

# 不全心に対する放射線治療を用いたリバーズリモデリングの試み

網野真理

東海大学医学部医学科 総合診療系 救命救急医学

## 【研究の背景】

近年、心室頻拍/心室細動(VT/VF)に対する新規治療として、体幹部定位放射線治療が注目されている。外科的処置を要さず 15 分程度で照射が終了することから、患者負担の少ない低侵襲治療である。その有効性は前向き第 I/II 相試験(ENCORE-VT 試験)を始め多くの論文で発表されている。その基礎的メカニズムとしてわれわれは、心筋梗塞ウサギ(不整脈易誘発モデル)を用いて、重粒子線(炭素線 15Gy)照射から 2 週間後に免疫組織的なギャップ結合(Cx43)の回復と興奮伝導の改善によって VT/VF 誘発性が軽減することを明らかにした(Amino M, et al. Cardiovasc Res. 2006)。また近年では、高齢(3 歳)のコレストロールウサギ(不整脈易誘発モデル)を用いて、重粒子線照射から 2 週間後に交感神経発芽の抑制によって VT/VF および心房細動の誘発性が軽減することを明らかにした(Amino M, et al. Circ J. 2023)。そこで、こうした重粒子による交感神経除神経効果は、不整脈のみならず心機能の改善をもたらすのではないかとの着想を得た。一方で放射線による心筋障害は数多く報告されており、有害事象としての心機能低下は見過ごせない。今回、放射線が心機能に与える影響を検討する。

## 【目 的】

アドリアマイシン(ADR)による低心機能の心不全モデルウサギを用いて、低線量重粒子線が心筋のリプログラミング(心機能回復)をもたらす可能性を検討する。心筋逸脱酵素・遅延電位・心機能に関する生体実験および遺伝子解析・組織染色により、放射線照射後の障害と有益性を明らかにする。

## 【方 法】

使用動物: NZW ウサギ 12 匹(3 か月齢、体重 3-3.5kg、雄)

2 群に分類: 病態モデル 4 匹、病態モデル+重粒子照射 4 匹。 対照: 健常モデル 4 匹

- 病態モデルは ADR 静脈注射(0.15mg/kg、週 1 回、連続 5 週投与)による心毒性を惹起し、低心機能病態を作成する。この間、食餌状態を観察し体重測定および血液検査を毎週行う。
- 標的重粒子線照射(THIR)は、量子科学技術研究開発機構(QST)の重粒子線加速器を用いる。セボフルレンによる吸入麻酔にて仰臥位固定とし、体表から心臓位をマーキングしたのち、照射台にセットアップする。非照射部位は真鍮製のコリメーターで遮蔽し、照射部位にレーザーで照準を合わせ、左室前側壁へ炭素線を照射する(260MeV/amu、5cmSOBP、2×2cm 四方、15Gy 単回照射)。
- 照射後は専用車で東海大へ輸送し、血液検査、加算平均心電図検査(遅延電位計測)、心臓超音波検査による収縮能・拡張能チェックを実施する(2 週間、1、3、6 か月後)。
- 照射後 6 か月で安楽死とし、遺伝子解析(p53 関連遺伝子群、老化関連遺伝子群、線維芽細胞関連遺伝子群)および組織染色(HE 染色、SR 染色、Cx43、交感神経マーカー[growth-associated protein-43: GAP43、tyrosine hydroxylase: TH])を施行する。

## 【結 果】

1. 血液検査(Trop-T、CPK、GOT、LDH、CRP、BNP、ACE、Fe、Ferritin)では、Trop-T、CPK、GOT、LDH が ADR 群に比較して ADR+THIR 群にて低値となり心筋障害が否定された。いっぽう BNP、ACE、Fe、フェリチンなどには差異が見られなかった。
2. 加算平均心電図検査(4 か月時点)では、ADR 群と ADR+THIR 群の心房遅延電位(ALP:fPd、RMS20ms)に有差は生じなかった。一方、心室遅延電位(VLP:fQRSd、LAS40 $\mu$ V、RMS40ms)では RMS40ms が ADR+THIR 群にて高値となり伝導障害の改善を示唆した。
3. 心臓超音波検査(4 か月時点)では、ADR 群と ADR+THIR 群の IVS(mm)、PW(mm)に有差は生じなかった。一方、Dd(mm)、Ds(mm)は ADR+THIR 群にて低値となり心拡大の改善を示した。EF(%)、FS(%)は ADR+THIR 群にて高値となり、収縮能の改善を示唆した。E/A、DT(ms)には差異がなく拡張指標の変化は認められなかった。
4. 遺伝子発現比相関解析では、477 遺伝子に関する傾向を読み取ることが可能であった。網羅的遺伝子発現解析の追加により ADR+THIR 群では健常群とクラスターが同一で、一方 ADR 群が異なるクラスターに属することが明らかとなった。PCR 解析により、CDKN1A、p21、GJA1 遺伝子が ADR+THIR 群において増加した。ADR 群においてはポピュラーベクター-Human 遺伝子 SPRY4 の過剰発現が見られ、その上流遺伝子である FGF2(塩基性線維芽細胞増殖因子)が抑制されていた。照射群では SPRY4 の抑制と FGF2 の亢進が確認された。
5. 組織解析では、SR 染色による膠原線維の定量は ADR 群、ADR+THIR 群は同程度であった。ギャップ結合蛋白である Cx43 染色では ADR 群に比して ADR+THIR 群で増加傾向が見られた。GAP43 染色(幼若交感神経マーカー)および TH 染色(成熟交感神経マーカー)は ADR 群に比して ADR+THIR 群で抑制傾向が認められた。

## 【考 察】

本研究では心筋リプログラミングという新しい治療概念を、放射線照射を通じて心筋の電気生理学および分子生物学的変化に焦点を当て検討した。血液検査にて Troponin-T、CPK、GOT、LDH の値が照射群で有意に低下した事実は、重粒子線が心筋障害を誘発する懸念を緩和し、長期的な心機能回復の基盤となる。心電図検査では RMS40ms の上昇が観察され、心臓超音波検査にて EF、FS の低下が抑制されたことから、重粒子線による電氣的・機能的修復の可能性を示唆する。遺伝子解析では P53 発現、SPRY4、FGF2 遺伝子が顕著な変動を呈しており、リモデリング心筋における ERK1/2 カスケードが考えられる。組織解析の結果は Cx43 の回復が伝導回復に寄与し、GAP43 および TH の抑制が交感神経活動の鎮静化に関与している可能性を示す。一連のデータは不全心のリモデリング過程におけるリプログラミングの可能性を示唆した。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在の心不全治療は主に薬物療法(ACE 阻害薬、 $\beta$  遮断薬、SGLT2 阻害薬など)や、デバイス治療(CRT、ICD など)に依存している。これらは患者の症状を緩和し生存率を改善するが、薬剤副作用や侵襲的手技が問題となっている。重粒子線単回照射は、体外から短時間で治療を完了できる低侵襲手法であり、侵襲的治療が困難な患者に対する代替手段となる可能性がある。治療選択肢が拡大することで、特に高齢者への臨床応用が期待される。重粒子線照射が交感神経除神経作用を介して心機能改善をもたらすとすれば、 $\beta$  遮断薬の作用を補完する効果が期待できるかもしれない。放射線治療に伴う心筋障害のリスクは懸念されるものの、本研究の結果は、短期的な心筋損傷が軽減される可能性が示されている。線量の最適化や照射部位の精密な設定により、安全性を確保しつつ治療効果を高められる可能性がある。