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 低線量率ガンマ線連続照射マウスにおける悪性リンパ腫誘発と寿命短縮に対する NAC の効果

Effects of *N*-acetylcysteine on the Life Span of Mice Following Chronic Exposure to Low Dose-rate Gamma-rays

山内 一己
生物影響研究部
Kazumi YAMAUCHI
Department of Radiobiology

Abstract

We have shown that chronic exposure of mice to low dose-rate gamma-rays shortens their life span. The mechanism(s) regulating this effect however is not known. To further study the effect of radiation on life shortening, we exposed female B6C3F1 mice to low dose-rate gamma-rays (20 mGy/day) for 400 days, while adding an anti-oxidant, *N*-acetylcysteine (NAC, 40 mM), to the drinking water, supplied *ad libitum*, during the irradiation period. After irradiation, the mice were supplied with standard drinking water for the remainder of their life span.

The rate at which the body weight increased was slower in NAC-treated mice, regardless of irradiation. Irradiated mice treated with NAC had a significantly ($P > 0.05$) longer life span compared to irradiated mice without NAC. Treatment with NAC, however, did not extend the life span of non-irradiated mice. These results suggest that the life-shortening effect of chronic low dose-rate gamma-ray irradiation may be partially alleviated by treatment with the anti-oxidant NAC during irradiation.

1. 目的

低線量放射線生物影響実験調査（寿命試験；平成 7 年度～平成 15 年度）では、B6C3F1 マウスに低線量率(21 mGy/22 時間/日)γ 線を約 400 日間連続照射（集積線量　8000 mGy）したところ、悪性リンパ腫等による早期の腫瘍死とそれに伴う寿命の短縮が見られることを報告した(1,2)。このマウスの早期腫瘍死には、低線量率γ線長期連続照射により常時産生される活性酸素種や酸化ストレスに起因する DNA 損傷を修復できなくなることが深く関与しているのではないかと我々は仮説を立てて調査研究を行っている。

この低線量率γ線長期連続照射により生じる活性酸素の関与を実証するために、B6C3F1 メスマウスに 20 mGy/22 時間/日で 400 日間の低線量率γ線連続照射を行い、この照射期間中に抗酸化剤である NAC を飲水に最終濃度 40 mM で溶解したものを用いて飼育する実験を行った。

2. 方法

実験には、寿命試験に用いたマウスと同系統の B6C3F1系統のメスマウスを使用し、SPF区域で8週齢より低線量率^{137}Cs-γ線(20 mGy/22時間/日)を400日間連続照射（集積線量　8000 mGy）した。このとき通常の飲水で飼育する実験群と、抗酸化剤である *N*-アセチルシステイン（NAC）を、飲水で最終濃度

40 mMに調製し、これを飼育水として与えるNAC飲水群の実験群を設定した。また、非照射群についても同様にそれぞれ60匹ずつ通常の飼育水とNAC飼育水の群を設定した。NACは毎週2回交換し、全マウスの体重測定をおよそ30日おきに行った。低線量率γ線の400日間連続照射を終えたマウスは、SPF飼育室へ移し、NAC飼育群は通常飼育水へ変更して飼育した。飼育時の経時的な肉眼観察の結果、体重の顕著な減少や腫瘍の発生が見られたマウスは安楽死後に解剖を行い、腫瘍組織を含む臓器の回収と凍結保存を行った。統計解析は、Prism 6（Graphpad社）を用いて行い、P値が0.05より低い時に、統計学的有意差が見られるとした。

3. 成果の概要

昨年度末までに、生後1300日までの観察を行った。照射群のうち、NAC飲水群と通常飼育水群で60匹すべてのマウスの解剖を行った。非照射群はNAC飲水群で59匹、通常飼育水群で60匹すべての解剖を行った。Kaplan-Meier法による寿命曲線をFig. 1に示した。Log-rank法により生存期間の比較を行ったところ、照射群の平均寿命はNAC飲水群で826日に対し通常飼育水群では771日と、NAC飲水群で約55日の寿命の延長が見られた（$P = 0.02$）。一方、非照射群の平均寿命はNAC飲水群で998日に対し通常飼育水群では978日と顕著な延長は見られなかった。このことから、NACによる寿命の延長は、低線量率γ線長期連続照射時にのみ見られることが明らかとなった。この寿命の延長の理由として、NAC飲水群で照射中の体重の減少が見られていることから、摂取カロリーの制限による寿命の延長が考えられた (3)。このため、次に一週間あたりの摂餌量と飲水量について測定した。Fig. 2より照射中のNAC群と通常水群で摂餌量に顕著な差は見られなかったが、飲水量は、NAC群で顕著な減少が見られた。

以上の結果からNAC飲水による低線量率γ線照射マウスの寿命の延長については、体重増加の抑制によるものである可能性は否定できないが、摂餌量の減少によるものではないことが示唆された。今後、悪性リンパ腫の病理学的解析と免疫組織化学解析を行うことで、悪性リンパ腫発生時期と特徴を明らかとする計画である。

引用文献

1. Tanaka S. et al. (2003) *Radiat. Res.*, 160, 376-379.
2. Tanaka I. B. III. et al. (2007) *Radiat. Res.*, 167, 417-437.
3. Shang Y. et al. (2014) *Int J Cancer.*, 135, 1038-1047.

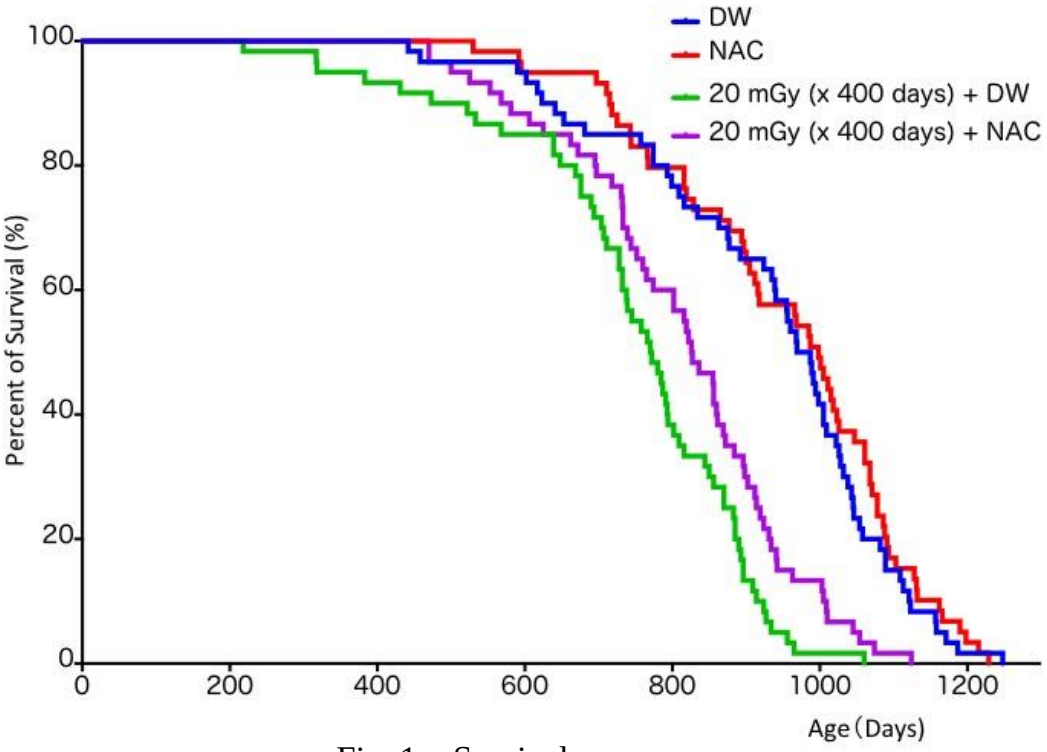

Fig. 1 Survival curves

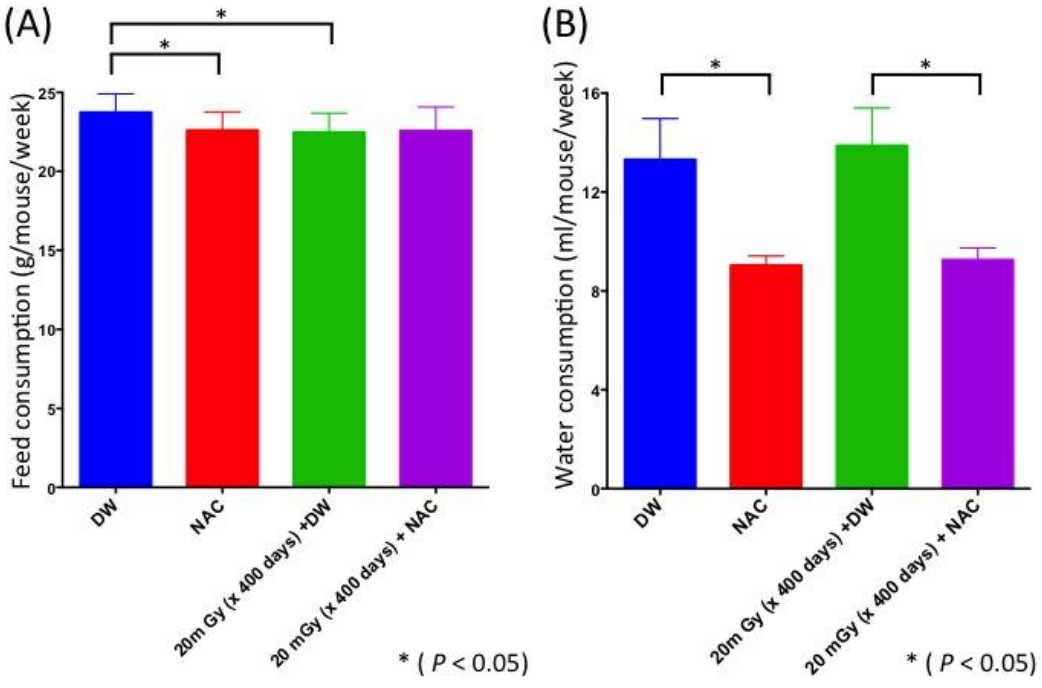

Fig. 2 Average feed (A) and water (B) consumption