

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791269

研究課題名(和文)放射線心筋障害に対するNa利尿ペプチド製剤の予防効果に関する基礎的研究

研究課題名(英文)Protective value of continuous intravenous infusion for radiation-induced myocardial damage

研究代表者

神宮 啓一(Jingu, Keiichi)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00451592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：マウスに対し、縦隔へ8Gy照射を行い、14日後から、ANP製剤の持続静脈投与を行った。コントロールとして非投与群を置いた。照射後6か月の時点ですべて安楽死させ、心筋線維化率を検討した。6カ月後の経過観察中に非照射群で3匹が、照射群で5匹が死亡した。照射群で心外膜の肥厚および心筋の線維化を認めたが、ナトリウム利尿ペプチド投与群と非投与群で心筋の線維化の程度などに有意な差は認めなかった。このことからANP製剤には放射線による心筋線維化の抑制効果は認めないと判断した。

研究成果の概要(英文)：We irradiated to mice's mediastinum with 8 Gy, and then hANP was administrated by continuous intravenous infusion 14 days after irradiation. As control group, we put mice which were not administrated hANP. Six months after irradiation, survived mice were performed MRI and dissected. The group with irradiation showed epicardial thickness and myocardial fibrosis; however, there was no significant difference between the group with irradiation and the group without irradiation. Therefore, hANP was considered to have no protective value for radiation-induced myocardial damage.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線心筋障害 ナトリウム利尿ペプチド

1. 研究開始当初の背景

近年、放射線治療後の心臓障害が注目されている。病理学的には心臓前面に平均 56Gy 照射された剖検例の調査では 50% に心筋の線維化を認め、90% 以上に心膜肥厚を認めたと報告されている。この心筋線維化の発生機序は径 0.2 mm 以下の冠微小血管内皮細胞の損傷による微小循環障害によるものと考えられており、これまで当研究室では機能画像(糖代謝や脂肪酸代謝画像を用いて、その障害の発生機序について解明してきた。これを検討している中で、心筋に放射線障害をもつ症例の多くに血漿中のナトリウム利尿ペプチド値が高いものが多いことに気づき、報告を国際誌(Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(5):1417-23)に行ったが、その中で BNP が上昇する原因を考察している。一方、ナトリウム利尿ペプチドには心筋リモデリングの抑制効果も認められている。このことから、縦隔照射後にナトリウム利尿ペプチド製剤の予防的投与を行うことにより放射線心筋障害発生の抑制効果があるのではという発想に至った。

2. 研究の目的

放射線心筋障害に対するナトリウム利尿ペプチド製剤の予防的効果についてマウスを用いて検討することである。

3. 研究の方法

4 週齢マウスに対し、線発生装置を用いて、縦隔(それ以外は鉛でブロックした jig を使用)へ 8 Gy 照射を行った(写真)。



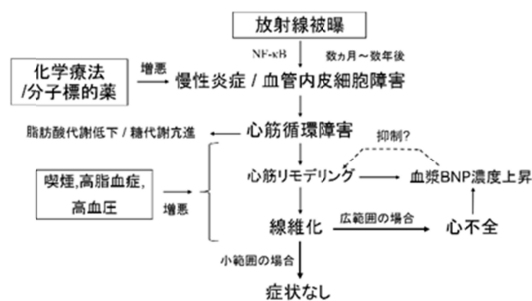
急性期反応が落ち着く 14 日後から、ANP 製剤をインフュージョンポンプを用いて持続静脈投与を 3 日間行った。投与量は人間で心不全治療薬として認められている量とした。コントロールとして非投与群を置いた。照射後 6 か月の時点で心臓 MRI を撮像(下写真)し、その後安楽死させ、心臓の組織検査を行い、心筋線維化率を検討した。



4. 研究成果

6 か月後の経過観察中に非照射群で 3 匹が、照射群で 5 匹が死亡した。照射群で有意に体重増加の不良を認めた。これも放射線食道炎と骨成長障害によるものと考察した。

MRI 上は心電図と呼吸同期がうまく機能せず不鮮明な画像となり、判断とはしなかったが、hANP 投与群で有意に線維化が減少している印象はなかった。組織学的には照射群で心外膜の肥厚および心筋の線維化を認めた。心筋組織内の血管内皮の障害と心筋内のまばらな筋組織の脱落とその部位への線維化を認めた。しかし、照射された群の中ではナトリウム利尿ペプチド投与群と非投与群で心筋の線維化率や体重増加の程度に有意な差は認めなかった。これまでの研究や今回の組織学的検討から下図のような発生機序を考察している。



このことから ANP 製剤には放射線による心筋線維化の抑制効果は認めないと判断した。本研究結果は第 27 回日本放射線腫瘍学会学術大会のシンポジウムおよび医学雑誌 臨床放射線(in press)の中で発表した。今後は本邦で未認可である BNP 製剤や ACE 阻害剤で同様の検討を行う。

そのほか、臨床において縦隔へ照射既往のある症例で心筋シンチレーションを使用して検討したところ、照射野に一致する心筋の脂肪酸代謝低下を 40Gy の部位で 42.9%、60Gy で 67.9%にも認めた。これは従来報告されている心筋血流シンチレーションによるものや我々の以前の報告した糖代謝 PET 検査よりも高頻度であり、放射線による心筋への影響の大きさを確認した。またその障害の発生が線量依存性であることを再確認した。この臨床研究においては第 26 回日本放射線腫瘍学会学術大会で優秀演題賞を受賞した。

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 6 件)

1. 神宮啓一, 梅澤玲, 松下晴雄, 久保園正樹, 角谷倫之, 白田佑子, 山本貴也, 石川陽二郎, 古積麻衣子, 高橋紀善, 片桐佑. 放射線心筋障害の発生機序と対策. 臨床放射線 2015 in press 査読なし
2. 神宮啓一, 松下晴雄, 梅澤 玲. 放射線治療の合併症と対策. 日本医師会雑誌 2015; 144(2): 269-271. 査読なし

3. Kadoya N, Cho SY, Kanai T, Onozato Y, Ito K, Dobashi S, Yamamoto T, Umezawa R, Matsushita H, Takeda K, Jingu K. Dosimetric impact of 4-dimensional computed tomography ventilation imaging-based functional treatment planning for stereotactic body radiation therapy with 3-dimensional conformal radiation therapy. Pract Radiat Oncol. 2015 in press. 査読あり
4. Umezawa R, Takanami K, Kadoya N, Nakajima Y, Saito M, Ota H, Matsushita H, Sugawara T, Kubozono M, Yamamoto T, Ishikawa Y, Takeda K, Taki Y, Takase K, Jingu K. Assessment of myocardial metabolic disorder associated with mediastinal radiotherapy for esophageal cancer -a pilot study. Radiat Oncol. 2015 Apr 21;10(1):96. 査読あり
doi:10.1186/s13014-015-0410-z
5. Umezawa R, Ota H, Takanami K, Ichinose A, Matsushita H, Saito H, Takase K, Jingu K. MRI findings of radiation-induced myocardial damage in patients with oesophageal cancer. Clin Radiol. 2014 Dec;69(12):1273-9. 査読あり
6. Jingu K, Yamamoto T, Kaneta T, Kadoya N, Takeda K, Matsushita H. Prognostic Probability of FDGPET before Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Lung Cancer -Review of the Literature J Radiol Radiat Ther 2014, 2(2): 1041.
<http://www.jscimedcentral.com/Radiology/radiology-spind-cancer-radiation-therapy-1041.pdf#search='Jingu+SUVmax+lung'> 査読あり

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 神宮啓一 放射線心筋障害の機序と対策
第 27 回日本放射線腫瘍学会学術大会(招待講演) 2014 年 12 月 12 日 パシフィコ横浜(横浜)
2. Takahashi N, Jingu K. Even Local Control of Metastatic Lung Tumors is Worse Than That of Primary Lung Cancer in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. ASTRO annual meeting 2014 年 9 月 14-17 日 San Francisco (USA)
3. 神宮啓一. 強度変調放射線治療(IMRT)の歴史と今後の展望. 第 40 回耳鼻夏季講習会. 2014 年 7 月 5 日 軽井沢プリンスホテル(軽井沢).
4. 神宮啓一. がん放射線療法の発展と温故知新. 第 7 回冬のがん薬物療法セミナー. 2013 年 11 月 30 日. 東北大学加齢医学研究所(仙台).
5. 梅澤玲, 神宮啓一. 心臓 MRI 検査を用いた放射線治療後の心筋変化の検出. 第 26 回日本放射線腫瘍学会学術大会. 2013 年 10 月 18 日~20 日. 青森市文化会館(青森) 優秀演題賞
6. Umezawa R, Jingu K., Takase K, Ota H, Takanami T, Takeda K, Matsushita H, Takahashi S. Magnetic Resonance Imaging Findings of Radiation-Induced Myocardial Damage in Patients With Esophageal Cancer. ASTRO 2013 年 9 月 22-25 日 annual meeting, Atlanta (USA).
7. 神宮啓一. 「Radiotherapy for Esophageal Cancer in Japan」37th Annual GHF/MDACCRO Alumni meeting 2013 年 4 月 19 日 ウェスティン京都ホテル(京都)
8. 神宮啓一 「最新の機器による放射線障

害の軽減と治療成績の向上」熊本県がん
診療連携協議会放射線療法部会セミナー
2013 年 3 月 30 日熊本大学講堂(熊本)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
東北大学病院放射線治療科 HP
<http://www.radiol.med.tohoku.ac.jp/chiryo/>

6. 研究組織
(1)研究代表者

神宮啓一 (JINGU, Keiichi)

東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 00451592

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号: