

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	児嶋 剛
論文題目	Treatment for Radiation-Induced Salivary Gland Dysfunction Using Regenerative Medicine （放射線性唾液腺機能障害に対する再生医学的治療）		
（論文内容の要旨） 頭頸部癌は放射線感受性が高く、放射線が到達しやすい部位に存在している。機能と形態の温存という観点からは、放射線治療が重要な治療法の一つである。しかし一定以上の線量が正常唾液腺にも照射されることで不可逆性の唾液腺機能障害をおこすことがよく知られている。本研究の目的は放射線による唾液腺機能障害を予防することおよび、陳旧性の唾液腺機能障害を改善させることである。 現在、唾液腺機能障害に対する治療は対症療法が中心であり、唾液腺機能を回復させる有効な手段が確立されていない。そのため予防は非常に重要である。本研究では塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）の局所投与による予防効果を検討した。これは放射線性唾液腺障害に対するin vitroでの効果や遺伝子導入による in vivo での効果が報告されており、臨床応用を考慮した場合、局所投与での効果を検討することは非常に実用的で有意義であると考えたからである。実験には C57BL/6 マウスを用い、頸部のみに10Gyの放射線を一回照射したものを放射線障害モデルとした。bFGFは1日1回、3日間連続で顎下腺に投与し、bFGF投与群とコントロール群で比較検討した。唾液量は照射4週間後に両群で低下を認めたものの、8週間後にはbFGF群で有意な改善を認めた。組織学的検査では腺房細胞の占める割合がbFGF群で有意に増加していた。また照射2日後にTUNEL陽性細胞が有意に減少していることよりアポトーシスが抑制されていることが示唆された。これらの結果よりbFGFが放射線による唾液腺機能障害の予防に効果的であり、唾液量が一時的に減少していたにも関わらず改善してきたことと照射直後のアポトーシスが抑えられていたことより腺房細胞が保護されその後の腺房細胞の増殖や機能の改善につながった可能性が示唆された。 実際の臨床においては多くの患者がすでに唾液腺機能障害に苦しんでおり予防だけでなく不可逆性と言われている陳旧性機能障害を改善させることは非常に有意義である。放射線による機能障害は急性期の炎症によるもの、慢性期の腺房細胞の減少ならびに組織の瘢痕化にともなう血流の減少によると考えられている。そのため機能障害の改善には腺房細胞の再生が必要であると考え、より再生効果が高いと考えられる細胞移植について検討し、強い血管新生作用と幹細胞としての多分化能および成長因子などの傍分泌作用が知られている脂肪由来幹細胞（ADSC）に注目した。bFGFの研究と同様の放射線障害モデルを使用し、機能障害が陳旧化するとされる照射10週間後にADSCを顎下腺に移植した群とPBSを投与した群で比較検討を行った。移植5、10週間後の唾液量、組織について評価したところ細胞を移植した群で正常と同程度までの回復は認められなかったものの唾液量の有意な増加を認め、多くの血管新生を認めた。移植早期の時点で血管新生に関係する成長因子等の発現を認め、唾液腺機能の改善にADSCの血管新生作用が関与していると考えられた。また移植細胞の血管内皮細			

胞や導管細胞への分化を認め、顎下腺の再生の可能性が示唆された。
頭頸部癌に対する放射線の治療成績が向上し放射線治療が選択されることが多くなる一方で臨床的に唾液腺機能障害は大きな問題となっている。本研究ではすでに臨床で使われているbFGFに予防効果があり、他の分野ですでに臨床研究が始まっているADSCに機能障害の改善効果を認めており、今後は適切な投与回数や投与量、また移植頻度や移植細胞数などについてさらに検討することにより臨床応用へ近づくと考えている。
（論文審査の結果の要旨）
頭頸部癌は放射線感受性が高く、放射線が到達しやすい部位に存在していること、また機能と形態の温存という観点からも放射線治療が重要な治療法の一つである。しかしながら放射線治療の副作用として不可逆性の唾液腺機能障害がよく知られている。本研究では動物を用い、放射線による唾液腺機能障害の予防と、陳旧性の機能障害を改善させるための基礎研究を行った。
予防効果の検討のため頸部のみに10Gyの放射線を一回照射したマウスを放射線障害モデルとし、照射直後に 3 日間塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）の局所投与を行った。唾液量は 4 週間後に若干低下したものの、 8 週間後には有意な改善を認めた。組織学的検査でも腺房細胞の改善を認め、bFGFが放射線による唾液腺機能障害の予防に効果的であることを示した。
機能障害の改善にはより再生効果が高いと考えられる脂肪由来幹細胞（ADSC）の局所への移植を検討した。bFGFの研究と同様の放射線障害モデルを使用し、機能障害が陳旧化するとされる照射10週間後にADSCを顎下腺に移植した。移植 5、10週間後の唾液量、組織について評価したところ唾液量の有意な増加、組織の改善を認めた。
以上の研究は放射線性唾液腺機能障害の解明に貢献し、機能障害の予防そして陳旧化した機能障害の回復に対する新たな治療法の開発に寄与するところが多い。
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24年 2 月14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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降