

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：2020～2021

課題番号：20K17123

研究課題名（和文）小児がんサバイバーにおける心血管病変とDNA損傷との関連

研究課題名（英文）The clinical significance of DNA damage level in childhood cancer survivors

研究代表者

八重樫 大輝（Yaegashi, Daiki）

福島県立医科大学・医学部・助手

研究者番号：50866225

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）： 抗がん治療を受け治癒・寛解を得た小児がんサバイバー（CCS）から末梢血単核球を採取し、DNA損傷の指標として二動原体染色体（DIC）をPNA-FISH法を用いて測定した。対象のCCSの原疾患は白血病、骨肉腫、神経芽腫などであった。CCS群と健常群との間でDIC数に有意差は認められなかったが、CCS群においてDICが多い症例が目立った。CCS群においてDIC量はアントラサイクリンの累積投与量や放射線量と正の相関を認めた。さらになん治療関連心筋障害を発症した群は、発症しなかった群と比較して有意にDICが多かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児がんの予後は近年劇的に改善しているが、その一方で小児がんサバイバー（CCS）の心血管イベントを含む晩期合併症が問題となっている。DNA損傷はがんや老化などとの関連が指摘されているが、CCSにおけるDNA損傷の臨床的意義は不明である。

本研究により、小児がんサバイバーにおいて抗がん治療のゲノムへの長期的影響をDICsにより推量し得ることが示唆された。抗がん剤などのgenotoxinに対する感受性には個人差が大きいため、DNA損傷の定量は小児がんサバイバーの長期フォローアップに際して有用なバイオマーカーとなり得る可能性がある。

研究成果の概要（英文）： Peripheral mononuclear cells (MNCs) were isolated from childhood cancer survivors (CCS) and dicentric chromosomes (DICs) were assayed by PNA-FISH techniques. The amounts of DICs in CCS were not significantly different from those in normal controls, but MNCs from some CCS showed very high amounts of DICs. The amounts of DICs were correlated with cumulative doses of anthracycline and radiation doses. Furthermore, DICs in CCS with the history of cancer therapy-related cardiac dysfunction were significantly higher than those without.

研究分野：循環器内科学

キーワード：DNA損傷

### 1. 研究開始当初の背景

小児がんの予後は近年の治療の進歩により劇的に改善し、5年生存率は約80%となった。多数の小児がん患者が治癒しサバイバーとして成長するにつれ、神経学的後遺症や内分泌障害などの『晩期合併症』という問題が浮上してきた。中でも小児がんサバイバーの生命を脅かしているのが心不全、冠動脈疾患、脳卒中などの心血管疾患で、健常人と比較してその発症率は7-10倍も高い。このようなイベント発症を予防するには定期的な心血管機能のチェックが重要である。小児がんサバイバーは余命も非常に長いことを考慮すると、この点は重大な問題である。

核のDNAが損傷を受けると『DNA損傷応答』という多彩な反応が惹起され、ほとんどのDNA損傷は修復されるが、修復しきれずに損傷が蓄積すると、アポトーシスや細胞老化が誘導される。これらはがん化を予防するメカニズムと考えられているが、近年DNA損傷により老化した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、慢性炎症や加齢関連疾患、そしてむしろがんを進展させる機序となり得る可能性が注目されている

### 2. 研究の目的

本研究の目的はDNA損傷が小児がんサバイバーの晩期合併症の成因に関与しているかどうかを明らかにし、その定量が小児がんサバイバーの長期フォローアップに有用であるかどうかを検討する事である。

### 3. 研究の方法

小児がんサバイバーの心機能スクリーニング、また他の晩期合併症の有無をチェックし、DNA損傷との関連性を検討する。

対象：寛解後5年以上経過している小児がんサバイバー患者

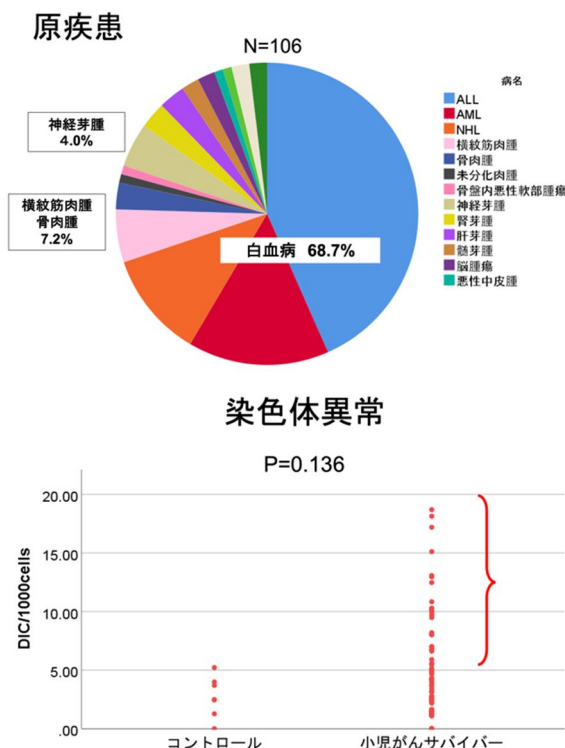
DNA損傷の評価：末梢血より単核球を分離し、以下のDNA損傷の定量を行う

γH2AX：DNA損傷の指標として測定する。免疫蛍光法にて核内のH2AXのフォーカスを描出し、1細胞あたりのフォーカス数を算出する。

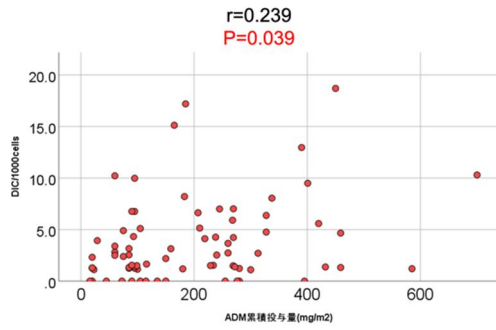
二動原体染色体(DIC)：FISHを用いて二本鎖切断に基づく異常染色体を検出する。

### 4. 研究成果

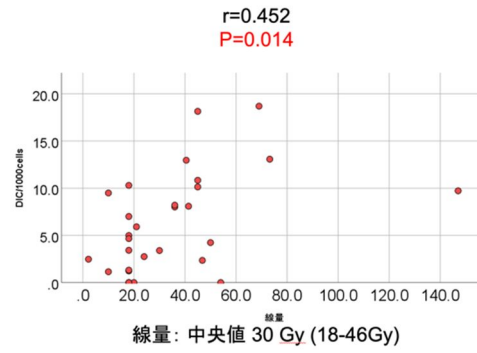
【結果】対象の小児がんサバイバーの年齢は21.1歳(18.0-24.0歳)で、原疾患は白血病(68.7%)、骨肉腫(7.2%)、神経芽腫(4.0%)などであった。小児がんサバイバー群と健常群との間でDIC数に有意差は認められなかったが(1000細胞あたり2.62個(1.30-5.74) vs. 1.96(1.28-3.70)個, P=0.136, 図)、小児がんサバイバー群においてDICが多い症例が目立った。小児がんサバイバー群においてDIC量はアントラサイクリンの累積投与量と正の相関を認めた。また放射線治療を受けた群においてDICは有意に多く、放射線量と正の相関を認めた。さらにがん治療関連心筋障害を発症した群は、発症しなかった群と比較して有意にDICが多かった(5.52(1.65-12.48) vs. 2.47(1.25-4.94), P=0.029)。DIC数と年齢、性別、寛解・治癒後の期間などとの関連は認めなかった。



### アントラサイクリン累積投与量と染色体異常

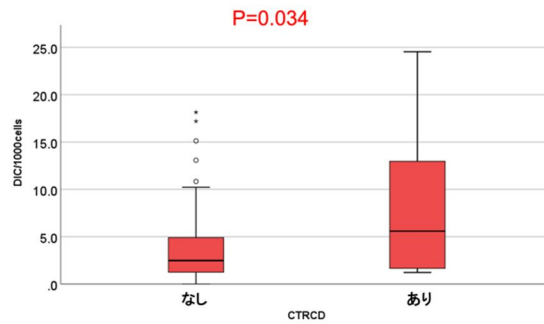


### 放射線療法による累積照射量と染色体異常



【結論】小児がんサバイバーにおいて抗がん治療のゲノムへの長期的影響を DIC により推量し得ることが示唆された。抗がん剤などの genotoxin に対する感受性には個人差が大きいため、DNA 損傷の定量は小児がんサバイバーの長期フォローアップに際して有用なバイオマーカーとなり得る可能性がある。

### がん治療関連心筋障害と染色体異常



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Yaegashi Daiki, Oikawa Masayoshi, Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Kobayashi Atsushi, Kaneshiro Takashi, Yoshihisa Akiomi, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 7
2. 論文標題 Red Blood Cell Distribution Width Is a Predictive Factor of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 594685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2020.594685	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 Oikawa Masayoshi, Yoshihisa Akiomi, Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Yaegashi Daiki, Miyata Makiko, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 98
2. 論文標題 Cardiac Troponin I Predicts Elevated B-type Natriuretic Peptide in Patients Treated with Anthracycline-Containing Chemotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 653 ~ 660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000507585	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 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 八重樫大輝、及川雅啓、横川哲朗、三阪智史、小林淳、義久精臣、中里和彦、石田隆史、竹石恭知
2. 発表標題 赤血球容積粒度分布幅 (RDW) によるがん治療関連心筋障害の予測
3. 学会等名 第3回日本腫瘍循環器学会学術集会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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