

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861134

研究課題名(和文)新規放射線防護材としてのスタチンの可能性と肥満が及ぼす影響

研究課題名(英文)Pravastatin reduces radiation-induced damage to normal tissues

研究代表者

土井 啓至(Doi, Hiroshi)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：50529047

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：プラバスタチン(Pra)の放射線防護効果を検証するため、マウスを用いた動物実験を行った。マウスに放射線照射前にPraを経口投与し、放射線照射を行った。放射線照射後、4時間後と3日後に腸管を摘出し、それぞれ腸管上皮の細胞死、腸管幹細胞の生存を評価した。同様の投薬を行い放射線照射後6時間で肺を摘出し、細胞死を評価した。Pra投与群で腸管細胞死は有意に減少し、腸管幹細胞の生存率も高く、肺組織での細胞死の低下がみられた。放射線照射後の腸管上皮のgamma-H2AX、ATM発現割合は、Pra投与群で低値であった。Pra投与によるDNA保護効果とこれによる放射線防護作用が認められた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to assess the radioprotective effects of pravastatin in an experimental animal model. Mice were divided into two groups: the control group received ionizing radiation (IR) without medication and the pravastatin group received pravastatin prior to IR. Intestinal crypt epithelial cell survival and the incidence of apoptosis in the intestine and lung were measured post-IR. The effect of pravastatin on intestinal DNA damage was determined by immunohistochemistry. Pravastatin increased the number of viable intestinal crypts and this effect was statistically significant in the ileum. The pravastatin group showed significantly lower apoptotic indices in all examined parts of the intestine and tended to show reduced apoptosis in the lung. Pravastatin reduced the intestinal expression of gamma-H2AX and ataxia telangiectasia mutated after IR. To conclude, pravastatin had radioprotective effects on the normal tissues.

研究分野：放射線科学

キーワード：放射線防護剤 放射線治療 放射線防護 放射線増感 放射線腸炎 放射線肺臓炎 スタチン プラバスタチン

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対する放射線治療は有効性が確立されている。消化管障害や肺障害は放射線治療患者において放射線治療中、治療後ともに高頻度に発生する合併症であるが、標準的な治療方法は確立されておらず、重大な問題となっている。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) は、国内外で広く使用されている高脂血症治療薬である。放射線による正常組織障害への投与報告もあるが、未だ報告は乏しく十分な検討がなされているとは言い難い。また、腫瘍細胞に対してスタチンが及ぼす影響、放射線治療効果に及ぼす影響への報告も少なく、更なる検討が望まれる。

2. 研究の目的

消化管障害や肺障害は放射線治療の重大な合併症であるが、有効な治療法はない。

スタチンは近年、その抗炎症作用や抗酸化作用が注目されているが、放射線障害への報告は乏しい。また、肥満は社会問題にもかかわらず、放射線障害に及ぼす影響は明らかではない。

今回、スタチンの放射線性消化管粘膜障害への抑制効果を証明すること、スタチンが悪性腫瘍に対する放射線治療へ及ぼす影響の有無の解明することを目的として研究した。

3. 研究の方法

スタチンはプラバスタチンナトリウム 30 mg/kg を使用し、全ての実験で経口投薬を行った。マウスを使用し、プラバスタチン投薬群、無投薬コントロール群の2群間での比較を行った。マウスに放射線照射の24時間前、4時間前にスタチンを経口投与し、放射線照射を行った。

実験1：放射線消化管障害に関する実験

マウスは2 Gy の放射線照射後4時間後、15 Gy 照射後3.5日後に各群4匹ずつ安楽死させる。安楽死後は、腸管を摘出し、固定後、組織学的に検討した。

6時間後摘出したサンプルを使用して免疫染色を行った。

実験2：放射線肺障害に関する実験

マウスは5 Gy の放射線照射後6時間後に各群4匹ずつ安楽死させ、肺を摘出し、固定後、組織学的に検討した。

実験3：抗腫瘍効果への減弱の検証実験

4週齢ヌードマウスの下腹部皮下にNCI-H226細胞株を注入し、皮下腫瘍モデルを作り、皮下腫瘍が約100mm³となった時点でプラバスタチン投与有無の条件下で放射線照射を行い、腫瘍の増大の群間での比較を行った。

4. 研究成果

スタチン投与群で腸管細胞死は有意に減少し、腸管幹細胞の生存率も高かった(図1、2)。免疫染色を用いた放射線照射後の腸管上皮における gamma-H2AX、ATM 発現割合は、スタチン投与群において低値であった(図3、4)。非照射マウスではプラバスタチン投与による腸管上皮の ATM 発現割合には変化がみられなかった(図5)。

図1

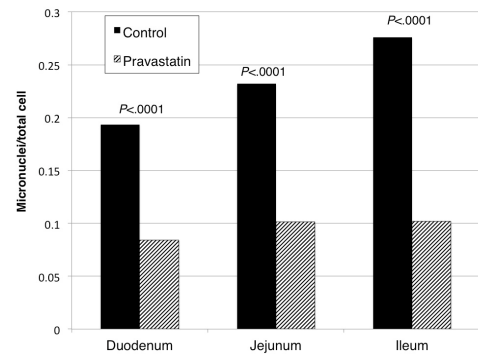


図2

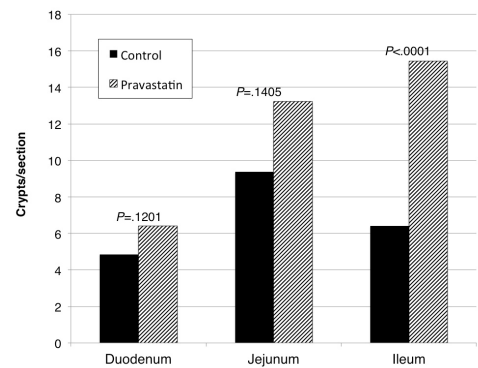


図3

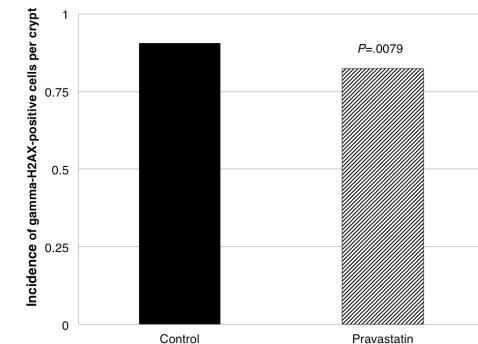


図4

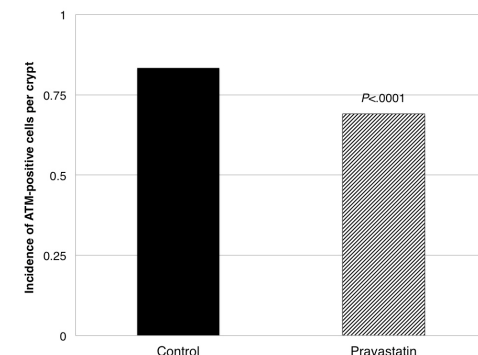
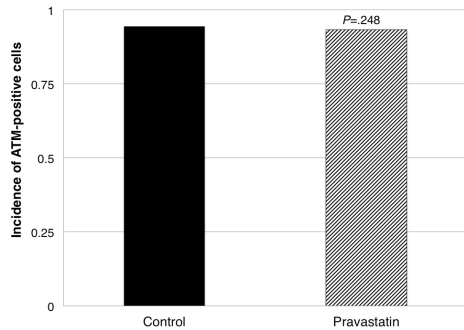
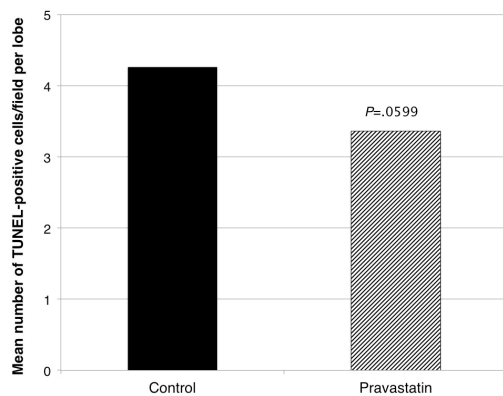


図 5



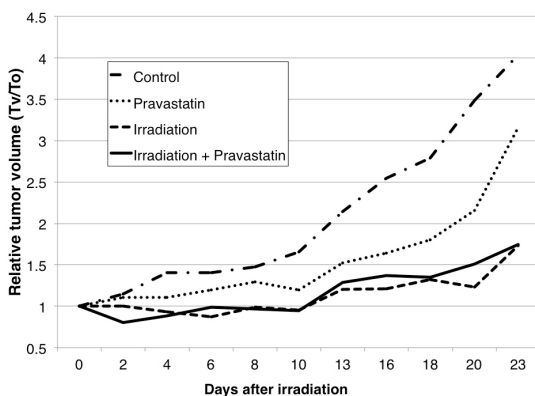
肺組織での TUNEL 陽性細胞の割合はプラバスタチン投与群で低下がみられた (図 6)。

図 6



マウス腫瘍モデルにおいて、プラバスタチン投与の有無による放射線照射後の腫瘍増大の差異はみられなかった (図 7)。放射線非照射マウスではプラバスタチン投与群で腫瘍の増大は軽度の抑制がみられた。

図 7



すなわち、スタチン投与による DNA 保護効果とこれによる放射線防護作用が示唆された。スタチンによる放射線防護作用の機序について更なる検討が必要である。

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 3 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 to normal tissues. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016 (Accepted) 査読あり DOI: 未定
2. Doi H, Kitajima K, Fukushima K, Kawanaka Y, Mouri M, Yamamoto S, Ishikura R, Terada T, Noguchi K, Hirota S. SUVmax on FDG-PET is a predictor of prognosis in patients with maxillary sinus cancer. *Japanese Journal of Radiology*. 2016 Feb 26. [Epub ahead of print] 査読あり doi: 10.1007/s11604-016-0531-9.
3. Doi H, Ishimaru F, Tanooka M, Inoue H, Odawara S, Takada Y, Niwa Y, Fujiwara M, Kamikonya N, Yamamoto S, Hirota S. Body mass index can affect gastrointestinal and genitourinary toxicity in patients with prostate cancer treated with external beam radiation therapy. *Oncology Letters*; 7: 209-214, 2014 査読あり doi: 10.3892/ol.2013.1658

〔学会発表〕(計 3 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 injury with suppression of DNA double-strand breaks. 4th International Symposium of training plan for oncology professionals 2016.2.27 Sheraton Miyako Hotel Osaka (Osaka, Osaka)
2. 土井啓至, 松本成司, 小田原聡一, 志方敏幸, 田ノ岡征雄, 小坂賢吾, 北島一宏, 高田康弘, 辻村 亨, 上紺屋憲彦, 廣田省三. Pravastatin protects normal intestine and lung from radiation exposure in mice. 日本放射線腫瘍学会第 28 回学術大会 2015.11.20 ベイシア文化ホール、前橋商工会議所会館 (群馬県前橋市)
3. Doi H, Odawara S, Matsumoto S,

Shikata T, Suzuki H, Takashi K,
Tarutani K, Kosaka K, Inoue H, Tanooka
M, Takada Y, Tsujimura T, Kamikonya N,
Hirota S.
Pravastatin protects normal
intestinal epithelium and normal lung
from radiation-induced cell death .
The European Cancer Congress 2015 (ECC
2015) 2015.9.28 Vienna,Austria

〔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

土井 啓至 (DOI, Hiroshi)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：50529047

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：