

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08226

研究課題名(和文)細胞外マトリックス(テネascinC)による放射線肺障害の病態解明とその臨床応用

研究課題名(英文)Pathophysiology of radiation lung injury by extracellular matrix (tenascin C).

研究代表者

高田 彰憲(Takada, Akinori)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80727066

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：pilot studyとして、肺癌の放射線治療患者7例に対し、経時的に血中TNC濃度の測定を行い、放射線肺臓炎陰影が最も強くなる時期にかけて血中TNC濃度が上昇し、その後肺臓炎陰影が収束するにつれて低下するという結果を得ている。また、肺癌で照射後に手術が行われた症例(Archival tissue samples)において、切除肺の照射領域においてTNCが高発現していることを確認している。これらの結果を検証する為、マウスの肺部分照射モデルを作成し、その方法を確立した。現在、その結果を欧米のJournalに投稿中。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌治療において放射線治療の役割はますます大きくなっている。より高精度治療が可能となり、定位放射線治療は一部の腫瘍の限定はされるものの、手術に匹敵する成績が期待でき、また短期間での治療が可能となる。一方で心臓や肺障害など重篤な有害事象に注意が必要である。これまでの殺細胞性抗がん剤から分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤など、新たな化学療法と放射線治療を併用するケースが増える事からも、放射線肺障害のメカニズム解明は学術的にも社会的にも重要となる。今回の研究結果は、肺定位放射線治療による放射線肺臓炎、肺線維症のメカニズム解明の一助となる事が期待される。

研究成果の概要(英文)：In a pilot study, blood TNC levels were measured over time in seven patients treated with radiotherapy for lung cancer, and the results showed that blood TNC levels increased during the period when the radiation pneumonitis shadow was most intense, and then decreased as the pneumonitis shadow subsided. In addition, we have confirmed that TNCs are highly expressed in the irradiated area of resected lungs in patients with lung cancer who underwent surgery after irradiation (archival tissue samples). To validate these results, we have established a method to create a mouse model of partial lung irradiation. The results are currently being submitted to European and American journals.

研究分野：Radiation oncology

キーワード：放射線肺臓炎 肺線維症 テネascinC 肺癌

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

肺癌や食道癌などの癌治療の一環として肺に放射線照射がなされるが、照射の数か月後に照射領域を中心に放射線肺臓炎・肺線維症が発生することが多く、臨床上しばしば問題となる。間質性肺炎や特発性肺線維症に対する診断マーカーとしては、KL-6 や SP-D などが用いられているが、放射線治療後の放射線肺臓炎・肺線維症の予測はこれらのマーカーでは困難である。他臓器では組織リモデリングの進行の評価するマーカーとして Matricellular proteins が注目されている。我々のグループは、この Matricellular proteins の一つである TNC が心筋梗塞、心不全などにおける心室リモデリング、肝線維症、川崎病冠動脈瘤などで病変活動性を反映し、治療法の決定に有用であることを明らかにした。また、特発性器質化肺炎、特発性間質性肺炎では TNC の血中濃度が高いことも報告されている。放射線照射は肺組織に oxidative stress を引き起こすことが知られているが、動物実験や in vitro の研究から、oxidative stress は TNC 発現を強く誘導し肺線維症を進行させる可能性が示唆されている。肺の放射線治療においても、照射によって肺組織が傷害された後、リモデリングが進行していく過程の肺組織で TNC が発現し、血中の TNC 濃度 が上昇することが予測される。

## 2. 研究の目的

放射線肺臓炎・肺線維症を組織リモデリングとして捉え、TNCの血中濃度と組織発現及び放射線肺臓炎・肺線維症の程度との相関を明らかにし、TNCのバイオマーカーとしての有用性を検証し、放射線治療計画の最適化、放射線肺傷害に対する早期の治療介入の指標として用いることを目的とする。又、我々のpilot study で術前照射として40Gyの外照射を行った症例（ヒト）で、手術による切除標本の免疫組織学的検討で、照射された部位に一致して肺組織でのTNC発現を確認している。得られた人の放射線肺臓炎病態における臨床的仮説、すなわち血中TNC値が放射線肺臓炎の経過と相関することを臨床および動物実験により検証する事を目的とする。また、臨床的検討としては胸部に放射線照射を行った患者の血中TNC値を経時的に測定し、放射線肺臓炎・肺線維症の発症および重症度との相関関係について解析し、TNCのバイオマーカーとしての有用性を明らかとする。

## 3. 研究の方法

鉛ブロックを用いてマウス肺部分照射用のデバイスを作成し、週齢12週のBALB/cマウスの右上肺局所に30Gy/1frの照射を行った。照射後のマウスは、同一個体で経時的な肺CT撮影を行う群(n=2)、経時的にCT撮影と肺病理標本の所見を比較する群(n=3)、の2群に分けた。CT撮影は1.5～2.0%イソフルラン吸入麻酔下で撮影し、呼吸同期法で画像を再構成した。肺組織はホルマリン固定後アルコール置換しパラフィン切片を作成。肺組織に関してはH-E染色、Sirius Red(S-R)染色、炎症や組織リモデリングへの関与が知られているTenascin C (TNC) の免疫染色をそれぞれ行った。放射線肺臓炎の解析をする為、マウスを使用した放射線肺臓炎モデルを作成した。

## 4. 研究成果

結果：同一個体で経時的な肺CT撮影を行った群

イソフルラン吸入麻酔下での撮影と呼吸同期法での画像再構成で、十分評価可能な肺CT画像の撮影が可能だった。放射線照射後、12週、16週、20週、24週、27週、32週でCT撮影を行った。放射線照射後16週まではCTで明らかな変化は認めなかったが、20週で照射部に一致した右肺に局所的なすりガラス影が出現し放射線肺臓炎を認めた。24週、27週で肺臓炎の範囲が拡大し濃度も上昇し、32週では同部位の収縮性変化を認め肺線維症がみられた。32週までのCT撮影で左肺に変化は認めず、上記デバイスで右肺への局所照射が行えていることが確認された。以上より20週で放射線肺臓炎の所見が出現しその後徐々に拡大し32週頃から肺線維症に移行していることが示唆された。また放射線治療後12～16週の時期に、TNCの出現を確認した。これは放射線肺臓炎をCTで確認する前であり、肺炎発生のバイオマーカーになる可能性が示唆された。

以上の内容を論文にし、現在 Radiation Oncology (ISSN: 1748-717X) に投稿中。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大森千輝、高田彰憲、野本由人、豊増泰、俵 功、新徳千広、加藤大裕、吉田利通、今中恭子
2. 発表標題 肺部分照射デバイスを用いた放射線肺臓炎・肺線維症モデルマウスの構築
3. 学会等名 京大がんプロ 5大学連携医療フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大森千輝、高田彰憲、野本由人、豊増泰、俵 功、新徳千広、加藤大裕、吉田利通、今中恭子
2. 発表標題 肺部分照射による放射線肺臓炎・肺線維症モデルマウスの構築
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	野本 由人  (Nomoto Yoshihito)  (10252363)	三重大学・医学系研究科・寄附講座教授   (14101)	
研究 分担者	俵 功  (Tawara Isao)  (80378380)	三重大学・医学系研究科・教授   (14101)	

6．研究組織（つづき）

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究 分 担 者	吉田 恭子（今中恭子）	三重大学・医学系研究科・教授	
	(Yoshida Kyouko)		
	(00242967)	(14101)	

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------