

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08120

研究課題名(和文)放射線による細胞損傷をタウリンが緩和するシグナル伝達経路の解明

研究課題名(英文) Identification of signal transduction pathways by Which Taurine Mitigates the Radiation-Induced Cellular Damages

研究代表者

山下 剛範 (Yamashita, Takenori)

鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・准教授

研究者番号：10410937

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、タウリンの放射線防護効果および放射線緩和効果のメカニズムを明らかにすることを目的とした。放射線暴露後のクリプト周囲マクロファージにおけるTLRファミリーについて検討したところ、特にTLR4発現がTauT^{-/-}マウスで低下し、腸上皮幹細胞の増殖能力低下と一致することを見出した。これらのデータから、TauTとTLR4は、タウリンの放射線保護効果および放射線軽減効果を媒介する上で重要な役割を担っていることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果として、放射線暴露後のクリプト周囲マクロファージにおけるTLRファミリーについて検討したところ、特にTLR4発現がTauT^{-/-}マウスで低下し、腸上皮幹細胞の増殖能力低下と一致することを見出した。本研究から、タウリントランスポーター欠損によるタウリンの欠乏は、TLRを介したシグナル伝達経路、ROSの生成、細胞死経路を効果的に調節することができず、放射線曝露による腸上皮幹細胞の増殖能力低下につながった可能性が考えられる。このように放射線による細胞損傷をタウリンが調節する分子機構の一部を示したことで、ヒトへの放射線による細胞損傷軽減への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to shed light on the mechanism accounting for the radioprotective and radiation-mitigating effect of taurine. Mouse models of the radiation-induced gastrointestinal syndrome were established in TauT^{+/+} and TauT^{-/-} mice by whole-body X-irradiation. We examined the 30-day survival rate, the toll-like receptor (TLR), TNF- α , Ki67, and PCNA+ cells in the small intestine. The survival rate of TauT^{-/-} mice was significantly lower than that of TauT^{+/+} mice. The TNF- α of TauT^{-/-} mice was increased than that of TauT^{+/+} mice. Additionally, there were significantly fewer TLR4, Ki67, and PCNA+ cells in TauT^{-/-} mice than in TauT^{+/+} mice. These data indicated that TauT and TLR4 played a key role in mediating the radioprotective and radiation-mitigating effect of taurine.

研究分野：放射線生物学

キーワード：タウリン タウリントランスポーター 放射線影響緩和 toll-like receptor

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

電離放射線への意図しない曝露は、自然災害による放射線事故によって引き起こされることがある。放射線防護剤は放射線曝露前に投与が必要であり、原子力発電所事故後のヒトへの放射線被ばくには対応できない。したがって、放射線曝露後の投与で正常組織の損傷を低減することができる創薬の開発が急務である。タウリンは主要な細胞内アミノ酸であり、抗酸化効果および臓器損傷回復効果など重要な効果を有する (Kato T, Yamashita T et al. Adv Exp Med Biol. 2017)。よって、副作用の知られていない魅力的な放射線防護・緩和剤候補であるように思われる。我々は、放射線曝露が細胞内タウリン欠乏を引き起こし、このタウリン欠乏が放射線曝露による細胞損傷を増加させる一因となる可能性があることを明らかにした (Yamashita et al. Adv Exp Med Biol. 2017)。放射線曝露による細胞損傷は、Toll 様受容体 (TLR) /NF- κ B を含む複数のシグナル伝達経路によって媒介され、p53 や NF- κ B などの転写因子の活性化が関与することが知られている。

我々の研究から放射線曝露による小腸損傷にはタウリン欠乏が関与する可能性があるが、その小腸損傷を調節する機構はいまだ不明瞭なものがある。また、放射線曝露による細胞損傷をタウリンが緩和する TNF- α および TLR/NF- κ B シグナル伝達経路については未だ明らかではない。

2. 研究の目的

放射線曝露による細胞損傷をタウリンが緩和するシグナル伝達経路を解明することは、新たな創薬開発につながることから非常に重要である。本研究の目的は、ヒトへの放射線被ばく影響の緩和にタウリンを応用するための研究基盤を確立することである。

3. 研究の方法

(1) タウリン欠乏が放射線曝露による細胞損傷をもたらす機構の解明

放射線曝露による細胞損傷は、複数のシグナル伝達経路によって媒介される。タウリンのシグナル伝達経路への関与を検討するためには、タウリン濃度の影響を検討する必要がある。この検討に最適なマウスは、タウリントランスポーター欠損によりタウリンが欠乏するタウリントランスポーター欠損モデルマウスである。放射線曝露後のタウリントランスポーター欠損モデルマウスを用いてタウリン欠乏が放射線曝露によるマウス小腸上皮の増殖に与える変化を病理組織学的手法により比較解析した。

(2) 放射線曝露による細胞損傷をタウリンが緩和するシグナル伝達経路の解明

放射線曝露による細胞損傷は、TLR/NF- κ B を含む複数のシグナル伝達経路によって媒介されるが、放射線曝露と組織内タウリンが TLR/NF- κ B 経路にどのような変化をもたらすのかについては未だ明らかではない。また放射線損傷緩和には TLR3, TLR4, TLR5 の関連が報告されているが、タウリンによる DNA 損傷緩和はどの TLR ファミリーに関与するか全く不明である。この点を検討するため、放射線曝露後のタウリントランスポーター欠損モデルマウスを用いて Ki67 発現、TNF- α 発現、TLR ファミリー発現を病理組織学的手法により比較解析した。

4. 研究成果

(1) タウリン欠乏が放射線曝露による細胞損傷をもたらす機構の解明

実験群は非照射群、照射群、タウリントランスポーター欠損モデルマウス照射群とした。放射線曝露後の生存率、小腸絨毛高、PCNA 発現を病理組織学的手法により比較解析した。放射線曝露後の生存率がタウリントランスポーター欠損モデルマウスで低下することを見出した。同様に、小腸絨毛高、PCNA 発現がタウリントランスポーター欠損モデルマウスで低下し、生存率低下と一致することを見出した。タウリンは、タウリントランスポーターを介して細胞に取り込まれ臓器損傷に対して回復効果を有していることから、タウリントランスポーター発現の維持が放射線による細胞損傷を調節する。本研究から、タウリンの欠乏が、放射線誘導性小腸損傷機構に関与することが強く示唆された。放射線曝露後のタウリン濃度の維持が放射線による細胞損傷を調節するカギとなることが示唆された (Yamashita et al. Adv Exp Med Biol.2022.)。この研究結果は令和3年2月27日に開催された第7回国際タウリン研究会にて発表した。

(2) 放射線曝露による細胞損傷をタウリンが緩和するシグナル伝達経路の解明

実験群は非照射群、照射群、タウリントランスポーター欠損モデルマウス照射群とした。放射線曝露後の Ki67 発現、TNF- α 発現、TLR ファミリー発現を病理組織学的手法により比較解析した。腸上皮幹細胞の増殖能力がタウリントランスポーター欠損モデルマウスで低下し、TNF- α がタウリントランスポーター欠損モデルマウスで増加することを見出した。タウリンの欠乏は、腸上皮幹細胞の増殖能力を低下させ炎症を増悪させた。同様に、クリプト周囲マクロファージにおける TLR ファミリーについて検討したところ、特に TLR4 発現がタウリントランスポーター欠損モデルマウスで低下し、腸上皮幹細胞の増殖能力低下と一致することを見出した。放射線曝露による細胞損傷をタウリンが緩和するシグナル伝達経路に TLR4 活性が強く関連する可能性が示唆された。

本研究から、タウリンの欠乏は、TLR を介したシグナル伝達経路、ROS の生成、細胞死経路を効果的に調節することができず、放射線曝露による腸上皮幹細胞の増殖能力低下につながった可能性が考えられる。タウリン取り込みに関連するタウリントランスポーター発現が放射線曝露による炎症の抑制に関連する可能性が考えられる。放射線曝露後のタウリントランスポーター発現の維持が放射線による細胞損傷を調節するカギとなることが示唆された。この研究結果は令和4年3月7日に開催された第8回国際タウリン研究会ならびに令和5年3月7日に開催された第9回国際タウリン研究会にて発表した

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamashita Takenori, Kato Toshihiro, Isogai Tamami, Gu Yeunhwa, Ito Takashi, Ma Ning	4. 巻 1370
2. 論文標題 Taurine Deficiency in Tissues Aggravates Radiation-Induced Gastrointestinal Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 113 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-93337-1_10	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato T, Yamashita T, Ito T, Nishimura A, Fukuda A, Kato K, Ma N	4. 巻 1370
2. 論文標題 Characterization of Bone Tissue and Bone Morphology in Taurine Transporter Knockout Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 205 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-93337-1_20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ma N, He F, Kawanokuchi J, Wang G, Yamashita T	4. 巻 1370
2. 論文標題 Taurine and its anti-cancer functions: in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 121-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-93337-1_11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山下剛範, 加藤俊宏, 磯貝珠美, 具然和, 伊藤崇志, 有馬寧	4. 巻 Vol. 7
2. 論文標題 タウリンはクリプト幹細胞の重要な調節因子か	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Taurine Research	6. 最初と最後の頁 8-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山下剛範、加藤俊宏、磯貝珠美、小松悠太、具然和、馬寧	4. 巻 Vol. 6
2. 論文標題 放射線曝露による細胞損傷とタウリン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Taurine Research	6. 最初と最後の頁 57-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山下剛範, 磯貝珠美, 加藤俊宏, 川ノ口潤, 伊藤崇志, 具然和, 有馬寧
2. 発表標題 タウリン欠乏は放射線曝露による細胞損傷をもたらす
3. 学会等名 第8回国際タウリン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤俊宏, 山下剛範, 伊藤崇志, 西村明展, 有馬寧
2. 発表標題 若齢期おける骨密度とタウリン欠乏の関連
3. 学会等名 第8回国際タウリン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下剛範、磯貝珠美、加藤俊宏、伊藤崇志、具然和、有馬寧
2. 発表標題 タウリン欠乏が放射線曝露によるマウス腸上皮の増殖に与える影響
3. 学会等名 第7回国際タウリン研究会日本部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤俊宏, 山下剛範, 西村明展, 加藤公, 伊藤崇志, 有馬寧
2. 発表標題 マイクロCTを用いたタウリントランスポーターノックアウトマウスの三次元骨形態計測
3. 学会等名 第7回国際タウリン研究会日本部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下剛範, 加藤俊宏, 川ノ口潤, 伊藤崇志, 具然和, 有馬寧
2. 発表標題 タウリン欠乏は放射線曝露による小腸損傷を悪化させる
3. 学会等名 第9回国際タウリン研究会日本部会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	有馬 寧 (ARIMA YASUSHI) (30263015)	鈴鹿医療科学大学・医療科学研究科・教授 (34104)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	加藤 俊宏 (KATO TOSHIHIRO)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------