

令和 2 年 5 月 25 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：17K16445

研究課題名（和文）低線量CTによる肺がん検診の至適撮像線量に関する生物学的及び診断学的研究

研究課題名（英文）Biological and diagnostic research on optimal radiation dose for lung cancer screening with low dose CT

研究代表者

坂根 寛晃（Sakane, Hiroaki）

広島大学・病院（医）・医科診療医

研究者番号：60781672

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）：低線量CTを用いた肺がん検診の有用性が示されているが、低線量CTの被ばくによる生物学的な影響はこれまで不明であった。我々は低線量CT検査の生物学的影響を検討するため、約200名の参加者を対象として、低線量CTと通常線量CTの検査前後に末梢血リンパ球のDNA二本鎖切断と染色体異常の定量解析を行った。結果、通常線量CT後にDNA二本鎖切断と染色体異常はともに統計的に有意に増加したのに対し、低線量CT後には有意な増加は認められず、低線量CT撮影の安全性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、肺がん検診で用いられている低線量CT検査の染色体DNAへの影響が現在検査可能なレベルでは検出できないほどに小さいことを示した初めての研究である。放射線学および生物学的な観点の両方から胸部CT撮影の線量低減の目標は1.5mSvあたりに設定することが可能であると考えられ、今後のより安全な医療放射線被ばくの管理体制の確立とともに、低線量CT検診の普及に伴う肺がん死亡率減少につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Although annual lung cancer screening using low-dose chest computed tomography (LDCT) could reduce the number of deaths in high-risk patients, their biological effects due to radiation exposure remain unclear. To compare LDCT and standard-dose CT (SDCT) for DNA double-strand breaks (DSBs) and chromosome aberrations (CAs) in peripheral blood lymphocytes, we obtained blood samples from about 200 participants before and after CT. DSBs and CAs increased after a SDCT scan, whereas there was no difference in the number of DNA damages observed before and after a LDCT scan.

研究分野：放射線医学

キーワード：低線量CT DNA損傷 染色体異常 放射線被ばく

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺がんによる死亡は悪性新生物による死亡の中で最も多く、肺がんの死亡率減少にむけて早期発見および治療が重要である。低線量胸部 CT を用いた肺がん検診の有用性を検討した無作為化比較対照試験である National Lung Screening Trial (NLST) では、胸部単純 X 線写真による肺がん検診群と比較して有意な死亡率減少が認められた。しかしながら、低線量胸部 CT 撮影には放射線被ばくを伴うため、放射線による健康被害、特に発がんのリスクを無視することはできない。近年、DNA 二本鎖切断の高感度なマーカーである γ -H2AX や生物学的線量測定法の reference standard である染色体異常頻度の計測を用いて CT 検査などの低線量被ばくの影響が調査されており、診断目的で利用されるレベルの放射線被ばくにおいても DNA 損傷がもたされることが示されてきた。肺がん CT 検診の普及に向け、低線量 CT 検査に伴う放射線被ばくの人体への影響を明らかにすることが重要であるが、これまでのところ低線量胸部 CT 撮影の生物学的影響は明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、低線量の胸部 CT 撮影により末梢血リンパ球に引き起こされる DNA 損傷の程度を通常線量の胸部 CT と比較検討することであった。

3. 研究の方法

学内倫理委員会の承認を得て研究は行われた。胸部単純 CT 検査が予定された 519 名の無症状の外來患者が対象として検討され、18 歳未満、3 日以内の放射線検査、化学療法や放射線治療歴、白血病や悪性リンパ腫の既往がある人を除いた 209 名の参加者が前向きに登録された。このうち 107 名が低線量胸部 CT、102 名が通常線量胸部 CT による撮影を受けた。CT 検査の直前と 15 分後に採血を実施した。また、2 群間の潜在的な特徴の違いの影響を除外するために、209 名のうち 63 名は 3 ヶ月以内にもう一方の撮影を行い、撮影前後で採血を実施した。CT 検査は 320 列 CT を用い、撮像条件は管電圧 120kV、回転時間 0.5 秒、検出器 $80 \times 0.5\text{mm}$ で、管電流は低線量 CT では 100mA に固定、通常線量 CT では自動露出機構を使用した。得られた末梢血サンプルからリンパ球を分離した後、CT 検査により引き起こされた DNA 二本鎖切断数を定量するために抗 γ -H2AX 抗体を使用して免疫染色を行い、focus 数を計測した。また、DNA 二本鎖切断の修復エラーを定量するために、リンパ球を 48 時間の培養した後、PNA (peptide nucleic acid) プローブを用いた FISH により不安定型染色体異常数を計測した。

4. 研究成果

209 人の内訳は 105 人が女性、104 人が男性で、平均年齢は 67 (± 11) 歳であった。低線量 CT 群と通常線量 CT 群では、男女比、年齢、体格に有意な差は認められなかった。CT 検査を受けた理由は、122 人が胸部手術後のフォローアップ、70 人が肺結節のフォローアップ、17 人がその他であった。実効線量の平均値は、低線量 CT が 1.5mSv、通常線量 CT が 5.0mSv であった。低線量 CT 群では γ -H2AX foci 数 (CT 前: 0.15/cell、CT 後: 0.17/cell) と染色体異常数 (CT 前: 6.7/1000 metaphases、CT 後: 7.2/1000 metaphases) はともに、検査後に上昇を認めなかった (それぞれ $p = 0.45$ 、 $p = 0.69$)。一方で、通常線量 CT 群では、 γ -H2AX foci 数 (CT 前: 0.11/cell、CT 後: 0.16/cell) と染色体異常数 (CT 前: 7.6/1000 metaphases、CT 後: 9.7/1000 metaphases) はともに、検査後に有意な上昇を認めた (それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.003$) (図 1, 2)

低線量 CT と通常線量 CT の両方の検査を受けた 63 人の内訳は 36 人が女性で、27 人が男性、平均年齢は 69 (± 10) 歳であった。低線量 CT 前後では γ -H2AX foci 数と染色体異常数ともに検査後に上昇を認めなかったが (それぞれ $p = 0.36$ 、 $p = 0.99$)、通常線量 CT 前後では両者とも検査後に上昇を認めた (それぞれ $p = 0.01$ 、 $p = 0.009$)。

図 1. 細胞あたりの γ -H2AX focus 数

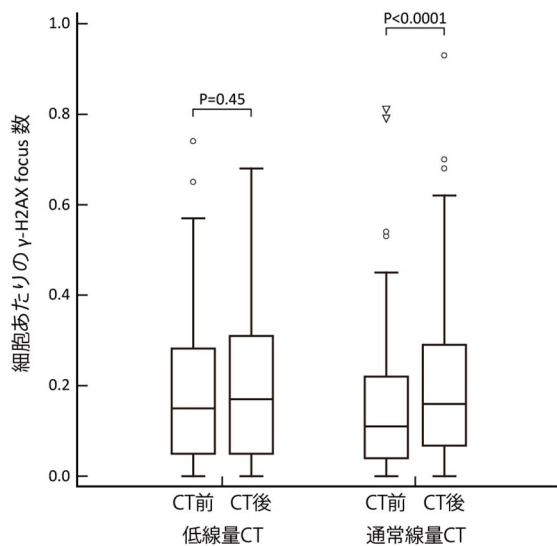
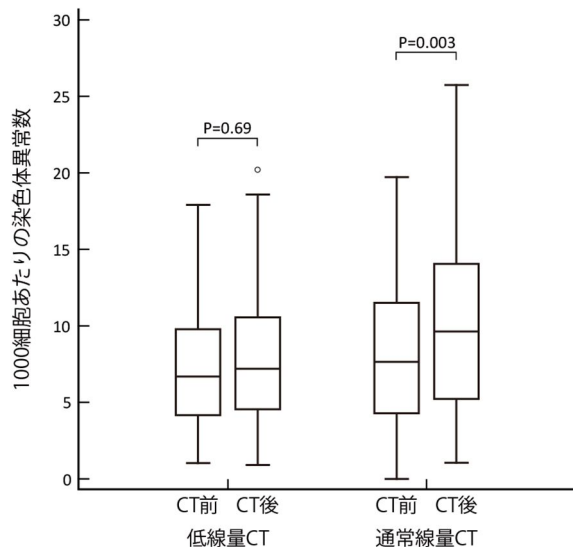


図2. 1000細胞あたりの染色体異常数



今回の研究では、低線量 CT 撮影では現在測定可能な範囲では DNA への影響は認められず、通常線量 CT 撮影と比較してその影響は小さいことが示唆された。過去の報告では、通常線量 CT 撮影によって染色体異常が増加すると報告されており、この点は今回の研究結果と矛盾しない。不安定型染色体異常が直接的に発がんに関与するわけではないが、疫学研究では不安定型染色体異常数と発がんリスクに関連があると報告されており、現状では LNT 仮説に基づき患者の被ばく線量を最小限に抑える必要があるように思われる。近年は被ばく低減技術が発達し、逐次近似画像再構成法を用いることで、画質を保ちながら胸部単純 CT の実効線量を 3.4mSv から 0.9mSv へ低下させることが可能と報告されている。したがって、放射線学的な観点および生物学的な観点を両方から、胸部 CT 撮影の線量低減の目標は 1.5mSv あたりに設定することが可能と思われる。

本研究は、肺がん検診で用いられている低線量 CT 検査の染色体 DNA への影響が現在検査可能なレベルでは検出できないほどに小さいことを示した初の研究成果であり、今後のより安全な医療放射線被ばくの管理体制の確立とともに、低線量 CT 検診の普及に伴う肺がん死亡率減少につながることを期待される。

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 0件）

1. 著者名 Sakane Hiroaki, Ishida Mari, Shi Lin, Fukumoto Wataru, Sakai Chiemi, Miyata Yoshihiro, Ishida Takafumi, Akita Tomoyuki, Okada Morihito, Awai Kazuo, Tashiro Satoshi	4. 巻 295
2. 論文標題 Biological Effects of Low-Dose Chest CT on Chromosomal DNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiology	6. 最初と最後の頁 439 ~ 445
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1148/radiol.2020190389	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 坂根 寛晃、福本 航、坂井 千恵美、時 林、石田 万里、宮田 義浩、岡田 守人、田代 聡、粟井 和夫
2. 発表標題 低線量胸部CTにおけるDNA損傷の検討
3. 学会等名 第129回日本医学放射線学会中国四国地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroaki Sakane, Chiemi Sakai, Mari Ishida, Wataru Fukumoto, Satoshi Tashiro, Kazuo Awai
2. 発表標題 DNA damage in peripheral blood lymphocytes induced by low-dose chest CT
3. 学会等名 Radiological Society of North America 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂根 寛晃、福本 航、坂井 千恵美、石田 万里、飯田 慎、田代 聡、粟井 和夫
2. 発表標題 管電圧のDNA損傷への影響、in vitro study
3. 学会等名 第131回日本医学放射線学会中国四国地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂根 寛晃、坂井 千恵美、時 林、福本 航、石田 万里、宮田 義浩、岡田 守人、田代 聡、粟井 和夫
2. 発表標題 Radiation sensitivity of patients with past history of lung cancer
3. 学会等名 第77回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂根 寛晃、福本 航、松原 佳子、寺田 大晃、田代 聡、粟井 和夫
2. 発表標題 放射線検査による積算被ばく線量と染色体異常頻度の関連についての検討
3. 学会等名 第132回日本医学放射線学会中国四国地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Sakane, Satoshi Tashiro, Wataru Fukumoto, Fuminari Tatsugami, Makoto Iida, Kazuo Awai
2. 発表標題 The Biological and Cytogenetic Effects of Ionizing Radiation from CT Scans
3. 学会等名 Radiological Society of North America 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Sakane, Wataru Fukumoto, Chiemi Sakai, Mari Ishida, Satoshi Tashiro, Kazuo Awai
2. 発表標題 Assessment of DNA Damage Induced by Different Tube Voltage CT Scan Using H2AX Focus Assay
3. 学会等名 Radiological Society of North America 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Sakane, Wataru Fukumoto, Chiemi Sakai, Mari Ishida, Satoshi Tashiro, Kazuo Awai
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 2019 (国際学会)
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
--	---------------------------	-----------------------	----