

## 低線量放射線被ばくと認知症発症 —マウスモデルでの検証—

田中 薫, 季 斌, 王 冰, 根井 充  
Tanaka Kaoru Ji Bin Wang Bing Neno Mitsuru

### 1. はじめに

認知症とは、いろいろな原因で、脳の細胞が死んでしまったり、働きが悪くなったために様々な障害が起こり、生活する上で支障が出ている状態（およそ6か月以上継続）のことを指す（厚生労働省のホームページより）。その認知症を引き起こす病気のうち最も多いのは、脳の神経細胞がゆっくりと死んでゆく“変性疾患”と呼ばれる病気で、中でも、最も頻度が高いのはアルツハイマー型（Alzheimer's disease；AD）認知症である。放射線低線量被ばくによる健康障害リスクの有無は公衆衛生上の重要な課題である。加齢はAD発症の最も重要なリスクファクターであり、高度な医療技術と高齢化が進む日本社会において、医療被ばくによるADの発症のリスクに関する関心が高まっているが、両者の関連性を調べた科学的検証研究がなされていない。

ADの特徴的病理変化として、アミロイドβペプチド（Amyloid β peptide；Aβ）の凝集体である老人斑と、タウ蛋白の凝集体である神経原線維変化が知られている。アミロイドはADが発症する数十年前から脳内に蓄積が始まり、AD発症の引き金になることが提唱されており、診断治療において極めて重要なターゲット分子といえる。最近、0.1 Gyのγ線を全身照射したマウスにおいて、4時間後に脳を採取して調べたところ、ADの関連遺伝子の転写活性が変化したという報告がなされ（Lowe, Xiu R., *et al.*, *Radiat. Res.*, **171**, 53–65 (2009)）、低線量放

射線の新たな潜在的リスクとして注目された。

筆者らは、本報告を検証し、低線量照射による認知機能への影響やAD様病理的变化を詳細に検討するため、マウスを0.1 GyのX線で全身照射した後、脳全体ではなく、海馬を採取し、AD関連遺伝子の発現を解析するとともに、モリス水迷路テストを用いて学習や記憶機能を評価した。さらに、アミロイドとタウ蛋白の関連病理（Aβ老人斑の沈着、アミロイド前駆蛋白（amyloid precursor protein；APP）の発現、タウとリン酸化タウの発現）をポジトロン断層撮影法（positron emission tomography；PET）並びに免疫染色で評価した。

### 2. マウス海馬のAD関連遺伝子発現への放射線の影響

海馬は、学習と記憶の中枢であり、この領域は、ADにおいて最初に損傷を受けることが多い。そこで筆者らは、海馬において、低線量全身照射が、AD関連遺伝子に転写レベルの変化を誘導するかどうか調べた。その結果、調べた84の遺伝子（Aβの情報伝達、生成、排出、分解に関係）のうちX線照射4時間後に*Appb1*と*Lrp1*、1年後に*Ill1α*の転写レベルが有意に下がった（表1）。これらのことから、0.1 Gyの全身照射が、マウス海馬のAD関連遺伝子発現に与える影響は、あまり大きくないと考えられた。

3. モリスの水迷路テストを使った学習や記憶機能への影響

モリスの水迷路テストは、水を張った円形のプールでマウスを泳がせ、水面下に設置されたプラットホーム（逃避台）を覚えさせた後（学習）、再度プールに入れて、プラットホームまでたどり着く時間や泳いだ距離を指標として、空間に関する学習と記憶機能を評価する一般的な手法である。

0.1 Gy の X 線照射 1 年後と 2 年後のマウスと、照射を受けていないマウスにこのテストを行ったところ、照射を受けたマウスと、受けていないマウスの中で、学習や記憶能力に対して有意な違いは見られなかった（図 1）。

4. PET を用いたアミロイドの生体イメージング

線維化したアミロイドに結合する <sup>11</sup>C 標識 Pittsburgh compound B (<sup>11</sup>C-PIB) を用いる PET 検査は実験動物を生かしたまま脳内に蓄積したアミロイドを定量的に検出することができる。筆者らはこれを用いて X 線照射 4 か月後と 2 年後、マウスの脳内のアミロイド沈着を調べた。その結果、照射しなかったマウスと同様に、照射 4 か月後、脳内の線維化したアミロイドの沈着は認められなかった。照射 2 年後においてもアミロイドの沈着に顕著な変化は認められなかった（図 2）。なお、陽性対照群としての AD モデルマウスにおいては、Aβ の存在がはっきり確認された。

5. AD 関連病理の免疫組織化学的分析

PET 生体イメージングよりも蛋白レベルにおける微小の変化を鋭敏に検出できる免疫組織化学による解析を行った。AD の病理変化が最も顕著な海馬領域における APP, Aβ, トータルタウ並びにリン酸化タウを解析した結果、いずれの検査項目に

表 1 全身照射後のマウス海馬における AD 関連遺伝子転写活性の変化

放射線	照射後の時間	線量	遺伝子	転写活性の変化		
				Control に対する割合	SE	P
X 線	4 時間	0.1 Gy	Apbb1	0.879	0.025	<0.01
			Lrp1	0.845	0.032	<0.05
	1 年	0.1 Gy	Il1α	0.818	0.375	<0.05
炭素線	4 時間	0.05 Gy	Abcα1	1.222	0.011	<0.05
			Casp3	1.110	0.003	<0.05
			Chat	2.714	0.622	<0.05
	4 時間	0.1 Gy	Apoe	0.929	0.006	<0.05
			Chat	2.715	0.622	<0.05
			Ctsd	0.908	0.024	<0.05
1 年	0.1 Gy	Il1α	0.621	0.085	<0.05	
1 年	0.1 Gy	Il1α	0.932	0.024	<0.05	

モリスの水迷路

マウスは、プールの外側にある目印などの空間的な位置関係から、以前にたどり着いた水面下にあるプラットホーム（足の届く安全な場所）を見つけだす。

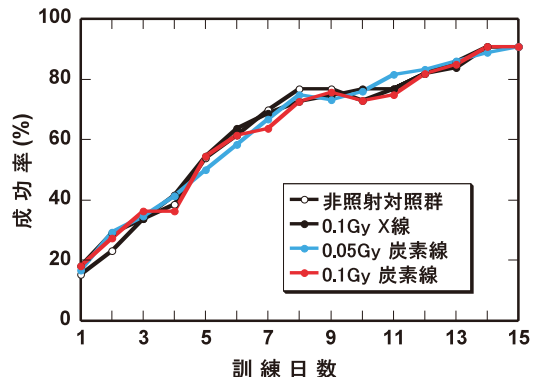
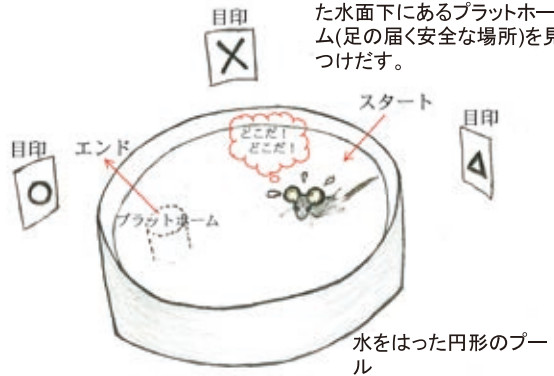


図 1 全身照射後のマウスの空間記憶習得に対するテスト

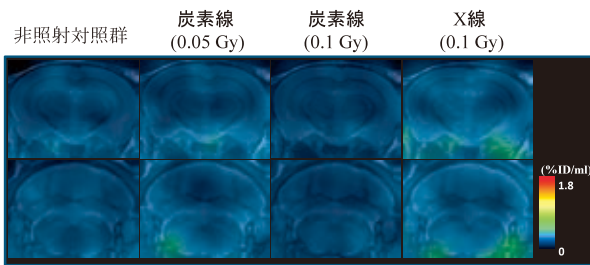


図2 PETを用いたアミロイド生体イメージング  
海馬(上段)と小脳(下段)を含む冠状面の<sup>11</sup>C-PIBの  
積算画像(30~60分)

においても、照射をしていないマウスに比べ、有意な病理的变化は検出されなかった(図3)。なお、陽性対照群としてのADモデルマウスに

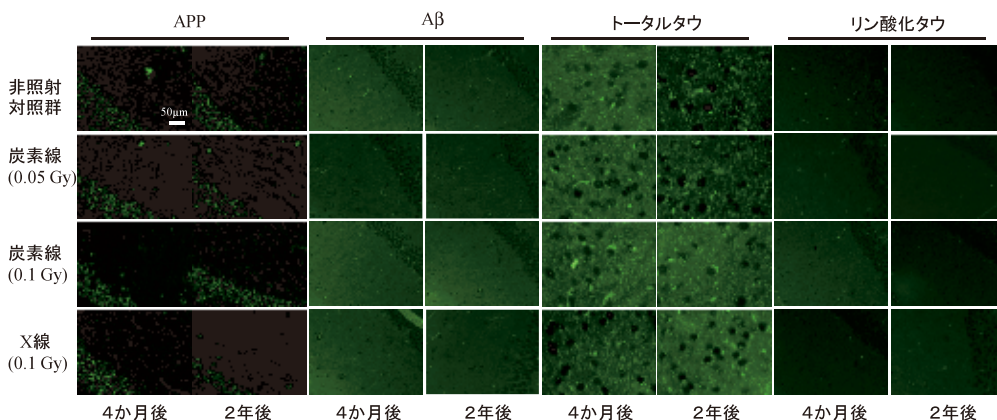


図3 AD関連病理の免疫化学組織解析

84の遺伝子のうち、0.05 Gy照射4時間後に *Abca1*, *Casp3*, *Chat*が上昇し、0.1 Gy照射4時間後に *Apoe*, *Ctsd*, *Il1α*が低下を示し、*Chat*が有意な上昇を、1年後に *Il1α*の転写レベルが有意に低下した。しかし、その他のものは、X線で照射した場合と同様に、照射したマウスとしないマウス間で有意な差は見られなかった(表1)。

以上の結果より、低線量単回照射では、わずか数個のAD関連遺伝子転写レベルに変化を誘導するにすぎず、認知機能やAD病理に有意な変化を起こすものではないという結論を得た。

おいては、APP, Aβ, トータルタウ, リン酸化タウとも染色され、その存在が確認された。

## 6. 炭素イオン線を使った低線量照射

近年、宇宙飛行や、放射線療法のために高LET (linear energy transfer) 放射線を浴びる機会が増加している。また、高LET放射線の照射が、X線などの低LET放射線での照射と異なる損傷を誘発することが知られている。そこで筆者らは、高LET放射線の1つである炭素イオン線を使って、X線と同様の実験を行った。AD関連遺伝子の転写レベルに有意な変化を誘導したのは、調べた

## 7. 終わりに

2009年のLoweらの報告では、使用したのはマウスの脳全体であったが、筆者らはADにより関連が深いとされる海馬を中心にして実験を行った。また、照射4時間後の遺伝子発現だけでなく2年後まで、多面的な検討を行った。したがって、本研究によって、アルツハイマー病発症にかかわる低線量放射線リスクについて、より正確な(否定的)科学的知見を提示することができたと考える。

(放射線医学総合研究所  
リスク低減化プログラム)