

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17524

研究課題名(和文) 心臓への粒子線照射後の組織学的、電気生理学的変化の解析と不整脈治療への展開

研究課題名(英文) Electrophysiological and Pathological Impact of Medium-Dose External Carbon Ion and Proton Beam Radiation on the Left Ventricle in an Animal Model

研究代表者

高見 充 (Takami, Mitsuru)

神戸大学・医学部附属病院・特定助教

研究者番号：50793717

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：体外から心室筋への中等量の炭素線や陽子線の粒子線照射は電氣的障害や組織変化をもたらし、その変化は照射後3カ月の時点で明らかであり6カ月後まで維持されていた。今回の研究では照射範囲を大きくしたことにより心嚢水、照射部の皮膚変化や放射線肺炎などの周辺臓器への影響も確認することができた。これらの結果から難治性の心室性不整脈を持つ患者において中等量の炭素線、陽子線を心筋に照射する事により、その不整脈基質部位を変性させ、不整脈を減らす事ができる可能性が示唆された。この治療を行う時には、周辺臓器への被曝を避けるために照射範囲を可能な限り最小化する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在不整脈に対する治療として薬物治療やカテーテル心筋焼灼術などが進歩してきている。しかし難治性でかつ致死的な不整脈も存在し突然死などの原因にもなりうる。

粒子線照射はカテーテルなどを体内に挿入する事なく、体外から照射が可能であり侵襲度も低い。今回の研究結果から心臓への粒子線照射が今後、難治性不整脈に対する革新的治療法となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：External beam radiation using medium-dose (25 gray equivalent) carbon ion and proton beam resulted in significant electrophysiological disturbance and pathological changes in the myocardium of the left ventricle. Most electrophysiological and pathological changes were obvious at 3 months after radiation and continued at the 6-month follow-up. A large radiation area in the present study resulted in pericardial effusion, precordial skin abnormalities, and partial radiation pneumonitis. Medium-dose carbon ion and proton beam radiation can modify the arrhythmogenic substrate in patients with catheter ablation-resistant ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. When using this treatment, the radiation area should be focused as narrowly as possible to minimize radiation exposure to the surrounding normal tissues.

研究分野：循環器

キーワード：粒子線 炭素線 陽子線 放射線 不整脈 心室頻拍 心室細動

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 不整脈治療の問題点

心臓の不整脈治療に対して、薬物治療またはカテーテルを体内に挿入し心臓内で高周波通電を行うカテーテルアブレーション治療が行われている。しかしカテーテルを体内に挿入、通電を行う事による血管損傷、心筋損傷、出血、血栓塞栓症、神経障害などの重篤な合併症を有する。また心筋深層に不整脈の起源がある場合には高周波通電のエネルギーが到達困難であり不整脈の再発を繰り返す事も少なくない。

#### (2) 粒子線治療とは

近年、粒子線(炭素線、陽子線)を用いた放射線治療が一部の施設で行われている。放射線治療には大きく分けてX線、 $\gamma$ 線を使用した光子線治療と炭素線、陽子線などを使用した粒子線治療に分けられる。その特性の違いは以下のようになっている。

従来の光子線治療では体外から照射した際、エネルギーのピークは体表となり、その後減衰して体内深部の目標部位にエネルギーを与える。このため目標部位だけでなく周辺正常組織にもダメージを与える事となる。一方粒子線はブラッグピークと呼ばれる特殊な性質を有し体内の目標部位に高い精度で線量を集中させ周囲の正常組織への影響を最小限にする事が可能である。

同じ吸収線量でも細胞中のDNAへのダメージ、細胞を死滅させる効果(生物学的効果比)が高く、特に炭素線の場合はX線、 $\gamma$ 線と比較すると2-3倍の効果を持っている。

我々は粒子線のこれらの特性を利用する事により、心臓不整脈疾患の治療に応用できる可能性があると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は生体動物の心臓に体外から粒子線照射を行い、心臓刺激伝導系、心筋組織への影響を明らかにすることである。この研究結果は粒子線を用いた非侵襲的な心疾患治療法の開発に結びつくと考えられる。

### 3. 研究の方法

生体動物の心臓に体外から粒子線照射を行い、心臓刺激伝導系、心筋組織への影響、更に粒子線照射の精度を明らかにするため以下の研究を行う。

1) ウサギの心臓に体外から粒子線照射(異なる線量)を行い、心電図変化などを経時観察し、その後電極カテーテルを用いて電気生理学検査を施行した後に心臓の肉眼的、組織学的評価を行う。また粒子線の違いによる心臓への影響の差を検討するため、炭素線照射と陽子線照射の2群に分け、照射後の経過、電気生理学的変化、組織学的変化を比較検討する。

#### 1. 粒子線の心臓に対する影響の解明

健常ウサギを兵庫県粒子線医療センターに搬送し心臓全体をターゲットとして体外から粒子線の照射を行う。全身麻酔にて四肢を抑制し照射前に心エコー図検査にて体表からの心臓の深さを測定し、照射野を決定する。照射野の詳細な設定、実際の照射に関しては粒子線医療センターの医師(沖本)、臨床物理士(壽賀)と共に行う。照射線量による影響の違いを調べるためにウサギを25Gy、35Gy、45Gy、55Gyの照射線量の異なる4群に分け照射を行う。対照群は粒子線非照射のウサギとする。照射前、直後、その後定期的に体表心電図検査を行い、心電図変化を評価する。心電図施行の際には心エコー図検査を毎回施行し、心収縮力、壁運動評価、弁膜症、心嚢水貯留などの評価を行っていく。照射1-2ヶ月後、または著明な心電図変化が起こった時点で電気生理学的変化の検討を行う。全身麻酔下で開胸し心外膜側にカテーテル電極を接触させ局所電位の波高、時相、伝導時間などを記録し、局所電位の減高/消失、伝導遅延/ブロックなどの評価を行う。これらのデータは3次元の電気解剖学的マッピングシステムとしてコンピュータ上で視覚化する事が可能である。その後、ウサギを安楽死させ心臓、周辺臓器(肺、食道、気管、大動脈など)を摘出し肉眼的変化を観察する。組織学的に心筋細胞の変化、線維化などを検討する。心筋細胞のアポトーシスを確認するためTUNEL法を用いて評価を行う。

#### 2. 粒子線の種類による心臓への効果の違いの解明

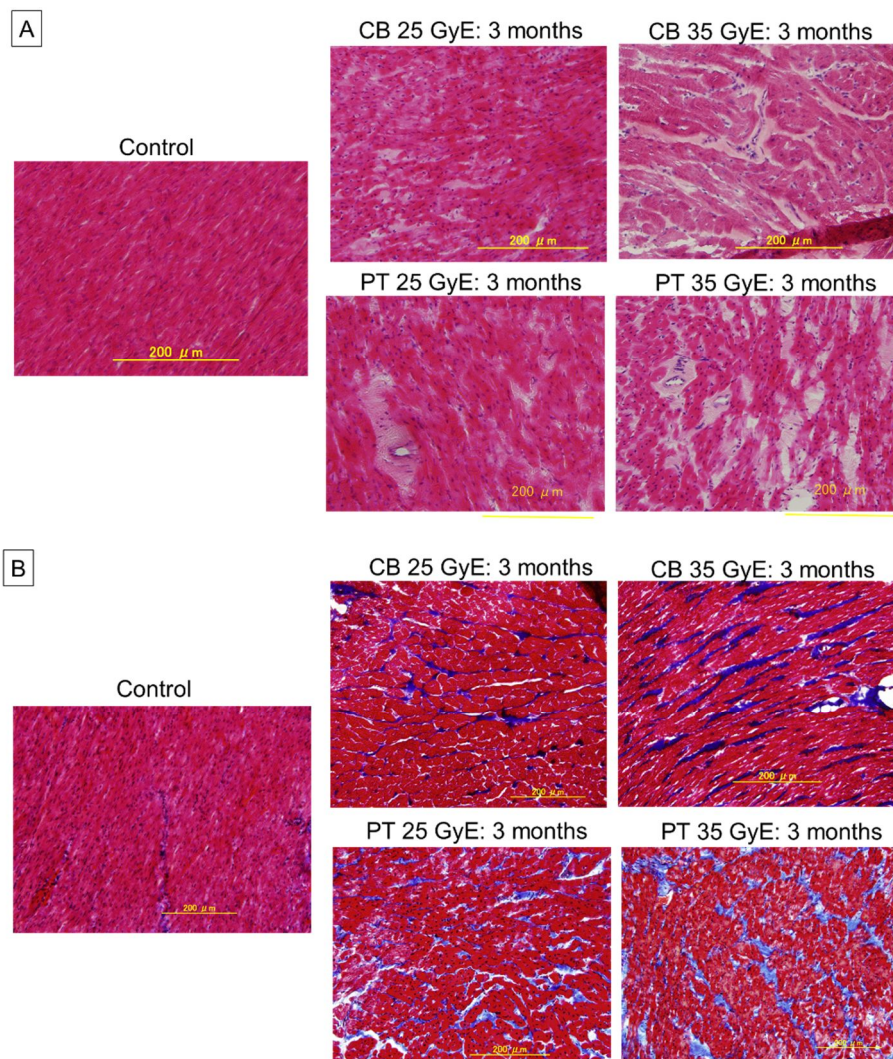
炭素線と陽子線では同じ粒子線でも性質が異なる。同じ線量で心臓にどのような影響の違いがあるのかを比較検討していく。兵庫県粒子線医療センターの実験室では同じ照射装置から炭素線、陽子線の両方を照射する事が可能である。このためウサギを炭素線照射群と陽子線照射群の2群に分け評価項目としては以下の評価を行う。

### 4. 研究成果

照射群のウサギについては神戸大学動物実験施設から兵庫県立粒子線医療センターに搬送し、ウサギの心臓に粒子線照射(炭素線 n=16 [25Gy 照射 n=8, 35Gy 照射 n=8], 陽子線 n=16 [25Gy 照射 n=8, 35Gy 照射 n=8])を行って、その後神戸大学に搬入し経過観察を行った。照射群のウサギは1か月、3か月後に心電図、心エコー図検査を行い3-6か月後に全身麻酔下での開胸下で電気生理検査を行った。開胸し心臓を露出させ拍動下で伝導時間や電位波高などを測定しコントロール群との比較を行った。その後安楽死させて、心臓の組織学的変化を検討した。照射群

においては、まず皮膚（前胸部）に照射による皮膚変化を認め、心エコー図検査では 1-3 カ月後に心嚢水貯留などの所見を認め、体表心電図では電位の低下を認めた。

開胸下での電気生理検査では照射群において心室の局所伝導時間の延長、心室の局所電位波高低下などを認め粒子線照射による影響と考えられた（図）。また組織学的評価では照射群は線維化の進行、コネクシン 43 発現の低下などを認めた。更に周辺臓器（心臓冠動脈、肺、食道）などへの影響も検証し、肺野の一部に放射性肺炎の所見を認めた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Takami M, Hara T, Okimoto T, Suga M, Fukuzawa K, Kiuchi K, Suehiro H, Akita T, Takemoto M, Nakamura T, Sakai J, Yatomi A, Nakasone K, Sonoda Y, Yamamoto K, Takahara H, Hirata KI.	4. 巻 10
2. 論文標題 Electrophysiological and Pathological Impact of Medium-Dose External Carbon Ion and Proton Beam Radiation on the Left Ventricle in an Animal Model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e019687
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.120.019687	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mitsuru Takami
2. 発表標題 Impact of Non-invasive External Particle Beam Radiation on the Electrophysiological and Pathological Changes in the Animal Heart
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mitsuru Takami
2. 発表標題 Impact of Non-invasive Middle-Dose External Particle Beam Radiation on the Electrophysiological and Pathological Changes in the Animal Heart
3. 学会等名 Heart Rhythm 2020（国際学会）
4. 発表年 2020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
研究協力者	福沢 公二  (Fukuzawa Koji)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	沖本 智昭  (Okimoto Tomoaki)		
研究協力者	壽賀 正城  (Suga Masaki)		
研究協力者	原 哲也  (Hara Tetsuya)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関