

重粒子線の骨代謝におよぼす影響

学位論文内容の要旨

緒言

放射線治療には、従来のガンマ線などに加えて、重粒子線など新しい放射線照射装置が開発され、頭頸部領域における悪性腫瘍に放射線治療の適用の機会は多くなっている。重粒子線は線量分布に優れ、正常組織に対する照射線量を減少させることが可能で組織内酸素濃度、細胞周期による放射線感受性の影響を受けることが少なく、線エネルギー付与が高く、ガンマ線の2倍から3倍の生物学的効果があるとされている。さらに、細胞の倍加時間が長く、分化度が高く、従来の放射線に対して抵抗性を有する腫瘍に対しても有効とされている。

顎骨への放射線障害については、多くの研究がなされてきたが、骨代謝機構への重粒子線の影響に関する詳細な検索は少なく、不明な点が多い。本研究では重粒子線の骨代謝におよぼす影響を明らかにするために実験動物を用い重粒子線とガンマ線をそれぞれ骨に照射し、骨動態を経時的に組織学のおよび組織計量学的に検索し重粒子線とガンマ線による変化に差異を検討した。

材料と方法

3週齢のウイスター系雄ラットを重粒子線照射群、ガンマ線照射群、非照射群に分け、照射群にはそれぞれ、膝関節部に15Gy、22.5Gy および 30Gyを一回照射した。重粒子線は炭素線粒子を、医療用重粒子加速器によって照射し、ガンマ線は医療用コバルト 60遠隔治療装置によって行った。照射後、経時的に屠殺し、灌流固定、脛骨近位骨端を摘出し、HE、アザン・マロリー、酒石酸耐性酸フォスファターゼ酵素染色を施し標本作製した。脛骨近位骨幹端部二次海綿骨中の骨芽細胞数、破骨細胞数、破骨細胞の大きさ及び全組織に対して骨基質の占める骨量の割合を求めた。

結果

組織学的には、照射後1日目では、非照射群と比較して著明な変化は認められなかった。照射後2日目では、照射群で骨髓細胞の減少が認められ、破骨細胞が骨梁表面に多数認められた。照射後3日目では、照射群では骨量の幅が非照射群に比べ増大し、骨梁辺縁は石灰化した骨基質で取り囲まれ、内部に軟骨が認められた。

照射後5日目では、両照射群で骨梁は、肥厚し短くなっていた。さらに重粒子線照射群では骨髓は線維化し、血管腔は狭窄し、骨梁は周辺部を石灰化した骨基質で取り囲まれ、内部には軟骨が認められた。照射後1週間目では、重粒子照射群にお

いては、肥厚した骨梁と骨髓細胞の減少と線維化がみられたが、ガンマ線照射群では線維化は認められなかった。

4週目では、重粒子照射群は、肥厚した骨梁と骨梁内部に軟骨がみられ、骨髓腔は線維化し、血管腔はほとんどみられなかった。ガンマ線照射群では骨梁の消失は大きく、骨髓は脂肪化した部分が多く認められた。12週目以降、重粒子線照射群では、内部に軟骨を含む肥厚した骨梁が見られ、骨量の増加、骨髓腔の著しい線維化がみられたが、ガンマ線照射群では骨梁の消失は4週目に比較して、さらに大きくなり、骨髓は造血細胞と脂肪によって満たされ線維化は認められなかった。

組織計量学的には、照射後1日目では、照射群で非照射群とほぼ同数の破骨細胞が認められたが、1日目以降、有意に増加を示した。その後、急激に減少し、最も急激な減少は、重粒子線照射群では3日目みられ、ガンマ線照射群では5日目であった。両群照射後4週目以降の観察では、線量の増加に従って破骨細胞数は減少した。

照射後3日、7日目の破骨細胞の大きさは非照射群に比し照射群において線量の大きいものほど小型で、両照射群を比べると重粒子線照射群の破骨細胞の方が小型であった。

骨芽細胞数は非照射群ではラットの成長による増加を示したが、照射群において、非照射群と比較して著しい減少を示し、24週目ではほぼ消失した。線質による差は認められなかったが、4週目以降骨芽細胞数は両照射群とも30Gy, 22.5Gy照射群では、15Gy照射群に比べ減少し、線量による差異を認めた。

骨量の計測結果は非照射群の骨量では観察期間中ほぼ一定の値を示した。ガンマ線照射群では5日目まで、重粒子線照射群では1週目まで増加した。その後、重粒子線照射群では非照射群よりも大きな値を示し、ガンマ線照射群では非照射群よりも小さな値を示した。

考察

顎骨の放射線障害は、直接的影響のほかに、歯周組織の感染などの修飾要因があるが、修飾要因を排除し、重粒子線照射の骨代謝に対する直接的影響を検索するため、成長期のラットの脛骨を実験に用いた。ガンマ線照射による骨壊死を引き起こす線量は、各々60Gyないし100Gyとされているが、一回照射に相当するNSDは、17.5get, 24.5getのため、15Gy, 22.5Gy, 30Gyを一回照射した。

破骨細胞は照射後1週目まで非照射群ではほぼ一定の値を示したが、両照射群で照射から1日後に破骨細胞数が増加傾向を示した。最大となったのは照射後3、5日目で、その後、減少した。また、破骨細胞の大きさは照射後3日目、1週目で重粒子線照射群ではガンマ線照射群よりも小型化していた。破骨細胞は造血幹細胞に由来し、血中に循環するLate Pre-Osteoclastは、既に相当分化したものであって、放射線の影響は主として、前駆体の段階で作用するとされている。破骨細胞の増加については、前駆体に比べ放射線にやや抵抗性とされる pre-osteoclastが照射による消滅を免れても成熟が阻害され、個々の破骨細胞に骨吸収機能の低下が生じ、骨吸収能を補うため未成熟な破骨細胞が数多く出現したと考えられる。骨芽細胞数は両照射群で照射後、減少を示し、線質による有意差は認められなかったが、

22.5Gy以上以上照射したものでは両照射群とも骨芽細胞の減少は著しく、線量による有意な差異が認められた。

骨量は、非照射群では1 週目まではほぼ一定で、4週目で減少し、その後、ほぼ一定となった。両照射群では、照射後5日目まで増加し、ガンマ線照射群では1週目から減少し、非照射群より小さな値で、その後、ほぼ一定となった。重粒子線照射群では1週目以降も増加し、非照射群よりも大きな値を示し、4 週目以降ほぼ一定の値を示した。重粒子線照射群では骨量内部に軟骨を含んだ骨梁がみられ、その結果骨量が太くなっていた。ガンマ線照射群においても、照射後 5日間は骨量が増加し、骨梁内部には軟骨がみられたが、その割合は重粒子線照射群よりも少なく、その後、骨梁が消失して、骨量は減少した。重粒子線照射群ではガンマ線照射群に比べ有意に骨量が多く、ガンマ線照射と異った反応を示した。

重粒子線照射群では、非照射群よりも骨量が増加しているが、骨芽細胞数は照射によって減少した。しかし、残った骨芽細胞の骨形成能が亢進する可能性は低く、破骨細胞の成熟が阻害され小型化し、骨吸収機能が低下したためであると考えられる。肥厚した骨量の内部には軟骨を含み、破軟骨細胞による軟骨吸収機能の低下があった可能性を示唆している。また、ガンマ線照射に比べ破骨細胞がより小型化していることから、重粒子線照射が破骨細胞および破軟骨細胞の成熟に大きな影響をおよぼした可能性が考えられた。重粒子線照射はガンマ線と異なる反応を引き起こすために、骨に対する重粒子線の正確なRBEを確定することは困難であったが、重粒子線の骨代謝におよぼす影響はガンマ線とは異なることが示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 中 村 太 保

副 査 教 授 松 本 章

副 査 教 授 向 後 隆 男

学 位 論 文 題 名

重粒子線の骨代謝におよぼす影響

審査は松本、向後及び中村審査担当者全員が出席のもとに論文提出者に対し、口答で提出論文の内容とそれに関連する事項及び今後の研究の発展性についてなされた。

論文の要旨は、線量分布に優れている重粒子線が近年放射線治療の臨床で難治性の悪性腫瘍に使用されてきているが、基礎的な面での研究で未知の点も多い。特に頭頸部の放射線治療の際、従来のガンマ線と比較した基礎的な報告は少なく、臨床的に重粒子線では骨に対して従来のガンマ線より重大な影響がでているとの報告がある。そこで骨代謝におよぼす影響を明らかにするために重粒子線とガンマ線をそれぞれラット膝関節部に照射し、骨動態を組織学的に経時的に検索し変化の差異を検討した。

材料と方法

3週齢の雄ラットを重粒子線照射群、ガンマ線照射群、非照射群に分け、膝関節部に15Gy, 22.5Gy および 30Gyを一回照射した。照射後、経時的に屠殺し、脛骨近位骨幹端部二次海綿骨中の骨芽細胞数、破骨細胞数、破骨細胞の大きさ及び骨量を求めた。

結果

組織学的には、照射後1日目では、著明な変化は認められなかった。照射後2日目では、照射群で骨髄細胞の減少が認められ、破骨細胞が骨梁表面に多数認められた。照射後3日目では、照射群では骨量の幅が増大し、骨梁辺縁は石灰化した骨基質で取り囲まれ、内部に軟骨が認められた。

照射後5日目では、両照射群で骨梁は、肥厚し短くなっていた。重粒子線照射群では骨髄は線維化し、血管腔は狭窄し、骨梁は周辺部を石灰化した骨基質で取り囲まれ、内部には軟骨が認められた。照射後1週間目では、重粒子照射群では、肥厚した骨梁と骨髄細胞の減少と線維化がみられたが、ガンマ線照射群では線維化は認められなかった。

4週目では、重粒子照射群は、肥厚した骨梁と骨梁内部に軟骨がみられ、骨髄腔は線維化し、血管腔はほとんどみられなかった。ガンマ線照射群では骨梁の消失は大きく、骨髄は脂肪化が多く認められた。12週目以降、重粒子線照射群では、内部に軟骨を含む肥厚した骨梁が見られ、骨量の増加、骨髄腔の著しい線維化がみられたが、ガンマ線照射群では骨梁の消失は大きくなり、骨髄は造血細胞と脂肪によって満たされた。

組織計量学的には、照射後1日目では、照射群で非照射群とほぼ同数の破骨細胞が認められたが、1日目以降、増加したが、重粒子線照射群では3日目に、ガンマ線照射群では5日目に急激に減少した。両群照射後4週目以降の観察では、線量の増加に従って破骨細胞数は減少した。照射後3日、7日目の破骨細胞の大きさは照射群において線量の大きいものほど小型で、重粒子線照射群の破骨細胞の方が小型であった。

骨芽細胞数は非照射群では増加を示したが、照射群では、著しい減少を示し、24週目で30Gy, 22.5Gy照射群ではほぼ消失した。線質による差は認められなかったが、線量による差異を認めた。骨量の計測結果は非照射群の骨量ではほぼ一定の値を示した。ガンマ線照射群では5日目まで、重粒子線照射群では1週目まで増加した。その後、重粒子線照射群では非照射群よりも大きな値を示し、ガンマ線照射群では非照射群よりも小さな値を示し、一定となった。

考察

ガンマ線照射による骨壊死を引き起こす線量は、各々60Gyないし100Gyとされているが、一回照射に相当するNSDは、17.5get, 24.5getのため、15Gy, 22.5Gy, 30Gyを一回照射した。

重粒子線照射群では骨量内部に軟骨を含んだ骨梁がみられ、その結果骨梁が大きくなっていった。ガンマ線照射群においても、照射後5日間は骨量が増加し、骨梁内部には軟骨がみられたが、その割合は重粒子線照射群よりも少なく、その後、骨梁が消失して、骨量は減少した。重粒子線照射群ではガンマ線照射群に比べ有意に骨量が多く、ガンマ線照射と異った反応を示した。

重粒子線照射群では、非照射群よりも骨量が増加しているが、照射された骨芽細胞の骨形成能が亢進する可能性は低く、破骨細胞の成熟が阻害され小型化し、骨吸収機能が低下したためであると考えられる。肥厚した骨量の内部には軟骨を含み、破軟骨細胞による軟骨吸収機能の低下があった可能性を示唆している。また、ガンマ線照射に比べ破骨細胞がより小型化していることから、重粒子線照射が破骨細胞の成熟に大きな影響をおよぼした可能性が考えられた。重粒子線照射はガンマ線と異なる反応を引き起こし、骨に対する重粒子線の正確なRBEを確定することは困難で、重粒子線の骨代謝におよぼす影響はガンマ線とは異なることが示された。

次いで本論文提出者に本論文の内容に関する質問がおこなわれたが、適切な回答が得られた。本研究は重粒子線とガンマ線の骨に対する影響が異なる点を明らかにした点で、臨床面での発展に寄与しうる研究であると認められた。以上より、審査委員は全員、学位申請者が博士（歯学）の学位授与にふさわしいと認定した。