



展 TENBO 望

繊維芽細胞増殖因子(FGF)を利用した放射線障害の予防・治療技術の開発



浅田 眞弘
Asada Masahiro



今村 亨
Imamura Toru

(独)産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門)

1 はじめに

2011年3月の東京電力(株)福島第一原子力発電所の事故以降、放射線障害を予防・治療する方策の必要性が広く社会に認識されている。しかし、これまで治療薬としては甲状腺への放射性ヨウ素の蓄積を阻害するヨウ化カリウムや、白血球数の低下を防止し合併症を防ぐ目的のG-CSFなど、対症療法的な治療薬しか知られていなかった。

一方、米国では、がん治療の際の放射線療法に伴う口腔粘膜炎の治療薬としてパリフェルミン(組み換えヒト角化細胞増殖因子; FGF7)が承認されている。しかし、上皮細胞だけに作用を示すなど作用範囲(標的細胞特異性)は限定的で、またこの因子そのものが不安定であるため煩雑な反復投与が求められている。このような状況から、より安定で適用範囲の広い放射線障害の予防・治療薬の開発が待ち望まれている。

2 キメラ繊維芽細胞増殖因子FGFCの創製

(独)産業技術総合研究所の私たちの研究グループでは細胞や個体の働きを制御するシグナル分子の機能を明らかにし、新たな診断・治療・創薬のターゲット分子の同定や治療法への応用を目指している。近年、放射線障害の予防・治療薬の必要性が広く認識されていることから、高線量放射線被ばくによる障害の予防・治療に向けた細胞増殖因子の研究を推進してきた。これまでに、FGF1、FGF7、FGF10が、X線照射後のマウス空腸の生存クリプト数が減少するのを抑え、骨髄におけるアポトーシス(細胞死)マーカー出現を抑える効果があることを確認してきた。これらの中でもFGF1が最も高い放射線障害予防効果を示した。

FGFの活性は主に、標的となる細胞表面のFGF受容体を介して細胞内に伝達されるため、生理的な活性は、FGF自身の発現制御と、対応する複数種のFGF受容体や補助受容体の発

現制御によって決まる。パリフェルミン（角化細胞増殖因子；FGF7）は上皮細胞に特異的であり、褥瘡治療薬として認可されているトラフェルミン（塩基性繊維芽細胞増殖因子；FGF2）は真皮細胞に特異的に作用する。一方、酸性繊維芽細胞増殖因子（FGF1）は広範な細胞に作用するが、活性を示すためにはヘパリンなどの糖鎖が必須である。そこで、FGF1とFGF2の一部を入れ替えたキメラ分子を数種類作成した。それらのうち、広範な細胞に作用し、増殖にヘパリンを必要としない細胞増殖因子FGFC（図1）は、耐酸性やタンパク質分解酵素に対する抵抗性、吸着性といった点でも、これまでのFGFにはない特性を持っていた（表1）。このFGFCはFGF1と類似の生物特性を持つが、構造的にもFGF1よりも安定していることが、物理化学的に示された。

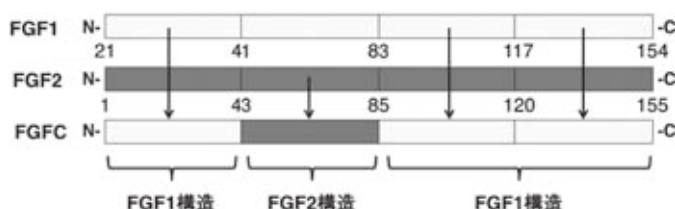


図1 FGF1及びFGF2、FGFキメラタンパク質（FGFC）の模式図

表1 FGFキメラタンパク質FGFCの優位性

		FGFC	FGF1	FGF2
活性対象	表皮	+	+	—
	真皮	+	+	+
安定性		高	低	低
溶液保管中の活性低下		少	多	多
容器吸着によるロス		少	多	多
組換タンパク生産コスト		低	中	高
総コスト		低	高	高

3 FGFCの放射線障害防護活性

前記の通り、X線照射後のマウス空腸における生存クリプト数の減少や骨髄におけるアポトーシスマーカーの出現で放射線障害予防活性を評価した結果、天然のFGFではFGF1が最も高い効果を示したが、FGFCはこれを上回る放射線障害予防効果を示した。

そこで、更にFGFCの放射線障害の防護剤としての有効性を検証する目的で、高線量の放射線被ばくによるマウス個体の生存率に対する効果を検討した。BALB/cマウス（約8週齢、オス、一群8匹）の腹腔内にFGFCを投与し、その24時間後にX線を全身照射した。そして、個体の生存率の時間変化を測定した（図2）。

X線の照射線量とFGFCの投与量の、生存率への影響を調べた結果、X線照射の24時間前にFGFCを投与すると、8GyのX線照射の場合、3～30μgの範囲で、投与したFGFCの量が多いほどX線照射後の生存日数が延びた（図3）。

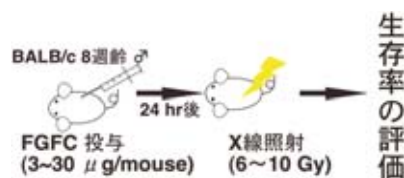


図2 実験方法の模式図

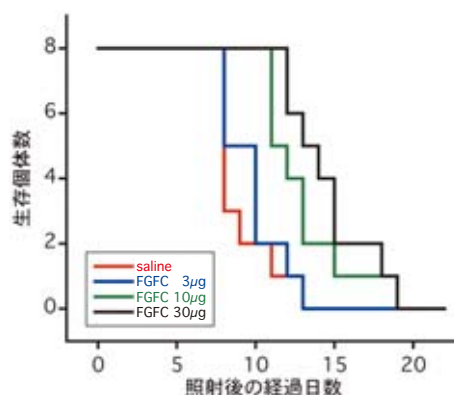


図3 FGFCを腹腔内投与し、その24時間後に8GyのX線を全身照射したマウスの生存曲線
赤線は生理食塩水のみ投与した場合。青線はFGFCを3μg、緑線はFGFCを10μg、黒線はFGFCを30μgそれぞれ投与した場合

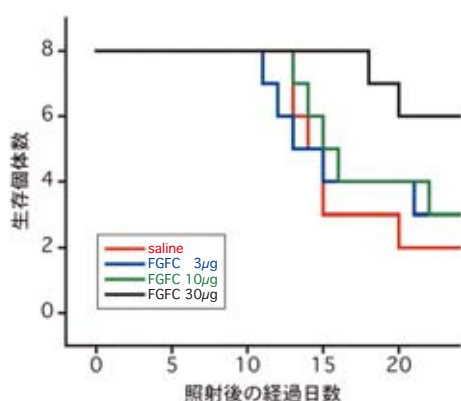


図4 6 Gy の X 線を全身照射し、その2時間後に FGFC を腹腔内投与したマウスの生存曲線
赤線は生理食塩水のみ投与した場合。青線は FGFC を 3 μ g、緑線は FGFC を 10 μ g、黒線は FGFC を 30 μ g それぞれ投与した場合

また、6 Gy の X 線照射の場合には、生理食塩水だけを投与したマウス群は照射後 30 日までに 38% が死亡するのに対し、30 μ g の FGFC を投与したマウス群ではすべての個体が生存した。一方、10 Gy の照射では、有意な効果は認められなかった。

次に、放射線被ばく後の投与、すなわち、被ばく後の治療薬としての効果を検討した。X 線照射の 2 時間後に FGFC を投与し、生存率への影響を調べた。6 Gy 照射したマウス群では、照射 2 時間後の投与によっても、生存率の向上が認められた (図 4)。このように、放射線被ばくの線量、FGFC の投与量及び投与時期がある範囲内であれば、FGFC の投与による予防・治療が有効である可能性が示された。

4 今後の予定

今後は、FGFC の作用メカニズムをより詳細に解析すると共に、投与回数や他の処置との併

用などを検討し、その効果を最大限利用できる方法を確立したいと考えている。また、安全性などの評価も行っていく予定である。

また、放射線障害の防護剤は、健常人を対象としてその効果を検証することができないため、通常の臨床試験を行うことができない。このため、PMDA ((独)医薬品医療機器総合機構)においても明確な認可方針が示されていない。しかし、万一の際には必ず必要になるものであることから、WHO (世界保健機関) などでは、備蓄すべき薬剤のリストを作成しており、FGF7 はその候補化合物とされている。今回の研究で FGFC には更に高い効果が期待されることから、PMDA や WHO との協議を通じて、FGFC を放射線障害防護剤のスタンダードとして育てていきたいと考えている。

【謝 辞】

本研究は、(独)放射線医学総合研究所の中山文明博士、明石真言理事らとの共同で行ったものであり、当研究室においては隠岐潤子氏、後藤恵美氏、本村香織氏らの協力で実施した。この場を借りて、その協力に感謝する。本研究の成果は、平成 17~21 年度の文部科学省原子力試験研究の資金的支援で行った研究を端緒として得られたものである。

参考文献

- 1) Nakayama, F., et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **85**(2), 477-483 (2013)
- 2) Hagiwara, A., et al., *Radiat Res*, **172**(1), 58-65 (2009)
- 3) Motomura, K., et al., *Biochim Biophys Acta*, **1780**(12), 1432-1440 (2008)
- 4) Nakayama, F., et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **78**(3), 860-867 (2010)
- 5) Nakayama, F., et al., *Exp Dermatol*, **18**(10), 889-892 (2009)