

氏 名	朝 日 林太郎
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 585 号
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	培養ヒト脂肪由来幹細胞及びマウスを用いた放射線治療の確定的障害に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 北 山 丈 二 (委 員) 教授 西 野 宏 教授 白 井 克 幸

論文内容の要旨

1 研究目的

放射線照射は健常組織に対して有害な確定的影響を及ぼす。これらは患者の QOL を著しく損ねるが、その病因・病態に関しては不明な点が多い。我々は、様々な線量の放射線を培養ヒト脂肪由来幹細胞（ASCs）及びマウス背部皮膚に対して照射し、その影響を精査した。

2 研究方法

In vitro 実験として、ASCs に 0.5 Gy～10 Gy の放射線を照射し、その影響を分析した。*In vivo* 実験においては、マウス計 4 群各 5 匹の背部皮膚に対し、無処置群を除いて総線量 40 Gy を異なる分割条件で照射し [無処置、2 Gy×20 日間照射、10 Gy（隔週）×4 回照射及び 10 Gy（隔 4 週）×4 回照射]、皮下酸素分圧、Hb 酸素飽和度及び皮膚粘弾性の経時変化を調べた。また H&E 染色で組織学的影響を調べ、組織採取部位の創傷治癒過程を記録した。

3 研究成果

In vitro 実験では、2 Gy 程度までは照射線量の増加に伴う幹細胞死が確認されたが、2 Gy 以上の線量においては、照射線量増加による細胞死への影響はほとんどみられなかった。低線量での死亡は、主に分裂中の幹細胞によるものであった。*In vivo* 実験では、2 Gy×20 日間照射群において、放射線照射後 6 カ月時点で、皮膚粘弾性、Hb 酸素飽和度、皮膚酸素分圧が無処置群と比して有意に低下した。また、2 Gy×20 日間照射群において照射後 6 カ月で著しい皮膚の肥厚及び皮下組織の萎縮を認めた。さらに、無処置群においては創傷治癒に平均 15 日を要したが、2 Gy×20 日間照射群では平均 30 日間を要した。以上の放射線障害は 10 Gy の少数回照射群でも一部認められたが、それらは 2 Gy×20 日間照射群の障害よりも著しく軽度であった。

4 考察

2 Gy 程度の低線量放射線は分裂中の組織幹細胞に影響を及ぼすには十分であり、このことが放射線による確定的影響の本質であると考えられた。したがって、高線量かつ少数回の照

射が確定的影響の低減に有効であると予想される。

5 結論

本研究の結果から、寡分割照射の有効性が示された。また、放射線障害は、今後再生医療の重要な対象疾患になることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

培養ヒト脂肪由来幹細胞細胞（ASC）とマウス皮膚組織に対する放射線照射の影響を検討し、下記の結果を得た。

1. 2Gy~10Gy の照射で ASC の細胞障害の程度に差は見られない。
2. マウスの皮膚に 2Gy x 20 回照射すると、10Gy x4 回照射と比べて、6 か月後の皮膚弾性、Hb 酸素飽和度、酸素分圧は、有意に低下し、皮膚の肥厚、皮下組織の萎縮が強く、創傷治癒能も低下している。

In vitro と in vivo 両面から綿密な解析を行っており、得られた結果は信頼性に足るものであると判断できる。審査委員会では、全体としての大きな問題点は指摘されなかったが、

1. 形成外科領域から見た研究背景を明確にすること
2. ASC の純度を記載し、照射後の ASC の DNA 量解析結果の表現方法を改めること
3. データの解釈の修正と limitation について追記すること

などが指摘された。上記の点を修正した論文が提出され、再審査の結果、適正に修正されていることを確認した。

高線量の寡分割照射が晩期放射線障害を低下させる事実を見出し、その機序に脂肪由来幹細胞細胞が関わっていることを示唆しており、学位論文として「合格」と判断する。

最終試験の結果の要旨

培養ヒト脂肪由来幹細胞細胞とマウス皮膚組織に対する放射線の影響を検討し、2Gy 以上の高線量の寡分割照射が、皮膚組織の拘縮、創傷治癒障害を軽減すること示唆するデータを発表した。プレゼンテーションは明確で、質問に対する回答も適切であり、審査委員から指摘された問題点を適正に修正した論文を提出したことから、「合格」と判断する。