

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等病変発生の

早期化の確認 –病理学的解析–

Latency Period of Malignant Lesions in Mice Exposed to Continuous Low Dose-rate Gamma-rays – Pathological Study –

田中 聡, 田中 イグナシヤ, 杉原 崇, 小村 潤一郎
生物影響研究部

Satoshi TANAKA, Ignacia TANAKA, Keiji OGURA, Takashi SUGIHARA, Jun-ichiro KOMURA
Department of Radiobiology

Abstract

Late effects of low dose and low dose-rate (LDR) ionizing radiation are potential hazards, and have become a serious concern since the nuclear accident at the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant. Chronic exposure of 4000 mice to LDR gamma-rays showed that the average life span of female mice irradiated at 21 mGy/22 h/day (909 μ Gy/h) for 400 days (total dose: 8000 mGy) were shortened by about 120 days due to premature death from various neoplasms including malignant lymphomas. This suggested that long-term exposure to LDR gamma-rays causes early onset or increased progression of neoplasms. A cross-sectional experiment is underway for the purpose of studying the development and progression of neoplastic and non-neoplastic lesions.

There were significantly increased incidences ($p<0.05$) and shortened latency periods 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. The numbers of non-neoplastic lesions (ovarian atrophy) increased significantly ($p<0.01$) in mice exposed for 200 days (total dose: 4000 mGy). These suggested 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（総集積線量 8000 mGy）の照射メスマウス群は非照射群に比べ約 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、ハーダ一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。これらの結果は低線量率 γ 線の長期連続照射により、非照射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、本調査では、低線量率（20 mGy/22 時間/日） γ 線長期連続照射マウスを照射開始から 100 日おきに病理学的検索に供し、悪性リンパ腫等の早期発生を確認するとともに、悪性リンパ

腫等に特徴的に見られる指標の検索を行うことにより、腫瘍の発生時期を推定することを目的とする。

2. 方法

実験には、寿命試験に用いたマウスと同じく8週齢のSPFメスB6C3F1系統マウスを使用し、低線量率（20 mGy/22時間/日） γ 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日目に解剖を行った。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

悪性リンパ腫及び良性の肝臓、肺、下垂体、血管、甲状腺の腫瘍は、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。これらの腫瘍は早期に発生しているのではなく、早く増殖している可能性が考えられた。悪性の肝腫瘍と肺腫瘍、良性の卵巣、副腎、ハーダー腺の腫瘍は照射群において非照射対照群と比べ発生早期化が認められた。逆に、軟部組織腫瘍は照射群において非照射対照群と比べ発生遅延傾向が認められた。マウス1匹当りの原発性腫瘍種類数は、非照射対照群および照射群ともに日齢が進むに従い増加し、照射群の腫瘍種類数は非照射対照群に比べ多い傾向が見られ、照射開始400日目～700日目には有意（ $p<0.01$ ）な増加が認められた。これらの結果は、臓器・組織によって低線量率放射線長期照射が発がん に及ぼす影響が大きく異なり、良性の肝腫瘍と肺腫瘍ではプロモーション作用が強く、悪性の肝腫瘍と肺腫瘍ではイニシエーション作用が強いことを示唆している。寿命試験でマウスの主な死因となった悪性リンパ腫

では、発生時期は非照射対照群と同時期（400日目）だが、発生後の腫瘍の進展（例えば腫瘍の転移速度など）が照射群で早くなり、死亡が早期化した可能性が考えられた。

非腫瘍性病変について、肝臓の脂肪変性の発生頻度が、照射群の照射開始300日目以降で非照射対照群よりも有意な増加が認められた。さらに、照射群では早期にその重篤度が増加していることが分かった。卵巣の萎縮が照射開始後200日目において、卵巣の管間質過形成が照射開始後300日目において、それぞれ照射群で非照射対照群と比べ早期に発生し、かつ有意（ $p<0.01$ ）な発生率増加が認められた。副腎の非腫瘍性病変である被膜下細胞過形成の発生頻度は照射、非照射群間で有意な差は見られないが、照射群で早期に重篤度が増加した。悪性リンパ腫の発生母地と考えられるリンパ節と脾臓における非腫瘍性病変では、リンパ節の濾胞過形成および脾臓のリンパ過形成が見られ、非照射対照群と照射群において同時期に発生し、悪性リンパ腫の発生頻度が増加した時期と一致していた。心弁膜症の発生頻度およびその重篤度については、日齢が進むのに従い重篤度が増加する傾向が見られたが、非照射対照群と照射群との間に差は見られず、低線量率 γ 線照射の影響はほとんど無いものと考えられた。肝臓における前癌病変である変異細胞巣は、日齢が進むのに従って照射群で発生頻度が増加し、逆に嚢胞状子宮内膜増殖症は減少していた（Table 1）。これらの結果は、臓器・組織によって低線量率ガンマ線照射が腫瘍や非腫瘍性病変の発生に及ぼす影響が異なることを示している。また、照射群、非照射群共に過形成性病変や卵巣萎縮などの非腫瘍性病変が腫瘍性病変に先行して発生しており、さらに照射群では非腫瘍性病変の発生の頻度増加及び重篤化が見られることから、低線量率放射線連続被ばくによる非腫瘍性病変が腫瘍誘発に大きく影響しているものと考えられた。

Table 1 Summary of lesion occurrence

Lesion	Compared to Non-irradiated control
Neoplastic lesions	
Malignant lymphoma	Higher incidence
Lung and Liver benign neoplasms	Higher incidence
Lung and Liver malignant neoplasms	Earlier and higher incidence
Ovary, Adrenal and Harderian gl. neoplasms	Earlier and higher incidence
Pituitary and thyroid gl. neoplasms	No change
Non-neoplastic lesions	
Lymphoid hyperplasia	No change
Liver fatty degeneration	Earlier and increase in severity
Ovary atrophy and hyperplasia	Earlier and higher incidence
Adrenal hyperplasia	Increase severity
Ovarian hyperplasia	Earlier and higher incidence
Heart Valvular degeneration	No change
Uterus, Cystic endometrial hyperplasia	Decrease incidence