



放射線防護剤，テンポールとアミホスチン：看護生命科学領域ジャーナルクラブその1：学術活動

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 福島県立医科大学看護学部 公開日: 2024-04-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 関亦, 明子, 山内, 麻里子 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000677

学 術 活 動

看護生命科学領域ジャーナルクラブ その1

研究室で実施しているジャーナルクラブ (JC) の中から続けて3件紹介したい。JC では、最新論文の紹介の他、発表者自身が興味を持ったことなどについての論文をまとめて発表している。(関亦 明子)

「放射線防護剤，テンポールとアミホスチン」

関亦 明子 (福島県立医科大学大学院看護学研究科 看護生命科学領域)

山内麻里子 (福島県立医科大学大学院看護学研究科 看護生命科学領域)

当研究室では、放射線からの唾液腺防護方法など、がん支持療法の開発を目指している。研究を進めるにあたって、これまでに報告されている既知の放射線防護剤の顛末が参考になると考えた。そこで、その歴史的背景と現状について、ここにまとめておきたい。今回は、アミホスチンとテンポールについてである。

米 国 食 品 医 薬 品 局 (FDA: the Food and Drug Administration) で、承認されている最初で唯一の放射線防護剤はアミホスチンである。日本では放射線防護剤として認可されているものはない。アミホスチン (Amifostine) は、1959年にアメリカ軍の放射線防護剤開発プログラム (Anti-Radiation Drug Development Program) によって、4,400個以上の化合物の中から希望の化合物、WR-2721 (ID 番号, 別名: Ethyol), として見出された。その後、多くの研究が積み重ねられ、1999年に放射線による口腔乾燥症を低減する薬剤としてFDAに承認されたのである。アミホスチン開発の歴史や現在の臨床での状況については King (2020) ら¹⁾ による総説に詳しい。しかし、残念ながらアミホスチンは副作用が強い。効果を得るためには大量投与が必要となり、マウスの実験では致死量に近い値を投与しなければならない。ヒトでも嘔吐や悪心、低血圧などの副作用が問題になり、承認されていても、実際には広く臨床で用いることができていないようだ。

次に登場した希望の化合物がテンポール (Tempol) である。テンポールについて説明する前に、放射線でなぜ細胞の機能が障害されるのか簡単に説明したい。放射線によって、水が分解されて水素ラジカルとヒドロキシラジカル (活性酸素種のひとつ) が生じる。ラジカルとは、簡単にいうと相手から電子を奪おうと狙っている反応性の高い分子のことである。ヒドロキシラジカルはとても厄介で、近くの生体高分子と反応して電子を奪うこと

で、今度はその生体高分子をラジカル化する。ラジカル化した生体高分子同士は失った電子を求めて架橋し、分子構造が変化してしまう。例えば重要な生体高分子の例としてはデオキシリボ核酸 (DNA) がある。遺伝情報を載せている DNA の一部がラジカル化して、架橋が生じたり、破壊されて寸断されたりすれば、細胞の機能に障害が生じる。

テンポールは、低分子量の安定なフリーラジカルで、元々は放射線の増感剤として研究されていたようだ。低酸素下で培養哺乳類細胞の放射線に対する感受性を増強させる。逆に、酸素存在下では培養哺乳類細胞を放射線から防護することがわかった。Mitchell (1991) ら²⁾ によるこの論文が、テンポールが哺乳類細胞に防護剤として働くことを示した最初の報告であると思われる。低酸素状態の癌組織では放射線への感受性を増強させるが、酸素が行き渡っている正常組織では防護に働くということは好都合である。がん治療時に放射線防護剤を使用する際に気をつけなければならないことは、治療の妨げにならないことである。放射線から正常細胞を防護するために癌組織まで保護してしまっては元も子もない。テンポールはその点をクリアできる可能性がある。

マウス個体を用いた実験でもテンポールの効果が示された。8.5 Gy の放射線全身照射による致死が回避され、LD_{50/30} (1ヶ月後の半数致死量) が、テンポールの腹腔内投与によって7.84 Gy から9.97 Gy まで上昇した³⁾。つまり、テンポールの存在によって、マウスがより高い放射線の照射に耐えられるようになったことを意味する。口腔乾燥症に対しても防護作用が報告されている⁴⁾。マウスへの投与において、275 mg/kgで唾液量の減少が抑制された。これは放射線照射10分前からの投与で効果があり、腹腔内と皮下からの投与で効果がみられた。また、興味深いことに、テンポールをゲルにして口腔内に湿布することによってもその効果が認められた。

放射線照射直後から唾液流量が低下する原因は不明だが、原因のひとつとしてヒドロキシラジカルなどの活性酸素種の増加による毛細血管の傷害があげられている。テンポールのようなラジカスカベンジャーによって、放射線による毛細血管のダメージと唾液腺の機能不全を防ぐことができるのではないかと考えから、Mizrachi (2016) ら⁵⁾ は、牛動脈内皮細胞 (BAECs) を用いて、テンポールの防護効果を検証した。単回 5 Gy の BAECs への放射線照射によって、アポトーシスのセカンドメッセンジャーとして知られているセラミドの産生が増加していたが、テンポールの培地への添加によってセラミドの産生が抑えられ、アポトーシスの発生が71%減少した。またマウスの唾液腺部位へ15 Gy 照射した際にテンポールを投与すると唾液腺の血管内皮細胞のアポトーシスを完全に抑制した。毛細血管密度や唾液流量も15 Gy の照射による低下が抑えられたと報告している。しかしながら、この研究においては、アポトーシスと毛細血管密度、唾液流量の関係性が不明であり、毛細血管密度低下の改善程度に比べて、唾液流量の低下の改善程度が低いこと、毛細血管の再生について触れられていないことなどの課題は残る。

テンポールは、頭頸部領域の放射線照射に対する口腔粘膜炎予防効果についての第Ⅱ相臨床試験が米国で行われており、終了したはずなので結果報告が出るのではないと思われる。副作用が少ないと思われるテンポールであるが、問題はアミホスチンと同様に、投与量が多くなることである。マウスの実験でも、効果がある

とされている275 mg/kgは、体重60 kgのヒトでは投与量が16.5 g となる。上記の臨床試験では、6～8週間、1日1,000 mgを経口投与としていた。希望は、口腔内への湿布のみでも効果があることだが、効果が現れる投与量と現実的な投与量がうまく合うのかどうか、ヒトで安全に広く用いられるようになるかはまだ検証が必要だ。

〈参 照〉

- 1) King M., Joseph S., Albert A., et al.: Use of amifostine for cytoprotection during radiation therapy: A review, *Oncology*, 98, 61-80, 2020
- 2) Mitchell J.B., DeGraff W., Kaufman D., et al.: Inhibition of oxygen-dependent radiation-induced damage by the nitroxide superoxide dismutase mimic, Tempol, *Arch Biochem Biophys.*, 289, 62-70, 1991
- 3) Hahn S.M., Tochner Z., Krishna C.M., et al: Tempol, a stable free radical, is navel murine radiation protector, *Cancer Res.*, 52, 1750-1753, 1992
- 4) Cotrim A.P., Sowers A.L., Lodde B.M., et al: Kinetics of Tempol for prevention of xerostomia following head and neck irradiation in a mouse model, *Clin Cancer Res.*, 11, 7564-7568, 2005
- 5) Mizrachi A., Cotrim A.P., Katabi N., et al: Radiation-induced microvascular injury as a mechanism of salivary gland hypofunction and potential target for radioprotectors, *Radiat Res.*, 186, 189-195, 2016