

5.2 低線量率放射線照射によるポリアミン変動が及ぼす概日周期への影響について の解析

Analysis of the Effects of Low Dose-rate Radiation-induced Polyamine Fluctuation on the Circadian Rhythm

杉原 崇

生物影響研究部

Takashi SUGIHARA, Katuyoshi FUJIKAWA

Department of Radiobiology

Abstract

It has been reported that spermidine, a polyamine compound, controls the biological circadian clock and that reduced levels of spermidine prolong the circadian period. In our previous study, we found that low dose-rate (LDR) irradiation of mice decreases the spermidine levels in the liver. Based on these pieces of information, we have started experiments to examine the effects of LDR radiation on the circadian period. For 50 days, both LDR-irradiated mice and non-irradiated mice were kept under a 12 h light/12 h dark cycle. They showed the accurate 24 h circadian period. Thereafter, the mice were kept in constant darkness. The LDR-irradiated mice showed a shorter circadian period of 23.75h in comparison with 23.83h in the non-irradiated mice in constant darkness. In addition, we noticed a somewhat longer period of activity per day in the irradiated mice. These results suggest a possibility that LDR radiation may affect the circadian rhythm.

1. 目的

2017 年のノーベル生理学・医学賞は、体内時計（サーカディアン・リズム）を生み出す遺伝子とそのメカニズムを発見した研究に授与された。これまで、体内時計を制御する物質についてはほとんど知られていなかったが、2015 年に *Cell Metabolism* 誌で Zwigahft らは、暗所化でマウスを飼育するとスペルミジンが減少し概日周期が長く（加齢型）なること、及び加齢マウスへのスペルミジン投与が概日周期を短く（若齢型）戻すことを報告した。一方、以前の環境研自主研究により行った「20mGy/日の低線量率放射線照射によるメタボローム解析実験」で、100 日間照射を行ったマウスでは雌雄ともに肝臓スペルミジン量が減少することがわかった。さらに、調査事業で行った遺伝子発現マイクロアレイ解析によっても、照射マウス肝臓でスペルミジン産生酵素遺伝子の発現減少が起こることが確認できた。これらの情報から、照射によるスペルミジン量減少は概日周期

を加齢型に変化させる可能性があると考えた。そこで本課題では、100 日間照射したマウスの概日周期を調べ、低線量率放射線による体内時計への影響の有無を明らかにすることを目的とする。

2. 方法

CV 照射室で B6C3F1 オスマウスに低線量率（20mGy/日）放射線を照射し、照射開始後 50 日目から 103 日目まで照射をしながら暗所下で飼育した。ケージ設置型自発運動量測定装置（ロコモ：メルクエスト社）を用いて概日周期変化を観察した。1 ケージ 4 匹飼いの条件下で得られた行動データを行動解析ソフト（Actmaster4M：メルクエスト社）で計算することにより、ケージごとの概日周期を算出した。

3. 成果の概要

はじめに、今回の実験結果は、照射装置のトラブルで照射開始から 92 日目から 94 日目までの間、低

線量率放射線照射が停止した条件でのものであることを記載しておく。

8 週齢の B6C3F1 雄マウスを照射開始から 50 日目まで、通常の点灯条件（7：00 点灯、19：00 消灯）で飼育した実験では、非照射群、低線量率照射群共に、消灯直後から活動開始が見られ、活動時間も等しかった（Fig. 1）。また、4 ケージの概日周期の平均時間を計算したところ、非照射群、低線量率照射群共に 24 時間の概日周期で、完全に点灯条件と行動リズムが一致していた。

照射開始 50 日目から 103 日目まで暗条件下（24 時間点灯せず）で低線量率放射線を照射した実験では、非照射群の活動時間にあまり変化は見られないものの（Fig. 2a）、低線量率照射群では、非照射群と

比べて活動時間の延長傾向が見られた（Fig. 2b：照射群の黄矢印の延長）。また、暗条件下（24 時間点灯せず）での 4 ケージの概日周期の平均短縮時間は、非照射群で約 0.17 時間、低線量率照射群で約 0.25 時間であった。これらの結果は、暗条件下での概日周期の短縮が、低線量率照射により促進されるが、活動時間そのものは照射により長くなる可能性を示唆する。当初、照射によるスperm量減少とこれによる概日周期の延長を考えていたが、低線量率照射群では概日周期の短縮、活動時間の延長傾向があることから、単純に過去の文献と比較できないかもしれない。今後、再現性を含め、詳細な検討が必要だと思われる。

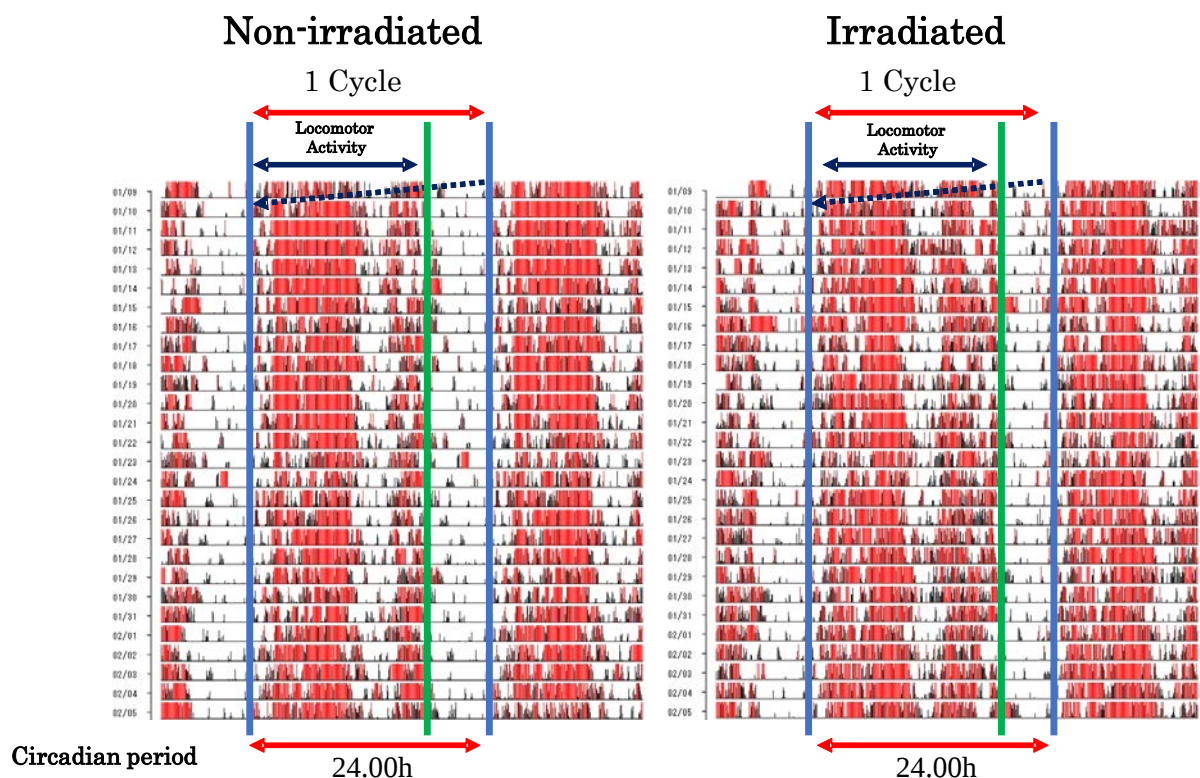


Fig.1. The constant circadian period in LDR-irradiated mice and non-irradiated mice under a 12 h light/12 h dark cycle

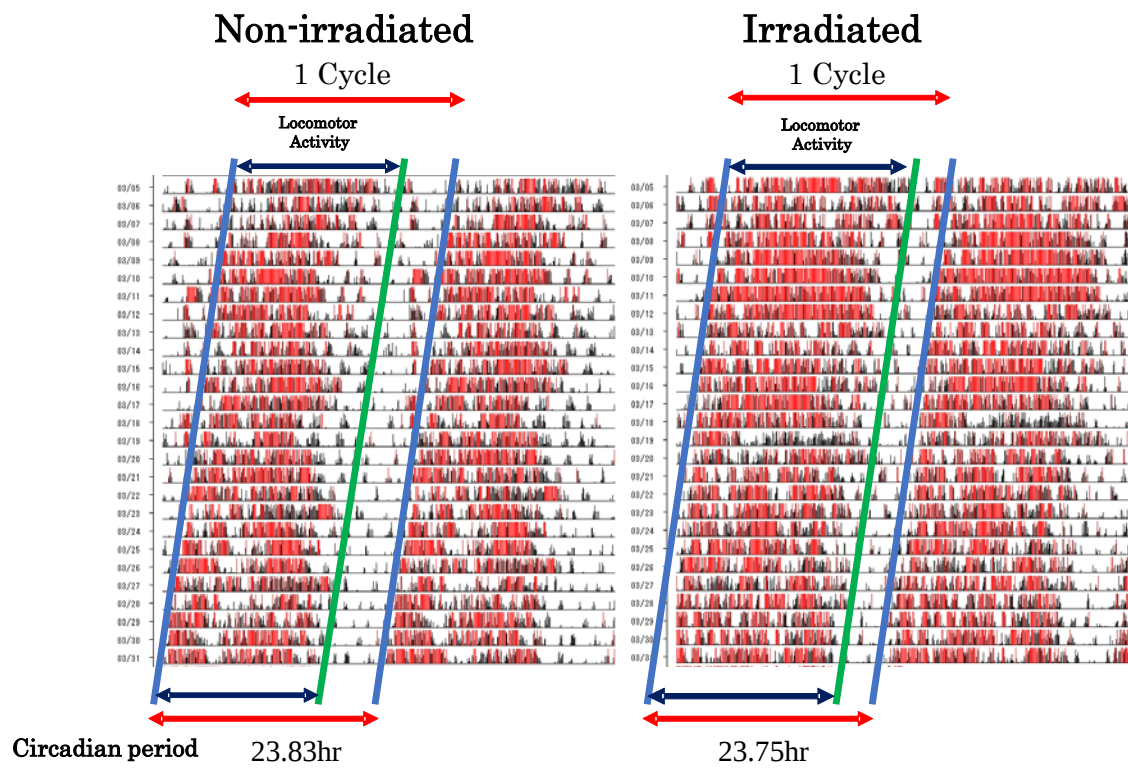


Fig.2. Modulation of the circadian period in LDR-irradiated mice and in non-irradiated mice in constant darkness