

2.3 低線量率放射線に対する生理応答影響実験調査（第2期）

2.3.1 低線量率放射線照射が内分泌系に及ぼす影響

Endocrine Dysfunction and Neoplasia 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

The objective of the study is to clarify the mechanism(s) by which endocrine dysfunction of the ovary, resulting from radiation exposure, disseminates to other organs, through an inter-organ network, increasing the incidence of liver neoplasms. In this first year, we established a system to prevent weight gain (obesity) in the study mice, using a feeder fitted with an automated timer. By limiting the feeding time using this feeder, weight gain was significantly prevented in B6C3F1 female mice exposed to acute high dose-rate of gamma rays. We also developed and validated a simple method for quantifying the lipid content in histopathological slide specimens of the liver stained with H&E using image analysis software. Thus, we have established the methodologies necessary for conducting the study.

1. 目的

マウスへの低線量率放射線長期照射は、個体の生理学的恒常性維持のための様々な調節システムに影響を与え、その結果として個体レベルでがん及び非がん病変の誘発、寿命短縮などの影響を及ぼしていることが明らかになりつつある。本調査では、低線量率放射線影響が内分泌系、神経系及び血管系を介して全身に伝播する仕組みの解明を目指す。調査初年度にあたる令和2年度は、各項目の解析に関する予備的検討を行った。このうち、本資料では内分泌系への影響に関する予備的検討の結果を示す。

これまでの調査から、低線量率（20 mGy/日）放射線連続照射マウスでは性特異的に（メスだけに）、照射による肝臓・肺・副腎・卵巣の腫瘍発生率増加や肥満等が観察され、この主な原因が照射による卵巣の著しい萎縮（早期閉経）であることが明らかになった。一方で、照射による早期閉経がどのような機構で複数の臓器の腫瘍発生や肥満等を促進するのかは未だ不明である。これまでの多くの肝腫瘍研究から、肥満や脂肪肝が肝腫瘍のリスク因子であるこ

とは確実である。一方で、放射線被ばく影響研究では、これまでに被ばく個体における肥満や脂肪肝と肝腫瘍の関連についてはほとんど調べられていない。本研究では、低線量率（20 mGy/日）連続照射メスマウスに観察される肥満（脂肪肝を含む）と肝腫瘍発生率の増加に着目してそれらの機序面での関連を調べることを目的として調査を実施する。

2. 方法

調査初年度の本年は、低線量率放射線連続照射マウスにおける卵巣萎縮に伴う体重増加（肥満）を人工的に抑制する方法に関して予備的検討を行った。放射線被ばくにより卵巣が萎縮したメスマウスの肥満を抑制する目的で開発した自動摂餌時間調整装置（令和元年度環境研自主研究による）を用いて、摂餌の時間的な制限が、高線量率ガンマ線急性単回照射B6C3F1メスマウスの体重に及ぼす変化を調べた。体重及び摂餌量を32週齢から51週齢まで定期的に測定した。42週齢のB6C3F1メスマウス（n=8）に0.5 Gyの高線量率ガンマ線を単回照射した。照射マウスの

うち一群 (n=4) には餌を自由摂取させ、残りの一群 (n=4) には、41週齢から43週齢の装置への慣らし期間の後、摂餌時間制限を行った(43週齢から51週齢)。摂餌は、午前5時から午後5時の12時間に行わせ、午後5時から午前5時までは自由摂取とした。

また、肝臓の脂肪変性 (HE染色スライド標本) に関して、顕微鏡下で撮影した画像を用いた画像解析ソフトによる解析・定量法を確立し、病理診断 (病理学者による) の結果との対比を行った。肝疾患 (脂肪肝) の標本として、これまでに環境研で行われた照射実験で得た低線量率放射線 (20 mGy/日) を8週齢から200日 (集積線量4 Gy)、400日 (集積線量8 Gy) 間連続照射したB6C3F1メスマウスとそれぞれの週齢の非照射対照マウスの肝臓のHE染色スライド標本を用いた (各群n=8)。

3. 成果の概要

摂餌時間を制限した高線量率照射メスマウスの体重変化を図1に示す。摂餌時間制限は高線量率ガンマ線急性単回照射 (0.5 Gy) により早期閉経を誘発したB6C3F1メスマウスの体重増加を抑制した。摂餌時間制限したマウスでは、51週齢時の平均体重が 30.1 ± 1.8 g となり、照射後摂餌時間の制限を行わなかったマウス (46.5 ± 8.4 g) と比較して有意に軽かった。摂餌時間を制限した高線量率照射メスマウスの摂餌量の変化に関しては、摂餌時間制限を受けなかった対照群マウスと比較して、35.5%の減少が観察された。以上の結果から、摂餌を時間的に制限することで、高線量率ガンマ線急性単回照射 (0.5 Gy) B6C3F1メスマウスにおいて肥満の抑制が可能であることが示され、本年度の予備的検討の主目的が達成できた。

また、肝臓のHE染色スライド標本における肝組織の脂質変性の重篤度に関して、画像解析による脂肪滴域の面積に関する定量結果と病理診断による重篤度の判定結果との対比を検討した (図2)。画像解析の定量結果は連続的 (0.00-7.00) であり、病理診断の結果は離散的 (0, 1, 2) という違いはあるものの、いずれにおいても、照射開始後200日 (集積線量4 Gy) の照射群では、非照射対照群と比較して、肝臓の脂肪変性に弱い増加傾向を認めた (画像解析に

よる定量法・t検定: $p=0.14$ 、病理診断・フィッシャーの正確確率検定: $p=0.47$)。照射開始後400日 (集積線量8 Gy) の照射群では、画像解析による定量法及び病理診断のいずれにおいても、有意な増加を認めた (画像解析による定量法・t検定: $p<0.01$ 、病理診断・カイ二乗検定: $p<0.01$)。以上の結果から、画像解析による定量結果の傾向と病理診断による評価の結果の傾向とがほぼ一致することが示された。また、画像解析により肝組織の脂肪変性に関してより定量的な評価が可能となると考えられ、今後の本調査での標本の評価に有効であることが期待される。

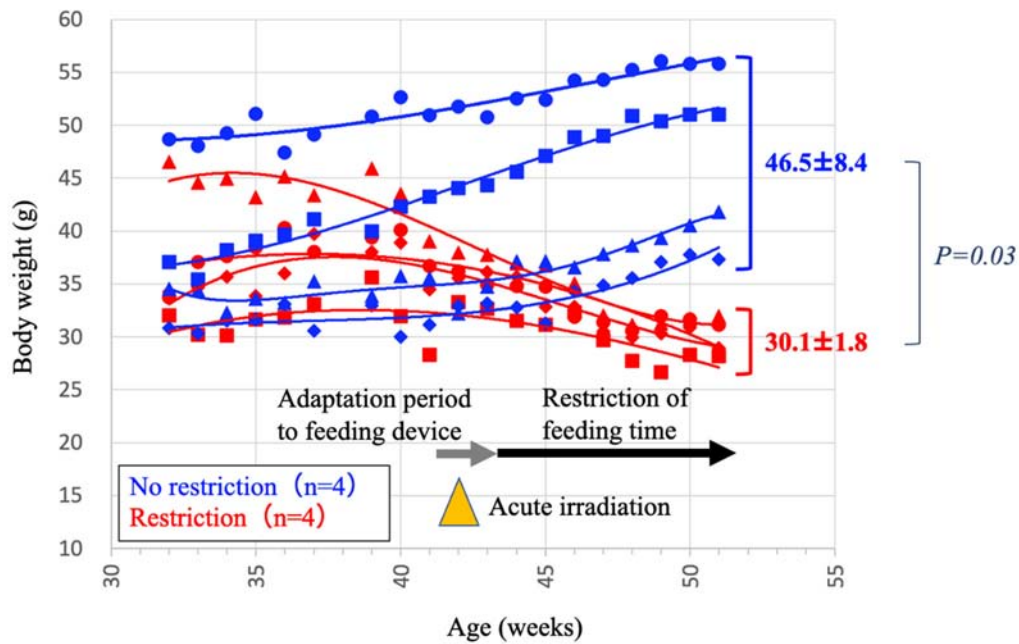


Fig. 1 Changes in the body weight of irradiated mice with (red) or without (blue) feeding restriction.

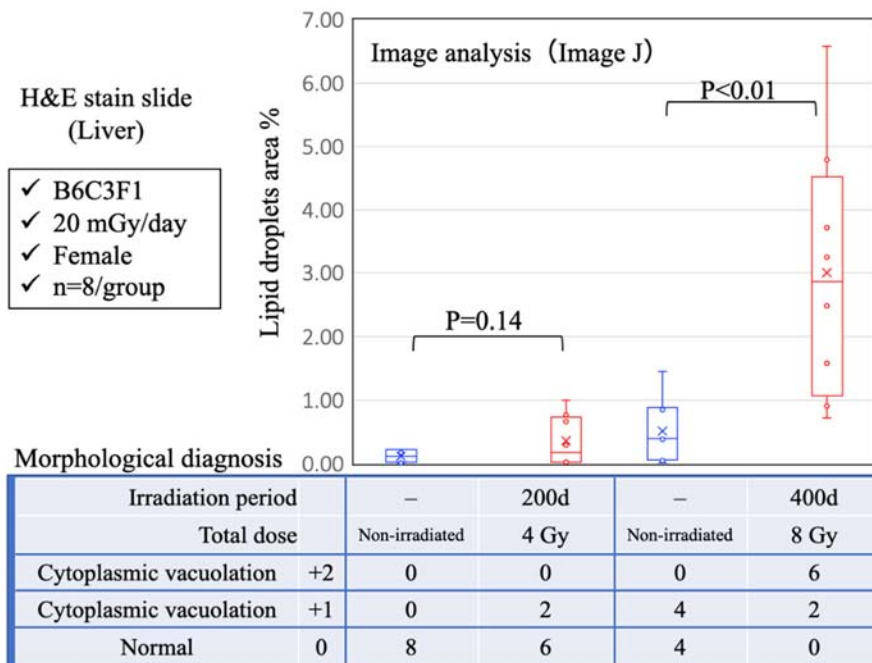


Fig. 2 Comparison between methods for evaluating lipid changes in the mouse liver.