

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790880  
 研究課題名（和文）血管内皮細胞を標的とした放射線増感剤としての L-アルギニンの至適投与方法の研究  
 研究課題名（英文）Research for strategy of administration of L-arginine possible radiation sensitizer targeting vascular endothelial cell  
 研究代表者 平川 雅和 (HIRAKAWA MASAKAZU)  
 九州大学・大学病院・助教  
 研究者番号： 20380454

## 研究成果の概要：

Balb/c nude mice 臀部皮下に移植した HepG2 細胞に放射線照射実験にて 30Gy 照射単独群よりも 30Gy 照射+L-アルギニン添加飼料群にて腫瘍増殖能が有意を認めないものの抑制されたことより L-アルギニンの経口投与は放射線増感剤となる可能性が示唆された

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,300,000	0	2,300,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	300,000	3,600,000

研究分野：医歯薬学

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：悪性腫瘍、放射線治療、血管内皮細胞、NO iNOS

## 1. 研究開始当初の背景

近年、悪性腫瘍に対する放射線治療の重要性が増している。放射線治療の効果を増大させる放射線増感剤の開発は悪性腫瘍の治療において重要と考えられる。研究者は、in vitro での放射線照射した血管内皮細胞 (BAEC あるいは HUVEC) と HepG2 を L-arginine 存在下で共培養することにより HepG2 にアポトーシスが誘導され、この現象には放射線照射により血管内皮細胞に発現した iNOS 由来の過剰な一酸化窒素 NO が関与することを研究成果 (*Cancer Research* 62:1450-1457, 2002, 平成 17, 18 年度科学研究費補助金 (若手研究(B)課

題番号 17790866)として報告してきた。すなわち、L-arginine が HepG2 腫瘍への放射線照射では放射線増感剤となりうる可能性が In vitro では示唆された。

## 2. 研究の目的

HepG2 細胞に対する放射線照射で L-アルギニンが放射線増感剤となりうるかを検討し、至適投与方法、濃度についての検討も行う。

### 3. 研究の方法

In vivo での実験を行う。

ヌードマウスに HepG2 細胞を移植し、腫瘍に放射線照射を施行する。

L-アルギニンを投与する。通常飼料群、L-アルギニン添加の飼料群、L-アルギニンの様々な濃度で腹腔内投与群にわけける。

腫瘍の増殖能を In vivo tumor growth delay assay で検討する。

### 4. 研究成果

研究者は、invitro での放射線照射した血管内皮細胞 (BAEC あるいは HUVEC) と HepG2 を L-arginine 存在下で共培養することにより HepG2 にアポトーシスが誘導され、この現象には放射線照射により血管内皮細胞に発現した iNOS 由来の過剰な一酸化窒素 NO が関与することを研究成果 (*Cancer Research* 62:1450-1457, 2002, 平成 17, 18 年度科学研究費補助金 (若手研究 (B) 課題番号 17790866) ) として報告してきた。すなわち、HepG2 への放射線照射では、L-アルギニンが放射線増感剤となる可能性が In vitro では示唆された。

本研究では、Balb/c nude mice 臀部皮下に HepG2 細胞  $5 \times 10^6$  個移植し、移植後 2 週間で、長径約 1cm ほどの豊富な血管を有する腫瘍となった。このことより上記の、In vitro 実験での実験環境すなわち HepG2 細胞と血管内皮細胞が混在している状態が、本研究の実験系でも同様の実験環境が In vivo で形成されることが確認された。

Balb/c nude mice 臀部皮下に HepG2 細胞  $5 \times 10^6$  個移植し、移植後 2 週間で、長径約 1cm となった腫瘍に総線量 2Gy, 10Gy, 30Gy を 1 回 X 線照射した。2Gy では腫瘍の増殖能が非照射群と比較して抑制されなかった。10Gy と 30Gy 照射群では腫瘍の増殖能が抑制された。

次に照射後、通常餌群、L-アルギニン添加飼料群、通常餌 + 生理食塩水腹腔内投与、通常餌 + L-アルギニン添加生理食塩水腹腔内投与群にて腫瘍の増殖能を In vivo tumor growth delay assay で検討した。結果は 30Gy 照射単独群よりも 30Gy 照射 + L-アルギニン添加飼料群にて腫瘍増殖能が有意を認めないものの抑制された。10Gy 照射群では L-アルギニン投与での腫瘍の増殖能への有意な影響は認められなかった。L-アルギニンの腹腔内投与では 10Gy, 30Gy いずれにおいても腫瘍の増殖能への有意な影響を認めなかった。

HepG2 細胞へ 30Gy 放射線照射では、L-アルギニンが放射線増感剤となりうる可能性が示唆された。さらに、投与方法では経口投与が有効である可能性が示唆された。

### 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 14 件)

1. Noninvasive estimation of hepatic steatosis using plain CT vs. chemical-shift MR imaging: significance for living donors. Yoshimitsu K, Kuroda Y, Nakamuta M, Taketomi A, Irie H, Tajima T, Hirakawa M, Ishigami K, Yamada T, Honda H. J Magn Reson Imaging. 2008 Sep;28(3):678-84.
2. Percutaneous transfemoral hepatic arterial infusion catheter placement with the use of a downsized coaxial catheter system: technical feasibility study. Tajima T, Yoshimitsu K, Irie H, Nishie A, Hirakawa M, Ishigami K, Ushijima Y, Okamoto D, Kida M, Honda H, Kuroiwa T. J Vasc Interv Radiol. 2008 Aug;19(8):1196-201.
3. Microballoon occlusion test to predict colonic ischemia after transcatheter embolization of a ruptured aneurysm of the middle colic artery. Tajima T, Yoshimitsu K, Irie H, Nishie A, Hirakawa M, Ishigami K, Ushijima Y, Okamoto D, Honda H, Itoh H, Kakeji Y. Cardiovasc Intervent Radiol. 2008 Jul-Aug;31(4):828-32.
4. Radiological detectability of minute hepatic venous invasion in hepatocellular carcinoma. Nishie A, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Hirakawa M, Ishigami K, Ushijima Y, Nishihara Y, Taketomi A, Honda H. Eur J Radiol. 2008 Apr 10.
5. Significance of perivascular soft tissue around the common hepatic and proximal

- superior mesenteric arteries arising after pancreaticoduodenectomy: evaluation with serial MDCT studies.
- Ishigami K, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, **Hirakawa M**, Shioyama Y, Nishihara Y, Honda H. *Abdom Imaging*. 2008 Jan 25.
6. Radiologic detectability of minute portal venous invasion in hepatocellular carcinoma. Nishie A, Yoshimitsu K, Asayama Y, Irie H, Tajima T, **Hirakawa M**, Ishigami K, Nishihara Y, Taketomi A, Honda H. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Jan;190(1):81-7.
  7. Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma: correlation with stepwise histopathology. Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, **Hirakawa M**, Ishigami K, Naito S, Honda H. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Jan;27(1):132-9.
  8. Diagnostic value of the delayed phase image for iso-attenuating pancreatic carcinomas in the pancreatic parenchymal phase on multidetector computed tomography. Ishigami K, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Nishie A, **Hirakawa M**, Nishihara Y, Taketomi A, Honda H. *Eur J Radiol*. 2007 Oct 23.
  9. Spectrum of hepatic surface enhancement on contrast-enhanced CT in various abdominal conditions. Nishie A, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, **Hirakawa M**, Nakayama T, Kakihara D, Honda H. *Clin Imaging*. 2007 Sep-Oct;31(5):329-34.
  10. Imaging spectrum of cystic pancreatic lesions: learn from atypical cases. Irie H, Yoshimitsu K, Tajima T, Asayama Y, **Hirakawa M**, Ishigami K, Ushijima Y, Honda H. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2007 Sep-Oct;36(5):213-26. Review.
  11. Detection of the gonadal veins in the diagnosis of transposed ovaries in patients with cervical carcinoma: a useful sign on MDCT. **Hirakawa M**, Yoshimitsu K, Kakihara D, Irie H, Asayama Y, Ishigami K, Honda H. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jun;188(6):1564-7.
  12. Protein kinase A inhibits lysophosphatidic acid-induced migration of airway smooth muscle cells. **Hirakawa M**, Karashima Y, Watanabe M, Kimura C, Ito Y, Oike M. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Jun;321(3):1102-8.
  13. Postgastrectomy development or accentuation of focal fatty change in segment IV of the liver: correlation with the presence of aberrant venous branches of the parabiliary venous plexus. Yoshimitsu K, Irie H, Kakihara D, Tajima T, Asayama Y, **Hirakawa M**, Ishigami K, Noshiro H, Kakeji Y, Honda H. *J Clin Gastroenterol*. 2007 May-Jun;41(5):507-12.
  14. Poorly versus moderately differentiated hepatocellular carcinoma: vascularity assessment by computed tomographic hepatic angiography in correlation with histologically counted number of unpaired

arteries.

Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, Nishihara Y, Aishima S, Tajima T, Hirakawa M, Ishigami K, Taketomi A, Honda H.  
J Comput Assist Tomogr.  
2007 Mar-Apr;31(2):188-92.

〔学会発表〕(計 7 件)

1. 2008 RSNA (北米放射線学会)  
94nd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America  
Nov30-Dec5, 2008 Chicago, USA  
Efficacy of Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma in the Caudate Lobe  
Masakazu Hirakawa, Masakazu Hirakawa, Tsuyoshi Tajima, Akihiro Nishie, Kousei Ishigami, Yasuhiro Ushijima, Daisuke Kakihara, Hiroshi Honda
2. 2008 Joint meeting of ISIR and JSIR  
The 37th Annual Meeting of the Japanese Society of Interventional Radiology(JSIR)  
The 10<sup>th</sup> International Symposium on Interventional Radiology (ISIR)  
May.14-17, 2008 Karuizawa, Japan  
Transcatheter arterial embolization of idiopathic visceral artery aneurysm  
: Technical and clinical outcomes  
Masakazu Hirakawa, Tsuyoshi Tajima, Kengo Yoshimitsu, Hiroyuki Irie, Akihiro Nishie, Kousei Ishigami, Yasuhiro Ushijima, Daisuke Okamoto and Hiroshi Honda.
3. 第 67 回 日本医学放射線学会学術集  
平成 20 年 4 月 4 日 ~ 6 日 横浜市  
尾状葉肝細胞癌に対する経血管の治療の治療成績  
平川雅和, 田嶋強, 吉満研吾, 入江裕之, 西江昭弘, 石神康生, 牛島泰宏, 岡本

大佑, 本田浩

4. 2007 RSNA (北米放射線学会)  
93nd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America  
Nov25-30, 2007 Chicago, USA  
Uterine arterial embolization for cervical ectopic pregnancy with vaginal bleeding  
Technique, Complication, Clinical outcome and Follow-up  
Masakazu Hirakawa, Tsuyoshi Tajima, Kengo Yoshimitsu, Hiroyuki Irie, Akihiro Nishie, Kousei Ishigami, Yasuhiro Ushijima, Daisuke Okamoto, Hideaki Yahata, Norio Wake and Hiroshi Honda.
5. 2007 RSNA (北米放射線学会)  
93nd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America  
Nov25-30, 2007 Chicago, USA  
Transcatheter Arterial Embolization for Severe Arterioportal Fistula:  
Effectiveness, Complication and Clinical outcome  
Masakazu Hirakawa, Tsuyoshi Tajima, Kengo Yoshimitsu, Hiroyuki Irie, Akihiro Nishie, Kousei Ishigami, Yasuhiro Ushijima, Daisuke Okamoto and Hiroshi Honda.
6. 第 36 回 日本 IVR 学会総会  
平成 19 年 5 月 24 日 ~ 26 日 金沢市  
頸管妊娠に対する選択的子宮動脈塞栓術の治療成績と予後に関する検討  
平川雅和, 田嶋強, 吉満研吾, 入江裕之, 西江昭弘, 石神康生, 牛島泰宏, 岡本大佑, 本田浩, 矢幡秀昭, 和氣徳夫
7. 第 66 回 日本医学放射線学会学術集会  
平成 19 年 4 月 13 日 ~ 15 日 横浜市

子宮頸癌患者における移動卵巢術後の  
MDCT 所見

平川雅和, 吉満研吾, 入江裕之, 田嶋強,  
石神康生, 牛島泰宏, 岡本大輔, 本田浩

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平川 雅和 (Hirakawa Masakazu)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：20380454

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし