演題名 クローン性造血が放射線肺臓炎に及ぼす影響の検討
演者氏名 山口　穂乃香
所属先　大阪大学大学院　医学系研究科　生体物理工学講座　放射線治療生物学

筆頭演者 山口穂乃香 1
共同演者 立川章太郎 2　村上智哉 2　黒巣直哉 1　勝木翔平 1　玉利慶介 2
皆巳和賢 3　小川和彦 2 高橋豊 1

施設
1 大阪大学大学院　医学系研究科　生体物理工学講座　放射線治療生物学
2 大阪大学大学院　医学系研究科　放射線統合医学講座　放射線治療学
3 大阪大学大学院　医学系研究科　国際交流推進戦略部

【背景】造血幹細胞に生じた体細胞変異をもつクローンが血液中で選択的に増殖するクローン性造血（clonal hematopoiesis：CH）は、加齢や慢性炎症などと関連することが知られている。一方、胸部放射線治療後に生じる放射線肺臓炎は、炎症反応が持続することで肺線維症へ進展し、長期的な呼吸機能障害につながる。CH では炎症反応が亢進していることから、放射線照射による肺障害を増悪させる可能性が考えられる。しかし、CH が放射線照射後の炎症反応および肺線維化に及ぼす影響は明らかではない。

【方法】CH モデルとして造血幹細胞特異的 Tet2 ノックアウト（Tet2-KO）マウス、対照として野生型（WT）マウスを用いた。両群に胸部 20 Gy の単回放射線照射を行い、照射後 1、8、16 週に血清中の炎症性サイトカインを（Cytometric Bead Array：CBA）法により測定するとともに、肺組織中のコラーゲン量をコラーゲンアッセイにより評価した。また、照射後 20 週で CT による肺含気量解析および Sirius Red 染色による肺線維化評価を行った。

【結果】CBA による解析では、IL-12p70、TNF、IFN-γ、MCP-1、IL-6 などの炎症性サイトカインが、WT 群と比較して Tet2-KO 群で高値を示す傾向が認められた。コラーゲンアッセイでは、WT 群において非照射群と比較して照射 8 週で肺コラーゲン量が有意に増加した（p=0.0247）。16 週では増加傾向を認めたものの、有意差には至らなかった（p=0.0881）。一方、Tet2-KO 群では照射によるコラーゲン量の有意な増加は認められなかった。CT および Sirius Red 染色による解析においても、WT 群では放射線照射後に肺含気量の低下および線維化の増加が認められた一方、Tet2-KO 群ではこれらの変化が認められなかった。

【結論】CH では、放射線照射後の炎症性サイトカインが高値を示す一方で、WT 群で認められた照射後の肺コラーゲン量の増加は認められなかった。このことから、CH は放射線照射後の炎症反応を増強する一方、肺線維化を促進するとは限らず、むしろ線維化が進行しにくい可能性が示唆された。炎症性サイトカインの持続的な上昇が、線維化促進性のマクロファージ表現型への移行を妨げている可能性を仮説とし、現在、CH において炎症反応が亢進する一方で肺線維化が進行しにくい機序を明らかにするため、免疫細胞および線維化関連因子の解析を進めている。CH による炎症環境が、放射線照射後の肺組織修復や線維化形成にどのような影響を及ぼすかを明らかにす

ることで、CH を有するがん患者における放射線治療後の肺障害のリスク評価や、放射線治療の安全性向上につながる可能性がある。