

2. 4. 2 免疫系解析

Tumor Transplantability in Mice Kept in Standard Non-enriched Environment (Control) or Enriched Environment

高井 大策

生物影響研究部

Daisaku TAKAI

Department of Radiobiology

Abstract

We have previously shown that the transplantability of a murine ovary granulosa cell tumor cell line, OV3121, was significantly enhanced in syngeneic B6C3F₁ female mice irradiated with gamma-rays at a low dose-rate of 20 mGy/day for 400 days. Transplantability, however, was reduced when mice were kept in an enriched environment (EE). The purpose of this study is to clarify whether adverse effects caused by exposure to continuous low dose-rate gamma rays are reduced by environmental enrichment, using tumor transplantability as an index. A total of 91 mice were divided into 2 groups: non-enriched standard environment (SE) group consisting of nonirradiated control (C+SE, n=23) and irradiated (IR+SE, n=23) mice; and an environmentally enriched group of nonirradiated control (C+EE, n=24) and irradiated (IR+EE, n=21) mice. An enriched environment (EE) was created by installing two mouse igloos in each mouse cage 8 weeks prior to tumor cell inoculation. OV3121 cells were transplanted and tumor formation were examined twice a week. To further examine the effect of environmental enrichment conditions, the mice were housed individually, in pairs, 4 or 8 to a cage and tumor transplantabilities were compared.

1. 目的

低線量率 (20 mGy/日) γ 線長期連続照射がもたらす悪影響が飼育環境変化により低減されるか否かを、腫瘍細胞移植実験系を用い、移植腫瘍細胞の生着を指標として明らかにすることを目的とする。

2. 方法

SPF B6C3F₁ メスマウスを 6 週齢で日本クレア株式会社から購入し、2 週間の馴致の後、実験に用いた。連続照射室に設置された ¹³⁷Cs- γ 線源を用い、線量率 20 mGy/日の γ 線を集積線量が 8000 mGy になるまでマウスに連続照射した。その後ヒューマンサイエンス研究資源バンクから譲渡された卵巣顆粒膜細胞腫由来の培養細胞株 (OV3121) を生理食塩水に懸濁し、マウスの背部皮下に注射した。マウスは通常飼育群に加え、環境エンリッチメント飼育群(イ

グルー設置、EE-L、ジャンボックス)及び単独(1 匹)

或いは多頭 (8 匹) 飼育を行い、通常飼育マウスと皮下腫瘍の形成割合を比較した。

3. 成果の概要

低線量率放射線長期連続照射によって引き起こされる移植腫瘍排除能の低下が、環境エンリッチメント飼育により緩和されるのか否かを明らかにするために、低線量率 (約 20 mGy/日) 放射線を 400 日間連続照射したマウスに卵巣顆粒膜細胞腫由来の培養細胞を移植し、移植腫瘍細胞の排除能を観察した。エンリッチメント処置群には 1 つのケージに 2 つのイグルーを、照射開始後 344 日から設置し、移植後もエンリッチメント環境下で飼育した (Fig. 1A)。その結果、照射群ではエンリッチメント飼育群(IR+EE)は通常飼育群(IR+SE)に比べて移植腫瘍排除能が亢

進される傾向が示された ($p=0.077$ 、log-rank 検定、Fig. 1B)。また非照射群においてもエンリッチメント飼育群(C+EE)は通常飼育群(C+SE)に比べて移植腫瘍排除能が亢進される傾向が示された ($p=0.080$ 、log-rank 検定、Fig. 1B)。

低線量率 (約 20 mGy/日) 放射線を 400 日間連続照射したマウスに卵巣顆粒膜細胞腫由来の培養細胞を移植後、より広いケージ (EE-L ケージ、通常ケージの約 4.3 倍) で飼育する実験系での追加試験の結果、照射群・非照射群いずれにおいても、エンリッチメント飼育群と通常飼育群の間に有意な差は見られなかった。

低線量率 (約 20 mGy/日) 放射線を 400 日間連続照射したマウスに卵巣顆粒膜細胞腫由来の培養細胞を移植後、更に広い飼育面積を持つジャンボボックス (通常ケージの約 38 倍) で飼育する実験系での結果は、照射群・非照射群いずれにおいても、エンリッチメント飼育群と通常飼育群の間に有意な差は見られなかった。

また、環境エンリッチメント因子の一つでもあるケージ内飼育匹数が移植腫瘍の排除能に与える効果を観察するために、マウスを小ケージに 1 匹飼育群

(Fig. 2A)、通常ケージに 4 匹飼育群 (Fig. 2B)、通常ケージに 8 匹飼育群 (Fig. 2C) に分け、それぞれ 6 週間飼育した後、卵巣顆粒膜細胞腫由来の培養細胞を移植し、移植腫瘍細胞の排除能を観察した。その結果、小ケージでの 1 匹飼育群でのみ、移植腫瘍排除能の有意な亢進が観察された ($p=0.014$ 、log-rank 検定、Fig. 2D)。

今回の結果から、低線量率放射線長期連続照射による移植腫瘍排除能の低下は、環境エンリッチメント飼育により改善できる可能性があることが改めて示された。また、広い飼育面積での環境エンリッチメントの効果が示されなかったことから、運動がもたらす効果は限定的であり、マウスが広い場所を忌避する傾向があることが関係していると考えられる。また、遊具以外の環境エンリッチメント因子としてのケージ内飼育匹数が移植腫瘍排除能に及ぼす効果を観察した結果、より狭いケージで個別に飼育した系で移植腫瘍排除能が亢進していたことから、低線量率放射線長期連続照射による移植腫瘍排除能の低下を改善できる可能性があると考えられるので、今後検証していきたい。

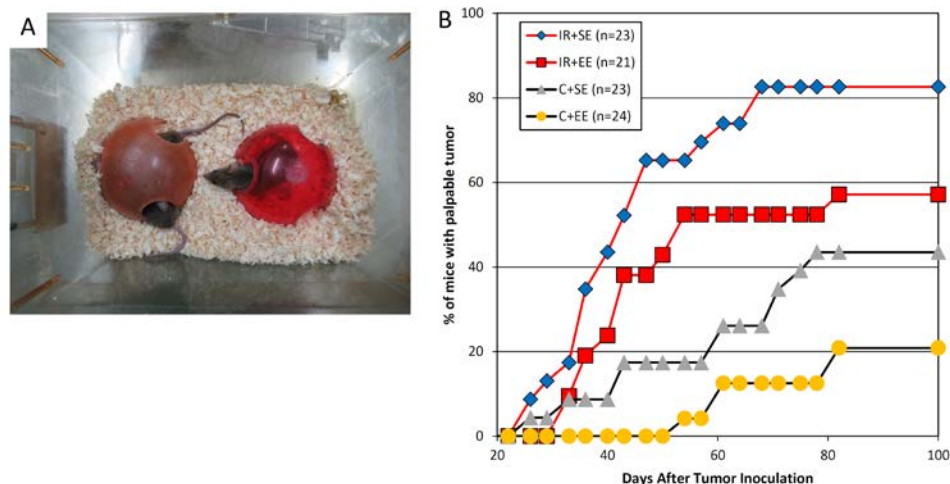


Fig. 1 Comparison of tumor transplantability. A) Four mice were housed in the enriched environment with two igloos in a cage. B) Graph of tumor transplantability of each group. IR, irradiated; C, nonirradiated; EE, enriched environment; SE, standard environment.

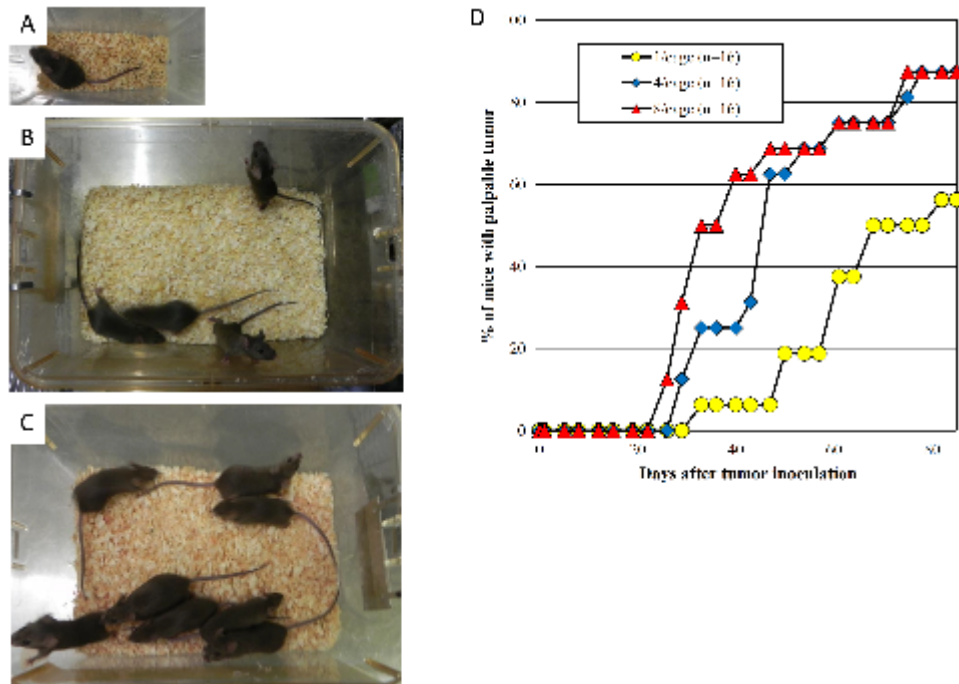


Fig. 2 Comparison of tumor transplantability. A) One mouse was housed in a small cage. B) Four mice were housed in a standard cage. C) Eight mice were housed in a standard cage. D) Graph of tumor transplantability of each group.