

原発事故による緊急被ばく救命救急処置薬の加速開発(1)

松本英樹

福井大学 高エネルギー医学研究センター がん病態制御・治療部門



hidekim@u-fukui.ac.jp



平成23年3月11日午後2時46分、東日本大地震が発生し、それによる巨大津波が東北地方太平洋沿岸に押し寄せた。この巨大津波により東京電力福島第一原子力発電所事故が勃発した。幸いにもこの原発事故において大線量の被ばくを受けた方はおられなかった。

我々は一酸化窒素(nitric oxide, NO)が放射線誘発適応応答およびバスターン-応答のイニシエーター/メディエーターであることを既に発見していた(*Radiat. Res.*, 155: 387, 2001., *Cancer Res.*, 67: 8574, 2007.)。これらの発見は、NOが生体の放射線に対する防護反応において重要な役割を担っていることを示唆しており、これらの発見から「NOが細胞のみならず組織や個体をも放射線から防護し、放射線障害の回復に寄与するのではないか」という仮説に至った。この仮説の下に「緊急被ばく救命救急処置薬の開発研究」に着手した。

NO発生剤として臨床応用されている5種類の狭心症治療薬および血圧降下剤について、ヒト正常線維芽細胞(AG1522細胞)を用いて、放射線障害防護能を精査した。全ての薬剤がX線被ばくしたAG1522細胞に対して放射線障害防護能を示した。しかしながら正常マウス(Jcl:ICRマウス)を用いた実験では、ニトロプルシドナトリウム(SNP)のみが救命効果を示し、他の4剤は延命効果を示すのみであった。X線(6.5 Gy)を照射したマウスの30日後の生存率は約40%であったが、同線量を照射したマウスに照射直後、1日後、2日後および7日後にSNPを投与したマウスの30日後の生存率は約80%にまで上昇した。

被ばく後14日目の末梢血の血球成分検査において、SNPを投与したマウスでは白血球および血小板の回復が認められ、SNPが造血系および免疫系の回復に寄与していることが示唆された。

研究成果に基づく科学的仮説の構築

一酸化窒素(NO)は、細胞の放射線に対する防護反応である放射線誘発適応応答およびバスターン-応答のイニシエーター/メディエーターである。

Radiat. Res., 155: 387-396, 2001.
Cancer Res., 67: 8574-8579, 2007.

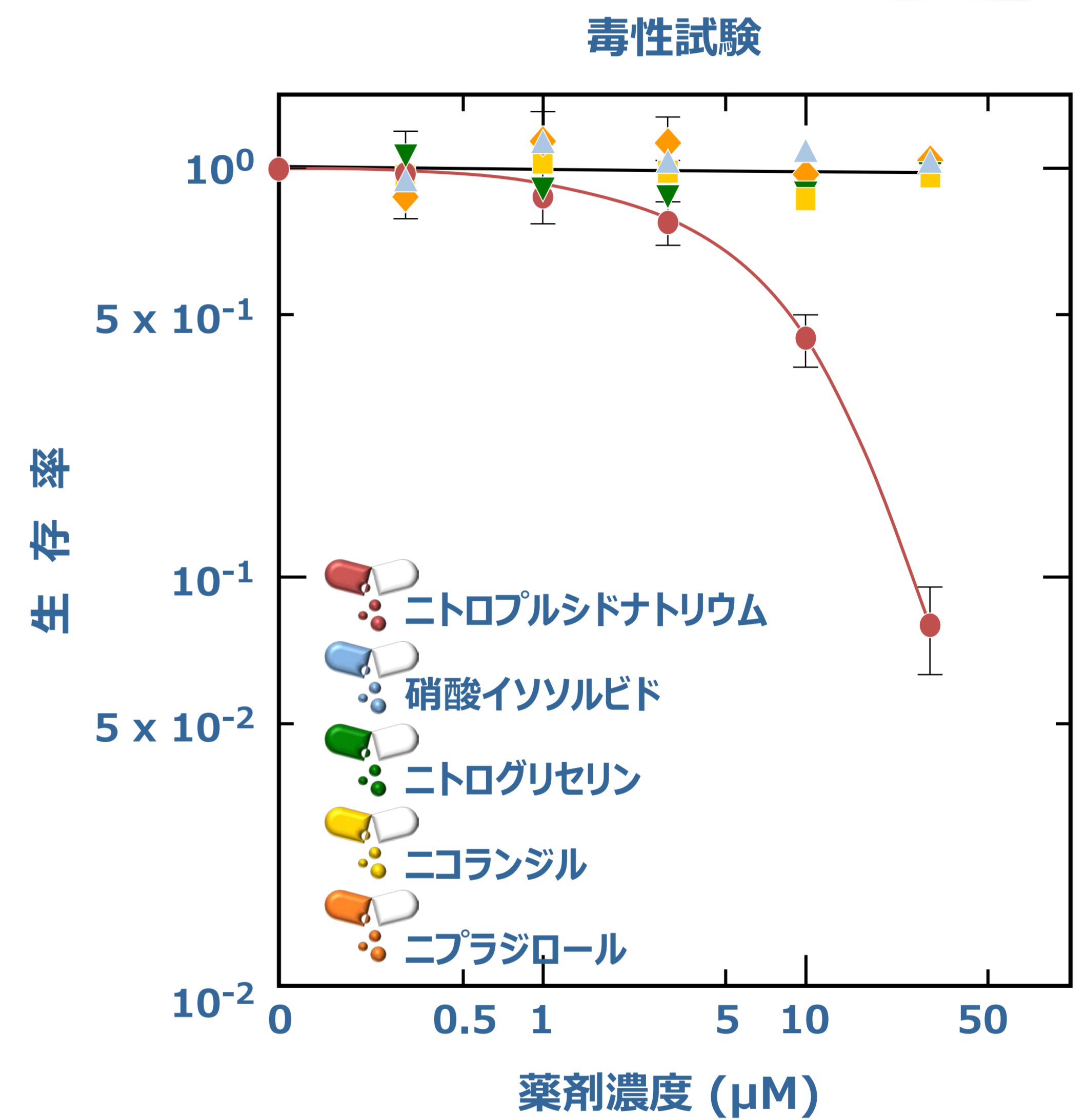
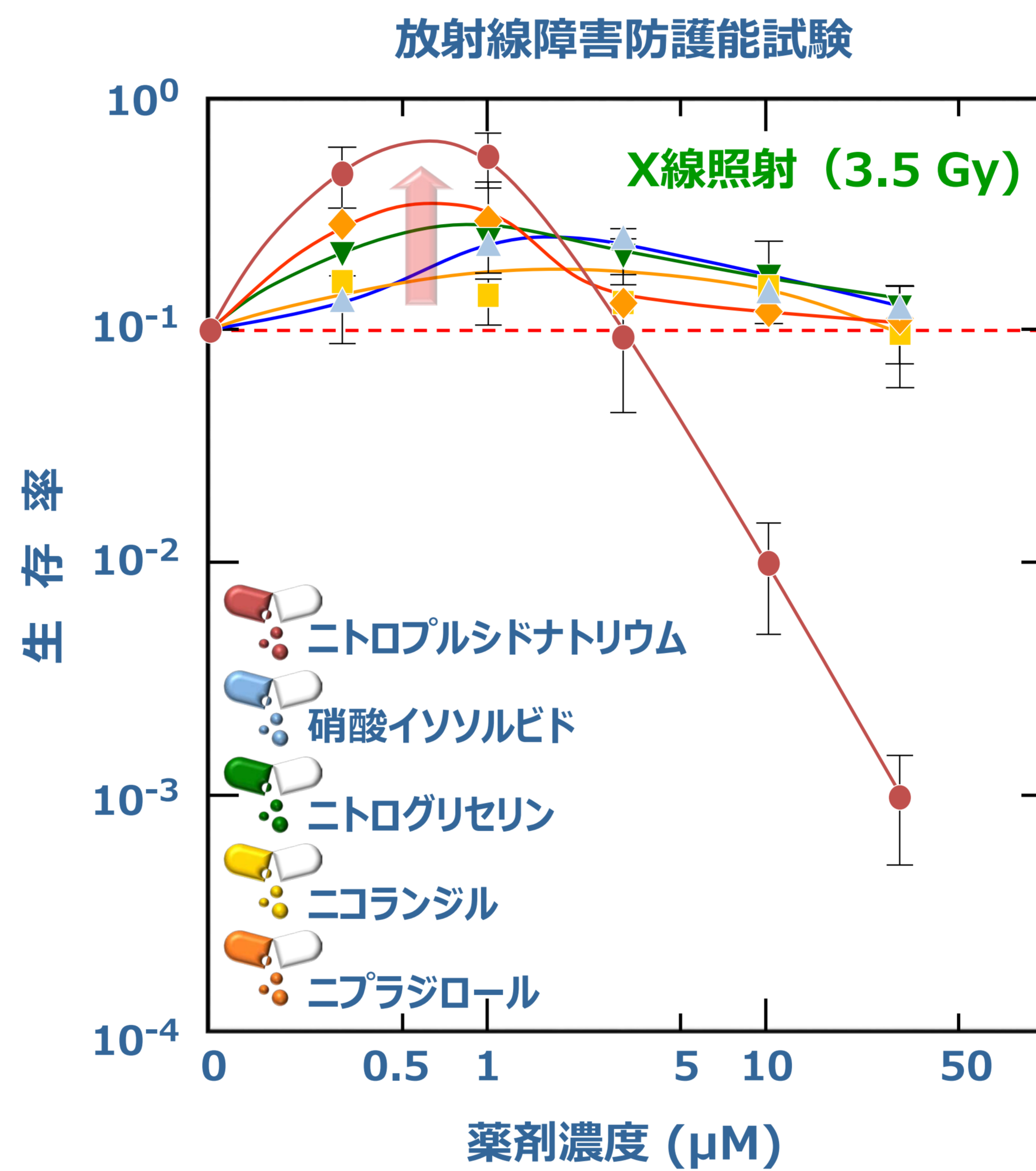
NOは、生体の放射線に対する防護反応において重要な役割を担っている!

NOは、細胞に対する放射線障害防護能のみならず、組織および個体に対する放射線障害防護能および治療能を有するかも知れない!

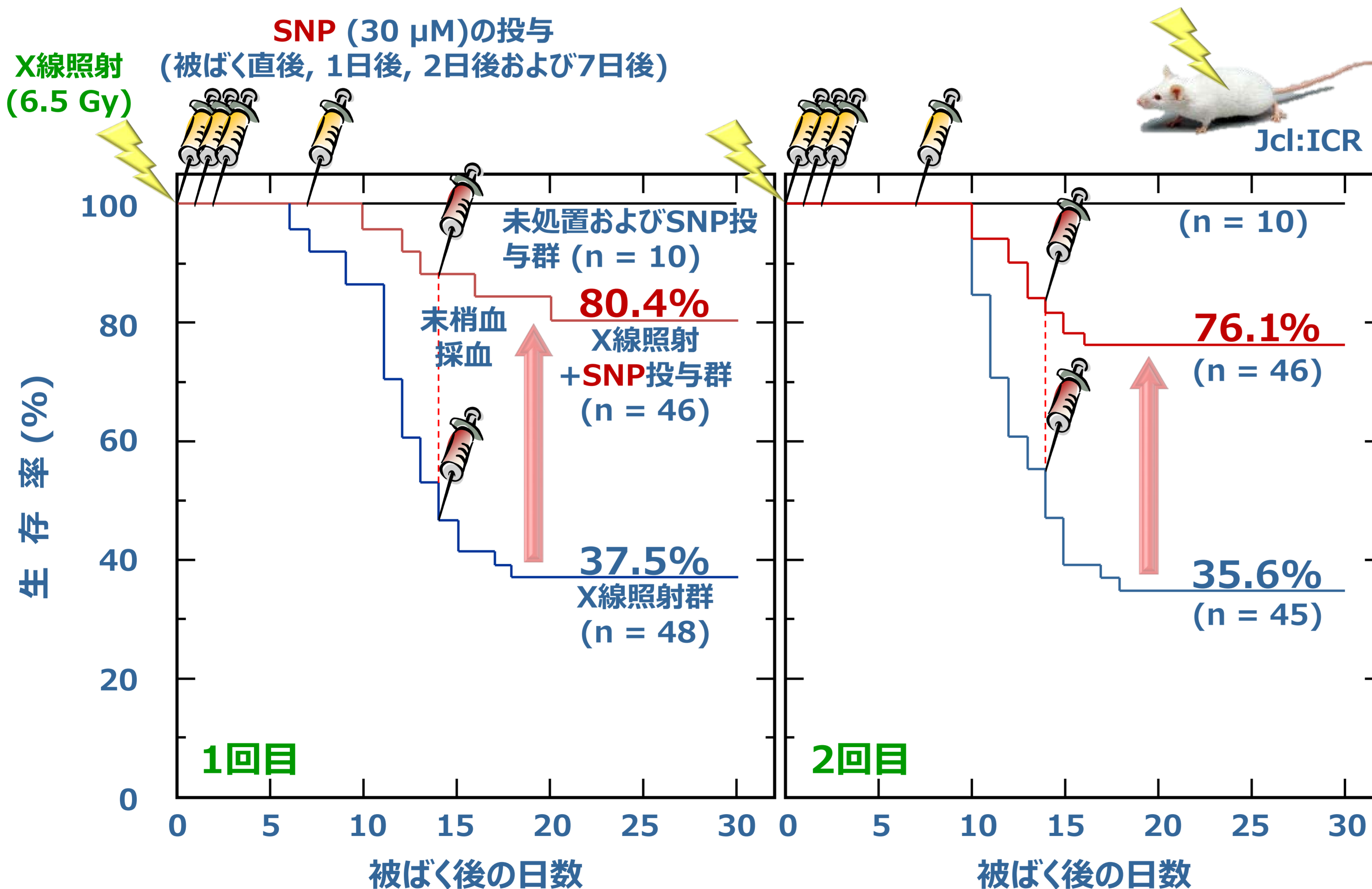
NO発生剤を緊急被ばく時の救命救急処置薬として応用できるのではないか?

NO発生剤である狭心症治療薬および血圧降下剤による緊急被ばく時の救命救急処置薬の開発研究

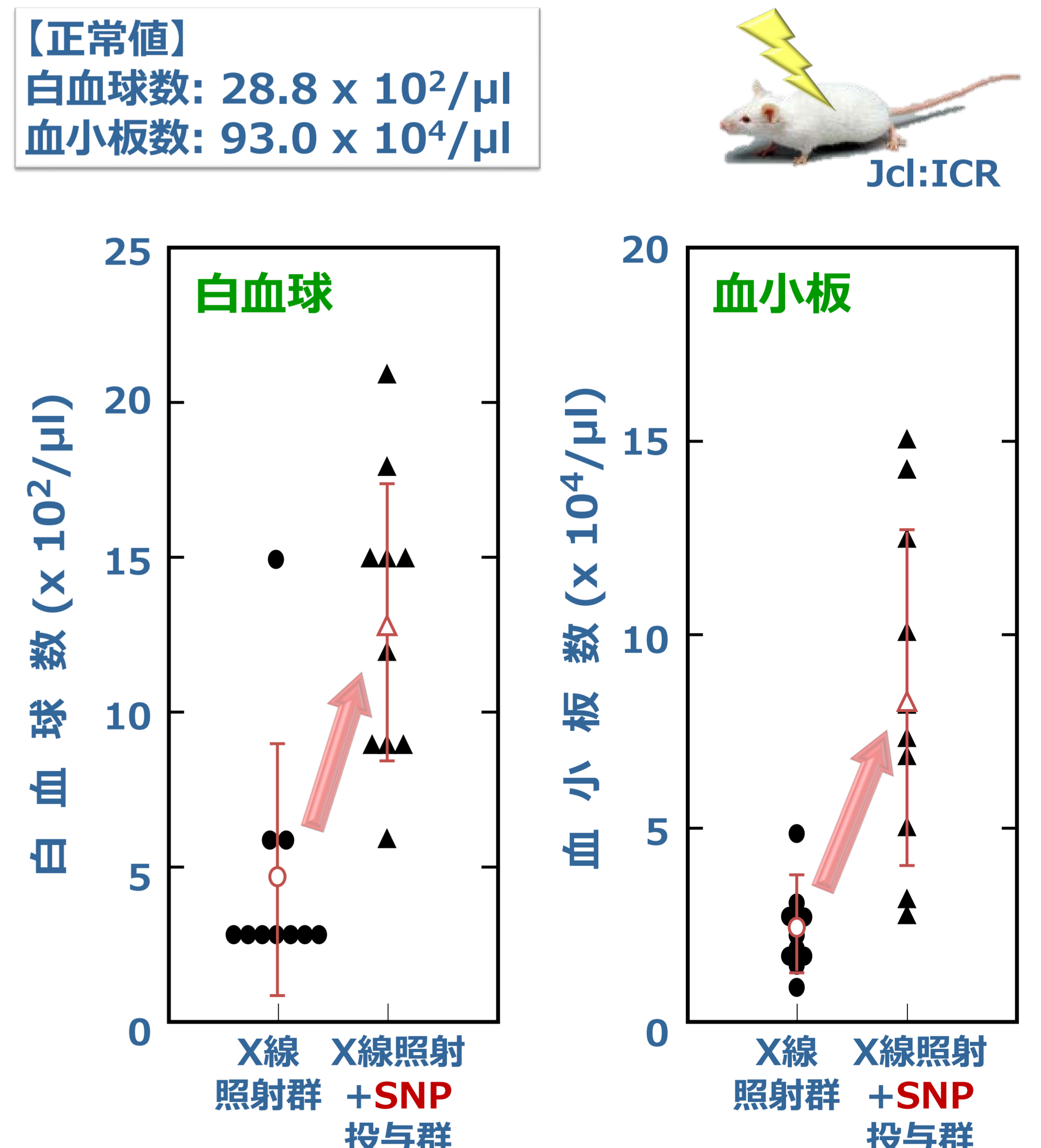
ヒト正常線維芽細胞(AG1522細胞)を用いた放射線障害防護能および毒性試験



正常マウス(Jcl:ICR)を用いたニトロプルシドナトリウム(SNP)の放射線障害防護能試験



X線被ばく後14日目の末梢血血球成分検査



- ヒト正常細胞へのX線(3.5 Gy)照射では、5剤の狭心症治療薬および血圧降下剤全てに放射線障害防護能が認められたが、正常マウスへのX線(6.5 Gy)照射では、SNPにのみ救命効果が認められた。
- X線(6.5 Gy)照射した正常マウスの生存率は約40%であったのに対し、X線(6.5 Gy)照射した後にSNPを投与した正常マウスの生存率は約80%にまで上昇した。
- X線(6.5 Gy)照射した後にSNPを投与したマウスでは、照射後14日目に顕著な白血球および血小板の回復が認められ、SNPの投与により造血系および免疫系の回復が促進されていることが示唆された。

特開2011-207841 (特許査定済)



原発事故による緊急被ばく救命救急処置薬の加速開発(2)

松本英樹

福井大学 高エネルギー医学研究センター がん病態制御・治療部門



hidekim@u-fukui.ac.jp

Biomedical Imaging Research Centre
University of Fukui



我々は、一酸化窒素(NO)が放射線誘発適応応答およびバースタンドー応答のイニシエーター/メディエーターであることを既に発見していた。これらの発見は、NOが生体の放射線に対する防護反応において重要な役割を担っていることを示唆しており、これらの発見から「NOが細胞のみならず組織や個体をも放射線から防護し、放射線障害の回復に寄与するのではないか」という仮説に至り、この仮説の下に「緊急被ばく救命救急処置薬の開発研究」に着手した。その結果、正常マウス(Jcl:ICRマウス)を用いた実験において、ニトロプルシドナトリウム(SNP)のみが救命効果を示し、他の4剤は延命効果を示すのみであった。X線(6.5 Gy)を照射したマウスの30日後の生存率は約40%であったが、同X線量を照射したマウスに照射直後、1日後、2日後および7日後にSNPを投与したマウスの30日後の生存率は約80%にまで上昇し、被ばく後14日目の末梢血の血球成分検査において、SNPを投与したマウスでは白血球および血小板の回復が認められ、SNPが造血系および免疫系の回復に寄与していることが示唆された。

さらに、X線(6.5 Gy)を被ばくしたマウスへ同投与プロトコルによりSNPを投与することにより、被ばく後2に目において小腸腺高に分布する小腸幹細胞のアポトーシスが抑制され、被ばく後14日目において大腿骨に分布する骨髄幹細胞の回復が誘導されていることが明らかとなった。

これらの発見は、SNPが緊急被ばく時の救命救急処置薬として有効であることを示唆している。

研究成果に基づく科学的仮説の立証

一酸化窒素(NO)は、細胞の放射線に対する防護反応である放射線誘発適応応答およびバースタンドー応答のイニシエーター/メディエーターである。

Radiat. Res., 155: 387-396, 2001.
Cancer Res., 67: 8574-8579, 2007.

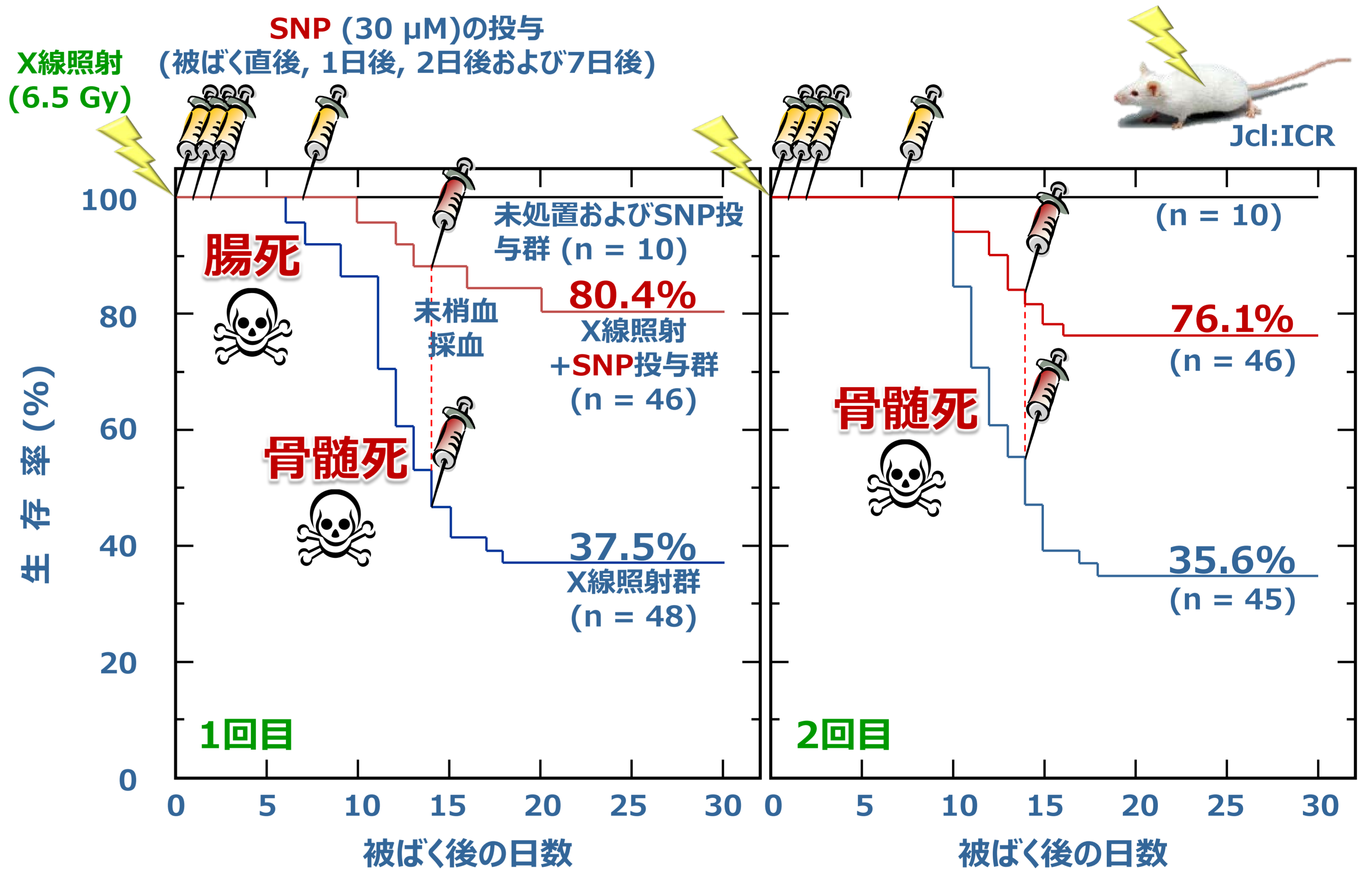
NOは、生体の放射線に対する防護反応において重要な役割を担っている!

NOは、細胞に対する放射線障害防護能のみならず、組織および個体に対する放射線障害防護能および治癒能を有するかも知れない!

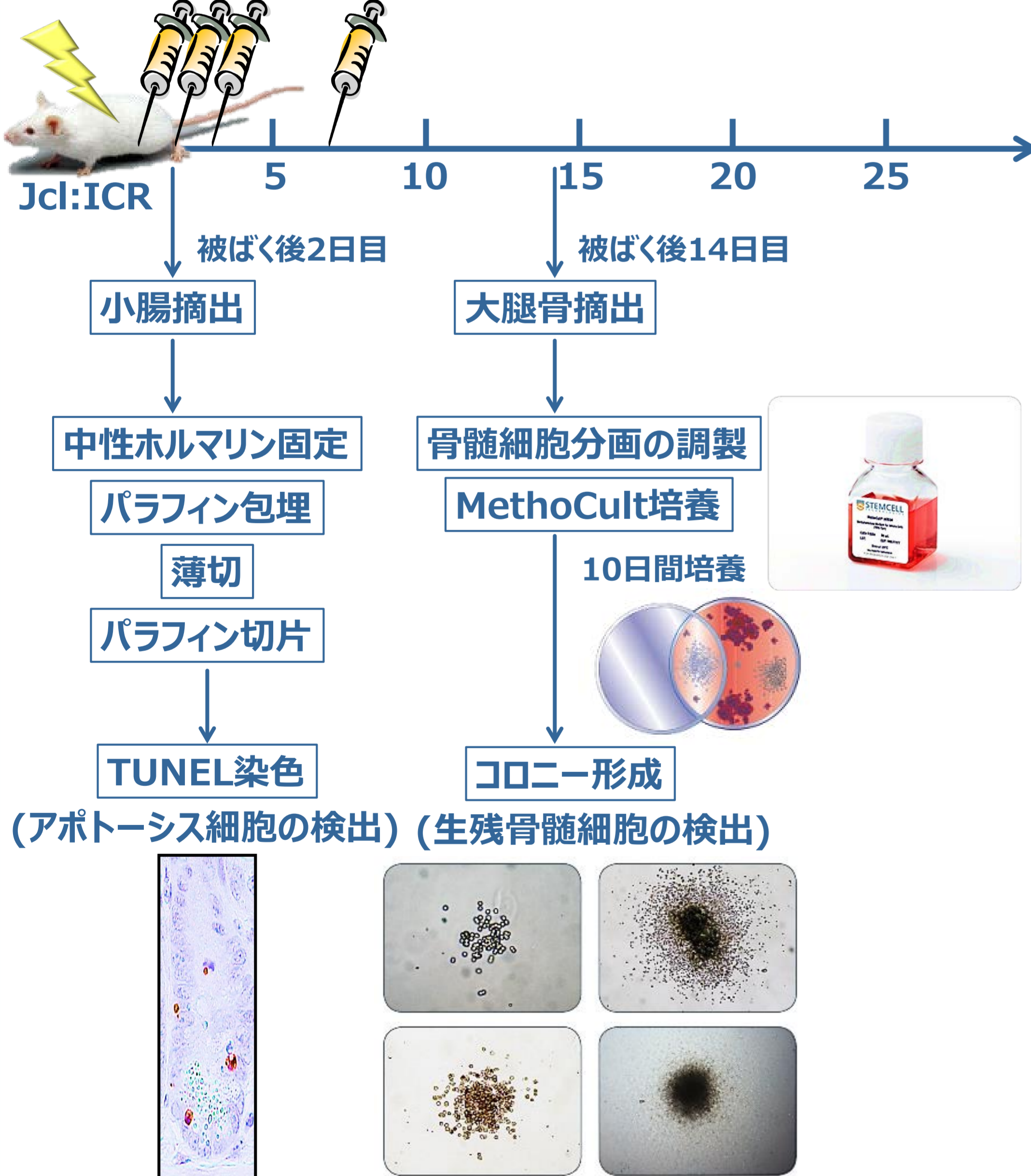
NO発生剤であるニトロプルシドナトリウム(血圧降下剤)が緊急被ばく時の救命救急処置薬として有効であることが示唆された。

SNPの放射線障害防護能および治癒能の機構解明

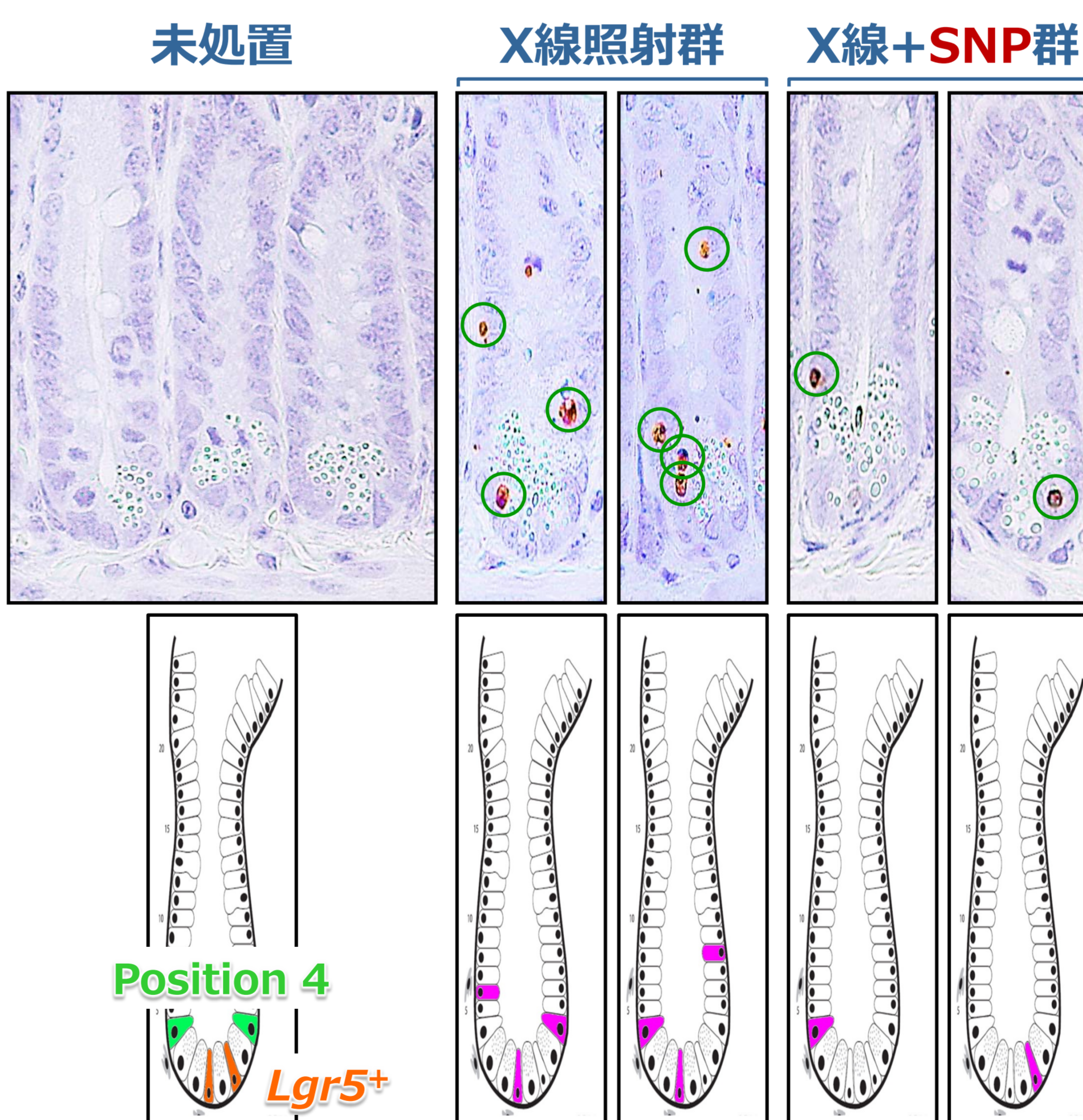
正常マウス(Jcl:ICR)を用いたニトロプルシドナトリウム(SNP)の放射線障害防護能試験



SNP (30 μM)の投与 (被ばく直後, 1日後, 2日後および7日後)

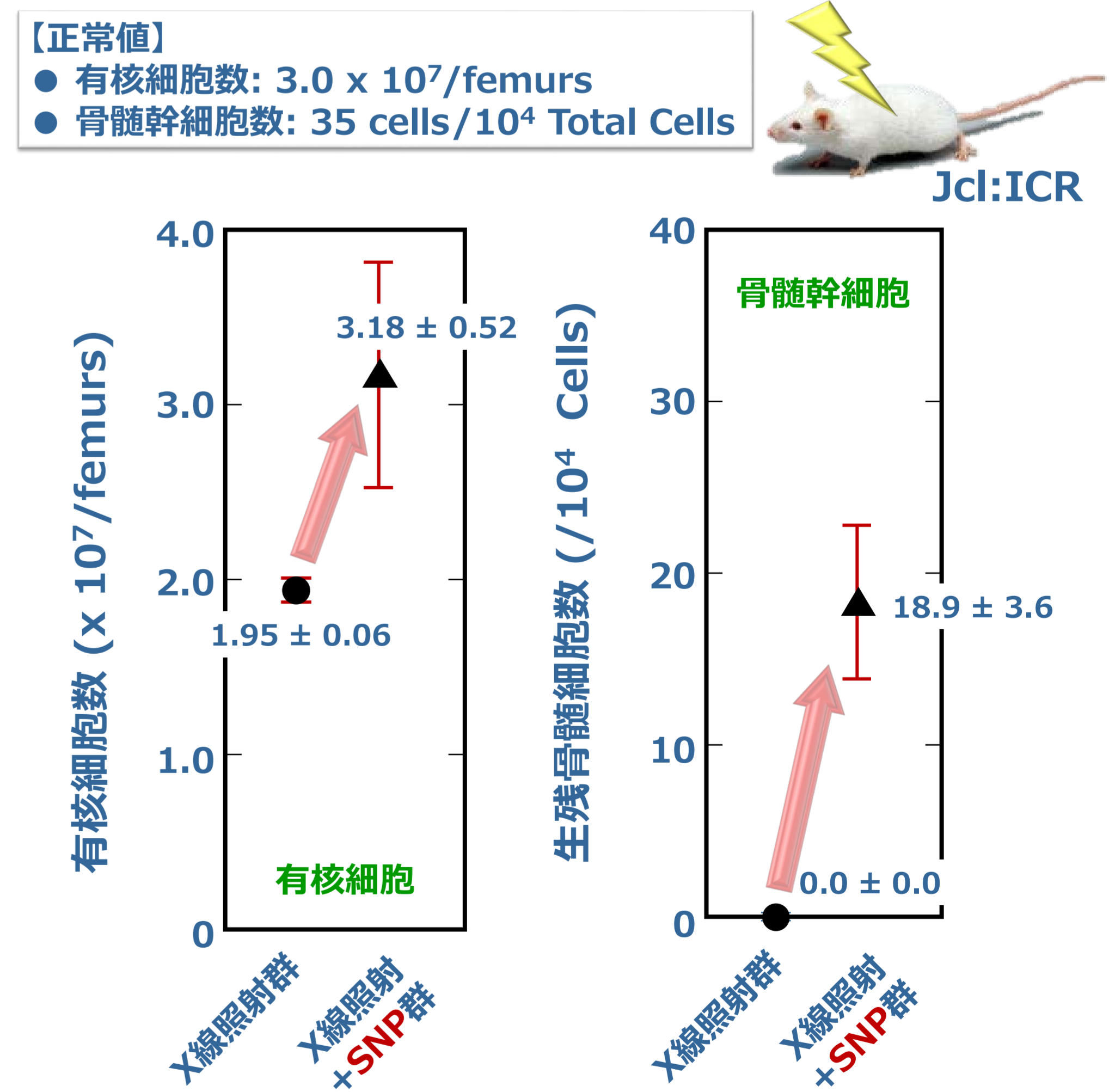


X線(6.5 Gy)照射後2日目の小腸のTUNEL染色 (アポトーシス細胞の検出)



小腸幹細胞のアポトーシス抑制が顕著に認められた!

X線(6.5 Gy)照射後14日目の生残骨髄幹細胞数のMethoCult培養法による解析



大腿骨骨髄幹細胞の回復が顕著に認められた!

- X線(6.5 Gy)照射した正常マウスの生存率グラフから、致死に至るのは小腸吸収上皮幹細胞障害による腸死および骨髄幹細胞障害による骨髄死であることが示唆された。
- X線(6.5 Gy)照射後2日目において、照射のみのマウスの小腸では幹細胞のアポトーシスが多数認められたが、照射後にSNPを投与したマウスの小腸では幹細胞のアポトーシスが顕著に抑制され、SNPの投与により腸死が抑制されていることが示唆された。
- X線(6.5 Gy)照射後14日目において、照射のみのマウスの大腿骨骨髄ではほとんどの幹細胞が死滅していたが、照射後にSNPを投与したマウスの大腿骨骨髄では幹細胞の顕著な回復が認められ、SNPの投与により骨髄死が抑制されていることが示唆された。

特願2013-060747

