

5.2 生理機能への影響の解析

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 investigate the mechanism(s) through which the systemic effects of radiation-induced endocrine dysfunction of the ovaries lead to increased liver neoplasm incidence. Last fiscal year, we established a system to prevent weight gain (obesity) in the study mice, using a feeder fitted with an automated timer. This fiscal year, we confirmed that weight gain was prevented in B6C3F1 female mice exposed to chronic low dose-rate of gamma rays by restricting the feeding time using our designed feeder. Radiation exposure is still in progress alongside feeding time restriction experiments using the established methodologies.

1. 目的

低線量率放射線への慢性的な被ばくは、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、その変化が個体レベルのがんや非がん病変の誘発、寿命短縮などを引き起こすことが明らかになりつつある。一方で、先駆的研究において、各臓器やそれらが担う様々な調整システムを、液性シグナルや神経シグナルを介した相互的に依存し合ったネットワークとして捉え、それらの破綻が病態を形成するという「臓器連関」と呼ばれる考えが認識されつつある。本調査では、低線量率放射線影響が、恒常性維持のための調節システム（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。このうち、これまでに我々が明らかにした、低線量率（20 mGy/日）連続照射メスマウスに観察される脂質異常症や脂肪肝を含む肥満と腫瘍（特に肝腫瘍）発生率の増加は、いずれも低線量率放射線被ばくによる内分泌系の変化（早期閉経）が原因であるという結果を元に、本解析では、「卵巣・脂肪組織・肝臓等の病変発生臓器」間での「臓器連関」と、その破綻による病態形成との関連を明らかにすることを目的として調査を行う。

2. 方法

今年度は、マウスへの低線量率放射線連続照射と昨年度に確立した体重管理法を用いた摂餌時間制限処置を開始した。照射及び摂餌時間制限処置は現在進行中である（90週齢までの観察を予定している）。本報告では、全実験（ロット1・ロット2）のうち、先行して実験を開始したロット1について、実験開始から44週齢までの結果を示す。

B6C3F1/Jc1メスマウス（SPF）を80匹使用し、非照射群40匹と照射群40匹の2群に分けた。低線量率連続照射は、20 mGy/日のガンマ線（¹³⁷Cs線源）を用いて、10週齢から31週齢まで、総線量が3000 mGy（卵母細胞が完全に枯渇する線量）に達するまで行った。

摂餌時間制限処置は、連続照射終了後の31週齢から毎日継続して行った。摂餌制限の時間は、日中の12時間（午前7時～午後7時）とし、夜間の12時間（午後7時～午前7時）は自由摂餌とした。非照射群と照射群のうち、それぞれ12匹のマウスに対して摂餌時間制限処置を行い、残りのマウス（n=28/群）は自由摂餌とした。

実験期間中、ケージ毎の摂餌量を毎週、体重を4週毎に測定した。また、4週毎に採取した腭垢ギムザ染

色標本（4日連続採取）を用いて性周期の判定を行った。

3. 成果の概要

摂餌時間を制限した非照射群及び照射群マウスでは、いずれの実験群でも自由摂餌群のそれぞれの対照群マウスと比較して、およそ20%の摂餌量の減少が観察された。また、照射による摂餌量の変化は、自由摂餌群、摂餌時間制限群ともに認められなかった。

照射マウスの自由摂餌群と摂餌時間制限群は、いずれも32週齢から閉経したマウスの割合が増加し始め、40週齢時にはほぼ全てのマウスが閉経し、自由摂餌群と摂餌時間制限群の間に閉経の時期と頻度に違いは認められなかった。非照射マウスでは、ほとんど閉経が認められなかったため（1匹/40匹）今回の報告ではデータを示していない。

自由摂餌の非照射群及び照射群マウスと、摂餌時間制限処置を施した非照射群及び照射群マウスにおける体重の変化（20～44週齢）をFig.1に示す。自由摂餌したマウスでは、非照射群マウスと比較して照

射群マウスで44週齢時に有意な体重増加が認められた。

一方、摂餌時間制限処置したマウスでは、非照射群マウスと照射群マウスの間に体重の有意な差は認められず、照射による体重増加は認められなかった。

非照射マウスの自由摂餌群と摂餌時間制限群の間では、体重には有意な差が認められなかったが、自由摂餌群は加齢とともに体重の個体差が増大し、32週齢以降には体重が40 g以上となるマウス数が増加した（25%以上）。一方、摂餌時間制限群では体重の個体差は小さい傾向が認められ、体重が40 g以上となるマウス数が自由摂餌群と比較して少ない傾向が認められた。なお、両群で最低体重には差が認められなかった。

照射マウスの自由摂餌群と摂餌時間制限群の間では、40～44週齢時に体重に有意な差が認められ、摂餌時間制限処置により体重増加が抑制された。

以上の結果より、摂餌時間制限処置は放射線誘発の早期閉経に伴う体重増加を有意に抑制することが分かった。令和3年度末現在、照射及び摂餌時間制限実験を継続して行っている。

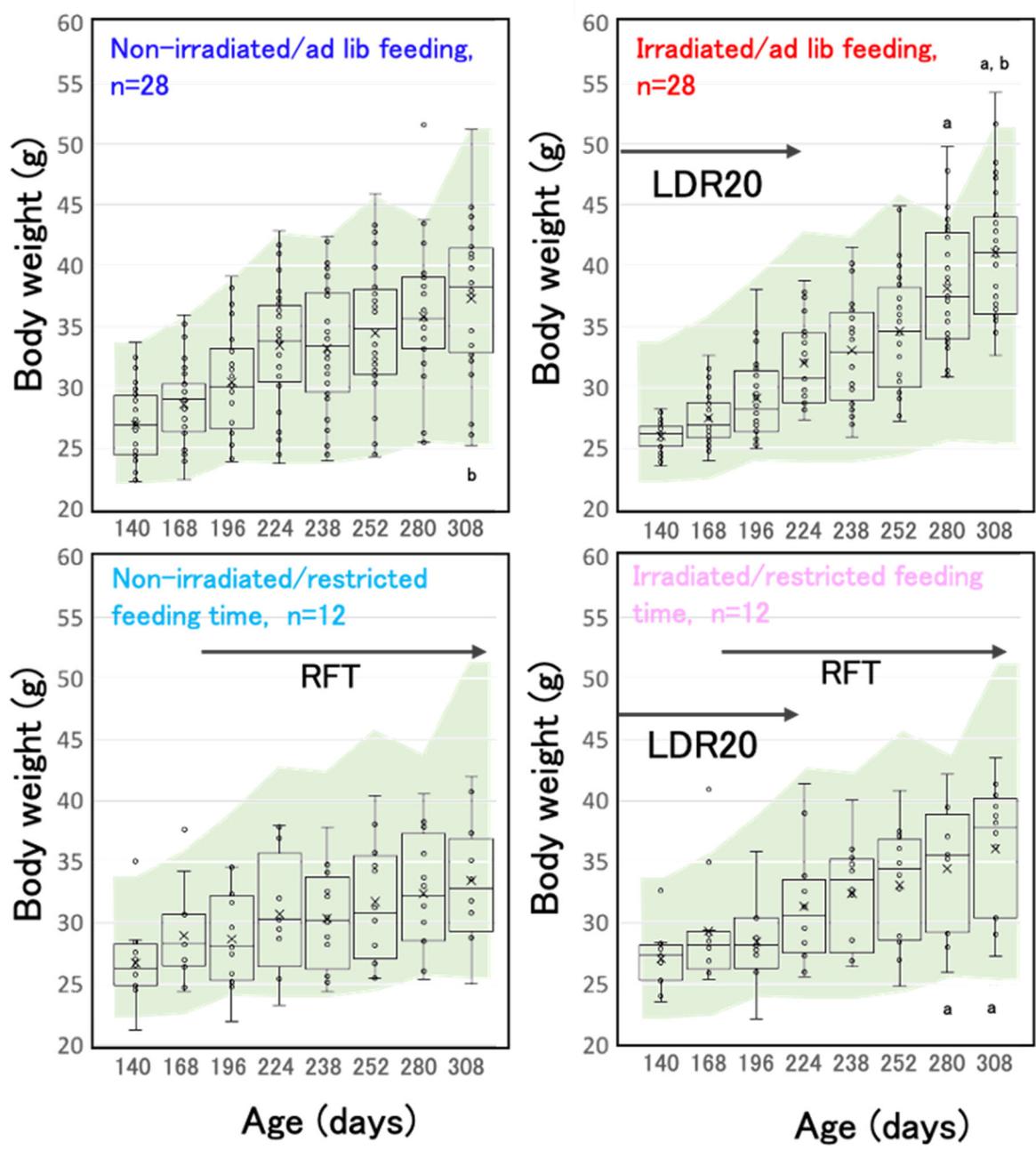


Fig.1 Effect of restricted feeding time (RFT) on body weights in mice exposed to low dose-rate (LDR20) gamma-rays compared to non-irradiated controls. Body weights were measured every 4 weeks. The light green areas indicate variations in the body weights of the non-irradiated /ad libitum-fed group and they are used as the reference standard for body weight changes with age. (o) = individual mouse body weights; (X) = group average body weight. (a) $P < 0.05$ between ad libitum fed and RFT irradiated mice at 280 and 308 days-old; (b) $P < 0.05$ between ad libitum fed non-irradiated and irradiated mice.