

氏 名	おお こと か え 大 越 香 江
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3213 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	All-trans-retinoic acid attenuates radiation-induced intestinal fibrosis in mice (ATRA はマウスにおいて放射線による腸管の線維化を抑制する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 平 岡 眞 寛 教 授 渡 邊 正 己 教 授 武 田 俊 一

論 文 内 容 の 要 旨

ATRA はマウスにおいて放射線による腸管の線維化を抑制する

目的：腹腔内及び骨盤腔内の悪性腫瘍に対する放射線治療は有効な治療法であるが、しばしば小腸に傷害を与える。慢性期に腸管の著明な線維化をきたし、腸管どうしの強固な癒着や運動不全の原因となり、保存的な腸閉塞の治療では改善しないために小腸の大量切除を要することも多い。以前、**all-trans-retinoic acid** (ATRA) が放射線及びブレオマイシンによる肺の線維化を予防することを報告した。肺線維化の過程において **interleukin (IL) -6** は線維芽細胞の増殖を促進させ、**transforming growth factor (TGF) - β 1** は筋線維芽細胞への形質転換を促進するという二通りの経路を ATRA はそれぞれ抑制し、抗線維化作用を示した。今回マウスの放射線腸炎モデルを作成し、ATRA が腸管の線維化を抑制するかについて調べた。

方法と結果：まず、2001 年から 2004 年にかけて京都大学医学部附属病院外科において、ヒトの晩期放射線腸炎による腸閉塞のために小腸切除を行った手術標本を組織学的に検討した。著明な粘膜下層と漿膜の肥厚を認めたが、粘膜下層の肥厚は膠原線維の沈着のみならず浮腫の影響が大きく、漿膜の肥厚は緻密な膠原線維の沈着によるものであった。漿膜の線維化部分にはビメンチン陽性、 α -SMA 陽性、デスミン陰性の筋線維芽細胞が有意に増加していた。正常の標本では漿膜にはこのような細胞はほとんど存在せず、晩期放射線腸炎においては線維性肥厚をきたした漿膜中に増加したこの筋線維芽細胞が病態に大きく寄与していると思われた。次にマウスの腹部にガンマ線を照射することで放射線腸炎モデルを作成したところ、ヒトの組織と同様、粘膜下層と漿膜の肥厚を認め、筋線維芽細胞が増加していた。さらに ATRA を投与することで線維化が抑制され、 α -SMA 陽性の筋線維芽細胞の増加も抑制された。腸管組織中の IL-6 と TGF- β 1 の mRNA 量を測定しそれぞれ比較したところ、ガンマ線照射により IL-6 も TGF- β 1 も RNA 量が増加したが、いずれも ATRA の投与により抑制された。次に、ヒトの腸線維芽細胞にガンマ線を照射し、コラーゲン産生量と α -SMA の発現率の変化を検討した。ガンマ線照射により増加した α -SMA 陽性の筋線維芽細胞への形質転換とコラーゲン産生が ATRA を加えることによって抑制され、マウスモデルの実験結果を支持するものであった。

結論：ヒトの晩期放射線腸炎およびマウス放射線腸炎モデルにおける組織学的検討において、筋線維芽細胞の増殖が線維化に大きく関与していることが示唆された。ATRA を投与することによって α -SMA 陽性の筋線維芽細胞の増加を抑制できることから、ATRA が晩期放射線腸炎の予防または治療に利用できる可能性があるといえる。腸管においても肺と同様、ATRA は線維芽細胞の増殖を促進する IL-6 と、筋線維芽細胞への形質転換を促進する TGF- β 1 をそれぞれ抑制することで線維化を抑制すると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腹腔内悪性腫瘍に対する放射線治療は晩期放射線腸炎の原因となり小腸大量切除を要することがある。申請者らは、この

放射線腸炎の発生機序の解明とその治療法探索のため以下の研究を行った。まず、放射線腸炎による腸閉塞のために京都大学医学部附属病院で施行された小腸切除の標本を組織学的に検討し、粘膜下層は主に浮腫と疎な膠原線維、漿膜層は緻密な膠原線維の沈着により肥厚していることを確認した。肥厚した漿膜層には筋線維芽細胞が観察され、線維化への関与が示唆された。次にマウスの腹部にガンマ線を照射して放射線腸炎モデルを作成し組織学的検索をしたところ、ヒトと同様粘膜下層と漿膜層の肥厚を認め、筋線維芽細胞も増加していた。この線維化と筋線維芽細胞の増加は *all-trans-retinoic acid* (ATRA) 投与により抑制された。腸管組織中の IL-6 と TGF- β_1 の mRNA 量は、ガンマ線照射によりいずれも増加し ATRA 投与により抑制された。次に培養ヒト腸線維芽細胞にガンマ線を照射し、コラーゲン産生量と α -SMA 発現率を検討した。照射により増加した筋線維芽細胞への形質転換とコラーゲン産生は ATRA 投与によって抑制され、マウスモデルの実験結果を支持するものであった。

以上の研究は晩期放射線腸炎に伴う著明な線維化の発生機序の解明に貢献し、ATRA の投与によって予防が可能であることを示唆した。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 2 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。