2.4.3 内分泌系解析

The Relationship 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 イグナシャ,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

Carcinogenesis is one of the deadly effects of ionizing-radiation exposure and it is considered sexdependent. We investigate the effects of hormonal changes in female B6C3F1 mice exposed to continuous low-dose rate gamma-rays on tumorigenesis and life span.

Female B6C3F1 mice continuously irradiated with low dose-rate (20 mGy/day) gamma-rays to a total dose of 3 Gy (irradiation period: 9 to 30 weeks of age), showed complete ovarian atrophy and loss of ovarian function. To examine the relationship of ovarian function with neoplasm development in various organs (ovary, adrenal gland, liver, lung and Harderian gland) and life span, we performed surgical transplantation of healthy ovaries onto female B6C3F1 mice post-irradiation exposure and the neoplasm incidence rates at 95 weeks of age were determined. Some of the mice were allowed to live out their natural life span.

Results show that incidence rates for neoplasms originating from the ovary, adrenal and liver were significantly increased in irradiated mice in comparison to the non-irradiated controls. Transplantation of healthy ovaries to irradiated mice alleviated incidence rates in these organs. This suggests that radiation-induced loss of ovarian endocrine function is a major factor in the development of neoplasms in these organs. There was no change in the incidence rates of neoplasms originating from the lungs and Harderian gland, suggesting no effect from the loss of endocrine function of the ovary. The life-span shortening in irradiated mice was also significantly alleviated by transplantation of the healthy ovary, suggesting that loss of ovarian endocrine function-induced life-span shortening.

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」において、低線量率(20mGy/日)放 射線(γ線)を長期間被ばくしたメスマウス(B6C3F1、 SPF)は、照射期間中に非照射対照メスマウスと比べ 体重が有意に増加し、一部の腫瘍(肺、肝臓、副腎) の発生率が有意に増加することを報告した(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。また、

「低線量放射線生体防御機能影響実験調査 I、II 期: 平成 16~26年」の結果から、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 は、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た。そこ で、本解析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ことを目的とする。

2. 方法

非照射・シャム手術群(非照射)、非照射・卵巣 切除群(非照射+卵巣切除)、照射・シャム手術群(照 射)及び照射・卵巣移植群(照射+卵巣移植)の4実 験群を用意し、2つの照射群には20mGy/日の低線 量率で卵母細胞が枯渇する集積線量(3000mGy)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。最終年度の本年度は、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=120

3. 成果の概要

(a) 発がん解析(95 週齢時)

照射群マウスにおいて非照射群マウスと比較し て有意に発生頻度が増加した腫瘍性病変のうち、卵 巣(Fig. 1A)、副腎(Fig. 1B)と肝臓(Fig. 1C)の腫 瘍の発生が、正常卵巣の移植により有意に抑制(照 射群では卵巣 62.0%、副腎 44.0%、肝臓 23.0%に対 し、照射+卵巣移植群では卵巣 36.5%、副腎 13.0%、 肝臓 9.5%)されたことから、照射によるこれらの腫 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、連続照射により発生 頻度が増加する腫瘍のうち、肺(Fig. 1D)やハーダ 一腺における腫瘍性病変の発生頻度は、正常卵巣の 移植により抑制されなかったことから、卵巣の内分 泌機能の消失が関与しない腫瘍もあることが明らか になった。

(b) 寿命解析

照射群マウス(795.9 日)では、非照射群マウス (881.4 日)と比較して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:818.5 日) によりその寿命短縮が有意(P=0.0319、Log-rank 検 定)に抑制された(Fig.2)。一方で、卵巣切除だけ (非照射+卵巣切除群:874.0 日)では非照射群マウ スとの間に有意な寿命の短縮効果が観察されなかっ た(P=0.4504、Log-rank 検定)ことから、低線量率 放射線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、その他にも低線量率放 射線連続照射により影響を受け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, ovary; B, adrenal gland; C, liver; and D, lung.



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