

病的内圧を再現する培養装置の開発：圧付加による神経変性には接着分子 CADM1の shedding が関与する

萩山 満 井上 敬夫 木村 竜一朗 高島 康利 伊藤 彰彦

病理学

緑内障や水頭症では眼内圧や脳室内圧の上昇(30-50 cmH₂O)による不可逆的な神経細胞死が原因とされるが、圧付加に対する細胞応答の分子機序は未解明である。IgCAM型接着分子 cell adhesion molecule 1 (CADM1)は上皮や神経に発現し、細胞外傍細胞膜領域において酵素的に切断 (shedding) される。先行研究において、肺気腫では CADM1 shedding が亢進状態にあり、shedding 産物である細胞内断片 (α CTF) がミトコンドリアに蓄積して、肺上皮アポトーシスを誘導することを明らかにした。腫瘍狭窄により内腔が拡張した結腸では、筋間神経叢神経節細胞数および筋層内神経線維密度の減少と神経 CADM1 の shedding 亢進が見出され、圧付加による神経変性に CADM1 shedding の関与が示唆された。この可能性を検証するため、半透膜付き培養インサートに細長い円筒を垂直に接続することにより、円筒内の水柱の高さ分の圧力を細胞が受ける 2 チャ

ンバー培養装置を作製した。装置全体を CO₂ インキュベーター内に設置して、水柱50 cm 下で細胞を培養し、円筒内の pH・O₂・CO₂ ガス分圧は下チャンバーと変わらないことを確認した。マウス後根神経節細胞 (DRG) を本装置で培養したところ、30 cmH₂O 以上の水柱下培養で、CADM1 shedding が亢進し α CTF が増加した。形態学的には、神経軸索の減少・狭小化と CADM1分子の凝集が観察された。またミトコンドリアマーカーである Mitotracker は軸索上の数が減少するとともに凝集し、CADM1 の凝集体としばしば共局在していた。これらの軸索変性所見は DRG に α CTF を遺伝子導入することでほぼ完全に再現された。以上の結果から、圧付加によって神経軸索では、CADM1の shedding 亢進が惹起され、その結果過剰に産生された α CTF が軸索変性を誘導することが示唆された。

放射線治療の急性障害対策

～白血球減少症に対するセファランチンの効果～

金森修一, 稲田正浩, 福田浩平, 建部仁志, 石川一樹, 中松清志, 立花和泉, 横川正樹, 西村恭昌

放射線医学教室 放射線腫瘍学部門

【目的】放射線治療による白血球減少症に対するセファランチンの有効性を後方視的多施設共同研究として再評価すること。

【対象と方法】2007年4月から2012年11月に総照射線量40Gy以上の放射線治療を施行し、セファランチンを2週間以上単独投与された20歳以上の悪性腫瘍症例を対象とした。まず近畿大学でプロトコルを作成し、当院の倫理委員会承認を得た。各施設の倫理委員会において承認された合計9施設から84症例が登録された。初期登録後の分析中にデータの厳格管理を担保するため第三者による診療録と調査表との照合作業 (SDV: Source Data Verification) を追加することとした。その結果、2施設では個人情報保護の観点から SDV の承認が得られなかったため、7施設から登録された65症例 (男性31例, 女性34例) を対象とした。放射線治療の内容や併用薬についても SDV による検証を行い、全治療期間における白血球数、赤血球数、血小板数の変動およびセファランチンの効果と有害事象を評価した。全227件の採血結果について各血球数の変動を以下の時系列 (A: 放射線治療前, B: 白血球減少症確認時, C: セファランチン投与開始時, D: 投与開始2週後, E: 投与開始4週後, F: 投与終了時) で評価した。早期・晩期の有害事象については CTCAE 分類 v3.0に準拠

し評価した。

【結果】放射線治療前と比較して白血球減少確認時には全ての血球数が有意に減少した。平均白血球数は放射線治療前には5100 (/ μ L) であり、白血球減少確認時には3100 (/ μ L) と有意に減少したが、セファランチン投与終了時には4300 (/ μ L) まで有意に回復した。一方、一旦減少した赤血球数はセファランチン投与終了時にも変動はなかった。血小板数は緩徐に回復したが、有意差は認めなかった。また、セファランチンに起因する重篤な有害事象は認めなかった。

【考察】セファランチンは放射線照射による白血球減少症に保険適応のある数少ない薬剤であり、現在まで半世紀近く全国の多くの放射線治療患者に処方されてきている。しかし、現保険診療に準拠した放射線療法に伴う白血球減少症に対するセファランチンの臨床的効果については単施設からの報告に限られていた。後方視的疫学研究であるが多施設共同で SDV も追加しており、本研究によりセファランチンの放射線治療による白血球減少症の有効性を再評価できた意義は高いと考えられる。

【まとめ】後方視的研究ではあるが、セファランチンは放射線治療による白血球減少症に対して安全で有意に効果的な薬剤である。