

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17533

研究課題名(和文) DNA損傷と炎症から見た心血管画像診断・インターベンションによる放射線被曝の影響

研究課題名(英文) DNA Damage Induced by Radiation Exposure from Cardiac Catheterization

研究代表者

脇岡 奈保子 (Hijioka, Naoko)

福島県立医科大学・医学部・助手

研究者番号：40836037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：心臓カテーテル検査による放射線被ばくの影響を、患者および術者においてDNA損傷の観点から検討した。心臓カテーテル検査前後に患者および術者から単核球を分離し、DNA二本鎖切断のマーカーとしてリン酸化ヒストンH2AXおよび二動原体染色体を測定した。検査後、患者の単核球DNA損傷は有意に増加した。単核球内IL-1betaなどの炎症性サイトカインのmRNAの発現増加量は被ばく放射線量よりもDNA損傷の程度と相関していた。一方、術者においてはDNA損傷の有意な変化は認めなかったが、IL-1beta mRNAの発現は増加した。患者と術者双方において検査後NF-kappaBの活性化が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の放射線診断技術の進歩にともない医療放射線被ばくの量も増加の一步をたどっているが、低線量放射線被ばくの生物学的影響については不明の部分が多い。心臓カテーテル検査による放射線被ばくが、患者の末梢血単核球においてDNA損傷を増加させ、さらにNF-kappaBが活性化、炎症性サイトカインが誘導された。術者においてはDNA損傷の増加は認められなかったが、NF-kappaBの活性化とIL-1betaの増加が認められた。医療放射線被ばくの影響を評価する上で、放射線感受性の個人差を反映する生物学的線量測定の有用性が示唆された。患者、術者双方において被ばく線量の低減のためのさらなる努力が必要であろう。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to evaluate the effects of ionized radiation from cardiac catheterization on genomic DNA integrity and inflammatory cytokines in patients and operators. Peripheral mononuclear cells (MNCs) were isolated from patients and operators before and after coronary angiography and/or percutaneous coronary intervention. In the patient MNCs, the numbers of H2AX foci, a marker for DNA double-strand breaks, and dicentric chromosomes significantly increased after cardiac catheterization. The mRNA expressions of interleukin (IL)-1, IL-1, leukemia inhibitory factor, and caspase-1 were significantly increased by radiation exposure from cardiac catheterization. The increase in IL-1 was significantly correlated with that of H2AX, but not with the dose area product. In the operators, neither H2AX foci nor the DIC level was changed, but IL-1 mRNA was significantly increased. The protein expression of I B was significantly decreased in both groups.

研究分野：循環器内科学

キーワード：DNA損傷 医療放射線被ばく

### 1. 研究開始当初の背景

近年の放射線診断技術や X 線透視ガイド下手技の劇的な進歩にともない、医療放射線被ばくの量も増加の一步をたどっている。医療放射線被ばくの約 40% は心疾患の診断と治療に関連している。近年、低線量被ばくの身体への悪影響が指摘されている。たとえば、小児の頭部打撲などに対して行われた頭部 CT は、約 50-60 mGy の被ばく量で白血病と脳腫瘍のリスクを 3 倍に増やしたとの報告がなされた (Lancet 2012; 380:499)。また 30 万人の世界中の原発作業員を対象とした調査によると、平均 20 mGy の低線量被ばくによりがんによる死亡は有意に上昇した (BMJ 2015; 351:H5359)。このように低線量も含む放射線被ばくが、がんのみならず心血管病など非がん疾患のリスクをも増加させる可能性が示唆されており、問題となりつつある。近年老化細胞が種々のタンパクを分泌する senescence-associated secretory phenotype (SASP) という現象が、慢性炎症やがんを進展させる機序として注目されてきた。しかし実際には単に老化した細胞はこのような現象を起こさず、逆に放射線などの DNA 損傷をきたす事象が、DNA 損傷応答を介して炎症性サイトカイン、ケモカインなどを発現し、炎症、細胞老化を誘導し、がんを進展させる可能性が指摘されている。

### 2. 研究の目的

本研究では心臓カテーテル検査による放射線被ばくの影響を、患者および術者において DNA 損傷および DNA 損傷応答の観点から検討した。

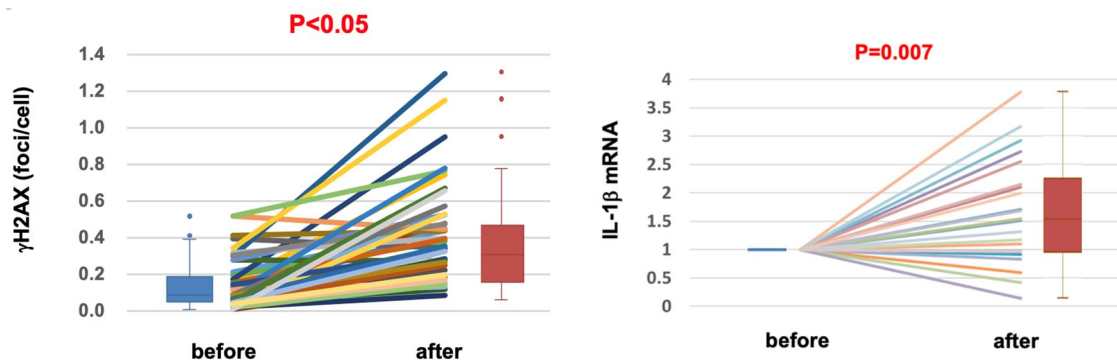
### 3. 研究の方法

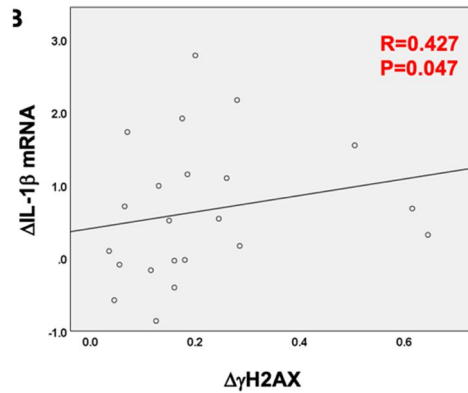
冠動脈造影および経皮的冠動脈形成術の前後に患者 (n = 52) および術者 (n = 35) から末梢血を採取し、密度勾配遠心法にて単核球を分離した。DNA 二本鎖切断のマーカーとしてリン酸化ヒストン H2AX ( $\gamma$ H2AX) を免疫蛍光染色により、染色体異常として二動原体染色体 (DIC: dicentric chromosome) を FISH 法にて測定した。また、リアルタイム PCR にて炎症性サイトカインやインフラマソーム関連分子の発現の検討を行った。

### 4. 研究成果

【結果】患者の単核球  $\gamma$ H2AX の foci 数は心臓カテーテル検査後、 $4.5 \pm 9.4$  倍増加し、その増加の程度は面積線量積 (DAP: dose area product) に相関していた。患者の単核球 DIC も心臓カテーテル検査後  $71 \pm 122\%$  増加した ( $P < 0.05$ )。単核球内 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、leukemia inhibitory factor (LIF) およびカスパーゼ 1 の mRNA の発現は心臓カテーテル検査後有意に増加した。このうち IL-1  $\beta$  mRNA の増加量は DAP とではなく  $\gamma$ H2AX foci の増加量と相関した。

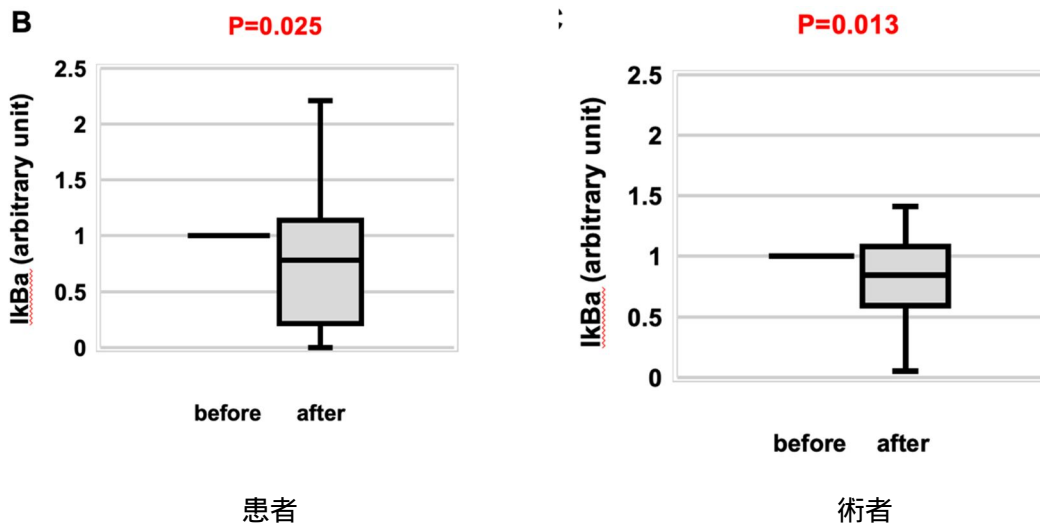
患者における DNA 損傷と炎症性サイトカインの増加





一方、術者においては検査後 $\gamma$  H2AX の foci 数や DIC に有意な変化は認めなかったが、IL-1 $\beta$  mRNA の発現は有意に増加した。興味深いことに、I $\kappa$ B $\alpha$  の発現量は患者と術者いずれも心臓カテーテル検査後有意に低下した。

患者と術者における NF- $\kappa$ B の活性化



【考察と結論】心臓カテーテル検査による放射線被ばくは患者の末梢血単核球において、DNA 二本鎖切断を増加させ、炎症性サイトカインを誘導した。これには NF- $\kappa$ B の活性化が関与することが示唆された。炎症性サイトカインの誘導は、被ばく放射線量よりも DNA 損傷の程度に依存していた。以上より、低線量の医療放射線被ばくの影響を評価する上では、放射線感受性の個人差を反映した生物学的線量測定の有用性が示唆された。術者においては DNA 二本鎖切断の増加は認められなかったが、NF- $\kappa$ B の活性化と IL-1 $\beta$  の増加が認められた。患者、術者双方において被ばく線量の低減のさらなる努力が必要であることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Jin Yuichiro, Yaegashi Daiki, Shi Lin, Ishida Mari, Sakai Chiemi, Yokokawa Tetsuro, Abe Yu, Sakai Akira, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Hijioka Naoko, Awai Kazuo, Tashiro Satoshi, Takeishi Yasuchika, Ishida Takafumi	4. 巻 63
2. 論文標題 DNA Damage Induced by Radiation Exposure from Cardiac Catheterization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 466 ~ 475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.22-037	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 Kaneshiro Takashi, Kamioka Masashi, Hijioka Naoko, Yamada Shinya, Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Hikichi Takuto, Yoshihisa Akiomi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 13
2. 論文標題 Characteristics of Esophageal Injury in Ablation of Atrial Fibrillation Using a High-Power Short-Duration Setting	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 e008602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCEP.120.008602	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, Kaneshiro Takashi, Amami Kazuaki, Hijioka Naoko, Oikawa Masayoshi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 36
2. 論文標題 The relationship between red cell distribution width and cardiac autonomic function in heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 1076 ~ 1082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12442	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 Kamioka Masashi, Yoshihisa Akiomi, Hijioka Naoko, Nodera Minoru, Yamada Shinya, Kaneshiro Takashi, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Kunii Hiroyuki, Takeishi Yasuchika	4. 巻 59
2. 論文標題 The efficacy of combination of transcatheter atrial septal defects closure and radiofrequency catheter ablation for the prevention of atrial fibrillation recurrence through bi-atrial reverse remodeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 365 ~ 372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10840-019-00656-2	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, Kaneshiro Takashi, Amami Kazuaki, Hijioka Naoko, Misaka Tomofumi, Yokokawa Tetsuro, Takeishi Yasuchika	4. 巻 26
2. 論文標題 Clinical impact of long PR interval and presence of late gadolinium enhancement on hospitalized patients with non ischemic heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Noninvasive Electrocardiology	6. 最初と最後の頁 e12818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/anec.12818	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 Hijioka Naoko, Kamioka Masashi, Matsumoto Yoshiyuki, Nodera Minoru, Yamada Shinya, Kaneshiro Takashi, Yoshihisa Akiomi, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 30
2. 論文標題 Clinical impact of insulin resistance on pulmonary vein isolation outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 479 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.13827	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 Kaneshiro Takashi, Hijioka Naoko, Matsumoto Yoshiyuki, Nodera Minoru, Yamada Shinya, Kamioka Masashi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 -
2. 論文標題 Temperature drop in thawing phase reflects sufficient ice formation and better outcome of pulmonary vein isolation using second-generation cryoballoon	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10840-019-00659-z	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 Kamioka Masashi, Yoshihisa Akiomi, Hijioka Naoko, Nodera Minoru, Yamada Shinya, Kaneshiro Takashi, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Kunii Hiroyuki, Takeishi Yasuchika	4. 巻 -
2. 論文標題 The efficacy of combination of transcatheter atrial septal defects closure and radiofrequency catheter ablation for the prevention of atrial fibrillation recurrence through bi-atrial reverse remodeling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10840-019-00656-2	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, Ichimura Shohei, Hijioka Naoko, Kaneshiro Takashi, Yoshihisa Akiomi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Suzuki Osamu, Ohno Seiko, Aiba Takeshi, Ohtani Hiroshi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 19
2. 論文標題 Case reports of a c.475G>T, p.E159* lamin A/C mutation with a family history of conduction disorder, dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cardiovascular Disorders	6. 最初と最後の頁 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12872-019-01282-6	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, Hijioka Naoko, Kamioka Masashi, Kaneshiro Takashi, Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 -
2. 論文標題 Autonomic dysfunction in cardiac amyloidosis assessed by heart rate variability and heart rate turbulence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Noninvasive Electrocardiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/anec.12749	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0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------