

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：82110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K04954

研究課題名(和文) 自然放射線被ばくの環境変化に対する生体恒常性維持機能の解明

研究課題名(英文) Elucidation of homeostatic mechanism in response to environmental changes due to natural radiation

研究代表者

神崎 訓枝 (Kanzaki, Norie)

国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・核燃料・バックエンド研究開発部門 人形峠環境技術センター・研究職

研究者番号：70826510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ラドン吸入後のマウスの抗酸化機能に焦点を当てたメタボローム解析を実施し、肺と血清の代謝物を網羅的に解析して、その結果から被ばく条件による違いをまとめた。血清のグルタチオン等を分析すると、マウスはラドン吸入後に抗酸化状態にあることが分かったが、肺への影響は明確には分からなかった。そこで、X線照射実験による高線量被ばくとの比較や機械学習等を用いた詳細なデータ解析を行い、ラドン濃度に対する生物学的反応と吸入期間に対する生物学的反応には異なる反応があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ラドン吸入後のマウス肺の被ばく影響を評価するため、抗酸化物質グルタチオンの持つチオール基に余分なイオウが結合した活性イオウ分子種に着目したメタボローム解析を行い、超低線量で慢性的に被ばくしたときの生体内の酸化ストレス状態がどのように制御されているかを明らかにした。被ばくとイオウ代謝の関連は分かっていないことが多く、放射線生物学分野でも新しい有益な知見が得られたと言える。また、適度な外部刺激によって酸化ストレスが制御される機構の一端が解明され、酸化ストレス関連疾患の新しい治療戦略等にも役立つと期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we conducted a metabolomic analysis focusing on the antioxidant function after radon inhalation. We comprehensively analyzed metabolites in the lungs and serum, and summarized the results as differences in irradiation conditions. According to serum analysis, the mice developed an antioxidant state after radon inhalation. However, the effect on the lungs following radon inhalation could not be clearly demonstrated. Then, the results were compared with the results of high-dose exposure from X-ray irradiation experiments. Furthermore, data analysis was performed using machine learning. Finally, we suggested that there are differences between biological responses to radon concentration and biological responses to inhalation time.

研究分野：放射線生物学、情報科学

キーワード：ラドン 低線量放射線 抗酸化機能

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

放射線リスクと言えば主に「癌」について議論されるが、原子力への信頼回復には、癌には至らない低線量放射線の影響を正確に伝えることも重要と言える。我々はこれまで、マウスを用いた動物実験により、ラドン吸入による低線量被ばくで、諸臓器中の抗酸化能が向上し、疾患抑制効果があると報告した。この機構にはまだ知られていない関連物質や機能がたくさん存在し、さらなる研究によって、放射線の有益効果(いわゆる放射線ホルミシス効果)解明の糸口がつかめると考える。

最近、研究代表者は、ラドン吸入後のマウス脳中の活性イオウ分子種を網羅的に分析し、興味深い代謝の変化を見出した。活性イオウ分子種とは、システイン(CysSH)やグルタチオン(GSH)等のチオール基に過剰にイオウ分子が付加した物質(CysSSH、GSSH等)で、高い抗酸化機能を持っていると言われている。活性イオウ分子種を中心としたメタボローム解析の結果、ラドン吸入の総曝露量(ラドン濃度×吸入日数)が同じでも、吸入日数の長さによって影響度が異なっていることを発見した。全体的に見て、1日間曝露(短期)のデータは高めに予測され、10日間(長期)のデータは低めに予測され、放射線に対する恒常性維持機能(環境順応性)を定量的に実証した。しかし、脳以外の臓器での反応については依然分かっていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、低線量域での放射線生体影響の議論を補う成果を得るため、ラドン吸入後のマウス肺の抗酸化能に注目したメタボローム解析を行う。具体的には、マウスへのラドン曝露試験により、血清と肺を分析サンプルとして採取し、活性イオウ分子種を分析する。そのデータを機械学習等によって解析し、ラドン曝露量と代謝の変化の関連を議論する。

### 3. 研究の方法

#### (1) マウスのラドン吸入とX線照射

8週齢オスBALB/cマウスを使用し、ラドン吸入試験とX線照射試験を行った。ラドン吸入試験では、ラドン濃度を20(バックグラウンド)、200、2000、20000 Bq/m<sup>3</sup>としたマウスケージ内で、マウスを1、3、10日間飼育し、ラドンを吸入させた。X線照射試験では、線量率0.7 Gy/minで、0(非照射)、0.5、1、3 Gyをマウスの全身に照射した。

#### (2) 活性イオウ分子種等の分析

ラドン吸入直後、または、X線全身照射1日後のマウス血清と肺を分析サンプルとして、種々活性イオウ分子種を中心に高速液体クロマトグラフ質量分析法で検出した。ただし、ラドン吸入後の血清については、20000 Bq/m<sup>3</sup>の1日間のデータのみとした。

#### (3) データ解析

分析の結果は、未処置の群の平均値が1となるように、未処置群の平均に対する相対値に変換して用いた。各群の平均値の差については、Tukey検定を適用した。ラドン曝露量と代謝の変化の関連には、無相関検定と重回帰分析でステップワイズ法を行った。また、機械学習によるクラスタリングを行って、ラドン吸入群の特徴抽出を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) ラドン吸入試験の結果

ラドン吸入試験では、20000 Bq/m<sup>3</sup>で1日間をした直後、マウス血清中のGSH、GSSGが減少した。このとき、酸化ストレスの指標になるGSH/GSSG比を見ると増加していた。さらに、活性イオウ分子種のGSSHは1.5倍程度増加しており、ラドン吸入後、抗酸化状態となっていることが分かった。しかし、肺中のGSH、GSSG、これらの活性イオウ分子種はラドン曝露条件によって変化がまちまちで、その特徴を把握することは難しかった(図1)。この他にも関連物質がいくつか検出されているが、分かりやすい特徴は見られなかった。

ラドン吸入試験の血清のデータから見ると、ラドン吸入後に抗酸化状態になっていることは分かったが、肺への影響を明確に示すことはできなかった。本実験のラドン吸入試験の被ばく線量は最大でも数十μGy程度と試算され、超低線量被ばくであったためと考えられる。そこで、陽性対照としてX線照射試験を実施した。

#### (2) X線照射試験の結果

X線照射試験では、マウス血清中のシスタチオニンやタウリンの減少、ホモセリンやセリンの増加等、特徴的な変化が見られ、その変化は線量に依存していた。一方で、GSHやGSSG等では統計的有意な変化は見られず、活性イオウ分子種についても特徴的な変化はなかった。肺では、チアミンの増加、システインやシスタチオニンの減少が見られたが、血清と同様に、GSHやGSSG等では統計的有意な変化は見られず、活性イオウ分子種についても特徴的な変化はなかった。

X線照射試験では、GSHの合成に関わる物質の量に線量依存的な影響が見られた。被ばくにより、本研究で分析した代謝のバランスが崩れることが検証できた。

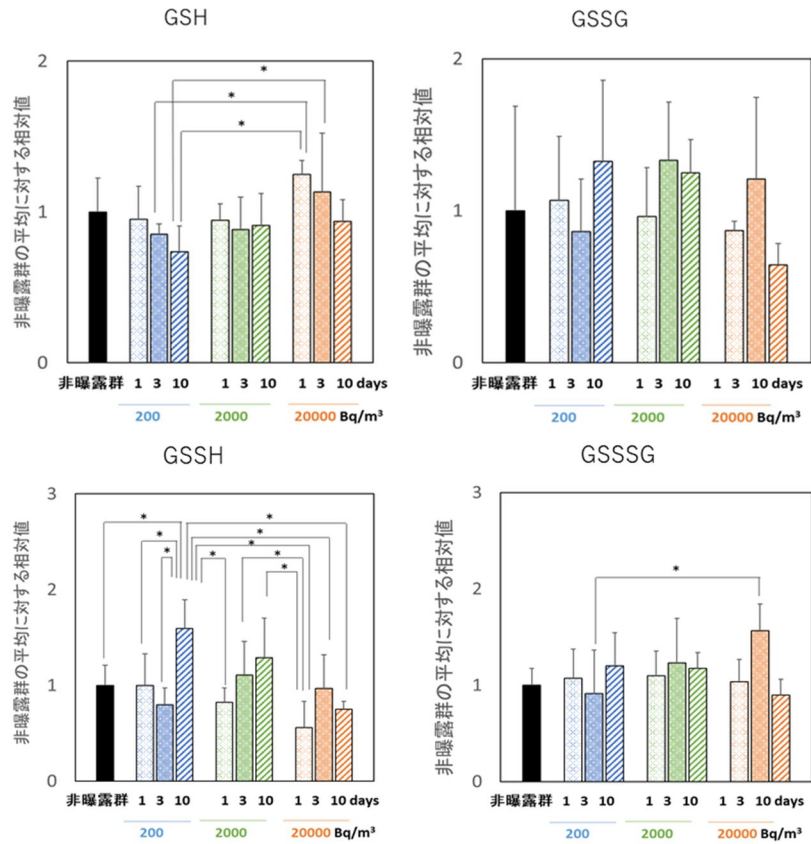


図1. ラドン吸入後のマウス肺中のGSHとGSSGとその活性イオウ分子種の変化

(3) ラドン吸入がマウス肺の代謝に与える影響

ラドン吸入試験の肺データで無相関検定を行った結果、GSHとその活性イオウ分子種は、ラドン濃度と吸入期間に対して、正負逆の相関になっていることが分かった。重回帰分析では、GSHに関わる複数の代謝物量とラドン曝露量の関連が明らかにできた。特に重要な指標となるのは、GSSSG、ヘルシニン、L-システイン酸、システインスルフィン酸、ホモシステイン等であった。機械学習によるクラスタリングは、ここまでの結果を基に、ラドン濃度と吸入期間で分けて解析することで、分類することが可能となった(図2)。

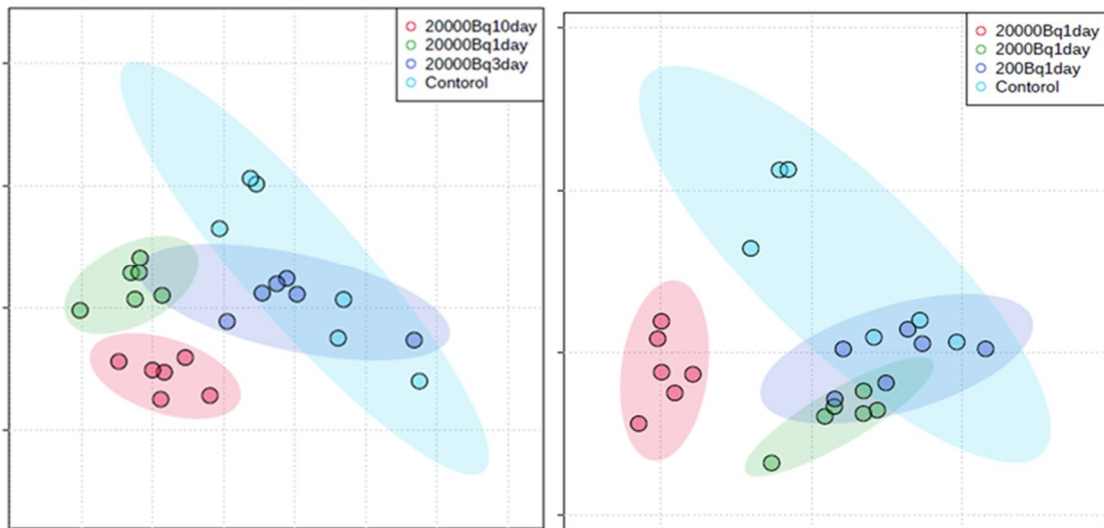


図2. ラドン濃度 20000 Bq/m<sup>3</sup> (左) と吸入期間 1 日間 (右) のデータの分類結果

本研究では、ラドン吸入後のマウス肺の抗酸化能に注目したメタボローム解析により、ラドン曝露量と代謝の変化の関連を調査した結果、ラドン濃度(線量率)に対する生体反応と吸入期間(被ばくする期間)に対する生体反応が異なるメカニズムを持つ可能性が示唆された。今後、何が異なるのか詳細な検討を進めていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 神崎訓枝、迫田晃弘、片岡隆浩、田中裕史、山岡聖典
2. 発表標題 ラドン吸入によるマウス臓器中のイオウ関連代謝物の変化
3. 学会等名 第58回 アイソトープ・放射線研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神崎訓枝、迫田晃弘、片岡隆浩、山岡聖典
2. 発表標題 機械学習を用いたラドン吸入後のマウス臓器におけるメタボロミクスデータの解析
3. 学会等名 日本放射線影響学会 第64回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神崎訓枝、迫田晃弘、片岡隆浩、山岡聖典
2. 発表標題 ラドン吸入によるマウス肺中のイオウ関連代謝物の変化
3. 学会等名 日本放射線影響学会 第65回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神崎訓枝、迫田晃弘、片岡隆浩、山岡聖典
2. 発表標題 ラドン吸入の濃度と機関によるマウス肺のレドックス状態の変化
3. 学会等名 第76回 日本酸化ストレス学会 学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Norie Kanzaki, Lue Sun, Akihiro Sakoda, Takahiro Kataoka, Kiyonori Yamaoka
2. 発表標題 Changes in glutathione-related metabolites in mouse lungs following radon inhalation or X-ray irradiation
3. 学会等名 the 17th International Congress for Radiation Research (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 神崎訓枝、迫田晃弘、片岡隆浩、山岡聖典
2. 発表標題 ラドン吸入後のマウス心臓における代謝物量の変化
3. 学会等名 日本放射線影響学会 第66回大会
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

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