

令和 4 年 5 月 22 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16801

研究課題名（和文）放射線による心毒性の克服に向けた病態解析と細胞骨格を標的とした新規治療法の検討

研究課題名（英文）Pathological analysis and examination of cytoskeleton-targeted therapy for overcoming cardiotoxicity caused by radiation

研究代表者

小池 直義 (Naoyoshi, Koike)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任講師

研究者番号：60464913

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：胸部悪性腫瘍に対する放射線照射後の心毒性が大きな問題となっている。放射線誘発性心毒性の克服に向けて、放射線誘発性心毒性のマウスモデルの確立とマウスモデルの心臓の形態学的、病理学的変化を検討した。

マウスの心臓に照射を行い、心臓を摘出し病理学的に心臓への放射線の影響を評価した。照射後のマウス心臓は右室周囲の心外膜と大動脈弁が肥厚し線維化し、心外膜には血管新生と細胞浸潤が認められた。抗線維化効果を有するファスジル投与したところ、マウス大動脈弁の肥厚が改善した。CTでは右房の拡大所見の改善が認められた。心臓への放射線照射により引き起こされる大動脈弁の肥厚、線維化はファスジル投与により改善された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳がん、肺がん、食道がんなどの胸部領域において放射線治療による心毒性が明らかになってきている。放射線治療による心毒性の軽減の原因と治療法の探索が求められている。本研究で照射による心毒性の原因として心外膜の線維化及び大動脈弁の肥厚が示唆され、タンパクリン酸化阻害薬であるファスジル投与により心毒性が軽減される可能性を見出した。

研究成果の概要（英文）：Cardiotoxicity after irradiation for thoracic malignancies has become a major problem. To overcome radiation-induced cardiotoxicity, we investigated the establishment of a mouse model of radiation-induced cardiotoxicity and the morphological and pathological changes in the heart of the mouse model.

The heart of the mouse was irradiated, the heart was removed, and the effect of radiation on the heart was pathologically evaluated. In the mouse heart after irradiation, the epicardium and aortic valve around the right ventricle were thickened and fibrotic, and angiogenesis and cell infiltration were observed in the epicardium. Administration of fasdil, which has an antifibrotic effect, improved the thickening of the mouse aortic valve. CT showed improvement in the enlarged findings of the right atrium.

The thickening and fibrosis of the aortic valve caused by irradiation of the heart were improved by administration of Fasdil.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線心毒性 細胞骨格

# 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

技術の進歩、併用薬剤の進化に伴って放射線治療で肺がん、食道がんを含む胸部悪性腫瘍は根治可能な疾患となりつつある。長期生存が達成されることで、新たに顕在化した問題として胸部放射線治療による晩発性の心毒性がある。放射線誘発性の心毒性発症のメカニズムは不明な点が多く、予防法や根本的治療法は確立されていない。そこで本研究では胸部放射線治療の心毒性克服のために、マウスモデルにより心毒性のメカニズム解明と治療法を検討する。

## 2. 研究の目的

放射線誘発性の心毒性発症メカニズムの同定と治療法の確立を目的にして、本研究ではマウスの放射線心毒性誘発モデルを用いて以下の項目を検討した。

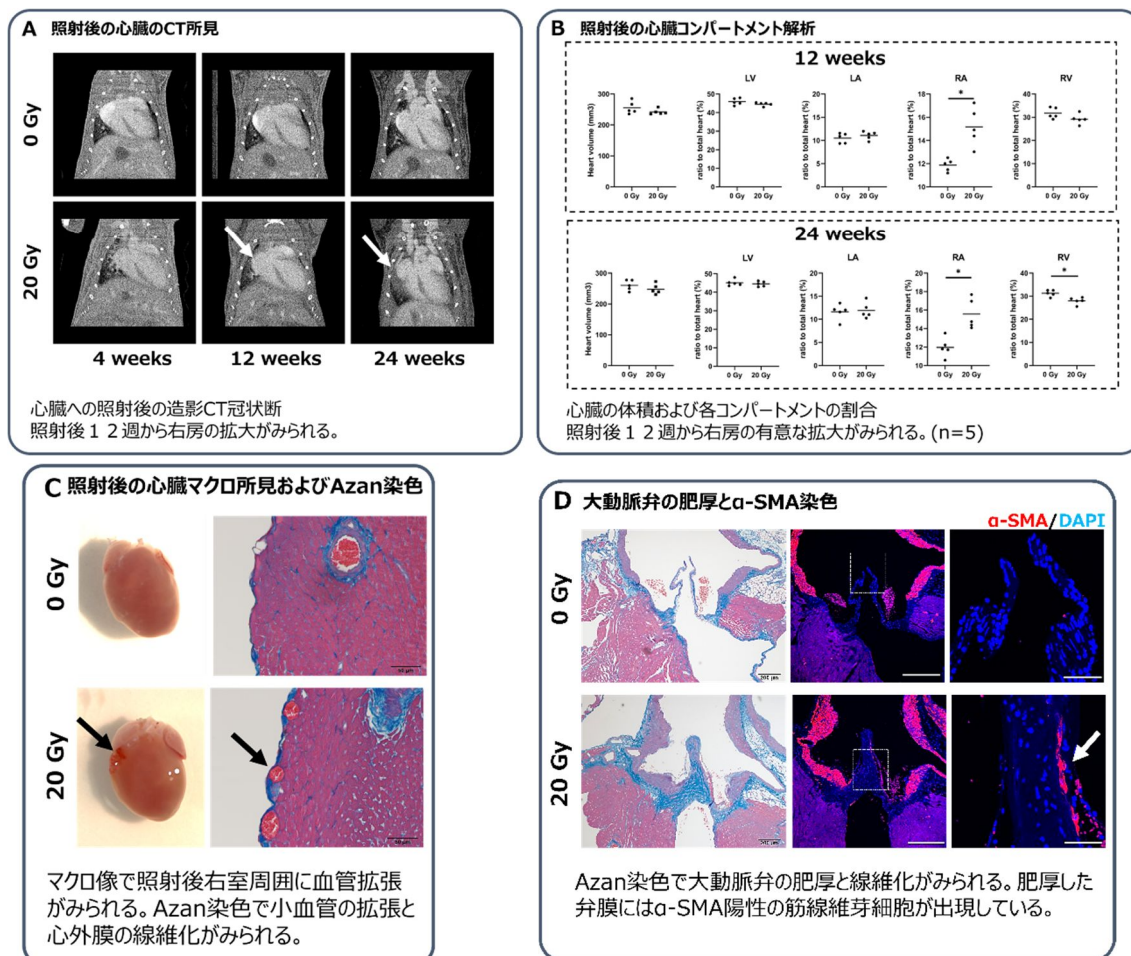
- (1) 放射線照射後の心臓の画像及び病理学的変化の同定
- (2) 新規治療法の探索

## 3. 研究の方法

- (1) マウスの放射線心毒性誘発モデルとして *BALB/c* マウスの心臓に 20 Gy の照射を行い、照射後の心臓の経時的形態学的変化を CT 画像により評価した。さらに病理学的にも評価した。
- (2) 病理学的評価で同定された治療法である Rho キナーゼ阻害剤であるファスジルを *in vitro* で評価した。
- (3) ファスジル投与でマウスの放射線心毒性誘発が予防できるかを評価した。

## 4. 研究成果

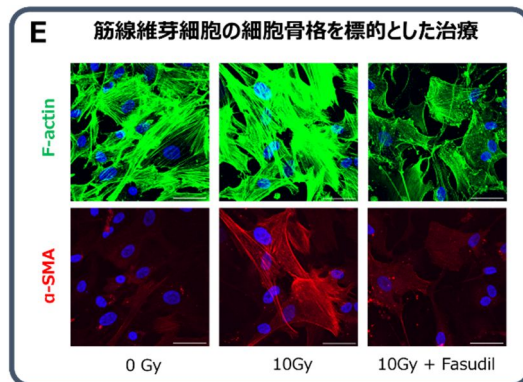
(1) マウスの心臓に 20 Gy の照射を行った後にその経時的変化を  $\mu$ CT で評価した。経時的に右房の拡大がみられた。さらに照射後 24 週の時点では心嚢水貯留を認めた。(図 A,B)



病理学的評価を行ったところ照射後 24 週時点において、Azan 染色で心外膜及び大動脈弁の線維化が確認された。また、免疫染色で線維化部位に  $\alpha$ -SMA 陽性の筋線維芽細胞の出現が確認された。(図 C,D)照射による心毒性の原因として、筋線維芽細胞による線維化の関与が示唆された。

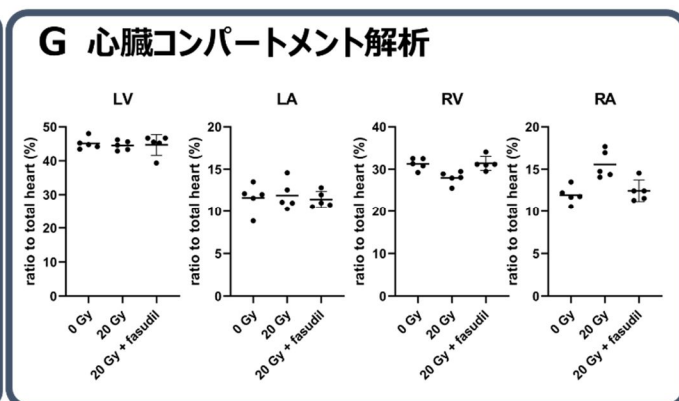
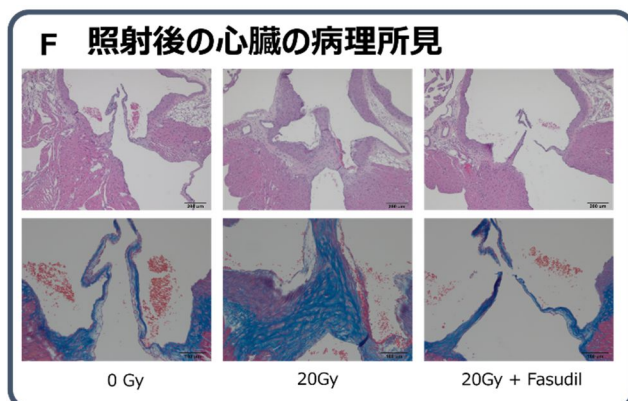
(2) 筋線維芽細胞を治療標的として、Rho キナーゼ阻害剤であるファスジルが照射による線維芽細胞の筋線維芽細胞への変形を抑制するかを *in vitro* で検討した。

10 Gy の照射により、心臓の線維芽細胞は  $\alpha$ -SMA 陽性の筋線維芽細胞へと変形するが、ファスジル投与により線維芽細胞の筋線維芽細胞への変形が抑制されることが判明した。(図 E)



(3) 次にファスジル投与により、マウスの心臓に放射線照射を際の大動脈弁の肥厚が改善するかを検討した。照射後 12 週経過した時点から、ファスジル 25mg/kg を隔日に腹腔注で投与し、24 週時点で心臓を取り出して評価した。ファスジル投与で照射による大動脈弁の線維化は改善し、 $\mu$ -CT 評価において、心右房の拡大所見も改善した。(図 F,G)

以上の結果より、ファスジルは放射線照射による心毒性の軽減に対し可能性のある薬剤である可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Koike Naoyoshi, Kota Ryuichi, Naito Yoshiko, Hayakawa Noriyo, Matsuura Tomomi, Hishiki Takako, Onishi Nobuyuki, Fukada Junichi, Suematsu Makoto, Shigematsu Naoyuki, Saya Hideyuki, Sampetrea Oltea	4. 巻 3
2. 論文標題 2-Nitroimidazoles induce mitochondrial stress and ferroptosis in glioma stem cells residing in a hypoxic niche	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-01165-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Fukada Junichi, Fukata Kyohei, Koike Naoyoshi, Kota Ryuichi, Shigematsu Naoyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Mean heart dose-based normal tissue complication probability model for pericardial effusion: a study in oesophageal cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-97605-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔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 小池 直義, 深田 淳一, 公田 龍一, 茂松 直之
2. 発表標題 Rhoキナーゼ阻害薬ファスジルは放射線による心弁膜線維化を改善する
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------