

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月14日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591545

研究課題名（和文）マイクロPIXEによる赤血球元素分布の解析と、その臨床応用

研究課題名（英文）

Analysis of elemental distribution in erythrocytes using in-air-microPIXE and its clinical application

研究代表者

長嶺 竹明 (NAGAMINE TAKEAKI)

群馬大学・大学院保健学研究科・教授

研究者番号：90180520

研究成果の概要（和文）：

疾患に伴い出現する症候性貧血や、治療の副作用としての貧血など、貧血の病態も多岐にわたる。抗がん剤、放射線、インターフェロンなどで引き起こされる貧血は重篤化することがあり、治療効果へも影響する。そのため、患者への負担が少ない診断法の開発が切望されている。本研究では、大気マイクロPIXE装置を用いて、赤血球内元素の変動を解析して、治療に合併する貧血の解明を行った。

最初に大気マイクロPIXE測定用赤血球試料作法としてオルテガ変法を確立した。そして、健常者赤血球の元素は赤血球の形態に沿って分布すること、小結節状に集簇傾向を認めることを発見した。

透析患者では変形赤血球の出現が目立ち、元素は顆粒状から斑状に集簇傾向を認めた。特徴的な所見として、赤血球内鉄は健常者では3-4分割されて分布するが、透析患者では2-3分割されて分布する傾向を認めた。

インターフェロン治療中のC型慢性肝炎患者赤血球の元素は顆粒状から斑状に集簇傾向を認めたが、インターフェロン投与量は元素分布の変動に影響した。

これらの成績から、大気マイクロPIXEを用いた赤血球内元素分析は治療の副反応として貧血の病態解析に有用であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Anemia is often associated with various diseases and occurs as adverse effect of chemotherapy. Anemia complicated by anti-cancer drug, interferon therapy and radiation therapy becomes seriously, therefore development of new tool for diagnostic technique is desired. In this study, we established new analytical method of elemental distribution in erythrocytes using in-air micro-PIXE.

At first, we determined the optimum condition of erythrocyte samples for in-air micro-PIXE analysis, confirming that the modified method of Ortega was suitable for modulation of erythrocyte samples.

In erythrocytes collected from normal volunteers, elemental maps fit with the erythrocyte shape and tended to form small dense nodules. Erythrocyte fragments were more conspicuous

in hemodialysis patients than controls. Hemodialysis patients showed that iron dots tended to aggregate partially and be divided into one or two compartments. In chronic hepatitis C patients received interferon therapy, each element distributed thickly and spread over most erythrocytes, this finding became apparently in dose dependent manner. Our study suggest that analysis of elements in erythrocytes by in-air micro-PIXE is useful to investigate pathogenesis of anemia associated with hemodialysis and interferon therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：消化器病

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：大気マイクロPIXE、貧血、赤血球、透析

1. 研究開始当初の背景

貧血は疾患に伴い出現する場合や、治療の副作用として発現する場合がある。貧血の病態解明は、病気の診断、治療に不可欠であり、患者への負担が少ない診断法の開発が切望されている。

2. 研究の目的

大気マイクロPIXE装置を使用して各種疾患に合併する貧血の病態を解明する

- ① マイクロPIXE用赤血球試料作製の確立
- ② 腎不全・透析患者の赤血球元素分布の解析
- ③ インターフェロン治療を受けているC型慢性肝炎患者の赤血球元素分布の解析

3. 研究の方法

ボランテイア、透析患者及びインターフェロン治療中のC型慢性肝炎患者から赤血球を採血し、マイクロPIXE用試料を作成。マ

イクロPIXE照射で発生するX線スペクトルから、赤血球元素分布の変動を解析し、血液、生化学マーカーとの相関を検討する。

4. 研究成果

(1) 大気マイクロPIXE測定用赤血球試料作成法の確立。

赤血球試料作成法としてオルテガ変法を確立した。また赤血球洗浄に使用する生理食塩水は、元素分析に影響しないことを確認した[図1]。

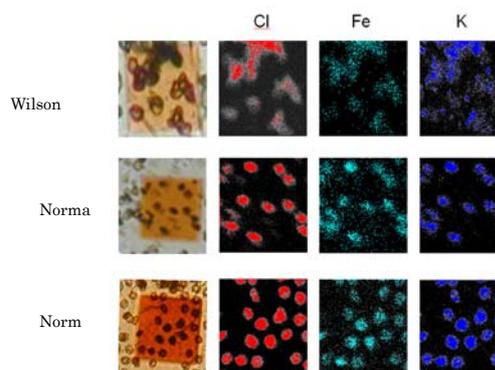


図1

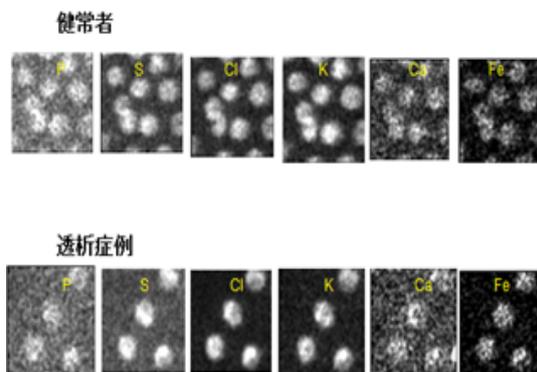
(2) 健常者赤血球の元素分布

各元素は赤血球の形態に沿って分布した。また小結節状の集簇傾向を認めた。

(3) 透析患者赤血球の元素分布

エリスロポエチンを投与されている5名の患者赤血球を測定した。変形赤血球の出現が目立ち、元素は顆粒状から斑状に集簇傾向を認めた。特徴的な所見として、鉄の分布は健常者と異なっていた[図:赤血球の元素分布]。

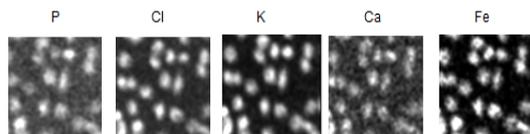
図: 赤血球の元素分布



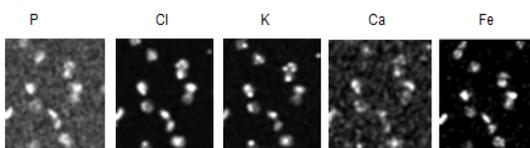
(4) インターフェロン治療中のC型慢性肝炎患者赤血球の元素分布

各元素は顆粒状から斑状に集簇傾向を認めたが、インターフェロン投与量は元素分布変動に影響した「図:C型慢性肝炎:Peg-IFN単独療法」。

C型慢性肝炎:Peg-IFN単独療法



C型慢性肝炎:Peg-IFN+RBV併用療法



これらの成績から、大気マイクロPIXEを用いた赤血球内元素分析は治療の副反応としての病態解析に有用であることが示唆された。今後は症候性貧血の病態解明を行いたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. Analysis of trace elements in erythrocytes obtained from dialysis patients using in-air microPIXE. H. Kikuchi, T. Nagamine, Y. Tokita, T. Satoh, T. Kamiya. JAEA Review 2010, p88 査読有
2. Preparation of human erythrocytes for in-air micro-PIXE analysis. Y. Tokita, H. Kikuchi, T. Nagamine, T. Satoh, T. Kamiya, K. Arakawa. JAEA Review 2009, p117 査読有
3. In-air micro-PIXE analysis for metal elements in rats hepatocytes treated with fucoidan H. TAKADA, T. NAGAMINE, Y. TOKITA, M. OIKAWA, H. SATOH, T. KAMIYA, K. ARAKAWA and M. IHA. International Journal of PIXE, 19, 2009. p.47-54 査読有

[学会発表] (計5件)

1. Microelement of erythrocytes in dialysis patients analyzed by in-air micro-PIXE. T. Nagamine, T. Akutsu, Y. Tokita, K. Nakazato, T. Sato, T. Kamiya. 7th international Symposium on bio-PIXE. 2011 November 3, Sendai.
2. 大気マイクロPIXEを用いた肝臓病患者の貧血の解析。長嶺竹明、阿久津泰斗、佐藤隆博、江夏昌志、神谷富祐。第6回高崎量子応用研究シンポジウム。2011年10月、高崎市

3. 大気 micro-PIXE を用いた透析患者の赤血球分析。 菊地弘記、時田佳治、長嶺竹明、佐藤隆博、神谷富裕

第 27 回 PIXE シンポジウム 2010 年 11 月 18 日、宇治市

4. ヒト赤血球を用いた大気マイクロPIXE測定用試料の作成。時田佳治、菊地弘記、長嶺竹明。第 26 回 P I X E シンポジウム。

2009 年、11 月 19 日、千葉市

5. ヒト赤血球を用いた大気マイクロ P I X E 測定試料の作成。時田佳治、菊地弘記、長嶺竹明、佐藤隆博、神谷富祐、荒川和夫、2009 年 10 月、高崎市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長嶺 竹明 (NAGAMINE TAKEAKI)

群馬大学・大学院保健学研究科・教授

研究者番号：90180520

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

菊地 弘記 (Kikuchi Hiroki)

群馬大学大学院保健学研究科
大学院生(前期課程)

阿久津 泰斗 (Akutsu Taito)

群馬大学大学院保健学研究科
大学院生(前期課程)

時田 佳治 (Tokita Yoshiharu)

群馬大学大学院保健学研究科
大学院生(後期課程)