

氏 名	吉 川 信 彦
(ふりがな)	(よしかわ のぶひこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成 25 年 1 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Sivelestat sodium hydrate reduces radiation-induced lung injury in mice by inhibiting neutrophil elastase (シベレスタットナトリウム水和物は好中球エラスターゼを阻害することでマウス肺における放射線肺臓炎を軽減する)
論文審査委員	(主) 教授 花 房 俊 昭 教授 辻 求 教授 勝 間 田 敬 弘

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

ヒト肺は放射線感受性の高い臓器であって、胸部領域の悪性腫瘍に対する放射線治療の有害事象として放射線肺臓炎を起こすことがしばしばあり、時に致命的となりうる。

好中球エラスターゼ (neutrophil elastase : NE) はセリンプロテアーゼの一種で基質特異性が低く、コラーゲンやプロテオグリカンなどの細胞外基質を分解する。感染や外傷、放射線照射などの侵襲により炎症性サイトカインの放出が促進され NE が分泌される結果、臓器障害が惹起される。NE を阻害することで放射線による肺障害を抑制することが可能であるとすれば、臨床的に大きな意義を持つことになる。

そこで NE を特異的に阻害するシベレスタットを投与することで、放射線肺臓炎を軽減

できるかマウスを用いて検証した。

《方 法》

肺の放射線感受性が高いとされる C57BL/6J マウスを用いた。ペントバルビタール腹腔内麻酔下で、両肺全体に 20Gy 照射した。シベレスタットは 30mg/kg を腹腔内投与した。非放射線照射、シベレスタット非投与群をコントロール (C 群) とし、放射線照射のみの群を R 群、放射線照射の直前および 1 時間後にシベレスタット投与した群を RE2 群、放射線照射の直前、1、3、6 時間後にシベレスタット投与した群を RE4 群とした。

放射線照射後 24、48 時間に血清を採取し、血中 NE 活性値を測定した。また放射線照射後 24、48 時間、15 週後に両肺を摘出し、Hematoxylin-Eosin (HE)、鍍銀、Elastica van Gieson (EvG)染色を行った。

《結 果》

(血中 NE 活性値)

C 群と比較して、R 群では NE 活性値が高い傾向があった。放射線照射後 24、48 時間後において、R 群と比較して RE2、RE4 群ともに有意差をもって NE 活性値の低下を認めた。

(組織学的検討)

放射線照射後 24、48 時間後における、R、RE2、RE4 群の組織学的変化は、小さい限局的な無気肺や、脈管内血栓が散見されるのみで、大部分は C 群と相違のない所見であった。しかし照射後 15 週後の R、RE2、RE4 群においては、HE 染色では間質の肥厚、肺胞構造の乱れが、鍍銀染色では基底膜の肥厚や断裂が観察された。これら変化の程度を各群 10 匹、各々マウス肺からランダムに選択した 10 部位を軽度、中等度、高度に分類・点数化したところ、RE2、RE4 群と比較して、R 群でより点数が高い、すなわち肺障害がより高度であった。

また EvG 染色では 24、48 時間、15 週後いずれも線維化は確認できなかった。

《考 察》

炎症および続発する臓器障害は様々な蛋白質、細胞による複雑な相互作用による結果であり、今回は好中球エラスターゼに着目した。シベレスタットはエンドトキシンやブレオマイシンなどによって惹起された肺臓炎を軽減することが報告されているが、放射線による肺臓炎を軽減するといった報告はない。

TNF- α 、IL-1、IL-6 といった炎症性サイトカイン分泌が生体への侵襲によって促進されることが報告される一方で、放射線照射でも同様の変化が生じることが報告されている。TNF- α 、IL-1 は好中球の遊走と活性化、NE 放出を促進する IL-8 の発現、分泌を促進し、細胞外基質が破壊され組織障害へとつながる。さらにこれらが刺激となりさらなる炎症性サイトカイン放出を促進し、炎症の悪循環に陥り組織障害が持続するため重篤な臓器障害を引き起こす可能性がある。今回の実験から、シベレスタットは放出された NE を阻害することで、炎症の増悪や遷延を阻止し、その結果、放射線肺臓炎を軽減したと推察される。

シベレスタットは日本の集中治療分野で広く使用されている薬物であり、安全性に関しては複数の臨床試験で検証されている。シベレスタットの予防的投与により、より多くの線量をより安全に照射でき、胸部領域悪性腫瘍の治療成績を改善することができる可能性がある。

《結 論》

両肺全体に放射線照射されたマウスにおいて、シベレスタット投与により NE 活性を抑制し、放射線肺臓炎を軽減できた。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

胸部領域の悪性腫瘍に対する放射線治療において、臨床上しばしば問題となる放射線肺臓炎は、ステロイド以外にエビデンスレベルの高い治療法はなく、時に致死的な合併症である。照射される肺体積が大きいほど、線量が多いほど、また慢性閉塞性肺疾患や間質性肺炎を合併していると高度な放射線肺臓炎を起こすリスクが高くなることがわかっているため、放射線治療医は照射法を工夫しリスクの最小化を図っている。しかし、その他に有効な予防法は確立されていない。

マウス肺への放射線照射により、TNF- α 、IL-1 といった炎症性サイトカイン分泌が促進されると報告されているが、申請者は IL-8 を介して好中球エラスターゼ (NE) 分泌が促進され、肺組織障害が惹起されるため、これを阻害することで放射線肺臓炎を軽減できるという仮説を立て、マウス肺を用いて検証している。その結果、シベレスタット投与により、非投与群と比較して有意に血中 NE 活性値が低下したこと、また肺組織障害の程度はシベレスタット投与群において有意に軽度であったことが示され、これらは前述の仮説を支持するものである。

放射線肺臓炎に対するシベレスタットの肺防護作用は新しい知見であり、シベレスタット投与により放射線肺臓炎が予防され、治療成績が改善される可能性が示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 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。

(主論文公表誌)

Molecular Medicine Reports 7(4): 1091-1095, 2013