

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月31日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17872

研究課題名(和文) 粒子線照射による心臓の電気生理学的変化と不整脈治療への応用

研究課題名(英文) Impact of the Particle Irradiation on the Electrophysiological Changes of the Heart

研究代表者

高見 充 (Takami, Mitsuru)

神戸大学・医学部附属病院・特定助教

研究者番号：50793717

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)：ウサギを兵庫県立粒子線医療センターに搬送し、心臓に粒子線照射を行った後にその後経過観察を行った。照射群のウサギは心電図、心エコー図検査を行い3-6カ月後に全身麻酔下での開胸下で電気生理検査を行った。その後安楽死を行い、心臓の組織学的変化を検討した。照射群においては、まず皮膚(前胸部)に照射による皮膚変化を認め、心エコー図検査では1-3カ月後に心嚢水貯留などの所見を認め、体表心電図では電位の低下を認めた。開胸下での電気生理検査では照射群において伝導時間の延長、伝導速度の低下、電位波高の減高を認め粒子線照射により電気生理学的変化を確認できた。将来的に不整脈治療への応用が期待される結果が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により心臓への粒子線照射により電気生理学的変化がもたらされる事が明らかとなった。心臓の不整脈疾患に対してはカテーテルを体内に挿入し不整脈起源となる心筋組織に高周波通電を行うカテーテルアブレーション治療が広く行われているが、重篤な合併症や効果不十分な症例も存在する。粒子線は体内の目標部位に高い精度でエネルギーを集中させる事が可能である。今後、心臓への標的部位への精度を更に高める事や照射の副作用については更なる検討が必要であるが、心臓不整脈治療への応用が期待される結果となった。

研究成果の概要(英文)： We performed the particle beam irradiation for the rabbit's heart at Hyogo Iron Beam Medical Center. Regular follow-up examinations (ECG and echocardiography) were performed after the irradiation. At 3-6 months after the irradiation, we opened the chest under the general anesthesia and performed the electrophysiological study. After euthanization, we analyzed the histological changes. We could observed the skin color changes and the decrease of the voltage in the ECG during the follow-up.

Electrophysiological study showed the prolongation of the conduction time, decreasing the conduction velocity and voltage in the epicardium. These results suggested that the particle beam could be applied to the treatment of the cardiac arrhythmia.

研究分野：循環器分野

キーワード：粒子線照射 心臓 電気生理学的変化

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 不整脈治療の問題点

心臓の不整脈治療に対して、薬物治療またはカテーテルを体内に挿入し心臓内で高周波通電を行うカテーテルアブレーション治療が行われている。しかしカテーテルを体内に挿入、通電を行う事による血管損傷、心筋損傷、出血、血栓塞栓症、神経障害などの重篤な合併症を有する。また心筋深層に不整脈の起源がある場合には高周波通電のエネルギーが到達困難であり不整脈の再発を繰り返す事も少なくない。

(ii) 粒子線治療とは

近年、粒子線（炭素線、陽子線）を用いた放射線治療が一部の施設で行われている。放射線治療には大きく分けてX線、 γ 線を使用した光子線治療と炭素線、陽子線などを使用した粒子線治療に分けられる。その特性の違いは以下のようにになっている。

① 従来の光子線治療では体外から照射した際、エネルギーのピークは体表となり、その後減衰して体内深部の目標部位にエネルギーを与える。このため目標部位だけでなく周辺正常組織にもダメージを与える事となる。一方粒子線はブラッグピークと呼ばれる特殊な性質を有し体内の目標部位に高い精度で線量を集中させ周囲の正常組織への影響を最小限にする事が可能である。

② 同じ吸収線量でも細胞中のDNAへのダメージ、細胞を死滅させる効果（生物学的効果比）が高く、特に炭素線の場合はX線、 γ 線と比較すると2-3倍の効果をもっている。

我々は粒子線のこれらの特性を利用する事により、心臓不整脈疾患の治療に応用できる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は生体動物の心臓に体外から粒子線照射を行い、心臓刺激伝導系、心筋組織への影響を明らかにすることである。この研究結果は粒子線を用いた非侵襲的な心疾患治療法の開発に結びつくと考えられる。

3. 研究の方法

生体動物の心臓に体外から粒子線照射を行い、心臓刺激伝導系、心筋組織への影響、更に粒子線照射の精度を明らかにするため以下の研究を行う。

1) ウサギの心臓に体外から粒子線照射（異なる線量）を行い、心電図変化などを経時観察し、その後電極カテーテルを用いて電気生理学検査を施行した後に心臓の肉眼的、組織学的評価を行う。また粒子線の違いによる心臓への影響の差を検討するため、炭素線照射と陽子線照射の2群に分け、照射後の経過、電気生理学的変化、組織学的変化を比較検討する。

1. 粒子線の心臓に対する影響の解明

健康ウサギを兵庫県粒子線医療センターに搬送し心臓全体をターゲットとして体外から粒子線の照射を行う。全身麻酔にて四肢を抑制し照射前に心エコー図検査にて体表からの心臓の深さを測定し、照射野を決定する。照射野の詳細な設定、実際の照射に関しては粒子線医療センターの医師（沖本）、臨床物理士（壽賀）と共に行う。照射線量による影響の違いを調べるためにウサギを25Gy、35Gy、45Gy、55Gyの照射線量の異なる4群に分け照射を行う。対照群は粒子線非照射のウサギとする。照射前、直後、その後定期的に体表心電図検査を行い、心電図変化を評価する。心電図施行の際には心エコー図検査を毎回施行し、心収縮力、壁運動評価、弁膜症、心嚢水貯留などの評価を行っていく。照射1-2ヶ月後、または著明な心電図変化が起こった時点で電気生理学的変化の検討を行う。全身麻酔下で開胸し心外膜側にカテーテル電極を接触させ局所電位の波高、時相、伝導時間などを記録し、局所電位の減高/消失、伝導遅延/ブロックなどの評価を行う。これらのデータは3次元の電気解剖学的マッピングシステムとしてコンピュータ上で視覚化する事が可能である。その後、ウサギを安楽死させ心臓、周辺臓器（肺、食道、気管、大動脈など）を摘出し肉眼的変化を観察する。組織学的に心筋細胞の変化、線維化などを検討する。心筋細胞のアポトーシスを確認するためTUNEL法を用いて評価を行う。

2. 粒子線の種類による心臓への効果の違いの解明

炭素線と陽子線では同じ粒子線でも性質が異なる。同じ線量で心臓にどのような影響の違いがあるのかを比較検討していく。兵庫県粒子線医療センターの実験室では同じ照射装置から炭素線、陽子線の両方を照射する事が可能である。このためウサギを炭素線照射群と陽子線照射群の2群に分け評価項目としては以下の評価を行う。

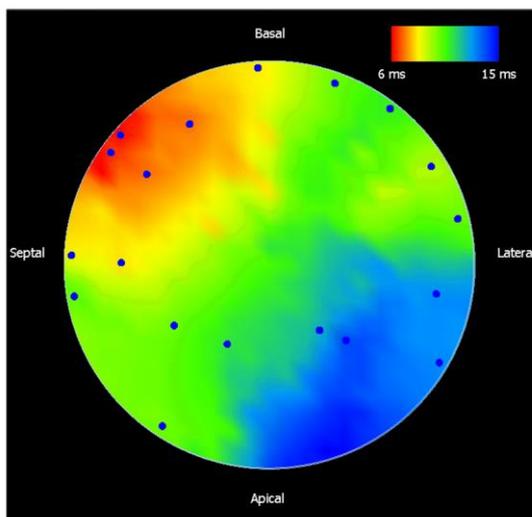
4. 研究成果

まずコントロール群（非照射群のウサギ）において、心電図検査、心エコー図検査、そして全身麻酔を行った上で開胸を行いウサギの心臓の電気生理学検査が可能であることを確認した。照射群のウサギについては神戸大学動物実験施設から兵庫県立粒子線医療センターに搬送し、ウサギの心臓に粒子線照射（炭素線 n=16 [25Gy 照射 n=8, 35Gy 照射 n=8], 陽子線 n=16 [25Gy 照射 n=8, 35Gy 照射 n=8]) を行って、その後神戸大学に搬入し経過観察を行った。照射群のウサギは1か月、3か月後に心電図、心エコー図検査を行い3-6か月後に全身麻酔下での開胸

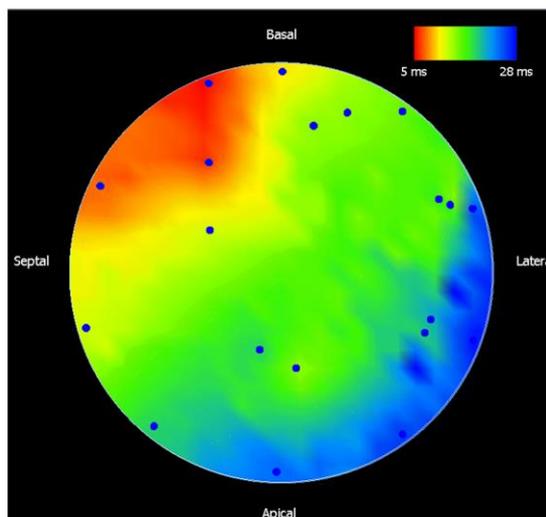
下で電気生理検査を行った。開胸し心臓を露出させ拍動下で伝導時間や電位波高などを測定しコントロール群との比較を行った。その後安楽死させて、心臓の組織学的変化を検討した。照射群においては、まず皮膚（前胸部）に照射による皮膚変化を認め、心エコー図検査では 1-3 カ月後に心嚢水貯留などの所見を認め、体表心電図では電位の低下を認めた。開胸下での電気生理検査では照射群において伝導時間の延長、伝導速度の低下、電位波高の減高を認め粒子線照射による影響と考えられた (図)。

Representative Case: Activation Map

Control rabbit: Anterior
Conduction Time: 9 ms



25Gy rabbit: Anterior
Conduction Time: 22 ms



現在、組織学的変化の解析を行っている。組織学的評価としては心筋のアポトーシスの変化、gap junction への影響 (コネキシン 43 発現の変化)、心筋の線維化などを評価する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 1 件)

高見 充、心臓への高線量の粒子線照射後の電気生理、組織学的変化の検討、第 66 回日本不整脈心電学会学術大会、2019 年 (発表予定)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：福沢公二

ローマ字氏名：Fukuzawa Koji

研究協力者氏名：沖本智昭

ローマ字氏名：Okimoto Tomoaki

研究協力者氏名：壽賀正城

ローマ字氏名：Suga Masanari

研究協力者氏名：原 哲也

ローマ字氏名：Hara Tetsuya

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。