

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19793

研究課題名(和文) Platelet Rich Plasmaを用いた新規放射線有害事象の治療法開発

研究課題名(英文) Development of a new treatment method using Platelet-Rich Plasma for radiation adverse events

研究代表者

松尾 圭朗 (Matsuo, Yoshiro)

神戸大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：90749201

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：放射線性脱毛モデルラットに対し、Platelet-Rich Plasma (PRP) を放射線の線量、投与方法、投与タイミングを変更しながら投与した。最も効果的な組み合わせで、確認実験を行い、照射後7週目まで肉眼的な検討を行ったのち、組織の採取および染色組織を用いた検討を行った。肉眼的な評価では、照射後何も投与しなかった群および生理食塩水を皮内注射した群に対し、PRPを皮内注射した群では、放射線性の脱毛が軽減された。照射7週間後に採取した組織による検討では、PRPを皮内注射した群では他の群に比べて照射による毛根数の減少が軽減されていた。PRPが放射線誘発性の脱毛に対して有効である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：To radiation induced hair loss model rats, Platelet-Rich Plasma (PRP) was administered while changing radiation dose, administration method, and administration timing. A confirmation experiment was performed with the combination which seemed to be the most effective, and after macroscopic examination until 7 weeks after the irradiation, tissue collection and examination using a stained tissue were performed. In the macroscopic evaluation, the degree of radiation-induced hair loss was reduced in the group injected with PRP intradermally for the group not given any dose to the irradiation and the group injected with the saline intradermally. In the histological examination using tissues collected 7 weeks after irradiation, the number of hair follicles was higher in the group injected intradermally with PRP than in other groups. PRP has been shown to be effective against radiation-induced hair loss.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線脱毛 多血小板血漿

## 1. 研究開始当初の背景

放射線照射による脱毛・皮膚障害は放射線治療に伴う主な有害事象の一つである。皮膚の細胞は放射線感受性が比較的高く、放射線皮膚障害は放射線照射に伴う炎症応答および表皮、真皮、および微小血管系の血管内皮の細胞脱落によって引き起こされる。

急性期有害事象としては、皮膚発赤、色素沈着、乾性落屑、脱毛、湿性落屑があり、いずれも線量依存性である。一般に急性期有害事象は治療終了に伴い、数週間で改善を認めるが、特に比較的高線量で起こる湿性落屑は疼痛も強く、感染の原因となり、しばしば放射線治療の治療完遂の妨げとなる。また、色素沈着、脱毛は時に永続的な晩期合併症へと進展し、患者の整容面での QOL を大きく損なう。晩期合併症としては色素脱失、皮膚萎縮、線維化、血管拡張、潰瘍、壊死があり、いずれも永続するか、もしくは継時的に増悪していく。これらの有害事象は急性期有害事象の程度がリスク因子となるほか、総線量が発生率に大きく影響することが知られている。近年、腫瘍学の概念の変化や放射線治療技術の進歩により、再照射が行われる機会が増しているが、この際に皮膚の総線量が Dose Limiting Factor となりうる。また、先端治療として今後のがん治療の一翼を担う粒子線治療は従来の放射線治療に比較して皮膚の線量が高くなり、やはり皮膚線量が Dose Limiting Factor となりうる。これまでの放射線皮膚障害への治療の主体は対症療法であったが、近年は上記の背景を踏まえて、放射線皮膚障害そのものを緩和・改善する薬剤の研究が求められている。

近年、組織の修復を促す新しい治療法として多血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma; 以下 PRP) に注目が集まっている。PRP は自己の血液を遠心分離することにより得られる成分であり、血管内皮増殖因子や繊維芽細胞増殖因子をはじめとする種々の成長因子を放出することで、細胞増殖や組織修復などの作用を持つ。また、優れた組織再生効果のほかに、自己血からの精製であるためにアレルギー反応や感染といったリスクがないことや、作成が安価で短時間で可能であることも PRP の大きな特徴としてあげられる。PRP は 2005 年に組織再生効果について報告されて以来、歯科領域、整形外科領域、皮膚科領域を中心に臨床応用が進んでいるが、放射線治療による有害事象に対する報告は極めて少ない。しかし、これまでの報告から繊維芽細胞増殖因子や血管内皮細胞増殖因子などの成長因子が、放射線治療後の真皮の血管の再生や表皮の再増殖を促すことが知られており、PRP が放射線皮膚障害に対して有用である可能性は高い。

## 2. 研究の目的

PRP による治療が放射線治療による皮膚障害を低減することをラット皮膚障害モデルを用いて確認する。

## 3. 研究の方法

PRP の作成: ラットを腹腔内麻酔による鎮静下とし、心臓から血液を採取する。採取した血液を 2 段階遠心分離することで、PRP を得る。これに同じく遠心分離で得られたトロンビン成分を混入することで、活性化された血小板の豊富な PRP を得ることができる。

皮膚障害ラットの作成: 我々はこれまでの研究で、皮膚障害モデルを作成することに成功している。ラットに対して決められた線量の照射を行い、種々の程度の皮膚障害を作成することができる。照射は観察が容易であることと、生活動態を考慮して、背部へ行い、鉛ブロックを用いて顔面部や肛門部を保護することで、皮膚障害以外の有害事象を防ぐ。

皮膚障害ラットに対する PRP の投与: ラット皮膚障害モデルに対して PRP を投与する。投与方法は皮膚への直接塗布および皮下注射を予定している。投与期間は、照射直後、照射 2 日後、皮膚障害発現後 (およそ照射 2 週間後) を予定している。これらの組み合わせにより、適切な投与方法、投与タイミングを検討する。

### 治療効果の検討

a) PRP 投与後は定期的に肉眼的な観察を行い、皮膚の障害や脱毛に関する評価を行う。  
b) 照射から 7 週後に採取した皮膚組織を用いて、HE 染色にて組織学的な評価を行なう。

## 4. 研究成果

皮膚障害モデルとして、背部に 9Gy の照射を行い、放射線脱毛をきたしたラットを使用した。各種の PRP 投与方法を検討した結果、皮内注射による投与が最も有効であると考えられたことから、確認実験では PRP を計 6 回皮内注射した。照射を施行しない Control 群の他、照射のみを施行した群、照射と生理食塩水の皮内注射を施行した群、照射と PRP を皮内注射した群を作成し、比較を行った。

a) 照射後 7 週後の肉眼的な評価では照射のみの群および照射と生理食塩水の皮内注射を行った群に対し、照射と PRP の皮内注射を行った群では照射後の脱毛が軽減されていた。



Control

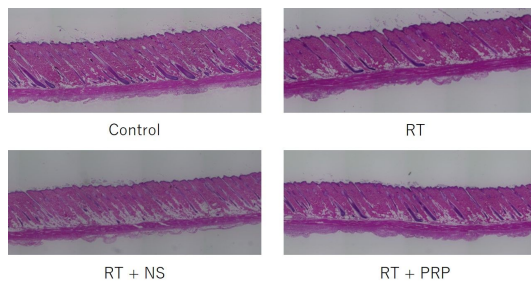
RT



RT + NS

RT + PRP

b)照射後7週後に採取した皮膚組織を用いた検討では、照射のみの群および照射と生理食塩水の皮内注射を行った群に対し、照射とPRPの皮内注射を行った群では照射後の毛根数の減少が軽減されていた。



Control

RT

RT + NS

RT + PRP

以上より、PRPが放射線による脱毛に対して有効である可能性が示された。

## 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)

Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Miyawaki D, Uezono H, Ishihara T, Mayahara H, Fukumoto T, Ku Y, Yamaguchi M, Sugimoto K, Sasaki R. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy. J Radiat Res. 2016 Sep;57(5):512-523. Epub 2016 Apr 6.

〔学会発表〕(計8件)

Y Inoue, Y Matsuo 他. The 75<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Radiological Society. Radiotherapy for cervical lymph node metastases of unknown primary site.

R Nishikawa, Y Matsuo 他. The 75<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Radiological Society. One-year experience of MRI based image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer.

Y Matsuo 他. The 75<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Radiological Society. Definitive radiotherapy for T3/T4 hypopharyngeal squamous cell carcinoma.

R Nishikawa, Y Matsuo 他. The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Radiation Oncology. Treatment outcome of definitive radiotherapy for primary malignant tumor of nasal cavity.

K Sasaki, Y Matsuo 他. The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Radiation Oncology. A case of uterine cervical cancer presenting with dermatomyositis as a paraneoplastic syndrome.

K Yoshida, Y Matsuo 他. The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Radiation Oncology. Experience of IGRT using interstitial needles for locally advanced gynecologic malignancies.

Y Ejima, Y Matsuo 他. The 1<sup>st</sup> Meeting of the Federation of Asian Organization for Radiation Oncology (FARO). Assessment of the threshold dose for radiation fibrosis in thoracic esophageal cancer patients.

Y Matsuo 他. The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Radiation Oncology. Particle therapy for inoperable desmoid tumors.

〔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

松尾 圭朗 (MATSUO YOSHIRO)  
神戸大学医学部附属病院 医員  
研究者番号：90749201