

第5章 環境科学技術研究所自主研究

5.1 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, 藤川 勝義

生物影響研究部

Takashi SUGIHARA, Katuyoshi FUJIKAWA

Department of Radiobiology

Abstract

To elucidate the influence of low dose-rate (LDR) radiation on metabolism, quantitative changes of low molecular-weight metabolites in the liver of B6C3F1 female and male mice irradiated at 20 mGy/day for 100 days (total dose: 2,000 mGy) were examined in the previous year and this year, respectively. Analysis of the combined data revealed significant increases of several kinds of metabolites in the TCA cycle in the liver of both female and male irradiated mice. Significant decreases of spermidine, a polyamine compound with “anti-aging” function, were also observed in both female and male irradiated mice. Thus, metabolome analysis seems 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、代謝への影響を観察することが重要であると考えた。近年、メタボローム解析という手法により肝臓中の種々の低分子物質の量的変化が明らかにされてきているので、この手法を用いること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類推することができるようになることを考え実験を行った。平成29年度は、オ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。また、昨年度に行ったメスマウスの結果と比較し、照射によって雌雄で同じ傾向の変化を示した分子の抽出・解析を行った。

2. 方法

SPF B6C3F1 オスマウスを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

科学センター連続照射室に設置された¹³⁷Cs- 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。

3. 成果の概要

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. 1）。これらの代謝物質は昨年行ったメスマウスの解析でも同様の結果であった。雌雄の照射群で見られたTCAサイクルに関わる物質の増加は、TCAサイクルが機能する部位であるミトコンドリアに何らかの変化がある可能性を示唆する。

さらに、雌雄で同様の傾向で変化している物質を探索した結果、ポリアミンの1種であるスペルミジ

ンに有意な減少が見られた (Fig. 2)。マイクロアレイを用いてスperlミジン合成酵素の遺伝子発現を解析したところ、照射群で減少していた (平成 29 年度の低線量率放射線に対する分子細胞応答影響実験調査の成果)。これらの結果から、低線量率放射線照射がスperlミジン合成酵素の発現を低下させ、肝臓中のスperlミジンを減少させている可能性も考えられ

る。近年、スperlミジンが生物の加齢を抑制する重要な機能性物質とであるとの報告が相次いでいる。照射群で見られるスperlミジン減少と加齢との関わりについての研究を行うことは、環境研におけるこれまでの研究で明らかになっている照射による寿命短縮などの現象を今後さらに解明していくうえで重要と考える。

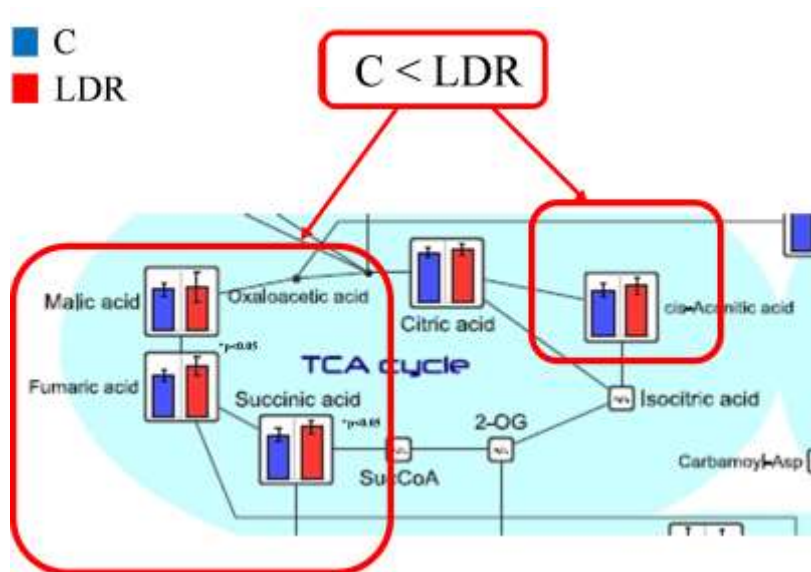


Fig.1 The results of metabolome analysis of the liver of male mice. The amount of the compounds of the TCA cycle is expressed as the relative value. C: non-irradiated. LDR: irradiated.

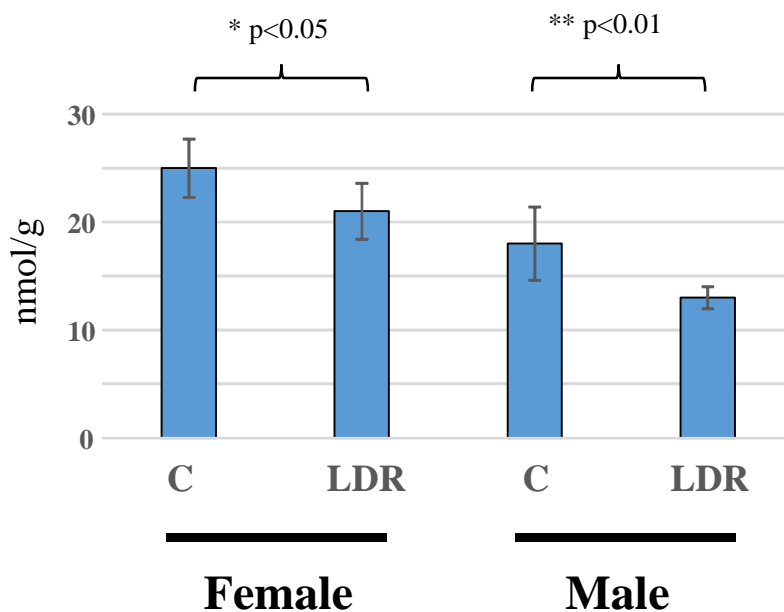


Fig.2 The results of metabolome analysis of the liver of female and male mice. The amount of spermidine is expressed as the absolute value. C: non-irradiated. LDR: irradiated.