

第二回ラクトフェリンフォーラム（その2）

放射線障害の防御効果

腸溶性ラクトフェリン研究会

理事 安藤 邦雄

ご存知の方も多いと思いますが、今回のフォーラムで発表された放射線障害に対するウシ・ラクトフェリン（LF）の防御効果は、広く一般の関心を引きジャーナリズムが大きく採りあげました。（独）放射線医学総合研究所の西村らはマウスに半数致死量の X 線を照射した後、LF を投与するとほとんどのマウスが生存することを発表したのです（図 1&2）。照射 30 日後の対照群の死亡率は、38%~50%ですから、LF が X 線の致命的な影響を緩和したのは明らかです。照射前に投与しておく、死亡を抑制する物質は幾つか知られていますが、照射後に投与して、きわめて高い防御効果を示す物質は LF しかありません。しかも、LF は殆ど毒性のないタンパク質ですから、これは実用的な価値が非常に大きい発見です。放射性物質は、発見の当初から被爆事故と無縁ではありませんでした。重労働に耐えて分離したポロニウムを大切にポケットに収めたキュリー夫人は、ほどなくポケット付近の皮膚がただれ、放射線による火傷を負ったの

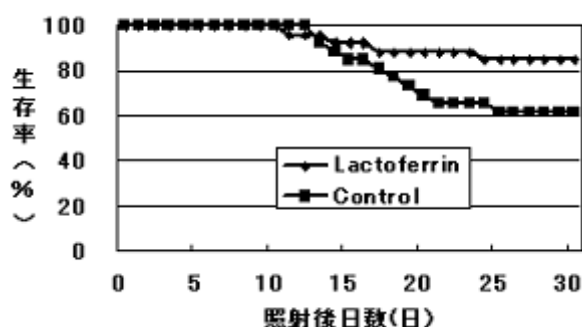


図 1. X 線照射マウスの生存曲線（LF を照射前後に投与）

0.1%のラクトフェリンを含む完全精製飼料（AIN-93）を作成。コントロール飼料としてラクトフェリンを加えない AIN-93 飼料を調製した。6 週齢の C3H/He マウス 50 頭をランダムに二群に分け（各群 25 頭）、ラクトフェリン群及びコントロール群を、1 ヶ月間飼育した。その後、これらのマウスに 6.8Gy*6 の X 線を 1 回全身照射し、照射後、30 日間の生存率を観察した。なお、飼料はそれぞれ照射前と同じ飼料で飼育を続けた。

れた放射線障害治療剤はごく少数で、有用性は確立していません。

放射線被ばく障害は、基本的には放射線の電離作用による DNA 損傷に起因します。放射線は微量でも DNA を傷つけますが、生体にはそれを修復する機能が備わっています。しかし、大量の放射線による被ばくなど、何らかの原因で DNA が損傷したり、DNA の修復が

です。X線を発見したレントゲンがノーベル賞を受賞したのは1901年、ベックレルとキュリー夫妻が放射能の研究によってノーベル賞を受賞したのは1903年のことです。それから100年、放射性物質はエネルギー産業、ガンの治療など、さまざまな分野で人類に貢献してきました。一方、チェルノブイリ原発事故や英国において亡命ロシア人暗殺は「放射性物質が利益と恐怖の双刃の剣である」ことを改めて思い知らせたのです。

医学をはじめ様々な分野で放射線利用が欠かせなくなっているため、放射線障害を防ぐ研究は、世界中で行なわれています。しかし、放射線被ばくによる生体障害、副作用の予防や治療を目的として実用化さ

できなくなったときに、細胞死や突然変異が起こり、様々な障害が現れてくると考えられます。

一般的に放射線抵抗性は活性酸素の生成を抑制するためと考えられています。生体の約70%は水分ですが、水に放射線があたるとフリーラジカルが発生します。放射線の生体に対する作用の多くは生体の水が放射線分解によって生成するフリーラジカルに由来します。水の放射線照射により、スーパーオキシドアニオンラジカル (O_2^-) とヒドロキシラジカル ($\cdot OH$) という二つのフリーラジカルが生成するのです。生体には活性酸素を消去し、生体成分の過酸化を防ぐ強力な防御機構が存在しています。ところが、酸素のフリーラジカルは過酸化水素等の活性酸素と比べ、酸化速度が 10^{11} 倍速やかです。2004年～2005年にかけて発表されたビタミンC、ビタミンE、カロチノイド等の抗酸化物質をボランティアに投与する大規模な二重盲検試験は、これらの抗酸化剤がフリーラジカルをスカベンジできないことを示唆しました。つまり、酸素ラジカルを生成させないことがガン、生活習慣病の予防・治療に不可欠なのです。LFの防御効果については、下記のようなメカニズムが考えられました。

- (1) スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) やカタラーゼのようにヒドロキシラジカルの発生源を阻止する
- (2) 鉄や銅などの金属をトラップし、ヒドロキシラジカルの発生を阻止する
- (3) 発生したヒドロキシラジカルをスカベンジして生体構成成分への障害を防ぐ

本誌2005年11-12月号で触れたように、LFはヒドロキシラジカルの生成を阻害します。発表者である西村博士によると、キトサンのように弱い鉄キレーターであっても、致死量のX線照射に対し防御効果を示すとのことでした。したがって、強力な3価鉄イオンのキレーターであるラクトフェリンを与えたマウス群における放射線抵抗性のメカニズムは、上記(2)であろうと考えられます。

この画期的な放射線障害防御効果を実際の医療現場でどう生かしたらよいでしょうか。わが国では毎年、10万人以上のガン患者が放射線治療を受けていますが、ガンの放射線治療は、健康な組織を損傷する副作用を必ず伴います。治療の数週間以内に起きる食欲不振

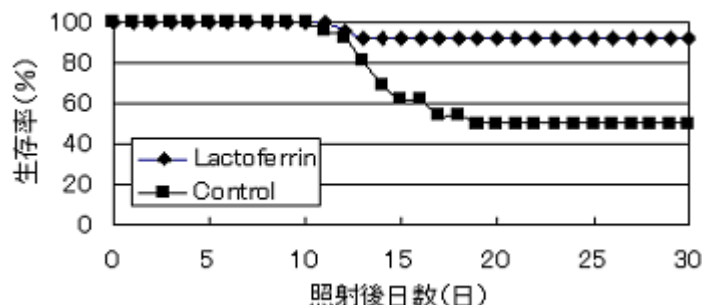


図2. X線照射マウスの生存曲線 (LFを照射後に投与)

6週齢のC3H/Heマウス(雄)52匹に、6.8GyのX線を全身照射しました。照射したマウスの26匹には、照射後直ちに生理食塩水で溶解したラクトフェリン、0.3ml(ラクトフェリン量は4mg/匹、200mg/kg)を腹腔内投与し、残りの26匹はコントロールとしました。照射後、両群のマウスとも市販の固形飼料で飼育し、生存率を観察、この結果、照射30日後の生存率は、コントロール群が約50%であったのに対し、ラクトフェリン投与群では90%以上もの高い生存率を示しました。

や皮膚炎、下痢、白血球の減少などの急性放射線障害、半年以後に生じる直腸炎などの晩発放射線障害、さらに数年以降に現れる放射線ガンの発症等が主な副作用です。しかも、これらの副作用の治療や予防の研究は殆ど行なわれていません。

放射線の抗がん作用はガン組織におけるフリーラジカル生成が関与しているので、LF 投与により抗がん作用が低下することを懸念する声があります。しかし、米国テキサス州の Agennix 社がヒト遺伝子組み換え LF を用いて行った二重盲検試験は、そのような懸念が当を得ていないことを教えてくれました。この二重盲検は、肺の非小細胞ガンを治験の対象とし、110 名の患者を LF 群（経口投与）と対照群に無作為に割り付け、標準的な治療薬であるタキサン系とシスプラチン系の抗がん剤を併用しました。3 週間を 1 サイクルとして、抗がん剤を 3 サイクル投与し、CT スキャンで効果判定を行ったところ、LF を投与しない対照群の有効率は 27%であったのに対し、LF 群は 42% (P<0.05) でした。この事実は LF によってガン組織の酸化ストレスが若干低下しても、正常組織における酸化ストレスの緩和により抗がん剤の効果が増強されることを示唆しています。

さらに、この研究は LF の作用を発現させる本体が何かについて決着させてくれました。読者もご存知のように、LF は成人の胃袋では半減期 7~8 分で分解されます。したがって、LF の効能・効果はラクトフェリンのような分解物に由来すると主張する研究者と、効能・効果を発現するには丸ごとの LF 分子が生体に取り込まれる必要があると主張する研究者に分かれていました。図 2 に示すように、LF は X 線照射後に 1 回腹腔内投与するだけで、ほとんどのマウスは障害を免れ生存するのです。このことは、効能・効果の発現には丸ごとの LF 分子が生体に取り込まれることが必須であることを物語っています。

本誌の 2005 年 11 月~12 月号で LF は、ヒドロキシルラジカルの産生を抑制すること、その産生抑制により酸化ストレスが軽減されるであろうと予想しました。今回の発表は予測の正しさを裏付けてくれました。酸化ストレスは、放射線障害ばかりでなく、発ガンと種々の難病、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、動脈硬化、糖尿病等の発症と悪化に密接に関与していることがわかっています。つまり、LF によるヒドロキシルラジカル産生抑制は、健康産業の二大課題である「ガン」と「老化」にブレークスルーをもたらす可能性があるのです。

参考文献

第 2 回ラクトフェリンフォーラム要旨集；28pp、2006

プレス発表：独立行政法人 放射線医学総合研究所；“牛乳などに含まれるラクトフェリンに放射線防護効果を確認。被ばく障害の安価な予防薬、治療薬として有望”、2006 年 11 月 28 日

<http://www.agennix.com/> ホームページより抜粋