

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目： 基盤研究(C)  
 研究期間： 2007～2008  
 課題番号： 19591458  
 研究課題名（和文） レドックスを利用した消化管に対する機能性放射線防護食品の開発  
 研究課題名（英文） Redox-modulated functional foods for protection of radiation-induced gastrointestinal damage  
 研究代表者  
 岡本 欣晃 (OKAMOTO YOSHIAKI)  
 神戸大学・医学部付属病院・講師  
 研究者番号： 20362791

## 研究成果の概要：

レドックスを可変させる物質として Vitamin K3 を用いてフリーラジカルを発生させ、癌細胞と正常細胞に与える影響に関して検討した。Vitamin K3 は少量ではミトコンドリア呼吸機能を可変させ、多量では急激な細胞死を来す結果も得た。一方で類似構造を持ち、食品にも含まれる Vitamin K1 はレドックスをあまり可変させず、癌細胞、正常細胞ともに細胞死を誘導しない。また同様に類似構造を持つ Vitamin K2 では一部の癌細胞では細胞死を誘導した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線化学

キーワード：レドックス、放射線治療、機能性食品

## 1. 研究開始当初の背景

放射線治療を実施する腹部領域では肝臓や膵臓、腎臓など悪性腫瘍が高頻度に発生する実質臓器には解剖学的に十二指腸や小腸などが近接している。それらの腸管は X 線照射に対しての耐用線量が極めて低い。そのため近年の治療技術の進歩をもってしても腫瘍に対して根治線量を処方した場合には、それら消化管の急性期・亜急性期症状を回避すること

が極めて困難であり、消化管出血や消化管穿孔など重篤な副作用に繋がる危険性を有するため、放射線照射に伴う消化管の有害事象つまり治療に伴う正常臓器の急性反応を克服できていないことがある。その為、生物学的反応を様々な側面から検討し、レドックスと放射線の影響を検討する。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、Redox regulation という Ionizing Radiation に特徴的な生物学的・生化学的な反応に着目し、その制御を目的とした新規の経口配合薬を食物成分より開発し、日々の放射線治療時に併用することによって放射線照射の消化管に対するダメージを軽減させ、肺癌などの頻度の高い疾患だけでなく、肝細胞癌や膵臓癌における既存治療が困難な症例、頭頸部癌や食道癌などの術後照射が必要な症例に対しても、より副作用の少ない根治的な新規の放射線治療戦略を確立することである。

## 3. 研究の方法

レドックスを可変させる化学物質として Vitamin K3 を用いてフリーラジカルががん細胞と正常細胞に与える影響を検討する。次にレドックスの生体防御反応のシグナルの鍵となる NF-KB に関して腫瘍モデルとしては喉頭癌を用いて、正常の粘膜と腫瘍との境界を比較検討した。

## 4. 研究成果

放射線治療による生体反応にはレドックスが深く関与しているが、レドックスを介してフリーラジカルをより発生させる物質として Vitamin K3 を用いてがん細胞と正常細胞のレドックスの関与について検討し、放射線抵抗性に関して Vitamin K3 の反応に関して基礎的研究を実施し、Sasaki らと共に Cancer Science 誌に成果報告が掲載された。放射線治療による生体反応にはレドックスが深く関与しているが、レドックスを介してフリーラジカルをより発生させる物質として Vitamin K3 を用いてがん細胞と正常細胞のレドックスの関与について検討し、放射線抵抗性に関して Vitamin K3 の反応に関して基礎的研究を実施

し、Sasaki らと共に Cancer Science 誌に成果報告が掲載された。

一方で類似構造を持ち、食品にも含まれる Vitamin K1 はレドックスをあまり可変させず、癌細胞、正常細胞ともに細胞死を誘導しない。また同様に類似構造を持つ Vitamin K2 では一部の癌細胞では細胞死を誘導するが、正常細胞での細胞死は明らかでなかった。

また臨床腫瘍も出るとしてはレドックスの生体反応として多数の報告がある転写因子の NF-kappa B に関して喉頭癌の臨床生検サンプルを用いて検討し、NF-kappa B の発現が多い腫瘍ほど放射線抵抗性を示すことを明らかにし、吉田らが日本癌治療学会で発表し、優秀発表賞として選出された。その結果は現在、英文雑誌に投稿中である。この検討の中で消化管の一部である咽頭粘膜の NF-kappa B の発現を免疫染色で判定を試みたが、癌組織と正常組織では NF-kappa B の発現の程度があまりにも差異があり、放射線に貴院する NF-kappa B の発現を確認できなかった。更なる有用な判定法の検討が必要であると考えられた。

動物実験を実施し、放射線照射の生体反応が機能性食品の投与によって軽減されるか否かを検討したが、生存率に関しては有意な差を確認できなかった。腸管の摘出標本では NF-kappa B の発現に差異を認めたが、生存率に寄与しなかった理由はサイトカインなどを含む、様々な他の因子の関与があると考えられた。上記の如く、動物実験で有意では無かったので、臨床試験への移行は行っていないが、今後機能性食品の配合割合を変えることや停滞しやすい条件を作るなど実験条件を再検討した上での仮説の証明を再度実施する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Sasaki R, Suzuki Y, Yonezawa Y, Ota Y, Okamoto Y, Demizu Y, Huang P, Yoshida K. DNA polymerase gamma inhibition by vitamin K3 induces mitochondria-mediated cytotoxicity in human cancer cells. *Cancer Science*. 99(5). 1040-8. 2008 年
2. 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 西村 英輝. がん患者の放射線療法と看護高精度放射線治療～IMRT(強度変調放射線治療)を中心に. *がん看護*. 14(3). 356-360. 2009 年
3. 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 河邊 哲也, 西村 英輝, 吉田 賢史, 副島 俊典, 出水 祐介, 長谷川 信吾, 齋藤 幹, 大月 直樹, 丹生 健一, 杉村 和朗. 当院に於ける上咽頭癌に対する治療方針の変遷. *日本癌治療学会誌*(0021-4671). 43 巻 2 号. Page574. 2008 年
4. 大月 直樹, 齋藤 幹, 岡本 欣晃, 佐々木 良平, 西村 英輝, 丹生 健一. 声門癌放射線治療非制御例の検討. *日本癌治療学会誌*(0021-4671). 43 巻 2 号. Page 575. 2008 年
5. 吉田 賢史, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 西村 英輝, 河邊 哲也, 齋藤 幹, 大月 直樹, 副島 俊典, 丹生

健一, 杉村 和朗. 早期喉頭癌(T1-T2N0M0)の局所制御におけるNF- $\kappa$ B発現の検討 他の生物学的マーカーとの比較. *日本癌治療学会誌*(0021-4671). 43 巻 2 号. Page665. 2008 年

6. 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 杉村 和朗. 【 Image-guided Radiotherapy- 現状と将来】FDG-PET世代の肺癌・食道癌放射線治療(解説/特集). *臨床放射線*. 52(8). Page985-991. 2007 年

[学会発表] (計 32 件)

1. R. Sasaki, Y. Suzuki, Y. Ota, Y. Yonezawa, P. Huang, K. Yoshida, H. Nishimura, Y. Okamoto, K. Sugimura, Y. Mizushima. Impact of Selective Mitochondrial DNA Polymerase Gamma Inhibition by Vitamin K Compounds Against Human Cancer Cells and Radioresistant Clones. *ASTRO. 49<sup>th</sup>*. Los Angeles. 2007. 10. 28-11. 1
2. H. Nishimura, R. Sasaki, Y. Okamoto, Y. Ota, K. Yoshida, K. Nibu, N. Otsuki, M. Saito, T. Soejima, K. Sugimura. Radiation Therapy for Early Hypopharyngeal Cancer. *ASTRO. 49<sup>th</sup>*. Los Angeles. 2007. 10. 28-11. 1
3. Y. Tamaki, M. Ogura, R. Sasaki, T. Nakajima, K. Yoshida, H. Nishimura, Y. Okamoto, Y. Okuno, M. Murakami, K. Sugimura. Intraoperative Radiotherapy for the Abdominal Lymph Nodes in Patients With Esophageal Carcinoma. *ASTRO. 49<sup>th</sup>*. Los Angeles. 2007. 10. 28-11. 1
4. K. Yoshida, R. Sasaki, Y. Okamoto, H. Nishimura, Y. Ejima, Y. Ota, M. Saitoh, N. Otsuki, K.

- Nibu, K. Sugimura. Impact of Nuclear Factor Kappa B Activity for Local Tumor Controllability by Radiotherapy in Patients With T1/T2N0 Laryngeal Cancer. ASTRO. 49<sup>th</sup>. Los Angeles. 2007. 10. 28-11. 1
5. Y. Tamaki, R. Sasaki, M. Ogura, T. Nakajima, K. Yoshida, Y. Okamoto, H. Nishimura, Y. Okuno, M. Murakami, K. Sugimura. Efficacy of intraoperative radiotherapy for the upper abdominal lymph nodes system. ECCO. 14<sup>th</sup>. Barcelona. 2007. 9. 23-27
6. R. Sasaki, Y. Suzuki, Y. Ota, Y. Yonezawa, P. Huang, K. Yoshida, H. Nishimura, Y. Okamoto, K. Sugimura, Y. Mizushima. Impact of Selective Mitochondrial DNA polymerase Gamma Inhibition by Vitamin K. ECCO. 14<sup>th</sup>. Barcelona. 2007. 9. 23-27
7. K. Yoshida, R. Sasaki, Y. Okamoto, Y. Ejima, H. Nishimura, Y. Ota, M. Saitoh, N. Impact of Nuclear factor kappa B activity for local tumor controllability by radiotherapy in patients with T1/T2 laryngeal cancer. ECCO. 14<sup>th</sup>. Barcelona. 2007. 9. 23-27
8. K. Yoshida, J. Hiratsuka, Y. Jo, R. Sasaki, Y. Okamoto, H. Nishimura, K. Sugimura, A. Nagai, Y. Imajo. Health-Related Quality of Life (HRQOL) in patients with localized prostate cancer received High-dose-rate brachytherapy (HDR-BT). JUCTS (Japan-US Cancer Therapy Symposium). 5<sup>th</sup>. Sendai. 2007. 9. 8
9. 河邊 哲也, 佐々木 良平, 吉田 賢史, 西村 英輝, 岡本 欣晃, 上原 和之, 中山 雅央, 杉村 和朗, 大月 直樹, 丹生 健一. 当院に於ける中咽頭癌の放射線治療成績. 日本医学放射線学会総会. 第68回. 横浜. 2009. 4. 17
10. 西村 英輝, 上原 和之, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 河邊 哲也, 吉田 賢史, 中山 雅央, 篠山 隆司, 西原 賢在, 杉村 和朗. 当院における悪性神経膠腫の治療成績の遡及的検討. 日本医学放射線学会総会. 第68回. 横浜. 2009. 4. 18
11. 吉田 賢史, 芝 奈津子, 佐々木 良平, 西村 英輝, 河邊 哲也, 上原 和之, 中山 雅央, 岡本 欣晃, 杉村 和朗. 橋 glioma に対する放射線治療経験. 日本医学放射線学会総会. 第68回. 横浜. 2009. 4. 17
12. 佐々木 良平, 中山 雅央, 岡本 欣晃, 西村 英輝, 河邊 哲也, 吉田 賢史, 上原 和之, 杉村 和朗. 放射線肺線維症内部の照射野内再発の診断におけるFDG-PETの有用性の検討. 日本医学放射線学会総会. 第68回. 横浜. 2009. 4. 17
13. 中林 美日, 吉田 賢史, 佐々木 良平, 西村 英輝, 河邊 哲也, 上原 和之, 中山 雅央, 岡本 欣晃, 杉村 和朗, 齊藤 幹, 大槻 直樹, 丹生 健一. 聴器扁平上皮癌に対する放射線治療. 日本医学放射線学会関西地方会. 第291回. 大阪. 2009. 2. 28
14. 芝 奈津子, 吉田 賢史, 佐々木 良平, 西村 英輝, 河邊 哲也, 上原 和之, 中山 雅夫, 岡本 欣晃, 杉村 和朗. 橋 glioma に対する放射線治療の経験. 日本医学放射線学会 関西地方会. 第290回. 大阪. 2008. 11. 15
15. 大月 直樹, 齋藤 幹, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 丹生 健一. 下咽頭癌T1, T2 症例の治療成績. 日本頭頸部癌学会総会. 第32回. 東京. 2008. 6. 11-13
16. 長谷川 信吾, 岡本 欣晃, 佐々木 良平, 西村 英輝, 吉田 賢史, 平山 裕次, 丹生 健一. 当科における上咽頭癌の治療成績. 第32回. 東京. 2008. 6. 11-13
17. 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 河邊 哲也, 西村 英輝, 吉田 賢史, 副島 俊典, 出水 祐介, 長谷川 信吾, 齊藤 幹, 大月 直樹, 丹生 健一, 杉村 和朗. 当院に於

- ける上咽頭癌に対する治療方針の変遷. 日本癌治療学会総会. 第 45 回. 名古屋. 2008.10.30-11.1
18. 吉田 賢史, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 西村 英輝, 河邊 哲也, 齊藤 幹, 大月 直樹, 副島 俊典, 丹生 健一, 杉村 和朗. 早期喉頭癌 (T1-T2N0M0) の局所制御における NF- $\kappa$ B 発現の検討 他の生物学的マーカーとの比較. 日本癌治療学会総会. 第 45 回. 2008.10.30-11.1
19. 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 河邊 哲也, 西村 英輝, 吉田 賢史, 副島 俊典, 出水 祐介, 長谷川 信吾, 大月 直樹, 丹生 健一. 当院に於ける上咽頭癌に対する治療方針の変遷. 日本放射線腫瘍学会. 第 21 回. 札幌. 2008.10.16-18
20. 吉田 賢史, 佐々木 良平, 西村 秀輝, 岡本 欣晃, 河邊 哲也, 齊藤 幹, 大月 直樹, 丹生 健一, 副島 俊典, 杉村 和朗. 早期喉頭癌の局所制御における NF- $\kappa$ B 発現の検討: 他の生物学的マーカーとの比較. 日本放射線腫瘍学会. 第 21 回. 札幌. 2008.10.16-18
21. 西村 英輝, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 吉田 賢史, 河邊 哲也, 田村 孝雄, 奥野 達哉, 副島 俊典, 杉村 和朗. 当院における食道癌に対する根治的放射線治療の遡及的検討. 日本放射線腫瘍学会. 第 21 回. 札幌. 2008.10.16-18
22. 河邊 哲也, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 西村 英輝, 吉田 賢史, 副島 俊典, 齊藤 幹, 大月 直樹, 丹生 健一, 杉村 和朗. 頭頸部領域の髄外性形質細胞腫 6 例の放射線治療成績の検討. 日本放射線腫瘍学会. 第 21 回. 札幌. 2008.10.16-18
23. 副島 俊典, 辻野 佳世子, 太田 陽介, 藤井 收, 楯塚 葉子, 岡本 欣晃, 佐々木 良平, 小西 圭. 骨髄移植の前処置としての脾照射の有用性. 日本放射線腫瘍学会. 第 21 回. 札幌. 2008.10.16-18
24. 福田 やよい, 河邊 哲也, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 西村 英輝, 吉田 賢史, 杉村 和朗. 上咽頭癌に対する科学放射線治療の治療成績. 神戸放射線腫瘍懇話会. 第 33 回. 神戸. 2008.9.8
25. 副島 俊典, 辻野 佳世子, 太田 陽介, 藤井 收, 小西 圭, 大林 加代子, 余田 栄作, 広田 佐栄子, 高原 圭子, 森田 瑞穂, 岡本 欣晃, 佐々木 良平. 放射線治療患者に対する質問表による QOL 調査. 日本緩和医療学会総会. 第 13 回. 静岡. 2008.7.4-7.5
26. 佐々木 良平, 吉田 賢史, 鈴木 陽子, 西村 英輝, 岡本 欣晃, 太田 陽介, 出水 祐介, 副島 俊典, 齊藤 幹, 大月 直樹, 林 祥剛, 丹生 健一, 杉村 和朗. 放射線抵抗性の規定因子: NF- $\kappa$ B の関与とその他の因子の検討. H20 年度 科学研究費補助金 基盤研究 A 山田班. 第 1 回. 山梨. 2008.7.4
27. 大西 章仁, 佐々木 良平, 河邊 哲也, 岡本 欣晃, 西村 英輝, 吉田 賢史, 杉村 和朗, 齊藤 幹, 大月 直樹, 丹生 健一. 頭頸部領域の髄外性形質細胞腫の放射線治療の検討. 日本医学放射線学会 関西地方会. 第 289 回. 大阪. 2008.6.28
28. 佐々木 良平, 吉田 賢史, 鈴木 陽子, 西村 英輝, 岡本 欣晃, 太田 陽介, 出水 祐介, 副島 俊典, 齊藤 幹, 大月 直樹, 林 祥剛, 丹生 健一, 杉村 和朗. 放射線抵抗性の規定因子: NF- $\kappa$ B の関与とその克服. 放射線による制癌シンポジウム. 第 38 回. 高知. 2008.6.20-21
29. 大西 章仁, 河邊 哲也, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 西村 英輝, 吉田 賢史, 杉村 和朗. 当院における頭頸部原発形質細胞腫の放射線治療経験. JROG. 第 44 回. 大阪. 2008.6.7
30. 吉田 賢史, 佐々木 良平, 太田 陽介, 西村 英輝, 岡本 欣晃, 杉村 和朗, 丹生 健一. T1/T2 喉頭癌の局所制御における NF- $\kappa$ B 活性の影響について. 日本医学放射線学会総会. 第 67 回. 横浜. 2008.4.4
31. 吉田 賢史, 佐々木 良平, 太田

陽介, 西村 英輝, 岡本 欣晃, 杉村 和朗, 丹生 健一. T1/T2 喉頭癌の局所制御におけるNF-kappa B活性の影響について. 日本医学放射線学会総会. 第 67 回. 横浜. 2008.4.4

32. 吉田 賢史, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 西村 英輝, 杉村 和朗, 齊藤 幹, 大月 直樹, 丹生 健一. Impact of Nuclear Factor Kappa B Activity for Local Tumor Controllability by Radiotherapy in Patients With T1/T2N0 Laryngeal Cancer. 日本医学放射線学会 関西地方会. 第 288 回. 大阪. 2008.2.2

〔図書〕(計 1 件)

岡本 欣晃, 佐々木 良平. 【放射線照射】放射線治療の適応疾患にはどのようなものがありますか?. 放射線治療を受ける癌患者の看護ケア. 日本看護協会出版社. 東京. 39-42. 2008.6.1

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岡本 欣晃 (OKAMOTO YOSHIAKI)  
神戸大学・医学部附属病院・臨床講師  
研究者番号: 20362791

### (2) 研究分担者

佐々木 良平 (SASAKI RYOHEI)  
神戸大学・医学研究科・特命准教授  
研究者番号: 30346267  
杉村 和朗 (SUGIMURA KAZURO)  
神戸大学・医学部附属病院・臨床講師  
研究者番号: 50167459  
丹生 健一 (NIBU KENICHI)  
神戸大学・医学部附属病院・臨床講師  
研究者番号: 20251283  
吉田 優 (YOSHIDA SUGURU)  
神戸大学・医学部附属病院・臨床講師  
研究者番号: 00419475  
水品 善之 (MIZUSHINA YOSHIYUKI)  
神戸大学・医学部附属病院・臨床講師  
研究者番号: 20307705  
西村 英輝 (NISHIMURA HIDEKI)  
神戸大学・医学部附属病院・臨床講師  
研究者番号: 80444610

### (3) 連携研究者

該当なし