

令和3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）  
「CBRNEテロリズム等の健康危機事態における対応能力の向上及び人材強化に関わる研究」

### 分担研究報告書

「自衛隊/軍事関連分野における国際知見（NBC 関連）に関する研究」

研究分担者 木下 学

（防衛医科大学校・免疫微生物・教授）

#### 研究要旨

令和3年度も、前年度に引き続き COVID-19 パンデミックの影響で海外渡航が原則禁止され、出席を予定していた米国軍事医学会 (MHSRS)も2年連続で中止となった。機密保持の関係上、Web 開催はしないとのことであった。ドイツ連邦軍放射線生物学研究所が主催する ConRad 2021（放射線防護に関する国際軍事医学会議）が5月に Web 開催され、「ビタミン C が放射線防護効果と放射線治療時の抗腫瘍効果に与える影響」を発表し、発表内容を *International Journal of Radiation Biology* に論文報告した（ドイツ連邦軍との共同研究）。また、ドイツ連邦軍微生物学研究所が主催する Medical Biodefense Conference 2021（生物剤防護に関する国際軍事医学会議）が9月に Web 開催され、「ヒト化マウスを用いた経気道的 SEB ショックモデルの作製」を発表した。今年度も厳しい渡航制限のため face to face の国際交流が制限され、Web 会議によってのみしか情報交流できず、激変する国際情勢の中で本領域に関係する情報不足が懸念された。

#### A. 研究目的

CBRNE テロリズム等の健康危機事態における原因究明や医療対応の向上に資する基盤構築を効果的に進めるために、今年度に我々が参加したドイツ連邦軍放射線生物学研究所主催の ConRad 2021（放射線防護に関する国際軍事医学会議）やドイツ連邦軍微生物学研究所主催の Medical Biodefense Conference 2021（生物剤防護に関する国際軍事医学会議）から、最新の CBRN 脅威の動向を検討することを目的とした。残念ながら、両会議とも現地での情報収集を予定していたが、COVID-19 パンデミックの影響で Web 開催となってしまった。また、当初参加を定していた米国軍事医学会 (MHSRS)も2年連続で中止となってしまった。

#### B. 研究方法

ConRad 2021（放射線防護に関する国際軍事医学会議）（ドイツ連邦軍放射線生物学研究所主催）において、「ビタミン C が放射線防護効果と放射線治療時の抗腫瘍効果に与える影響」をワークショップ形式で口頭発表し、本内容を *International Journal of Radiation Biology* に論文発表した(Ito et al. Ascorbic acid-2 glucoside mitigates intestinal damage during pelvic radiotherapy in a rat bladder tumor model. *Int J Radiat Biol* doi: 10.1080/09553002.2021.2009145)。

Medical Biodefense Conference 2021（生物剤防護に関する国際軍事医学会議）（ドイツ連邦軍微生物学研究所主催）において、「ヒト化マウスを用いた経気道的 SEB ショック

モデルの作製」を発表したので、本内容と共に生物剤防護に関する若干の考察を行う。

(倫理面への配慮)

動物実験に関しては、防衛医科大学校動物実験倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

ドイツ連邦軍放射線生物学研究所が主催して ConRad 2021 (放射線防護に関する国際軍事医学会議) が 2021 年 5 月 10 日から 12 日まで行われた。例年はミュンヘンで開催されていたが、今回は Web 開催となった。我々は、「ビタミン C が放射線防護効果と放射線治療時の抗腫瘍効果に与える影響」をワークショップ形式で口頭発表した。内容は、ラット膀胱癌を移入生着させた担癌ラットにビタミン C を経口摂取させると共に、骨盤内放射線治療を行い、ビタミン C の放射線抗腫瘍効果に与える影響と放射線による腸管傷害への防護効果を検討したものである。結果として、ビタミン C の大量経口投与は放射線による抗腫瘍効果を減弱させることなく、放射線による腸管傷害を軽減していた。これにより、ヒトでもビタミン C の大量経口投与で、骨盤照射治療を行う癌患者において治療効果を減弱させることなく、放射線腸炎を抑制できることが示唆された。本研究は日独共同研究であり、担癌モデルは日側が作製し、放射線による治療効果と組織傷害は独側が評価した。この研究内容を *International Journal of Radiation Biology* に発表した (Ito Y, Yamamoto T, Miyai K, Take J, Scherthan H, Rommel A, Eder S, Steinestel K, Rump A, Port M, Shinomiya N, Kinoshita M. Ascorbic acid-2 glucoside mitigates intestinal damage during pelvic radiotherapy in a rat bladder tumor model. *Int J Radiat Biol*, doi:

10.1080/09553002.2021.2009145.)。

ドイツ連邦軍微生物学研究所が主催して *Medical Biodefense Conference 2021* (生物剤防護に関する国際軍事医学会議) が 2021 年 9 月 28 日から 10 月 1 日まで行われた。Web での開催となった。我々は、「ヒト化マウスを用いた経気道的 SEB ショックモデルの作製」をポスター発表した。スーパー抗原である SEB (ブドウ球菌腸管毒素 B) は、熱や光などに安定性が高く、かつ極微量でも致死性があることから、かつて米ソで生物兵器として開発されていた。残念なことにマウスなどの実験動物では、ヘルパー T 細胞と SEB の結合性が弱く、スーパー抗原としての最大の特徴である SEB ショックが誘導できない。このため、医療対処手段 (MCM; *medical countermeasure*) の開発研究ができなかった。そこで、倫理委員会の許可を得た後に、ヒトのリンパ球 (T 細胞、B 細胞) やマクロファージを持ったヒト化マウスを作製し、これに SEB を経気管投与して、SEB ショックを作製することに成功し、これを発表した。

### D. 考察

ビタミン C の放射線防護効果、とくに腸管傷害減弱効果はいくつもの動物実験により証明されているが、ヒトでの検討は未だない。臨床試験の候補となるのは、あらかじめ腸管への放射線照射が予定されている担癌患者の骨盤照射症例であるが、放射線の抗腫瘍効果を減弱させないことが臨床試験の前提条件となるため、今回の研究を実施した。今回の研究から、ビタミン C の大量経口投与が放射線による抗腫瘍効果を減弱させることなく、放射線の腸管傷害を軽減できることが分かった。ドイツ連邦軍放射線生物学研究所があるミュンヘンはチェル

ノブイリ原発から近く、今も草原地帯には原発事故による残留放射能が認められている。今後は日独で、担癌患者の骨盤照射症例でのビタミン C の放射線誘発腸管傷害への防護効果を検証していくことを予定している。

スーパー抗原である SEB はバイオテロに用いられる可能性の高い生物剤の 1 つで、かつて米ソで実際に生物兵器として開発されていた。スーパー抗原はマクロファージを介さず、直接、ヘルパー T 細胞を活性化することで大量の炎症性サイトカインが産生され、ヒトに重篤なショック病態を誘導する。ソ連崩壊後はこれらの生物兵器開発に携わった研究者の一部が中華人民共和国や朝鮮民主主義人民共和国に渡ったと言われている。SEB は極微量でヒトに対して致死作用があり、エアロゾルでの吸入による攻撃が想定されている。しかしながら、マウスなどの実験動物のヘルパー T 細胞は SEB との結合性が低く、ヒトで見られるような SEB ショックが再現できない。スーパー抗原が直接、ヘルパー T 細胞を活性化するには、マクロファージの存在も重要である。そこで、マウスでヒトの T 細胞や B 細胞、NK 細胞、さらにマクロファージを持ったヒト化マウスを作製し、これに SEB を経気管内投与した。SEB 投与後、ヒトの IFN- $\gamma$  をはじめとする大量のヒト由来の炎症性サイトカインが誘導され、SEB ショックの病態が実験動物でも再現できた。今後はこのモデルを用いて、SEB に対する防護剤の研究開発を進めて行く。

#### E. 結論

今年度は、米国軍事医学会 (MHSRS) が 2 年連続で中止となり、情報収集に著しい支障をきたしている。Web 開催が可能であっ

たドイツ連邦軍放射線生物学研究所主催の ConRad 2021 (放射線防護に関する国際軍事医学会議) とドイツ連邦軍微生物学研究所主催の Medical Biodefense Conference 2021 (生物剤防護に関する国際軍事医学会議) の 2 つにオンライン参加し、各々放射線防護剤と生物剤防護に関する発表を行い、情報交換をした。

#### F. 健康危険情報

とくになし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ito Y, Yamamoto T, Miyai K, Take J, Scherthan H, Rommel A, Eder S, Steinestel K, Rump A, Port M, Shinomiya N, Kinoshita M. Ascorbic acid-2 glucoside mitigates intestinal damage during pelvic radiotherapy in a rat bladder tumor model. *Int J Radiat Biol*, *in press*, doi: 10.1080/09553002.2021.2009145.
2. Rump A, Eder S, Hermann C, Lamkowski A, Kinoshita M, Yamamoto T, Take J, Abend M, Shinomiya N, Port M. Modeling principles of protective thyroid blocking. *Int J Radiat Biol*, *in press*, doi: 10.1080/09553002.2021.1987570.
3. Rump A, Eder S, Hermann C, Lamkowski A, Kinoshita M, Yamamoto T, Abend M, Shinomiya N, Port M. A comparison of thyroidal protection by iodine and perchlorate against radioiodine exposure in Caucasians and Japanese. *Arch. Toxicol.* 95; 2335-2350, 2021. doi: 10.1007/s00204-021-03065-5

## 2. 学会発表

Kinoshita M, et al. The effect of ascorbic acid 2-glucoside on the intestinal damage caused by fractionated pelvic radiotherapy against bladder tumor in rats. ConRad, Munich, Germany, 2021.

Nakashima M, et al. Human IL-6- or IL-3/GM-CSF-transgenic NOG mice transplanted with human hematopoietic stem cells as a promising candidate model of lethal Staphylococcus aureus enterotoxin B shock. Medical Biodefense Conference, Munich, Germany, 2021.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし