

6.3 低線量放射線の DNA 修復関連遺伝子に与える影響調査

6.3.1 悪性リンパ腫の発生時期とそれを調べる指標の探索 -病理学的解析-

Latency Period of Malignant Lymphoma and Its Potential Biomarkers in Mice Exposed to Continuous Low-Dose-Rate Gamma-Rays - Pathological Study -

田中 聡*, 田中 イグナシヤ*, 小倉 啓司*, 一戸 一晃*, 小木曾 洋一*, 佐藤 文昭**, 田中 公夫*
*生物影響研究部, **相談役

Satoshi TANAKA*, Ignacia TANAKA*, Keiji OGURA*, Kazuaki ICHINOHE*,
Yoichi OGHISO*, Fumiaki SATO**, Kimio TANAKA*
*Department of Radiobiology, **General Advisor

Abstract

Late effects of low-dose and low-dose-rate (LDR) ionizing radiation are potential hazards, and they have become a serious concern in the recent turn of events. Chronic exposure of 4000 mice to LDR gamma rays showed that life spans of female mice irradiated at 21 mGy/22 h/day (909 μ Gy/h) for 400 days (total dose: 8000 mGy) was shortened by about 120 days due to premature death from various neoplasms including malignant lymphomas. These suggest that long-term exposure to LDR gamma-rays cause early onset or increased progression of neoplasms. A cross-sectional study to observe the development and progression of neoplasia and non-neoplastic lesions is underway.

Preliminary findings showed increased incidences ($P<0.05$) and early emergence of malignant tumors of liver and lung origins in the irradiated group (20 mGy/22 h/day). Malignant lymphomas and benign tumors of the liver appeared at the same age in both irradiated and non-irradiated groups. Non-neoplastic lesions (ovarian atrophy) were increased significantly ($P<0.01$) in exposed mice for 200 days (total dose: 4000 mGy). These suggest that the effects of LDR irradiation on neoplastic and non-neoplastic lesions vary depending on the organ and/or tissue.

1. 目的

我々が平成 7 年度～平成 15 年度に実施した低線量放射線生物影響実験調査（寿命試験）では、低線量率 21 mGy/22 時間/日（909 μ Gy/時間）照射群メスマウスは非照射対照群に比べ約 120 日寿命が有意に短縮し、この寿命短縮の原因は、悪性リンパ腫を始めとした多種類の腫瘍による早期死であること、血管肉腫および肝臓、肺、副腎、卵巣、ハーダー腺の腫瘍発生率が非照射対照群と比較し有意に増加したことが分かっている（Tanaka *et al.* 2003, 2007）。これらの結果は低線量率ガンマ線長期連続照射によ

り、非照射対照群と比べ早期に腫瘍が発生した可能性を示唆している。しかし、この寿命試験の実験では、死亡後に病理学的検索を行っているため、それぞれの腫瘍がいつ発生したのかが不明であった。そこで、本調査・研究では 20 mGy/22 時間/日照射群マウスにおける悪性リンパ腫等の腫瘍が早期に発生したのか否かを確認するために、低線量率（20 mGy/22 時間/日）のガンマ線を長期に連続照射したマウスを照射開始から 100 日おきに経時的に病理学的に検索した。なお、500、600、700 日目のマウスは 400 日間（集積線量 8000 mGy）の連続照射後、それぞれ

100、200、300 日間非照射条件下において飼育した。

2. 方法

実験には、寿命試験に用いたマウスと同系統の8週齢のメスB6C3F1系統マウスをSPF環境下で使用し、低線量率（20 mGy/22時間/日）ガンマ線連続照射群ならびに非照射対照群を経時的に剖検した。また、別に照射群と非照射対照群にそれぞれ終生飼育群マウスを用意した。経時的剖検群は照射開始（56日齢）後100、200、300、400、500、600、700日目に各々30～55匹ずつ解剖を行った。照射は100日、200日、300日と400日まで行ったので、それぞれの集積線量は、2000 mGy（100日目のマウス）、4000 mGy（200日のマウス）、6000 mGy（300日のマウス）、8000 mGy（400、500、600、700日のマウス）となった。

3. 成果の概要

20 mGy/22時間/日照射群において非照射対照群と比べ、悪性肝腫瘍（Fig. 1b；肝細胞癌）、良・悪性肺腫瘍（Fig. 1c；肺・細気管支肺胞腺腫、Fig. 1d；

肺・細気管支肺胞腺癌）などの腫瘍発生の増加と早期化（照射開始300日目から）が認められた。しかし、悪性リンパ腫（Fig. 1e）並びに良性肝腫瘍（Fig. 1a；肝細胞腫）は非照射対照群と照射群でほぼ同時期に発生しており、腫瘍発生の早期化は見られなかった。悪性リンパ腫は早期に発生しているのではなく、腫瘍が速く増殖している可能性があると考えられる。また、この調査では同時に非がん病変を観察しており、卵巣萎縮（Fig. 1f）や肝脂肪変性などの発生が、20 mGy/22時間/日照射群の照射開始後200日目（集積線量6000 mGy）において、非照射対照群と比べ統計学的に有意（ $P<0.01$ ）な発生頻度の増加を示した。これらの結果は、臓器・組織によって低線量率ガンマ線連続照射ががんや非がん病変の発生に及ぼす影響が異なることを示唆している。

引用文献

Tanaka S. *et al.* (2003) *Radiat. Res.*, **160**, 376-379.
 Tanaka I. B. III. *et al.* (2007) *Radiat. Res.*, **167**, 417-437.

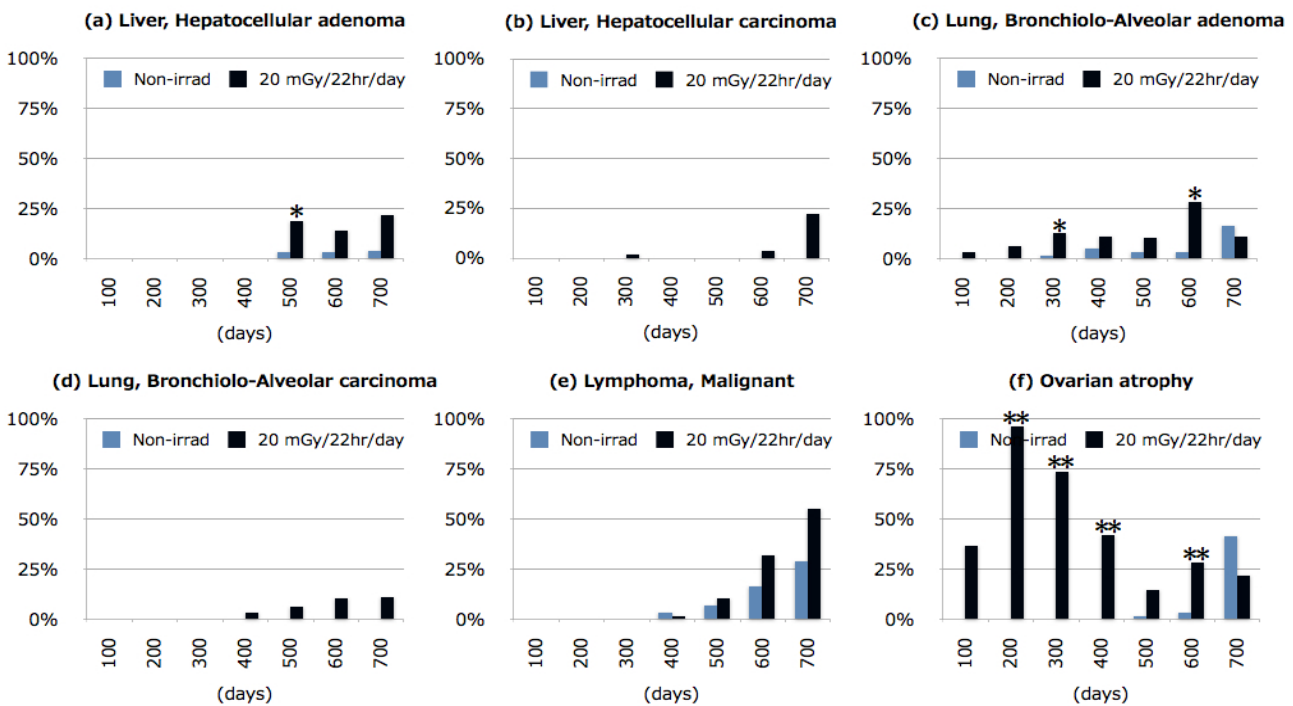


Fig. 1 Incidence of (a) Liver, Hepatocellular adenoma, (b) Liver, Hepatocellular carcinoma, (c) Lung, Bronchiolo-Alveolar adenoma, (d) Lung, Bronchiolo-Alveolar carcinoma, (e) Lymphoma, Malignant and (f) Ovarian atrophy (*: $P<0.05$, **: $P<0.01$).