

宇宙環境の人体影響評価と防護に関する研究;放射線晩発影響の防護

野村 大成、足立 成基、梁 治子、畑中 英子、菊谷 理絵、時田 偉子、堀家なな緒
(医薬基盤研究所)、中島 裕夫、本行 忠志(阪大医)、藤川 和男、伊藤 哲夫(近大理工
/原研)、落合 俊昌、行徳 淳一郎(三菱重工)、若命 浩二(アミノアップ化学)、D. K. Parida
(NEIGRIHMS, India)、R. I. Bersimbay (Eurasia Univ., Kazakhstan)

Evaluation of Human Risk in Space Environment and Its Protection; Protection of Radiation Late Effects

Taisei Nomura, Shigeki Adachi, Haruko Ryo, Eiko Hatanaka, Rie Kikuya, Yoriko Tokita, Nanao Horike (National Institute of Biomedical Innovation, Ibaraki, Osaka 567-0085), Hiroo Nakajima, Tadashi Hongyo (Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871), Kazuo Fujikawa, Tetsuo Itoh (Atomic Energy Research Institute, Kinki University, Higashiosaka, Osaka 577-8502), Toshimasa Ochiai, Junichiro Gytoku (Mitsubishi Heavy Industry, Kobe, Hyogo 652-8585), Kouji Wakame (Amino up Chemical, Sapporo, Hokkaido 004-0839), D. K. Parida (NEIGRIHMS, India), R. I. Bersimbay (Eurasia Univ., Kazakhstan)
E-Mail: n5nomura@nibio.go.jp

Abstract: To study the human risk of cosmic environment (including radiations) in the flying body and space base, (1) Morphological and functional effects (including changes in gene expression) of radiations on human tissues maintained in super-SCID mice, (2) Microsatellite mutations and leukemia in the offspring of mice in the space environment, and (3) Protection of radiation-induced disorders by food and supplement, and effects of space environment (including micro-gravity) on human diseases are carried out by using specific mouse models. The first two projects are ready to be carried out in the space environment. As for Project 3, we demonstrated protection of leukemia and congenital malformations by AHCC (Active Hexose Correlated Compound) treatment, as it was done by macrophages activated by Pyran and BCG. In humans, AHCC definitely helps cancer patients in reducing side effects of chemotherapeutic drugs, getting a sense of wellbeing and improved intake maintains general condition. Furthermore, AHCC protected radiation hazards by radiotherapy on the skin and mucous membrane of head and neck cancer patients

Key words; Space environment, Cosmic radiations, Human risk, Super-SCID-human mice, Transgenerational effects, AHCC (Active Hexose Correlated Compound), Prevention of cancer and malformation, Protection of radiation hazards, Radiotherapy and Chemotherapy

1. はじめに

人類は、将来、宇宙生活の必要性に迫られることが考えられ、最先端かつ安全な宇宙飛行技術の開発とともに、人類が宇宙生活を行うにあたり不可欠なのが、宇宙環境および宇宙放射線(宇宙基地、飛翔体内のヒト被曝の主たる放射線である中性子線)による人体影響、即ち、重力変化等の生体影響や忘れた頃に頭をもたげてくるがんや生活習慣病の防御である。宇宙環境(含、宇宙放射線)による人体影響の評価と防護研究のため、「宇宙環境の人体影響評価と防護に関する研究」研究チームでは、20年以上にわたり、

1) SCID プロジェクト: ヒト臓器・組織機能を数年にわたり継代維持できる超重度複合免疫不全マウス(super-SCID マウス)を用い、ヒトがマウスを宇宙に運ぶのではなく、人体実験を避けるためマウ

スがヒト臓器・組織をおんぶして宇宙に運び、宇宙環境のヒト組織の形態、機能、遺伝子変異、遺伝子発現への影響を調べるための地上研究、

2) 継世代プロジェクト: 人類の宇宙での生活を余儀なくされた場合を考慮し、少数のN5♂マウスを宇宙に運び、帰還後正常♀マウスと交配し、多数の子孫を作成し、宇宙放射線等宇宙環境の次世代におよぼす影響、特に、がん、突然変異、発生異常の発生を調べる地上研究、

3) 宇宙創薬プロジェクト: がん等各種生活習慣病、情動行動異常等自然発症モデルマウスや安全性高感度検出モデルマウスを用いた宇宙環境(含、宇宙放射線)に対する生体反応と防護に関する地上研究を行ってきた。

これら研究の基盤は、我が国独自の発見、開発によるものであり、人類が宇宙環境利用、あるいは、

宇宙環境で生活するためには避けて通れない研究課題であり、宇宙生活や宇宙よりの帰還後を想定した地上研究を実施し成果を報告してきた。現在、我が国の哺乳動物個体の打ち上げ実験は中断しているため、Bersimbay 博士との共同研究を含め、いつでも宇宙実験が出来るよう常備体制を維持している。

上記 3 本柱の内、3 番目の疾患モデルマウスを用いた宇宙医学（創薬）研究のうち、重力変化に対する生体反応に関する研究は、パラボリックフライトでも一部目的が達せられる。医薬基盤研究所の野村プロジェクト特有の情動行動異常モデルマウスを用い μG による行動異常と遺伝子発現の変化に関する共同研究を三菱重工と行い、重力変化がパニック状態を増強すること、大脳、小脳に急激な遺伝子発現の変化をもたらすことを発見し第 27 回シンポジウムでも報告した。本年度は、宇宙環境において、放射線による晩発障害（発生異常、がん等）に対する食品やサプリメントによる防護に関する地上研究の成果を発表する。福島原発事故の対策にもなりうる。

2. 放射線誘発障害に対する防護研究

1) 放射線防護剤

放射線防護剤の研究は Table 1 に示すごとく、古くからなされている。放射線の急性毒性を対象にしている。しかし、生体への毒性が強く、核戦争時での兵士の防護が主目的であった。また、放射線療法、化学療法の際に、使用することも考えられるが、正常組織への毒性があまりにも強すぎる。最近、CBLB502 という新たな防護剤が開発され、話題となっている。動物実験レベルでは放射線防護剤として急性毒性も少なく、核戦争時、放射線治療時、化学療法時の正常組織の放射線急性障害の防護に役立つのではないかと期待されている。しかし、CBLB502 そのものの晩発影響（がん等）も確認しておかねばならない。いずれにしても、宇宙放射線や、原発事故時の放射能汚染から正常人を防護するものは存在しない。

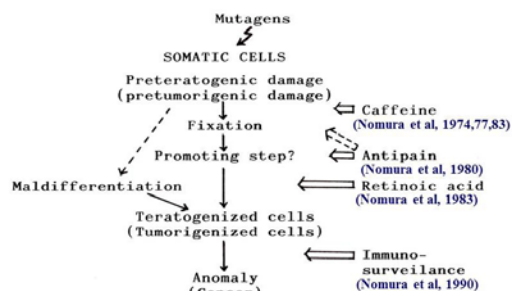
Table 1. Radioprotectors

Inhibition of Radiation Induced Disorders
“Radioprotector”
An agent that provides protection against the toxic biological effects of ionizing radiation, mostly to Acute Toxicity but not to Late Effects
Use for Nuclear War, Nuclear Accidents, and also Radiotherapy and Chemotherapy
Sulfhydryl compounds; Very toxic, can not use in human.
Amifostine (WR-2721); Toxic, can not use in normal human as radioprotector, but permitted to use for suppression of side effects of cancer sedatives (FDA, USA).
CBLB502; A novel radioprotector (Science, 2008). An agonist of TLR-5. May be useful as radioprotector in normal animal tissue and nuclear war.

2) 放射線の晩発効果（がん、発生異常等）の予防

原発事故当初に放出される放射性ヨウ素に対する非放射性ヨウ素剤の直前あるいは同時投与による放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みを事前に抑えることにより、甲状腺の内部被ばくを抑え、甲状腺がんの発生を予防することは必須の処置であり有効である。

我々は、化学物質、放射線によるがん、発生異常発生に対応する予防法を研究してきた (Fig. 1, Table 2)。初期の損傷 (DNA 損傷等) の修復課程、促進の抑制過程、(分化過程)、がん化、先天異常化細胞の監視過程である。最初に、紫外線や 4NQO 誘発の突然変異が誤りがち修復を抑制する Caffeine により抑制されることから、損傷細胞が除去された結果として、がん、発生異常も抑えられることを証明した。しかし、アルキル化剤や放射線障害には全く無効かつかえって障害を増加させることがわかった。すなわち作用物質特異的で放射線障害には無効である。次に、プロテアーゼインヒビターの Antipain により、がんも発生異常も抑制することを証明した。また、Vitamin A, D, Retinoic Acid も抑制効果が確認されたが、放射線誘発のがん、発生異常には抑制効果はみられない。



Immune surveillance may kill or eliminate altered cells causing cancer and malformations and the lesion is replaced with reserved normal cells.

Fig.1. Bio-defense system to protect cancer and malformation (Nomura, 1985)

Table 2. Suppression of radiation-induced late effects (mutation, malformation, and cancer)

- Error-prone repair inhibitors, etc;**
Caffeine, Theophyllin, Theobromin, Methyl-xanthines (Nomura, Nature, 1974, 76, Cancer Res., 1977, 83)
Agent dependent!
Antipain (Protease Inhibitor, Nomura, Cancer Res. Etc, 1980, 1983)
- Vitamins, etc.;**
Vitamine A, C, D, Retinoic Acid (Nomura, Cancer Res, 1983), Nicotinamide (Gotoh, Nomura, Muta. Res., 1988, 93)
- Immune-system;**
Pyran, P. acnes, BCG, Activated-Macrophages, etc. (Nomura et al, 1990), AHCC (Nomura et al, this study)

そこで、化学物質や放射線で変化した細胞（がん化した細胞、発生異常前駆細胞を含む）を除去する目的で、マクロファージの活性化物質あるい

は活性化マクロファージを投与、注射したところ見事に抑制・予防できた。この過程での効果はエラーフリーであり、実験的に放射線誘発発生異常の予防に成功した最初の例である。以下に、Pyran、BCG 前投与およびこれら物質で活性化したマクロファージの注入によりウレタンおよび放射線誘発発生異常を予防した例を示す (Figs. 2, 3, and 4)。

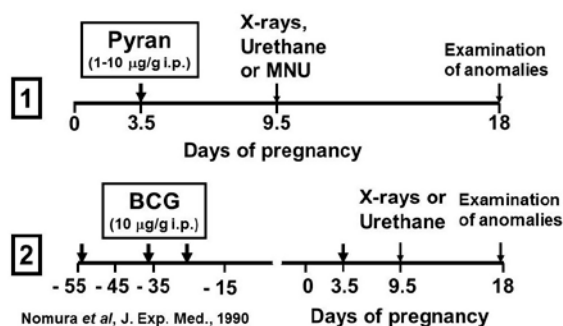


Fig. 2. Pyran or BCG pretreatment to prevent congenital malformations; experimental procedures.

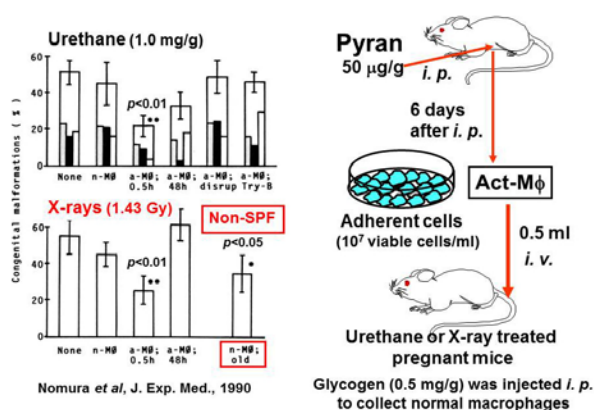


Fig. 3. Suppression of X-ray and urethane-induced malformation by Pyran-activated macrophages

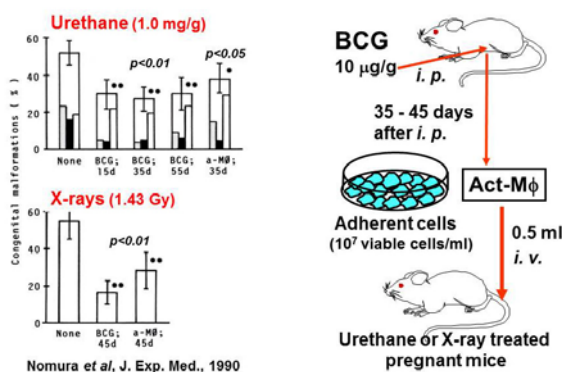


Fig. 4. Suppression of X-ray and urethane-induced malformation by BCG pretreatment and BCG-activated macrophages

3. AHCCによる放射線誘発発生異常の予防

AHCC (Active Hexose Correlated Compound: 担子菌菌糸体培養抽出物) は, Basidiomycetes mycelia polysaccharide immune enhancer であり、その主成分は

α グルカンである。AHCC (2%水溶液) を Pyran の場合と同様に、妊娠3日目と5日目 N5 マウスに前投与 (腹腔内注射) し、9日目にガンマ線 1.4 Gy を全身照射した。妊娠18日目に帝王切開し、胎児の死亡、発生異常を調べた。放射線誘発発生異常は有意に抑制された (Figs. 5 and 6)。

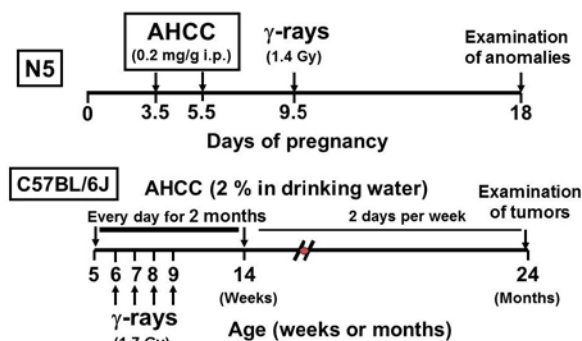


Fig. 5. AHCC pretreatment to inhibit radiation-induced malformation and tumors in mice; experimental procedure

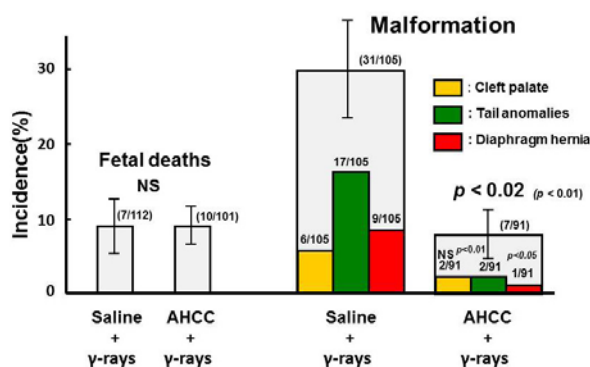


Fig. 6. AHCC pretreatment suppresses radiation-induced congenital malformation in N5 mice

4. 放射線誘発腫瘍に対するAHCCの効果

放射線誘発白血病を高発する C57BL/6J/Nos マウスに ^{137}Cs ガンマ線 1.7 Gy を生後 6、7、8、9 週齢で 4 回照射し、2%AHCC 水溶液を連日 2 か月間経口投与、以降週 2 日間 24 週齢まで経口投与した。その結果、担癌マウス、白血病マウスは、AHCC 投与群では、AHCC 非投与群に比べ、有意に減少したことを第 27 回シンポジウムで報告した。放射線誘発がんを抑制した最初の例である。自然発生腫瘍に対しても抑制効果が少し見られ、詳細な実験は不可能に近いが、低線量放射線によるがんに対しても有効であると思われる。

5. ヒト放射線障害に対するAHCCの効果

NEIGRIHMS (ノースイースタンインドラ・ガンジーヒューマンメディカルサイエンス地域研究所、インド)において、頭頸部癌患者の化学療法時に、

AHCC 投与群 (25 例) と、非投与群 (25 例) を比較して、AHCC 投与群の方が有意に QOL 等の改善が見られた。ほとんどの患者で食欲の改善がみられ、輸血を必要とした 12 例が AHCC 投与群では 3 例に減少、22 例には、悪心・嘔吐、白血球減少など化学療法の副作用の明らかな減少が見られた (Int. J. Clinical Medicine)。

放射線療法患者各 25 例においても、AHCC 投与群では、食欲不振の有意な減少とともに、放射線照射部位の皮膚の剥離、粘膜の炎症、すなわち正常組織への損傷が有意に低下した (Fig. 7)。

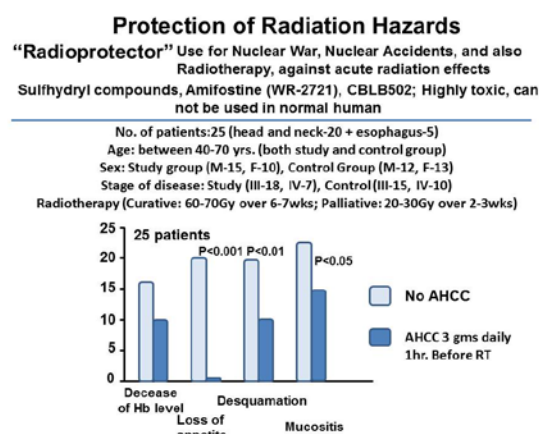


Fig. 7. Protection of radiation-induced hazards by AHCC in human

謝辞：文科省科研費基盤研究 A、厚労省科研費、武田科学振興財団助成金、アミノアップ化学助成金、住友財団環境科学助成金、大阪癌研究会助成金および医薬基盤研究所創薬等モデル動物研究プロジェクト (野村プロジェクト) の支援を受けた。

参考文献

1. Nomura, T. Diminution of tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline-1-oxide by post-treatment with caffeine in mice. *Nature*, 260: 547-549, 1976.
2. Nomura, T. Similarity of the mechanism of chemical carcinogen-initiated teratogenesis and carcinogenesis in mice. *Cancer Res.*, 37: 969-973, 1977.
3. Nomura, T. Timing of chemically induced neoplasia in mice revealed by the antineoplastic action of caffeine. *Cancer Res.*, 40: 1332-1340, 1980.
4. Nomura, T., Hata, S., Enomoto, T., Tanaka, H., and Shibata, K. Inhibiting effects of antipain on urethane-induced lung neoplasia in mice. *Br. J. Cancer*, 42: 624-626, 1980.
5. Nomura, T. Comparative inhibiting effects of methylxanthines of urethan-induced tumors, malformations, and presumed somatic mutations in mice. *Cancer Res.*, 43: 1342-1346, 1983.
6. Nomura, T., Enomoto, T., Shibata, K., Kanzaki, T., Tanaka, H., Hata, S., Kimura, S., Kusafuka, T., Sobue, K., Miyamoto, S., Nakano, H., and Gotoh, H. Antiteratogenic effects of tumor inhibitors, caffeine, antipain, and retinoic acid in mice. *Cancer Res.*, 43: 5156-5162, 1983.
7. Gotoh, H., Nomura, T., Nakajima, H., Hasegawa, C., and Sakamoto, Y. Inhibiting effects of nicotinamide on urethane-induced malformations and tumors in mice. *Mutat. Res.*, 199: 55-63, 1988.
8. Nomura, T., Hata, S., and Kusafuka, T. Suppression of developmental anomalies by maternal macrophages in mice. *J. Exp. Med.*, 172: 1325-1330, 1990.
9. Taisei Nomura, Tadashi Hongyo, Hiroo Nakajima, Li Ya Li, Mukh Syaifudin, Shigeki Adachi, Haruko Ryo, Rajamanickam Baskar, Kazuyasu Fukuda, Yoshihiro Oka, Haruo Sugiyama, and Fumio Matsuzuka. Differential radiation sensitivity to morphological, functional and molecular changes of human thyroid tissues and bone marrow cells maintained in SCID mice. *Mutat. Res.*, 657: 68-76, 2008.
10. Shigeki Adachi, Haruko Ryo, Tadashi Hongyo, Hiroo Nakajima, Rie Tsuboi-Kikuya, Yoriko Tokita, Fumio Matsuzuka, Keizo Hiramatsu, Kazuo Fujikawa, Tetsuo Itoh, Taisei Nomura. Effects of Fission Neutrons on Human Thyroid Tissues Maintained in SCID Mice. *Mutat. Res.*, 696: 107-113, 2010.
11. M. Kodaira, H. Ryo, N. Kamada, K. Furukawa, N. Takahashi, H. Nakajima, T. Nomura and N. Nakamura. No evidence of increased mutation rates at microsatellite loci in offspring of A-bomb survivors. *Radiat. Res.* 173, 205-213, 2010.
12. Taisei Nomura. Biological Consequence and Health Concern from Low Dose and Low Dose Rate Radiations in Mice and Humans. *Health Physics.*, 100, 266-268, 2011.
13. 野村大成、梁治子、足立成基、時田偉子、堀家なな緒、中島裕夫、本行忠志、藤川和男、伊藤哲夫、落合俊昌、行徳淳一郎、桂洋介。宇宙環境の人体影響評価 (2009 年度ワーキンググループ活動報告)。 *Space Utiliz. Res.*, 26: 249-251, 2010.
14. 野村大成、梁治子、足立成基、時田偉子、堀家なな緒、畑中英子、菊谷理絵、中島裕夫、本行忠志、藤川和男、伊藤哲夫、落合俊昌、行徳淳一郎、若命浩二。宇宙環境の人体影響評価と防護に関する研究。 *Space Utiliz. Res.*, 27: 107-110, 2011.
15. Dillip Kumar Parida, Koji Wakame, Taisei Nomura. Integrating Complimentary and Alternative Medicine in Form of Active Hexose Co-Related Compound (AHCC) in the Management of Head & Neck Cancer Patients. *Int. J. Clinical Medicine*, 2, 588-592, 2011.