

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2012

課題番号：24659780

研究課題名（和文） 放射線による組織幹細胞への影響の分析：放射線障害組織に対する細胞療法の開発

研究課題名（英文） Influence of ionizing irradiation on tissue-resident stem cells

研究代表者

吉村 浩太郎 (YOSHIMURA KOTARO)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60210762

研究成果の概要（和文）：放射線による皮膚への影響をマウスを使って調べた。10Gy×1, および 5Gy×2 を照射し、1, 2, 4 週後、また 3, 6 か月後に調べた。照射後には組織傷害が起こり、炎症や浮腫を伴う治癒反応がみられた。真皮内の毛細血管数、真皮の厚さ、また皮下脂肪組織の厚さは 5Gy×2 においてより減少していた。一方、表皮の厚さなどは 10Gy×1, でより強い傷害が認められた。短期的には毛包数や血管数は減少したが、長期的には回復した。しかし、5Gy×2 において皮下組織の傷害は強く、10Gy×1 において表皮の障害が大きかった。

研究成果の概要（英文）：

**Introduction:** It remains unclear how ionizing radiation damages healthy skin and hair follicles in a short and long term.

**Methods:** C57BL/J6 mouse (8 weeks old) were distributed to three groups (control: CTR, 10Gy once irradiation: 10Gy×1, 5Gy twice irradiations: 5Gy×2). After hair epilation, the groin area was radiated. At 0, 1, 2, and 4 weeks, 3, 6 months after irradiation, the skin samples were evaluated histologically and macroscopically.

**Results:** At 1, 2, and 4 weeks, the epidermis was thicker in 10Gy×1 than CTR and 5Gy×2, without increasing the layer number of epidermal keratinocytes. The number of capillaries in dermis was fewer in 5Gy×2 and 10Gy×1 than CTR at 1 and 2 weeks. At 4 weeks, the dermis was thicker in CTR than 5Gy×2 and 10Gy×1. At 6 months, the subcutaneous fat tissue was thinner in 5Gy×2 than 10Gy and CTR. At 3 and 6 months, capillaries in groin fat of 5Gy×2 and 10Gy×1 appeared to be fewer than those of CTR and the size of adipocytes became smaller in 5Gy×2. Many of hair shafts disappeared at 1 week, followed by gradual regrow of hairs by 3 months. The number and size of hair remained decreased in 5Gy×2 and 10Gy×1 than CTR at 6 months when hairs were restored and the gray hairs were macroscopically observed.

**Discussions/Conclusions:** In short term (1 to 4 weeks), the number of hair follicles and capillaries decreased and the dermis became thinner because of acute radiation injury. In long term (3 to 6 months), tissue damage was generally more severe in 5Gy×2 than 10Gy×1. These data provide clinical insights for minimizing short and long term radiation injury

and revitalizing the radiated ischemic and fibrous tissue.

#### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科学

キーワード：再生医学、放射線、幹細胞、創傷治癒

#### 1. 研究開始当初の背景

本研究対象の放射線障害は、放射線暴露による汚染事故や放射線治療による合併症として発症する。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、再生医療、遺伝子治療、抗体医薬などとともに、放射線治療技術には大きな期待が寄せられている。実際、乳癌の治療においても温存療法と称して、放射線治療を併用することで患部のみを低侵襲手術で切除することが近年多用されている。しかし放射線治療には現在過小評価されている深刻な欠点がある。それは治療量の放射線が正常組織に必ず与える影響である。この影響は放射線治療後、短期的には顕在化しないために過小評価されており、これまでの研究も乏しい盲点の領域である。この影響が顕在化するのには、長期に時間が経過して、照射組織に骨髄炎や放射線潰瘍が生じた時である。また、それ以外でも、当該照射部位に、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、突然顕在化する。なぜなら、その創傷治癒が極めて不良であるからである。

#### 2. 研究の目的

本研究は、放射線の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と組織幹細胞に着目して精査することにより、長期進行性の放射線障害(特に組織治癒・再生能の低下)の病態メカニズムを明らかにすることを第一の目的としている。またその知見に基づき、放射線障害に対する有効性の高い根本的治療を開発することを第二の目的とする。

#### 3. 研究の方法

(A) 実験動物における放射線障害の評価  
動物に様々な線量の放射線照射を行い、経時的に皮膚および軟部組織を観察する実験動物に、急性障害が出ない治療レベル、急性障害が出る致死的レベルなど、様々な線量の放射線照射を行う。この場合、全身照射モデル

と、局所照射モデルを作成する。さらに、短期モデル(1週、4週、8週、12週)および長期モデル(6か月、12か月)を作成して、経時的な変化を観察する。とくに毛細血管、酸素分圧、組織幹細胞の数や挙動、細胞アポトーシスや組織リモデリング、線維化形成などに注目する。

(B) 放射線障害動物モデル、創傷モデルの確立

致死的な障害ではなく、一般的に悪性腫瘍に対する放射線治療に見られる程度の障害を治療標的とする。Aの結果に基づき、その目的に適した放射線障害動物モデルを確立する。この障害モデルに皮膚および軟部組織の様々な創傷を加え、その創傷治癒能の低下を証明する。ここで確立した放射線障害モデル、放射線障害+創傷モデルをC以下にて使用する。

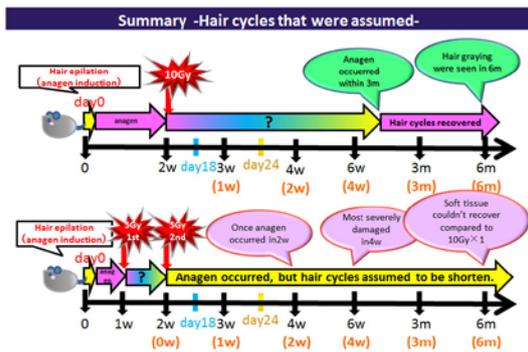
(C) 放射線障害動物モデルに対する新規治療法の確立

Bで作成した放射線障害モデル、および、放射線障害+創傷モデルに対して、例えば下記のような新規治療(実際には、A、Bの結果により論理的かつ厳密にここでの治療戦略が組み立てられる)を試みて、創傷モデルにおける有効性(創傷治癒を改善できるか、組織再生能を回復できるか、血管密度・組織酸素分圧を回復できるか、線維化や慢性炎症を低減させることができるか)を評価する。

#### 4. 研究成果

放射線による皮膚への影響をマウスを使って調べた。10Gy×1、および5Gy×2を照射し、1、2、4週後、また3、6か月後に調べた。(図1)

図1



照射後には組織傷害が起こり、炎症や浮腫を伴う治癒反応がみられた。真皮内の毛細血管数、真皮の厚さ、また皮下脂肪組織の厚さは 5Gy×2 においてより減少していた。一方、表皮の厚さなどは 10Gy×1, でより強い傷害が認められた。短期的には毛包数や血管数は減少したが、長期的には回復した。しかし、5Gy×2 において皮下組織の傷害は強く、10Gy×1 において表皮の障害が大きかった。詳細を図 2 - 5 に示す。

図 2

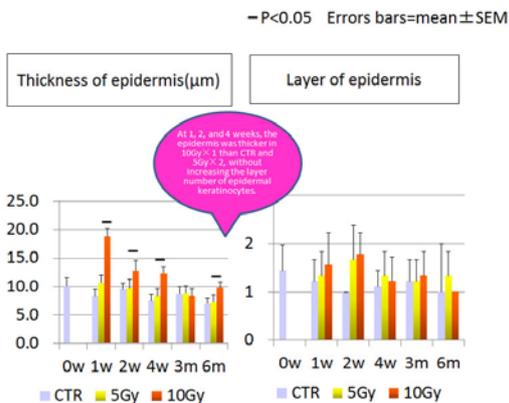


図 3

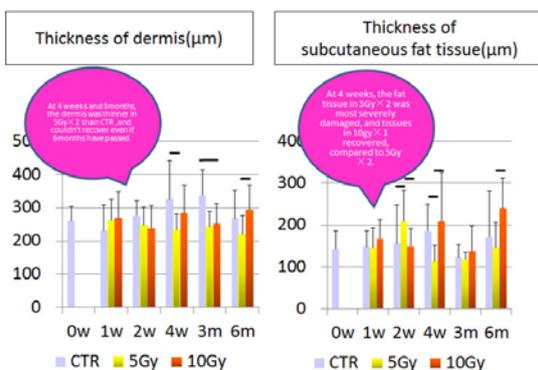


図 4

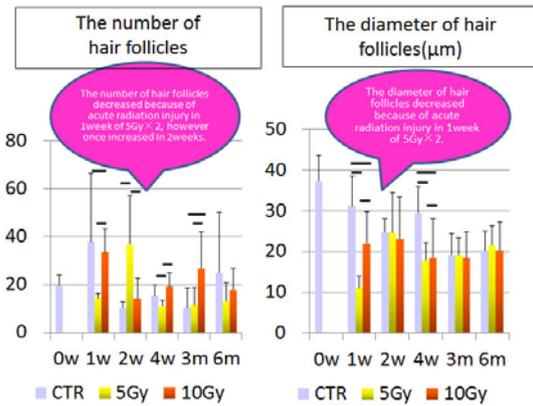
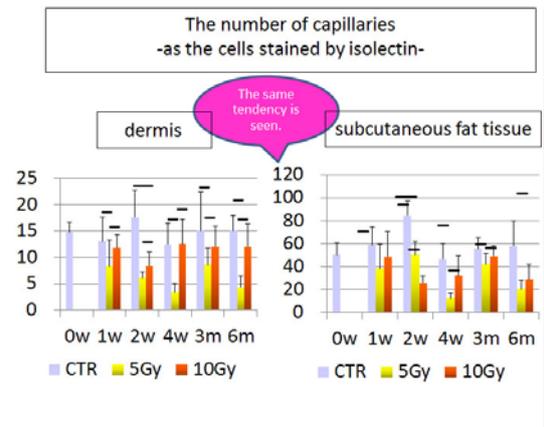


図 5



## 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 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

World Congress of Hair Research (Edinburgh)

Kahori Kinoshita, et al.

Tissue damage after ionizing radiation in skin and hair follicles: Short and long term effects after a single high dose and multiple low doses in mice

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 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 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 (KOTARO YOSHIMURA)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：60210762

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：