

令和元年6月18日現在

機関番号：11101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15569

研究課題名(和文)メタボリックシンドロームに適用する被ばく線量評価用検量線は必要か?

研究課題名(英文)Is it necessary to prepare a dose-response curve for dose evaluation applied to metabolic syndrome?

研究代表者

三浦 富智(Miura, Tomisato)

弘前大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：20261456

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文):原爆被爆者や放射線治療を受けている糖尿病併発癌患者における複合性傷害で見られるように、炎症は放射線障害のリスクを増大させる。細胞遺伝学的線量評価は、放射線事故後の効果的な治療のために必要であるが、線量評価における慢性炎症の影響は不明である。そこで、2型糖尿病マウスと野生型マウスにおける被ばく影響を比較した結果、慢性炎症の存在は、放射線被ばくによって誘導される染色体異常およびDNA損傷を増加させる可能性があり、これは従来から行われている細胞遺伝学的線量評価に影響を及ぼす可能性が示唆された。しかし、臓器損傷に対する短期的な影響解析では、小腸において2系統のマウスの間に顕著な違いは認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同線量の被ばく線量にもかかわらず、2型糖尿病マウスでは野生型マウスに比べ染色体異常頻度やDNA損傷レベルが増加したことは、被ばく患者の生物学的線量評価において患者の生活習慣病等の健康状態を考慮した線量評価が必要となることを示唆している。さらに、糖尿病などの慢性炎症を有する患者では、DNA損傷レベルが増加する可能性があり、被ばく後の晩発影響の増悪化が危惧される。本研究は被ばく医療における線量評価や健康リスクの解明において、個人の健康状態の把握が必要となることを示唆しており、今後の緊急被ばく医療における課題を提示した。

研究成果の概要(英文): Inflammation contributes to increased risk of radiation damage. However, its reliability may be affected by the presence of chronic inflammation. As chronic inflammation-related diseases such as obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) become more prevalent, it becomes an important point of consideration for dose estimation as many of the dose calibration curves are generated using ex vivo irradiated healthy human blood. The presence of chronic inflammation seemed to play a role in increasing the amount of chromosomal aberrations and DNA damage after radiation, which can affect dose estimation. Dic was the most radiation-specific biomarker, but it was also significantly increased in the presence of chronic inflammation after irradiation. Despite an increase in DNA damage markers, histological analysis in the small intestine and spleen did not reveal clear differences between ob/ob and B6J mice.

研究分野：生物学的線量評価

キーワード：バイオドシメトリー 慢性炎症 糖尿病 放射線生物影響

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

二動原体染色体法は性差や年齢差がないとされ、緊急被ばく医療における生物線量評価法のゴールドスタンダードである (IAEA, 2001)。しかし、メタボリックシンドロームによる慢性炎症の誘導、炎症による放射線影響の悪化、慢性被ばくによる肥満の誘導が報告され、「炎症」を共通キーワードとして染色体異常による被ばく線量推定の根幹に関わる知見が蓄積している。しかしながら、二動原体染色体出現に及ぼす肥満の影響は不明であり、ISO/TC85/SC2/WG18 国際規格においても検討されていない。

厚生労働省は平成 24 年度のメタボリックシンドローム該当者及び予備群の割合を 25.5%と報告しており、日本国民の 4 人に一人が該当する。また、平成 24 年「国民健康・栄養調査」報告に基づき糖尿病が強く疑われる者 (糖尿病有病者) は約 950 万人、糖尿病の可能性を否定できない者 (糖尿病予備群) と合わせると約 2,050 万人と推計した。これは、日本国民の 1/6 に相当し、さらに、糖尿病有病率は高齢者で高い。これらの調査結果は被ばく事故が発生した場合、線量評価に影響を及ぼすことが危惧される対象者が多く存在することを意味する。

一方、緊急被ばく医療における生物線量評価法のゴールドスタンダードである二動原体染色体法は性差や年齢差がないとされ、各施設では 1 本の線量推定用スタンダードカーブしか準備されていない。実際の被ばく事故を想定した場合、前述の割合で標準的なスタンダードカーブが適用困難な可能性がある被ばく者が存在することとなる。さらに、これらの患者では臨床症状の悪化が危惧される。米軍放射線生物学研究所ではマルチパラメトリックな被ばく線量システム (Biodosimetry Assessment Tool, BAT) を開発し、トラウマを伴う被ばく事故に対する評価法を取り入れているが、メタボリックシンドロームや糖尿病に関する入力項目はない。IAEA の細胞遺伝学的線量評価法のガイドラインや ISO 国際標準規格においてもこれらの要因には言及されていない。

2. 研究の目的

二動原体染色体法は性差や年齢差がないとされ、緊急被ばく医療における生物線量評価法のゴールドスタンダードであるが、染色体異常頻度による被ばく線量推定の根幹に関わる「炎症」を共通キーワードとした知見が蓄積している。我々はこれまで炎症性サイトカインである TNF 刺激下での血液培養において、TNF 濃度依存性に二動原体染色体頻度の増加を確認しており、個人の炎症状態により染色体異常頻度が異なることが示唆された。本研究では、各種モデルマウスを用いて放射線被ばく後の二動原体染色体誘導や DNA 修復機構に及ぼすメタボリックシンドロームや糖尿病の影響を解析する。メタボリックシンドロームや糖尿病により二動原体染色体頻度が増加することが明らかとなった場合、二動原体染色体法の国際的ガイドラインを見直す必要がある。

3. 研究の方法

8~10 週齢の雄 B6. Cg-Lep^{ob/J} (ob/ob) マウスおよび野生型である C57BL/6J (B6J) マウスを用い、任意線量の X 線 (1.0Gy/min) を全身照射した。X 線照射より 1 日後 (1Gy)、6 日後 (10Gy)、7 日後 (5Gy) に採血し、脾臓および小腸を採取し、染色体異常解析および組織学的解析を行った。染色体異常解析では、二動原体染色体法及び細胞質分裂停止微小核 (CBMN) 法を行った。DNA 損傷解析では、 γ H2AX/53BP1 に重要性フォーカス頻度を解析した。

4. 研究成果

1 Gy 照射 1 日後の ob/ob マウス及び B6J マウスでは、末梢血中の白血球数に顕著な差はなく、両群において被ばく後に血球数が減少した (図 1)。一方、脾細胞を培養し染色体異常を解析した結果、ob/ob マウスでは、B6J に比べて約 1.8 倍の二動原体染色体 ($p<0.01$)、2.3 倍の微小核 ($p<0.01$) および 2.8 倍の γ H2AX/53BP1 フォーカス ($p<0.01$) が観察された (図 2)。さらに、放射線非照射群において、ob/ob マウスでは、B6J に比べて内因性の微小核および γ H2AX/53BP1 フォーカスが有意に高かった

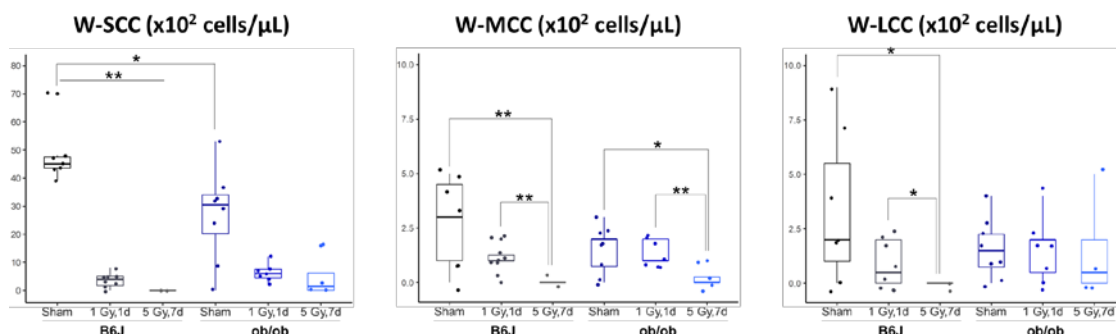


図 1. 末梢血リンパ球画分の変化

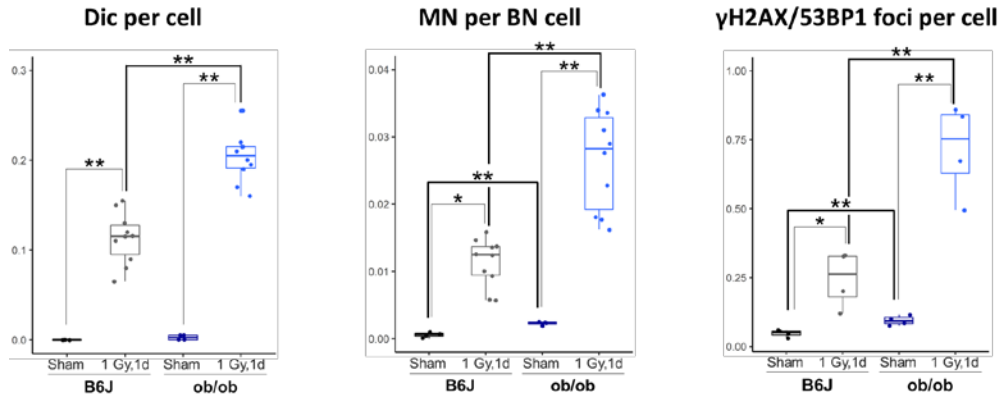


図 2. 脾臓における染色体異常頻度及び DNA 頻度フォーカスの比較

組織学的解析では、5Gy の X 線照射後、両系統のマウスにおいて小腸に顕著な放射線損傷は認められなかったが、両マウスにおいて放射線照射後に杯細胞が減少し、腸閉塞が侵襲された可能性を示している (図 3)。脾臓において、両マウスは出血徴候および白脾髄細胞集団の減少を示したが、血管形態は維持されていた (図 4)。また、10Gy の放射線は、小腸での絨毛萎縮や出血、脾臓での壊死や赤血球蓄積を伴い、両系統のマウスで重度の放射線障害をもたらすことが示唆される。

慢性炎症の存在は、放射線被ばくによって誘導される染色体異常および DNA 損傷を増加させる可能性があり、これは従来から行われている細胞遺伝学的線量評価に影響を及ぼす可能性が示唆された。しかし、臓器損傷に対する短期的な影響では、小腸と脾臓において 2 系統のマウスの間に顕著な違いは認められなかった。

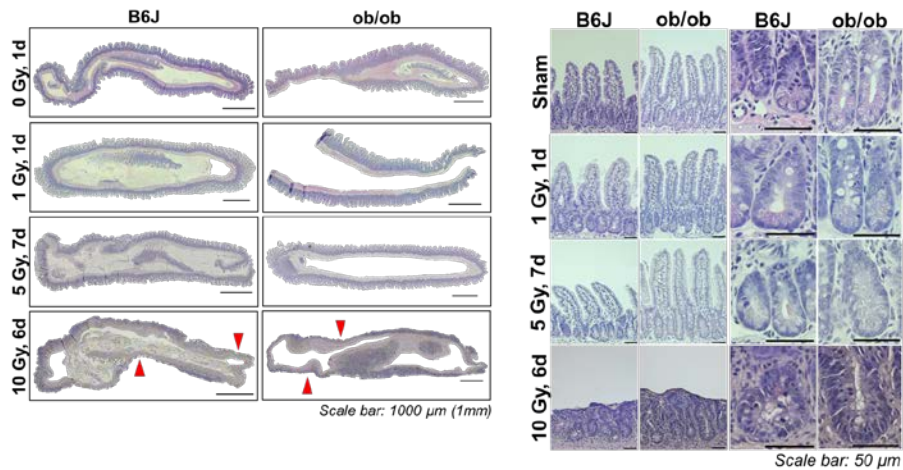


図 3. 小腸の組織学的解析

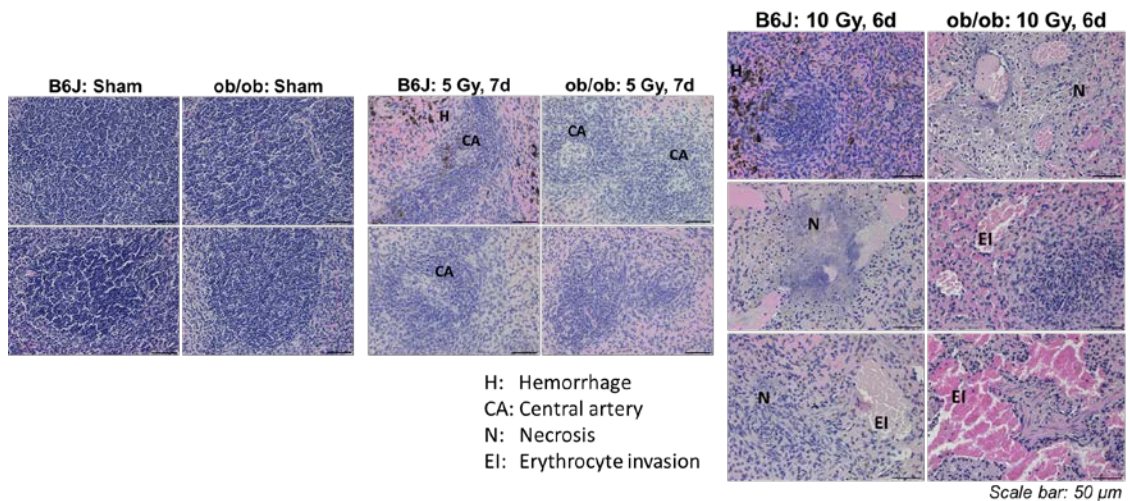


図 4. 脾臓の組織学的解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

- (1) Goh VST, 東谷彩香, 有吉健太郎, 藤嶋洋平, 吉田光明, 中田章史, 三浦富智. The effects of chronic inflammation on chromosomal aberrations and radio-sensitive organs after X-ray radiation in T2DM model. 日本放射線影響学会第 61 回大会, 2018 年 11 月 (ポスター発表)
- (2) Valerie Swee Ting Goh, Azumaya A, Ariyoshi K, Fujishima Y, Yoshida MA, Nakata A, Miura T. The effect of chronic inflammation on chromosomal aberrations and radio-sensitive organs in T2DM mouse model. The 5th Educational Symposium on RADIATION AND HEALTH by Young Scientists, 2018 年 9 月 (ポスター発表)
- (3) Goh VST, Azumaya A, Ariyoshi K, Fujishima Y, Yoshida MA, Nakata A, Miura T. The effects of chronic inflammation on chromosomal aberrations and DNA damage after 1.0 Gy X-ray irradiation in type 2 diabetes mouse model. EPR BioDose 2018, Munich (Germany), 2018 年 6 月 (口頭発表)
- (4) Valerie Swee Ting Goh, 東谷彩香, 有吉健太郎, 藤嶋洋平, 吉田光明, 中田章史, 三浦富智. DNA damage and chromosomal aberrations was increased after X-ray irradiation in type 2 diabetes mouse model. 日本放射線影響学会第 60 回大会, 2017 年 10 月 (ポスター発表)
- (5) Valerie Swee Ting Goh, 東谷彩香, 有吉健太郎, 藤嶋洋平, 吉田光明, 中田章史, 三浦富智. DNA Damage and Chromosomal Aberrations Were Increased After X-ray Irradiation in Type 2 Diabetes Mouse Model. The 4th Educational Symposium on RADIATION AND HEALTH by Young Scientists, 2017 年 9 月 (ポスター発表)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

【受賞】

- (1) 最優秀ポスター賞 : Valerie Swee Ting Goh, Azumaya A, Ariyoshi K, Fujishima Y, Yoshida MA, Nakata A, Miura T. The effect of chronic inflammation on chromosomal aberrations and radio-sensitive organs in T2DM mouse model. The 5th Educational Symposium on RADIATION AND HEALTH by Young Scientists, 2018 年 9 月 (ポスター発表)
- (2) 優秀ポスター賞 : Valerie Swee Ting Goh, 東谷彩香, 有吉健太郎, 藤嶋洋平, 吉田光明, 中田章史, 三浦富智. DNA Damage and Chromosomal Aberrations Were Increased After X-ray Irradiation in Type 2 Diabetes Mouse Model. The 4th Educational Symposium on RADIATION AND HEALTH by Young Scientists, 2017 年 9 月 (ポスター発表)

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名 : 葛西 宏介
ローマ字氏名 : Kasai Kosuke
所属研究機関名 : 弘前大学
部局名 : 保健学研究科
職名 : 講師
研究者番号 (8 桁) : 50400148

研究分担者氏名 : 阿部 悠
ローマ字氏名 : Abe Yu
所属研究機関名 : 福島県立医科大学
部局名 : 医学部
職名 : 助教
研究者番号 (8 桁) : 00722472

研究分担者氏名：有吉 健太郎
ローマ字氏名：Ariyoshi Kentaro
所属研究機関名：弘前大学
部局名：被ばく医療総合研究所
職名：助教
研究者番号（8桁）：50462750

研究分担者氏名：吉田 光明
ローマ字氏名：Yoshida Mitsuaki
所属研究機関名：弘前大学
部局名：被ばく医療総合研究所
職名：教授
研究者番号（8桁）：60182789

研究分担者氏名：中田 章史
ローマ字氏名：Nakata Akifumi
所属研究機関名：北海道科学大学
部局名：薬学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：70415420

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。