

## 5.3 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

*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. From day 0 to day 50, both LDR-irradiated mice and non-irradiated mice were kept under a 12 h light/12 h dark cycle. From day 51, the mice were kept in constant darkness. In the previous year (2018), a technical failure in the irradiation facility from days 92 to 94 prevented us from finishing the experiment. This year (2019), we repeated and completed the experiment and confirmed last year's results. LDR-irradiated and non-irradiated mice kept under a 12 h light/12 h dark cycle, showed the accurate 24 h circadian period (Fig. 1). When kept in constant darkness, the LDR-irradiated mice showed a shorter circadian period in comparison with the non-irradiated mice (Fig. 2). These results suggest that LDR radiation may have an effect on the biological circadian clock.

#### 1. 目的

2017年のノーベル医学生理学賞は、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「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」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、約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）放射線を照射しながら、当初通常の点灯条件下で、次いで暗条件下で飼育した。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 3 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。さらに、照射開始から 116 日目にマウス組織のサンプリングを行った。

### 3. 成果の概要

昨年度の実験においては、照射装置のトラブルのため照射開始 92 日目から 94 日目までの間、低線量率放射線照射ができなかったことから、その後に予定していたマウス組織のサンプリング作業を中止した。そこで、今年度、再度実験を行い、116 日目に 4 時間おきに 6 回、暗条件下で照射／非照射マウスの肝臓及び脳組織のサンプリングを行った。

サンプリング前に、昨年度同様、マウスの行動測定を行った。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。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。この結果は昨年度の実験結果と同じである（Fig. 1）。次に、照射開始 51 日目から 116 日目まで暗条件下（24 時間点灯せず）での 4 ケージの概日周期の平均時間を測定したところ、非照射群で 23.81 時間、低線量率照射群で約 23.73 時間であり、照射群で非照射より有意に概日時間が短縮することが示された。この結果も昨年度の実験結果とほぼ同じである（Fig. 2）が、変化の方向は当初の予想とは反対である。これらの結果は、低線量率放射線照射が体内時計に影響を与える可能性を示すものと考えられる。

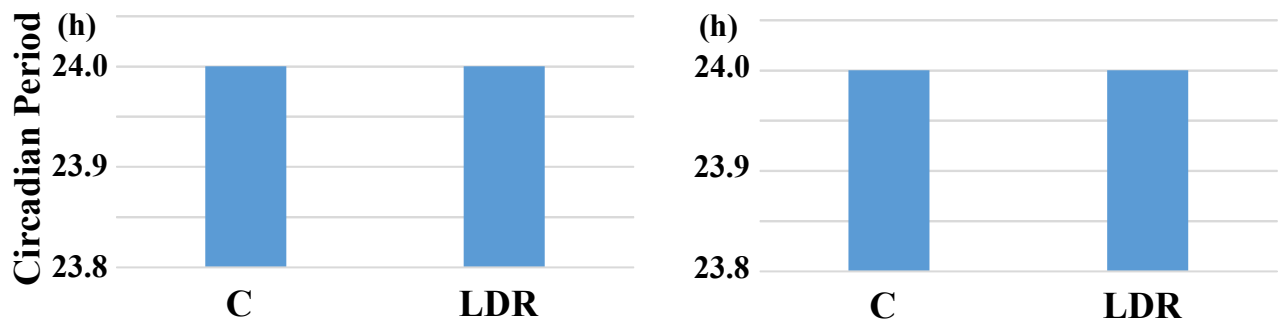


Fig. 1 Circadian periods of non-irradiated (C) and LDR-irradiated mice under a 12 h light/12 h dark cycle. Left: the results of the 2018 experiment. Right: the results of the 2019 experiment.

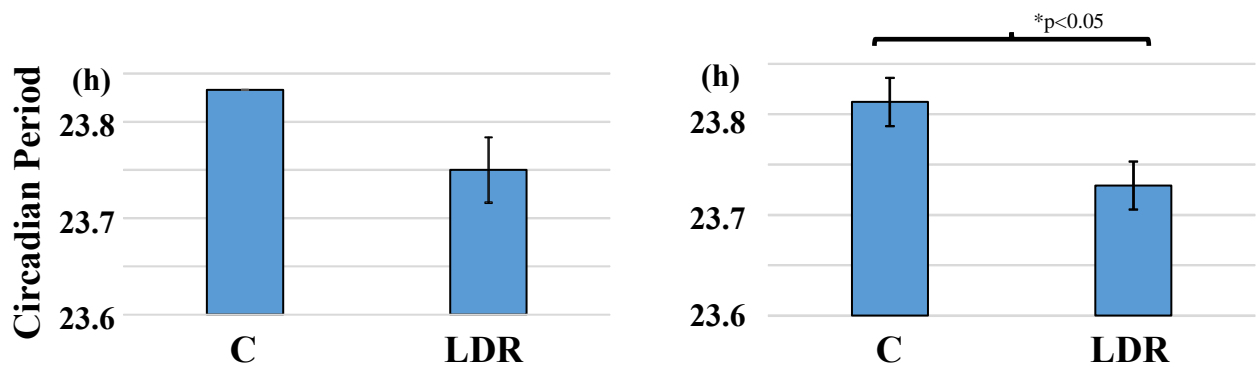


Fig. 2 Circadian periods of non-irradiated (C) and LDR-irradiated mice under constant darkness. Left: results of the 2018 experiment. Right: results of the 2019 experiment.