

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16719

研究課題名（和文）心不全に対する炭素イオン線治療に関する基礎的研究

研究課題名（英文）Carbon-ion radiotherapy for heart failure

研究代表者

岡野 奈緒子（Okano, Naoko）

群馬大学・重粒子線医学推進機構・准教授

研究者番号：00647349

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：TAC手術を行うことで心不全モデルを作成することができた。処置後2週間程度で心不全状態となっていることを確認した。TAC群では、2週、4週、8週いずれの時点でも、コントロール群と比較して心機能の低下、心重量の増加、線維化が見られた。また、TAC群に対してX線もしくは重粒子線の照射を加えた場合には、心機能の改善が見られた。心重量や線維化については有意差は見られなかったがわずかに改善する傾向は見られた。コントロール群においては、X線もしくは重粒子線の照射により心機能の悪化や心重量・線維化の増悪は見られず、確認した期間では経時的な悪化もなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来は心臓への照射はリスクがあり、心臓へのダメージの懸念から治療上の配慮をすることが一般的であったが、今回の結果では少なくとも短期的には心臓、特に心筋への影響は限定的である可能性が示唆された。また、心不全などの病的な心臓についても、照射が加わることで症状が悪化することを懸念していたが、少なくとも悪化を助長するものではない可能性が示唆された。これらのことから、必要以上に心臓への影響を懸念して腫瘍に対する治療強度を安易に下げることは必ずしも正しくはないかもしれない。病的な心臓に対して治療効果があるかどうかは今後の検討を要する。

研究成果の概要（英文）：The TAC procedure was used to create a heart failure model. The heart failure state was confirmed about 2 weeks after the procedure; the TAC group showed decreased cardiac function, increased heart weight, and fibrosis compared to the control group at either 2, 4, or 8 weeks. In addition, when X-rays or heavy particle irradiation was added to the TAC group, there was an improvement in cardiac function. There was no significant difference in heart weight or fibrosis, but there was a slight trend toward improvement. In the control group, irradiation with X-rays or heavy particle radiation did not worsen cardiac function or increase heart weight or fibrosis, nor did it worsen over time during the time period examined.

研究分野：放射線治療

キーワード：心不全 放射線治療 重粒子線治療

### 1. 研究開始当初の背景

近年、高齢者が増加するとともに心不全患者は増加の一途をたどっている。心不全では、そのステージにあわせて多様な薬物療法やリハビリ、医療機器の挿入、心移植などが行われており、新規薬剤や再生医療等の新規治療法も開発されつつあるが、現時点で確立した根治治療はない。また、高齢者に対しては、なるべく侵襲の低い治療を選択する必要がある。従来の放射線治療において、心臓はリスク臓器の一つと考えられてきた。しかし近年、不整脈治療としての放射線治療の効果が報告されている (*Phillip S. Cuculich et al., N Engl J Med. 2017;377:2325*)。放射線治療の方法としては、X線と比較して、炭素線を始めとする粒子線では、線量分布が優れリスク臓器を効果的にスベアすることができるため、より安全な治療が提供できる可能性がある。その効果を確認する目的で、動物を用いた基礎的な研究が行われている。

動物を用いた基礎的な研究において、共同研究を行っているグループで行われているウサギを用いた難治性不整脈に対する炭素イオン線の照射影響についての研究で、心機能の改善の可能性が示唆された。その結果を踏まえ、当院では循環器内科と共同で、心不全マウスを作成し、X線及び炭素イオン線を照射する予備実験を行っているが、炭素イオン線を照射した群で心不全を改善する可能性が示唆されている。

心不全に至るメカニズムについて、DNAの一本鎖切断とそれに対する修復機構 (*Higo T et al. Nat Commun. 2017 Apr 24;8:15104*) や HMGB1 (*Pellegrini L et al. Pharmacology & Therapeutics 196 (2019) 160-182*) の関与が指摘されている。一般に、腫瘍細胞の放射線照射によるDNA損傷と修復やHMGB1の放出 (*Lippitz BE et al. Radiother Oncol. 2019 Nov;140:116-124*) は知られており、腫瘍に対する放射線照射と心不全への進展には関連した機構が働いている可能性がある。しかし、心臓における放射線照射のメカニズムについてはあまり検討されてこなかった。

### 2. 研究の目的

今後の臨床研究への発展のため、基礎的な研究で心不全に対する放射線照射の効果及び影響を確認する。

### 3. 研究の方法

#### <心不全モデルマウスの作成>

全身麻酔下に開胸し、横行大動脈縮窄手術 (Transverse-aortic constriction: TAC) (*Hu P et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 285: H1261-H1269, 2003.*) により、心臓に対して圧負荷をかけることで心不全状態のマウスを作成した。

#### <炭素イオン線とX線による照射>

本学重粒子線医学センター内の動物照射用のポート、及び、本学動物実験棟内の動物用X線照射装置を使用し、コントロール、心不全マウスに対してそれぞれ炭素イオン線、X線を照射した。

#### <心不全改善効果の判定>

心エコーで心機能を経時的に計測するために、心エコー検査を施行した。エコー検査は2週ごとを目処に実施した。麻酔薬は心機能を抑制するため、心エコーは無麻酔で行った。 (*Koitabashi N, J Clin Invest. 2011*)。

#### <評価>

屠殺時のマウスの心重量の測定を実施。その際に採取した血清を用いて、qPCR を実施。BNP を測定した。Masson -Trichrome 染色により線維化を同定し測定。WGA/isocletin 染色を行い細胞のサイズについて違いがあるか評価した。

#### 4. 研究成果

##### 照射線量の決定

難治性不整脈に対する臨床例では、25Gy/1 分割での治療が行われていることから、重粒子線での換算なども考慮し、X 線で 30Gy を基本線量として設定。マウスへの照射であることから一段階下げた 20Gy も合わせて実施した。重粒子線治療では、物理線量で 30Gy とヒトでの生物学的効果比として広く用いられている RBE = 3 を考慮して、生物線量 30Gy 相当となる物理線量 10Gy を候補とした。

2週時点で評価したところ、X 線、重粒子線ともに 30Gy の方が効果が良好であったことから、X 線、重粒子線ともに 30Gy を今回の実験では用いることとした。

##### 照射による効果の検討

- 1) 照射後 2 週 ( エコー結果は提示済み)  
心重量は TAC 群で有意に増加した。TAC 群では X 線・重粒子線ともに低下傾向ではあったが、有意差は見られなかった。コントロール群においては X 線、重粒子線による有意な変化は見られなかった。線維化についても同様の傾向であった。
- 2) 照射後 4 週  
US による心機能評価では、TAC 群では心機能の低下が見られ、X 線・重粒子線ともに改善傾向が見られた。心重量、線維化の傾向も照射 2 週と同様であった。BNP については、TAC 群で上昇傾向は見られ、照射群では低下傾向にあった。心機能評価で、TAC + 照射群で時間経過とともに心機能の低下傾向が見られたので、追加で 8 週の経過を確認することとした。
- 3) 照射後 8 週  
US による心機能評価では、TAC 群では心機能の低下が見られ、X 線・重粒子線ともに改善傾向が見られた。心重量、線維化、BNP の傾向も照射 4 週と同様であった。

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 Okano Naoko, Sakai Makoto, Shibuya Kei, Tsuda Kazuhisa, Kanzaki Takao, Sano Masato, Kaneko Yoshiaki, Ohno Tatsuya	4. 巻 63
2. 論文標題 Safety verification of carbon-ion radiotherapy for patients with cardiac implantable electronic devices (CIEDs)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 122 ~ 127
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrab105	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Naoko Okano1, Nozomi Furukawa2, Yukari Yoshida1, Norimichi Koitabashi2, Tatsuya Ohno1
2. 発表標題 The Potential Therapeutic Effects of Carbon Ion Beams and X-rays on Mice with Heart Failure: Preliminary Results
3. 学会等名 ASTRO 64th annual meeting（国際学会）
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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