

トピックス

放射線の急性障害

奥羽大学口腔機能分子生物学講座口腔生化学 前田 豊信

去る3月の福島第一原子力発電所の事故で、福島県内のみならず日本国内では、大変な混乱が生じている。事故発生当時、政府発表で多用された「直ちに人体に影響を与えるものではない」は、私のなかで大変印象に残った。この「直ちに人体に影響を与える」について考えてみたいと思う。

私のような門外漢が、「直ちに人体に影響を与えるレベル」と聞くと、「急性障害の出るレベル」と連想してしまう。現在のところ政府は、国際放射線防護委員会 (ICRP) の勧告に従い、発がんリスクが高まるレベル (20-100mSv) ~急性障害の出るレベル (500mSv) 以上としている¹⁾。この急性障害についてICRPは、500mSvでリンパ球が減少、1 Svで約10%の人が嘔吐、3 Sv以上で約50%の人が、7 Sv以上ですべての人が死亡するとしている²⁾。このとき、特に問題となるのが、放射線高感受性の組織 (骨髄と腸管) の細胞死である。昨今、放射線誘導性アポトーシスの分子機構が明らかになりつつある。

p53は53 kDaのタンパクで、コードする遺伝子はがん抑制遺伝子として知られている。これは、p53が細胞周期のG₁ → Sの移行時に働き、内部経路を促進させ、アポトーシスを促進させる。また、約半数のがん細胞でp53の欠失や変異が見つまっている。一方で、p53の機能として、DNA修復機能もよく知られている。この相反する機能発現は、p53の下流で決定される。すなわち、p53AIP1が活性化するとアポトーシスが、p53R2が活性化すると損傷したDNAの修復が行われる。つまり、p53は細胞の生死を決定するともいえる³⁾。

放射線の急性障害では、このp53の転写と下流のp53AIP1が活性化することが知られている。従って、p53の転写を抑制すると、高感受性組織でのアポトーシスが抑制されるのではないかと、この観点から研究されているのが、放射線防護剤である。従来からp53転写抑制剤として知られているものに、サリチレート、塩化カドミウム、ピフスリンαなどがある。しかし、これらは*in vitro*で、放射線誘発アポトーシスは十分に抑制できなかった。最近、オルトバナジン酸ナトリウ

ム (バナデート) は、p53転写とアポトーシスを有意に抑制した、という報告がなされた⁴⁾。これは、他のp53阻害剤は、p53の転写活性化による、PUMAやNoxaなどの標的遺伝子発現を介した、転写依存性経路に効果を示す。一方で、最近報告⁵⁾されている、転写非依存性経路は抑制できず、バナデートのみがこの経路をも抑制することが、特徴であるとしている。

この報告から、急性放射線障害に対して、バナデートで完全に予防できるとも思える。しかし、p53阻害剤はp53が活性化する前 (被曝前) に投与しなくてはならない。これは、放射線がん治療では有効だが、突発的な事故などへの応用は難しいことを示唆する。また、放射線誘導性アポトーシスでは、p53非依存性経路も知られている⁶⁾。このことから、バナデートには放射線防護剤として急性障害予防に、一定の効果が期待できるが無欠でないと思われる。いずれにせよ、私たちが原発を含めた放射性物質を、安全に扱える日が早く来ることを切に祈る。

文 献

- 1) <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-21-d11.pdf>
- 2) ICRP. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60 1991.
- 3) Oda, K., Arakawa, H., Tanaka, T., Matsuda, K. *et al.* : p53AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53. *Cell*. **102** ; 849-862 2000.
- 4) Morita, A., Yamamoto, S., Wang, B., Tanaka, K. *et al.* : Sodium orthovanadate inhibits p53-mediated apoptosis. *Cancer Res*. **70** ; 257-265 2010.
- 5) Erster, S. and Moll, U. M. : Stress-induced p53 runs a transcription-independent death program. *Biochem Biophys Res Commun*. **331** ; 843-850 2005.
- 6) Potten, C. and Wilson, J. : Apoptosis The Life and Death of Cells. Cambridge University Press. 2004.