

2. 4. 3 内分泌系解析

The Relationship(s) of Ovarian Dysfunction with Neoplasia and Life Span in Female B6C3F1 Mice Exposed to Chronic Low Dose-rate Radiation

中村 慎吾, 田中 イグナシヤ, 小村 潤一郎, 田中 聡
生物影響研究部

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

Abstract

We hypothesized that radiation-induced ovarian endocrine dysfunction (premature menopause) affects neoplasia and life span of female mice chronically exposed to low dose-rate radiation. Female B6C3F1 mice were continuously irradiated with 20 mGy/day of gamma-rays for 150 days to an accumulated dose of 3,000 mGy. Ovariectomy or ovary transplantation was performed immediately after the completion of irradiation with age-matched non-irradiated controls. Neoplastic incidences and lifespans were investigated in four groups of mice: non-irradiated + sham-operated; non-irradiated + ovariectomy; irradiated + sham-operated; and irradiated + ovary transplant. While increased incidences for neoplasms in the liver, ovary and adrenal gland were observed in the non-irradiated + ovariectomy and irradiated + sham-operated groups, the incidences were significantly lower in the irradiated + ovary transplant group than in the irradiated + sham-operated group. These results strongly suggested that neoplasm incidences in the liver, ovary and adrenal gland were affected by ovarian endocrine dysfunction in irradiated mice. Life shortening was observed in both groups of irradiated mice, but was significantly less in the irradiated + ovary transplant group. No significant life shortening was observed in the non-irradiated + ovariectomy group. These results suggested that radiation-induced ovarian endocrine dysfunction as well as additional factors contribute to life shortening in mice continuously irradiated with low dose-rate gamma-rays.

1. 目的

「低線量放射線生物影響実験調査（寿命試験）：平成 7～15 年」では、低線量率（20 mGy/日）放射線（ γ 線）を長期間被ばくしたメスマウス（B6C3F1、SPF）の体重が照射期間中に非照射対照メスマウスと比べ有意に増加し、一部の腫瘍（肺、肝臓、副腎）の発生率にも有意な増加が観察された（いずれの影響に関しても被ばくオスマウスには認められない）。一方で、被ばくマウスにおける寿命短縮は雌雄いずれにも認められたが、寿命短縮率はメスでオスの 1.3 倍高かった。このことから、低線量率放射線長期被ばくによる生物影響は性差に関するなんらかの修飾

を受けている可能性が考えられた。これまでの調査から、被ばくメスマウスに特徴的に認められる生物影響のうち体重増加に関して、その原因が被ばくによる卵巣の内分泌機能障害（早期閉経）である可能性が強く示唆されている。そこで、本解析ではメスマウスにおける肺、肝臓及び副腎の腫瘍発生率並びに寿命に対しても、被ばくによる卵巣の内分泌機能障害（早期閉経）が影響を及ぼすという仮説の検証を行う。

2. 方法

非照射・シャム手術群、非照射・卵巣切除群、照射・シャム手術群及び照射・卵巣移植群の 4 実験群

を用意し、2つの照射群には20 mGy/日の線量率で卵母細胞が枯渇する集積線量(3000 mGy)のγ線を連続照射した(9週齢から30週齢まで)。2つの非照射対照群は非照射区域で飼育した。非照射・卵巣切除群の卵巣切除手術、照射・卵巣移植群の卵巣移植手術及びシャム手術(非照射・シャム手術群、照射・シャム手術群)は30週齢時(連続照射終了直後)に行った。照射・卵巣移植群のマウスには、非照射・卵巣切除群のマウスから切除・採取した左右の卵巣を移植した。実験計画通り本年度から、卵巣機能障害と発がんや寿命との関連を検討するための(a)発がん解析と(b)寿命解析を開始した。現時点では計画の途上であるが、本年度は明らかな変化が認められた代表的ないくつかの結果に関して報告する。

3. 成果の概要

(a) 発がん解析

卵巣の内分泌機能を消失した卵巣切除マウスまたは連続照射マウスで増加した腫瘍性病変(肝細胞

腺腫、肝細胞癌; Fig. 1A、卵巣・管間質腺腫; Fig. 1D及び副腎・皮膜下細胞腺腫; Fig. 1E)ならびに非腫瘍性病変(肝臓変異細胞巣; Fig. 1B、肝臓脂肪変性; Fig. 1C)の発生が、正常卵巣の移植により抑制されたことから、これらの病変の発生には卵巣の内分泌機能の消失が大きく関与することが強く示唆された。一方、卵巣の内分泌機能の消失に伴い体重増加(肥満)が認められ、これらの病変の発生頻度増加に体重増加が関与している可能性も考えられることから、今後、体重と病変の関連についても解析を行う予定である。

(b) 寿命解析

連続照射マウスに寿命の短縮が認められたが、正常卵巣の移植によりその寿命短縮が抑制された(Fig. 2)。一方で、卵巣切除だけでは寿命の短縮効果が観察されなかったことから、連続照射マウスの寿命短縮には、卵巣の内分泌機能の消失が関与するが、その他にも連続照射による何らかの因子が関わっていることが示唆された。

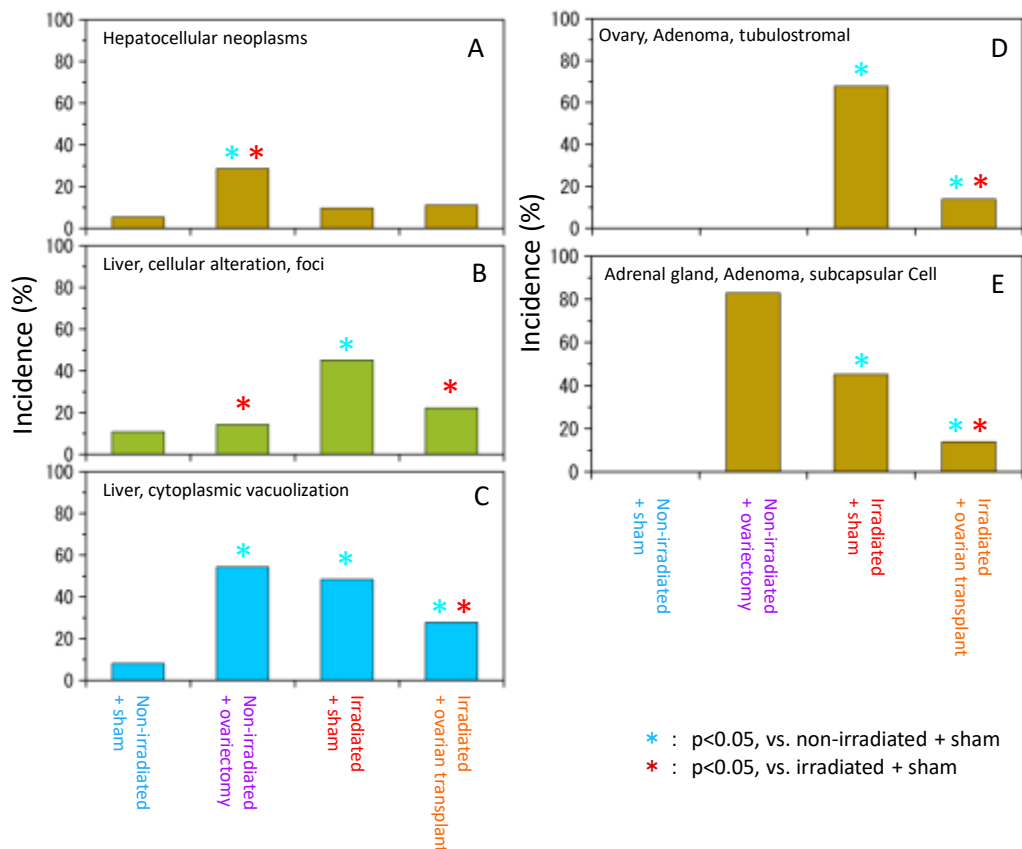


Fig. 1 Relationships between the endocrine dysfunction of the ovary and the incidences of pathological changes in the liver, ovary and adrenal gland.

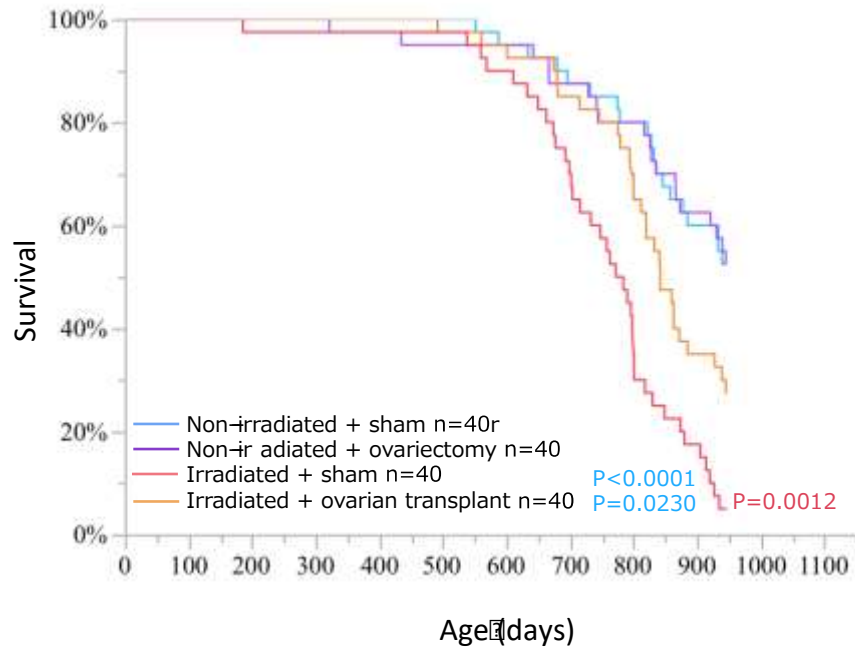


Fig. 2 Survival curves of mice: non-irradiated, irradiated, ovariectomized and with transplanted ovaries.