

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791306

研究課題名(和文) Redox制御を用いた抗酸化食品と生体吸収性スペーサーによる消化管防護放射線治療

研究課題名(英文) Anti oxidant biofactor with Redox regulation and radiation therapy radiation therapy using bioabsorbable spacer for protecting gastrointestinal

研究代表者

原田 文(Harada, Aya)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：50610284

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：動物実験において、生体吸収性スペーサーを用いることで腹部放射線照射に伴う腸管障害の改善を認めた。また、腹腔への癒着の評価を行った結果、癒着の度合いは軽度であることが確認された。そのほか、生体吸収性スペーサーは内部から消退することが判明した。以上よりスペーサーを留置することが安全に行われまた放射線照射による有害事象の軽減に貢献する可能性が示唆された。また、Redox制御を用いた抗酸化食品としてVit.Cを使用した。投与の有無と照射線量の違いによる腸管組織像から判断すると、Vit.Cは放射線照射による腸絨毛のダメージを減少させた。抗酸化食品摂取により放射線治療に伴う腸管障害の改善が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Bio-absorbable spacer was proved to have radioprotective effects in vivo. Moreover, adhesion to abdominal wall seemed to be minimum. Volume reduction of the bio-absorbable spacer was started from inside of the spacer. Above these results, placement of the bio-absorbable spacer before abdominal irradiation could be contributed to reduction of morbidities. On the contrary, antioxidant compound, such as vitamin C, was also tested to evaluated redox signaling. Administration of vitamin C had effects to reduce radiation damage of the intestine in the radiation dose dependent manner. Therefore, uptakes of functional foods included antioxidant might improve gastrointestinal damages by radiation exposure.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 放射線科学

キーワード：放射線腫瘍学 生体吸収性スペーサー 抗酸化食品 Redox制御

### 1. 研究開始当初の背景

本研究は、生体吸収性スパーサーとレドックス制御による放射線防護食品の併用による新たな腹部悪性腫瘍に対する治療戦略の研究・開発を行うものである。生体吸収性スパーサー留置および Redox 制御による消化管毒性の軽減は、消化管障害のために現在は根治照射が困難とされている腹部腫瘍(肝胆膵、腎、腹部リンパ節領域、後腹膜等)に対して新たな根治治療の選択肢を提供できるものと考えられた。

### 2. 研究の目的

Redox 制御を用いた抗酸化食品と生体吸収性スパーサーによる消化管防護放射線治療の確立を目的として研究を行う。腹部放射線治療においては、放射線による消化管毒性から十分量の放射線を照射することが困難な症例が数多く存在する。これに対し、本研究では消化管毒性を軽減するための抗酸化食品による消化管毒性の軽減および、体内吸収性素材を用いたスパーサーにより消化管を照射野から遠ざけることにより腹部悪性腫瘍に対して根治線量の放射線を安全に照射することを目的として、前臨床的基礎研究を行う。

### 3. 研究の方法

(1) マウス・ラットの腹部に生体吸収性素材スパーサーを移植し、病理学的・生化学的に安全性の確認を行った。引き続き、ラットの腹部への照射を施行し、スパーサー有無・照射線量・照射体積の変化による消化管毒性の変化を調べ、照射との併用による毒性の有無、有害反応の軽減の程度を調べ、生体吸収性素材を用いたスパーサーによる腹部難治性腫瘍に対する高線量放射線治療の確立を目指した。

腹腔内にスパーサーを移植したマウスと移植していないマウスにおいて、放射線もしくは粒子線照射の有無により、骨髄機能、肝予備能、LDH や炎症反応の変化について考察をした。また、照射線量とスパーサー留置の有無によるマウスの体重変化、腸管上皮細胞の損傷の違いについても検討を行った。

また、スパーサーを留置することによる経時的な形状の変化や炎症細胞の浸潤がどのように起こるかカニクイザルとラットで検討を行った。

粒子線を照射したスパーサーを実験動物に埋植し、標本作製によりスパーサーの厚み・面積から体内吸収率を評価、また、標本作製することによる主要臓器とスパーサーとの癒着を評価、生体内におけるスパーサーの細胞浸潤度を評価すると共に、浸潤細胞を特定し、臨床試験用スパーサーの確立をめざした。

### (2)

同様に抗酸化物質の経口投与と腹部への照射を行い毒性等のプロファイルを確認した。まずは腸管防護効果についてマウスを用いて検討した。抗酸化食品として Vit.C を用いた。投与の有無と照射線量の違いによる腸管組織像から放射線治療の組織障害について検討をした。

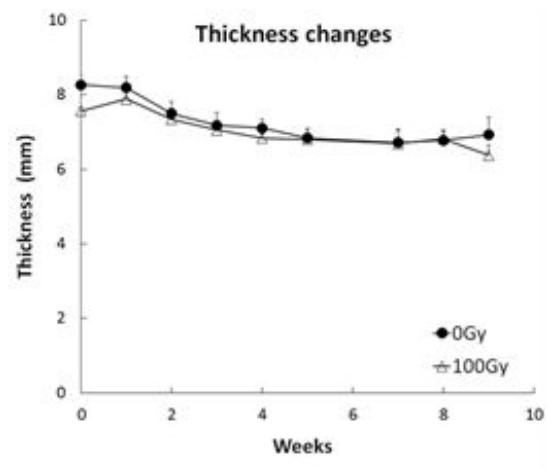
### 4. 研究成果

#### (1)

マウスの腹腔内へのスパーサー留置による成果として：スパーサーを留置することで放射線照射に伴う体重減少、腸管上皮細胞の損傷の改善を認めた。これらにより消化管を照射野から遠ざけることにより腹部悪性腫瘍に対して根治線量の放射線を安全に照射できる可能性が示唆された。

カニクイザルとラットへのスパーサー留置による経時的な形状変化、炎症細胞の浸潤程度の検討について：スパーサーの吸収速度はその密度に依存し、密度が低いスパーサーほど吸収速度が速いことが確認された。また、移植後 95 日目に摘出し評価を行った。結果、密度の高いスパーサーは埋植時の厚みをほぼ維持されていた。一方、スパーサーの外部との反応を顕微鏡的に確認すると、炎症細胞の浸潤は認めるが、スパーサーが消褪した後に炎症は認められなかった。この結果から、生体吸収性素材を用いたスパーサーは密度がある一定以上であれば、内部では加水分解が始まった縫合糸が自己加水分解を加速させ、表面の縫合糸よりも急速に消滅していることを確認した。

このように、カニクイザルにおいて腹腔への癒着の評価を行った結果、癒着の度合いは軽度であることが確認された。また、ラットを用いた実験から、生体吸収性スパーサーは内部から消滅することが判明した。以上よりスパーサーを留置することが安全に行われまた放射線照射による有害事象の軽減に貢献する可能性が示唆された。



粒子線照射による結果として炭素イオン線 100Gy 照射したスペーサーと、非照射(0Gy)のスペーサーでは、ラットに埋植状態においてその消褪速度(厚みの変化)に両群に差を認めなかった。100Gy は通常がん治療に用いる線量の約 2 倍の高線量であるため、本実験結果からも被験物質は粒子線照射による性状の変化は殆どないことが予想され、少なくともスペーサーの厚みの変化には影響を及ぼさないことが確認された。

照射したスペーサーを腹部に埋植したラットを、8 週間目に各群 3 匹ずつを剖検し、スペーサーと臓器との癒着等の評価を行った。取り出したスペーサーは HE 染色により、microscopic な細胞浸潤、癒着等の評価を行った。0Gy も 100Gy も同程度の軽度な癒着が認められた。剖検時の所見から、スペーサーの癒着は周囲の大網との癒着が主であると考えられた。この程度の癒着は、日々の外科手術で頻回に認められる程度であるとの認識である。

また、非照射と 100Gy 照射のものを比較して、細胞の浸潤度合いに差は認められなかった。スペーサーと腸管との接着面における癒着度合いにも、HE 染色からは非照射、100Gy 照射の両群において差は認められなかった。腸管内部の絨毛、クリプト細胞も形態を維持しており、100Gy を照射したスペーサーを体内に埋植しても、腸管内部に影響は与えない結果となった。今回の評価には、非照射、100Gy 照射の各群 3 匹ずつ計 6 匹からスペーサーを取り出し、各スペーサーに対して切片を 3 枚、計 18 枚の HE 染色を作成した。全ての切片に対して評価を行ったが、全て同じ所見が得られた。

(2)

抗酸化食品による腸管防護効果について：マウスを用いて検討した。抗酸化食品として Vit.C を用いた。投与の有無と照射線量の違いによる腸管組織像から判断すると、Vit.C は放射線照射による腸絨毛のダメージを減少させており、Vit.C を抗酸化剤として投与することで、放射線による腸絨毛の組織の障害が低減されマウスの生存率が向上することが考えられた。

#### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

Nelly; レドックス制御を介した放射線腸管障害抑制法の基礎的検討  
日本放射線腫瘍学会第 25 回学術大会  
2013/11/23-25; 東京都

H. Akasaka; Efficacy of Surgically Implanted Flexible Spacer in Particle Therapy: A novel strategy Making Temporal

Space between Tumor and Adjacent Organs  
54thASTRO Annual Meeting  
2013/10/28-31; Boston, USA

A. Harada; Therapeutic Strategies aimed at Laryngeal Preservation of T1-T3N0 Glottic Laryngeal cancer  
The 6th S.Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium  
2013/7/19-21; 広島市

H. Akasaka; A Novel Radiosensitizer, Monogalactosyldiacylglycerol (MDGD) from Spinach, Enhanced the Cytotoxicity of Radiotherapy to Pancreatic Cancer  
The 6th S.Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium  
2013/7/19-21; 広島市

原田 文; 鼻腔原発 NK/T1 細胞リンパ腫に対する放射線治療経験  
第 37 回日本頭頸部癌学会  
2013/6/13-14; 東京都

〔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

原田 文 (Aya Harada)  
神戸大学・医学(系)研究科(研究員)・研究員  
研究者番号：50610284

(2)研究分担者  
なし ( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
なし ( )

研究者番号：