

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)

「健康危機管理・テロリズム対策に資する情報共有基盤の整備に関する研究」

研究者代表 国立病院機構災害医療センター 近藤久禎

「放射線防護剤としてのビタミン C の可能性」

研究分担者 木下学

防衛医科大学校免疫微生物 准教授

研究要旨

NBC テロ対策および CBRNe 災害対処として放射線防護剤の研究開発は重要である。強力な抗酸化作用を持つビタミン C は放射線防護効果が期待されるが、水溶状態では容易に失活する難点がある。我々は水溶状態でも容易に失活しない糖転移ビタミン C の放射線防護効果を研究している。一方、放射線被曝時の骨髄傷害には造血幹細胞移植が有用であるが、骨髄の次に傷害され易い腸管傷害には有用な治療対策はない。マウスに放射線を大量被曝させ、その後骨髄移植を行うと骨髄不全は回避出来るが腸管壊死で死に至る。通常のビタミン C を予防投与しておくことこの腸管傷害が軽減し救命率が向上したが、実際には錠剤のビタミン C を大量に服用する必要があり実用化に難点があった。そこで飲水摂取可能な糖転移ビタミン C の予防投与を検討したところ、通常のビタミン C と同等の放射線防護・救命効果が得られた。さらにビタミン C は放射線誘発腸管傷害だけでなく、軽度の被曝では事後投与でも骨髄傷害軽減効果が実験的に得られ注目された。

A. 研究目的

NBC テロ対策および CBRNe 災害対処として放射線防護剤の研究開発は重要である。現在の医療水準では、放射線被曝時の骨髄傷害には造血幹細胞移植が有用であるが、骨髄の次に傷害され易い腸管傷害には有用な治療対策はない。我々は 1999 年に起こった東海村の JCO 臨界事故の際にこの事実を強く再認識することとなった。放射線を大量被曝した作業員 3 名のうち 2 名がこの放射線誘発腸管傷害で死に至ったのである。これを契機に我々の放射線被曝時のとくに急性期の腸管傷害への対策研究がスタートした。ビタミン C は共に強力な抗酸化作用を有し放射線被曝で発生する活性酸素の消

去が期待される。またビタミン C は水溶性で過剰摂取しても尿中へ速やかに排泄されるため安全性が高く有用と考えられた。広島、長崎の原爆傷病者の救護班も放射線傷害へのビタミン C の効果に注目しており、これを古い資料の中から発見した時は驚きを禁じ得なかった。そこでビタミン C の放射線誘発腸管傷害への防護効果を今回の研究で検討した。

B. 研究方法

1. マウス全身被曝モデルとビタミン C の投与効果

マウスに 8Gy(グレイ)以上を全身照射すると、骨髄細胞がアポトーシスを来とし骨

髓不全により死に至る。被曝1日後に骨髄移植を行うと骨髄不全が回避出来、マウスは生存し得る。しかし、照射線量を増していくと骨髄の次に腸管上皮が傷害され、腸管不全を来す。14Gyの全身被曝ではマウスの場合、骨髄不全を来す他に腸管上皮がアポトーシスに陥り、腸管不全を来す状態となる。このような状態では被曝1日後に骨髄移植を行っても、これにより骨髄不全は回避出来るものの腸管不全により死に至ってしまう(図1)。

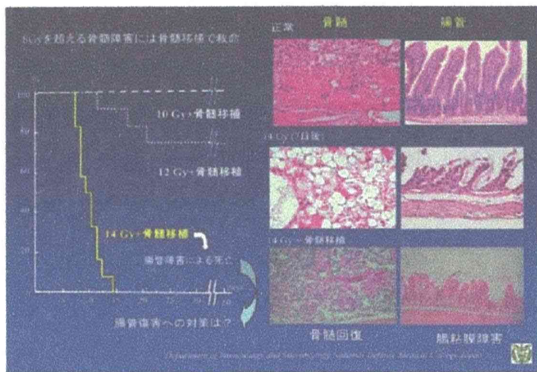


図1 マウスの放射線誘発腸管傷害モデル(14Gy全身照射)

そこでマウスに14Gyの全身照射を行い、1日後に骨髄移植を行った。このマウスに対して、放射線照射前の3日間にビタミンC(アスコルビン酸)を150 mg/kg/day 経口投与し、放射線誘発腸管傷害へ与える影響を検討した。比較としてビタミンCの照射前投与のみで骨髄移植を行わなかった群、ビタミンCの照射後3日間投与と骨髄移植を行った群を作製し比べた(図2)。

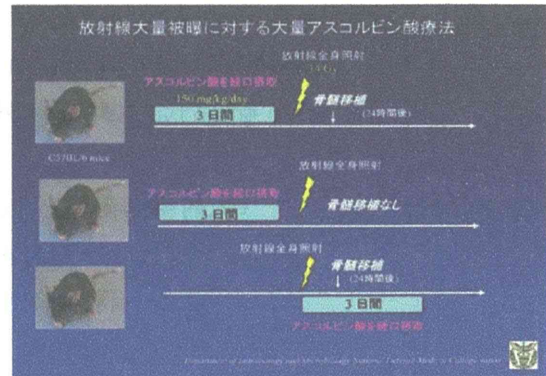


図2 実験1のプロトコール

2. 放射線誘発腸管傷害に対する安定化ビタミンC(糖転移ビタミンC)の投与効果

ビタミンCは水溶性であるため、過剰摂取しても尿中に排泄されるため安全性が高い。しかし一方で、水溶状態では容易に失活する難点がある。このため実際の被曝防護には、錠剤のビタミンCを大量に服用する必要があり実用化に支障があった。そこで林原研究所が開発した水溶状態でも失活しない糖転移ビタミンC(アスコフレッシュ®)を用いて、その放射線防護効果を前述の大量全身被曝モデルで検討した。すなわちマウスの14Gy全身照射モデルで、糖転移ビタミンCであるアスコフレッシュ®をビタミンC投与量で150 mg/kg/dayを照射前3日間経口投与し、照射1日後に骨髄移植を行った。

3. より効果的なビタミンC投与法の開発—腹部照射モデルでの検討—

次にビタミンCの投与レジメを工夫することで、放射線誘発腸管傷害マウスの救命率向上を検討した。骨髄移植を必要としない放射線誘発腸管傷害モデルとして腹部照射モデルを作製した。腹部に13Gyを照射すると、照射部位以外の胸骨や大腿骨では

骨髄傷害が回避されていた。しかし、顕著な腸管傷害が発生し、これによりマウスは死に至った。本モデルにおいてビタミンCの投与方法を工夫することでより効果的なビタミンCの放射線防護効果が得られないか検討した。

4. 被曝後でも有用なビタミンC療法の開発

これまでは原子力災害等で救出に向かうレスキュー隊員への対策を念頭に研究を行って来た。この視点から、被曝前の予防投与は極めて有用であった。しかし、原子力災害等の被災者への対策としては、被曝前の予防投与は有用でない。そこで、放射線被曝後の放射線傷害防護対策を検討した。残念ながら、腸管傷害を来たす程の高線量被曝において事後投与のみではビタミンCの放射線防護効果は認められなかった。そこで、7-8Gyの骨髄傷害を来たす程度の放射線被曝モデルで、ビタミンCの事後投与の効果を検討した。放射線被曝後は腸管傷害を来たすため、マウスへのビタミンC投与は腹腔内投与とした。

C. 研究結果

1. マウス全身被曝モデルとビタミンCの投与効果

ビタミンCの被曝前3日間の経口投与を被曝1日後の骨髄移植と共に行うことで、致死線量の14Gy全身被曝マウスの40%を救命することに成功した。ビタミンCの投与により腸管傷害が軽減されていた(図3)。一方、ビタミンCの投与のみでは骨髄傷害が軽減されず全例が死亡し、ビタミンCの被曝後投与では腸管傷害が改善せず、骨髄

移植を行ってもやはり全例が死亡していた(図3)。

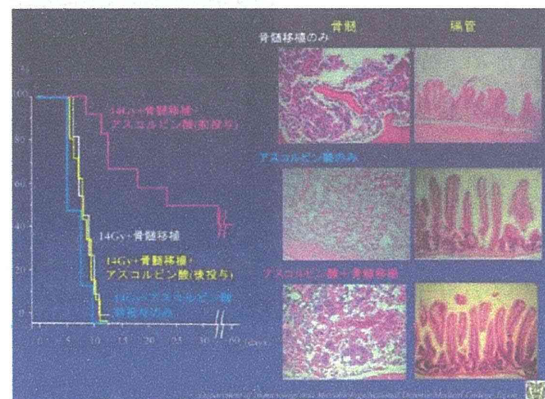


図3 マウス全身被曝モデルでのビタミンC前投与効果

2. 放射線誘発腸管傷害に対する安定化ビタミンC(糖転移ビタミンC)の投与効果

14Gyの全身被曝マウスで被曝1日後の骨髄移植と共にアスコフレッシュを3日間被曝前投与すると、通常のビタミンC(アスコルビン酸)の前投与と同等の腸管に対する放射線傷害防護効果が得られた(図4)。これによりビタミンCの大量投与時に水溶性のビタミンC製剤を用いることが可能であることが示唆された。



図4 糖転移ビタミンC(アスコフレッシュ)の放射線防護効果

3. より効果的なビタミンC投与法の開発 —腹部照射モデルでの検討—

放射線照射部位を腹部に局限させるため、特殊な放射線照射装置を作製し、マウスへ13Gyの腹部照射を行った(図5)。次にビタミンC 250 mg/kg/dayの経口投与を



図5 マウスの腹部照射装置

被曝前3日間行ったが(Plan I)、生存率は20%と低かった。ビタミンC 250 mg/kgを照射8時間前に bolus 経口投与しても生存率は20%で(Plan II)、3日間経口投与に bolus 投与を加えても生存率は同様に20%であった(Plan III)。ビタミンCを照射後に7日間経口投与しても全く効果はなかったが(0% survival)(Plan IV)、ビタミンC投与を照射前3日間から照射後7日間へと続けて行くと生存率が40%に上がった(Plan V)。さらにここで先程の照射8時間前の bolus 投与を加えると生存率が100%へと飛躍的に向上した(Plan VI) (図6)。

bolus 投与により腸管組織中のビタミンC濃度は顕著に向上していた。

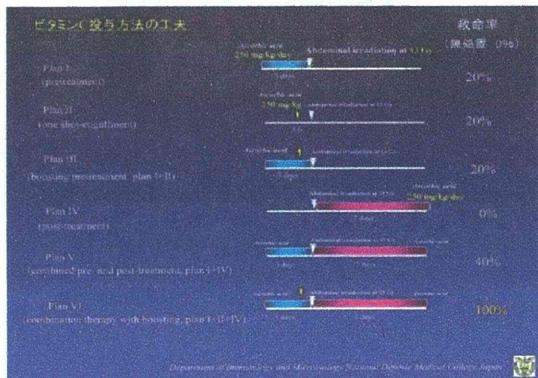


図6 腹部照射モデルでのビタミンC投与レジメの工夫と放射線防護効果

4. 被曝後でも有用なビタミンC療法の開発

マウスの8Gy全身照射では、骨髄傷害により全例死亡する。照射30分前にビタミンCを3g/kg腹腔内投与すると、70%の生存率が得られた。興味深いことに被曝後30分後にビタミンCを同量投与しても20%の生存率が得られた(図7)。この時のビタミンC

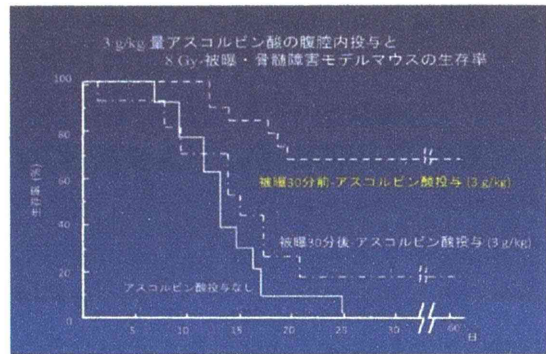


図7 ビタミンCの被曝後投与での効果

の事後投与において、骨髄細胞への放射線傷害軽減効果が認められた(図8)。



図8 ビタミンC被曝後投与での骨髄傷害軽減効果

マウスへの7.5Gyの全身照射では、過半数が骨髄傷害で死に至ったが、ビタミンC 3g/kgの事後投与で80%以上が救命できることが分かった。そこで事後投与が被曝後何時間まで可能であるかを検討したところ、被曝後24時間後でもビタミンCの放射線傷害防護効果が認められた。しかし、これ以上被曝後時間が経過すると効果が消失していた(図9)。

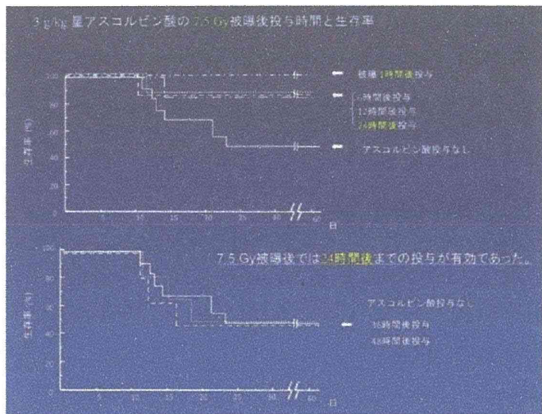


図9 被曝後、ビタミンC投与までの時間と放射線防護効果

3 g/kg のビタミン C の投与量は、ヒトへの投与を考えると大量である。そこで、分割投与により 1 回投与量を減らせないかを検討した。すなわち、被曝 1 時間後と 24 時間後にビタミン C を 1.5 g/kg ずつ分割投与に放射線防護効果を検討した。その結果、顕著な放射線防護効果が得られ、血中での活性酸素代謝産物の上昇も単回大量投与の場合と同様に有意に抑えられていた(図 10)。

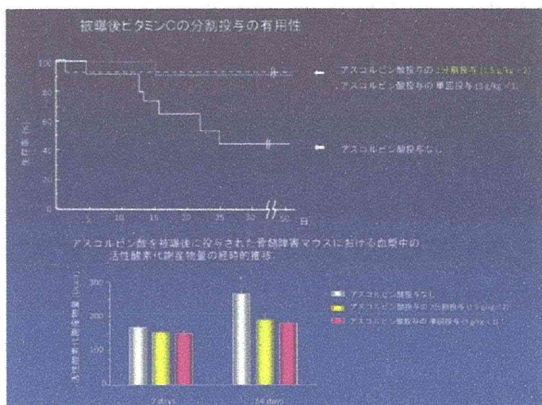


図10 ビタミンCの被曝後投与における分割投与の効果

D. 考察

マウスにおける検討で、ビタミン C の予防投与は放射線大量被曝時の腸管傷害に有用であることが示唆された。しかしながら、

ビタミン C は水溶状態で容易に抗酸化作用が失活する特性があることから、これに対する工夫が必要と考えられた。グルコースとビタミン C を 1:1 で結合させた糖転移ビタミン C は水溶状態でも抗酸化作用が失活せず、これを放射線大量被曝時の腸管傷害対策に用いたところ、通常のビタミン C と同等の放射線防護効果が得られた。実際の現場におけるビタミン C の運用を考える上で重要な知見となるであろう。

また、ビタミン C の投与レジメを工夫することで、全例致死であった放射線被曝マウスを全例救命することが出来た。これには、被曝 8 時間前の bolus 投与による腸管組織でのビタミン C 濃度の上昇と、被曝後もビタミン C を継続投与することが重要と考えられた。抗酸化剤の投与のみでこのような顕著な放射線防護効果が得られたのは極めて重要な意義深い知見である。

さらに、事後投与であっても放射線防護効果がビタミン C で確認されたことも意義深いと考える。ただしこの防護効果は限定的で骨髄傷害においてのみ有効であった。しかし被曝 1 日後であってもビタミン C を投与することで放射線傷害に対する防護効果が得られたことは、今後の原子力災害における被災者の被曝防護対策を考える上で極めて重要な知見であり、社会的にも本研究結果が新聞報道されるなど関心が高いことが窺われた(図 11)。

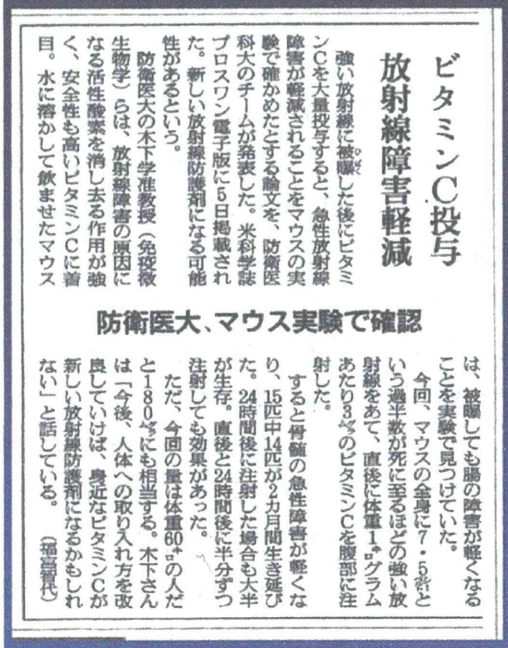


図11 ビタミンC研究の紹介記事

E. 結論

1. ビタミン C の被曝前 3 日間経口投与 (150 mg/kg/day) で、致死性の放射線誘発腸管傷害(全身照射 14Gy, 骨髄移植) を生存率 40% まで救命することが出来た。
2. また、糖転移ビタミン C の投与でも同等の放射線防護効果が得られた。
3. ビタミン C の被曝前 3 日間経口投与 (250 mg/kg/day) 、8 時間前の bolus 経口投与 (250 mg/kg) 、被曝後 7 日間の経口投与 (250 mg/kg/day) で致死性の放射線誘発腸管傷害(腹部照射 13Gy) を 100% 救命することが出来た。
4. ビタミン C の被曝後腹腔内投与 (3 g/kg) で放射線誘発骨髄傷害(全身照射 7.5Gy, 47% 生存) を改善出来た (93% 生存)。本効果は被曝後 24 時間後の投与でも有効であり、また被曝直後と被曝 24 時間後の 1.5 g/kg ずつの分割投与でも有効であった。
5. このようにビタミン C は安全で、かつ優

れた放射線防護効果が実験的に認められ、将来的に原子力災害やテロ対処に有用となることが期待された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

原著

1. Sato A, Nakashima H, Nakashima M, Ikarashi M, Nishiyama K, Kinoshita M, Seki S: Involvement of the TNF and FasL produced by CD11b Kupffer cells/macrophages in CCl₄-induced acute hepatic injury. PLoS ONE 9: e92515, 2014.

2. Ito Y, Kinoshita M, Yamamoto T, Sato T, Obara T, Saitoh D, Seki S, Takahashi Y. A combination of pre- and post-exposure ascorbic acid rescues mice from radiation-induced lethal gastrointestinal damage. Int. J. Mol. Sci. 14: 19618-35, 2014.

総説

1. 木下学: 放射線被曝時の Intestinal Failure とその対策. 消化と吸収. 36; 341-347, 2014.

学会発表

1. 木下学, 山本哲生, 斎藤大蔵, 関修司: 放射線防護剤としての新規安定型ビタミン C 製剤の開発. 第 20 回日本集団災害医学会総会. 2015.2.27.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

とくになし。

分担研究報告

「爆弾テロに関する研究」

研究分担者 徳野 慎一

(防衛医科大学校 防衛医学講座 講師)

「爆弾テロに関する研究」

研究分担者 徳野慎一

防衛医科大学校 防衛医学講座 講師

研究要旨

爆弾テロ対処あるいは防止における米国の動向について調査しその教訓や課題あるいは提言をまとめ、本邦における爆弾テロ対応への応用を検討した。爆弾テロ対処あるいは防止において以下のような共通の課題が認められた。1) 一般市場に出回っている薬品等による爆発物の作成の蔓延、2) 原料等なりうる製品販売の規制の限界、3) 各機関の情報の共有。

A. 研究目的

2013 年は、4 月にボストン・マラソン爆発事件が、8 月に福知山花火大会露店爆発事故が発生し、多くの市民が負傷したり亡くなったりした。12 月にロシアのヴォルゴグラードの駅およびバスの連続爆破テロ、などが相次いで起こっている。

2014 年にも、2 月にタイ各地の反政府爆破テロ、5 月以降にナイジェリアで連続爆弾テロが発生した。他にも、4 月にパキスタン、5 月に中国ウイグル自治区などで爆弾テロが発生し、イスラム国を名乗るグループによる爆弾テロがイラク・シリアを中心に世界各地で発生している。

2020 年には東京オリンピックが開催され、安全な国「日本」を実現するためには、万が一の時に備えて対応できる体制を整えておかなければならない。そのためには、爆傷のメカニズムを解明し、治療法を確立するとともに、それを広く普及し、医療全体がシステムとして対応できる体制づくりが不可欠である。

本研究では、爆傷の基礎的研究の現状を調査し新しい治療法の可能性を探るとともに、過去の爆弾テロの事例から教訓や課題、あるいは提言をまとめ、爆弾テロ対応における情報共有のあり方を検討する。また、得られた知見を学会発表や論文等で広く普及することを目的とする。

B. 研究方法

今年度は、2014 年 10 月 28-30 日にニューヨークの Long Island で行われた、「7th CBRNe Convergence 2014」に参加し、米国の最新動向を調査した。

また、これまでの知識の普及のため、学生有志による勉強会等で講演を行った。

C. 研究結果

3 日間の内、まる 1 日をかけて手製爆弾に関するワークショップ実施された。二様は、爆発物に関する一般的な講義の後に、デモンストレーションがあった。

講義の内容は、特に新しい情報等はなく、近年の脅威としていわゆる homemade bombs の問題があると説明。こうした、ホームセンターやドラッグストアで購入可能な商品の規制やトラッキングが必要とされた。しかしながら、現状ではインターネット等で簡単に購入でき、グループによる分散購入等により追跡は非常に困難との指摘も。

さらに、問題なのがインターネットによる製造法の拡散である。ページの削除等に心がけているが、毎日のようにレシピが公開され、動画サイトに製造過程が投稿されるという、たちごっこが続いている。

デモンストレーションでは、ホームセンターやインターネットで調達した材料で製

表1.爆発物の主な材料と入手先

ANFO	硝酸アンモニウム 油(ナフサ)	肥料、瞬間冷却材 工具用燃料、ライター用オイル
TATP	過酸化水素 (30%) アセトン 硫酸 (または塩酸) <レモンジュースで代用の事例も>	試薬 (30%)、漂白剤 (5%)、医薬品 (3%) 試薬、有機溶剤、化粧品 (除光液) 試薬、バッテリー、(トイレ洗浄剤)
HMTD	ヘキサメチレンテトラミン (ウロトロピン、ヘキサミン) 過酸化水素水 クエン酸	試薬、固形燃料、利尿剤 試薬、漂白剤、医薬品 試薬、調味料、洗剤
RDX	硝酸 ヘキサメチレンテトラミン (ウロトロピン、ヘキサミン)	試薬 試薬、固形燃料、利尿剤
テルミット	アルミ 酸化鉄 マグネシウムリボン	試薬、硬貨、空き缶 試薬、使い捨てカイロ、スチールたわし 試薬
ナパーム	油(ナフサ) ナパーム剤 (発泡スチレンとガソリンで代用可)	工具用燃料、ライター用オイル 粉石けんで代用
硝酸尿素	尿素 硝酸	肥料 試薬

表2.手製爆弾の代表的な使用例

ANFO	オクラホマシティ連邦政府ビル爆破事件
硝酸尿素	世界貿易センタービル爆弾テロ
TATP	ロンドン同時多発テロ
HMTD	ロンドン同時多発テロ
RDX	新宿都庁爆弾事件(オウム真理教) 近年のイスラム系テロ

造。(一部の爆薬は、目の前で合成)したANFO、TATP、RDX、テルミット、ナパーム等を実際に爆破させその威力を展示していた。

D. 考察

日本では平成21年に厚労省より「爆発物の原料となり得る化学物質」として11種類の化学物質を指定し、爆発物の原料となり得る劇物等の適正な管理等の徹底について通知している。また、爆弾事案の増加に伴い今年になって警察庁より「爆発物の原料となり得る化学物質を販売する事業者に係る管理者対策の徹底について」通達された。しかしながら、肥料を除き製品化された商

品への規制はない。

「爆発物の原料となり得る化学物質」

- 劇物：硫酸 (試薬、バッテリー)、塩酸 (試薬、バッテリー、トイレ洗浄剤)、過酸化水素 (試薬、漂白剤、医薬品)、硝酸 (試薬)、塩素酸カリウム (試薬・花火) 及び塩素酸ナトリウム (試薬・花火)
- 劇物以外の化学物質：尿素 (肥料)、硝酸アンモニウム (肥料、瞬間冷却材)、アセトン (試薬、有機溶剤、除光液)、ヘキサミン (試薬、固形燃料、利尿剤) 及び硝酸カリウム (肥料)

E. 結論

爆弾テロ対処あるいは防止において以下のような共通の課題が認められた。

- 一般市場に出回っている薬品等による爆発物の作成の蔓延
- 原料等なりうる製品販売の規制の限界
- 各機関の情報の共有

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Tokuno S ・ Medical Evacuation from the Fukushima area ・ CBRNe Convergence 2014 ・ 2014.10 (NY, USA)

3. 講演

- 1) 徳野慎一・我が国の爆傷対応の現状・第87回危機管理勉強会・2014.4
- 2) 徳野慎一・平和へのアプローチ・HiNaP (Hiroshima Nagasaki Peace Project) 広島サマースクール / IFMSA-Japan / 国際医学生連盟 日本・2014.7
- 3) 徳野慎一・人為災害・ACTION-Project (災害、感染症、難民に関するアジア合同プロジェクト) サマーキャンプ / IFMSA-Japan / 国際医学生連盟 日本・2014.8

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし