

# 重度の急性放射線症候群発症マウスに顆粒球コロニー刺激因子とロミプロスチム臨床量投与がもたらす放射線誘発組織障害軽減作用



やま ぐち まさる  
**山口 平**

大学院保健学研究科  
助教

## 研究の目的、背景

原子力災害や放射線事故等で高線量放射線ばく露を受けた傷病者は、放射線感受性の高い腸管や骨髄が重度の障害を起こして死に至る場合があり、これらの障害軽減や再生が重要な医療課題となる。特に不特定多数の傷病者が同時、もしくは短期間に発生した場合、薬物治療が最も迅速に対応可能な医療措置である。本研究では、国内承認医薬品のうち好中球減少症治療薬である顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)と、血小板減少症治療薬であるロミプロスチム(RP)を用い、致死線量放射線(X線7.0 Gy ~ 7.5 Gy)の全身ばく露マウスに対し両者の臨床投与量での有効な障害軽減効果をもたらす最適なプロトコル探索を目的に研究を行った。

## 研究成果

致死線量放射線全身ばく露マウスに臨床投与量のG-CSF(10  $\mu$ g/kg/日)を4日間及びRP(10  $\mu$ g/kg/週)を3週間投

与することで、照射単独群に比べ30日間生存率が大幅に改善され、体重と造血細胞数も緩やかに増加・回復した。これには放射線誘発活性酸素種の消去と細胞死抑制が関与していることが示唆された。さらに、抗酸化に強く関わる転写因子であるNrf2が制御する抗酸化関連遺伝子のアップレギュレーションとも強く関わっていた。併せて、放射線によって誘発された細胞の老化CDKN2A/p16<sup>INK4a</sup>及び炎症マーカーPAI-1の抑制も明らかとなった。

## 今後の展望

本研究成果は、緊急被ばく傷病者が発生した場合の薬物療法の選択肢になり得る可能性を示すと共に、がん放射線治療に伴う骨髄抑制等の副作用軽減への適応等、研究成果の社会的及び医学的な貢献に繋がることが期待される。

## 主な研究資金(直接経費)

JSPS 科研費 JP18K18190/2018 年度~2020 年度 /3,100,000 円

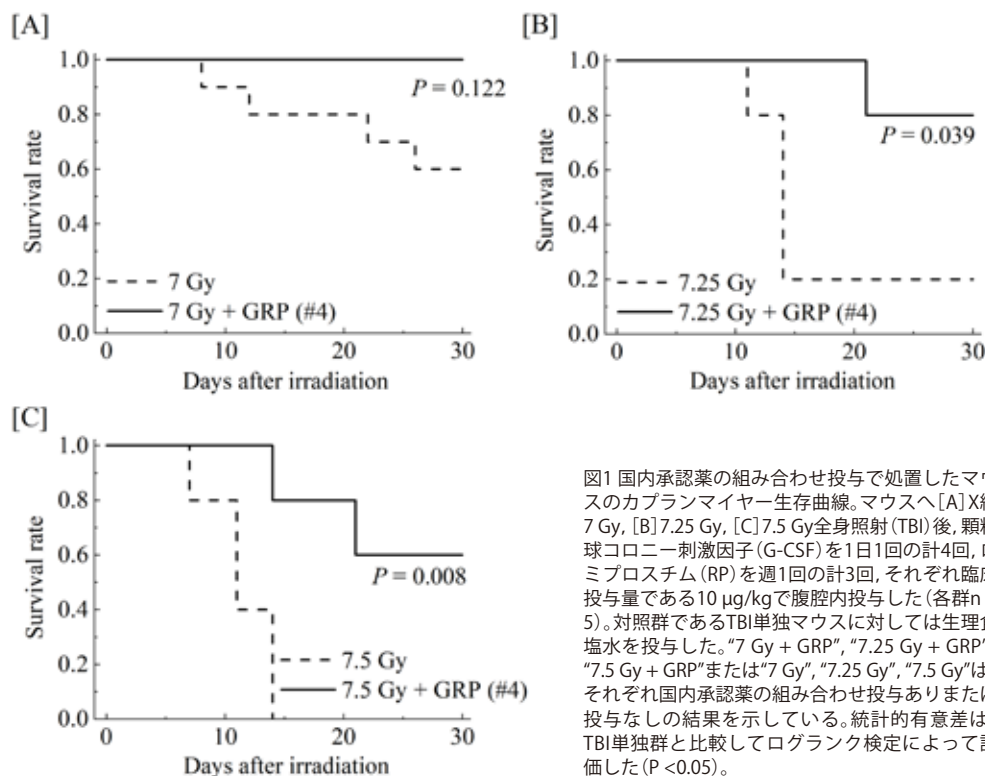


図1 国内承認薬の組み合わせ投与で処置したマウスのカプランマイヤー生存曲線。マウスへ[A]X線7 Gy, [B]7.25 Gy, [C]7.5 Gy全身照射(TBI)後、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を1日1回の計4回、ロミプロスチム(RP)を週1回の計3回、それぞれ臨床投与量である10  $\mu$ g/kgで腹腔内投与した(各群n = 5)。対照群であるTBI単独マウスに対しては生理食塩水を投与した。\*7 Gy + GRP, \*7.25 Gy + GRP, \*7.5 Gy + GRPまたは\*7 Gy, \*7.25 Gy, \*7.5 Gyは、それぞれ国内承認薬の組み合わせ投与ありまたは投与なしの結果を示している。統計的有意差は、TBI単独群と比較してログランク検定によって評価した(P < 0.05)。