

7.2.3 低線量率 γ 線連続照射マウスの体重増加と要因解析

Factors Related to Increase in Body Weights of B6C3F1 Female Mice Continuously Irradiated with Low-Dose-Rate Gamma-Rays

中村 慎吾, 小木曾 洋一

生物影響研究部

Shingo NAKAMURA, Yoichi OGHISO

Department of Radiobiology

Abstract

We previously reported significant increases in body weights in B6C3F1 mice continuously exposed to low-dose-rate (20 mGy/22h/ day) gamma-rays as compared to those of non-irradiated control mice. To clarify whether the increase in body weights of irradiated mice was related to adiposity, the weights of adipose tissues, size of adipocytes, and content of lipids in the liver and serum, and other factors related to lipid metabolism, including serum insulin and adipocytokines were compared with those of non-irradiated control mice. In addition, feed consumption of mice was measured throughout the long-term irradiation period. The reproducibility for increase in body weights, weights of adipose tissues, serum leptin and higher contents of lipid in the liver and serum was confirmed in irradiated mice by two different experiments, one was for group housing of 5 mice, and the other was for individual housing. Feed consumption measurements, however, revealed no significant difference between irradiated and non-irradiated control in the individually housed mice. In mice continuously irradiated at a medium-dose-rate (400 mGy/ 22h/ day) of gamma-rays, significant decrease in body weights, weights of adipose tissues, serum leptin and contents of lipid in the liver and serum were observed.

1. 目的

これまでに、低線量率（20 mGy/22h/ day ; 以下 20 mGy/ day）の γ 線を連続照射した B6C3F1 雌マウスの体重が、照射期間中非照射対照マウスと比較して重くなることを示したが、この体重増加と肥満との関連は明らかではない。本研究では、低線量率 γ 線連続照射マウスの血清中の脂質代謝に関わる生理活性物質（インスリン、アディポサイトカイン等）をさらに詳しく解析するとともに、試験マウスの匹数を増やし、体重増加、組織の脂肪化（adiposity）現象について再現性の確認を行なった。また、低線量率連続照射マウスの体重増加、組織の脂肪化が中線量率（400 mGy/22h/ day ; 以下 400 mGy/ day）連続照射マウスでもみられるのかを明らかにするために、中線量率 γ 線を連続照射し、経時的にマウスの体重、摂餌量、組織重量及び組織・血清中の生理活性物質

等を調べ、低線量率連続照射マウスでみられた結果と比較した。

2. 方法

2.1 照射

実験には B6C3F1 メスマウスを用いた。低線量率照射実験では照射群 8 匹、非照射対照群 9 匹を個別飼育し、9 週齢から 20 mGy/ day の γ 線を連続照射して 40 週齢で解剖した。また、照射群 160 匹、非照射対照群 165 匹を群飼育し（5 匹/ ケージ）、8 週齢から 20 mGy/ day の γ 線を連続照射して 51 週齢で照射群 29 匹、非照射対照群 30 匹をそれぞれ解剖した。残りのマウスは継続して照射実験に用いている。中線量率照射実験では、照射群 34 匹、非照射対照群 32 匹を個別飼育し、9 週齢から 400 mGy/ day の γ 線連続照射を行った。

2.2 体重と摂餌量

全ての実験において照射期間中の体重を経時的に測定した。また、低線量率及び中線量率照射期間中、個別飼育マウスの摂餌量を経時的に測定した。

2.3 組織重量及び脂質・生理活性物質の測定

全ての実験において、解剖したマウスの脂肪組織重量、肝臓重量を測定した。肝臓から、クロロホルム：メタノール法にて脂質を抽出し、各サンプル中の中性脂肪量を ELISA 法にて定量した。血清を分離し、血清成分計測装置で中性脂肪量、総コレステロール量、HDL コレステロール量及び ALT 値を測定した。血清中レプチン、アディポネクチン及びインスリン量を ELISA 法にて定量した。低線量率照射実験において個別飼育マウスの脂肪組織の凍結切片を作成し、HE 染色標本について、顕微鏡下で脂肪細胞の面積及び数をソフトウェア Image J を用いて測定した。

3. 成果の概要

3.1 低線量率照射実験

群飼育した低線量率γ線連続照射マウスの体重は、非照射対照マウスと比較して有意に重いことが示され、低線量率連続照射マウスの体重増加の再現性が確認された。単独飼育においても、照射 31 週（40 週齢）までに照射マウスの体重が非照射対照マウスと比較して重くなることが分かった。

単独飼育及び群飼育ともに、照射マウスの脂肪組織重量は有意に重く、血清レプチン濃度は有意に高いことが示された。さらに、脂肪組織標本の解析で、照射マウスの脂肪細胞の大きさが、非照射対照マウスと比較して有意に大きいことが示された。照射マウスの肝臓組織中の中性脂肪、総コレステロール量及び肝障害（急性肝炎、脂肪肝、肝硬変等）の指標である ALT 値は、群飼育した照射マウスで非照射マウスと比較して有意に高かった。群飼育、単独飼育ともに、血清総コレステロール量、HDL コレステロール量が照射群で有意に高かった。群飼育した、照射マウスの血清インスリン濃度が非照射対照マウスと比較して有意に高く（3.4 倍）、単独飼育でも有意ではないが 1.5 倍高いことが分かった。また、インスリン抵抗性と強く相関する因子として知られる総

コレステロール/HDL コレステロール比及びアディポネクチン/レプチン比が群飼育、単独飼育ともに照射マウスと非照射マウス間で有意差がみられた。照射期間中の照射マウスの摂餌量に非照射対照マウスとの違いはみられず、照射マウスの体重増加が、摂餌量の増加によらないことが示された。また、9-40 週齢の照射期間を 5 週間ごとに区切り、それぞれの期間での体重増加量 (g) /摂餌量 (g) を算出し、両群で比較を行なったところ、照射群では、25-34 週齢で非照射対照群と比較して有意に高く、この時期に照射マウスは同じ摂餌量でもより体重増加しやすいことが分かった (Fig. 1)。

3.2 中線量率照射実験

中線量率連続照射マウスの体重は、10-18 週齢（照射期間：1-9 週）で非照射対照マウスと比較して、統計学的に有意に軽いことが示された (Fig. 2)。照射 1～9 週の照射マウスの摂餌量は、非照射対照マウスと比較して有意に少なかった。生殖腺周辺及び腸間膜脂肪組織重量、血清レプチン濃度、肝臓中性脂肪含有量、血清総コレステロール量、HDL コレステロール量は、体重の経時変化と一致して変化し、照射 9 週目（18 週齢）の生殖腺周辺、腸間膜脂肪組織重量は非照射対照マウスと比較して有意に軽く、血清レプチン濃度、肝臓中性脂肪含有量、血清総コレステロール量、HDL コレステロール量は、非照射対照マウスと比較して有意に低かった。

3.3 まとめ

脂肪細胞の脂質含量の増加が照射マウスの体重増加の原因であることが分かった。また、肝臓及び血中の脂質含量も増加しており、肥満、脂肪肝、高脂血症等との関連が示唆された。また、照射マウスのインスリン抵抗性を示す因子が非照射対照マウスと比較して有意に変化しており、インスリン抵抗性との関連も示唆された。

これに対し、中線量率連続照射マウスでは摂餌量が減少した結果、組織への脂肪蓄積の抑制により体重が減少したと考えられた。これは、低線量率連続照射マウスでみられた体重増加、組織の脂肪化とは異なる現象であり、放射線の連続照射がマウスの体重及び組織への脂肪蓄積に及ぼす影響は、照射線量率によって異なることが分かった。

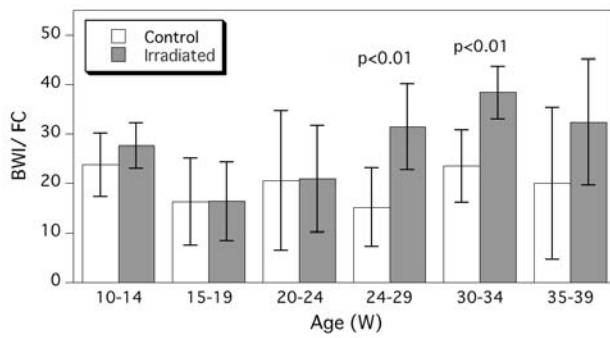


Fig. 1 Contribution of feed consumption to body weight increase in mice kept under individual housing. Ratio of amount of feed consumption (FC) to body weight increase (BWI) was calculated for every five weeks.

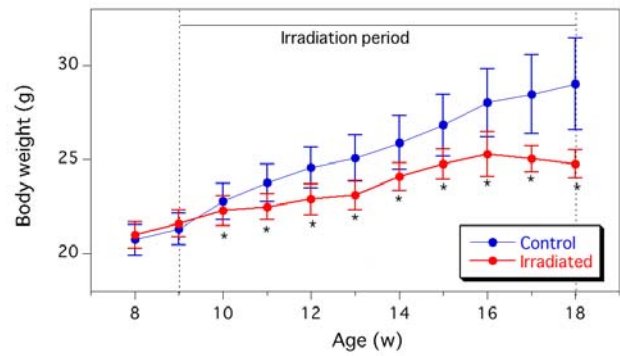


Fig. 2 Body weight change in mice continuously irradiated with γ -rays at 400 mGy/ day. Asterisks indicate a significant difference between irradiated and non-irradiated control mice ($p=0.05$).