

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670547

研究課題名(和文)非ステロイド性抗炎症薬が放射線被ばくによる心筋梗塞の発生頻度に及ぼす影響の解明

研究課題名(英文)NSAIDs diclofenac, indomethacin, and meloxicam highly upregulate expression of ICAM-1 and COX-2 induced by X-irradiation in human endothelial cells

研究代表者

細井 義夫 (Hosoi, Yoshio)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50238747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：培養ヒト血管内皮細胞を用いて、放射線によるICAM-1、VCAM-1、E-selectin、E-selectin、COX-2の発現亢進に及ぼす非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の影響について検討した。NSAIDsとしては、diclofenac、etodolac、indomethacin、ketoprofen、meloxicam、およびrofecoxibを用いた。10 Gyの放射線照射によりICAM-1とCOX-2の発現は亢進したが、VCAM-1とE-selectinの発現量に影響を及ぼさなかった。用いた全てのNSAIDsは放射線によるICAM-1とCOX-2の発現を亢進させた。

研究成果の概要(英文)：Effects of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on radiation-induced expression of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, and COX-2 were investigated in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). As NSAIDs, diclofenac, etodolac, indomethacin, ketoprofen, meloxicam, and rofecoxib were used. Irradiation with 10 Gy increased expression of ICAM-1 and COX-2, but it did not affect expression of VCAM-1 or E-selectin. All the NSAIDs upregulated radiation-induced expression of ICAM-1 and COX-2. The extent of upregulation varied depending on the types of NSAIDs. Indomethacin, diclofenac, and meloxicam highly upregulated radiation-induced expression of ICAM-1 and COX-2. The extent of upregulation was not related to the degree of COX-2 selectivity. An NF- $\kappa$ B inhibitor BAY 11-7082 suppressed radiation-induced expression of ICAM-1, but it did not suppress upregulated expression of ICAM-1 or COX-2 by combination treatment with X-irradiation and meloxicam.

研究分野：放射線生物学

キーワード：放射線 血管内皮細胞 非ステロイド性抗炎症薬 ICAM-1

1. 研究開始当初の背景

原爆被爆者では、発癌率だけでなく、脳梗塞や心筋梗塞による死亡率が線量依存的に上昇することが報告されている同様に、旧ソビエト連邦マヤックの核兵器製造工場で被ばくした労働者では、脳梗塞と心筋梗塞のリスクが線量依存的に上昇することが報告されている。

日本では、心筋梗塞を発症した原爆被爆者が原爆症としての認定を求める裁判が行われ、裁判所は心筋梗塞のリスクはどんなに小さい線量でも閾値なしで上昇すると判断した(大阪地裁 2013 年 8 月 2 日)。これを受けて、厚生労働省では、爆心地から 3.5 km 以内で被爆した人(約 1 mSv の被ばく)に対して心筋梗塞を原爆症として認定することとなった。また、原子力発電所で 8.3 mSv 被ばくした業務従事者が、心筋梗塞の労災認定を求めて裁判が行われている。平成 25 年 7 月 31 日現在で、原発事故により 1 mSv 以上の外部被ばくを受けたと推定される福島県住民は 148,685 人に及び、福島第一原子力発電所事故での業務従事者で 5 mSv 以上被ばくした人は既に 1 万人を超えている。

申請者らは、低線量(0.1-0.15 Gy)全身照射による抗腫瘍効果について研究を行ってきた(Hosoi and Sakamoto, *Radiother Oncol* 26: 177-179, 1993)。臨床的には、非ホジキンリンパ腫に対し、1 日 1 回 0.1-0.15 Gy、週 2-3 回、total 1.5 Gy を照射し、化学療法とほぼ同等な治療成績をあげた。臨床での最も重篤な副作用は、20-30%の患者で認められた極端な血小板減少(30,000-50,000/mm<sup>3</sup>)であった。この現象に関連し、申請者らは、0.05 Gy でヒト血管内皮細胞におけるプロスタサイクリン産生能が約 50%抑制されることを報告した(Hosoi *et al*, *Int J Radiat Biol* 63: 631-638, 1993)。非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が血管内皮の損傷を促進するという報告がある。心筋梗塞後の NSAIDs は再発のリスクを高め、インフルエンザでは血管内皮の損傷を促進しインフルエンザ脳症のリスクを高めるため NSAIDs は禁忌となっている。これらのことから、血管内皮の慢性炎症状態となる低線量率連続被ばくでの心筋梗塞のリスクを NSAIDs が上昇させる可能性がある。

2. 研究の目的

原爆被爆者等の疫学調査では心筋梗塞や脳梗塞のリスクが閾値なしで直線的に増加し、1mSv 以上被ばくした原爆被爆者に発症した心筋梗塞は厚生労働省により原爆症と認定される。福島原発事故では、1 mSv 以上外部被ばくした住民は 148,685 人におよび、放射線被ばくによる心筋梗塞・脳梗塞の予防が重要となる。非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が血管内皮の損傷を促進するという報告があり、心筋梗塞後の NSAIDs は再発のリスクを高め、インフルエンザ脳症の

リスクを高める。本研究では、放射線による心筋梗塞の原因の一つとされる血管内皮細胞の TNF- $\alpha$ 、E-セレクトイン、ICAM1、VCAM1 の発現亢進が、NSAIDs によって亢進するかどうかを検討する。発現が亢進する場合には、NSAIDs の内服を禁止することで、被ばくによる心筋梗塞のリスクを低減できる。

3. 研究の方法

ヒト培養血管内皮細胞を用いて、血栓形成に関与している TNF- $\alpha$ 、E-セレクトイン、ICAM1、VCAM1 の発現に及ぼす放射線の影響を検討した上で、NSAIDs の影響を検討する。NSAIDs としては、心筋梗塞の再発を明確に促進することが報告されている rofecoxib と、インフルエンザ脳症の誘発率が最も高い diclofenac の他、etodolac、indomethacin、ketoprofen、meloxicam を用いた。

4. 研究成果

10 Gy の放射線照射により ICAM-1 と COX-2 の発現は亢進したが、VCAM-1 と E-selectin の発現量に影響を及ぼさなかった(図 1)。

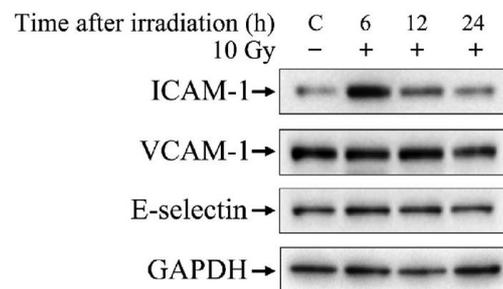


図 1. 10 Gy 放射線照射が培養ヒト血管内皮細胞の ICAM-1、VCAM-1、E-selectin の発現に及ぼす影響

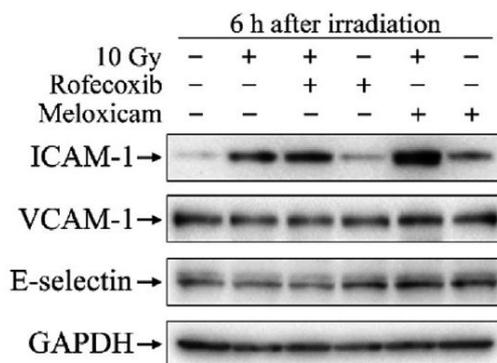


図 2. 10 Gy 放射線照射と rofecoxib と meloxicam が培養ヒト血管内皮細胞の ICAM-1、VCAM-1、E-selectin の発現に及ぼす影響(照射 6 時間後)

用いた全ての NSAIDs は放射線による ICAM-1 と COX-2 の発現を亢進させた。NSAIDs による発現亢進の程度は、NSAIDs の種類により異なっていた。Indomethacin、diclofenac、

meloxicamは放射線による ICAM-1 と COX-2 の発現を強く亢進した(図 2-9)。

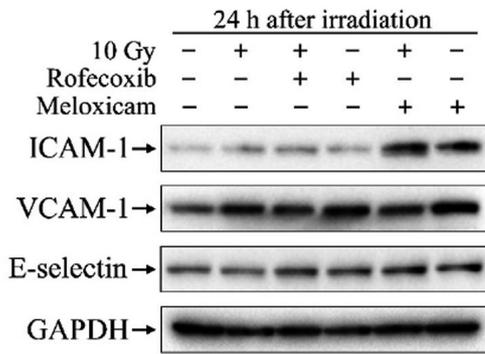


図 3 . 10 Gy 放射線照射と rofecoxib と meloxicam が培養ヒト血管内皮細胞の ICAM-1、VCAM-1、E-selectin の発現に及ぼす影響(照射 24 時間後)

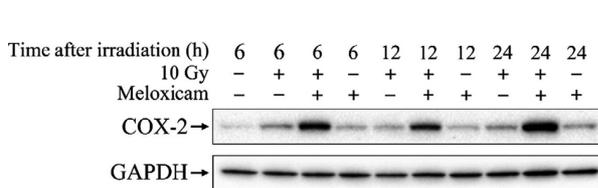


図 4 . 10 Gy 放射線照射と meloxicam が培養ヒト血管内皮細胞の COX-2 の発現に及ぼす影響(照射 6-24 時間後)

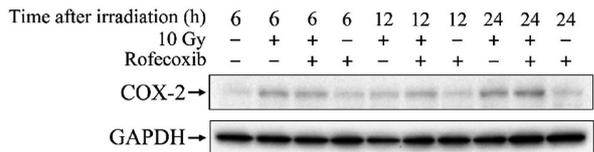


図 5 . 10 Gy 放射線照射と rofecoxib が培養ヒト血管内皮細胞の COX-2 の発現に及ぼす影響(照射 6-24 時間後)

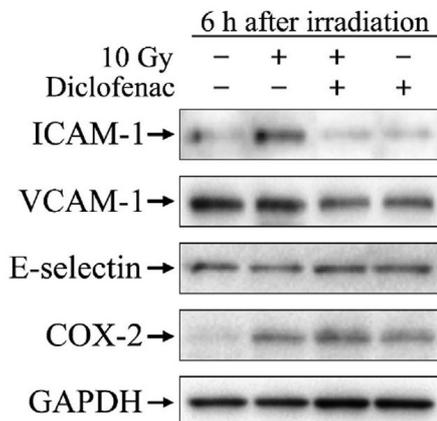


図 6 . 10 Gy 放射線照射と diclofenac が培養ヒト血管内皮細胞の ICAM-1、VCAM-1、E-selectin、COX-2 の発現に及ぼす影響(照射 6 時間後)

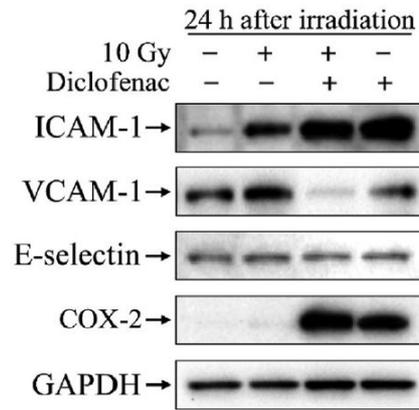


図 7 . 10 Gy 放射線照射と diclofenac が培養ヒト血管内皮細胞の ICAM-1、VCAM-1、E-selectin、COX-2 の発現に及ぼす影響(照射 24 時間後)

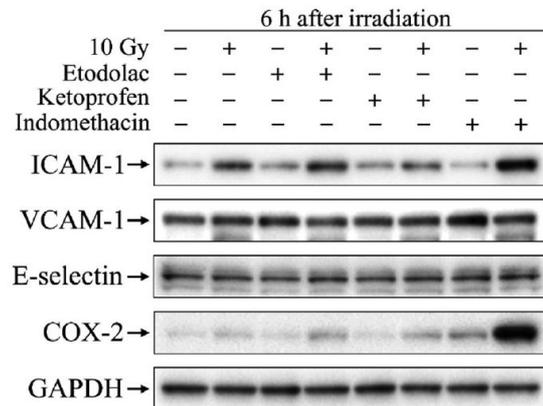


図 8 . 10 Gy 放射線照射と etodolac, ketoprofen, indomethacin が培養ヒト血管内皮細胞の ICAM-1、VCAM-1、E-selectin、COX-2 の発現に及ぼす影響(照射 6 時間後)

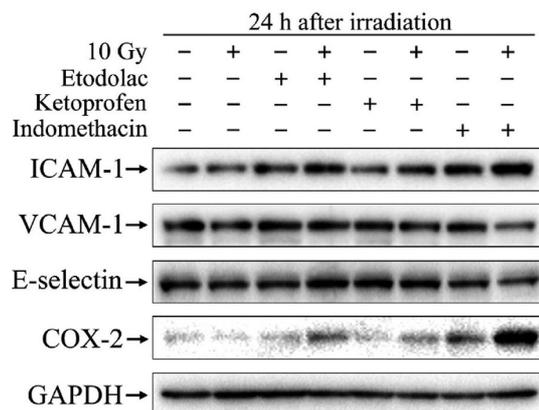


図 9 . 10 Gy 放射線照射と etodolac, ketoprofen, indomethacin が培養ヒト血管内皮細胞の ICAM-1、VCAM-1、E-selectin、COX-2 の発現に及ぼす影響(照射 24 時間後)

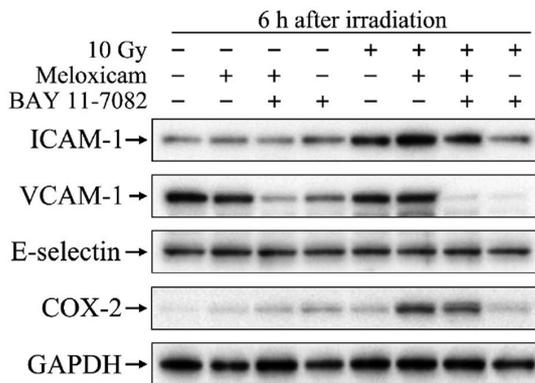


図 10 . 10 Gy 放射線照射と meloxicam が培養ヒト血管内皮細胞の ICAM-1、VCAM-1、E-selectin、COX-2 の発現に及ぼす影響と、それらに対する BAY11-7082 の効果 (照射 6 時間後)

ICAM-1 と COX-2 の亢進の度合いと NSAIDs の COX-2 選択性の程度には相関は認められなかった (図 2-9)。

NF- $\kappa$ B 災害剤 BAY11-7082 は放射線による ICAM-1 の発現亢進を阻害したが、放射線と meloxicam との併用による ICAM-1 と COX-2 の発現亢進を抑制することはなかった (図 10)。

心臓への放射線照射と NSAIDs はそれぞれ心筋梗塞のリスクを上昇させることが報告されている。一部の NSAIDs は放射線と放射線と相乗的に作用し、放射線治療において放射線増感効果を持つことが報告されている。これらのことから、NSAIDs が心臓に対する放射線照射による心筋梗塞のリスクを上昇させる可能性が考えられる。本研究の実験結果から、一部の NSAIDs が放射線と相乗的に血管内皮細胞の ICAM-1 と COX-2 の発現を亢進させることが明らかとなった。このことから、NSAIDs が、心臓への放射線照射後の心筋梗塞のリスクを高めることが示唆された。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Yoshihiko Uehara, Yasuhiko Murata, Soichiro Shiga, Yoshio Hosoi、NSAIDs diclofenac, indomethacin, and meloxicam highly upregulate expression of ICAM-1 and COX-2 induced by X-irradiation in human endothelial cells、Biochemical and Biophysical Research Communication、査読有、476 巻、2016 年、847-852  
DOI:10.1016/j.bbrc.2016.09.120

〔学会発表〕(計 2 件)

上原芳彦、村田泰彦、細井義夫、非ステロイド性抗炎症性薬は放射線と相同的に作用してヒト血管内皮細胞における ICAM-1 の発現を亢進する。日本放射線腫瘍学会生物部会、平成 26 年 10 月 2-4 日、かごしま県民交流セ

ンター、鹿児島市

Yoshihiko Uehara, Yasuhiko Murata, Yoshio Hosoi、Synergistic effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and ionizing radiation on ICAM-1 expression in HUVECs. 15th International Congress of Radiation Research (ICRR), 25-29 May, 2015 Kyoto International Conference Center, Kyoto-shi

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

## 6 . 研究組織

(1) 研究代表者

細井 義夫 (HOSOI Yoshio)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：5 0 2 3 8 7 4 7

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

上原 芳彦 (UEHARA Yoshihiko)  
東北大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：3 0 2 2 3 4 9 9

(4) 研究協力者

なし