

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
新保大樹	主査 教授 檜 林 勇
	副査 教授 勝 間 田 敬 弘
	副査 教授 花 房 俊 昭
	副査 教授 田 窪 孝 行
	副査 教授 芝 山 雄 老
主論文題名 Effects of sivelestat sodium hydrate on the reduction of radiation pneumonitis (好中球エラスターゼ阻害剤による放射線肺障害の軽減に関する実験的研究)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目 的》</p> <p>一般的に放射線肺臓炎が早期に発症するものでは、重篤で難治な臨床経過をたどる。放射線治療中に生ずる急性放射線肺臓炎は、治療後に生ずる放射線肺臓炎とは異なり、高い死亡率を呈し、放射線治療では最も注意すべき病態の一つである。放射線肺障害の原因として、放射線を肺に照射するとTNF-α、IL-1、IL-6などのサイトカインが上昇することは実験的に証明されている。これらのサイトカインの上昇が好中球を活性化し、活性化した好中球の肺への集積、エラスターゼの放出、肺血管内皮障害、肺血管上皮障害を順に引き起こして肺障害を起こす。今回、マウスを用いて実験的に肺に放射線を照射し、シベレスタットNa水和剤(好中球エラスターゼ阻害薬)による肺障害の抑制効果を明らかにする。</p> <p>《方 法》</p> <p>実験には12週齢雌のC57BL/6Jマウスを用いた。マウスの頭部と腹部をブロックし、ネンプタール麻酔下にて両側肺に4MV X線、12 Gyを一回照射した。シベレスタットNa水和剤3mg/kgを照射直後(RE-0)、3時間後(RE-3)、6時間後(RE-6)、12時間後(RE-12)に腹腔内に一回投与した。肺障害の評価は血漿中好中球エラスターゼ活性を照射後24時間後、48時間後に測定するとともに、肺を摘出し、HE及び好中球系細胞で強い活性を示す、ナフトールAS-D-クロロアセテートエステルゼ(N-ASDCLA)染色にて病理組織所見を検討した。</p> <p>《結 果》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血漿中好中球エラスターゼ活性 <p>肺に放射線を照射した群では、好中球エラスターゼ活性は上昇していた。コントロール群では好中球エラスターゼ活性の上昇は認めなかった。シベレスタットNa水和剤投与群では、照射後24時間後には照射直後投与群では好中球エラスターゼ活性は非投与群とくらべ、若干の上昇を示し、RE-3、RE-6、RE-12では好中球エラスターゼ活性の上昇は抑制されていた。特に、RE-3、RE-6では著明な低下を示した。48時間後には、何れの群でも、好中球エラスターゼ活性は上昇していた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HE染色 <p>放射線照射群では、肺胞内好中球浸潤、血管周囲の浮腫、肺胞壁の変性、壊死等が認められた。シベレスタットNa水和剤投与群ではこれらの変化は軽度であった。</p>	

・ナフトール AS-D-クロロアセテートエステルゼ染色 (N-ASDCLA)

N-ASDCLA 陽性細胞数はコントロール、シベレスタット Na 水和剤非投与群、放射線非照射群では低値。照射後シベレスタット Na 水和剤投与群で増加していた。

《考 察》

シベレスタット Na 水和剤は急性肺障害の病態モデルにて好中球エラスターゼ活性の上昇を容量依存的に抑制するとともに、肺胞内の好中球の浸潤、蛋白の漏出、出血を抑制すること、血漿中エラスターゼ活性および肺血管透過性亢進を抑制することが報告されている。C57BL/6J マウスは放射線の感受性が高く、12 Gy を肺に照射することで、放射線肺臓炎を起こすことが知られている。本研究においても、マウス肺に放射線を照射すると、好中球エラスターゼ活性化を介して肺血管透過性亢進を特徴とする肺障害が惹起された。シベレスタット Na 水和剤投与により、好中球エラスターゼ活性は照射 24 時間後では抑制されていた。特に、RE-3、RE-6 では有意な低下を示した。照射 48 時間後では、好中球エラスターゼ活性は上昇を認めた。シベレスタット Na 水和剤は放射線肺障害による好中球エラスターゼ活性化の上昇を阻害することが示唆された。本実験はシベレスタット Na 水和剤の投与回数は1回であったため、照射 24 時間後では好中球エラスターゼ活性は抑制されていたが、照射 48 時間後では、再上昇を認めたと思われる。

N-ASDCLA 染色において、放射線照射単独群ではエラスターゼが細胞内から細胞外へ放出されたため、N-ASDCLA 染色陽性細胞は少ないと考えられる。シベレスタット Na 水和剤投与群では、エラスターゼの細胞外への放出が抑制されているために、N-ASDCLA 染色陽性細胞が増加した。照射 24 時間後では照射直後投与群 (RE-0)にて著明な陽性細胞数の増加を示した。しかし、好中球エラスターゼ活性が抑制されなかったのはシベレスタット Na 水和剤の半減期は数時間のため、照射後 TNF- α 、IL-1、IL-6などのサイトカインの上昇が好中球を活性化するまでにはタイムラグがあったため、細胞内の方が末梢血よりも反応が早いことが挙げられる。よって、薬剤は肺障害後早期投与した方が効果的であると考えられる。また、持続投与や複数回投与により、好中球エラスターゼ活性上昇を抑制できる可能性があることが推定される。RE-3、RE-6、RE-12にて N-ASDCLA 染色陽性細胞数が RE-0と比べ減少しているのは、やはり、エラスターゼが細胞外へ放出されているのが原因で、好中球エラスターゼ活性の上昇が認められる。48 時間後に好中球エラスターゼ活性は上昇し、N-ASDCLA 染色陽性細胞数も増加しているのは、シベレスタット Na 水和剤の抑制効果が減少したことによる。以上より、シベレスタット Na 水和剤は放射線肺障害による好中球エラスターゼ活性化の上昇を阻害するとともに肺障害の進展を抑制することが示唆される。

《結 論》

好中球エラスターゼ阻害薬は放射線肺障害の抑制効果が期待される。また、薬剤投与は肺障害時より早期に投与した方が効果的である。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	新保大樹
論文審査担当者		主査 教授 榎 林 勇	
		副査 教授 勝 間 田 敬 弘	
		副査 教授 花 房 俊 昭	
		副査 教授 田 窪 孝 行	
		副査 教授 芝 山 雄 老	
主論文題名			
Effects of sivelestat sodium hydrate on the reduction of radiation pneumonitis (好中球エラスターゼ阻害剤による放射線肺障害の軽減に関する実験的研究)			
論文審査結果の要旨			
<p>一般的に放射線肺臓炎が早期に発症するものでは、より重篤で難治な臨床経過をたどる。放射線治療中に生ずる急性放射線肺臓炎は、治療後に生ずる放射線肺臓炎とは異なり、高い死亡率を呈し、放射線治療では最も注意すべき病態の一つである。現在、治療法としてステロイド療法の有用性が報告されているが、まだ確立していない。放射線を肺に照射すると、好中球を活性化し、エラスターゼの放出により肺障害を起こす。今回、放射線惹起肺障害マウスを用いて、好中球エラスターゼ阻害剤による肺障害の抑制効果を明らかにした。薬剤投与群では、好中球エラスターゼ活性の上昇は、早期投与群ほど抑制されていた。病理学上も薬剤投与群で、肺障害は抑制されていた。放射線惹起肺障害の発症に好中球エラスターゼが重要な役割を演じている事が示唆された。好中球エラスターゼ阻害剤には放射線肺障害の抑制効果が期待される。また、薬剤投与は放射線照射後可及的速やかに投与した方が効果的である。</p> <p>本研究は好中球エラスターゼ阻害剤が放射線肺障害を抑制する有用性を初めて証明した研究として臨床的意義が高いものと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p>			
(主論文公表誌)			
INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE 20(6): 817-822, 2007			