局名: 医学部
職名: 講師
研究者番号 (8 桁): 30378377

研究分担者氏名: 富士原 将之
ローマ字氏名: (FUJIWARA, masayuki)
所属研究機関名: 兵庫医科大学
部局名: 医学部
職名: 講師
研究者番号 (8 桁): 90388827

研究分担者氏名: 廣田 省三
ローマ字氏名: (HIROTA, shozo)
所属研究機関名: 兵庫医科大学
部局名: 医学部

職名：非常勤講師
研究者番号（8桁）：20181216

研究分担者氏名：高田 康弘
ローマ字氏名：(TAKADA, yasuihiro)
所属研究機関名：兵庫医科大学
部局名：医学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：20461048

研究分担者氏名：丹羽 康江
ローマ字氏名：(NIWA, yasue)
所属研究機関名：兵庫医科大学
部局名：医学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：60648294

(2)研究協力者
無し

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。