

## 主 論 文

### Analysis of liver damage from radon, X-ray, or alcohol treatments in mice using a self-organizing map

(自己組織化マップを用いたラドン, X線, アルコールの各処置によるマウス肝臓への影響評価)

#### [緒論]

三朝町(鳥取県)やバドガシュタイン(オーストリア)は、放射性希ガス  $^{222}\text{Rn}$  を利用したラドン療法が実施されていることで有名であるが、その機構は充分には解明されていない。酸化ストレス因子の一つである放射線はガンなどを生じる可能性があると考えられるが、我々は今までに低線量放射線の場合は抗酸化機能を亢進させ酸化ストレス関連疾患を緩和することを報告してきた。例えば、ラドン吸入により、マウス諸臓器中で superoxide dismutase (SOD) と catalase (Cat) の両活性や総 glutathione (GSH) 量が増加し、疼痛や肝障害などを緩和する。しかし、これらの指標の変化は僅かで複雑なため、その影響を完全に解明することは容易ではない。

他方、複雑な多次元データの特徴抽出に自己組織化マップ (self-organizing maps (SOM)) が有効であることが知られている。SOM は、教師なしニューラルネットワークで自己組織的に入力データの特徴を写像した出力マップを構築する。SOM を用いれば、低線量放射線による抗酸化機能の曖昧な変化特性を評価することも可能である。

福島原発事故から6年が経った今もなお、公衆には過剰な放射線不安が広がっている。その対策は急務であり、放射線の健康影響を分かり易く示す必要がある。このため本研究では、放射線の健康影響に関して、同様に酸化ストレス因子であり公衆になじみ深い飲酒との比較をした。すなわち、マウスにラドン吸入, X線照射, またはアルコール投与を施し、抗酸化機能と肝機能の変化量を分析し、SOM でのデータ解析によりそれぞれの影響を比較評価した。

#### [方法]

8週齢・雄の C57BL/6J マウスに、ラドン吸入・X線照射・アルコール投与を各々施した。ラドン群ではバックグラウンド (Sham)・500・1000・2000 Bq/m<sup>3</sup> の  $^{222}\text{Rn}$  の24時間吸入直後、X線群では非照射 (Sham)・0.5・1.0・2.0 Gy のX線全身照射4時間後、アルコール群では生理食塩水 (Sham)・0.5・2.0・5.0 g/kg 体重の50%アルコール腹腔内投与24時間後に、それぞれ解剖し、血液と肝臓を試料に供した。肝機能として血清中の glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) と glutamic pyruvic transaminase (GPT) の両活性を、肝臓中の抗酸化機能として SOD と Cat の両活性や総 GSH 量を、それぞれ定法に従い分析した。得られた各群6匹の値を Dunnet's 法により多重比較検定するとともに、ラドン群・X線群・アルコール群それぞれの母平均

に関して Sham 群と処置群の対比較をした。

SOM のデータ解析では入力データは各 Sham 群で基準化するため、SOD・Cat・GOT・GPT の各活性と総 GSH 量の値を、各 Sham 群の平均で割り求めた。まず、二次元マップによる放射線とアルコールの比較のために SOM\_PAK (ヘルシンキ大学) を用い、アルコール群のデータで学習したマップ上にラドン群と X 線群のデータを配置した。次に、球面マップによる放射線とアルコールのデータ特徴抽出のために blossom (SOM ジャパン) を用い、全データを学習させた SOM の出力マップ上で同じ特徴を持つと予測できる同じ領域に配置されているデータを探索し、出力マップで得られたマップ上の距離から詳細なクラスタリングをした。

#### [結果]

肝機能に関して、GOT 活性はラドン 2000 Bq/m<sup>3</sup>群で有意に減少しアルコール 5.0 g 群で有意に増加した。GPT 活性は X 線 1.0 Gy 群とアルコール 5.0 g/kg 体重群で有意に増加したが、GOT と GPT の両活性は肝障害が生じると急激に増加することからアルコール 5.0 g/kg 体重群でのみ肝障害が生じることが分かった。抗酸化機能に関して、SOD 活性は X 線 0.5・1.0・2.0 Gy 群で有意に増加しアルコール 5.0 g/kg 体重群で有意に減少した。総 GSH 量は X 線 2.0 Gy 群で有意に増加しアルコール 5.0 g/kg 体重群で有意に減少した。Cat 活性には有意な変化はなかった。

二次元マップによる放射線とアルコールの各処置による比較では、アルコール群のデータを学習させるとアルコール 5.0 g/kg 体重群はマップの左半分に、残りの群は右半分に配置された。そこにラドン群と X 線群を配置すると、全て右半分に配置された。球面マップによる放射線とアルコールの各処置のデータ特徴抽出では、平面マップと同様にアルコール 5.0 g/kg 体重群のデータのみが他の群のデータの裏側に配置された。

球面マップにより得られた結果からクラスタリングを行うと、大きくアルコール群と X 線群に分かれた (図)。さらに細かいクラスターに分けると、アルコール 2.0, 5.0 g/kg 体重群と X 線 1.0 Gy 群だけが別のクラスターに分類され、他の群は Sham と変わらなかった。

#### [考察]

アルコールも放射線も同様の酸化ストレス因子であり、アルコール 5.0 g/kg 体重群では SOD 活性・総 GSH 量が有意に減少し、GOT・GPT 両活性が有意に増加した。これより、アルコール 5.0 g/kg 体重群では強い酸化ストレスに伴い肝障害を受けていることがわかった。その他の群では各々の群で各指標に様々な反応が見られ、例えば X 線群では抗酸化機能の亢進が見られた。すなわち、通常の統計処理ではこれらの特性を捉えるのは容易ではないが、本研究により複雑な生体影響評価には曖昧表現を得意とする SOM によるデータ解析が有効であることが示唆できた。

SOM のデータ解析結果から、本実験条件でのラドン吸入や X 線照射が及ぼす肝臓への影響は、アルコール 0.5 g/kg 体重投与に相当することが示唆できた。このアルコール

0.5 g/kg 体重はヒトを体重 60kg とするとアルコール 30g 摂取に相当し，厚生労働省が定める適度な飲酒（20g 程度）を少し超えた量で通常的生活の中であり得る摂取量である。以上の所見などから，2000 Bq/m<sup>3</sup>以下ラドンの 24 時間吸入や 2.0 Gy 以下 X 線の照射は，適度の飲酒程度による肝臓への影響に相当することが推測できた。

[結論]

複雑な生体反応を示すラドン・X 線の各処置による肝臓への影響について，放射線と同様に酸化ストレス因子であり公衆になじみ深い飲酒との比較を肝機能と抗酸化機能に注目し SOM を用いたデータ解析により検討した。その結果，微量な酸化ストレスが生体へ及ぼす複雑な影響評価を試みる本研究には SOM による曖昧表現が有効であり，また本実験条件下でのラドン吸入や X 線照射は適度な飲酒に相当する影響しか肝臓には及ぼさないことなどが明らかにできた。

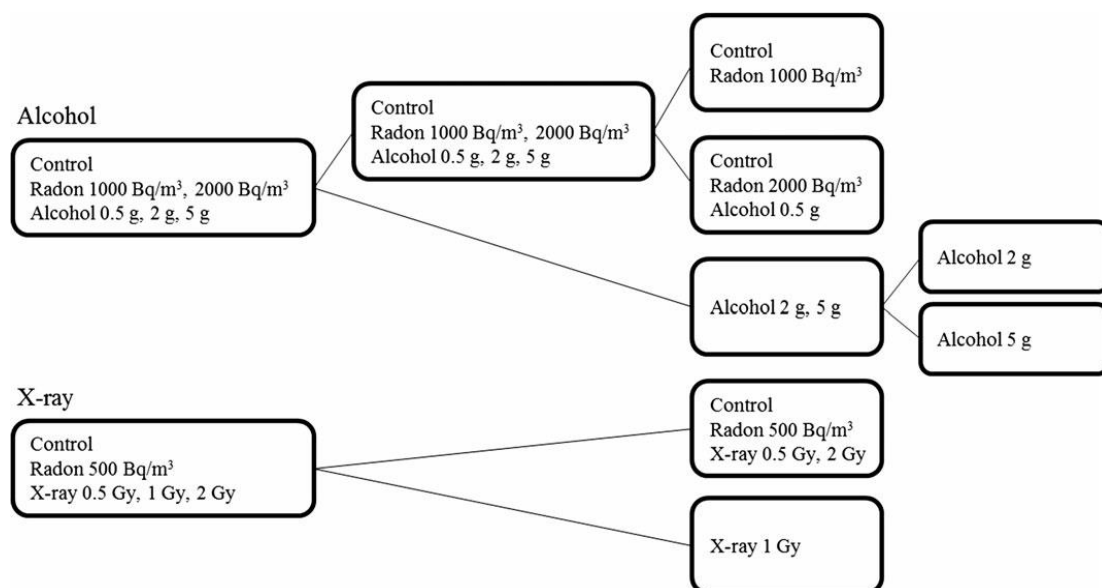


図 クラスタリングの結果