

『国内承認薬を活用した急性放射線症候群に 対応する薬物療法の開発』研究紹介

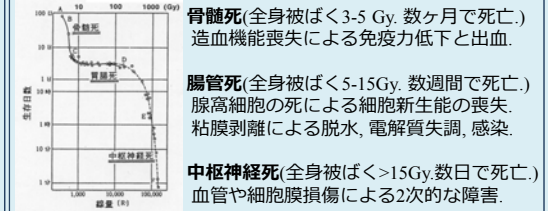
本研究プロジェクトの背景

核テロや原子力災害によって引き起こされることが想定される高線量放射線被ばくは、放射線感受性の高い腸管や骨髄が重度の障害を起こして死に至る急性放射線症候群 (Acute Radiation Syndrome: ARS) を発症する可能性がある。腸管の障害に対する有効な治療法は未だ確立されていない一方で、骨髄の造血機能再生に対しては造血幹細胞移植が効果的であることがこれまでの事故例により示されている。しかしながら、不意の事故等によって数十人から数百人規模の患者が同時、若しくは短期間に発生した場合には造血幹細胞移植では充分に対応できないことが容易に予測されるため、初期治療としてはまず薬物治療が最も迅速に対応できると考えられる。国際原子力機関 (International Atomic Energy Agency: IAEA) は、中程度から重度の全身被ばく (2~6 Gy) によるARSに対しては、G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) 又はGM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor) の投与を、深刻な全身被ばく (6 Gy以上) によるARSに対しては、IL-3 (interleukin-3) 及びGM-CSFの投与と同時に造血幹細胞移植の実施を推奨しているが、海外の事故例において造血機能障害に効果的であることが確認されているサイトカイン製剤の多くは日本国内では医薬品として承認されておらず、さらには国内での明確な治療方法も確立されていないなど多くの問題が存在する。本プロジェクトでは、現在日本国内で臨床応用されている国内承認医薬品に着目して、放射線ばく露個体の急性放射線症候群による造血障害や消化管障害に対する効果的な治療プロトコル開発を目的にマウスモデルで検討した。

過去の高線量放射線ばく露事例

	臨界事故 (1945年, ロスアラモス, 米) 研究中の誤操作による臨界事故。 死亡: 1名, 被ばく: 2名。		臨界事故 (1999年, 東海村, 日本) 核燃料加工中の誤操作による臨界事故。 死亡: 2名, 被ばく: 3名。
	被ばく事故 (1987年, ゴイアニア, 伯) 放置された治療装置が盗難。非密封線源による事故。死亡: 4名, 汚染: >250名。		被ばく事故 (2000年, サムートプラカーン, 泰) 放置された密封線源を解体、スクラップと共に放置。死亡: 3名, 被ばく: >10名。
	被ばく事故 (1990年, 上海, 中) 滅菌照射用密封線源の誤操作による事故。死亡: 2名, 被ばく: 7名。		臨界事故 (2011年, 福島, 日本) 東北地方太平洋沖地震による地震動と津波の影響による福島第一原子力発電所で発生した原子力事故。

急性放射線症候群



①放射線ばく露個体への投薬実験概要

[動物] Specific Pathogen Free近交系雌C57BL/6J雌系統マウス (日本クレア)
※7週齢マウスを購入し、公益財団法人環境科学技術研究所 (青森県六ヶ所村) 先端分子生物科学研究センターのCV飼育室において、12時間の明期/暗期周期で水及び標準食の自由摂取条件下で飼育。動物の実験手順及び処理は弘前大学医学研究科動物実験倫理委員会の規定に従って実行。

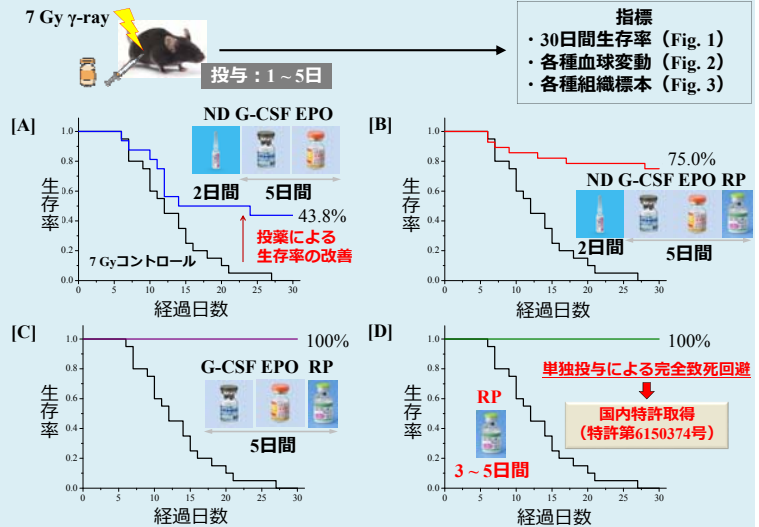
[照射] 8週齢の馴化マウスに¹³⁷Cs γ 線 (662KeV、線量率0.9Gy/分) にて積算線量7~10Gyの γ 線を照射。

[薬物投与] 照射日を含めた1~5日間連続腹腔投与。照射日の投与は照射後60分以内に行い、非照射群には薬剤の希釈に用いた滅菌生理食塩水を投与。

本研究で使用した国内承認医薬品

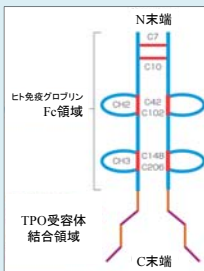
遺伝子組み換え ヒトエリスロポエチン (100 U/Kg) 	遺伝子組み換え ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (300 µg/Kg) 	トロンボポエチン受容体 作動薬 ロミプロスチム (50 µg/Kg) 	ナンドロロンデカン酸エステル (たん白同化ステロイド剤) (100 mmol/Kg)
EPO	G-CSF	RP	ND

②放射線ばく露個体における生存率改善



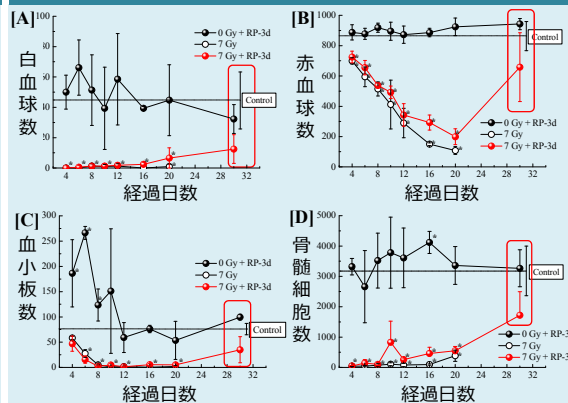
③RPの構造

巨核球系細胞の分化と血小板の産生を制御するサイトカインとして1994年にトロンボポエチン (TPO) が単離されたが、体内での中和抗体の誘導による有害事象のためTPOとしての開発は中止となった。2008年米国において、TPOに対する中和抗体の産生を誘導しない第二世代のTPO受容体作動薬として、慢性免疫性血小板減少性紫斑病治療薬ロミプロスチムが承認され、日本では2011年に国内承認に至った。ロミプロスチムは大腸菌により産生される分子量約59,000の糖鎖の付加していない遺伝子組み換え融合タンパク質であり、TPO様ペプチドだけでは血液中で安定に存在できないため、ヒトIgG1のFc領域にTPO様ペプチドを融合させている。



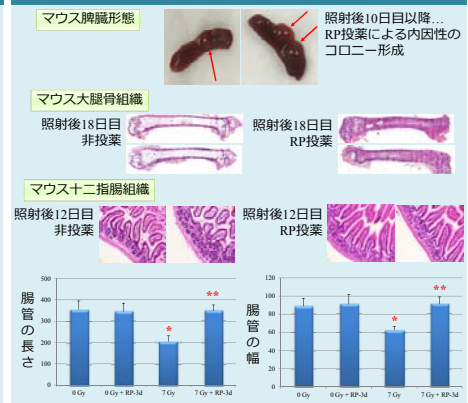
(上図は, Kuter DJ. Annu Rev Med 60: 193-206, 2009 より引用した)

④RP投薬による血球数の回復



照射後20日目までは投薬の有無に関わらず強い骨髄抑制が起こっていたが、照射後30日目までは照射投薬マウスである程度の回復が認められた。* $P < 0.05$ vs. 非照射非投薬。

⑤造血組織の回復



照射非投薬マウスと比較して、投薬マウスでは脾臓、骨髄、及び十二指腸における放射線誘発障害の軽減が確認された。(未発表のデータ含む)
* $P < 0.05$ vs. 非照射非投薬, ** $P < 0.05$ vs. 照射非投薬。