

5.3 低線量率放射線照射されたマウス肝臓のメタボローム解析

Metabolome Analysis of the Liver of Low Dose-Rate-Irradiated Mice

杉原 崇

生物影響研究部

Takashi SUGIHARA

Department of Radiobiology

Abstract

Low dose-rate (LDR) irradiation of female mice increases the body weight and the incidence of fatty liver. Therefore, to elucidate the influence of LDR radiation on metabolism, quantitative changes were examined for low molecular-weight metabolites in the liver of B6C3F1 female mice irradiated at 20 mGy/day for 100 days (total dose: 2,000 mGy). In the liver of the irradiated mice, significant increases were observed for several kinds of metabolites in the TCA cycle, in the pentose phosphate pathway, and in the glycolytic pathway. Thus, metabolome analysis was judged to be a useful tool for analyzing the biological effects of LDR radiation.

1. 目的

環境研で行ってきたメスマウスへの低線量率放射線照射実験において、体重増加や脂肪肝増加などの影響が認められている。そのため、肝臓での代謝への影響を観察することが重要であると考えられた。近年、メタボローム解析法により種々の肝臓中の低分子物質の量的変化が明らかになってきているので、この手法により低線量率放射線照射がマウス肝臓の代謝機構に対してどのような影響を与えているかを容易に類推することができるようにと考え実験を開始した。平成 28 年度は、メスマウスに低線量率照射を行い、肝臓のメタボローム解析を行った。

2. 方法

SPF B6C3F1 メスマウスを 6 週齢で日本クレア株式会社から購入し、2 週間の馴致の後、SPF 飼育室において 8 週齢より照射を開始した。先端分子生物学センター連続照射室に設置された ^{137}Cs - γ 線源を用い、20 mGy/日の γ 線を 100 日間（集積線量は 2,000 mGy）連続照射した。最後の 1 日間は絶食させた後、照射マウス及び非照射コントロールマウスそれぞれ 8 匹から肝臓組織を採取し、メタボローム解

析（ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ社）に供した。また、解剖時に心臓採血を行い、スポットケム（アークレイ社）による血清解析を行った。

3. 成果の概要

照射群マウスの血清を解析したところ、非照射群に比べて中性脂肪の有意な増加、血清尿素窒素の有意な減少が見られた。一方、血糖値に関しては、有意差は見られなかった（Fig. 1）。

照射群マウス肝臓のメタボローム解析結果を KEGG 代謝経路分類解析したところ、TCA サイクルの化合物であるリンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シスアコニット酸の有意な増加が見られた（Fig. 2）。また、解糖系の化合物であるジヒドロキシアセトンリン酸とグリセロール 3-リン酸、ペントースリン酸経路の化合物であるリブローズ 5-リン酸とリボース 5-リン酸も有意に増加していた（Fig. 3）。ヒトの 2 型糖尿病に肥満症を伴った患者の肝臓で、上記の各経路の酵素群の遺伝子発現が亢進していることが報告されていることから、低線量率照射マウスは肥満した 2 型糖尿病疾病との関連性が推測される。今後、照射群メスマウス肝臓でのこれら代謝経路の酵素群

の遺伝子の発現変化を解析する必要があると考える。
また、次年度以降はメスマウスで見られたメタボロ

ーム変化がオスマウスでも起きているかを確認する
予定である。

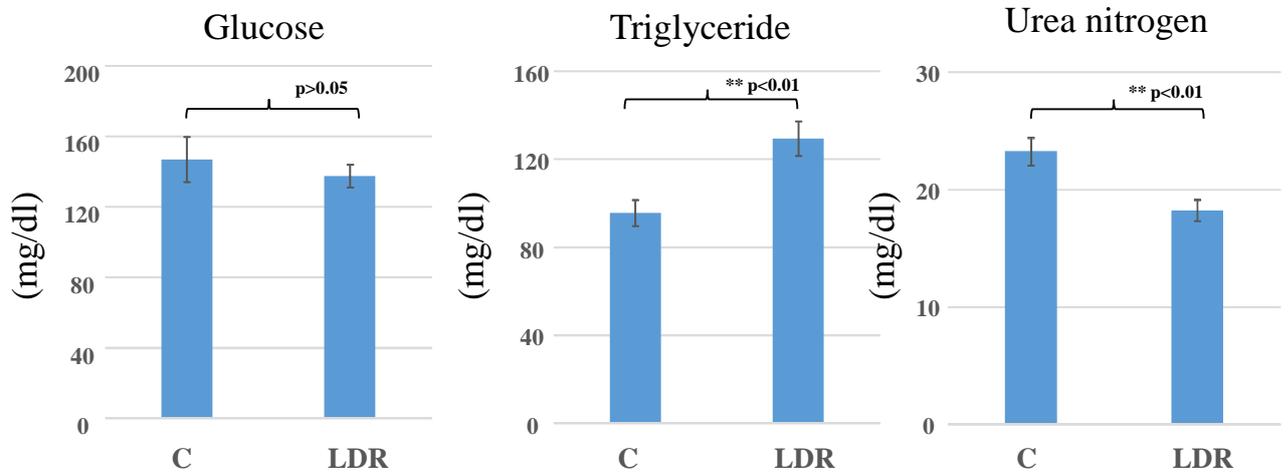


Fig.1 The results of biochemical analysis of the sera. C: non-irradiated (n=12). LDR: irradiated (n=13). An increase in triglyceride might indicate lower energy consumption. A decrease in urea nitrogen might indicate lower liver function.

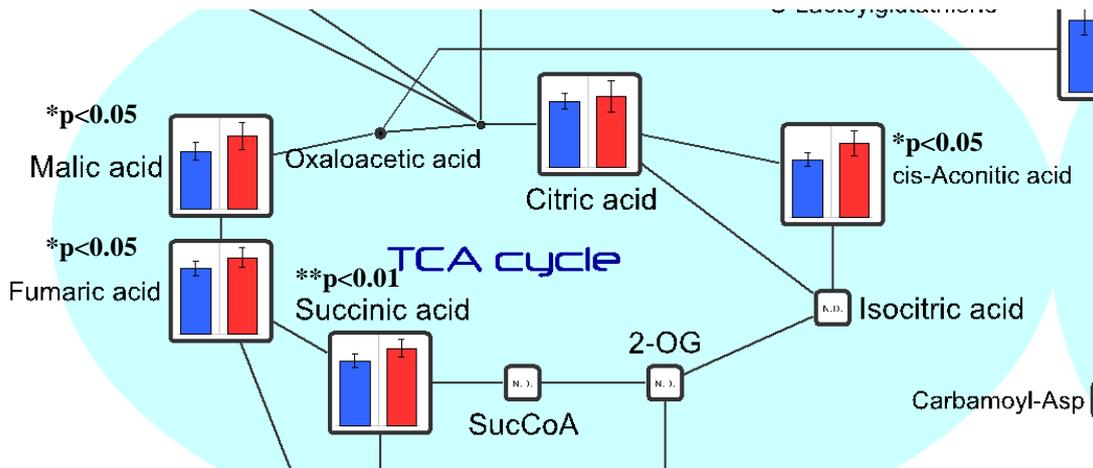


Fig.2 The results of metabolome analysis of the liver (TCA cycle). Blue: non-irradiated (n=8). Red: irradiated (n=8).

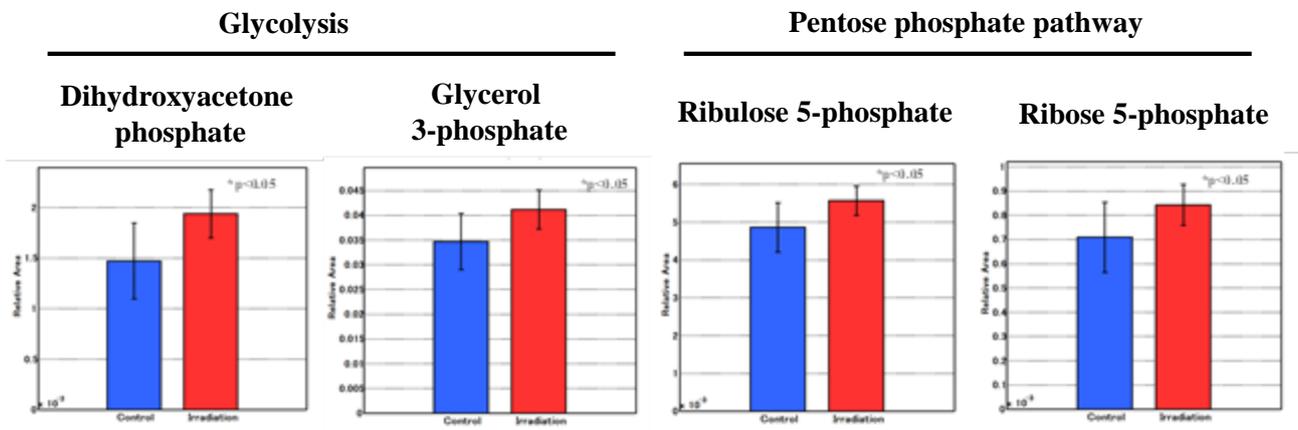


Fig.3 The results of metabolome analysis of the liver (glycolysis and pentose phosphate pathways). Blue: non-irradiated (n=8). Red: irradiated (n=8).