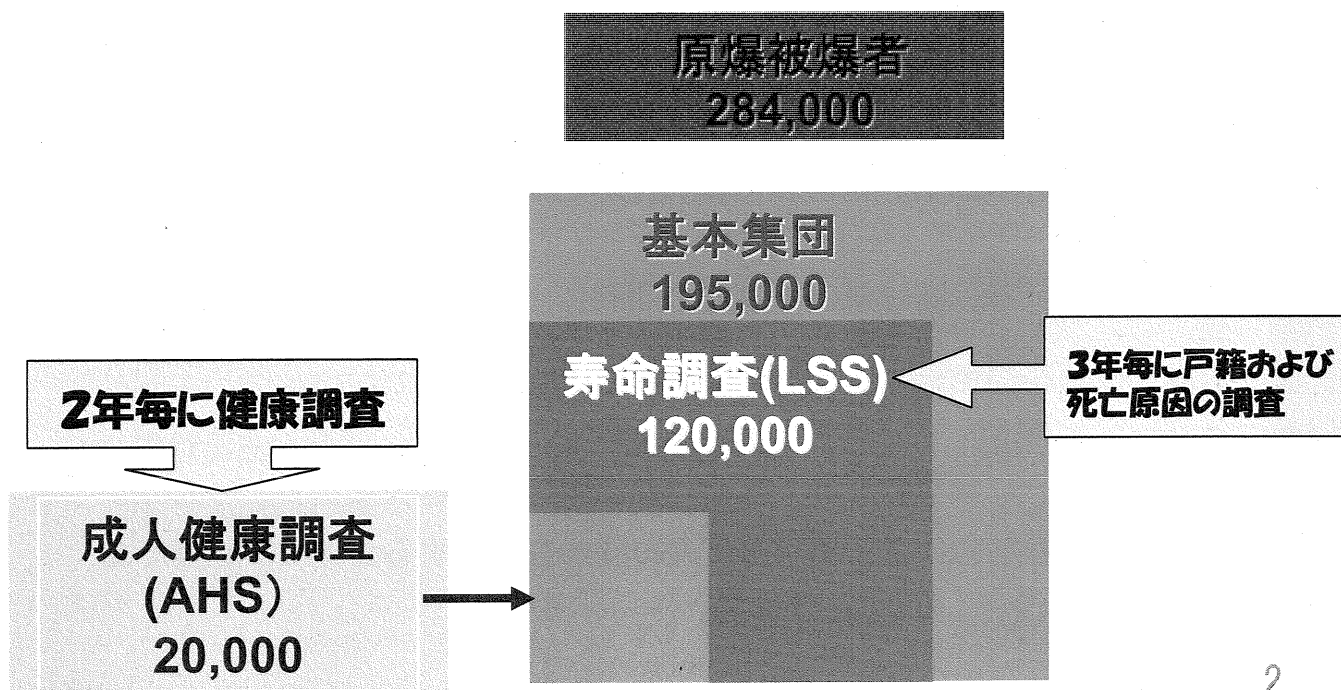


# 低線量放射線は心血管疾患発症の原因と成りうるか？ —動物実験による検証—

丹羽保晴, 高橋規郎

放射線影響研究所 放射線生物学/分子疫学部、顧問

## ABCC-RERFコホート - 原爆被爆者 -



# 成人健康調査(AHS)および寿命調査集団(LSS) より得た放射線影響の疫学的検査結果

## AHS:

### 女性(広島)

脳卒中の発症率 ↑ 虚血性心疾患の発症率 ↑

### 若年被爆者

心血管疾患の発症率 ↑

### 被爆者(広島、長崎 両市)

出血性卒中の発症率 ↑

## LSS:

心不全による死亡率 ↑

3

## 仮説:

放射線は循環器疾患の原因となるか？

## 目標:

動物実験より得られたデータを蓄積し、この仮説を明らかにする

- 従来動物実験は高線量(4 Gy以上)照射、分割照射、部分照射した物を用いたのが殆どであるので、そのデータを原爆被爆者や原発事故関係者の循環器疾患の場合に直接あてはめることは合理的でない。
- 最近、2 Gy照射したマウスと非照射マウスとを比べた場合、ある種のバイオマーカーに顕著な変異を認めたとの報告が成された。
- 動物実験は放射線による循環器疾患の機序を解明するためには必要である。

4

# 研究計画

モデル動物: Stroke Prone Spontaneous Hypertensive Rat  
(SHRSP/lzm) ラット(脳卒中易発症高血圧自然発症ラット)

共同研究施設:

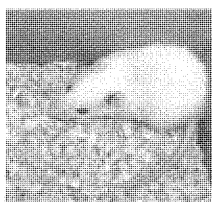
- 広島大学原爆放射線医科学研究所(RIRBM)・がん分子病態研究分野
- 環境科学技術研究所 (IES)・環境科学技術研究所・生物影響研究部
- 放射線医学総合研究所(NIRS)・防護技術部・動物病理支援室

## 課題

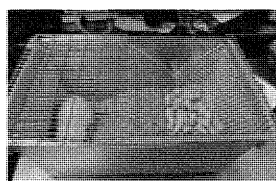
- SHRSPラットの寿命に対する放射線影響
- 形態学的、病理学的検討
- ラットの適切な血液バイオマーカーの測定
- 血管疾患の表現型の探索

5

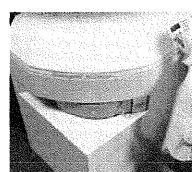
## 方法 #1 (体重、病理検索、血液バイオマーカー)



オスラット(16匹)  
(4週齢)



1匹/ケージで  
飼育



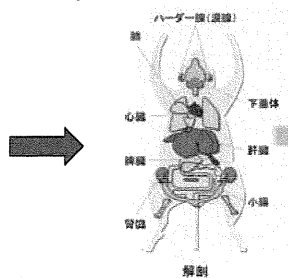
放射線照射(0. 1,  
2. 4Gy: 各4匹)



卒倒

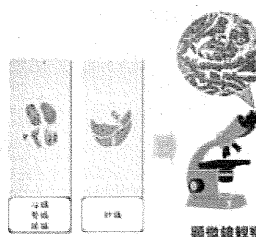


採血のため  
屠殺



解剖

輸送

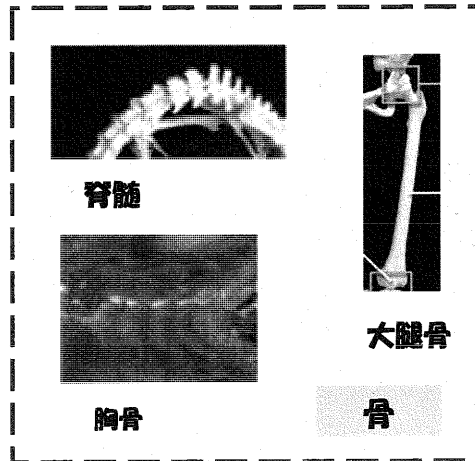
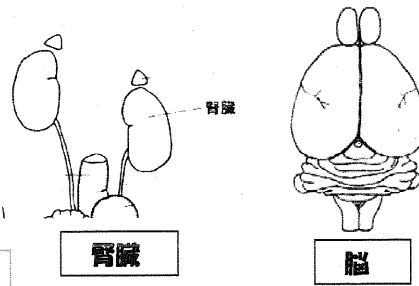
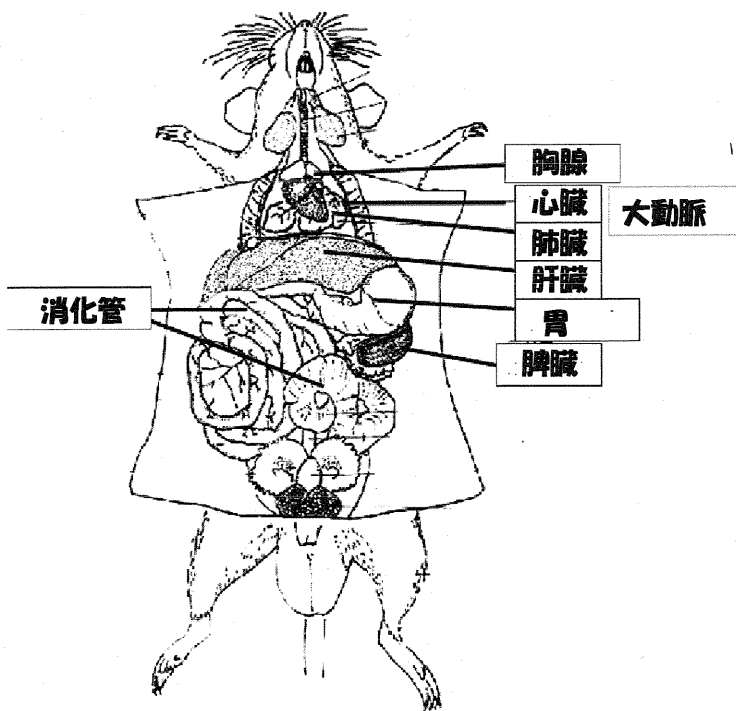


顕微鏡観察

病理検索は環境科学技術研  
究所(環境研)で実施

6

# 環境研へ送付した臓器



7

## 病理検索結果

			Dose (Gy)		
			1	2	4
Aorta	Atherosclerosis		ND	ND	↑*
Heart	Cardiac Muscle	Inflammation (Myocarditis)	↑	↑↑	↑↑
		Myocardial fibrosis	↑	↑↑↑	↑↑↑
		Fibrinoid	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Kidney	Arteries / Arterioles	Periarteritis	ND	↑↑	↑↑
		Hemorrhage	↑↑	↑↑	↑↑
Brain					
Spleen	White pulp arteries	Medial hyperplasia	ND	↑↑↑	↑↑↑
Intestine	Small arteries	Fibrinoid/ Periarteritis	ND	ND	↑↑↑

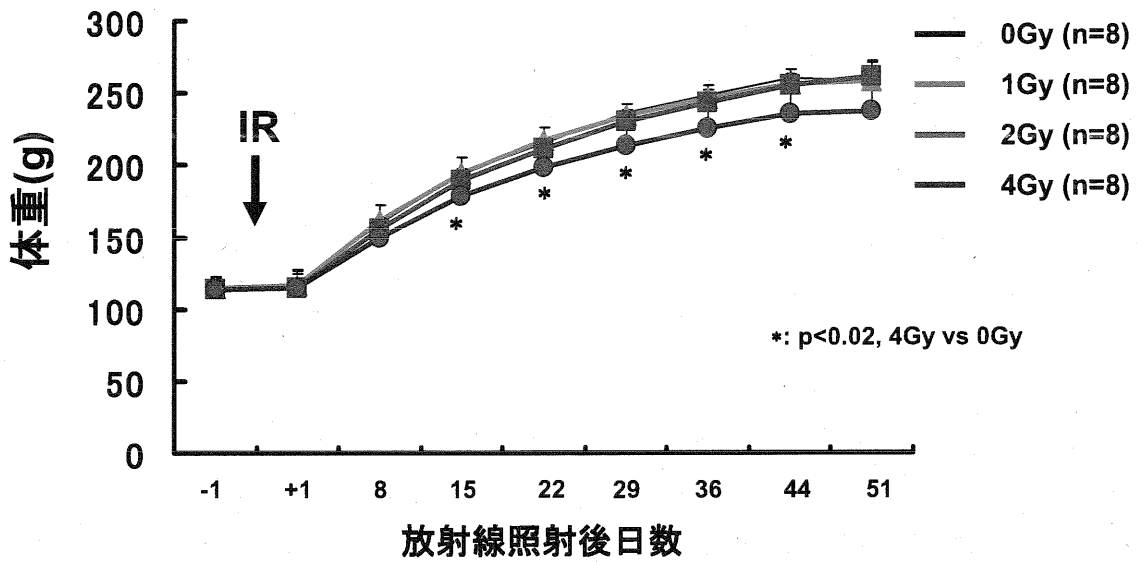
ND: Not different from 0 Gy (control)

Severity: ↑; mild, ↑↑; moderate, ↑↑↑; severe

\*: Severe atherosclerosis was observed in 3 out of 6 SHRSP IR with 4 Gy

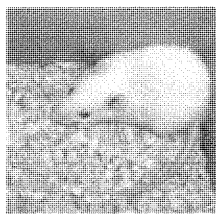
8

## 体重の変化

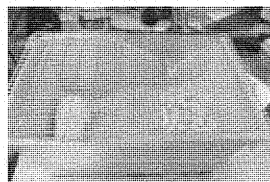


小腸の血管炎と体重は関係があるかもしれない

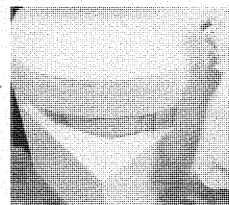
## 方法#2 (寿命の観察)



ラット20匹(4週齢)



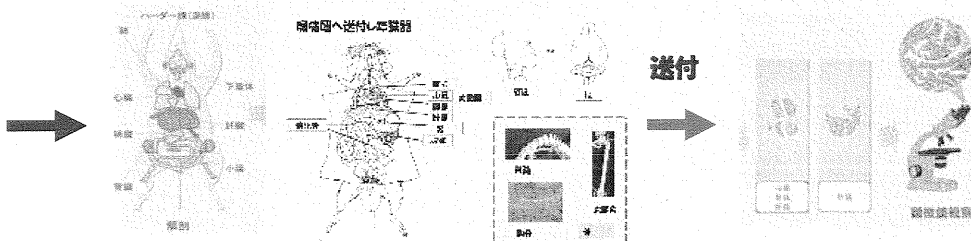
1匹/ケージで飼育



放射線照射(0, 1, 2, 4Gy: 各4匹)



寿命データを取得するため死ぬまで飼育・解剖

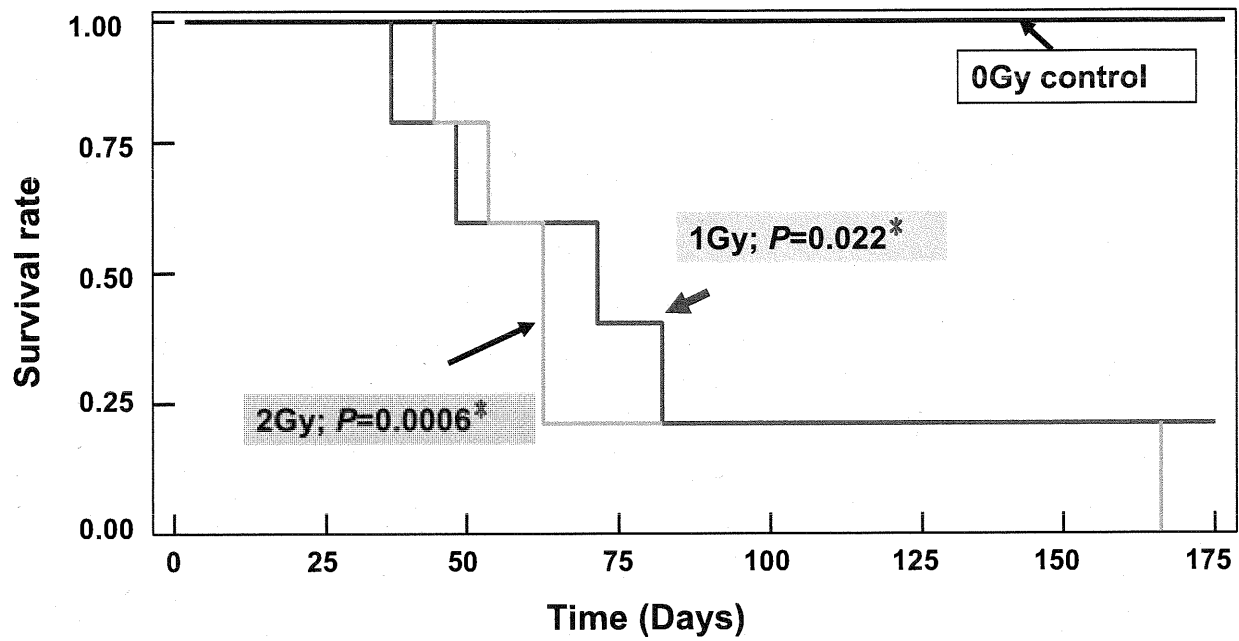


解剖

病理検査は環境科学技術研究所(環境研)で実施

方法#1と同じ

# Kaplan-Meier (KM) survival curves



## 末梢血バイオマーカーの測定 (各バイオマーカーはAHSの結果を基に選択された)

### 血漿マーカー

- HDL cholesterol
- LDL remnant cholesterol
- Free fatty acid
- Triglycerides
- Glucose

### 炎症性マーカー

- IL-4
- IL-6
- IL-10
- IL-12
- IL-17
- IL-1 β
- MCP-1
- IFN-γ
- TNF-α
- CRP
- sICAM-1
- MIP-1 α

### 循環器疾患に関する他のマーカー

- insulin
- Leptin
- vWF
- ROS
- VEGF
- MPO
- PAI-1
- RANKL
- Osteoprotegerin
- BNP
- Adiponectin

- 線量との有意な相関が知られているもの
- 線量との有意な相関を現在調査中のもの
- 放射線と循環器疾患の関連を調べるのに重要なもの

照射ラットの循環器疾患の発症原因因子の性格付およびメカニズムモデルを構築する

## まとめ

- 照射ラットの寿命は非照射ラットに比べ有意に短縮した。
- 1, 2, 4Gy照射したラットに観察された血管炎、心筋炎、脳出血は非照射ラットに比べて重篤であった。
- 4Gy照射したラットの腎臓、消化管、脾臓、大動脈に認められた血管炎、動脈硬化は、1 Gyあるいは2Gyの照射ラットでは非照射ラットとの差異はほとんど無かった。

13

## 将来計画

今回用いた線量より低い線量(0, 0.25, 0.5, 1.0 Gy)を照射したラットを用いた実験を行う

線量(Gy)	①(匹)	②(匹)
0	10	10
0.25	10	15
0.5	10	15
1.0	10	10

- 寿命の変化 ② (進行中)
- 解剖した組織の形態学的、病理学的検索を行う ①②
- 血中バイオマーカーの測定 ① (年度内開始予定)

14

本研究結果から心血管病変に繋がる  
放射線、線量(特に低線量域)に特徴的な変化を抽出できる。

調査

寿命

組織の形態、病理的变化

血中のバイオマーカー



放射線による心血管病変の進展を防護する方法の確立