

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11651

研究課題名(和文)生活時間の乱れが放射線影響に与える効果とその予防策に関する研究

研究課題名(英文)A study of modulation of radiation effects by disruption of a regular light-dark cycle in a day

研究代表者

中島 徹夫(Nakajima, Tetsuo)

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 放射線影響研究部・グループリーダー(定常)

研究者番号：80237271

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：生活リズムの乱れの放射線リスクへの関与を評価し光周期の放射線影響における役割を明らかにすることを目的とし、1日の光周期時間を変えて飼育し時差ボケ状態を生じさせるマウス実験系を用いた。光を浴びることでその生成が抑制され生体内のリズムを司っているメラトニン生成が認められるマウス系統と認められていない系統マウスでの、生活リズム変化を生じた状態での放射線影響の修飾効果を分子レベルで解析した。時差ボケは放射線影響を分子レベルで修飾し、日周性を持った放射線照射後の持続的な変化がみられた抗酸化機能を持つ代謝因子の変化など興味深い知見を得た。今後は見出された因子を手掛かりに検証していく必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの社会生活は益々多様化し、現代においては不規則な生活時間が常態化している場合もある。職業的には航空機乗務員や医療関連従事者は常にシフト体制の中での業務となり、健康への影響が懸念されている。実際に航空機乗務員でのがんのリスクの増加が報告されている。航空機乗務員は高いレベルの自然放射線に曝され、また医療関連業務は放射線被ばくの機会のある環境であり、放射線によるリスクへの生活リズムの乱れの影響を評価することは現代生活における喫緊の課題である。本研究は、生活リズムの変化により放射線影響が分子レベルでの変化で修飾される場合があることを示した。生体内リズムの管理の重要性を示すものである。

研究成果の概要(英文)：A regular light-dark cycle in a day is important to regulate circadian rhythm in organisms. Its disruption influences our health and might modulate radiation effects. Particularly, flight crews or medical radiation workers have opportunities exposed to natural or medical radiations as well as shift working. To evaluate modulation of circadian rhythm disruption on radiation effects, radiation-induced molecular and metabolic changes in livers or serum of jet-lag model mice have been investigated. Using B6C3F1 mice, we demonstrated some specific alteration in livers after irradiation. As C57BL/6J mice cannot produce melatonin, which regulates circadian rhythm through light regulation, we evaluated differences between the two mouse strains in the jet-lag model. Some alterations were observed after irradiation or/and jet-lag treatment. We will perform detailed analyses to identify specific pathways depending on jet-lag stress and irradiation.

研究分野：放射線生物学

キーワード：光リズム 放射線影響

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトの社会生活は益々多様化し、現代においては不規則な生活時間が常態化している場合もある。職業的には航空機乗務員や医療関連従事者は常にシフト体制の中での業務となり、健康への影響が懸念されている。実際に航空機乗務員でのがんのリスクの増加が報告されている。航空機乗務員は高いレベルの自然放射線に曝され、また医療関連業務は放射線被ばくのある環境であり、放射線によるリスクへの生活リズムの乱れの影響を評価することは現代生活における喫緊の課題といえる。

### 2. 研究の目的

本研究では不規則な生活時間を模倣する実験モデルとして、1日の光周期時間を変えて飼育し時差ボケ状態を生じさせたマウスを用いる。光を浴びることでその生成が抑制され体内のリズムを司っているメラトニン生成が認められるマウス系統と認められていない系統マウスでの、生活リズム変化を生じた状態での放射線影響の修飾効果を解析することで、生活リズムの乱れの放射線リスクへの関与を評価し、メラトニン、光周期の放射線影響における役割を明らかにする。

### 3. 研究の方法

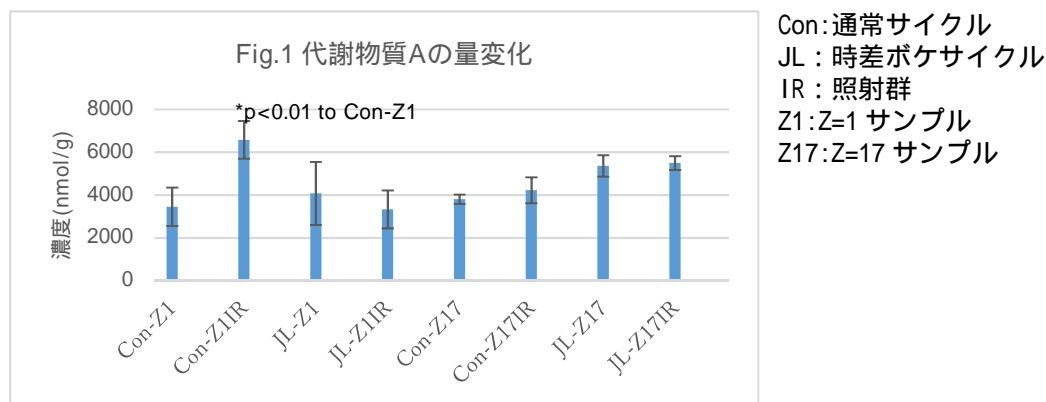
メラトニンが正常に生成されている B6C3F1 マウスを用いて生活リズムの乱れによる放射線影響への修飾効果の解析を行う。生活リズムを乱し(生活リズム変化は6日単位で行い、最初の3日間は通常リズム、3日目で8時間昼入りを早めて6日目でもとに戻す。通常リズムは7:00am-7:00pm 昼、7:00pm-7:00am 夜)時差ぼけ状態をマウスに引き起こす。照射は最初の6日間サイクルの後、X線で4Gyの照射を行う(6日間サイクル後の16:00-16:30pm)。照射後は2回目の時差ボケのための6日間サイクルでマウスを飼育、その中で3日毎にもう一度昼夜の時間をずらす。2回目のサイクルの6日目で元の時間に戻したマウスを3回の時間(Z=1, 9, 17, Zは6日目で明時間に入ってから経過時間を指す。)でサンプルを採取する。

放射線被ばくしたマウスの肝臓等における代謝、制御因子の変化(低分子代謝因子、miRNA、血清内因子等)を解析(MS解析、ELISA、RT-PCR法等)する。さらに内在性のメラトニンがないためメラトニン機能の解析に適したB6(C57BL/6J)マウスを用いての比較解析を行う。

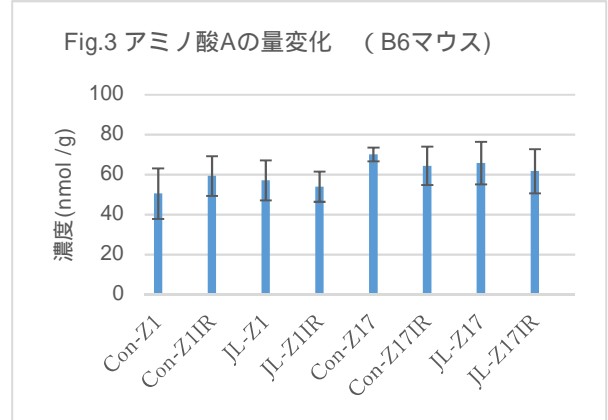
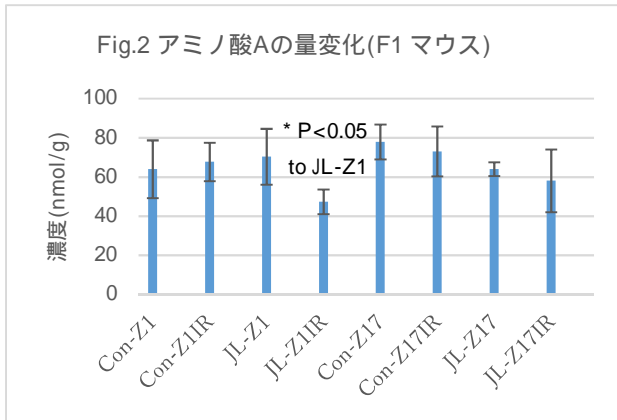
加えて、B6C3F1マウスを用いて放射線発がん実験を行い、長期観察を行う。この中で生活リズムの乱れによる修飾効果の解析を行う(生存日数等)。

### 4. 研究成果

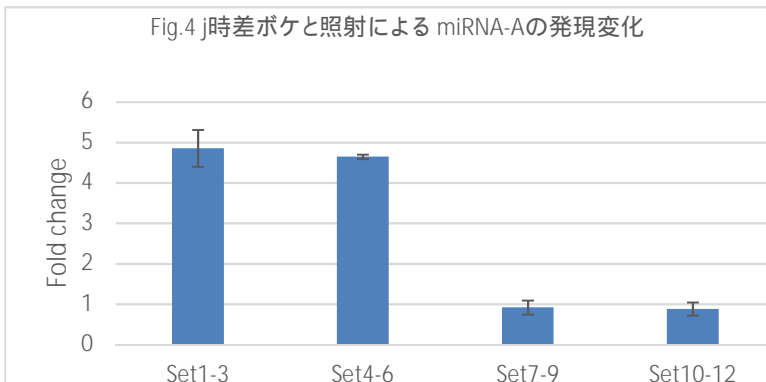
F1(B6C3F1)マウスにおいて低分子代謝因子の解析を試みた。(本報告は未発表データのため変化した具体的な分子名は記載しない。)抗酸化作用に関わる因子Aに関しての変化をみたところ、Z=1で照射により本因子の増加がみられるが時差ボケモデルで飼育を行ったマウスではその増加が消失していた(Fig.1)。本変化は照射後6日後での測定で観察されたものであり、しかも1日の中の時間で変化して生じていることから、持続的な周期性変化が抗酸化に関わる因子に生じていることを示している。一方でB6マウスでも同様な変化が観察された(データは示さない)。これらのことから本分子の生成量変化はメラトニンが関わる光周期による日周性には依存しないで生じる現象であることを示している。



またアミノ酸のひとつがF1マウスでは時差ボケ飼育での照射で変化が見られたもの(Fig.2)がB6マウスで見られない(Fig.3)現象もあった。

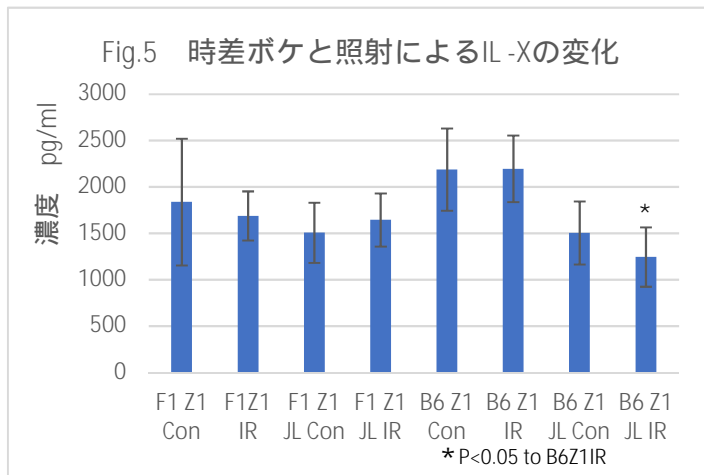


次に Z= 9 のマウス肝臓サンプルを用いて PCR 解析により microRNA(miRNA)の解析を行ったところ、照射で miRNA に特徴的变化を示すものがあった。miRNA-A は照射で上昇すること、これは F1 で時差ぼけ飼育に影響されないことなどがわかった(Fig.4)。



set1-3 (通常時で非照射に対する照射群の変化 Z=9)  
 set4-6 (JL 時での非照射に対しての照射時の変化 Z=9)  
 set7-9 (非照射の中で通常時に対して JL 時での変化 Z=9)  
 set10-12(照射群で通常時に対する時差ボケ時で変化 Z=9)

さらに血清内の炎症系因子について解析を行った。その中の IL シリーズの一つ IL-X に関して



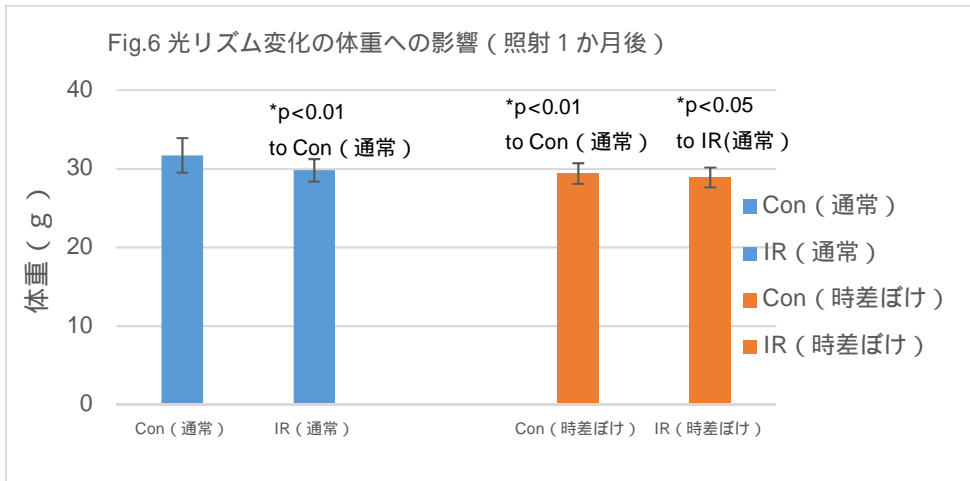
の変化をみると B6 では対照に比較して時差ボケで減少傾向があり、照射時には時差ボケ群で対照の照射時に比較して有意な減少が見られた (Fig.5)。

放射線発がんなどの影響は現在、長期観察している。現在飼育 2 年目に入っているが、通常の光サイクルよりも、時差ボケ処理を行って照射したものが、早期に影響が見え始めるようなことは観察されていない。長期の影響は今後も詳細に調べる必要があると考えている。

今回マウスの生体内でのメラトニンの直接測定は濃度が低く測れなかったが、メラトニン生成の有無が観察されている 2 系統の比較の違いからメラトニンの変化が関わっている現象と思われるものとともに、メラトニンに関係なく変化が生じている因子が同定できた。一方で、メラトニン以外のマウス系統差の違いを見ている可能性もある。代謝因子についてなど多くのものの変化の傾向を多変量解析などの手法でみることも今後必要と考えている。

不規則な生活時間は肥満とも関連すると考えられるが、照射実験 1 か月後での体重比較では Con (非照射群) IR (照射群) 同士では時差ボケで優位に減少していることが認められた (Fig.6)。このことから代謝にかなり時差ボケが影響していると考えられ、この知見は肥満傾向になる仕組みの理解が必要であることを示している。嗜好傾向が変化する可能性もあり、肥

満との関連は大きな今後の課題となった。



時差ボケは放射線影響に修飾し、日周性を持った放射線照射後の持続的な変化がみられた抗酸化物質の変化等は大変興味深い。今後は見出された因子を手掛かりに、時差ボケ時における放射線被ばく影響の修飾効果について検証していくことを考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中島徹夫、二宮康晴、柿沼志津子
2. 発表標題 光周期変化による時差呆けモデルマウスの肝臓における放射線誘導性代謝変化
3. 学会等名 第62回日本放射線影響学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島徹夫、二宮康晴、柿沼志津子
2. 発表標題 光周期変化による時差ボケモデルを用いた肝臓における放射線誘導性代謝変化のマウス系統差間比較について
3. 学会等名 第63回日本放射線影響学会大会
4. 発表年 2020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
---------	---------