

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 28 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25504022

研究課題名(和文) 緊急被ばく再生医療における栄養学的最適化に関する基礎研究

研究課題名(英文) Nutritional optimization for regenerative radiation emergency medicine

研究代表者

道川 祐市 (Michikawa, Yuichi)

国立研究開発法人放射線医学総合研究所・緊急被ばく医療研究センター・主任研究員

研究者番号：20360688

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：栄養学的な観点から被ばく再生医療を捉えなおし、移植した幹細胞を安定に生着させる栄養因子の解明を目的とした。全身に致死被ばくを与えたマウスに対して、4種類の栄養成分(海洋ミネラル、ダイエットゲル、ケトジェニックダイエット、静脈栄養用輸液)をそれぞれ経口投与してみた。そのうち、静脈栄養用輸液では被ばく4日後以降の体重減少を緩和化し、かつ生存期間の延長効果が認められた。今後は、被ばくマウスに移植した幹細胞の生着および機能発現への影響を評価していきたいと考えている。

研究成果の概要(英文)：This study has an aim to maximize efficiency of regenerative medical techniques for radiation emergency by maximizing nutritional components. Four nutritional factors, 1) Marine Crystal Mineral, 2) DietGel, 3) Ketogenic diet, and 4) Elementary liquid diet were orally treated to severely irradiated mice, respectively. Among them, the elementary liquid diet showed improvement in reducing kinetics of body weight loss after 4 days post irradiation and in survival period. Further studies will be conducted at elsewhere to investigate effect of the elementary liquid diet on transplantation efficiency of stem cells and of their function in rescuing severely irradiated mice.

研究分野：緊急被ばく再生医療

キーワード：放射線 被ばく 再生医療 幹細胞 栄養 消化管

1. 研究開始当初の背景

申請時は福島原発事故から1年半が経過しており、社会的には落ち着きを取り戻している状況であった。しかしながら事故収束に向けた作業は何十年という長期間に渡って続けられ、高線量被ばくリスクを負う多くの作業員のために緊急被ばく医療の高度化が求められていた。原発事故のみでなく、中近東における国際情勢の激化および北朝鮮の核実験なども頻繁に報じられていた。

2. 研究の目的

高線量被ばくによる急性死は線量に応じて、骨髄死(2~6Sv)、腸死(10~30Sv)、中枢神経死(20~100Sv)の3段階に分けられるが、平成25年当時の緊急被ばく医療のレベルでは最も低線量で誘発される骨髄死をも救命することは難しい。本研究課題では、栄養学的観点から被ばく再生医療を捉えなおし、移植した幹細胞を安定に生着させる栄養因子の解明を目的とした。具体的には、被ばくマウスの体内に移植した幹細胞が、効率よく生着し再生活動を行うために必要な栄養成分を明らかにしその効率的な供給方法を検討する。将来、幹細胞による組織再生を緊急被ばく医療で実現するための強力な研究基盤とする。

3. 研究の方法

本研究計画の柱は、下記3点から構成される栄養管理研究システムを構築することである。

- (1) 緊急被ばくモデルマウスの栄養摂取状態を代謝ケージにて解析する
- (2) 種々の特別食餌を種々の形態で幹細胞移植前後の緊急被ばくモデルマウスに投与する
- (3) 移植幹細胞の生着状況を in vivo 追跡イメージング法にて非侵襲的に調べる

初年度の平成25年度は主に個別実験系の整備と基礎データの取得を行う。平成26年度以降の2年間で上記システムを運用する。緊急被ばくモデルマウスの幹細胞再生医療に要求される栄養因子を解明し、その供給方法を検討する。

4. 研究成果

平成25年9月に放射線医学総合研究所で発生したマウス肝炎ウイルス汚染事故の影響で、研究計画の大幅な見直しが必要となった。平成26年6月にマウスの飼育を再開することになったが、慣らし飼育期間を経て9月まで諸実験条件の確認・調整を行い、10月からようやく研究再開となった。

(1) 緊急被ばくモデルマウスの栄養摂取状態を解析するための代謝ケージについて検討を行った。通常の代謝ケージは馴化に

2日以上飼育を要し、狭い空間と鉄網が及ぼす動物へのストレスを考慮すると、その後の解析期間は数日程度である。しかしながら本課題で対象としている被ばくマウスの生存期間は1週間ほどあり、現行の代謝ケージではその全期間に渡って解析することは困難である。したがってストレス負荷の少ない長期間飼育可能なサイズの代謝ケージ開発が求められる。そこで、通常ケージの床材として食糞防止アミ(278mmx148mm、新東洋製作所)を使用し、床敷きケージでの飼育マウスと体重変動を1か月間に渡って比較してみたところ、全期間において両者に有意な差は認められなかった。特質すべきことに、床敷きケージで飼育していた正常マウスを食糞防止アミケージに移動しても、1日目から落ち込むことなく安定であった。ただし、マウスを被ばく直後に移動させた場合は有意な低下が認められ、あらかじめ馴化させておく必要性が明らかとなった。最後に、この食糞防止アミを用いた新規代謝ケージのデザインを行い、その現実的な開発を検討している。

(2) 下記に挙げる4種類の食餌について、緊急被ばくモデルマウスへの影響効果を検証した。

1. 海洋ミネラルMCM(海洋化学研究会)

被ばくマウスは腸管障害によりミネラルバランスの異常を示すことが報告されている。海洋ミネラルには免疫機能を制御したり、活性酸素除去、代謝活性化などが報告されている(文献1、Immunomodulation of human NK cell activity by Marina Crystal Minerals (MCM), a crystallized mixture of minerals and trace elements from sea water. Mamdooh Ghoneum, Takeshi Ogura, Nutrition Research, Vol. 19, Issue 9, p1287-1298)。被ばくマウスに種々濃度で経口投与したところ、期待に反して濃度依存性の致死促進効果が認められた。

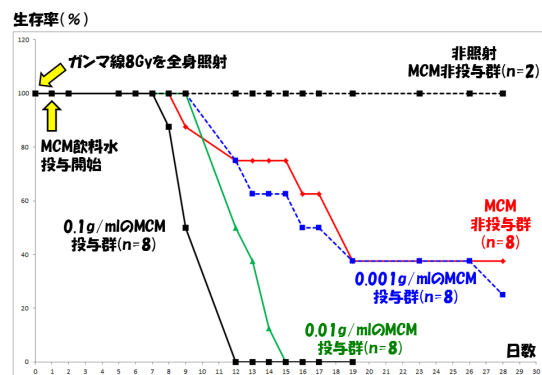


図1 海洋ミネラルの投与効果 (生存率)  
X軸: 被ばく後の日数。Y軸: 生存率。

## II. ダイエットゲル (ClearH20 社)

げっ歯類向けに調製された寒天ゲル栄養食品2種類(DietGel 76A, DietGel Recovery)による被ばくマウスへの影響を検証した。消化管の機能が低下したマウスにとっては、硬い固形エサより柔らかい食材の寒天ゲルの方が効率的に栄養分を摂取できることを期待した。本食品を試行してみたところ、期待に反して2種類ともに通常固形エサよりも生存期間を短くすることが判明した。

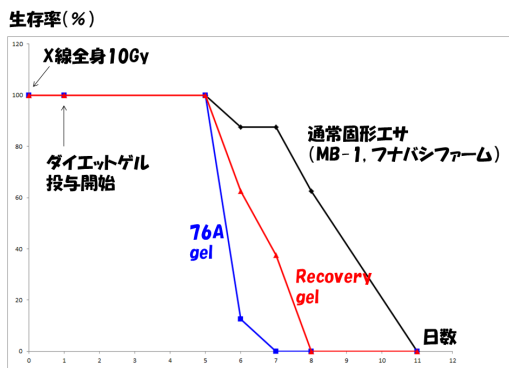


図2 . ダイエットゲルの投与効果 (生存率)  
X 軸：被ばく後の日数。Y 軸：生存率。

## III. ケトジェニックダイエット (Research Diets 社)

高脂肪・低炭化水素のケトジェニックダイエット食品は、放射線による癌殺傷効果を高めることが報じられている(文献2、The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. Abdelwahab MG1, Fenton KE, Preul MC, et al. PLoS One. 2012;7:e36197)。本課題でもケトジェニックダイエット食品の効果を緊急被ばくモデルマウスで検証してみた。

あらかじめケトジェニックダイエット食品(D12369B、Research Diets 社)で1か月以上の馴化飼育を行ってからX線全身照射したところ、生存率は通常固形エサとほぼ変わらないことが明らかとなった。ケトジェニックダイエットの方が若干短い傾向を示しているが、有意差は示されていない。経日的に体重測定したところ、被ばく1日後の体重減少が小さくなっていったが、その後は違いが認められなくなった。

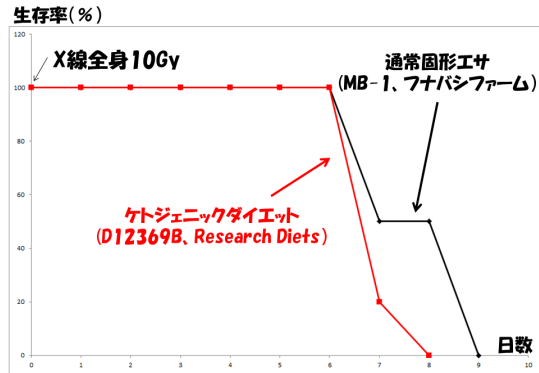


図3 . ケトジェニックダイエットの投与効果  
1) 生存率  
X 軸：被ばく後の日数。Y 軸：生存率。

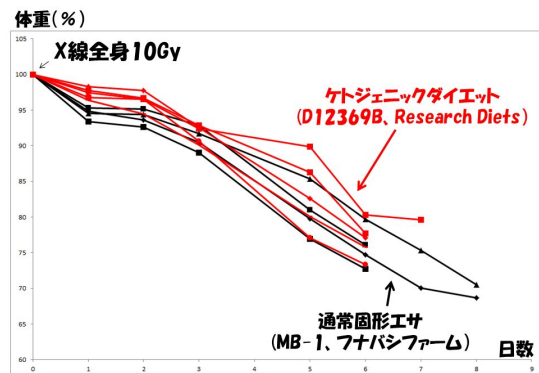
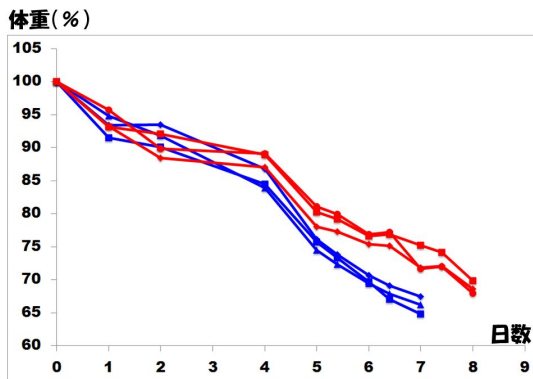


図4 . ケトジェニックダイエットの投与効果  
2) 体重変動  
X 軸：被ばく後の日数。Y 軸：体重。

## IV. 静脈栄養用輸液フルカリック2号(田辺三菱製薬社)

ビタミン類や糖分、アミノ酸、電解質等がバランス良く含まれている。本来は人間の点滴静注用製品であるが、正常マウスは自発的に吸引摂取することを確認した。通常固形エサ(MB-1、フナバシファーム)を与えて1週間の馴化飼育を行ったマウスにX線20Gyを下腹部照射し、直後から水と交換に成分栄養剤を置き、自由摂取させた。非投与対照マウスと比べて4日目から体重減少度の低下が認められ、5日以降は明瞭な有意差が示された。生存日数は非投与対照マウスの平均7日間と比較して、平均1日の延長を得ることができた。



**図5 . 成分栄養剤フルカリック2号の投与効果 (体重変動)**

X 軸：被ばく後の日数。Y 軸：体重。青線：非投与対照マウス。赤線：フルカリック2号投与マウス。

1 年間に渡り研究中断を余儀なくされたマウス肝炎ウイルス汚染事故の影響もあり、申請時に検討した研究計画を大幅に修正する必要が生じた。そういった状況でもできる限りの研究活動を推進し、栄養学的最適化の重要性を認識することができた。機会を改めて、本研究課題に再挑戦したく考えている。

#### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

Seamless quantitative assessments from whole body to cellular level for high dose radiation-induced mouse intestinal injury/rescue.

International Congress on Radiation Research, Kyoto, Japan, 2015

発表者：道川祐市

Construction of Secure Medical Base of Radiation Emergency to Support Human Activities on the Moon in UZUME Project.

International Symposium on Space Technology and Science. Kobe, Japan, 2015

発表者：道川祐市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6 . 研究組織

##### (1) 研究代表者

道川 祐市 (MICHIKAWA Yuichi)

国立研究開発法人放射線医学総合研究所・緊急被ばく医療研究センター・主任研究員

研究者番号：20360688

##### (2) 研究分担者

大西 淳之 (OHNISHI Junji)

東京家政大学・家政学部・准教授

研究者番号：40261276

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：