

## 8.8 低線量率放射線照射が及ぼすセノリシス効果への影響解析

### Studies on the Senolytic Effect of Low Dose-rate Radiation Exposure

杉原 崇

生物影響研究部

Takashi SUGIHARA

Department of Radiobiology

#### Abstract

Normal cells have cancer suppression mechanisms that prevent uncontrolled cell proliferation, either by inducing apoptosis or by irreversibly arresting cell cycle progression through cellular senescence. Unlike apoptotic cells, senescent cells remain viable, accumulate with age, and secrete various inflammatory substances such as cytokines. The phenotype associated with these cells is the senescence-associated secretory phenotype (SASP) and it induces chronic inflammation, and promotes the development of various age-related diseases including cancer. Senolytics are a class of drugs that selectively remove senescent cells, and alleviate age-associated diseases. Results from preliminary experiments suggest that low dose-rate (LDR) irradiation of cultured cells can enhance the effects of senolytic drugs. In this study, we are investigating whether LDR radiation itself has senolytic activity *in vivo* without concurrent use of a senolytic drug. In FY 2021, we analyzed the expression of the *Brd4* gene (considered one of the key genes in senolysis) in the liver of LDR-irradiated male B6C3F1 mice. We observed that 100 days of exposure to 20 mGy/day gamma-rays suppressed the expression of this gene, which suggests a possibility that LDR radiation may possess senolytic activity.

#### 1. 目的

正常な細胞には、アポトーシスを引き起こすか、細胞老化により細胞周期の進行を不可逆的に停止するかして、異常な細胞増殖を防ぐがん抑制機構が存在する。アポトーシスの場合と異なり、老化細胞は死ぬことなく生存しており、加齢とともに体内に徐々に蓄積する。この蓄積された老化細胞は、Senescence-associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれる状態を示し、サイトカインなどの炎症性物質を分泌し、慢性炎症を誘発することで、様々な加齢性疾患の発症に関与することが報告されている。近年、体内に蓄積された老化細胞を選択的に死滅させる（このような作用は「セノリシス」と呼ばれる）薬剤（セノリティックドラッグ）が持つ効果（疾病抑制や健康寿命の延長など）が注目されている。

これまでの培養系を用いた研究で、低線量率放射線がセノリティックドラッグの作用を増強する（も

しくは低線量率放射線とセノリティックドラッグが相乗効果を示す）可能性を示唆する結果を得たことから、低線量率放射線が単独でセノリシス効果を持つ可能性を着想した。そのため本研究では、マウス肝臓の系を用いて、この仮説を検討する。本年度は、低線量率放射線照射がセノリティックドラッグ投与なしで（単独で）、マウス肝臓においてセノリシス効果のキー遺伝子のひとつとされる*Brd4*の発現を変化させるかを調べた。

#### 2. 方法

6週齢のSpecific pathogen free (SPF) B6C3F1オスマウス8匹に対し、8週齢から100日間<sup>137</sup>Cs-ガンマ線連続照射を行った。また、同日齢の非照射対照マウスも準備した。照射期間終了後、これらのマウスを解剖して肝臓試料を得た。得られた肝臓からmRNAを抽出し、cDNAを合成した。遺伝子発現マイクロアレ

イ解析を、アジレントの1色法プロトコルに従って行った。データ解析には、アジレントのソフトウェアFeature ExtractionおよびGeneSpring GXを用いた。

### 3. 成果の概要

低線量率（20mGy/日）放射線を100日間照射したB6C3F1オスマウス肝臓において、セノリシス効果のキー遺伝子のひとつである*Brd4*の発現を、マイクロ

アレイ法によって調べた。その結果、照射群において、発現量の顕著な減少が確認された（Fig. 1）。この結果は、低線量率放射線照射単独でもセノリシス効果を有する可能性を示唆する。そこで、次年度以降、マウスの高頻度肝腫瘍発生系を用いて、低線量率放射線照射のセノリシス効果による腫瘍の発生頻度や腫瘍径等の変化を調べる計画である。

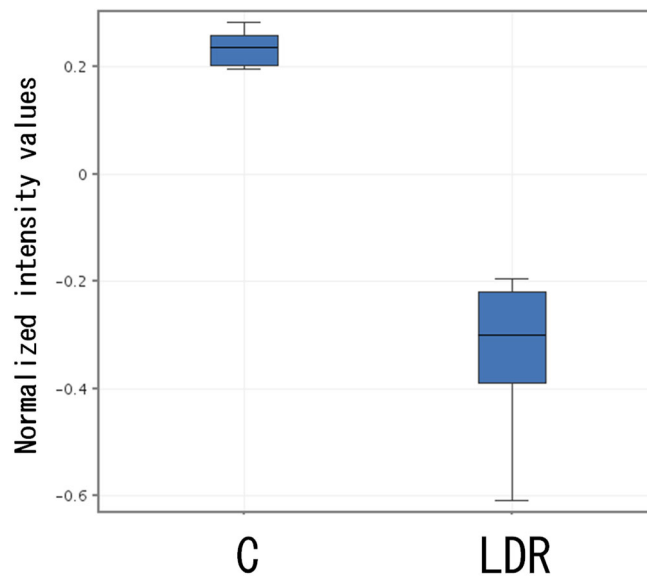


Fig. 1 *Brd4* gene expression in male B6C3F1 mice by microarray analysis at 100 days of exposure to 20 mGy/day gamma-rays (LDR) compared to age-matched non-irradiated controls (C).