

## 養成技術者の研究・研修成果等

1. 養成技術者氏名： 佐野（瀧） 景子 印/署名

2. 養成カリキュラム名： 低線量放射線の有益効果の解析

### 3. 養成カリキュラムの達成状況

本年度は本養成カリキュラムの初年度として低線量放射線の有益効果の検定と低線量放射線の細胞機能に対する影響の解析の二項目を行った。これらの解析を通じて、動物の取扱や生理試験、動物細胞の培養技術を獲得することができ、また、癌をはじめとする低線量放射線の有益効果が示すことができた。一年目に予定した目標をはるかにこえる成果と言える。本年度に予定した項目はほぼ全て遂行し、基本的技術の習得にも成功しており、カリキュラムは順調に進展している。

### 4. 成果

二度の原爆投下を経験した我が国においては、一般大衆における放射線に対する過剰な恐怖心の存在を否認しない。しかし、低い線量の放射線には、むしろ生体の生存にとって有益な効果があるという報告がある。低線量放射線による免疫修飾作用と糖尿病改善作用はそのような有益効果が認められる代表的な例の一つであり、発癌抑制やリウマチの軽減などラジウム温泉に認められる治療効果の基礎となる機構であると考えられているが、現象論にとどまりその詳細な機構については不明である。本研究は、低線量放射線による有益効果の理論的根拠を最先端の分子生物学的手法を用いて解明することを目的としている。

癌、リウマチ、糖尿病は老化に伴って発症する代表的な疾病である。本研究ではこれらの疾病に対して人体には毒性を及ぼさない安全で副作用のきわめて少ない低線量率(注1)の放射線を臨床的に利用する技術を開発することを目的としており、関連分野の産業を活性化するとともに、21世紀のわが国の懸案事項の一つである安定した高齢化社会の実現に大いに貢献できる可能性を秘めている。本年度はマウスの取り扱い技術と動物細胞の培養技術の初歩的訓練もかねて、マウスの疾病モデルと培養細胞を用いた低線量放射線連続照射の評価を行った。(注1)同じ照射線量であっても線量率(単位時間当たりの線量)を低下させることにより、やけどをはじめとする急激な生物学的影響を回避し得る。(Magae et. al., 2003)

#### エールリッヒ固形癌の抑制効果

まず癌の増殖に対する影響を生体レベルで調べてみた。癌としては比較的悪性度が低いEhrlich carcinomaを用いたが、放射線照射によりで腫瘍の増殖の抑制効果が現れた。

#### リウマチに対する影響

リウマチのモデルとしてコラーゲン関節炎を取り上げた。このモデルはDBA1マウスの尾皮下にフロイントの完全アジュバンドとともに鶏コラーゲンを免疫すると関節炎を誘導することができる。MHCとリンクすることが知られており、DBA1において関節炎が頻発し、ひざお

よび全身の関節の炎症と発赤・浮腫が生じる。この炎症の重症度を4段階のスコアによって定量化して、関節炎に対する低線量放射線の影響を評価した。関節炎は免疫後一週間ほどで発症し、50日をピークとして進行し、その後炎症がひいていくという経過をたどるが、放射線照射群で関節炎の抑制効果が現れた。このうち2-5週間後までの期間での抑制効果のいくつかは統計的有意差が得られた。また放射線照射したマウスにおいても炎症のピークは約50日であり、その後の炎症の沈静化は遅延しない。すなわち、放射線はリウマチの進行の遅延と沈静化に有効であることが明らかになった。

## II 型糖尿病に対する効果

II 型糖尿病はインスリンに対する応答性が低下するインスリン抵抗性に起因して発症する糖尿病で、肥満を伴う成人型糖尿病である。db/db マウスは遺伝的にII 型糖尿病を発症するモデルマウスであり、摂食を制御するレプチンの受容体が欠損していることが知られている。プラズマグルコース濃度はdb/db マウスでは対照群のdb/m に比較して3倍程度に上昇し、高血糖症を呈し、加齢とともに徐々に上昇する傾向を示すが、低線量放射線の照射によりやや低下する傾向が認められ、day 18においては統計的有意差も認められた。プラズマインスリン濃度もdb/db マウスでは対照群のdb/+に比較して著しい高濃度を示すが、これは加齢とともに低下する傾向がある。特にday14には一過的に急激なインスリン濃度の低下が現れる。照射群では加齢に伴うインスリン濃度の低下がほとんど認められず、day14においては対照群との間に統計的な有意差も認められた。db/db マウスの体重はdb/m の2倍であり、加齢とともに増加するが、照射による影響はほとんど認められなかった。

絶食したマウスにグルコースを経口投与し、血中グルコース濃度を経時的に追跡し耐糖能の試験を行った。グルコース濃度は投与後30分ほどでピークに達し、db/db マウスにおいては200mg/dl が倍以上に上昇するが、上昇したグルコースはその後二時間経過してもあまり低下せず400 mg/dl を維持した。照射群においてはピーク値も400 mg/dl を下回り、その後グルコース負荷前の値まで低下し、耐糖能の改善が認められた。そこで、インスリンを腹腔内投与し、経時的に採血しプラズマグルコースを測定したところ、インスリンを投与したdb/db マウスでは照射群、非照射群ともにすみやかに血中グルコース濃度が低下するが、低下の程度は非照射群のほうが大きく、投与後50分を経るとほぼ同程度の値に落ち着き、インスリン応答性には影響を与えていないことが示唆された。最後に、照射開始後24日目のすい臓のパラフィン包埋切片をHE染色して病理解析を行ったところ、db/db マウスの照射群では非照射群に比較して顕著なランゲルハンス島の数の増加と過形成が認められた。

## 脂肪細胞の分化に対する影響

脂肪細胞の分化についてC3H10T1/2細胞を用いて調べてみた。この細胞はステロイド、cAMPの誘導剤、PPAR リガンド、インスリンからなる分化誘導物質により成熟脂肪細胞に分化し、グリセロールリン酸脱水素酵素(GPDH)の活性が誘導されるが、誘導効果は放射線の照射により有意に減少した。このPPAR のリガンドである、チアゾリジン系の化合物は脂肪細胞の分化を誘導し、インスリン抵抗性を解除することにより糖尿病の改善効果を示すが、低線量放射線の連続照射はむしろ逆の効果を示し、インスリン抵抗性には影響を与えないことが示された。このことは上記、生体レベルでの現象とも一致する。

## まとめ

以上本年度は生体レベルでの病態に対する影響を観察したが、癌、糖尿病、リウマチに対する有効性が認められた。糖尿病に関しては単に疾病に対する影響を現象論的に観察するにとどまらず、生理学的な解析をすすめ、放射線の照射はすい臓細胞の数を増すことによりインスリンの分泌を向上させることで糖尿病の進行を抑制している可能性が示唆され、このことは

細胞レベルで行った脂肪細胞の分化に対する影響の解析結果とも一致した。今後はこれらの現象をもとに、細胞レベル、分子レベルでの機構研究を続ける予定である。

#### 5. 成果の対外的発表等

今年度での成果は未だ、論文、学会、特許等により発表していないが、来年度には、国際的専門誌、専門学会での発表を予定している。また特許出願も用意している。