

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：82502

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19683

研究課題名（和文）抗酸化能は放射線晩期障害のインディケータとなるか

研究課題名（英文）Antioxidant capacity as an indicator of radiation late effects

研究代表者

盛武 敬（MORITAKE, Takashi）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学研究所 放射線規制科学研究部・部長

研究者番号：50450432

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：放射線晩期障害は、活性酸素種（ROS）の増加や抗酸化能の低下といった、酸化ストレスとの関連が明らかになっている。本研究のマウス5Gy全身照射実験の結果からは、被ばく後に血液抗酸化能は慢性的な低下が持続し、低下パターンにマウス系統（A/J, ICR）差が認められた。放射線晩期障害である放射線白内障は3Gy全身急性被ばくで被ばく後600日程度の長期間を経ないと所見が出現しないが、眼球内グルタチオン量は同被ばく後4日から45日の間では有意な低下を見せ、その後コントロール群との差は消失した。3Gy全身慢性被ばくでは急性被ばくと同傾向を示したが統計学的有意差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

放射線晩期障害の発症リスクを被ばく後の早期に予測できれば、その予防的介入（治療）が可能となる。放射線によるDNA損傷やフリーラジカル等の蓄積によるタンパク質の変性が放射線白内障の原因として考えられているが、正確な発症メカニズムは未だ明らかになっていない。本研究では、全身被ばく後に血液の抗酸化能（グルタチオンレベル）が持続的に低下するのに対して、眼球内グルタチオンレベルは回復を示すことが分かり、水晶体内部と全身の血液では異なるグルタチオン変動パターンを明らかにした。本データは急性・慢性被ばく後の眼内の抗酸化能を評価した世界初の報告となり、放射線白内障発症機序の解明に貢献した。

研究成果の概要（英文）：Radiation late effects are associated with oxidative stress, such as increased reactive oxygen species (ROS) and decreased antioxidant capacity. The 5 Gy whole-body irradiation experiment results in mice in this study showed that the blood antioxidant capacity was chronically decreased after exposure, and mouse strain differences (A/J, ICR) were observed in the decrease pattern. Radiation cataract, a late effect of radiation, did not appear until about 600 days after exposure to 3 Gy whole-body acute irradiation. However, the amount of glutathione in the eye showed a significant decrease from 4 to 45 days after acute whole-body exposure to 3 Gy, after which the difference from the control group disappeared. 3 Gy whole-body chronic exposure showed the same tendency as acute exposure, but the difference was insignificant.

研究分野：医療放射線防護

キーワード：晩期障害 慢性被ばく 低線量被ばく 低線量率被ばく 血液抗酸化能 放射線白内障 グルタチオン

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射線は、病気の診断治療や原子力発電に役立つ一方、原発事故や原爆などの放射線災害は多数の一般市民が被ばくするような重大な社会問題の要因となる。放射線のヒトへの影響は、被ばく後数日中に発症する「急性障害（皮膚炎、造血系障害など）」と被ばく後数年～数十年経って発症する「晩発障害（がん、白内障、動脈硬化など）」に大別される。急性障害はほぼほぼ組織反応（旧確定的影響）であり、しきい線量（発症に必要な最小線量）が存在する。一方で、晩発障害はしきい線量が無い、確率的影響か、しきい線量があったとしても急性障害のそれよりもだいぶ低いことが知られている。晩発障害の発症リスクを被ばく後の早期に予測し、予防的介入（治療）によって晩発障害の発症を抑制できれば素晴らしいが、以下の示す困難点により、実現できていない。

①原子力災害などの場合、災害発生当初は高い線量率となるが、時間経過とともに線量率が低下することから、単純な総線量や線量率（預託線量）では晩発障害との関連は正確に説明できない。医療被ばくも同様に不定期不定量の被ばくとなる。

②遺伝的体質的な放射線晩発障害の発症しやすさに関するエビデンスが少ない。

このような背景から、平成29年3月31日に国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 放射線リスク・防護研究基盤準備委員会が中心となって『放射線リスク・防護研究基盤準備委員会報告書』をまとめ、「放射線により誘導されると考えられる疾患について、将来的にその疾患の発症に繋がるバイオインディケータータや初期症状を同定することが重要である」と提言した。

一方で、晩発障害のほとんどの疾患は、炎症と酸化ストレス関連疾患であることが知られており、かねてから放射線晩発障害と炎症、酸化ストレスの関連が疑われてきた。我々もこれまでにマウス実験により、被ばく線量に比例して血液抗酸化能が低下することを報告した。さらにこの低下が死亡するまで慢性的に続くことを報告した。

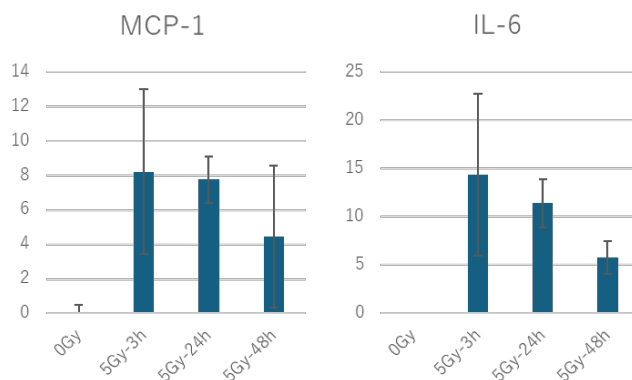


Fig. 1 被ばく48時間後までの炎症性サイトカインの変化

2. 研究の目的

本研究では我々が観察したような抗酸化能低下が晩発障害リスク予測指標として有望か否か動物実験により評価を行う。福島野生ニホンザルの血液サンプルを解析し、福島で問題となっている慢性（低線量低線量率）被ばくと血液抗酸化能との関係を明らかにする。なお、本研究では評価する晩発障害を白内障とした。

3. 研究の方法

①マウスにX線を5Gy全身急性照射後経時的に採血を行い、炎症性サイトカイン（IL-6、IL-10、IFN- γ 、IL-1b、IL-4、MCP-1、TNF）の測定を行った。

②マウスに総線量3Gyの γ 線を全身急性照射または72時間の慢性照射し、眼球のグルタチオン量の変化を評価した。

③マウスに5Gyの γ 線を全身急性照射し、経時的に血液抗酸化能と水晶体混濁状況の評価した（細隙灯顕微鏡（Smart Eye Camera, OUI Inc.）による）。照射300日後600日後に解剖を行い、水晶体の状況とグルタチオン量を評価した（実体顕微鏡による）。

④福島地区または対照地区で害獣として処分されたニホンザルの血液抗酸化能を解析した。

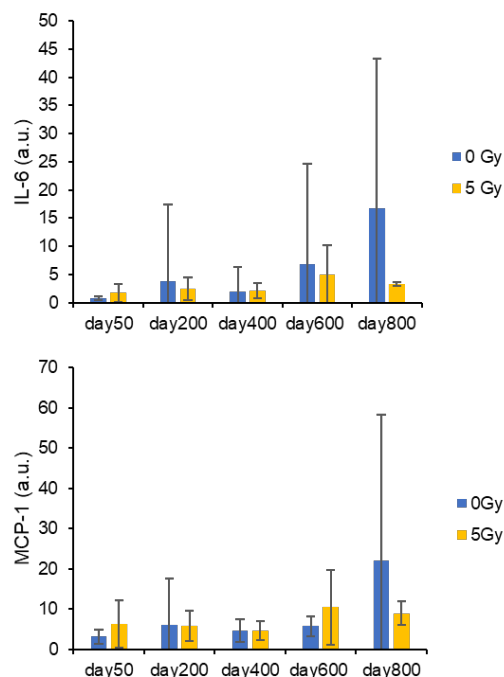


Fig. 2 被ばく50日以降の炎症性サイトカインの変化。経過時間が長いほど死亡するマウスが増えるため、生存バイアスに注意する必要がある。

4. 研究成果

被ばく線量の高い広島原爆被爆者で慢性的に(被ばく後数十年経過しても)炎症が高いことが報告されているが、我々の実験系(マウス)で同様な現象(被ばく群で慢性炎症)が見られるか解析した。照射後短期間(48時間後まで)では各種サイトカインの増加が見られたが、長期的(200日後以降)には確かな現象として観察することができなかった(Fig. 1 and 2)。慢性炎症という指標ではヒトとマウスでは異なる応答を示した。この原因として、寿命差などを考慮する必要がある。

水晶体は生体の中で、最もグルタチオン量が豊富な組織の一つである。グルタチオンの減少すなわち酸化ストレスの増加が白内障発症に関与するとされており、本邦においてはグルタチオンの点眼薬が白内障進行防止のために処方されている(エビデンスの強さに関しては別途議論)。我々は全身被ばく後の眼球のグルタチオン量の変化を解析したところ、急性被ばくでは被ばく後、4~45日間有意に低下し、250日後には非照射群と同じレベルまで戻った。また、慢性被ばく群では、4日後で、有意ではないものの、低下傾向であり、45日後には回復していた(Fig. 3)。血液の抗酸化能は被ばく後に回復しなかったため、水晶体と血液は異なる変動パターンを示したことになる。なお、これは世界で初めて、慢性被ばく後の眼の抗酸化能を評価した報告となった。

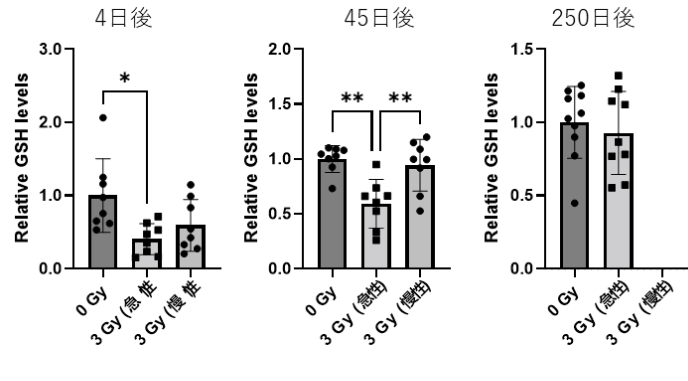


Fig. 3 急性および慢性全身被ばく後のグルタチオン量の変化。Sun, Lue, et al. "Ionizing radiation reduces glutathione levels in the eye: A pilot study." *Journal of Radiation Research and Applied Sciences* 15.2 (2022): 106-110.から引用および修正。

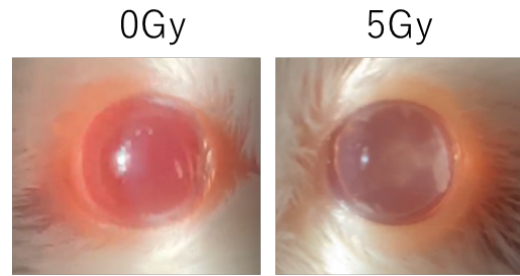


Fig. 4 被ばく600日後の細隙灯顕微鏡画像。5Gy群で濁りがあるが、白内障だという確定診断はされていない。

次に抗酸化能と放射線白内障発症の関連性を調査するため、異なる2系統のマウス(AJとICR)に対して上述の③の実験を行った。その結果、AJとICRでは抗酸化能の変化のパターンが異なることが観察された。また、5Gyという高めの線量を照射したにもかかわらず、被ばく後600日経過しないと放射線白内障(らしき混濁)が観察できなかった(Fig. 4)。

福島地区と対照地区の合計で92頭分のニホンザル試料を入手し、抗酸化能の比較を行った。福島地区と対照地区間に有意差はなかった(Fig. 5)。我々の結果は現在の福島地区の環境放射線量というのは、線量計で測定すれば、値は高く出るが、生体への影響は大きくないという見方を支持するものであると考えられる。

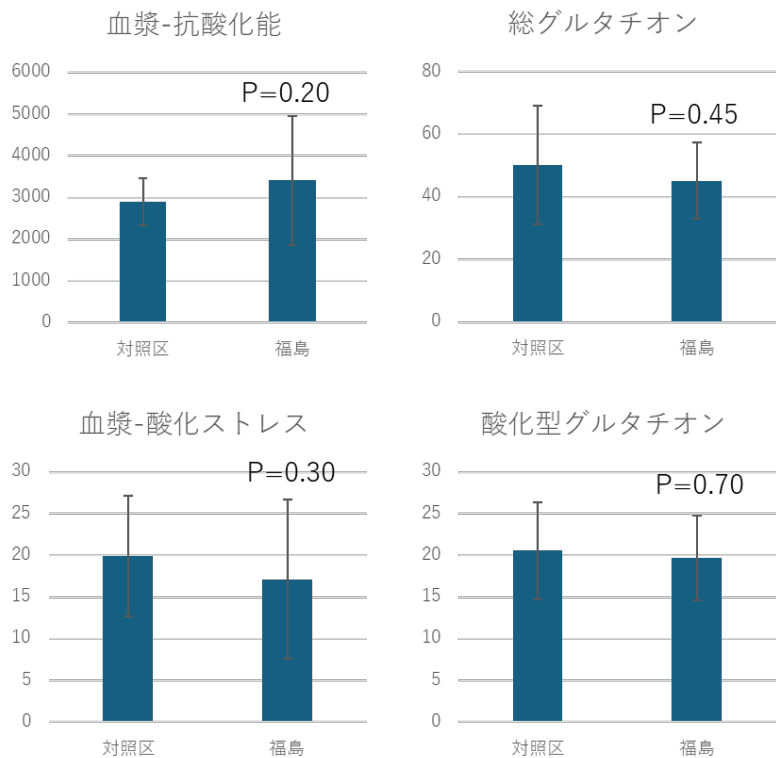


Fig. 5 福島地区と対象地区のニホンザルの抗酸化能。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sun Lue、Inaba Yohei、Sogo Yu、Morikawa Kumi、Kunugita Naoki、Chida Koichi、Moritake Takashi	4. 巻 63
2. 論文標題 Analysis of whole-blood antioxidant capacity after chronic and localized irradiation using the i-STRap method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 30 ~ 35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrab099	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sun Lue、Inaba Yohei、Sogo Yu、Kunugita Naoki、Chida Koichi、Moritake Takashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Ionizing radiation reduces glutathione levels in the eye: A pilot study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research and Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 106 ~ 110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jrras.2022.05.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 孫 略
2. 発表標題 放射線被ばくによる生体の抗酸化能の変化とその意義に関する研究
3. 学会等名 日本放射線影響学会第64回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 盛武 敬
2. 発表標題 抗酸化能に着目した放射線生物応答
3. 学会等名 令和4年東京RBC新春放談会（招待講演）
4. 発表年 2022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	孫 略 (SUN Lue) (40757704)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・研究員 (82626)	
研究 分担者	鈴木 正敏 (SUZUKI Masatoshi) (60515823)	東北大学・災害科学国際研究所・講師 (11301)	

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
---------	---------