

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16444

研究課題名（和文）CTやMRIにおける造影剤のDNA損傷に対する影響の検討

研究課題名（英文）Influence of different CT and MRI contrast materials on the induction of DNA damage

研究代表者

福本 航（Fukumoto, Wataru）

広島大学・医系科学研究科（医）・特任助教

研究者番号：00726870

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：今回我々は、造影剤の違いがDNA損傷に与える影響について調べるため、*in vitro*と*in vivo*実験を行った。過去の報告のごとく、CTではヨード造影剤を使用することにより、DNA損傷が増幅する可能性があることが示唆されたが、ヨード造影剤のヨードの含有量の違いや種類によるDNA損傷の差は認められなかった。また、MRIで使用されるガドリニウム造影剤では、DNA損傷の増幅は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CTは、現代医療において最も重要な検査のひとつであるが、放射線を使用するため、生物学的影響について関心が高まっている。最近の報告では、1回のCT撮影でもDNA損傷が生じるとされているが、造影剤を使用することにより、DNA損傷が増幅されるとも報告されている。しかしながら、造影剤の違いがDNA損傷に与える影響については明らかにはなっていないのが現状である。今回の我々の研究では、造影剤の違いによるDNA損傷の変化は認められなかった。今後、造影剤の選択を行う上で重要な結果であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to assess the influence of different CT and MRI contrast materials on the induction of DNA damage in *in vitro* and *in vivo* study.

Our results confirmed that iodinated contrast materials enhanced CT-induced DNA damage. However, there was no significant difference in the enhancement of DNA damage between different CT and MRI contrast materials.

研究分野：放射線診断学

キーワード：DNA損傷 造影剤 CT

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

CTは現代医療において最も重要な検査のひとつであるが、原理的に放射線の1種であるX線を使用するため、発がん等の生物学的影響が懸念されている。近年では、 $\gamma$ -H2AXと呼ばれるDNA損傷の生物学的指標やPNA-FISH法による染色体解析を用いて、CT検査におけるDNA損傷について直接検討した報告が発表され始めた。

これらの報告で、DNA損傷の主因は放射線被ばくであるが、CT検査で頻用される造影剤がDNA損傷を増幅している可能性が指摘されている。造影剤は病変のコントラストの改善、血流の有無の分析等のために投与されるものであり、CT検査の対象患者の多くで使用されている。造影剤がどのようにDNA損傷に影響するか明らかにすることは、安全な検査を行う上で重要な課題である。

### 2. 研究の目的

CTで使用されるヨード造影剤には右図のように、イオン性が非イオン性か、モノマー型かダイマー型か、浸透圧や粘稠度、ヨード含有量など様々な種類が存在する。

また、MRIではヨード造影剤ではなく、ガドリニウム造影剤が使用される。

本研究は、これらの造影剤の違いがどの程度DNA損傷に影響するか調べることを目的とした。

分類		一般名	代表的な商品名	
ヨード造影剤	イオン性	モノマー型	ジアトリン酸ナトリウムメグルミン	ウログラフィン
		モノマー型	イオタラム酸ナトリウム	コンレイ
		ダイマー型	イオキザグル酸	ヘキサブリックス
		ダイマー型	イオトロクス酸メグルミン	ピリスコピンDIC50
	非イオン性	モノマー型	イオパミドール	イオパミロン
			イオメプロール	イオメロン
			イオキシラン	イマジニール
			イオベルソール	オプチレイ
			イオヘキソール	オムニパーク
			イオプロミド	プロスコープ
ダイマー型	イオトロラン	インビスト		
	イオジキサノール	ビジパーク		

### 3. 研究の方法

検体はヒト急性T細胞性白血病細胞由来細胞株の含有液2mlを使用した。これを試験管に注入し、人体を模倣した模型(ファントム)に挿入して、下記のごとく、ヨード造影剤の含有量や種類を変化させ、CT撮影を行った。

実験では、ヨード造影剤の含有量によるDNA損傷の影響を調べため、control control+CT イオパミロン注150(1mL中、ヨウ素量として150mgを含有) イオパミロン注150+CT イオパミロン注300 イオパミロン注300+CT イオパミロン注370 イオパミロン注+CTの検体を作成した。造影剤の注入量は日常臨床で使用する量を想定し、いずれも0.068mlとした。

実験では、造影剤の種類によるDNA損傷の影響を調べため、control control+CT ビジパーク(ダイマー型非イオン性ヨード造影剤) ビジパーク+CT プロスコープ(モノマー型非イオン性ヨード造影剤) プロスコープ+CT ウログラフィン(モノマー型イオン性ヨード造影剤) ウログラフィン+CTの検体を作成した。造影剤の注入量は日常臨床で使用する量を想定し、いずれも0.068mlとした。

実験では、ガドリニウム造影剤によるDNA損傷の影響を調べため、control ヨード造影剤(イオパミロン300) ガドリニウム低濃度(オムニスキャン0.5mmol/ml)0.003ml ガドリニウム高濃度(オムニスキャン0.5mmol/ml)0.03ml control+CT ヨード造影剤(イオパミロン300)+CT ガドリニウム低濃度(オムニスキャン0.5mmol/ml)0.003ml+CT ガドリニウム高濃度(オムニスキャン0.5mmol/ml)0.03ml+CTの検体を作成した。

CTは320列のmulti-slice CTを用いて、120kV、200mAで撮影した。放射線被ばく線量は、日常診療で撮影される肝臓のdynamic CTと同程度の線量(40mGy)となるように撮影した。

DNA損傷の定量評価法としては、生物学的指標のひとつである $\gamma$ -H2AXを使用し、それぞれの検体のリンパ球中の $\gamma$ -H2AXを測定し、比較した。

In vivoの追加実験として、心臓CTが撮影された39人を対象として、CT前後で採血し、 $\gamma$ -H2AX数と染色体異常(Chromosome aberrations)数を測定し、造影剤によるDNA損傷の違いについて検討した。使用した造影剤は、イオメプロール=13人、イオパミドール=20人、イオプロミド=6人であった。

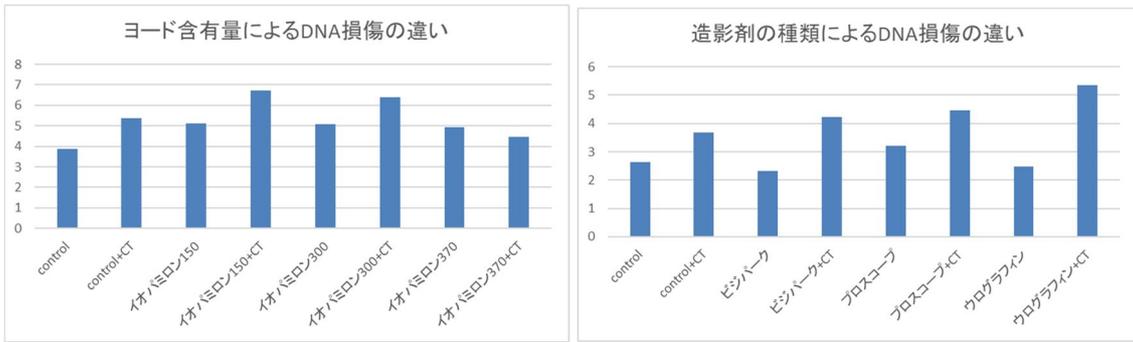
### 4. 研究成果

実験では、リンパ球中の $\gamma$ -H2AXは3.89(foci) 5.13 5.07 4.95 5.39 6.72 6.41 4.47であった。

コントロール群やオイパロミン150、300群では、CT後に $\gamma$ -H2AXが増加したが、オイパロミン370群では、CT後に $\gamma$ -H2AXの増加は見られなかった。

また、ヨード含有量によるDNA損傷の違いは一定の傾向が得られなかった。

実験では、リンパ球中の  $\gamma$ -H2AX は 2.63 (foci) 2.31 3.20 2.48 3.69 4.23 4.46 5.36 であった。  
 いずれの群でも、CT 後に  $\gamma$ -H2AX が増加した。  
 ヨード造影剤の種類により、DNA 損傷の差が認められたが、その差は非常に僅かであった。

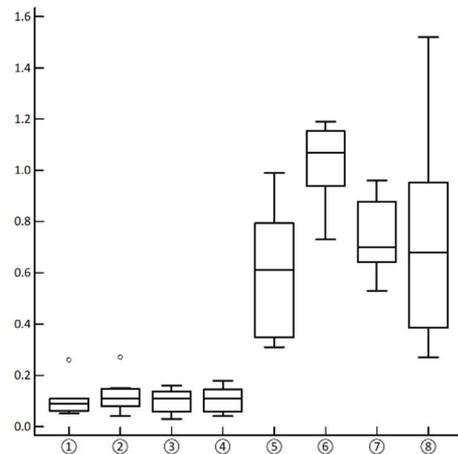


実験では、リンパ球中の  $\gamma$ -H2AX は 0.09 (foci) 0.11 0.11 0.11 0.61 1.07 0.70 0.68 であった。

Kruskal-Wallis test では、- 間のみ有意差が認められた。

*In vitro*の実験では、CTの際に、ヨード造影剤を加えることで、DNA 損傷が増幅される結果となり、過去の報告と一致した。

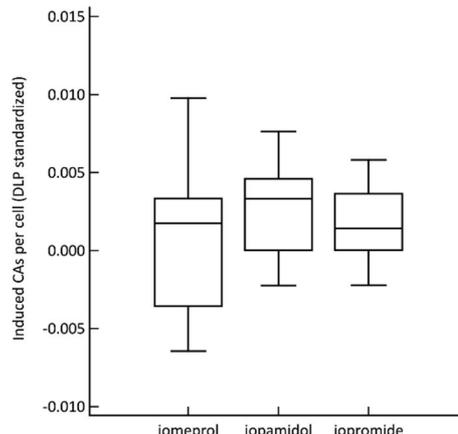
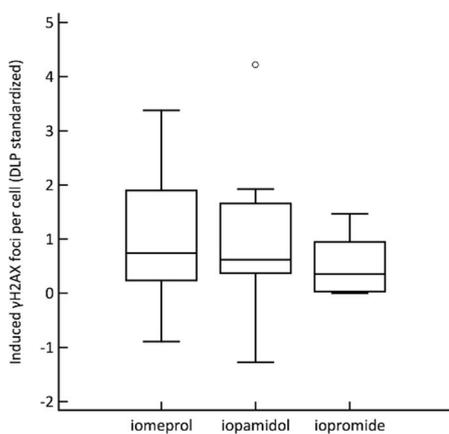
しかしながら、ヨード造影剤のヨードの含有量の違いや種類が DNA 損傷に与える影響はごく僅かであり、 $\gamma$ -H2AX の測定誤差の範囲内であると考えられた。



*In vivo*の追加実験では、使用した3種類の造影剤で、 $\gamma$ -H2AX 数と染色体異常 (Chromosome aberrations) 数に有意な差は認められなかった。

•  $\gamma$ -H2AX 数

• 染色体異常 (Chromosome aberrations) 数



今回我々は、造影剤の違いによる DNA 損傷の変化について調べため、*In vitro*と *In vivo* 実験を行った。過去の報告のごとく、CT ではヨード造影剤を使用することにより、DNA 損傷が増幅する可能性があることが示唆されたが、造影剤による DNA 損傷の差は認められなかった。

今回の実験では、 $\gamma$ -H2AX 数と染色体異常 (Chromosome aberrations) 数の測定は、莫大な時間と手間がかかるため、多くの検体を処理することが困難であり、検体数を増やすことができなかったが、検体数を増加することにより、より正確な結論を導くことが可能であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 H Sakane, W fukumoto, et al.
2. 発表標題 Influence of different iodinated contrast material on the induction of DNA damage by cardiac CT
3. 学会等名 Radiological Society of North America (RSNA) 2019 Annual meeting
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----