

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462019

研究課題名(和文) 直腸癌術前化学放射線治療における肛門括約筋障害と肛門機能温存に関する研究

研究課題名(英文) The association between anal function and tissue degeneration after radiotherapy

研究代表者

西澤 祐史(Nishizawa, Yuji)

国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医員

研究者番号：50545001

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：マウスの肛門組織を評価対象にして、放射線照射実験と組織変性軽減治療モデルの開発を研究してきた。マウスの括約筋における組織障害は局所照射の10Gyから変性所見を認めることがわかり、14Gyを超えた照射になると、個体の死亡に繋がる重篤な障害が出てくること明らかになった。また、再生医療の方法を用いて、治療による組織障害を軽減させるための治療モデルを作成する研究では、脂肪幹細胞と骨髄系幹細胞を用いたモデルを検討し、どちらのモデルにおいても、幹細胞投与による有害事象は無かったが、組織変性の改善は有意差をもって示すことはできなかった。14Gy以上を照射では肛門周辺部位の細菌感染巣をすべてに認めていた。

研究成果の概要(英文)：Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer is administered to improve local control, but it can also induce severe anal dysfunction after surgery. Preoperative chemoradiotherapy induced marked tissue degeneration around the rectal tumor. The management of therapeutic benefit and anal function is required following ISR, and we intend to examine approaches to maintenance of the therapeutic benefit of preoperative CRT. We have studied the development of a tissue degeneration mitigation treatment model with the mouse anus tissue. Tissue injury in mouse sphincter muscle was found to show degenerative findings from 10Gy, and it became clear that serious obstacles leading to death of mouse occurred more than 15 Gy. In addition, to prepare a treatment model to relieve tissue degeneration by using a method of regenerative medicine, a model using stem cells was examined and there was no adverse event, but improvement of tissue degeneration could not be shown with a significant difference.

研究分野：消化器外科学

キーワード：直腸癌 放射線治療 組織障害 術後排便機能 再生医療

1. 研究開始当初の背景

直腸がんの肛門温存手術を発展させていくために、術後肛門機能の向上と局所再発のコントロールなどの治療予後の向上は両立させなければならない重要な要因である。術前化学放射線療法 (CRT) と肛門温存手術を組み合わせた直腸癌治療について、治療予後と術後肛門機能のバランスを考慮した適応基準を確立する必要がある。また CRT による組織障害の原因を究明し、組織障害を軽減する方法や治療スケジュールの開発に関する研究を進めていく必要がある。

直腸癌 CRT 後の神経の変性については、病理組織学的に直腸癌周辺の末梢神経を対象に組織変性を 5 項目について評価した。すべての項目において CRT 群では有意差を持って高率に変性所見が観察された。CRT による組織障害が高度であることが組織学的に証明された。肛門機能との関連を検討すると CRT 群では手術単独群と比較してストーマ閉鎖術後 12 ヶ月の Wexner score がそれぞれ中央値で 8.0、5.0 となり、有意差を持って CRT 群で肛門機能が悪かった。また、神経の各変性所見をスコア化した NFS system により Wexner score との関連を検討すると、相関があることがわかった。

マウスの肛門組織を評価対象にして、放射線照射実験と抗がん剤投与実験を試行し、現在までに発表してきた組織変性の評価方法を用いて、括約筋における組織障害の原因を明らかにすると共に、再生医療の方法を用いて、治療による組織障害を軽減させるための治療モデルを作成することを目的とした。これにより直腸癌の治療予後と機能予後の両立を目指した治療法の確立を目指している。

2. 研究の目的

直腸癌の CRT は局所再発のリスクを軽減させるが、内肛門括約筋切除術 (ISR) において術後肛門機能を低下させる最も大きな要因の一つである。ISR 術後の肛門機能について

は、高率に良好な機能温存が可能である一方、中には機能不全に悩まされる症例もある。術後の肛門機能が悪くなる重要な因子として、CRT が挙げられる。CRT が ISR 術後の肛門機能の低下に関わっている理由として、CRT が残存する括約筋組織の組織変性を引き起こしていることがわかった。今回我々は、マウスの肛門組織を評価対象にして、再生医療の方法を用いて、治療による組織障害を軽減させるための治療モデルを作成することを目的としている。

3. 研究の方法

マウスの肛門組織を評価対象にして、放射線照射実験と組織変性軽減治療モデルの開発を研究してきた。現在までに発表してきた組織変性の評価方法を用いて、括約筋における組織障害の原因を明らかにすると共に、再生医療の方法を用いて、治療による組織障害を軽減させるための治療モデルを作成することが目的である。

放射線が肛門括約筋に与える障害を組織変性の程度を評価することで検討する。評価方法は、論末梢神経の形態学的変化をスコア化する NFS システムを利用する。5Gy と 20Gy までの照射するモデルを 5Gy ごとにそれぞれ n = 5 として 6 週まで、1 週ごとに組織変性の評価を施行し、スコア化して障害の程度を明らかにする。

最終的に再生医療の手法を用いた、組織障害軽減モデルを作成する。具体的には再生医療に用いる Adipose-derived stromal cells (ASCs) を肛門括約筋局所に使用して、放射線と抗癌剤治療による組織障害の軽減を図るモデルを作成する。

4. 研究成果

組織変性の評価方法を用いて、マウスの括約筋における組織障害は局所照射の 10Gy から変性所見を認めることがわかり、15Gy を超えた照射になると、個体の死亡に繋がる重篤な障害が出てくることが明らかになった。また、

再生医療の方法を用いて、治療による組織障害を軽減させるための治療モデルを作成する研究では、脂肪幹細胞と骨髄系幹細胞を用いたモデルを検討し、どちらのモデルにおいても、幹細胞投与による有害事象は無かったが、組織変性の改善は有意差をもって示すことはできなかった。

今までの研究における知見から、個体死となる 15Gy 以上を照射したモデルにおいては、肛門局所の障害のみならず、小腸障害が高度に起こっていることがわかった (Figure)。また、肛門局所の組織所見では、肛門周辺部位の細菌感染巣をすべての個体で認めていた。追加で施行した実験において、マウスに放射線照射後、抗菌剤を投与するモデルを検討したが、中央値で3日の生存期間の延長を認めることがわかった。

このことより、肛門周囲の感染と小腸障害の間に因果関係があり、この感染をコントロールする事で、個体の全身状態が改善できることが想定された。つまり、局所的な障害が全身状態へ影響を与えている可能性がある。放射線治療前後においても、腸内細菌叢の変化が宿主の全身状態・免疫状態と関わりをもって、組織障害の程度、回復の状態や、治療予後に至るまで、関与している可能性がある。



引用文献

• Nishizawa Y, Fujii S 6名省略 The association between anal function and neural degeneration after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection. Dis Colon Rectum 2011, 54(11);1423-9

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5件)

1. Nishimura M, Nishizawa Y 6名省略 Morphological study of the neurovascular bundle to elucidate nerve damage in pelvic surgery. Int J Colorectal Dis 2016, 31(3);503-9
2. Koushi K, Nishizawa Y, Kojima M, Fujii S 4名省略 Association between pathologic features of peripheral nerves and postoperative anal function after neoadjuvant therapy for low rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2016, impress
3. Nishizawa Y, Kondo A, Ito M, Saito N, Fujii S 4名省略 Relationship between tissue tension and thermal diffusion to peripheral tissue using an energy device. Asian J Endosc Surg. 2016, 9(3);226-30
4. 西澤祐史 6名省略 治療成績と術後排便機能の両立をめざしたISR 外科 2015, 77(3);289-96
5. 西澤祐史 第21回指定研究賞 肛門機能の再生・再建を目指した基礎研究の成果 手術 2014, 68(6);870-874

[学会発表](計1件)

・肛門機能における陰部神経の役割-陰部神経切除・吻合モデルの検討-

西澤祐史 中村達雄 ほか4名

第14回日本再生医療学会 2015年3月19日

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

西澤祐吏 (Nishizawa Yuji)

国立がん研究センター東病院 医員

研究者番号：50545001

(2)研究分担者

藤井誠志 (Fujii Satoshi)

国立がん研究センター東病院 先端医療開発
センター ユニット長

研究者番号：30314743

中村達雄 (Nakamura Tatsuo)

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所 准
教授

研究者番号：70227908

道川祐市 (Michikawa Yuichi)

国立研究開発法人放射線医学総合研究所・緊
急被ばく医療研究センター 主任研究員

研究者番号：20360688

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし