

がん放射線治療の副作用軽減に向け前進 ～ D体メチオニンの重粒子線誘発 DNA 損傷の保護効果 ～

名古屋大学大学院医学系研究科の 余語 克紀 助教らの研究グループは、放射線医学総合研究所、東海大学、広島大学、北里大学との共同研究で、重粒子線^{注1)}照射によって生じる DNA 損傷に対して、D体^{注2)}メチオニンの保護効果を明らかにしました。

重粒子線治療は、頭頸部がんなどに集中して高い線量を投与できる優れたがん治療法です。しかし、唾液が出にくくなるなど辛い副作用が生じることがあります。マウスに D 体メチオニンを飲ませると、この副作用が軽減されることが分かっていますが、その作用機序は不明です。とくに生体内で多く使われる L 体ではなく、D 体のみが選択的に効果を発揮する作用機序の解明が、臨床応用に向け切望されています。

本研究では、重粒子線照射によって生じた DNA 損傷を DNA 電気泳動法^{注3)}で高感度に調べ、L 体および D 体メチオニンによる保護効果の違いを調べました。その結果、DNA 損傷に対して、L 体および D 体メチオニンの保護効果に有意な違いがなく、また DNA の保護は、放射線によって生じるラジカルの消去作用によることが分かりました。これにより、D 体および L 体による効果の違いは、唾液腺の組織レベルの選択的動態により生じている可能性が示唆されました。

この研究成果は、D 体メチオニンの作用機序の解明に貢献し、辛い副作用を軽減する安全ながん放射線治療用薬剤の開発に寄与すると期待されます。また、身近で安全なアミノ酸の D 体/L 体の違いを、広くがん放射線治療の副作用の軽減に適用できる可能性を示すことができたため、さらなる応用が期待されます。

この研究成果は、令和2年3月27日付 Radiation Research オンライン版に掲載されました。

【ポイント】

- 放射線治療の一種である重粒子線治療時に生じる唾液低下の副作用軽減に、D 体メチオニンが有望であるが、D 体の選択的な作用機序の解明が臨床応用に向け切望。
- 重粒子線照射によって生じる DNA 損傷を DNA 電気泳動法で高感度に調べ、D 体および光学異性体の L 体メチオニンによる保護効果の違いを調べた。
- DNA 損傷の保護効果に対して、L 体および D 体メチオニンに有意な違いは見られず、ラジカル消去の作用によることが分かった。
- D 体および L 体による効果の違いは、唾液腺の組織レベルの選択的動態により生じている可能性が示唆された。
- 身近なアミノ酸の D 体/L 体という違いを、広くがん放射線治療の副作用の軽減に適用できる可能性を示すことができたため、さらなる応用が期待される。

【研究背景】

放射線治療の一種である重粒子線治療^{注1)}は、高齢化が進むわが国のがん治療で有効であり、頭頸部がんなどに集中して高い線量を投与できる優れたがん治療法である。しかし、がんへの投与線量は、正常組織への障害が投与の限界となり、治療効果は必ずしも十分でなく、唾液の低下などの副作用が生じることがある。治療時に唾液腺などを安全に守り、副作用を軽減する薬剤の開発が待たれる。

アミノ酸の一種であるD体メチオニン(図1)は、生体内でよく利用されているL体メチオニンの光学異性体^{注2)}であり、マウスに経口投与することで放射線による唾液の低下や口腔粘膜炎症の軽減に有効である。放射線治療時に併用する安心安全な薬剤として、D体メチオニンが有望であるが、作用機序が不明であった。とくに生体内でよく使われるL体ではなく、D体のみが選択的に効果を発揮する作用機序の解明が、臨床応用に向け切望されていた。

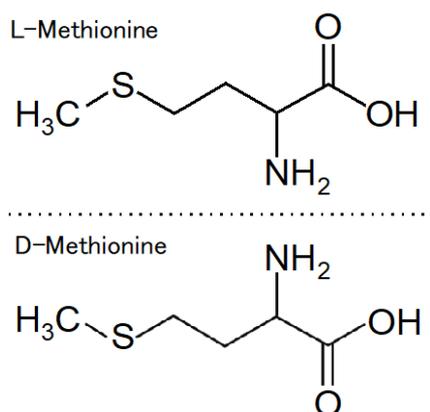


図 1. D 体および L 体メチオニンの化学構造.

【内容】

本研究では、重粒子線照射によって生じた DNA 損傷を DNA 電気泳動法^{注3)}で調べ、L体およびD体メチオニンによる保護効果の違いを調べた。その結果、DNAの一本鎖および二本鎖損傷に対して、L体およびD体メチオニンの保護効果に有意な違いがないことが分かった(図2と3)。これにより、D体およびL体による効果の違いは、唾液腺の組織レベルの選択的動態により生じている可能性がある。また効果をジメチルスルフォキシドと比較することで、放射線によって生じるラジカルの消去作用が保護効果をもたらしていることが分かった(図2と3)。

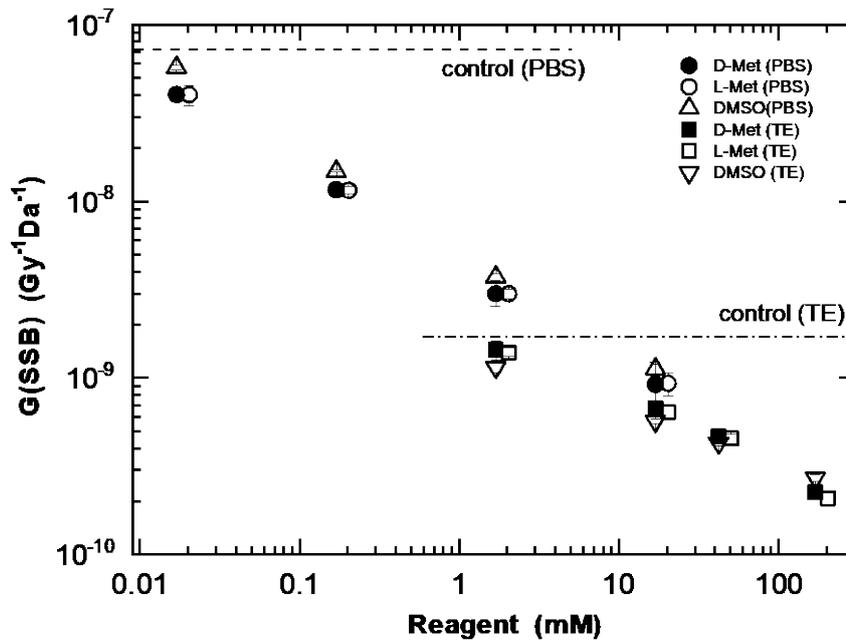


図2. D 体メチオニン(D-Met)の濃度とDNA 一本鎖損傷(SSB)の生成量. L 体メチオニン(L-Met)と、ジメチルスルフォキシド(DMSO)と比較した.リン酸緩衝溶液(PBS)およびトリス緩衝溶液(TE)の異なる溶液条件で調べた. L-Met のデータ点は、見やすいように右へ移動した.

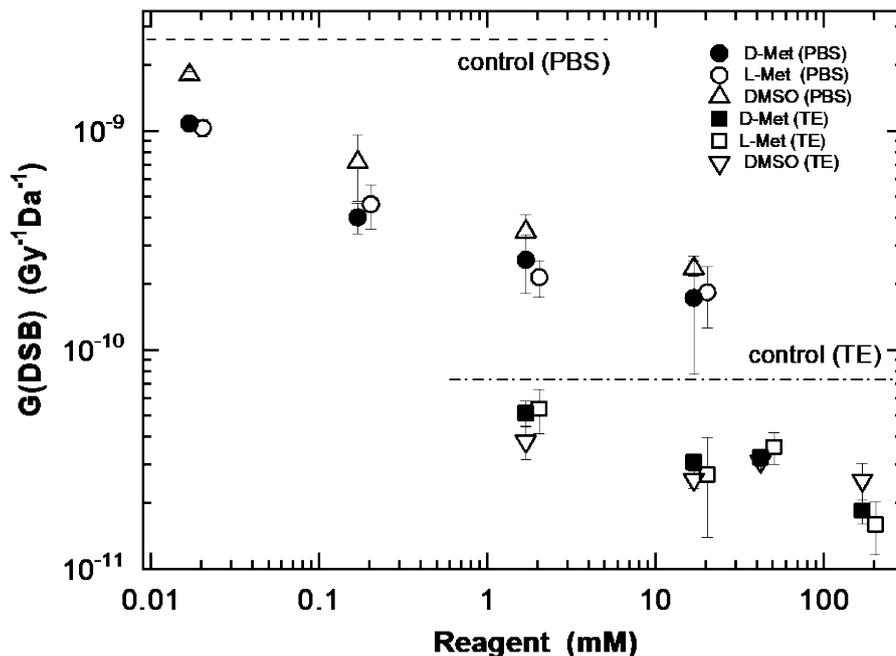


図3. D体メチオニン(D-Met)の濃度とDNA二本鎖損傷(DSB)の生成量. L体メチオニン(L-Met)と、ジメチルスルフォキシド(DMSO)と比較した. リン酸緩衝溶液(PBS)およびトリス緩衝溶液(TE)の異なる溶液条件で調べた. L-Metのデータ点は、見やすいように右へ移動した.

【成果の意義】

この研究成果は、D 体メチオニンの作用機序の解明に貢献し、辛い副作用を軽減する安全ながん放射線治療用薬剤の開発に寄与すると期待される。また、身近で安全なアミノ酸の D 体と L 体という違いを、広くがん放射線治療の副作用の軽減に適用できる可能性を示すことができたため、さらなる応用が期待される。

【用語説明】

- 注1) 重粒子線;高エネルギーの炭素イオン線であり、がん放射線治療法に使われる放射線の一種。物理的に集中して高い線量を投与できることと、生物学的な治療効果が高いことから、優れたがん治療法である。
- 注2) D 体/L 体(右旋性/左旋性);化学的には同じ性質を持つ物質の光学異性体を表し、鏡像の関係にある。光学活性が異なり、直線偏光を旋光(回転)させる方向が異なる。
- 注3) DNA 電気泳動法;DNA をアガロースなどの寒天の網目の中に通して、電気力で引っ張り、大きさによって簡単にふるい分ける方法。本実験で用いた DNA は、プラスミド DNA という小さなリング状の DNA であり、小さくよじれた形(損傷なし)から、開いた環状(一本鎖損傷)、直線状(二本鎖損傷)への変化を簡単に高感度に検出できる。

【論文情報】

雑誌名 : Radiation Research (米国科学専門誌)

論文タイトル : Potential mechanisms for Protective Effect of D-Methionine on Plasmid DNA Damage Induced by Therapeutic Carbon Ions

著者 : Katsunori Yogo, Chieko Murayama, Yoshiki Fujisawa, Takuya Maeyama, Ryoichi Hirayama, Yukihiro Ogawa, Ken-ichiro Matsumoto, Ikuo Nakanishi, Hiroshi Yasuda, Hiromichi Ishiyama, Kazushige Hayakawa (本学関係教員; 余語克紀)

DOI:[10.1667/RR15502.1](https://doi.org/10.1667/RR15502.1)