

6. 2. 2 低線量率 γ 線連続照射メスマウスの卵巣機能低下と体重増加

Continuous Exposures to Low-Dose-Rate Gamma-Rays Induce Premature Menopause and Adiposity in Female Mice

中村 慎吾, 田中 聡, タナカ イグナシアⅢ ブラガ, 小木曾 洋一
生物影響研究部

Shingo NAKAMURA, Satoshi TANAKA, Ignacia BRAGA-TANAKA III, Yoichi OGHISO
Department of Radiobiology

Abstract

We previously reported significant body weight gain and development of adiposity in B6C3F1 female mice continuously exposed to low-dose-rate (20 mGy/22h/day) γ -rays. In this study, we examined processes for body weight gain, tissue adiposity, and ovarian dysfunction in B6C3F1 female mice continuously irradiated under SPF or CV conditions at low-dose-rate (SPF: 20 mGy/22h/day; CV: 20, 40, 80 & 120 mGy/22h/day) γ -rays from 9 weeks of age. Significant body weight gain due to tissue adiposity was observed from 30 to 44 weeks of age (total doses: 2.9-4.9 Gy) in SPF mice continuously irradiated with 20 mGy/22h/day as compared to those of non-irradiated mice. Histopathological analysis of ovaries and vaginal smears revealed that premature menopause due to radiation-induced depletion of living oocytes occurred with body weight gain at the same time in SPF mice continuously irradiated at 20 mGy/22h/day. Excessive body weight gain and premature menopause occurred at the same time in the 4 groups of CV mice continuously irradiated at 4 different dose-rates (20, 40, 80 or 120 mGy/22h/day), and higher dose-rate irradiation induced faster premature menopause and excessive body weight gain. We propose a hypothesis that premature menopause links to body weight gain and adiposity in B6C3F1 female mice continuously irradiated at low-dose-rate γ -rays.

1. 目的

本実験は、低線量率放射線への連続被ばくにより生体防御機能にいかなる影響が生じ、それらががんや他の疾患の要因となりうるのかを検討することを目的とする。寿命試験において、低線量率 (20 mGy/22h/day) の γ 線を 8 週齢から 400 日間連続して照射した B6C3F1 雌マウスの体重が、照射期間中に非照射対照マウスと比較して有意に重くなることが示された (Tanaka *et al.* 2007)。平成 21 年度までに、この低線量率 (20 mGy/22h/day) 連続照射マウスの体重増加が、肝臓及び血液中の脂質の増加を伴う脂肪細胞への脂質蓄積増加、脂肪組織重量の増加 (組

織の脂肪化) であることが明らかとなった (Nakamura *et al.* 2010)。また、この体重増加には、卵巣萎縮とそれに伴う卵巣機能の変化が関与する可能性を強く示唆する結果を得た。平成 22 年度は、連続照射による体重増加 (組織の脂肪化) と連続照射による卵巣機能の変化との関係を明らかにするために、低線量率 (20 mGy/22h/day) の γ 線を連続照射した SPF マウスの体重と組織の脂肪化及び卵母細胞数と卵巣機能の経時変化を調べた。また、低線量率域 (20-120 mGy/22h/day) で異なる線量率の γ 線連続照射した CV マウスの体重と卵巣機能の経時変化を調べた。

2. 方法

B6C3F1 雌マウスに SPF 環境下で低線量率 (20 mGy/22h/day) の γ 線を 9 週齢から集積線量が 5 Gy に達する 44 週齢まで連続照射した。マウスの体重は定期的に測定した。また、マウスごとに 4 週間での体重増加量を算出した。マウスは経時的に解剖し、脂肪組織重量、血清中の脂質含有量及び血清レプチン濃度を調べた。また、卵巣の抗 PCNA 抗体による免疫染色標本を作製して卵母細胞数の計数を行った。さらに、定期的に膣垢標本を用いた性周期の判定を行い、卵巣機能の経時変化を調べた。

B6C3F1 雌マウスに CV 環境下で低線量率域 (20、40、80、及び 120 mGy/22h/day) の γ 線を 9 週齢から 32 週齢まで連続照射して、上記の方法を用いて体重、体重増加量及び卵巣機能の経時変化を調べた。

3. 成果の概要

低線量率 (20 mGy/22h/day) の γ 線を連続照射した SPF マウスの卵母細胞数は、集積線量の増加に伴って減少し、集積線量が 3 Gy に達するまでに枯渇することが分かった (Fig. 1)。

低線量率 (20 mGy/22h/day) の γ 線を 9 週齢から 44 週齢まで連続照射 (集積線量 5 Gy) した SPF マウスの卵巣機能と体重の経時変化を調べた。照射マウスでは、性周期に異常が認められるマウスの割合が 30〜42 週齢に非照射対照マウスと比較して有意に多くなった (Fig. 2)。38〜42 週齢のほぼすべての照射マウスに性周期の異常が認められ、低線量率 (20 mGy/22h/day) の γ 線を連続照射した SPF マウスには早期に閉経が誘発されることが示された (Fig. 2)。また、この照射マウスでは、早期閉経の誘発とほぼ同時期に、非照射対照マウスと比較して有意な体重増加が起こることが分かった (Fig. 3)。

低線量率域 (20、40、80、及び 120 mGy/22h/day) の γ 線を連続照射した CV マウスでは、いずれの群においても、早期閉経の誘発と体重増加とがほぼ同時期に起こることが分かった。また、早期閉経の誘発と体重増加のそれぞれが起こる時期を照射群間で比較したところ、照射線量率が高いほど、それらの現象が起こるまでの照射時間がいずれも短いことが

分かった。

卵巣を人工的に切除した動物に体重増加が起こることは既に知られており (Rogers *et al.* 2009)、今回得られた結果は、低線量率 (20 mGy/22h/day) の γ 線を連続照射した雌マウスに認められる体重増加と照射によって誘発された卵母細胞枯渇による早期閉経とが関連することを示唆する。

引用文献

Nakamura, S. *et al.* (2010) *Radiat. Res.*, **173**,333-341.

Tanaka, I. B. III *et al.* (2007) *Radiat. Res.*, **167**, 17-437.

Rogers NH. *et al.* (2009) *Endocrinology*, **150**, 2161-2168.

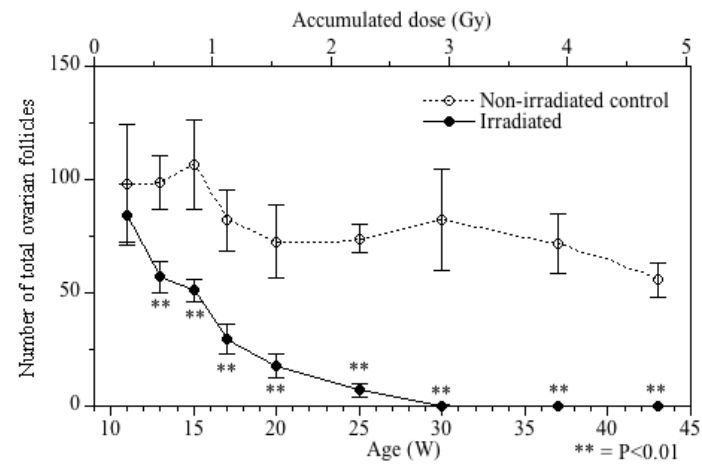


Fig. 1 Time course for alternations of oocyte number during exposure period

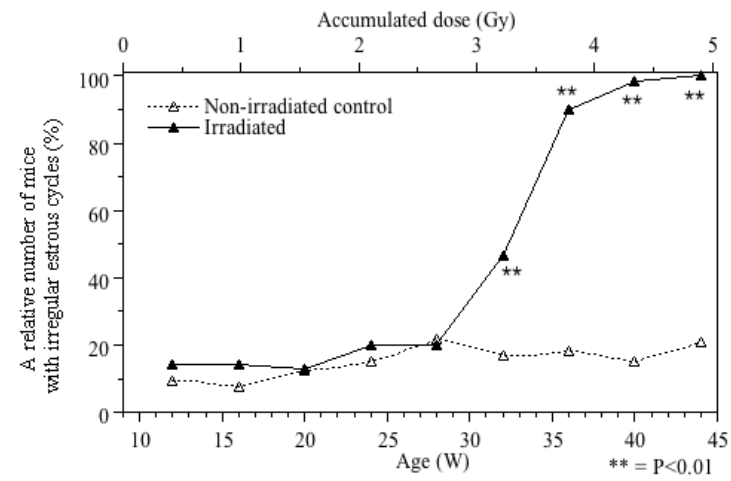


Fig. 2 Time course for ratios of mice with irregular estrus cycles during exposure period

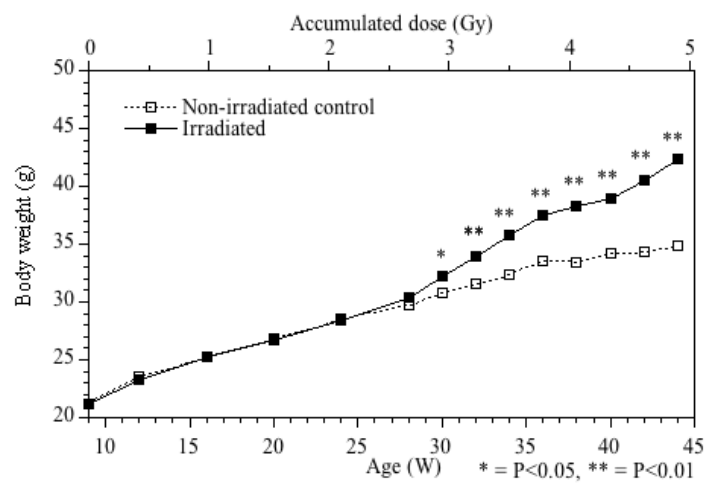


Fig. 3 Time course for alternations of body weight during exposure period