

# 論文内容要旨

DNA damage in lymphocytes induced by cardiac CT and comparison with physical exposure parameters

(心臓 CT における DNA 損傷と CT の物理学的線量指標との比較)

European Radiology,

DOI 10.1007/s00330-016-4519-8, 2016.

主指導教員：栗井 和夫教授

(応用生命科学部門 放射線診断学)

副指導教員：永田 靖教授

(応用生命科学部門 放射線腫瘍学)

副指導教員：田代 聡 教授

(原爆放射線医科学研究所 細胞修復制御研究分野)

福本 航

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

近年、CT 検査が増加してきており、CT の放射線被曝によるがんの危険性について関心が高まっている。CT のような低線量被曝によるがんの危険性については放射線防護の観点から Linear Non-Threshold (LNT) 仮説が広く用いられている。この仮説では放射線によるがんの危険性はしきい値なく、線量に比例して増加すると考えられているため、リスク評価には適切な線量評価が必要である。実臨床において CT では CT dose index (CTDI) や dose length product (DLP) といった物理学的指標を用いて線量評価を行っている。また、近年では患者の体格を考慮し、CTDI を補正した size-specific dose estimates (SSDE) といった指標も用いられている。ただし、これらの物理学的指標は、個々の患者における実測値ではなく、CT 装置上において基準ファントムに対して算出された値であり、実際に放射線被曝による生物学的影響をどの程度反映しているかは定かではない。

一方、放射線被曝の生物学的指標として  $\gamma$ -H2AX と呼ばれるバイオマーカーが注目を浴びている。放射線被曝では DNA 損傷が引き起こされることが知られており、DNA 損傷により細胞死や遺伝情報の不安化が起これ、その蓄積により癌化すると考えられている。 $\gamma$ -H2AX は DNA 損傷が引き起こされたときに起こる最初の修復過程の変化であり、これを測定することで DNA 損傷がどの程度引き起こされたか定量化することができる。

今回、我々は放射線被曝の生物学的指標である  $\gamma$ -H2AX を用いて CTDI、DLP、SSDE などの CT の物理学的指標が DNA 損傷をどの程度反映しているか検討することとした。

In vitro 研究では 3 つの異なるサイズのファントムを作成し、内部にボランティアより採取した血液を挿入し、以下の方法で CT 撮影を行った。1 つは線量と DNA 損傷の関係を検討するため、中サイズのファントムを用いて CTDI を 50、100、150mGy と撮影条件を変化させ、CT 撮影を行った。もう 1 つは、体格と DNA 損傷の関係を検討するため、CTDI を 100mGy に固定して、小、中、大のファントムを用いて CT 撮影を行った。それぞれ、5 人のボランティアより採血した血液をファントム内に挿入し、CT 撮影し、リンパ球中の  $\gamma$ -H2AX を測定した。コントロール群として 1 サンプルは CT 撮影を行わず、 $\gamma$ -H2AX の測定を行った。

In vivo 研究では不整脈に対するアブレーション治療術前に心臓 CT が撮影された 45 人を対象とした。CT 撮影前、CT 撮影 15 分後、数日後に行われるアブレーション治療前に採血を行い、リンパ球中の  $\gamma$ -H2AX を測定した。 $\gamma$ -H2AX 増加率を  $[(\gamma\text{-H2AX at 15 min after CT}) - (\gamma\text{-H2AX before CT})] / (\gamma\text{-H2AX before CT})$  と定義し、 $\gamma$ -H2AX 増加率と CTDI、DLP、SSDE などの CT の物理学的指標の関係について統計学的解析を用いて検討した。

In vitro 研究の中サイズのファントムを用いて CTDI を 50、100、150mGy と変化させ、CT 撮影を行った時の  $\gamma$ -H2AX 数はそれぞれ  $1.28$  (standard error)  $\pm 0.30$ ,  $1.91 \pm 0.47$ , and  $2.16 \pm 0.20$  foci/cell であった。また、CTDI を 100mGy に固定して、小、中、大のファントムを用いて CT 撮影を行った時の  $\gamma$ -H2AX 数はそれぞれ  $2.41 \pm 0.20$ ,  $1.91 \pm 0.47$ , and  $1.42 \pm 0.20$  foci/cell であった。コントロールの  $\gamma$ -H2AX 数は  $0.94 \pm 0.24$  foci/cell であった。CT の放射線被曝による DNA 損傷は物理学的指標と強い相関が得られた ( $r = 0.987$ )。また、CT の放射線被曝によ

る DNA 損傷は体格とは負の相関があり、体格が小さいほど DNA 損傷が多くなる結果となった。つまり CTDI を患者の体格によって補正した SSDE は、DNA 損傷をより正確に反映している可能性があると考えられた。

In vivo 研究では CT 撮影前、CT 撮影 15 分後、アブレーション前の  $\gamma$ -H2AX 数はそれぞれ  $1.21 \pm 0.19$ ,  $1.92 \pm 0.22$ , and  $1.06 \pm 0.15$  foci/cell であった。 $\gamma$ -H2AX 数は CT 後に有意に増加し、数日後には CT 撮影前の基準値に戻る結果となった。また、 $\gamma$ -H2AX 増加率は CTDI、DLP、SSDE いずれの CT の物理学的指標とも有意に相関した ( $r = 0.53-0.54$ )。

我々の研究では CT 撮影後には DNA 損傷が起こっており、DNA 損傷と CTDI、DLP、SSDE などの CT の物理学的指標とは相関が得られることがわかった。つまり、現在用いられている物理学的指標は DNA 損傷をある程度反映していると考えられる。ただし、In vivo 研究では in vitro 研究の結果と反し、CTDI、DLP、SSDE 間での相関係数の差は認められなかった。これには今回我々の対象患者の体格差があまりなかったことが反映している可能性があると考えられる。

また、 $\gamma$ -H2AX 数と物理学的指標の相関について in vivo 研究では in vitro 研究ほど強い相関が得られなかった。これには実臨床では造影剤の影響や放射線感受性などの個人差、喫煙の有無などの生活歴など様々な因子が加わっており、その影響が関与している可能性があると考えた。

近年、線量を低く抑えて撮影する様々な方法が開発されており、今後はそのような低線量 CT での DNA 損傷についても検討していく必要があると考えている。

今回我々の研究により CT の放射線被曝により DNA 損傷が生じており、生じた DNA 損傷は CTDI、DLP、SSDE などの CT の物理学的指標と相関することが明らかとなった。