

### 6. 3. 3 低線量率ガンマ線連続照射マウスの寿命短縮に対する DNA 損傷の影響の解析

#### Effects of DNA damage on the Life Span of Mice Exposed to Chronic 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 carried out two experiments.

I. We exposed mice lacking a DNA mismatch repair gene (*Msh2*) to middle dose-rate (120 mGy/day) gamma-rays for 67 days. A life span study of these mice is presently underway.

II. 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） $\gamma$ 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。このマウスの早期腫瘍死には、低線量率 $\gamma$ 線長期連続照射により常時産生される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仮説を立てて、寿命の短縮におけるDNA損傷の関与を実証するために、以下の二つの実験を行った。（1）DNA損傷の修復系に

関わる遺伝子を欠損したマウスに、 $\gamma$ 線を連続照射した。（2）マウスに低線量率 $\gamma$ 線連続照射を行い、この照射期間中に抗酸化剤である *N*-アセチルシステイン（NAC）を投与した。

#### 2. 方法

（1）DNA修復系のうち、ミスマッチ修復に関わる *Msh2* 遺伝子を欠損したマウス（オス22匹、メス26匹）と野生型マウス（オス27匹、メス22匹）にそれぞれ  $^{137}\text{Cs}$ - $\gamma$ 線（120 mGy/22時間/日）を8週齢から67日間連続照射（集積線量 8000 mGy）した。その後、終生飼育を行い、寿命を解析した。

(2) 各群60匹のB6C3F1のメスマウスに8週齢から低線量率<sup>137</sup>Cs- $\gamma$ 線 (20 mGy/22時間/日) を400日間連続照射 (集積線量 8000 mGy) した。このとき通常の飼育水で飼育する実験群と、NACを飼育水で最終濃度40 mMに調製し、これを与えるNAC飲水群を設定した。また、非照射群についても同様に通常の飼育水とNAC飼育水の群を設定した。照射終了後、NAC飼育群は通常飼育水へ変更して終生飼育を行い寿命を解析した。

### 3. 成果の概要

(1) これまでの450日間の観察期間の *Msh2* 遺伝子欠損マウスおよび野生型マウスの性別ごとの生存曲線を Fig. 1 に示す。この生存曲線から、50%生存日数は、非照射群のオスで264日、メスで382日に対して、照射群では、オスで164日、メスで183日であり、オスメスともに照射群では、非照射群と比べ寿命の有意な減少となった (ログランク検定 オス:  $P=0.0059$ , メス:  $P<0.0001$ ) 。

以上の結果より、ミスマッチ修復に関与する *Msh2* 遺伝子を欠損するマウスは、野生型マウスに比べて短寿命であるが、120 mGy/日の連続照射によりさらに寿命が短縮することが確認された。

(2) 照射群の平均寿命は NAC 飲水群で 810 日に対し通常飼育水群では 745 日と、NAC により 65 日の延長が見られた (t 検定:  $P=0.032$ )。一方、非照射群の平均寿命は NAC 飲水群で 959 日に対し通常

飼育水群では 927 日と NAC 群のほうが 32 日間長かったが、統計学的な有意差は見られなかった (t 検定:  $P=0.334$ )。以上から、NAC の飲水投与により低線量率 $\gamma$ 線連続照射による寿命短縮を軽減することができたが、非照射マウスの寿命と比較すると大きな開きがあるため、この軽減効果は限定的であると考えられる。

次に寿命試験において、メスの B6C3F1 マウスに生後 56 日より低線量率 $\gamma$ 線を連続照射したとき、210 日より体重増加が見られることが報告されている。このため、照射期間中から実験終了まで体重の変化を解析することとした。その最終的な集計結果を Fig. 2 に示す。通常水群で低線量率 $\gamma$ 線を照射したマウスでは、非照射群と比べ、生後 217 日齢から有意に体重が増加していたが、NAC 群の照射マウスでは、273 日齢から有意に増加していた。また NAC を含む飼育水で飼育すると、照射と非照射のいずれの条件においても通常水群と比較して体重増加の顕著な抑制が見られたことから、NAC 飲水投与に見られた寿命短縮の軽減は、体重減少を含む代謝系の変化が一因として考えられた。

以上、本調査を通じて、低線量率 $\gamma$ 線連続照射動物個体内における DNA 損傷生成量を変動させるような人工的操作を用いて、寿命短縮等の個体レベルの低線量率放射線影響を解析する方法の有益性が示唆された。

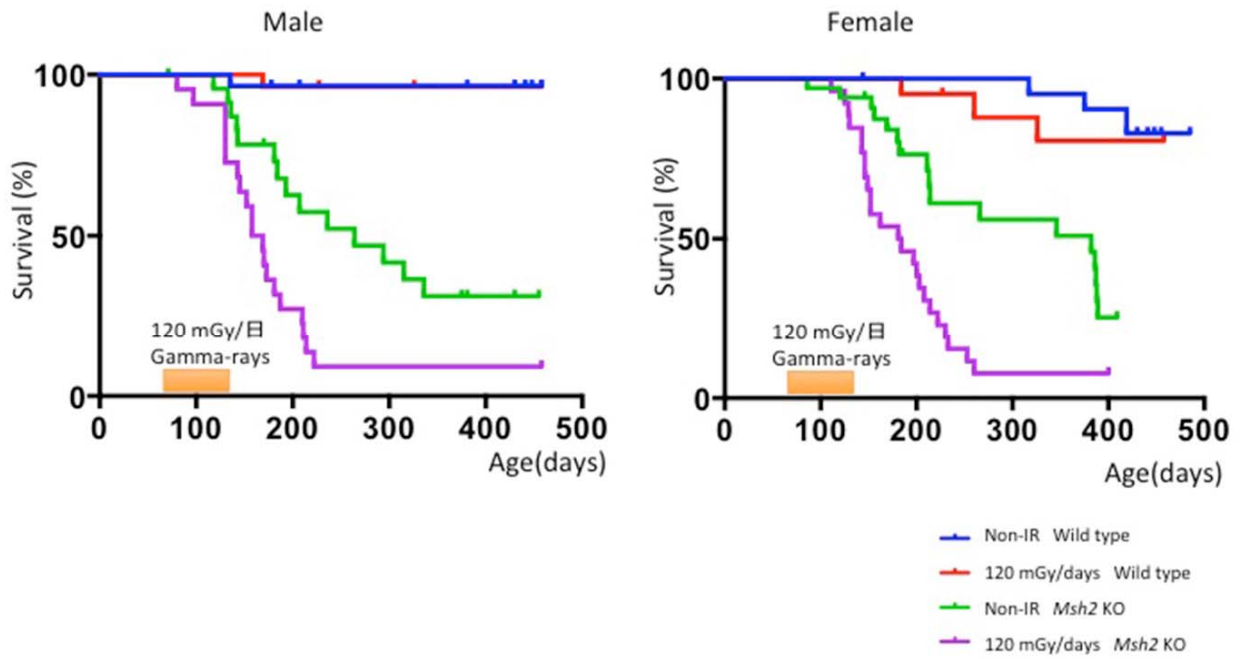


Fig.1 Survival curves of Msh2 Knockout mice (*Msh2* KO) irradiated with middle dose-rate of gamma-rays.

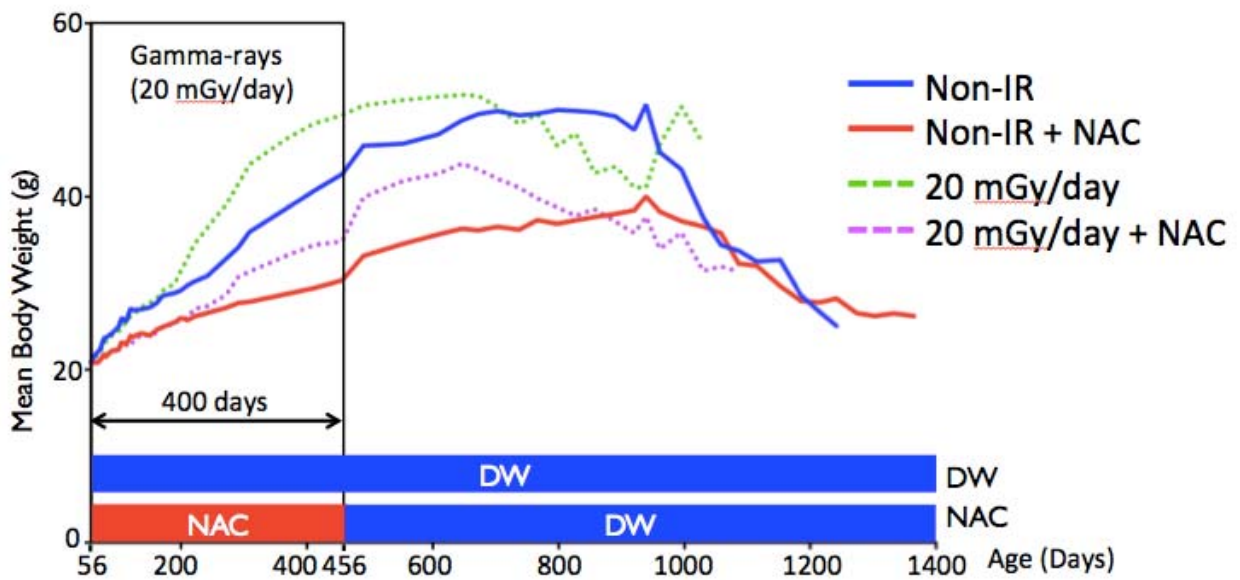


Fig.2 The body weight was significantly reduced in NAC-treated mice, regardless of irradiation.