

6. 2. 2 低線量率・低線量ガンマ線連続照射メスマウスにおける放射線誘発の

卵母細胞数減少による体重増加と早期閉経

Body Weight Gain and Premature Menopause Triggered by the Radiation-Induced Decrease in the Number of Oocytes in Female Mice Continuously Irradiated with Low Dose and Low Dose-Rate Gamma-Rays.

中村 慎吾, 田中 聡, 田中 イグナシヤ, 小村 潤一郎
生物影響研究部

Shingo NAKAMURA, Satoshi TANAKA, Ignacia TANAKA, Jun-ichiro KOMURA
Department of Radiobiology

Abstract

We have shown that excess body weight gain and premature menopause occur simultaneously in female SPF B6C3F1 mice continuously irradiated with gamma-rays at a low dose-rate of 20 mGy/22h/day from 9 weeks of age. In the present work, we investigated the relationship between radiation-induced decrease in PCNA-positive oocytes and body weight gain attributed to premature menopause in female B6C3F1 mice continuously irradiated at low dose-rates (1, 10 and 20 mGy/22h/day) to total accumulated doses of 0.1–1.5 Gy from 9 weeks of age. The number of PCNA-positive oocytes decreased as the radiation dose increased. The age at which premature menopause and body weight gains occur decreased as the radiation dose increased. Our results indicate that the body weight gain and premature menopause in female mice continuously exposed to low dose-rates (1, 10 and 20 mGy/22h/day) of gamma-rays are triggered by the radiation-induced decrease in the number of oocytes.

1. 目的

本実験は、低線量率放射線への長期被ばくによる閉経早期化と体重増加との関連を調べることを目的とする。寿命試験において、低線量率（20 mGy/22時間/日）の γ 線を8週齢から65週齢まで連続照射したB6C3F1メスマウスの体重が、照射期間中に非照射対照メスマウスと比較して有意に重くなることが示された。生体防御機能影響調査において、この原因は、肝臓及び血液中の脂質の増加、脂肪細胞への脂質蓄積増加及び脂肪組織重量の増加を伴う組織の脂肪化（肥満）であることを明らかにした。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している可能性を示唆する結果を得た。さらに、低線量率（20 mGy/22時間/日） γ 線を9週齢から連続照射したメスマウスの卵母細胞数が、集

積線量の増加に伴って減少すること、卵母細胞は集積線量が3 Gyに達するまでに枯渇し、それと同時期に閉経と体重増加が起こること、卵母細胞が枯渇する線量（3 Gy）未満の照射をしたメスマウスでは閉経と体重増加の起こる時期が3 Gy以上照射したメスマウスと比較して遅延すること、加齢の進んだメスマウスは若齢のメスマウスと比べて少ない集積線量の照射で閉経早期化と体重増加が起こること、高線量率 γ 線急照射メスマウスにおいても閉経早期化と体重増加が起こることを見出し、放射線が誘発した卵母細胞数の減少による閉経の早期化が体重増加の引き金になっていることを明らかにした。平成26年度には、20 mGy/22時間/日の γ 線を9週齢から集積線量が0.1～1.5 Gyに達するまで連続照射したメスマウスのPCNA抗体陽性卵母細胞数の変化と体

重増加及び閉経が起こる時期を調べた。また、より低い低線量率である 10 mGy/22 時間/日及び 1 mGy/22 時間/日の γ 線を9週齢から75週齢まで連続照射したメスマウスの PCNA 抗体陽性卵母細胞数の変化と体重増加及び閉経が起こる時期を調べた。

2. 方法

実験1では、低線量率 (20 mGy/22 時間/日) の γ 線を B6C3F1 メスマウスに9週齢から集積線量が 0.1 ~ 1.5 Gy に達するまで連続照射を行い、照射終了後非照射対照エリアで飼育した。実験2では、3つの異なる低線量率 (20 mGy/22 時間/日、10 mGy/22 時間/日及び 1 mGy/22 時間/日) の γ 線を B6C3F1 メスマウスに9週齢から75週齢まで SPF 環境下で連続照射した。照射終了後、非照射対照群及び各照射群マウスは非照射対照エリアで飼育した。

実験1及び実験2の両方で、卵巣機能の変化を調べるために、卵巣連続切片を用いた PCNA 抗体陽性卵母細胞数の計数とギムザ染色した臍垢標本を用いた性周期の判定を行った。性周期の判定では、16週間以上連続して正常な性周期が認められない場合もしくは死亡直前の8~10週間に連続して正常な性周期が認められない場合に、正常でない性周期が連続して認められ始めた週齢をもって閉経発生の週齢と診断した。マウスの臍垢標本の採取及び体重測定は、マウスの生涯 (およそ 140 週齢まで) を通じて定期的 (4~7 週毎) に行い、閉経及び体重増加が発生する週齢を調べた。

3. 成果の概要

20 mGy/22 時間/日の γ 線を9週齢から集積線量が

0.1、0.25、0.5、0.75、1.0、1.5 Gy に達するまで連続照射したメスマウスの 30 週齢時の PCNA 陽性卵母細胞数は、集積線量の増加にともなって線量依存的に減少し、集積線量 0.26 Gy (2 週間照射) 以上の照射をした照射群で非照射対照群と比較して有意な減少が認められた (Fig. 1)。PCNA 陽性卵母細胞を計数する方法は、低線量・低線量率放射線連続照射の生物影響を評価する実験系として極めて有効であると考えられる。また、20 mGy/22 時間/日の γ 線を9週齢から集積線量が 0.1、0.5、1.0、1.5 Gy に達するまで連続照射したメスマウスでは、集積線量が高い群ほど若い週齢で体重増加および早期閉経が認められた。以上のことから、20 mGy/日の低線量率 γ 線連続照射により、集積線量に依存した卵母細胞残存数の減少が生じ、この減少数と関連して閉経及び体重増加が発生する週齢が決定することが示唆された。

20 mGy/22 時間/日、10 mGy/22 時間/日及び 1 mGy/22 時間/日照射メスマウスの PCNA 陽性卵母細胞数は、3 つ全ての線量率照射群で集積線量の増加にともなって線量依存的に減少し、それぞれの照射群で卵母細胞が枯渇する週齢が 30 週齢、45 週齢及び 80 週齢であることが示された (Fig. 2)。さらに、20 mGy/22 時間/日、10 mGy/22 時間/日及び 1 mGy/22 時間/日照射メスマウスの全てにおいて、卵母細胞が枯渇する週齢とほぼ同時期に体重増加および閉経が認められた。以上のことから、10 mGy/日及び 1 mGy/日の低線量率 γ 線連続照射においても、集積線量に依存した卵母細胞残存数の減少が生じ、この減少数に関連して閉経及び体重増加が発生する週齢が決定することが分かった。

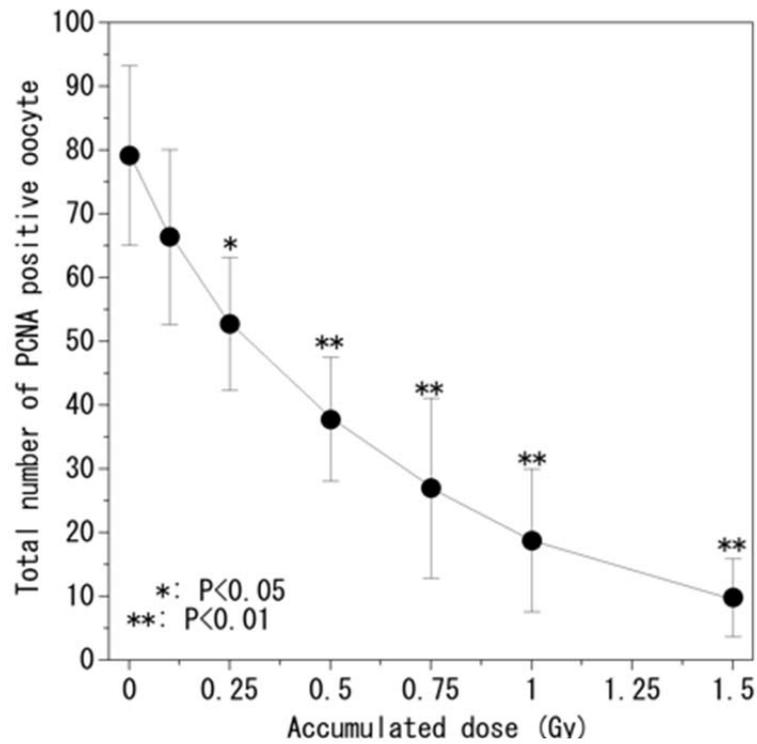


Fig. 1 Relationship between the number of PCNA positive oocytes and accumulated dose in female mice continuously irradiated with gamma rays at 20 mGy/22h/day.

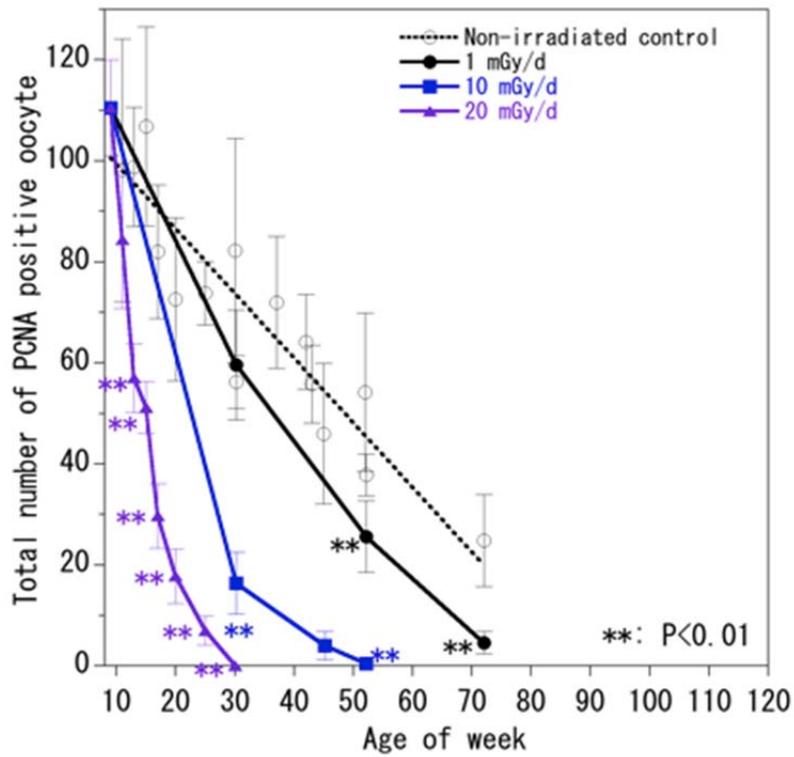


Fig. 2 The total number of PCNA positive oocytes over time in female mice continuously irradiated at low-dose-rates (1, 10, and 20 mGy/22h/day) of gamma rays.