




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 510 号	氏 名	杉田 諭
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	吉岡秀克 (印)	
	副査氏名	森 宣 (印)	
	副査氏名	石崎 敏 理 (印)	
<p>論文題目 Effect of the new synthetic vitamin E derivative ETS-GS on radiation enterocolitis symptoms in a rat model (放射線性腸炎ラットに対する新規ビタミン E 誘導体 ETS-GS の効果の検討)</p> <p>論文掲載雑誌名 Oncology letters</p> <p>論文要旨 放射線性腸炎は腹部骨盤部の悪性腫瘍に対する放射線療法を行った後に起こりうる疾患である。今回、申請者らは抗酸化作用と抗炎症作用を持つ可能性のある物質である ETS-GS (グルタチオン、タウリン、マレイン酸及びビタミン E を化学結合した物質) を用いて、ラット放射線性腸炎モデルを用いて治療効果を検討した。 研究対象及び方法: 6 週齢雄性ラットの腹部に 10 Gy の放射線を単回照射し、放射線性腸炎モデルを作成した。放射線照射 2 日前より ETS-GS (10 mg/kg) を 5 日間連続でラットの皮下に投与した。放射線照射 3 日後にラットを犠死し、回腸組織を採取し分析した。HE 染色、TUNEL 染色、組織中カスパーゼ 3/7、ミエロペロキシダーゼ(MPO)及びマロンジアルデヒド(MDA) (酸化ストレスや炎症に関する各種パラメーター) の測定により評価を行った。 結果: 組織学的所見において、放射線照射群の回腸粘膜では、粘膜下層の腫脹、重度のびらん、粘膜壊死、炎症細胞の浸潤、陰窩の短縮が認められた。放射線照射+ETS-GS 投与群の回腸粘膜の障害は、放射線照射群と比べて抑制されていた。TUNEL 染色においては、放射線照射群では染色されたアポトーシス細胞を多数認め、他の 2 群ではほとんど認めなかった。回腸組織中のカスパーゼ 3/7、ミエロペロキシダーゼ(MPO)、マロンジアルデヒド(MDA)においては、放射線照射+ETS-GS 投与群は、放射線照射群よりも有意に低値であった。 考察: 今回の結果から、ETS-GS の投与により、放射線照射後の回腸粘膜障害を抑制することが認められた。このメカニズムとして、ETS-GS 投与が酸化ストレス発生を抑制し、その結果アポトーシスを抑制することで放射線性腸炎による粘膜障害を抑制すると考えられた。 以上より、申請者らは、ETS-GS がラット放射線性腸炎モデルに対し、アポトーシスや酸化ストレスを抑制することで予防・治療効果を有すると結論した。</p> <p>本研究は、ETS-GS が抗酸化作用により、放射線腸炎に治療に役立つ可能性を示した動物実験の論文であり、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・論	第 510 号	氏名	杉田 諭
審査委員会委員	主査氏名	吉岡秀克 	
	副査氏名	森 宣 	
	副査氏名	江崎 伸理 	
<p>申請者は提出された学位論文に関して審査委員から以下のような質問やコメントがあった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Title -.....symptoms in a rat model とあるが、rat の symptoms は測りようがなく、またそれを分析したものでもない ので、適切でない。pathological changes 等に変更すべきであろう。 2. 照射装置 Gammacell 40 Extractor (AECL, Ontario, Canada)は、本学の帳簿および本体に「Extractor」の記載はないよ うだが、表記間違いか？(Canada の Best Theratronics 社に Gammacell 40 Exactor あり) 3. 臨床のヒトへの分割照射で起こる radiation enterocolitis を念頭に置くなら、10 Gy single irradiation はラットには相 当な照射量であるが、10 Gy とした根拠は何か？ 4. Fig.6 で放射線照射+ETS-GS 投与群では、Apoptosis index がコントロール群と同じであることは、何を意味する のか？放射線照射が正しく行われているのであれば、放射線照射による細胞の DNA Double-strands Break がすべ て修復されたということになるが、切除小腸の何か所でのデータなのか。細胞レベルでの検証が必須と考えられ る。 5. 本研究では、放射線照射への ETS-GS の効果を腸で評価しているが、この放射線照射は非常に強いものであり、 他臓器にも多少影響が出ていることが予想されるが、他臓器（たとえば血球数、肝臓、皮膚）などへの影響を検 討したか。 6. Fig. 1 において、低倍率で所見がわかりにくい、薬剤投与群 (C) の所見は非照射群 (A) より、照射群 (B) の 所見に近いように見える。通常、病理診断は二人の専門病理医によってブラインドで行われる。記載がないが、 今回、どのように行ったか。 7. 動物実験に先立って、in vitro の実験が重要であるが、ETS-GS について、培養細胞を用いた in vitro でのデー タはあるのか。 8. ETS-GS についての研究論文は本学からしか publish されておらず、他施設の研究者の追試が全くなされていない。 ETS-GS は Oga Research Inc, Osaka から寄贈、供与されているが、実験の前に化学構造等の薬理学的検証はしてい る のか。分子量、体内動態、排せつ経路などは検証しているのか。 9. 化合物 ETS-GS は複数の官能基を有しているが、どの官能基が主として抗酸化作用を発揮しているのか。 10. 化合物 ETS-GS を単一濃度で用いているが、その根拠と用量依存性について検討をしたのか。 11. 他の抗酸化物質（ビタミンCなど）との併用した時に作用は増強されるのか。また、他の抗酸化作用を有する化 合物を検討したのか。 12. 本研究には雄のみを用いているが、雌雄差は存在するのか。 13. 本実験では6週目ラットを対象に放射線を照射しているが、その理由は何か。また、加齢の影響について検討を したのか。 14. Myeloperoxidase level への ETS-GS の効果を検討した際、放射線未照射+ETS-GS 未投与（対照群）と放射線照射 +ETS-GS 処理群の間に有為ではないが差を認める。その理由は何か。 15. 放射線照射4日以降の線維化の過程はみているか。 16. ヒトの放射線性腸炎の治療は腸管の狭窄に対して行うのか。 <p>これらの質疑に対し申請者は概ね適切に回答した。よって、審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と 認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 杉田 諭

論 文 題 目

Effect of the new synthetic vitamin E derivative ETS-GS on radiation enterocolitis symptoms in a rat model

(放射線性腸炎ラットに対する新規ビタミン E 誘導体 ETS-GS の効果の検討)

要 旨

緒 言：放射線性腸炎は腹部骨盤部の悪性腫瘍に対する放射線療法を行った後に起こりうる疾患である。今回、抗酸化作用と抗炎症作用をもつ新規抗酸化物質 ETS-GS のラット放射線性腸炎モデルに対する治療効果の検討を行った。

研究対象および方法：6 週齢雄性ラットの腹部に 10Gy の放射線を単回照射し、放射線性腸炎モデルを作成した。放射線照射 2 日前より ETS-GS(10mg/kg)を 5 日間連続でラットに皮下投与した。放射線照射 3 日後にラットを犠死し、回腸組織を採取し分析を行った。評価項目として、HE 染色、TUNEL 染色、酸化ストレスや炎症に関する各種パラメーター(組織中カスパーゼ 3/7、ミエロペロキシダーゼ(MPO)、マロンジアルデヒド(MDA))を設定した。

結 果：組織学的所見において、放射線照射群の回腸粘膜では、粘膜下層の腫脹、重度のびらん、粘膜の壊死、炎症細胞の浸潤、陰窩の短縮が認められた。放射線照射+ETS-GS 投与群の回腸粘膜の障害は、放射線照射群と比べて抑制されていた。TUNEL 染色においては、放射線照射群では染色されたアポトーシス細胞を多数認め、他の 2 群ではほとんど認めなかった。回腸組織中のカスバ

ーゼ 3/7、MPO、MDA においては、放射線照射+ETS-GS 投与群は、放射線照射群よりも有意に低値であった。

考 察: 今回の結果から、ETS-GS の投与により、放射線照射後の回腸粘膜障害を抑制することが認められた。このメカニズムとして、ETS-GS 投与が酸化ストレス発生を抑制し、その結果アポトーシスを抑制することで放射線性腸炎による粘膜障害を抑制すると考えられた。

結 語: 新規抗酸化物質 ETS-GS は、ラット放射線性腸炎モデルに対し、アポトーシスや酸化ストレスを抑制することで予防・治療効果を有することを示した。