

氏名	渡邊 定弘
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 5 0 0 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成 2 8 年 2 月 1 2 日
論文題目	放射線皮膚障害ラットモデルを用いた 1.3%水素ガスの防護効果に関する研究
審査担当専門委員	(主査) 東 京 大 学 教 授 大 友 邦 日本医科大学 教授 大 野 曜 吉 大学評価・学位 授 与 機 構 教 授 奈 良 信 雄

#### 審 査 の 結 果 の 要 旨

癌患者の 8 割が放射線治療の副作用である放射線皮膚障害の多くは自然回復するが、時に難治性潰瘍を形成する。放射線の生体影響には直接作用と間接作用の 2 つがあり、X線等のエネルギーの低い放射線ではヒドロキシラジカル( $\cdot\text{OH}$ )等の活性酸素を介した間接作用の影響が大きい。2007 年に水素分子が  $\cdot\text{OH}$  を特異的に中和することが報告され、水素分子の抗酸化作用や抗炎症作用が注目され、放射線障害に対する水素の防護効果が期待されている。本研究では、ラットモデルを用いて放射線皮膚障害に対する水素ガス吸入の防護効果の基礎的な検証を試みた。

10 週令の雄性 SD ラットの臀部に直径 23 mm の円形照射野を設定し X 線を 20 Gy 照射する放射線皮膚障害モデルを用いた。水素;1.3 %の標準ガスを用いて、X線照射の直前および直後に 120 分間の水素治療を行った。麻酔箱での 1 気圧環境の水素治療(HGT)に加え、3 気圧環境での高気圧水素治療(HHT)の放射線防護効果を検討した。放射線皮膚障害の評価として、1)肉眼的スコア、2)皮膚創傷モデルの創傷治癒速度、3)照射部組織について TUNEL 染色による上皮細胞のアポトーシス評価および 8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG の免疫組織染色による酸化障害の評価、4. 血中酸化ストレスマーカー(malondialdehyde, MDA, 8-OHdG)を測定した。

X線照射直前の HGT および HHT により、急性放射線皮膚炎が有意に軽減され、放射線皮膚創傷モデルでの創傷治癒が有意に短縮された。X線照射直前の HGT および HHT は 8-OHdG 免疫染色で DNA に対する酸化傷害を抑制し、TUNEL 染色でも細胞のアポトーシスを抑制していた。1 気圧 HGT と 3 気圧 HHT の防護効果に有意差はなかった。X線照射後の HGT および

HHT ではこれらの放射線防護効果は確認されなかった。いずれの治療群においても観察期間中の体重変化、血中酸化ストレスマーカー(MDA および 8-OHdG)に有意差はなかった。

水素治療はX線照射前の実施では防護効果を示し、照射後には効果が無かった。照射時に十分量の水素が体内に存在すると、照射により産生される $\cdot\text{OH}$ が水素により消去され、組織障害が減少したと考えられる。HHT は、生体内により大量の水素を投与可能な方法であるが、本研究では通常の水素治療と放射線防護効果に有意な差を認めなかった。水素の投与方法における媒体、濃度、時間等の至適条件について、今後の更なる検討が必要である。

水素の燃焼域は4-75%であり、1.3%水素ガスは発火・爆発・燃焼の危険は無い。水素投与による重大な副作用の報告は無く、我々の実験でも副作用は観察されなかった。

放射線照射前の1.3%水素ガス吸入は放射線皮膚障害を軽減させ、放射線による創傷治癒の遅延を軽減させた。DNA酸化傷害が抑制されており $\cdot\text{OH}$ 除去による間接作用の阻害による効果と考えた。

よって、本論文の学術的価値は高く博士(医学)として合格と判断した。