



ラクトフェリンの放射線防護効果について：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: 2025-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山内, 麻里子, 鈴木, 学爾, 関亦, 明子 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2002363

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2024年は2件紹介したい。JC では、最新論文の紹介の他、発表者が興味を持ったことなどについての論文をまとめて紹介している。(関亦 明子)

「ラクトフェリンの放射線防護効果について」

山内麻里子, 鈴木 学爾, 関亦 明子

(福島県立医科大学大学院看護学研究科 基礎看護学領域看護生命科学分野)

現在、基礎看護学領域の看護生命科学分野では、放射線治療に伴う唾液腺障害に対する防護剤の探索とケアの開発を行っている。その中で、私たちが注目している物質の一つがラクトフェリンである。今回はこのラクトフェリンの放射線防護効果に関する2件の研究を紹介したい。

ラクトフェリンは分子量83 kDaの鉄結合性糖タンパク質である。ヒトでは、母乳特に初乳の含有量が多い。母乳のほかにも唾液、涙、鼻汁などの外分泌液や粘膜液、白血球の一部である好中球にも存在する。免疫調整作用や、抗菌・抗ウイルス活性を示し、宿主防御の作用を示すとされている。

放射線に対する防護効果として、まず一つ目は、放医研の西村ら¹⁾のグループによるマウスのラクトフェリン投与による放射線照射後の生存率の上昇を示した研究である。ラクトフェリンの与え方は2種類で、最初は、ラクトフェリン入りの餌とラクトフェリンを含まない通常の餌で30日間マウスを飼育した。その後致死量の半量の6.8 Gyで全身照射し、さらに30日間同様の餌で飼育し、生存率を比較した。30日後の生存率は、前者が84.6%、後者が61.5%であった。ラクトフェリン入りの餌で飼育したマウスのほうが統計的に有意な差ではなかったが、生存率が高かった。経口摂取の実験では、放射線照射の5日前と15日後に血液検査を行い、赤血球数、ヘモグロビンレベル、ヘマトクリット値を測定しており、ラクトフェリン群のほうがいずれの値も高かった。特に5日前については、その差が大きかった。続いて、餌による経口摂取ではなく、6.8 Gyの全身照射後に、1匹あたり4 mgのラクトフェリンを、コントロール群には生理食塩水を腹腔内に注射し、30日後の生存率を評価した。コント

ロール群の生存率が50.0%だったのに対し、ラクトフェリン群は92.3%と有意に高い生存率を示した (p 値 = 0.0012)。これらの結果から、ラクトフェリンの経口摂取は、照射前のヘモグロビン濃度とヘマトクリット値を増加させ、照射後の宿主保護に貢献している可能性を示唆しているとしている。腹腔内へのラクトフェリンの注射の効果については、その物質の大部分が門脈系に入った可能性があるとして、ラクトフェリンのメカニズムの解明が治療の副作用の防護と治療の有効性を高める可能性があるとしている。また、ラクトフェリンは鉄のキレート化によるフェントン反応を抑制することから、抗酸化活性を示すとしており、別の実験から、ラクトフェリンにはヒドロキシラジカルの消去活性を認めたとの報告をしている。

この研究を受け、唾液腺におけるラクトフェリンの防護効果について研究を行ったのが、大阪大学の酒井²⁾らである。この研究では、*ex vivo*の組織培養と*in vivo*の両方で、致死量以下の放射線照射による細胞の増殖、細胞シグナル伝達経路、細胞サイクルの変化に対するラクトフェリンの影響を調査した。

*ex vivo*では、マウスの顎下腺 (submandibular gland : 以下 SMG) の培養組織にラクトフェリンを添加し、コントロール群と比較した。ここでは、ラクトフェリンの添加が SMG の上皮枝の数を有意に増加したことを示した。さらに実験を重ね、ラクトフェリンが ERK1/2 と AKT シグナル伝達経路を経由してサイクリン D1 による細胞増殖と細胞サイクルの進行に影響していることを明らかにした。ラクトフェリンが SMG の分枝形態形成に決定的に関与しているとした。同じく SMG の培養組織に 4 Gy の放射線照射を行い、ここにラクトフェリンを添加し、コントロール群との比較を行った。コントロー

ル群では、細胞間隙が増加し、細胞増殖の状態と関連するPCNA（細胞増殖核抗原）が、容量依存的に減少した。一方ラクトフェリン群では、SMGの房芽の数が維持され、細胞間隙は減少し、AQP5の発現の増加がみられたとしている。以上の結果から *ex vivo* のSMGの培養組織においては、ラクトフェリンが放射線照射後の腺房細胞の構造を維持し、放射線防護効果を持っていると結論づけた。

in vivo では、マウスに9 Gyの全身照射を行い、続いてラクトフェリンを腹腔内投与し、コントロール群には生理食塩水を投与した。照射1週間後に唾液腺を採取して評価を行った。コントロール群では、腺房細胞のエリアの喪失とそれに代わる間質性線維性結合組織とリンパ球の浸潤がみられた。対してラクトフェリン群では、細胞間隙は少なく、腺房細胞の大きさが維持されていた。またAQP5の発現がラクトフェリン群では高かったがその局在に変化はなかったと報告している。

以上のことから、ラクトフェリンは、放射線照射後の組織の安定化と保護を維持し、放射線防護効果を持っていることを示したとしている。このメカニズムとして、ラクトフェリンはERK1/2とAKTシグナル伝達経路によるサイクリンD1に仲介される細胞周期サイクルの進行によって、放射線防護効果を誘発している可能性がある」と結論づけた。さらにラクトフェリンにはヒドロキシラジカルに対するラジカルスカベンジャーとしての機能も持ち合わせていることから、先の放射線防護機能と相互作用していると思われるとしている。

今回は、ラクトフェリンに関する放射線防護効果に関する論文を紹介した。これらの結果から、ラクトフェリンは、放射線防護剤として有望な物質の一つと思われる。しかしながら、これら二つの研究は、ともに6.8 Gy, 9 Gyという強度の全身照射である。これらの強度は前者は半致死量としているが、後者はほぼ致死量に近く、論文中においても、照射10日後にマウスが死亡したとの記載があり、かなりのダメージを与える照射強度であったと思われる。おそらくではあるが、唾液腺のみならず、全身に大きなダメージを与えていたと考えられる。また、これらの実験においては、前述のように、放射線の全身照射であること、唾液流量そのものの測定は行っていないこと、二つ目の研究では、主に急性期の変化を評価しており、長期的影響については触れられていないこと、またラクトフェリンの投与がいずれも腹腔内への注射により行っていること、を踏まえると、ラクトフェリンの放射線に対する唾液腺の防護効果については、唾液流量との関係、細胞レベルの評価、長期的影響、部分照射による評価、そしてラクトフェリンの投与方法など、さら

なる研究が必要であると思われる。

紹介文献

- 1) Nishimura Y., Honma-Takeda S., Kim H.S., et al. Radioprotection of mice by lactoferrin against irradiation with sublethal X-rays. *Journal of Radiation Research*, 55, 277-282 doi: 10.1093/jrr/rrt117, 2014.
- 2) Sakail M., Matsushita T., Hoshino R., et al. Identification of the protective mechanisms of Lactoferrin in the irradiated salivary gland. *Scientific Reports*, 7, 9753 doi:10.1038/s41598-017-10351-9, 2017.