



展 望 TENBO

ビタミンCによる放射線障害軽減化対策 —より安全で使いやすい防護剤の開発—



木下 学

Kinoshita Manabu

(防衛医科大学校
免疫微生物学講座)



山本 哲生

Yamamoto Tetsuo

(陸上自衛隊部隊医学実験隊)



伊藤 靖利

Ito Yasutoshi



佐藤 智人

Sato Tomohito

(陸上自衛隊部隊医学実験隊,
防衛医科大学校眼科学講座)

1 はじめに

東日本大震災による福島第一原子力発電所の事故はいまだ記憶に新しく、依然周辺住民の生活に重大な支障を来している。この事故により放射能被ばくへの不安は現実的なものとなり、日本においてもあらゆる方面・分野からの放射線防護対策の取り組みが急がれている。中でも人体への放射線傷害に対する対策は最も重要かつ火急な案件であり、放射線傷害に対する医療対処 (medical countermeasure, MCM) の確立が急務である。

2 放射線防護剤開発への着手—契機となった東海村 JOC 臨界事故—

1979 年 3 月 28 日、原子力開発の先進国である米国でスリーマイル島原発事故が発生した。その 7 年後の 1986 年 4 月 26 日、旧ソビエト連邦でチェルノブイリ原発事故が発生した。両事故ともメルトダウン (炉心融解) に至った深刻

な事故であったが、とりわけチェルノブイリ原発事故では周辺住民への被害が甚大であった。一方、日本でも 1999 年 9 月 30 日に茨城県那珂郡東海村の (株)JCO で臨界事故が発生し、3 名の作業員が高線量被ばくしたほか、周辺住民にも避難処置がとられ、その際に初めて陸上自衛隊に放射能事故に対する災害派遣要請が出された。放射能事故という新たな形態の災害への対処が生じた事案であり、これを契機に筆者らは、放射能事故時の放射線防護対策の重要性を再認識し、放射線防護剤の研究を進めることとなった。東日本大震災による福島第一原発事故の約 10 年前の出来事であった。

3 放射線誘発腸管傷害 (GI syndrome)

人体への放射線被ばくの急性期の影響としては、被ばく線量が 1 Gy を超えると最初に骨髓傷害が、5 Gy を超えると次に腸管傷害が発生し¹⁾、この腸管傷害の病態は放射線誘発腸管傷

害 症 候 群 (radiation-induced gastrointestinal syndrome, GI syndrome) とも呼ばれている。さらに、20 Gy を超える被ばく線量になると中枢神経系までが傷害されてしまい、治療の可能性は見いだせなくなると考えられている。現在の医療水準では、放射線による骨髄傷害には造血幹細胞移植が効果的とされるが²⁾、更に被ばく線量が高くなり腸管傷害が出現した場合には、有効な治療対策がいまだ確立されていない。東海村 JCO 臨界事故では3名の高線量被ばく患者が発生したが、より被ばく線量が高かった2名は造血幹細胞移植を行ったものの、放射線誘発腸管傷害による多臓器不全で死に至っている³⁾。そこで筆者らはまず、この放射線誘発の腸管傷害、いわゆる GI syndrome に対する治療対策の研究を行った。

4 抗酸化剤としてのビタミン C

急性放射線傷害は放射線が細胞内で DNA に衝突してこれを切断し、損傷させることで生じる。しかし、放射線が直接 DNA に衝突してこれを切断することはむしろ少なく、大半は細胞内に豊富に存在する水分子に衝突し、これにより発生した活性酸素により2次的に DNA が切断されることで傷害が生じることが多い。そこで、この放射線により発生した活性酸素を抗酸化剤により消去することで放射線傷害が軽減できないかに着目した。中でも筆者らは強力な抗酸化剤で、かつ水溶性のため大量投与しても尿から速やかに排泄されるため安全性が高いビタミン C に着目し研究を開始した。ちなみにビタミン C に関しては、広島原爆の投下直後に現地に派遣された陸軍軍医学校の緊急調査報告書の中で、被ばく患者の治療に際して止血及び造血機能向上療法としてビタミン C 剤の皮下又は静脈内投与を推奨するとの記述があり、筆者らはかつてこれを陸上自衛隊衛生学校の資料館(彰古館)で発見した際には運命的なものさえ感じたといっても過言ではなかった(図1)。

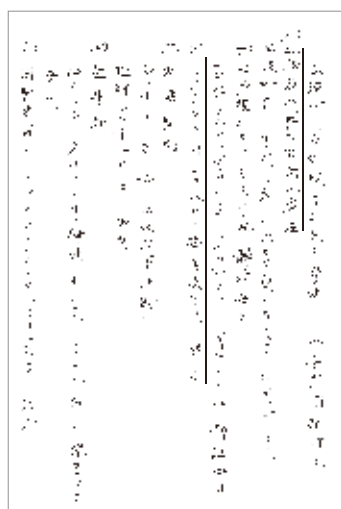


図1 被ばく患者対処とビタミン C
原子爆弾調査報告書(陸軍軍医学校)

原爆被害のわずか数日後であるにも関わらず、恐らく数えきれないほどの被ばく患者を診たであろうその結果から、急性放射線被ばく症状に関する実に正確な記載が記されており、さらにビタミン C の効果と詳細な投与方法(後述するが、被ばく後は経口投与ではなく静脈内投与が有用であること)までが記されていたことに驚きを禁じ得なかった。

5 GI syndrome に対するビタミン C 投与効果

まずは、マウスを用いた動物実験で放射線誘発腸管傷害、すなわち GI syndrome に対するビタミン C の防護効果を研究した。マウスに 8 Gy を全身照射すると骨髄細胞が傷害され骨髄不全により全例が死に至るが、照射1日後に骨髄移植を行うことで骨髄不全が回避し得るためマウスは全例救命できる。しかし、照射線量を上げていくと 14 Gy の全身照射では骨髄移植を行っても 100%致死となってしまう。これは 14 Gy の全身照射では例え骨髄移植により骨髄不全を回避し得ても、腸管が不全状態に陥り死

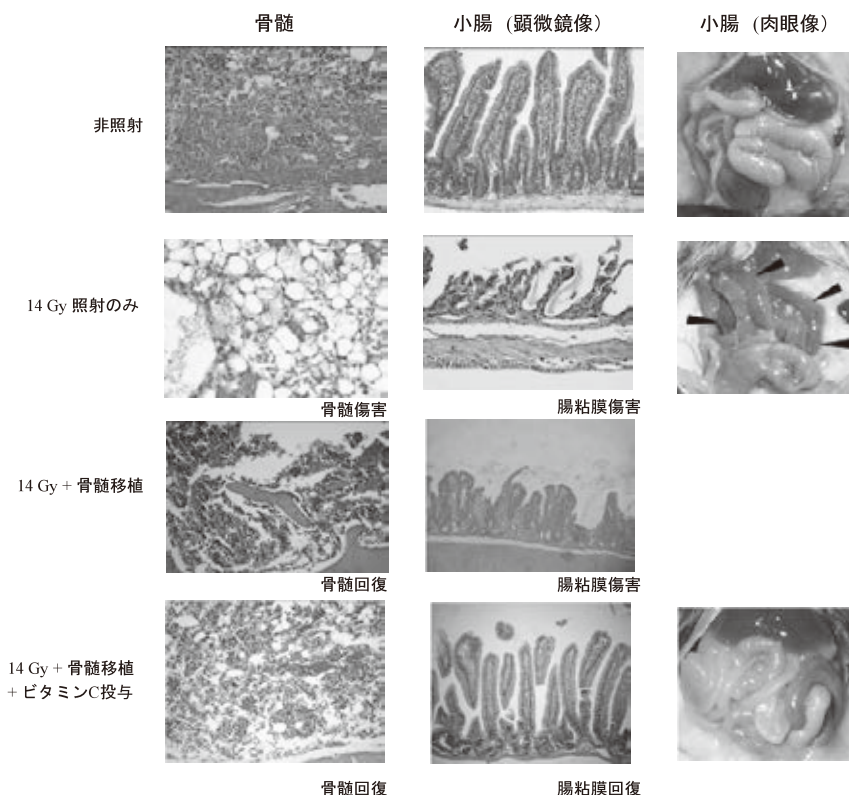


図2 放射線誘発腸管傷害に対するビタミンC投与効果 (文献4)より改変)

に至るためで (図2), 本病態がいわゆる放射線誘発腸管傷害 GI syndrome である。これに対しビタミンCを水に溶かし照射前の3日間 150 mg/kg/day で経口摂取させると, 腸管傷害が軽減し生存率を40%にまで改善することができた (図2)⁴⁾。14 Gyの被ばくでは, 腸管上皮細胞の分裂増殖の起点となる crypt にある幹細胞が放射線照射で発生した活性酸素によりDNAを傷害され図3矢印のようにアポトーシスを起こし腸管死を来すが, ビタミンCの経口投与により腸管組織中のビタミンCが高濃度となり, 発生した活性酸素を消去することで腸管幹細胞のアポトーシスが回避できたと考えられた (図3)⁴⁾。しかし, 活性酸素は放射線被ばく直後に大量に発生するため, ビタミンCを被ばく後に投与してもこのような活性酸素を消去できず腸管傷害には改善効果を認めなかつ

た。この結果は, 被ばくした患者の救命には効果が期待できないことを懸念させるが, 原発事故などが発生し高濃度の放射能汚染が認められる地域へ救助隊員などが負傷者の救助に行かざるを得ない状況などでは有用ではないかと考えられた。論文発表当時, 原発事故は偶発的に起こるもので, したがって予防投与は不可能であり, 実臨床には役立たないとの意見もあった。しかしこの1年後に福島第一原発事故が発生し, 多くの作業員, 警察, 消防, 自衛隊が対処作業に従事することになり, 一躍論文が注目されるようになったことは記憶に新しい。

6 ビタミンC投与レジメの工夫で100%致死のGI syndromeを全例救命

ビタミンCの実際の運用を考慮した場合,

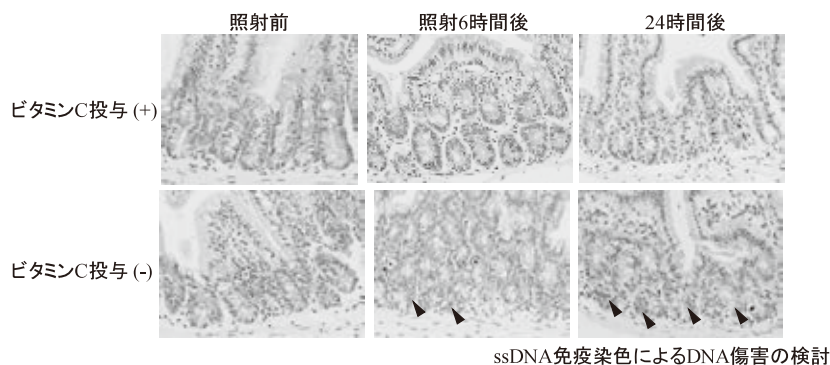


図3 放射線誘発腸管傷害に対するビタミンC投与効果 (文献4)より改変)

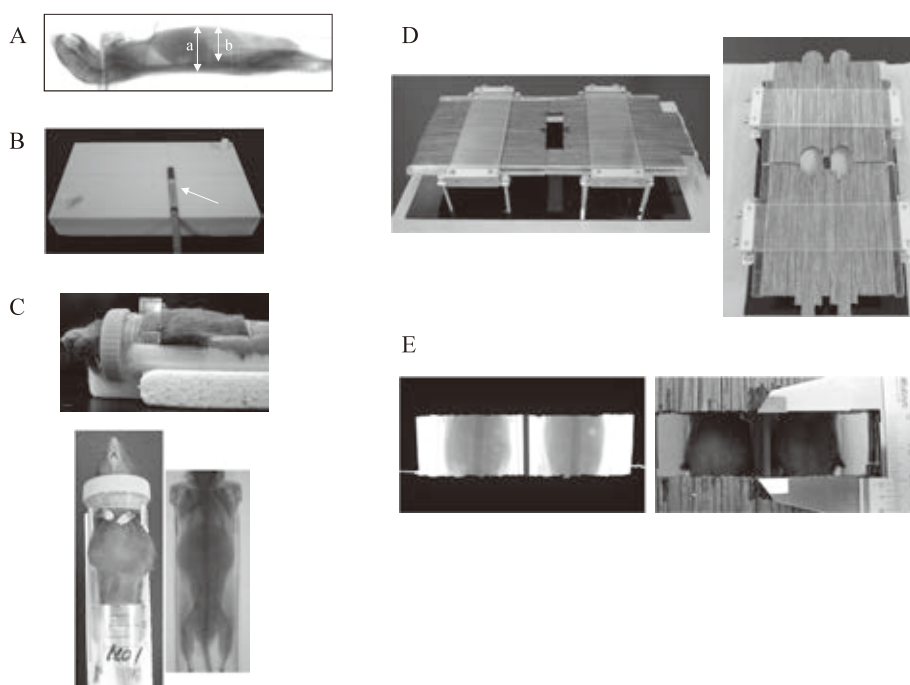


図4 マウス腹部照射装置

マウス腹腔内の深度を計測し (A), 線量計で照射条件を調節した (B)。マウスを固定し (C), これを鉛棒を用いた遮蔽装置で覆い (D), 腹部照射を行った (E) (文献5)より改変)

例えば致死的な GI syndrome であっても過半数を救命できない点 (救命率 40%) には改善すべき余地が残っていた。そこで筆者らは放射線誘発腸管傷害でのビタミンCの救命効果を更に高めるため、投与レジメの工夫を行った⁵⁾。その際、骨髄移植による効果判定のバイアスを避

けるため、骨髄移植を行わない腹部照射による放射線誘発腸管傷害モデルを作製し (図4), これを用いてビタミンCの放射線防護効果を検討した。マウスの腹部に 13 Gy を照射すると、照射野以外の骨髄では造血機能が保たれるため致死性の骨髄傷害は回避できるが、重篤な

救命率

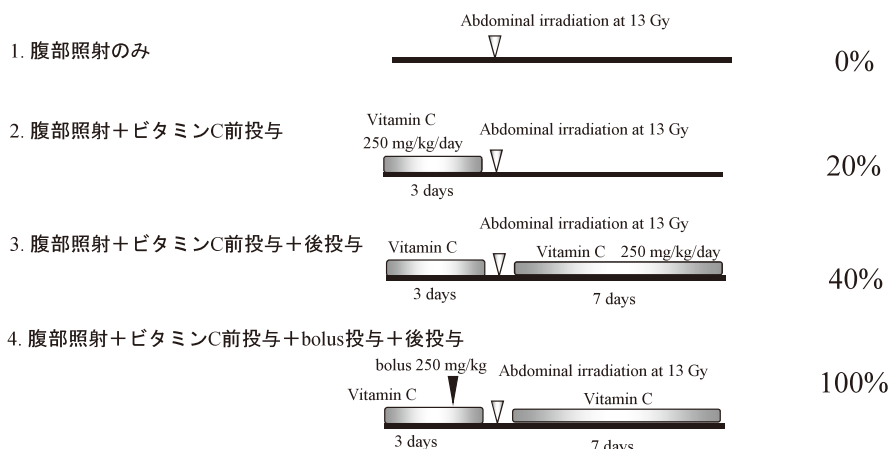


図5 放射線誘発腸管傷害に対するビタミンC投与レジメの工夫（文献5）より改変）

腸管傷害により死に至る GI syndrome のモデルを作製できる。本モデルで前回の実験より更に大量となるビタミンC 250 mg/kg/day を照射前3日間経口投与したが生存率は20%に留まった。しかし、ビタミンC投与を照射後も7日間継続すると生存率が40%に上昇した（図5）。これは照射直後の活性酸素の大量発生後も被ばくによる炎症から活性酸素が持続的に発生し、これをビタミンCで消去することにより放射線傷害が軽減できる可能性を推測させた。さらに興味深いことに、照射8時間前に1日投与量に当たるビタミンC 250 mg/kg を bolus で経口投与し、腸管での組織中ビタミンC濃度をより高めておくと、生存率は100%にまで改善した⁵⁾。本研究の成果はビタミンCのみを用いてその投与法を工夫するだけで、100%致死の放射線誘発腸管傷害を全例救命できる可能性を物語っており、ビタミンCの顕著な放射線防護効果と臨床における潜在的な可能性が窺われた。しかしながら、ビタミンCの照射後7日間投与のみでは全く救命効果が得られず（100%致死）、また、ビタミンCの照射前3日間投与に照射8時間前の bolus 投与を加えても救命率は20%と相乗効果は認められなかった。

7 ビタミンCの被ばく後投与効果

先の研究から、被ばく後も持続的に発生する活性酸素をビタミンCで消去することで何らかの放射線傷害軽減効果がもたらされることが類推された。しかし一方で、高線量被ばく後の腸管傷害に対するビタミンC投与効果は認められず^{4,5)}、そこで筆者らはもう少し線量が低い7~8 Gyの全身被ばく時の骨髓傷害へのビタミンCの被ばく後投与の効果を検討した⁶⁾。当初、筆者らは放射線誘発骨髓傷害には造血幹細胞移植で対処することが現実的であると考えていたが、このような移植治療では対処可能な患者数に限りがあり、突発的な原発事故やテロでは対応可能な数をはるかに超える要治療者が発生する事態が想定され、造血幹細胞移植以外の治療対処手段としてビタミンCを用いた治療の可能性を検討したのである。その際、ビタミンCの照射後投与では被ばくで腸管が傷害されるため投与経路として経口摂取ではあまり効果が認められず、これは前述の広島原爆の治療に際してビタミンCの静脈内、若しくは皮下投与が推奨されていたことと一致している。そこでビタミンCの腹腔内投与を試みた。8 Gyの

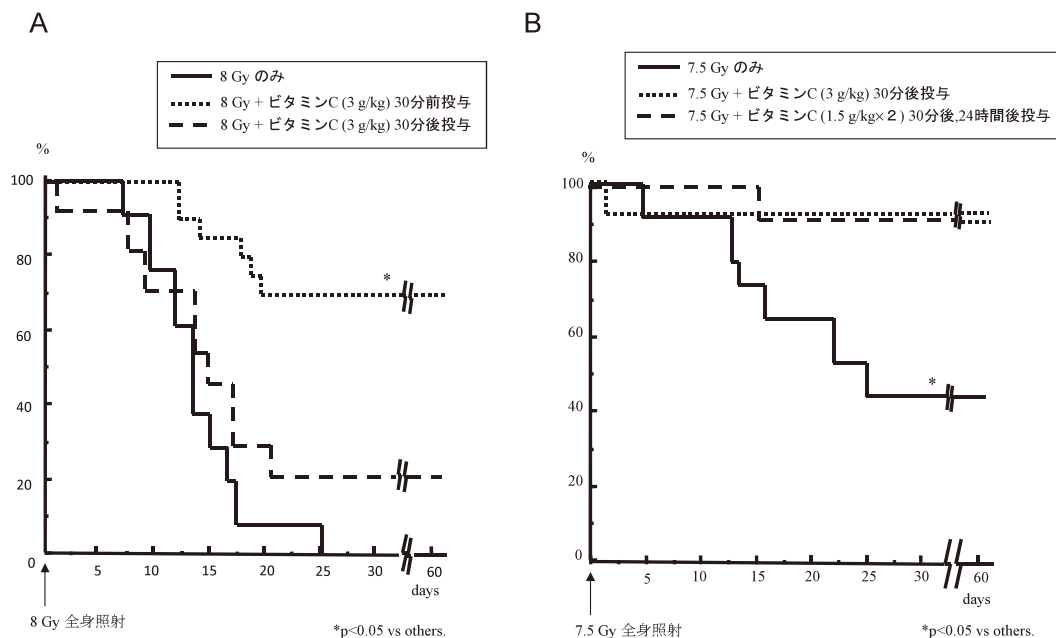


図6 放射線誘発骨髄傷害に対するビタミンC後投与の効果 (文献6)より改変)

全身照射ではマウスは骨髄傷害で全例が死に至ったが、被ばく後であっても、ビタミンC 3 g/kgを腹腔内投与（照射30分後）すると20%を救命することができた（図6A）。一方、照射30分前に等量のビタミンCを腹腔内投与しておくといくればはるかに凌ぐ70%を救命でき、ビタミンC予防投与の有用性が骨髄傷害においても確認された（図6A）。7.5 Gyの全身照射では15匹中8匹が死に至ったが（致死率53%）、ビタミンC 3 g/kgを照射30分後に腹腔内投与すると15匹中わずか1匹が死亡するに留まり（致死率7%）、放射線誘発骨髄傷害への顕著な効果が認められた（図6B）⁶⁾。同様に7.5 Gy全身照射での検討だが、ビタミンCの被ばく後投与は最大で被ばく24時間後の投与まで効果が認められ、更に被ばく30分後と24時間後に1.5 g/kgずつ分割して投与してもビタミンCの放射線防護効果は維持されていた。この際のビタミンC 1.5 g/kgの投与量に関しては、末期がん患者へビタミンC 1.5 g/kgを週3回投与しても安全であったとの報告があること

から⁷⁾、臨床的にも投与可能な量ではないかと考えている。本研究成果から、非致死量の放射線被ばくではあるが、ビタミンCが例えば被ばく後の投与であっても放射線傷害軽減効果が期待できることを示唆している。

8 今後の展望

福島第一原発事故以来、放射線防護剤の開発が社会的にも注目されるようになった。筆者らは福島第一原発事故以前より開発研究を続けているが、ビタミンCの放射線防護効果は顕著ではあるものの、決して万能というものではない。その投与タイミングや投与量が防護効果発現に重要であり、今後も投与方法の工夫を続けていきたいと考えている。しかし、ビタミンC製剤は既に臨床で広く使われており、安全性の高いサプリメントである。この点に関しては、現在唯一、放射線防護剤としてアメリカ食品医薬局（US Food and Drug Administration, FDA）より認可を受けているAmifostine（Ethyol[®]、

MedImmune Oncology, Inc., Gaithersburg, MD) や⁸⁾、現在開発中の抗酸化剤である *N*-acetylcystein (NAC)⁹⁾ や AEOL 10150¹⁰⁾ といった新規の放射線防護剤とは比類し得ない長所であると考え。また筆者らは現在、水溶状態ではすぐに失活したり、熱や紫外線に弱いビタミン C の弱点を克服した長期間安定性を保つことができる糖転移ビタミン C の放射線防護剤としての開発を行っている。これらビタミン C 若しくはその改良型の製剤が 1 日も早く臨床現場で広く放射線防護剤として使われることを願って止まない。

参考文献

- 1) Hirama, T., Akashi, M., *BJR Suppl*, **27**, 17–20 (2005)
- 2) Flomenberg, N., Keever, C.A., *Bone Marrow Transplant*, **10**(1), 115–120 (1992)
- 3) Hirama, T., Tanosaki, S., Kandatsu, S., *et al.*, *Br J Radiol*, **76**(904), 246–253 (2003)
- 4) Yamamoto, T., Kinoshita, M., Shinomiya, N., *et al.*, *J Radiat Res (Tokyo)*, **51**(2), 145–156 (2010)
- 5) Ito, Y., Kinoshita, M., Yamamoto, T., *et al.*, *Int J Mol Sci*, **14**(10), 19618–19635 (2013)
- 6) Sato, T., Kinoshita, M., Yamamoto, T., *et al.*, *PLoS One*, **10**(2), e0117020 (2015)
- 7) Hoffer, L.J., Levine, M., Assouline, S., *et al.*, *Ann Oncol*, **19**(11), 1969–1974 (2008)
- 8) Koenig, K.L., Goans, R.E., Hatchett, R.J., *et al.*, *Ann Emerg Med*, **45**(6), 643–652 (2005)
- 9) Jia, D., Koonce, N.A., Griffin, R.J., *et al.*, *Radiat Res*, **173**(5), 579–589 (2010)
- 10) Rabbani, Z.N., Salahuddin, F.K., Yarmolenko, P., *et al.*, *Free Radic Res*, **41**(11), 1273–1282 (2007)