

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 2 日現在

機関番号：32202

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2016

課題番号：16K15752

研究課題名(和文)放射線照射による正常組織の確定的組織障害の病態解明と本質的治療法の開発

研究課題名(英文) Research on pathophysiology of definitive tissue damage after ionizing irradiation and development of treatment

研究代表者

吉村 浩太郎 (Yoshimura, Kotaro)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：60210762

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：放射線照射マウスの実験を通して、確定的放射線障害は総照射量に依存すること、総量が同じ場合は分割照射することにより障害が減少することが明らかになった。45Gyの照射モデルを使って、その創傷治癒を調べたところ、大きく遅延することがわかった。さらに、その障害皮膚に、培養脂肪幹細胞、吸引脂肪、あるいは細片化脂肪間質を注射することにより、遅延した創傷治癒が正常化することが明らかになり、肥沃化治療の可能性が示唆された。本研究内容に基づき、乳がん温存療法における放射線障害に対する臨床研究を計画し、倫理申請を行う。

研究成果の概要(英文)：Definitive radiation damage was assessed using mice model which underwent irradiation from 5Gy to 45Gy. It was revealed that radiation damage was highly dependent on total dose of radiation and fractionated protocol reduced the magnitude of tissue damage.

研究分野：形成外科学

キーワード：放射線障害

1. 研究開始当初の背景

医療技術の発展に伴い急速に低侵襲化する医療において、放射線治療技術には大きな期待が寄せられている。しかし放射線治療には“短期的には顕在化しないために過小評価されている確定的影響”がある。それは、放射線の大量照射がもたらしうる不確定影響（細胞の癌化）ではない。あくまで治療量という少線量の放射線が正常組織に必ず与える組織の劣化であり、臨床所見上からは組織予備能（組織治癒再生能）の低下であり、組織の萎縮、線維化、および虚血である。“組織・臓器の機能”と“患者のQOL”は確定的に著しく損なわれている。この確定的影響は、何らかの外科的施術を行った場合や、外傷などを起こした場合に、もしくは長期に時間が経過して照射組織の恒常性維持が破たんして骨髄炎や放射線潰瘍が生じた時に、はじめて顕在化する。“癌組織”への放射線の影響の研究は精力的に行われ、今日の放射線治療技術の素晴らしい発展をもたらしたが、驚くことに“正常組織”への放射線の影響の詳細な病態研究は皆無である。

2. 研究の目的

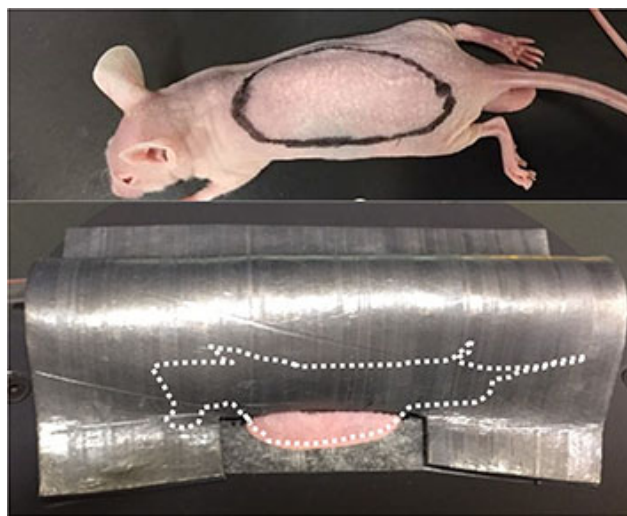
急速に低侵襲化する医療において放射線治療技術への期待は大きく、産業・社会的にも放射能エネルギーの莫大な潜在価値に異論はないが、福島の事故などのように放射線障害に対する社会の不安は大きく、そのネガティブな部分をいかに軽減できるかが、これからの放射線の有効利用の価値を左右する。本研究は、①小線量の放射線がもたらす正常組織への影響を、とくに皮膚および軟部組織の毛細血管、組織幹細胞と細胞外基質に着目して精査することにより、放射線治療後の長期進行性の放射線障害の病態を明らかにすること、を第一の目的とし、②近年急増している乳がん温存療法などの術後の放射線がん治療後に見られる皮膚軟部組織の放射線障害に伴う深刻かつ進行性の患者QOLの低下を根本的に解決する治療法を追求・開発すること、を第二の目的とする。

3. 研究の方法

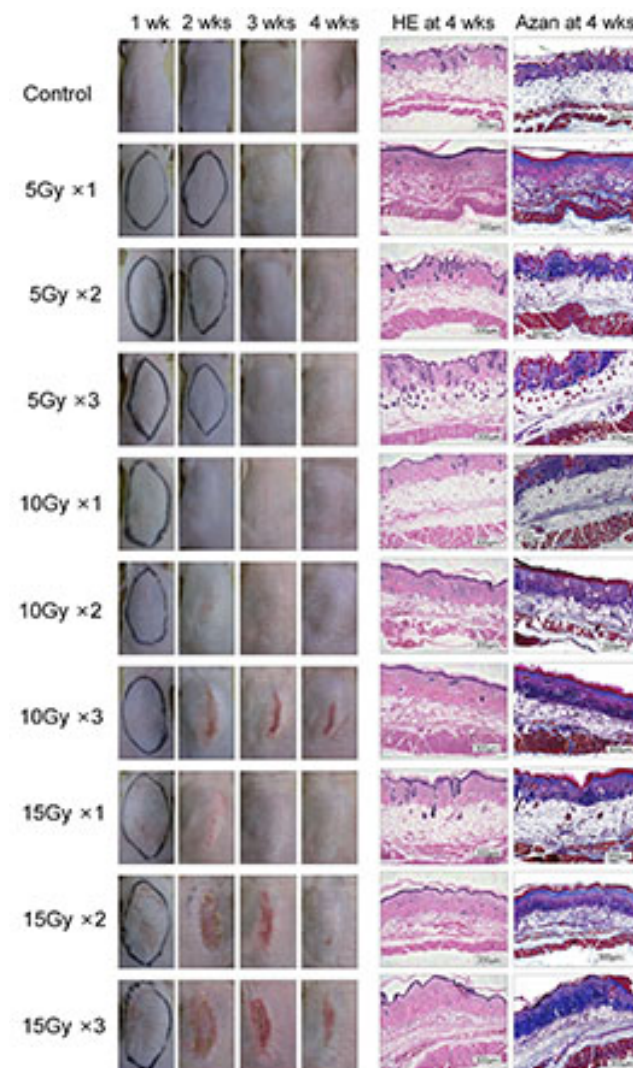
研究計画は大きく5つに分けて、  
 ①放射線照射による正常皮膚軟部組織への短期的・長期的影響の病態分析（特に組織幹細胞、血管内皮細胞、組織の予備能に注目する）、  
 ②ヒト放射線障害組織標本の病態分析、  
 ③ヒトでの小線量確定的障害を再現できる放射線照射動物モデルの確立、  
 ④放射線障害動物モデルに対して脂肪移植、幹細胞移植、混合移植、骨髄移植などの治療により、治療の有効性、安全性を評価する。

4. 研究成果

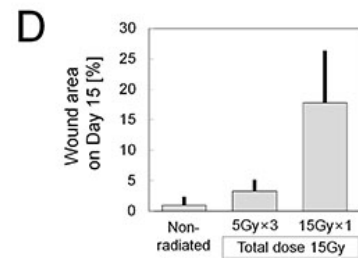
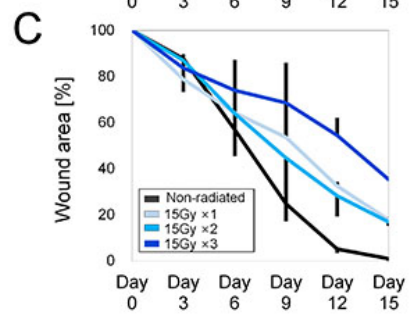
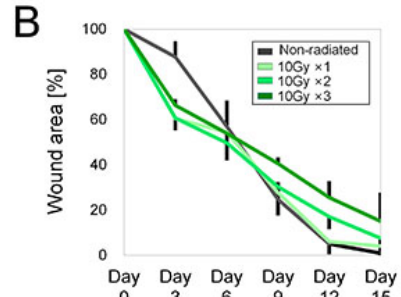
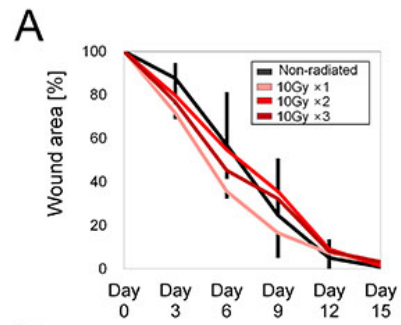
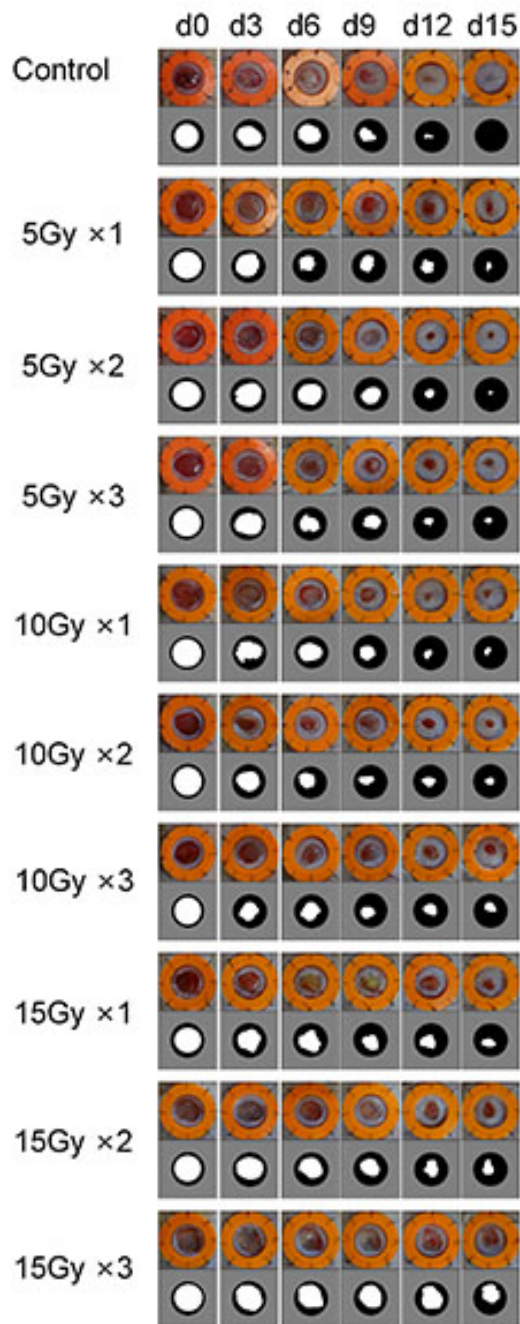
放射線照射マウスの実験を通して、確定的放射線障害は総照射量に依存すること、総量が同じ場合は分割照射することにより障害が減少することが明らかになった。



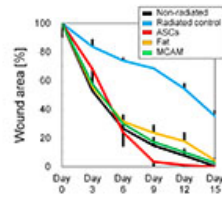
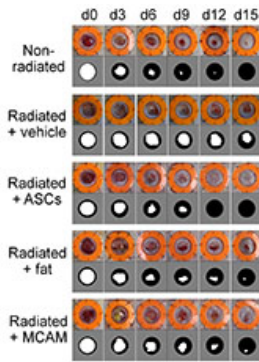
放射線照射モデル



45Gy の照射モデルを使って、その創傷治癒を調べたところ、大きく遅延することがわかった。



さらに、その障害皮膚に、培養脂肪幹細胞、吸引脂肪、あるいは細片化脂肪間質を注射することにより、遅延した創傷治癒が正常化することが明らかになり、肥沃化治療の可能性が示唆された。



本研究内容に基づき、乳がん温存療法における放射線障害に対する臨床研究を計画し、倫理申請を行う。本臨床研究においては、治療前と治療後において、皮膚血流、伸展度、弾性、酸素分圧、などを調べて、組織肥沃化の影響について詳細に機能解析を行う予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

Kinoshita K, Ishimine H, Shiraishi K, Kato H, Doi K, Kuno S, Kanayama K, Mineda K, Mashiko T, Feng J, Nakagawa K, Kurisaki A, Itami S, Yoshimura K. Cell and Tissue damage after skin exposure to ionizing radiation: short- and long-term effects after a single and fractional doses. *Cells Tissues Organs* 200; 240-252, 2014.

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：

番号：  
 取得年月日：  
 国内外の別：

〔その他〕  
 ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村浩太郎 (YOSHIMURA, Kotaro)

自治医科大学 医学部・教授

研究者番号：60210762