

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：11101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22731

研究課題名（和文）排泄便を利用した非侵襲的な効果的バイオドシメトリ法の開発

研究課題名（英文）The effective biodosimetry tool using urinal or feces components

研究代表者

門前 暁（Monzen, Satoru）

弘前大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：20514136

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）：急性放射線障害の治療には、早急な医療対応が重要であり、そのためには大量の患者が発生した場合のトリアージが重要となる。本課題では、体内代謝産物の変化をバイオドシメトリツールとして利用することを試み、とりわけ、体内成分を多分に含み、かつ採取に非侵襲である糞及び尿をバイオサンプルとして、緊急被ばく時のトリアージに利用する方法を見出すことを目的とした。その結果、高線量率放射線の個体全身被ばくは、尿中に特異な代謝産物が検出可能であることが明らかとなった上、その性質は脂質代謝物が多分に含まれていることも明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題では、これまでに詳細な解析がおこなわれてこなかった尿中あるいは糞中バイオドシメトリを検討した。不慮の被ばくを含む放射線災害時の被ばく線量の定量には、個体線量計によるもの他、染色体評価によるバイオドシメトリがゴールドスタンダードであった。本研究課題の成果は、これらのうち、新たなバイオドシメトリツールとなり得る可能性が示唆され、時間短縮によって救命に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In case of the large amount of exposure by higher dose rate ionising radiation, immediate medical treatment is important for the treatment of acute radiation injury. In this task, urinal and feces metabolomics were performed to find the effective biomarkers using the model of whole radiation exposure mice.

As a result, it was revealed that some specific lipid metabolites can be detected in urine using model of mice exposed to high-dose-rate radiation.

研究分野：放射線安全管理学

キーワード：尿中バイオドシメトリ 急性放射線障害 糞中バイオドシメトリ トリアージ 脂質代謝物 トリグリセリド フォスファチルコリン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

放射線被ばくは、その種類(線質)や線量、更には被ばくする体の場所によって重症度が大きく異なり、救命のためには早急なサイトカイン療法や血液移植といった医療対応を必要とする。しかしながら、これら治療法における薬剤あるいは血液ソースの保存や準備、更には医療対応施設には限界があるため、大量に被ばく者が発生した際には、患者のトリアージが必須となる。放射線業務従事者であれば装着している線量計が重症度の参考となるが、線量計の装着がない一般公衆が対象となる場合においては、環境測定に基づく計算に頼らざるを得ない。また、放射性物質による内部被ばくにおいては、臓器親和性が化学系で異なる上、体外からの集積部位の検出が不可能な重イオン荷電粒子線などの線質もあるため、このような不均等被ばくによる放射線障害の重症度評価は複雑となる。国際原子力機関 (IAEA) は、緊急時の線量評価法として生物学的線量評価 (バイオドシメトリ) 技術の利用を推奨しており、中でも末梢血リンパ球を用いた二動原体染色体評価は高精度な定量として世界におけるゴールドスタンダードとされている。しかし、この技術は評価に 3~4 日以上を要する他、解析に熟練度や設備が必要となるため、迅速性及び簡便性が課題とされている。そこで研究代表者は図 1 に示す急性障害前駆期(48 時間以内)で大量の被ばく患者をトリアージ可能なバイオドシメトリツールとして、体内代謝産物の変化による解析を実施する。そこで体内成分を多分に含み、かつ採取に非侵襲である糞及び尿をバイオサンプルとして着目した。

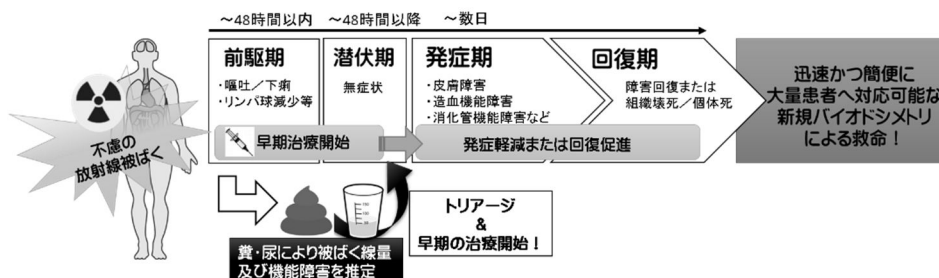


図 1 本研究課題における新規バイオドシメトリの利用概要

### 2. 研究の目的

本研究課題では、迅速かつ簡便に被ばく線量及び急性期症状の重症度を推定可能なバイオマーカーを糞及び尿から探索して、緊急被ばく時のトリアージに利用する方法を見出すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究の目的を達成するため、マウス動物個体モデル(C57BL、8 週齢、雄)を用いて、尿及び糞便といった排泄便に含まれる代謝物に注目し、バイオドシメトリの因子となりうる成分を 3 年度間で探索した。課題遂行前及び課題遂行初年度の予備実験にて得た、高線量率放射線のマウス全身照射による造血障害症状及び腸管障害症状を呈したあと致死に至る 7 グレイ線量までを条件とした。糞及び尿を収集する条件は、照射後 24 時間から 72 時間の自然排泄とした。

回収された尿試料及び糞便試料は、解析までの 10 カ月間、ディープフリーザにて保存した。メタボローム解析は、AbsoluteIDQ キット (BIOCRATES 社) を使用して質量分析装置を用いた LC-MS/MS 解析 (SCIEX 社, QTRAP6500+) を実施した。なお、尿中メタボローム解析での濃度定量はクレアチニン補正をおこなった。

### 4. 研究成果

対象とした放射線に曝されたマウスは、採尿及び採便のあと、およそ 30 日間の体重測定により、マウスの健康状態を確認した。その結果、致死線量である 7 グレイ照射において、これまでの報告と同様に (Sci Rep. 2018)、非照射コントロールにおいて体重が上昇傾向にある一方、照射 14 日目までにかけて低下を確認した上、およそ 8 割のマウスで死亡を確認した。

この個体死情報のもと、照射 1 日後における尿中メタボローム解析では、ターゲットとした因子のうち、1 グレイでは 26 個、7 グレイでは 21 個が有意な変動を示した (図 2)。これら因子のうち、被ばくした線量に関わらず共通して有意な変動を示した因子は 1 つのみであっ

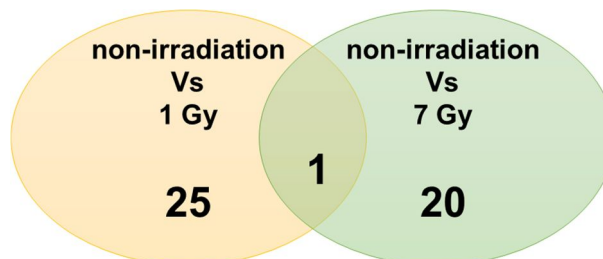


図 2 ターゲットとした尿中代謝物のうち、放射線被ばくによって有意な変動がみられた因子

た。また、1グレイの被ばくによって有意な変動を示した因子において、トリグリセリド(TG)群やフォスファチジルコリン(PC)群の変動が多くみられた(図3上)。一方、7グレイの被ばくでは、主にTG群の変動が多くみられた(図3下)。その他、糞便におけるメタボローム解析も遂行しているが、結果が次次第、専門学術雑誌に発表していく。

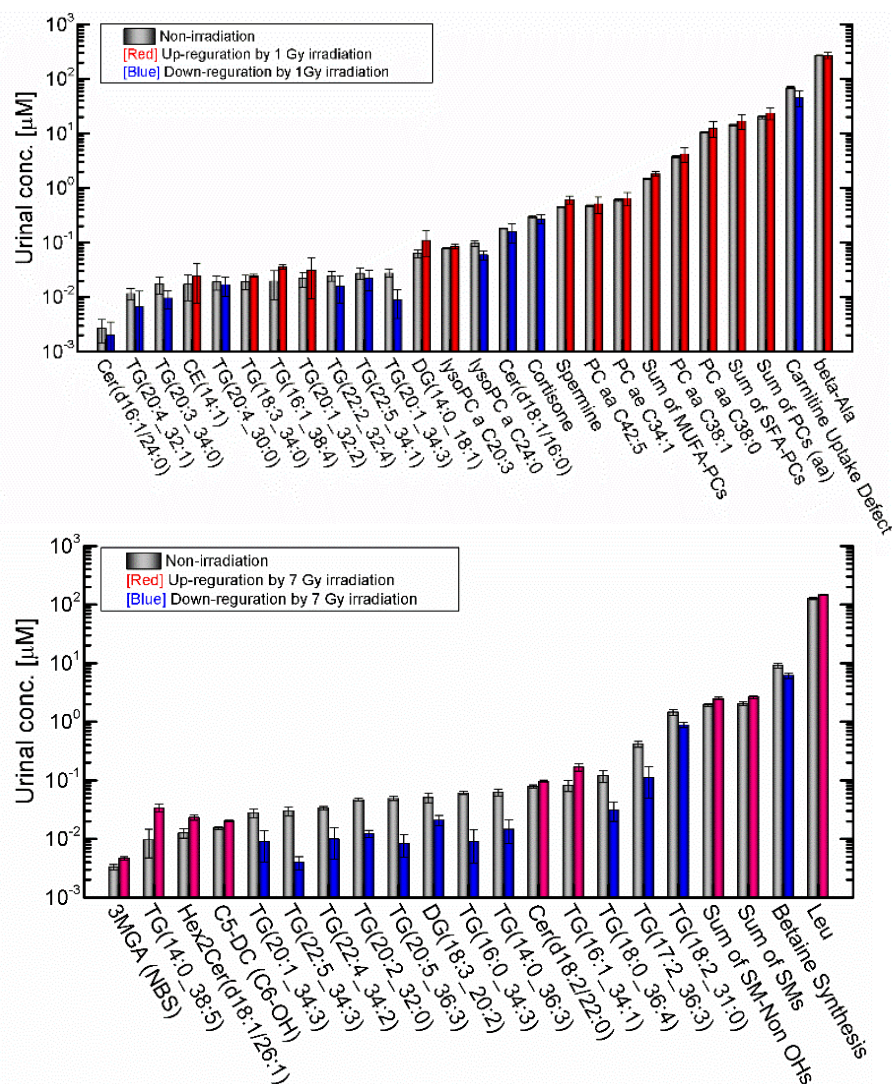


図3 メタボロミクス解析によって有意変動のみられた因子(上:1グレイ、下:7グレイ)

以上の結果から、高線量率放射線の個体全身被ばくは、尿中に特異な代謝産物が検出可能であることが明らかとなった上、その性質は脂質代謝物が多分に含まれていることも明らかとなった。これまでの報告によると、放射線被ばくは酸化ストレスに関わる因子が応答することがわかっており、今後さらなる脂質代謝が関与する機序解明が求められる。

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 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Chiba M, Uehara H, Niiyama I, Kuwata H, Monzen S	4. 巻 21(6)
2. 論文標題 Changes in miRNA expressions in the injured small intestine of mice following high dose radiation exposure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Med Rep.	6. 最初と最後の頁 2452-2458
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mmr.2020.11054.	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 Monzen S, Tatara Y, Mariya Y, Chiba M, Wojcik A, Lundholm L	4. 巻 13(6)
2. 論文標題 HER2-positive breast cancer that resists therapeutic drugs and ionizing radiation releases sphingomyelin-based molecules to circulating blood serum.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mco.2020.2140.	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 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 千葉 満, 松本佳奈, 門前 暁, 真里谷 靖.
2. 発表標題 放射線被ばくした子ども期と大人期のマウスにおける血算成分と血清中microRNAの変化.
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門前 暁, 真里谷 靖, 千葉 満.
2. 発表標題 大腸がんの放射線治療時における照射線量制御バイオマーカーの探索.
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Monzen S, Ueno T, Mariya Y, Wojcik A, Lundholm L.
2. 発表標題 Dose dependent expression of extracellular miRNAs in colorectal cancer cell exposed to radiation.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会.
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

弘前大学研究者総覧 <a href="https://hue2.jm.hirosaki-u.ac.jp/view?l=ja&amp;u=100000121&amp;i=j34&amp;sm=name&amp;sl=ja&amp;sp=2">https://hue2.jm.hirosaki-u.ac.jp/view?l=ja&amp;u=100000121&amp;i=j34&amp;sm=name&amp;sl=ja&amp;sp=2</a> 弘前大学 研究者総覧 <a href="http://hue2.jm.hirosaki-u.ac.jp/html/100000121_ja.html">http://hue2.jm.hirosaki-u.ac.jp/html/100000121_ja.html</a>
---

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