

令和 2 年 7 月 13 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10449

研究課題名(和文)放射線治療にともなう心血管疾患の分子病態の解明と予知-DNA損傷の視点から

研究課題名(英文)Cardiovascular complication and DNA damage in radiation therapy

研究代表者

石田 隆史(Ishida, Takafumi)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：40346482

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部がんに対する放射線治療を受ける患者の単核球において、治療後1細胞あたりH2AXのフォーカス数および二動原体染色体数は有意に増加した。IL-6やIL-1betaなど炎症性サイトカインの発現も増加した。またNF-kappaBの有意な活性化も認められた。頸動脈エコーにおいては、治療前より対照群に比して内膜中膜複合体肥厚度(IMT)は増加していた。以上より、放射線治療による被ばくにより単核球においてDNA損傷が生じることを契機に炎症シグナルが活性化し、サイトカインの発現が生じることが明らかとなり、これら一連の現象が動脈硬化の促進に寄与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線治療による動脈硬化性病変の増悪にDNA損傷あるいはDNA損傷応答が関与することが示唆された。この経路を定量することにより、動脈硬化性病変が増悪する患者を予知する手がかりとなり得ることが示唆された。またこの経路を標的とすることが、放射線治療の副作用を最小限に留めつつ、その恩恵を最大限に享受する方策を作るうえで重要な手がかりとなり得る。

研究成果の概要(英文)：Radiotherapy for head and neck cancer increases the risk of exacerbation of carotid atherosclerotic lesions and thereby that of stroke. This study examined the effect of radiation on DNA damage/DNA damage response in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer. Peripheral mononuclear cells from patients with head and neck cancers were isolated before and after radiotherapy. gammaH2AX were measured as a marker for DNA double-strand breaks by immunofluorescent study, and dicentric chromosomes were quantified as a marker for chromosome aberration by FISH. Both gammaH2AX and dicentric chromosomes in mononuclear cells were increased after radiotherapy. The expression of inflammatory cytokines were also increased. Immunoblot showed NF-kappaB activity was increased after radiotherapy. Thus, DNA damage and DNA damage response may mediate acceleration of atherosclerosis in patients with head and neck cancer by radiotherapy.

研究分野：循環器内科学

キーワード：DNA損傷

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射線治療による動脈硬化病変の加速

近年悪性腫瘍の診断と治療が発達し、患者の予後が著しく改善した。このため治療の副作用も注目されるようになった。放射線治療による血管病変はその代表的かつ重大な事象である。例えば、乳ガンなどの胸部悪性腫瘍に対する放射線治療により、虚血性心疾患が増加すること、同様に頭頸部ガンに対する放射線治療により、脳卒中のリスクが増加することが知られている (New Engl J Med 2013;368:987)。放射線治療による血管病変は、既知の動脈硬化の危険因子が多い患者に生じやすいこと、被曝線量に比例すること、若年で被ばくするほど生じやすいことが明らかにされている。一方病理学的な検討によると、通常の動脈硬化病変に比べて、lipid core が小さく、マクロファージの浸潤が乏しいことが示されている。このように放射線治療による血管病変には、通常の動脈硬化病変と類似する点と相違する点が混在している。すなわち、放射線治療により、動脈硬化病変が加速するリスクが増すことは明らかであるが、その発症の分子メカニズムには未だ不明な点が多く残されている。

DNA 損傷と心血管疾患

最近の研究により、早老症候群の原因遺伝子のほとんどが DNA 損傷 / 損傷応答に關与する分子をコードすることが明らかとなった。例えばウェルナー症候群は早発の動脈硬化を特徴とし、平均寿命 46 歳で心筋梗塞や脳卒中で亡くなる。その原因遺伝子 WRN は DNA 修復に必須のヘリカーゼであり、本症では WRN の変異により DNA 修復が正常に行われなことが明らかにされている。また、ハッチンソン-ギルフォード早老症候群 (HGPS) も若年から著しい動脈硬化をきたし、平均寿命 13 歳で主に心筋梗塞で亡くなるまれな疾患であるが、この疾患においても DNA 修復の異常による DNA 損傷の蓄積が病因の本質であると考えられている。我々はヒト動脈硬化病変において DNA の二本鎖切断が蓄積していることを見いだした。これらの知見から、動脈硬化の進展機序として DNA 損傷の關与が強く示唆される。

放射線治療による正常細胞の DNA 損傷

ガンに対する放射線治療は、ガン細胞が正常細胞よりも放射線感受性が高く、DNA 損傷により細胞死に至りやすいことを利用している。しかしながら放射線治療により正常細胞においてどの程度 DNA 損傷が生じるかに関する情報は乏しい。我々は DNA 損傷応答の key molecule である γ H2AX の核内フォーカスを単核球内において測定することにより、末梢血採血にて簡便かつ正確に DNA 2 本鎖切断を定量する方法を確立した。さらに、この技術を用いて一回の心臓 CT による被ばくのみで単核球内の DNA 損傷が有意に増加することを明らかにした。さらに我々は、虚血性心疾患の強力な危険因子である喫煙が、末梢血単核球 DNA の 2 本鎖切断をもたらすこと、禁煙によりこの DNA 損傷が著明に減少することを見いだした。

放射線感受性

放射線治療により心血管疾患が生じやすい患者の背景は前述したとおりだが、おそらく放射線感受性の個人差も大きく影響していると考えられる。しかしながら個々の正常細胞の放射線感受性を評価する手立ては今のところない。従って放射線治療の恩恵を最大限に享受するには、正常細胞の放射線感受性を評価することが極めて重要である。

2. 研究の目的

放射線治療を受けた患者の末梢血単核球を用いた実験により、放射線治療による心血管疾患発症に DNA 損傷/DNA 損傷応答が關与しているか否かを明らかにする。

3. 研究の方法

頭頸部ガンに対する放射線治療前後で患者の末梢血単核球の DNA 損傷 / DNA 損傷応答を測定し、その程度と頸動脈エコーなどにより評価した血管病変の程度との関連性を検討する。

対象：放射線治療を受ける頭頸部ガン患者

除外基準：85 歳以上の超高齢者、Stage IV など全身状態の悪い患者

DNA 損傷の評価-放射線治療前後で採血・単核球を分離し、以下の評価を行う。

- i) γ H2AX-短期的影響：ゲノム DNA の 2 本鎖切断の指標として測定する。免疫蛍光法にて核内の γ H2AX のフォーカスを描出し、1 細胞あたりのフォーカス数およびフォーカス陽性細胞の割合 (%) を算出する。
- ii) 染色体異常-中期的影響：FISH を用いて 1000 細胞あたりの異常染色体の数を算出する。

DNA 損傷応答の評価

単核球において ATM などの DNA 損傷応答における主要分子の活性をそれぞれのリン酸化抗体を用いたウェスタンブロットにより測定する。

4) 血管障害の評価

局所病変：頸動脈エコーを検査前後で行い、総頸動脈での平均内膜中膜複合体 (mean IMT、max IMT)、プラーク (サイズ、形態、内部の正常、可動性)、狭窄率などを評価する。

4. 研究成果

頭頸部ガンに対して放射線治療を受ける患者から採血、単核球を分離し、治療前後において、DNA 二本鎖切断のマーカとして H2AX を、染色体異常の指標として二動原体染色体を定量した。放射線治療前に比して、治療後 1 細胞あたり H2AX のフォーカス数および二動原体染色体数は有意に増加した。IL-6 や IL-1 β など炎症性サイトカインの発現も増加した。また ATM および NF- κ B の有意な活性化も認められた。頸動脈エコーにおいては、治療前より対照群に比して内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) は増加していた。脳卒中などの有害事象は生じなかった。以上より、放射線治療による被ばくにより単核球において DNA 損傷が生じることを契機に炎症シグナルが活性化し、サイトカインの発現が生じることが明らかとなり、これら一連の現象が、動脈硬化の促進に寄与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sato Akihiko, Yoshihisa Akiomi, Miyata?Tatsumi Makiko, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Ishida Takafumi, Ohtake Tohru, Takeishi Yasuchika	4. 巻 10
2. 論文標題 Valvular heart disease as a possible predictor of?trastuzumab?induced cardiotoxicity in patients with breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 37-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1764	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishida Takafumi, Ishida Mari, Tashiro Satoshi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 42
2. 論文標題 DNA Damage and Senescence-Associated Inflammation in Cardiovascular Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 531 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00865	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shi Lin, Fujioka Kurumi, Sakurai-Ozato Nami, Fukumoto Wataru, Satoh Kenichi, Sun Jiyong, Awazu Akinori, Tanaka Kimio, Ishida Mari, Ishida Takafumi, Nakano Yukiko, Kihara Yasuki, Hayes C. Nelson, Aikata Hiroshi, Chayama Kazuaki, Ito Takashi, Awai Kazuo, Tashiro Satoshi	4. 巻 190
2. 論文標題 Chromosomal Abnormalities in Human Lymphocytes after Computed Tomography Scan Procedure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 424 ~ 432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1667/RR14976.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Satoshi, Yoshihisa Akiomi, Sato Yu, Kanno Yuki, Watanabe Shunsuke, Abe Satoshi, Sato Takamasa, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinical Significance of Get With the Guidelines?Heart Failure Risk Score in Patients With Chronic Heart Failure After Hospitalization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e008316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.117.008316	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Tomoko, Yoshihisa Akiomi, Sugimoto Koichi, Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Kaneshiro Takashi, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 13
2. 論文標題 Associations between diabetes mellitus and pulmonary hypertension in chronic respiratory disease patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0205008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0205008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nodera Minoru, Oikawa Masayoshi, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 685
2. 論文標題 Sympathetic nervous remodeling is induced in the intermediolateral nucleus after myocardial infarction? Role of BDNF-TrkB axis-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 114 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.08.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kiko Takatoyo, Yoshihisa Akiomi, Kanno Yuki, Yokokawa Tetsuro, Abe Satoshi, Miyata-Tatsumi Makiko, Misaka Tomofumi, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 59
2. 論文標題 A Multiple Biomarker Approach in Patients with Cardiac Sarcoidosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 996 ~ 1001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.17-695	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokokawa Tetsuro, Sato Takamasa, Suzuki Satoshi, Oikawa Masayoshi, Yoshihisa Akiomi, Kobayashi Atsushi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Suzuki Hitoshi, Saitoh Shu-ichi, Ishida Takafumi, Shimouchi Akito, Takeishi Yasuchika	4. 巻 59
2. 論文標題 Change of Exhaled Acetone Concentration Levels in Patients with Acute Decompensated Heart Failure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 808 ~ 812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.17-482	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Shinya, Yoshihisa Akiomi, Sato Yu, Sato Takamasa, Kamioka Masashi, Kaneshiro Takashi, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Suzuki Hitoshi, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 29
2. 論文標題 Utility of heart rate turbulence and T-wave alternans to assess risk for readmission and cardiac death in hospitalized heart failure patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 1257 ~ 1264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.13639	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihisa Akiomi, Suzuki Satoshi, Sato Yu, Kanno Yuki, Abe Satoshi, Miyata Makiko, Sato Takamasa, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 121
2. 論文標題 Relation of Testosterone Levels to Mortality in Men With Heart Failure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1321 ~ 1327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2018.01.052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihisa Akiomi, Kimishima Yusuke, Kiko Takatoyo, Sato Yu, Watanabe Shunsuke, Kanno Yuki, Abe Satoshi, Miyata Makiko, Sato Takamasa, Suzuki Satoshi, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 121
2. 論文標題 Usefulness of Urinary N-Terminal Fragment of Titin to Predict Mortality in Dilated Cardiomyopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1260 ~ 1265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2018.01.046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihisa Akiomi, Abe Satoshi, Kiko Takatoyo, Kimishima Yusuke, Sato Yu, Watanabe Shunsuke, Kanno Yuki, Miyata-Tatsumi Makiko, Misaka Tomofumi, Sato Takamasa, Suzuki Satoshi, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 24
2. 論文標題 Association of Serum Zinc Level With Prognosis in Patients With Heart Failure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Failure	6. 最初と最後の頁 375 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cardfail.2018.02.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Satoshi, Yoshihisa Akiomi, Sato Yu, Watanabe Shunsuke, Yokokawa Tetsuro, Sato Takamasa, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Suzuki Hitoshi, Saitoh Shu-ichi, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 5
2. 論文標題 Association between sleep-disordered breathing and arterial stiffness in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 284 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12273	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihisa Akiomi, Kimishima Yusuke, Kiko Takatoyo, Sato Yu, Watanabe Shunsuke, Kanno Yuki, Abe Satoshi, Miyata-Tatsumi Makiko, Sato Takamasa, Suzuki Satoshi, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Yamaki Takayoshi, Sugimoto Koichi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Suzuki Hitoshi, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 258
2. 論文標題 Liver fibrosis marker, 7S domain of collagen type IV, in patients with pre-capillary pulmonary hypertension	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 269 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2018.01.138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Chiemi, Ishida Mari, Ohba Hideo, Yamashita Hiromitsu, Uchida Hitomi, Yoshizumi Masao, Ishida Takafumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Fish oil omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate oxidative stress-induced DNA damage in vascular endothelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0187934 ~
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0187934	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ariyandy Andi, Sakai Chiemi, Ishida Mari, Mizuta Ryusei, Miyagawa Kiyoshi, Tashiro Satoshi, Kinomura Aiko, Hiraaki Koji, Ueda Keitaro, Yoshizumi Masao, Ishida Takafumi	4. 巻 41
2. 論文標題 XRCC3 polymorphism is associated with hypertension-induced left ventricular hypertrophy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 426 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0038-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakane Hiroaki, Ishida Mari, Shi Lin, Fukumoto Wataru, Sakai Chiemi, Miyata Yoshihiro, Ishida Takafumi, Akita Tomoyuki, Okada Morihito, Awai Kazuo, Tashiro Satoshi	4. 巻 295
2. 論文標題 Biological Effects of Low-Dose Chest CT on Chromosomal DNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiology	6. 最初と最後の頁 439 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1148/radiol.2020190389	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石田隆史
2. 発表標題 DNA損傷と動脈硬化
3. 学会等名 脳心血管抗加齢研究会 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石田 万里 (Ishida Mari) (30359898)	広島大学・医系科学研究科(医)・准教授 (15401)	
研究分担者	鈴木 義行 (Suzuki Yoshiyuki) (60334116)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	