

氏名	岩下恵子 <small>いわしたけいこ</small>
学位の種類	博士（健康科学）
学位記番号	第28号
学位授与年月日	令和5年3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文名	ヘアレスマウスを用いた組織反応から紐解く放射線皮膚炎の進行と回復におけるスキンケア効果の検証 The effect of skin care on the progression and recovery of radiation dermatitis on hairless mice in the light of tissue response.
指導教員	主指導教員：小嶋光明 准教授 副指導教員：恵谷玲央 講師
論文審査委員	主査：濱中 良志教授 副査：定金香里 准教授 副査：堀裕子 講師

論文内容の要旨

【目的】

がんの放射線治療後に生ずる放射線皮膚炎に対するスキンケアの効果について、十分な科学的エビデンスが得られていない。本研究は、放射線皮膚炎に対するスキンケアの効果、炎症反応および組織回復の時空間的視点から検証することを目的に行った。

【方法】

雌ヘアレスマウス（Hos：HR-1）の背面10mm四方に10Gyまたは40GyのX線を照射した。照射後、標準的スキンケアとして、保湿ケア（保湿ケア群）もしくは洗浄ケア（洗浄ケア群）を行い、経皮水分蒸散量（Transepidermal Water Loss：TEWL）の測定と、皮膚症状の観察を2日おきに実施した。さらに、40Gyを照射したマウスは照射後21日目、40日目に皮膚組織を採取し、HE染色ならびに多重蛍光免疫染色法を用いて解析を行った。

【結果・考察】

10Gy照射後のマウスは、皮膚に可視的な変化は生じなかったが、TEWL値の上昇が観察された。40Gy照射後のマウスでは、放射線皮膚炎が発生し、また、10Gy照射後のマウスと比較して、より顕著なTEWL値の上昇を観察した。以上の結果から、放射線照射によってTEWL値が上昇すること、またその変化量は線量によって異なる可能性が示唆された。HE染色による組織学的解析からは、40Gy照射後のマウスで、照射エリアの表皮肥厚、皮脂腺や毛嚢洞の消失、脂肪組織の消失・縮退、筋組織の構造変化が観察され、放射線皮膚炎を構成する多様な組織反応の存在が明らかとなった。また、保湿ケア群と洗浄ケア群は、ケアなし群と比較し、表皮肥厚が抑制され、早期に改善していたことから、スキンケアが表皮障害の修復を促進することが示唆された。また、多重蛍光免疫染色法による解析から、照射エリアでCK14陽性の基底細胞の多列化とCK1陽性の表皮細胞の重層化が観察され表皮構造の変化が生じていること、さらに基底細胞のPCNA陽性率が顕著に増加することが明らかになった。一方で、照射後40日目になると、保湿ケア群と洗浄ケア群では表皮構造の変化が改善傾向であること、またPCNA陽性率も低下し、特に洗浄ケア群でPCNA陽性率が大幅に低下していた。以上の結果から、放射線照射によって障害を受けた表皮の再生のために、基底層の細胞供給が促進されたことが表皮肥厚の要因と考えられ、スキンケアが放射線照射によって生じた組織反応の抑制や障害組織の回復を促進する可能性が示唆された。また、Iba-1陽性マクロファージやCD80陽性マクロファージの挙動から、これらのマクロファージが放射線照射によって障害を受けた毛嚢洞や皮脂腺のクリアランスと炎症反応惹起に関与しているだけでなく、過剰な免疫反応を制御する挙動が観察され、放射線照射後の炎症反応・組織回復の様態を促進・制御していることが示唆された。

本研究結果より、放射線照射後の組織反応や放射線皮膚炎に、スキンケアが組織反応の抑制や障害組織の回復を促進する可能性が示唆され、スキンケアの実施を支持するエビデンスになり得ると考える。

Abstract

The purpose of this study was to examine the effect of skin care on radiation dermatitis (RD) by analyzing the inflammatory response and tissue recovery. Female hairless mice were irradiated with 10 Gy or 40 Gy using an X-ray irradiation device, and the skin care group received either moisturizing or washing care. The observation parameters were transepidermal water loss (TEWL) and skin symptoms. HE staining and multiplex fluorescent immunohistochemistry (mfIHC) were analyzed on days 21 and 40 after 40 Gy irradiation. The 10 Gy irradiated mice did not develop RD, but TEWL increased, while the 40 Gy irradiated mice developed RD and TEWL increased significantly. Therefore, the increase in TEWL can be considered to be radiation-induced and dose-dependent. HE staining analysis showed that epidermal thickening was suppressed and improved early in the skin care group, suggesting that skin care promotes repair of epidermal lesions. In addition, the analysis by mfIHC suggested that skin care may suppress tissue reaction and promote recovery of damaged tissues and suppress excessive inflammatory response. The results of this study suggest that skin care may suppress tissue reactions and promote recovery of damaged tissues in tissue reactions and RD after irradiation, and provide evidence to support the implementation of skin care.

論文審査の結果の要旨

本論文では、がんの放射線治療後に生ずる放射線皮膚炎に対するスキンケアの効果について炎症反応および組織回復を時空間的な観点から検証した。雌ヘアレスマウスにX線照射し、経皮水分蒸散量の測定、皮膚症状の肉眼的観察および組織学的観察（HE染色と多重蛍光免疫染色）を行い、皮膚障害の回復過程を示した。また、標準的スキンケアにより照射エリア全体で炎症反応が効率的に進み、組織回復が亢進することを明らかにした。更に、新たな皮膚炎の評価ツールとして炎症の赤みを肉眼的に評価するAEスコア（Adverse Events Score）と画像解析ソフトを用いることで詳細な解析が可能なTRS（Total Redness Score）を作成した。本論文で示された放射線照射による皮膚障害の回復過程の組織学的解明、スキンケアの重要性の再確認および皮膚炎の新規評価ツールは、今後改善の余地はあるものの、放射線皮膚炎の軽減に向けた対策の構築やスキンケアへの信頼性の構築の観点から意義深いものであり、博士（健康科学）の学位論文としてふさわしいものと判断した。