

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：21601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659570

研究課題名(和文)放射性セシウム内部被曝が糖代謝に及ぼす影響についての研究

研究課題名(英文)Effects of Internal Radiation by Radioactive Cesium on glucose and insulin metabolism

研究代表者

佐藤 博亮(SATO, Hiroaki)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20323595

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、低線量であるが放射性セシウムに汚染された土壌を床敷に混入し、5週間後に放射性セシウム内部被曝がインスリン感受性に及ぼす影響について検討した。通常餌群では放射性セシウム内部被曝は糖代謝に影響を及ぼさなかった。高脂肪食負荷によるインスリン抵抗性状態では放射性セシウム内部被曝はインスリン抵抗性が増悪したが、アディポネクチンにより、そのインスリン抵抗性は改善した。

以上の結果より、放射性セシウム内部被曝は、正常耐糖能状態では糖代謝に影響を及ぼさないが、インスリン抵抗性状態では悪化させる可能性が示唆された。また、そのインスリン抵抗性はアディポネクチンにより改善させる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In current study, we investigated the effect of internal radioactive cesium exposure on insulin sensitivity in male Wistar rats, whereby insulin sensitivity was measured directly using the hyperinsulinemic-euglycemic glucose clamp studies. Male Wistar rats were fed NCD, or HFD containing with either radioactive cesium or not, for 5 weeks. In the NCD fed rats, during the clamp studies, GIR, cHGO, and IS-GDR were no significant changes between two groups. On the other hand, in the HFD fed rats, the GIR and IS-GDR were significantly decreased in internal radioactive cesium exposure group compared to in the HFD control group. Furthermore, in the clamp studies, the adenovirus mediated adiponectin overexpression rats exhibited increased GIR and IS-GDR compared to the HFD fed internal radioactive cesium exposure rats.

In conclusion, the internal radiation by radioactive cesium exacerbates the HFD induced insulin resistance in male Wistar rats, but adiponectin improves these affects.

研究分野：代謝

キーワード：放射性セシウム内部被曝 インスリン抵抗性 アディポネクチン

1. 研究開始当初の背景

(1). 2011年3月11日に発生した東日本大震災による津波により、翌3月12日、東京電力株式会社福島第一原子力発電所の水素爆発事故が発生し、福島県を中心に広範囲に、土壌が放射性物質に汚染され、社会問題となっている。爆発により放出された放射性物質は主としてヨウ素 131、セシウム 134、セシウム 137 である。しかし、ヨウ素 131 は半減期が 8 日と短いため、長期的に問題となるのは半減期が約 2 年のセシウム 134 と、半減期が約 30 年のセシウム 137 の二種類であると考えられる。

(2). 我々の居住地である福島市は、爆発から半年以上経過しても、低線量であるが依然として 1  $\mu$ SV/h 前後の放射性物質が検出されており、放射性セシウムの土壌汚染によるものと考えられる。また、小児の尿から、微量ではあるが放射性セシウムが検出されていることを考えると、日常生活において、放射性セシウムの内部被曝の危険性が高い可能性が示唆される。

(3). このような現状において、放射性物質被曝による発癌の危険性については、研究されており年間 20 mSV 未満では、発癌のリスクは増加しないと考えられている。しかしながら、低線量ではあるが、長期間の内部被曝による危険性については不明である。特に放射性セシウムが取り込まれる筋肉組織においては、どのような影響があるか不明な点が多い。特にインスリンの標的臓器である筋肉組織が重要な役割を果たすことが知られている糖代謝に関して、どのような影響があるかについても発癌リスクとの関係以上に不明な点が多い。

2. 研究の目的

(1). 本研究は、放射性セシウム内部被曝とインスリン抵抗性糖尿病との関連を明らかにし、その分子機序を解明し、さらにアディポネクチンが放射性セシウム内部被曝によるインスリン抵抗性を改善するかどうかを検討した。

3. 研究の方法

(1). 実験群は、6 週齢の雄の 1)正常血糖モデルラット(Wistar ラットに通常餌負荷) 2)食事性インスリン抵抗性モデルラット(Wistar ラットに高脂肪餌負荷) の 2 系統で施行した。

(2). 我々の居住地で、低線量であるが放射性セシウム(1  $\mu$  SV/h)に汚染された土壌を入手した。この土壌を、オートクレーブにて、高温高圧滅菌し、放射性セシウム以外の微生物等を除去した。また、放射性セシウムが検出されない地域より採取した土壌を同様の方法で滅菌したものをコントロールとして用いた。これらの土壌を床敷に混入し、定期的に食餌量と体重測定を施行し、5 週間飼育した。

(3). 飼育 5 週後に正常血糖・高インスリン・クランプ検査にてインスリン抵抗性を評価した。

(4). さらに、高脂肪食群の放射性セシウムに汚染された土壌を床敷に混入した群において、飼育 4 週後にアディポネクチン蛋白を過剰発現するアデノウイルスを用いて、アディポネクチンを過剰発現させ、投与 1 週後に正常血糖・高インスリン・クランプ検査にてインスリン抵抗性を評価した。

4. 研究成果

(1). **正常耐糖能状態における糖代謝の影響**

通常食餌において、5 週間の放射性セシウム内部被曝は、体重及び空腹時血糖値に有意な差を認めなかった。正常血糖・高インスリンクランプ検査にて、インスリン感受性を評価したが、全身のインスリン感受性を示す Glucose Infusion Rate (GIR), 末梢組織でのインスリン感受性を示す Insulin-Stimulated Glucose Disposal Rate (IS-GDR), 肝臓でのインスリン感受性を示す Clamp Hepatic Glucose Output (cHGO) に有意な差を認めなかった (Figure 1, 2)。以上の結果より、5 週間の放射性セシウム内部被曝は、糖代謝に影響を及ぼさないと考えられる。

Figure 1

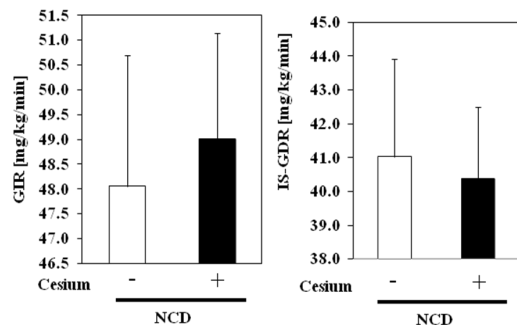
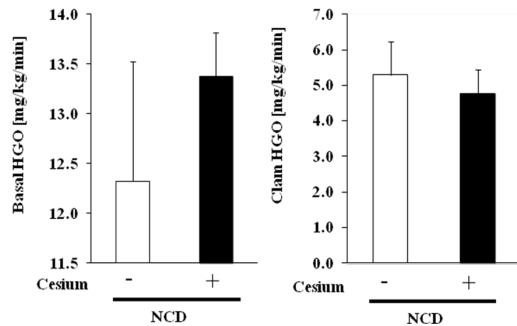


Figure 2



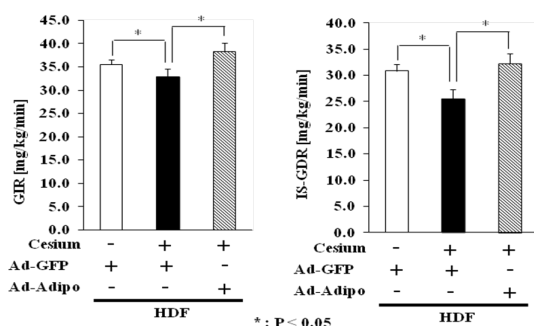
(2). **インスリン抵抗性状態における糖代謝の影響**

60%高脂肪食負荷にてインスリン抵抗性状態では、5 週間の放射性セシウム内部被曝は、体重及び空腹時血糖値に有意な差を認めなかつた。

った。次に正常血糖・高インスリンクランプ検査にて、インスリン感受性を評価した。セシウム群、対照群と比較して、GIR が 7.5% 有意に減少し、全身のインスリン感受性の低下が示唆された (Figure 3)。さらに IS-GDR も 16.5% 有意に減少し、末梢組織でのインスリン感受性の低下が示唆された (Figure 3)。しかし、cHGO には、有意な差を認めず、肝臓のインスリン感受性には影響を及ぼさない可能性が示唆された。

さらに、4 週間のセシウム内部被曝後に、アディポネクチンを過剰発現するアデノウイルスを投与し、1 週間アディポネクチンを過剰発現させた状態では、セシウム群と比較して、GIR が約 16.5% 上昇し、全身のインスリン抵抗性の改善が認められた (Figure 3)。さらに IS-GDR も約 23% 上昇し、末梢組織でのインスリン抵抗性の改善が認められた (Figure 3)。

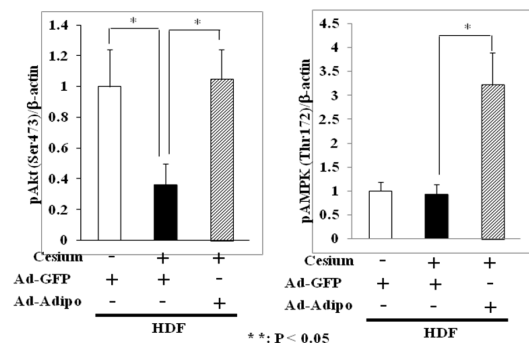
Figure 3



### (3). 分子機序の検討

次に、筋肉での分子機序について検討した。インスリンシグナルの重要な因子である Akt のリン酸化 (Ser473) について、ウエスタンブロット解析にて検討した。高脂肪食負荷インスリン抵抗性状態の筋肉組織において、正常血糖・高インスリンクランプ検査の結果と一致して、5 週間のセシウム内部被曝は、対照群と比較して、クランプ後の Akt のリン酸化 (Ser473) は、有意に減少した (Figure 4)。しかし、アディポネクチンを過剰発現させた群では、Akt のリン酸化 (Ser473) が有意に増加した (Figure 4)。

Figure 4



以上の結果より、インスリン抵抗性状態の末梢組織では、5 週間のセシウム内部被曝により、インスリンシグナルが減弱するが、アディポネクチンにより回復する可能性が示唆された。

次にアディポネクチンのシグナルに重要な因子である AMPK のリン酸化 (Thr172) について、ウエスタンブロット解析にて検討した。高脂肪食負荷インスリン抵抗性状態の筋肉組織において、AMPK のリン酸化 (Thr172) は、アディポネクチンを過剰発現させた群において、有意に増加した (Figure 4)。

以上の結果より、放射性セシウム内部被曝は、正常耐糖能状態ではインスリン感受性に影響を及ぼさないが、肥満等のインスリン抵抗性状態では、インスリン抵抗性を増悪させる可能性が示唆された。しかし、その増悪したインスリン抵抗性は、アディポネクチンにより改善される可能性が示唆された。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

1. Satoh H, Ohira T, Hosoya M, Sakai A, Watanabe T, Ohtsuru A, Kawasaki Y, Suzuki H, Takahashi A, Kobashi G, Ozasa K, Yasumura S, Yamashita S, Kamiya K, Abe M: Evacuation after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident Is a Cause of Diabetes: Results from the Fukushima Health Management Survey. *J Diabetes Res*, 2015. in press. Article ID 627390
2. Sakai A, Ohira T, Hosoya M, Ohtsuru A, Satoh H, Kawasaki Y, Suzuki H, Takahashi A, Kobashi G, Ozasa K, Yasumura S, Yamashita S, Kamiya K, Abe M: White Blood Cell, Neutrophil, and Lymphocyte Counts in Individuals in the Evacuation Zone Designated by the Government After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: The Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol* 25:80-87, 2015. DOI: 10.2188/jea.JE20140092
3. Kurano M, Hara M, Satoh H, Tsukamoto K: Hepatic NPC1L1 Overexpression Ameliorates Glucose Metabolism in Diabetic Mice Via Suppression of Gluconeogenesis. *Metabolism*, 2015. in press. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.01.011
4. Yamazaki S, Satoh H, Watanabe T: Liraglutide Enhances Insulin Sensitivity by Activating AMP-Activated Protein Kinase in Male Wistar Rats. *Endocrinology* 155:3288-3301, 2014. DOI: 10.1210/en.2013-2157
5. Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki S, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H, Research Group of

- Diabetic Nephropathy MoHL, Welfare of J: Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 18:613-620, 2014. DOI: 10.1007/s10157-013-0879-4
6. **Satoh H**, Kudoh A, Hasegawa K, Hirai H, Watanabe T: Yacon supplementation reduces serum free fatty acids and tumor necrosis factor alpha concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabetology International* 5:165-174, 2014. DOI: 10.1007/s13340-013-0150-y
  7. Sakai A, Ohira T, Hosoya M, Ohtsuru A, **Satoh H**, Kawasaki Y, Suzuki H, Takahashi A, Kobashi G, Ozasa K, Yasumura S, Yamashita S, Kamiya K, Abe M, Fukushima Health Management Survey G: Life as an evacuee after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident is a cause of polycythemia: the Fukushima Health Management Survey. *BMC Public Health* 14:1318, 2014. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1318
  8. Kawasaki Y, Hosoya M, Yasumura S, Ohira T, **Satoh H**, Suzuki H, Sakai A, Ohtsuru A, Takahashi A, Ozasa K, Kobashi GEN, Kamiya K, Yamashita S, Abe M, The Fukushima Health Management Survey G: THE BASIC DATA FOR RESIDENTS AGED 16 YEARS OR OLDER WHO RECEIVED A COMPREHENSIVE HEALTH CHECK EXAMINATIONS IN 2011-2012 AS A PART OF THE FUKUSHIMA HEALTH MANAGEMENT SURVEY AFTER THE GREAT EAST JAPAN EARTHQUAKE. *FUKUSHIMA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE* 60:159-169, 2014. DOI: 10.5387/fms.2014-31.
  9. **Satoh H**, Kudoh A, Hirai H, Watanabe T: Pitavastatin Ameliorates Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients: Report of Two Cases. *J Diabetes Metab* 4:237, 2013. DOI: 10.4172/2155-6156.1000237
  10. **Satoh H**, Audrey Nguyen MT, Kudoh A, Watanabe T: Yacon diet (*Smallanthus sonchifolius*, Asteraceae) improves hepatic insulin resistance via reducing Trb3 expression in Zucker fa/fa rats. *Nutr Diabetes* 3:e70, 2013. DOI: 10.1038/nutd.2013.11
  11. Hirai H, **Satoh H**, Kudoh A, Watanabe T: Interaction between resistin and adiponectin in the proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Endocrinol* 366:108-116, 2013. DOI: S0303-7207(12)00533-3
  12. Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Koya D, Koshino Y, Abe H, Mori K, **Satoh H**, Imanishi M, Iwano M, Yamauchi H, Kusano E, Fujimoto S, Suzuki Y, Okuda S, Kitagawa K, Iwata Y, Kaneko S, Nishi S, Yokoyama H, Ueda Y, Haneda M, Makino H, Wada T, Research Group of Diabetic Nephropathy MoHL, Welfare of J: Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study: study design, methods, and implementation. *Clin Exp Nephrol* 17:819-826, 2013. DOI: 10.1007/s10157-013-0778-8
  13. Machii N, **Satoh H**, Kudoh A, Watanabe T: Resistin Exacerbates Insulin Resistance under the Condition of Low Adiponectin in 3T3-L1 Adipocytes. *J Diabetes Metab* 3:230, 2012. DOI: 10.4172/2155-6156.1000230
- [学会発表](計13件)
1. Tsukagoshi C, Watanabe T, **Satoh H**. Teneligliptin decreases the uric acids levels by reducing xanthine oxidoreductase expression in 3T3-L1 adipocytes. (1251-P) 75<sup>th</sup> American Diabetes Association Scientific Sessions. (2015.06.05-09 in Boston, MA, USA)
  2. **Yamazaki S**, Watanabe T, **Satoh H**. The Internal Radiation by Radioactive Cesium Exacerbates the High Fat Diet Induced Insulin Resistance in Male Wister Rats, but Adiponectin Improves These Affects. (2031-P) 75<sup>th</sup> American Diabetes Association Scientific Sessions. (2015.06.05-09 in Boston, MA, USA)
  3. **Satoh H**. Adiponectin may diabetic nephropathy. 5<sup>th</sup> World congress on Diabetes & Metabolism (Diabetes-2014) OMICS Group Conference. (2014.11.13-15 in Las Vegas, NV, USA).
  4. Sugaya Y, **Satoh H**, Watanabe T. Liver specific G0/G1 switch gene 2 (G0S2) overexpression exacerbates hepatic insulin resistance by exacerbating hepatic steatosis but ameliorates hepatic fibrosis. (580) 50<sup>th</sup> Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. (2014.09.15-19 in Vienna, Austria)
  5. **Satoh H**, Moriya C, Ogata E, Watanabe T. Teneligliptin Improves Not Only Glycemic Control but also Lipid and Uric Acids Metabolism. (1098-P) 74<sup>th</sup> American Diabetes Association Scientific Sessions. (2014.06.13-17 in San Francisco, CA, USA)
  6. Sugaya Y, **Satoh H**, Watanabe T. Liver Specific G0/G1 Switch Gene 2 (G0S2) Overexpression Exacerbates Hepatic Insulin Resistance by Aggravating Hepatic Steatosis but Ameliorates Hepatic Fibrosis. (181-P) 74<sup>th</sup> American Diabetes Association Scientific Sessions. (2014.06.13-17 in San Francisco, CA, USA)
  7. **Satoh H**. Resistin exacerbates insulin resistance under the condition of low adiponectin in 3T3-L1 adipocytes. 4<sup>th</sup> World congress on Diabetes & Metabolism (Diabetes-2013) OMICS Group Conference. (2013.08.14-16 in Chicago, IL, USA).
  8. Sugaya S, **Satoh H**, Watanabe T. Overexpression of Hepatic G0S2 Protein Promotes Hepatic Insulin Resistance in High-Fat-Fed Male Wistar Rats. (2859-PO) 73<sup>rd</sup> American Diabetes Association Scientific Sessions. (2013.06.21-25 in Chicago, IL, USA)

9. Tsukagoshi C, **Satoh H**, Watanabe T. Metformin Sustains the Efficacy of Sitagliptin in Lean Type 2 Diabetic Patients. (2633-PO) 73<sup>rd</sup> American Diabetes Association Scientific Sessions. (2013.06.21-25 in Chicago, IL, USA)
10. **Yamazaki S**, **Satoh H**, Watanabe T. Liraglutide Enhances Insulin Sensitivity via Phosphorylation of AMPK in Male Wistar rats. (1895-P) 73<sup>rd</sup> American Diabetes Association Scientific Sessions. (2013.06.21-25 in Chicago, IL, USA)
11. **Satoh H**, Nakamaki S, Kudoh A, Watanabe T. Overexpression of adiponectin reduces proteinuria by improving glomerulo-endothelial function in STZ induced diabetic Wistar rat. 26<sup>th</sup> Annual General Meeting of the European Diabetic Nephropathy Study Group (EDNSG). (2013.05.24-25 in Castelldefels, Spain)
12. **Satoh H**, **Yamazaki S**, Sugaya Y, Machii N, Hirai H, Hasegawa K, Nakajima S, Watanabe T. Liraglutide is More Effective Therapy than Insulin in Well-Controlled Japanese Patients with Type 2 Diabetes. (2842-PO) 72<sup>nd</sup> American Diabetes Association Scientific Sessions. (2012.06.08-12 in Philadelphia, PA, USA)
13. **Satoh H**, **Yamazaki S**, Sugaya Y, Machii N, Watanabe T. Olmesartan Improves Hepatic Insulin Sensitivity via Reducing Hepatic PGC-1 alpha Expression In Zuckerr fa/fa Rats. (1797-P) 72<sup>nd</sup> American Diabetes Association Scientific Sessions. (2012.06.08-12 in Philadelphia, PA, USA)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

佐藤 博亮 (SATOHIHIROAKI)  
 福島医科大学・医学部・准教授  
 研究者番号：20323595

### (2)研究分担者

なし ( )

研究者番号：

### (3)連携研究者

山崎 聡 (YAMAZAKI SATORU)  
 福島医科大学・医学部・研究院  
 研究者番号：50622792