

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：34104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15809

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分子機構の解明

研究課題名(英文) Understanding the Mechanisms 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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は4.5Gy全身X線照射後のマウス小腸損傷に対するタウリン投与を検討した。タウリンは放射線曝露後の小腸におけるタウリントランスポーター発現の減少を抑制した。さらに、タウリンは放射線誘発による酸化損傷を抑制した。これらの結果は、タウリンがタウリントランスポーターを介してタウリンの損失を補い、おそらくサイトカインやROSによって引き起こされる炎症を抑制することにより、放射線誘発性の小腸損傷からの回復に寄与することを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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に行った本研究の成果として、放射線曝露後のタウリン投与によりマウス小腸組織のタウリントランスポーター発現が増加し、組織中のDNA損傷を抑制することを明らかにした。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、がん治療や意図しない自然災害やテロリズムによって引き起こされる原子力発電所からの放射線曝露による一般人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)：We tested the taurine administration on small intestinal injuries of mice after 4.5 Gy whole body X-irradiation. Taurine suppressed the decrease in the expression of taurine and taurine transporter in the small intestine after radiation exposure. Moreover, taurine suppressed radiation-induced oxidative damage in the small intestine after radiation exposure. These results suggest that taurine might compensate for the taurine losses via taurine transporter and, contribute to recovery from radiation-induced small intestine injury, possibly by suppressing an inflammation caused by cytokines and ROS.

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 8-OhdG 8-nitroguanine TNF- 放射線損傷緩和

## 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暴露は、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。しかし、放射線防護剤は放射線暴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、放射線暴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。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ることが報告されている。つまりタウリンを用いた放射線による細胞損傷の緩和効果は、タウリントランスポーター発現に関連する可能性がある。しかし放射線被ばく影響の緩和にタウリンを応用するためには、未だ明らかではないものが多く、その放射線損傷緩和機構を解明する必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究は、放射線曝露を行ったマウスに対してタウリン投与を行い、タウリントランスポーター発現に与える影響を病理組織学的手法を用いた組織/遺伝子発現解析を通じて、放射線による細胞損傷をタウリンが調節する分子機構を明らかにするものである。原子力発電所の事故だけではなく、がん治療法として電離放射線にさらされるヒトへの放射線被ばく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が目的である。

### 3. 研究の方法

#### (1) 細胞外タウリン濃度の量的変化と組織タウリントランスポーター発現との関連を解析

我々は、小腸組織解析から放射線曝露によりタウリントランスポーター発現が低下することを報告している (The 20th international taurine meeting. 韓国, 2016年)。しかし、放射線曝露後のタウリン投与により組織タウリントランスポーター発現の量的変化がみられるかは不明である。そこで放射線曝露後のタウリン投与マウス末梢血液、小腸組織切片から病理組織学的手法により、タウリン濃度の量的変化と組織タウリントランスポーター発現との関連を組織学的に比較し解析した。

#### (2) 放射線曝露後のタウリン投与が DNA 損傷緩和をもたらす機構の解明

放射線曝露後のタウリン投与が小腸組織以外の組織におけるタウリントランスポーター発現に影響を与えるか不明であり、さらに組織中の DNA 損傷を抑制するかを検討するため、1) 放射線曝露モデルマウスにタウリンを投与し腎組織タウリントランスポーター発現変化への影響を検討した。2) 放射線曝露後のタウリン投与により酸化 DNA 損傷マーカーである 8-OHdG 発現およびニトロ化 DNA 損傷のマーカーである 8-nitroguanine 発現に与える変化を病理組織学的に検討した。

#### (3) 放射線曝露後のタウリン投与がタウリントランスポーター発現の量的変化をもたらす機構の解明

放射線による細胞損傷は、活性酸素種 (ROS) 産生に関連する。ROS の産生は、NF- $\kappa$ B の活性化による TNF- $\alpha$ 、IL- $\alpha$  などの炎症性サイトカインが原因である炎症に基づくプロセスを含むことが知られている。

本研究は、放射線による細胞損傷をタウリンが調節する分子機構を明らかにするという観点より、放射線誘導性炎症関連因子である TNF- $\alpha$  および NF- $\kappa$ B がタウリントランスポーター発現を調節するのかを病理組織学的に検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 細胞外タウリン濃度の量的変化と組織タウリントランスポーター発現との関連を解析

実験群はコントロール、7Gy 照射群、7Gy 照射+タウリン 3000mg/Kg 投与群、4.5Gy 照射群、4.5Gy 照射+タウリン 3000mg/Kg 投与群、照射群、4.5Gy 照射+タウリン 1500mg/Kg 投与群とした。タウリンは放射線全身曝露後に毎日研究終了まで投与した。生存率と小腸組織中のタウリン局在及びタウリントランスポーター発現を病理組織学的手法により、細胞外タウリン濃度との関連を組織学的に比較し解析を行った。

放射線曝露後のタウリン投与による生存率について有意な変化は認められなかった。コントロールに比較し、7Gy 照射によりタウリン局在及びタウリントランスポーター発現は低下した。またリンパ球数の低下抑制が確認された (Yamashita T et al. Adv Exp Med Biol. 2017)。4.5Gy 照射によってもタウリン局在及びタウリントランスポーター発現は低下したが、タウリン 1500mg/Kg 投与により発現低下が抑制された。

タウリン 1500mg/Kg 投与は、4.5Gy 照射によるタウリン局在及びタウリントランスポーター発現の低下を抑制した。タウリン 3000mg/Kg ではタウリン局在及びタウリントランスポーター発現の低下を抑制していないことから最適なタウリン濃度が存在する可能性が考えられる。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カギとなることが示唆された (The 21th international taurine meeting, 中国, 2018 年)。

## (2) 放射線曝露後のタウリン投与が DNA 損傷緩和をもたらす機構の解明

放射線曝露後のタウリン投与が小腸組織以外の組織におけるタウリントランスポーター発現に影響を与えるか。組織中の DNA 損傷を抑制するかを検討した結果、我々がすでに明らかにした小腸組織同様に腎組織においても放射線曝露によるタウリン局在およびタウリントランスポーター発現の低下抑制が確認できた (Ma N, et al., [Yamashita T.](#) Adv Exp Med Biol. 2019)。さらに放射線曝露後のタウリン投与により 8-OHdG 発現および 8-nitroguanine 発現増加が抑制された (第 35 回日本診療放射線技師学会大会、2019 年)。このことからタウリン投与は、4.5Gy 照射による DNA 損傷を抑制することが明らかとなった。さらにこの発現増加抑制は先に得られた放射線曝露によるタウリン局在およびタウリントランスポーター発現の低下抑制と一致した。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 DNA 損傷緩和を調節するカギとなることが示唆された。

## (3) 放射線曝露後のタウリン投与がタウリントランスポーター発現の量的変化をもたらす機構の解明

放射線曝露後のタウリン投与により TNF- $\alpha$  発現は抑制された。しかし NF- $\kappa$ B 発現には大きな変化が認められなかった。このことからタウリンは、小腸での TNF- $\alpha$  の発現を抑制することにより、放射線誘導性細胞損傷を緩和する可能性が示唆された。さらにこの発現増加抑制は先に得られた放射線曝露によるタウリン局在およびタウリントランスポーター発現の低下抑制と一致した。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。TNF- $\alpha$  発現の抑制がタウリントランスポーター発現の維持を調節するカギとなることが示唆された (第 6 回国際タウリン研究会日本部会、2020 年)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 5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 山下剛範、磯貝珠美、北岡ひとみ、加藤俊宏、具然和、有馬寧	4. 巻 Vol.5
2. 論文標題 タウリンによる放射線誘導性細胞損傷緩和効果-放射線腎症緩和の可能性-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Taurine Research	6. 最初と最後の頁 36-38
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 加藤俊宏、伊藤崇志、山下剛範、有馬寧	4. 巻 Vol.5
2. 論文標題 タウリントランスポーターノックアウトマウスにおける血清骨代謝マーカーの検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Taurine Research	6. 最初と最後の頁 39-41
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 Ma Ning, Kato Toshihiro, Isogai Tamami, Gu Yeunhwa, Yamashita Takenori	4. 巻 1155
2. 論文標題 The Potential Effects of Taurine in Mitigation of Radiation Nephropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 497 ~ 505
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-981-13-8023-5_46	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 Yamashita Takenori, Kato Toshihiro, Isogai Tamami, Gu Yeunhwa, Ma Ning	4. 巻 1155
2. 論文標題 Protective Effects of Taurine on the Radiation Exposure Induced Cellular Damages in the Mouse Intestine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 443 ~ 450
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-981-13-8023-5_41	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、馬寧	4. 巻 Vol.4
2. 論文標題 放射線誘発細胞傷害とタウリン	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Taurine Research	6. 最初と最後の頁 32-34
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 加藤俊宏、山下剛範、伊藤崇志、馬寧	4. 巻 Vol.4
2. 論文標題 タウリントランスポーターノックアウトマウスにおける骨微細構造の検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Taurine Research	6. 最初と最後の頁 38-40
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 Yamashita Takenori, Kato Toshihiro, Tunekawa Masahiro, Gu Yeunhwa, Wang Shumin, Ma Ning	4. 巻 975
2. 論文標題 Effect of Radiation on the Expression of Taurine Transporter in the Intestine of Mouse	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 729 ~ 740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-94-024-1079-2_57	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 Toshihiro, Tsunekawa Masahiro, Wang Shumin, Yamashita Takenori, Ma Ning	4. 巻 975
2. 論文標題 Effect of Taurine on iNOS-Mediated DNA Damage in Drug-Induced Renal Injury	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 717 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-94-024-1079-2_56	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 Tsunekawa Masahiro, Wang Shumin, Kato Toshihiro, Yamashita Takenori, Ma Ning	4. 巻 975
2. 論文標題 Taurine Administration Mitigates Cisplatin Induced Acute Nephrotoxicity by Decreasing DNA Damage and Inflammation: An Immunocytochemical Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 703 ~ 716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-94-024-1079-2_55	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, 具然和, 馬寧	4. 巻 Vol.3
2. 論文標題 放射線暴露とタウリントランスポーター発現	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Taurine Research	6. 最初と最後の頁 46-47
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 加藤俊宏, 伊藤崇志, 山下剛範, 米田操, 馬寧	4. 巻 Vol.3
2. 論文標題 タウリントランスポーターの発現と骨量との関連	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Taurine Research	6. 最初と最後の頁 33-35
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12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 山下剛範, 磯貝珠美
2. 発表標題 タウリンは放射線誘発細胞損傷をどのように緩和するのか
3. 学会等名 第35回日本診療放射線技師学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下剛範、加藤俊宏、具然和、馬寧
2. 発表標題 タウリンの放射線誘発性損傷緩和効果
3. 学会等名 第5回国際タウリン研究会日本部会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤俊宏、山下剛範、伊藤崇志、有馬寧
2. 発表標題 タウリントランスポーターノックアウトマウスにおける血清骨代謝マーカーの検討
3. 学会等名 第5回国際タウリン研究会日本部会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takenori Yamashita, Toshihiro Kato, Tamami Isogai, Yeunhwa Gu, Ning Ma
2. 発表標題 Effects of the Different Radiation Dose Levels on the Expression of Taurine Transporter in the Small Intestine of Mouse
3. 学会等名 The 21th international taurine meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ning Ma, Takenori Yamashita, Toshihiro Kato, Tamami Isogai, Yeunhwa Gu
2. 発表標題 Effects of Taurine on the Expression of Taurine and Taurine Transporter in the Kidney of Mouse with Radiation Exposure
3. 学会等名 The 21th international taurine meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshihiro Kato, Takenori Yamashita, Takashi Ito, Akinobu Nishimura, Aki Hukuda, Ko Kato, Ning Ma
2. 発表標題 Characterization of bone formation in taurine transporter knockout mice
3. 学会等名 The 21th international taurine meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下剛範
2. 発表標題 放射線誘導性細胞損傷とタウリン発現変動
3. 学会等名 第11回中部放射線医療技術学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下剛範、加藤俊宏、具然和、磯貝珠美、馬寧
2. 発表標題 放射線暴露線量の違いはタウリン局在にどのような変化をもたらすのか
3. 学会等名 第4回 国際タウリン研究会日本部会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 タウリントランスポーターノックアウトマウスにおける破骨細胞活性の観察
2. 発表標題 加藤俊宏、山下剛範、伊藤崇志、馬寧
3. 学会等名 第4回 国際タウリン研究会日本部会学術集会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 山下剛範、岡添大紀
2. 発表標題 放射線誘導性細胞損傷減少の分子機構とタウリン局在の関連
3. 学会等名 第10回 中部放射線医療技術学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 磯貝珠美、宮林立樹、長沼唯、長谷川悠介、山下剛範
2. 発表標題 放射線被曝におけるタウリンの有用性
3. 学会等名 第10回 中部放射線医療技術学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長沼唯、長谷川悠介、磯貝珠美、宮林立樹、山下剛範
2. 発表標題 放射線ホルミシスとして得られる抗酸化効果に関連する因子の同定
3. 学会等名 第10回 中部放射線医療技術学術大会
4. 発表年 2017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
研究協力者	有馬 寧  (Arima Yasushi)		

## 6. 研究組織（つづき）

	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)		