



正常組織の放射線耐性を高める放射線防護剤の開発

徳島大学大学院医歯薬学研究部医用理工学分野の森田明典教授らの研究グループは、5-クロロ・8-キノリノール (5CHQ) という化合物が、放射線による正常組織障害を防ぐことを明らかにし、米国癌学会誌『Molecular Cancer Therapeutics』に 9 月 22 日付けで掲載されましたのでお知らせします。がん治療に用いられる放射線や抗がん剤には骨髄や腸など活発に分裂している細胞ほど傷害を受けやすいという課題があります。また、正常な細胞では、p53 と呼ばれるタンパク質が、骨髄細胞の DNA 損傷をそのままにしないよう細胞にアポトーシスとよばれる自殺機構を働かせる一方、逆に腸では損傷の修復を促進するタンパク質を増やして細胞を救おうとします。本研究では、5CHQ が「DNA 損傷細胞を生存に導く」p53 活性を高めること明らかにしました。多くのがん細胞では p53 が機能していないため、正常な p53 機能を備えた正常組織だけを選択的に防護する放射線防護剤の開発につながると期待されます。

(報道概要)

現在、継続的ながん医療を受けている日本の患者数は、約 150 万人に上り、その内の約 3 割が放射線治療、約 8 割が化学療法の適応となります。これらの治療における副作用は軽微なものも含めると発生率は高く、臨床的に深刻な正常組織障害が発生しない投与線量や投与量として処方するため、根治に至らない状況が時には生じます。そのため、これらのがん治療における副作用を軽減させる正常組織防護剤の開発が望まれています。

正常組織とがん組織を区別する最も大きな特徴として、半数近くのがん細胞では、がん抑制因子である p53 に変異、あるいはウイルス由来因子による発現抑制や不活性化が見られ、p53 機能が抑制されていることが挙げられます。p53 制御剤は、正常な p53 機能を示す正常組織の放射線細胞死を選択的に防護し、p53 機能を喪失しているがん細胞は防護しないため、放射線被ばく事故での救命への応用だけでなく、放射線治療の投与線量の限界(耐容線量)を克服する副作用軽減剤としての応用が期待されています。

徳島大学大学院医歯薬学研究部医用理工学分野の森田明典教授らの研究グループは、p53 分子内の亜鉛結合部位を標的とする 8-キノリノール誘導体の合成、探索を進め、p53 活性を制御するいくつかの放射線防護剤をこれまでに発見しています。本研究では、p53 が有する標的遺伝子転写活性化能を調節する 5-クロロ・8-キノリノール (5CHQ) に注目し、その放射線防護活性の詳細を明らかにしました。

5CHQ は、細胞周期を停止させることで放射線障害を受けた細胞の修復を

促す p53 標的遺伝子 *Cdkn1a* (遺伝子産物 p21) の転写を亢進させ、アポトーシスを促進する p53 標的遺伝子 *Bbc3* (遺伝子産物 PUMA) の転写を抑制する p53 転写の調節剤として機能することが判明しました (図 1)。この特異な活性を有する 5CHQ は、腹部照射によるマウス腸死に著効を示す防護剤であることが明らかとなりました (図 2、図 3)。本化合物の防護活性を示す線量減少率 DRF () は、骨髄死相当線量の全身照射試験で 1.2、腸死相当線量の腹部照射試験で 1.3 と、新規の放射線防護剤として良好な値を示しました。また 5CHQ の p53 特異性に関しては、p53 の遺伝子発現を抑制したノックダウン細胞や、ノックアウトマウスを用い、「p53 が正常に機能している細胞」だけを防護することも実証しました。

放射線防護剤としての 5CHQ の特徴は、p53 を「阻害」せずに、p53 の放射線抵抗性機能を引き出すことにあります。この活性は、他に類を見ない化合物活性であり、放射線療法や化学療法を支援する新たな防護剤の創出が期待されます。今後はその作用機構の全容解明にさらに取り組むと共に、腫瘍モデル実験系で治療効果を向上させる働きがあるかどうか検証を進めて行きます。

線量減少率

DRF (dose reduction factor) と略し、放射線防護剤の防護活性の指標として用いる。防護剤を放射線と併用してある生物効果を得るのに必要な線量を、同じ効果を得るのに必要な放射線単独の線量で割ったもので、値が 1 より大きいときに防護効果があることを意味する。

掲載誌名 : Molecular Cancer Therapeutics

論文名 : A chemical modulator of p53 transactivation that acts as a radioprotective agonist

論文著者 : Akinori Morita, Ippei Takahashi, Megumi Sasatani, Shin Aoki, Bing Wang, Shinya Ariyasu, Kaoru Tanaka, Tetsuji Yamaguchi, Akiko Sawa, Yurie Nishi, Tatsuro Teraoka, Shohei Ujita, Yosuke Kawate, Chihiro Yanagawa, Keiji Tanimoto, Atsushi Enomoto, Mitsuru Neno, Kenji Kamiya, Yasushi Nagata, Yoshio Hosoi, Toshiya Inaba

責任著者 : 徳島大学大学院医歯薬学研究部医用理工学分野 教授 森田 明典

お問い合わせ先

部局名 大学院医歯薬学研究部医用理工学分野

責任者 森田明典

担当者 森田明典

電話番号 088-633-9052

メールアドレス morita@tokushima-u.ac.jp

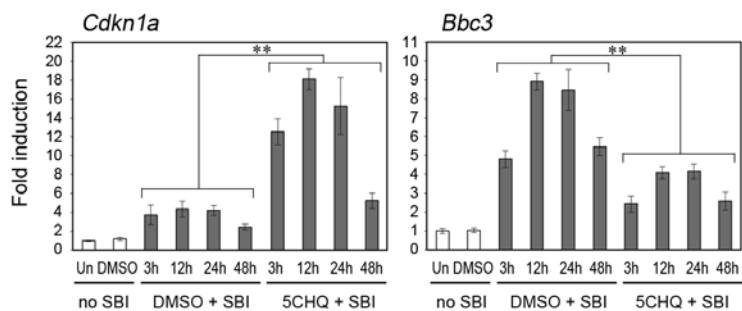


図1 腹部21 Gy照射ICRマウス空腸上皮におけるp53標的遺伝子発現変化

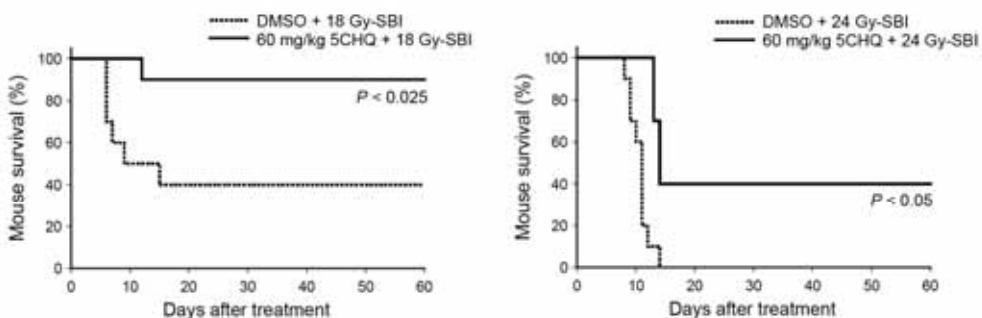


図2 γ 線18 Gyおよび24 Gy腹部照射マウスにおける5CHQの放射線防護活性評価

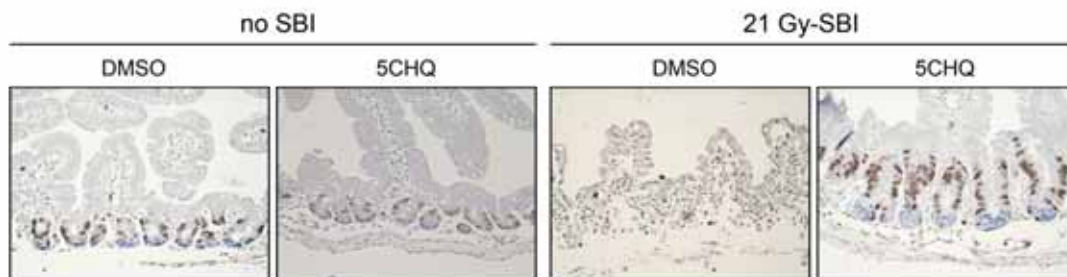


図3 腹部21 Gy照射3.5日後ICRマウス空腸陰窩における増殖細胞を褐色に染色した。5CHQ投与マウスでは、大線量を被ばくしても増殖が盛んな細胞が多数検出された。