

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 have shown that premature menopause and body weight gain in female mice chronically exposed to low dose-rate (20 mGy/ day) γ rays were significantly suppressed by transplantation of the normal ovaries from age-matched non-irradiated mice. We focus on the relationships of radiation-induced ovarian dysfunction (premature menopause) on life span and neoplasm incidence rates in the lung, liver and adrenal glands. Female B6C3F1 mice (n=1280) were divided into 4 groups of 320 animals each (non-irradiated + sham-ovariectomy, non-irradiated + ovariectomy (OVX), 3 Gy-irradiated + sham-ovariectomy, 3 Gy-irradiated + ovarian transplant (OVT)). Surgery (sham-ovariectomy, ovariectomy and transplantation) was performed after completion of the 150-day irradiation period. The mice were sacrificed at 95 weeks of age or allowed to die a natural death, and subjected to pathological examination or life span examination, respectively. Incidence rates for adenomas of the adrenal glands and liver in 3 Gy-irradiated + ovarian transplant group were significantly lower compared with those of 3 Gy-irradiated + sham - ovariectomy group. On the other hand, incidence rates for liver and lung tended to decline after ovarian transplantation, the differences were not significantly. Although the mean life span was significantly shortened in both irradiated groups as compared to non-irradiated+sham-ovariectomy group, the life span of 3 Gy-irradiated + ovarian transplanted group was significantly longer than that of 3 Gy-irradiated+sham-ovariectomy group.

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(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。本年度は、卵巣機能障害と発がんとの関連((a) 発がん解析(n=200/群))及び寿命との関連((b) 寿命解析(n=160/群))について現時点で得られた結果を報告する。

3. 成果の概要

(a) 発がん解析

連続照射により卵巣の内分泌機能を消失したマウスで増加した腫瘍性病変(副腎腫瘍; Fig. 1A、肝腫瘍; Fig. 1B 及び肺腫瘍; Fig. 1C)のうち、副腎の良性腫瘍と肝臓の良性腫瘍の発生が、正常卵巣の移植により有意に抑制(照射・シャム手術群では副腎

43.5%、肝臓 18.0%に対し、照射・卵巣移植群では副腎 13.0%、肝臓 8.5%)されたことから、これらの良性腫瘍の発生には卵巣の内分泌機能の消失が関与することが明らかになった。一方で、肝臓と肺の悪性腫瘍は連続照射により有意な発生率の増加(非照射・シャム手術群では肝臓 0.5%、肺 0%に対し、照射・シャム手術群では肝臓 3.5%、肺 4.0%)が見られた。これらの悪性腫瘍は、有意ではないが正常卵巣の移植により発生の抑制傾向(照射・卵巣移植群では肝臓 1.0%、肺 1.5%)が認められた。

(b) 寿命解析

連続照射マウス(照射・シャム手術群)に寿命の有意な短縮が認められたが、正常卵巣の移植(照射・卵巣移植群)によりその寿命短縮が有意に抑制された(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。

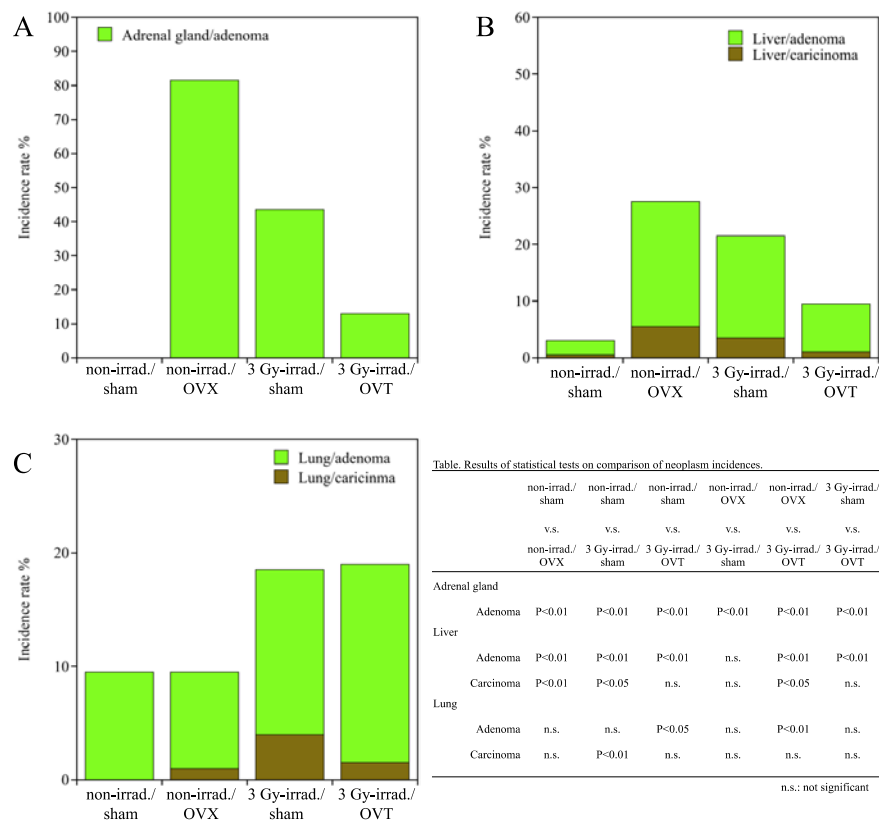


Fig. 1 Relationship between ovarian dysfunction and neoplasm incidence rates. A: adrenal gland, B: liver, C: lung. The table shows the results of statistical tests between experimental groups for neoplasm incidences

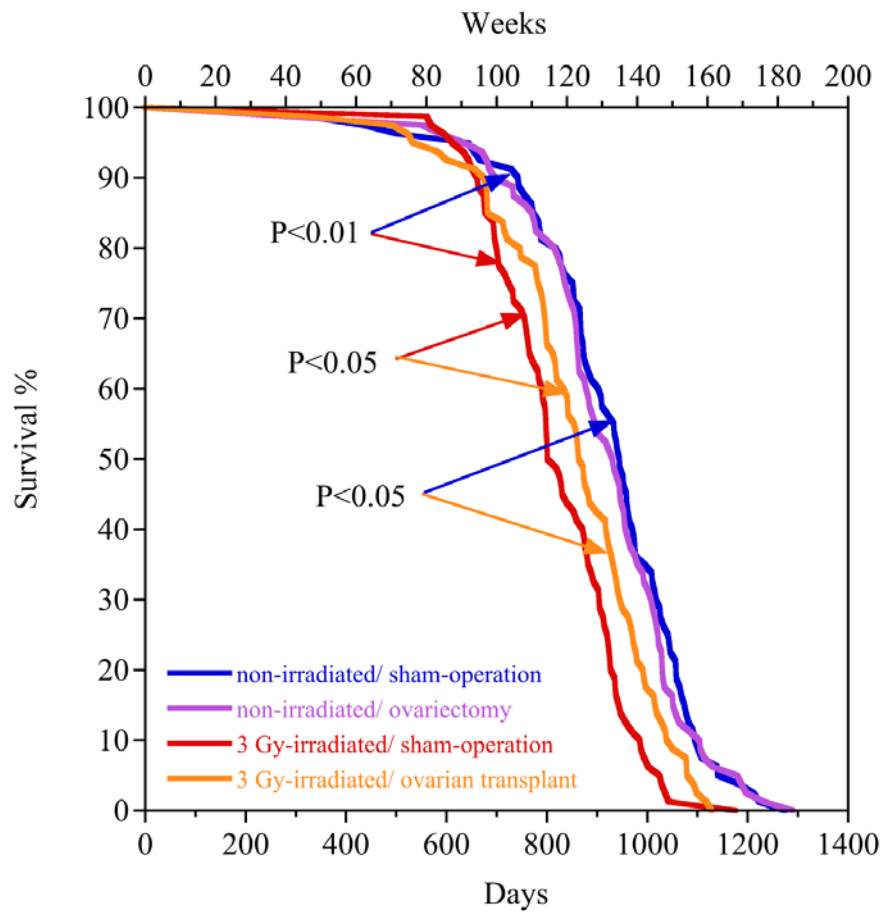


Fig. 2 Survival curves of non-irradiated, irradiated, ovariectomized and ovarian transplanted mice.