

低線量率ガンマ線長期照射マウスの寿命、 染色体異常などの変化 *

田中 公夫 (Kimio Tanaka)

(公益財団)環境科学技術研究所

kmtanaka@ies.or.jp

<http://www.ies.or.jp>

* 本発表は青森県の委託事業で得られた成果の一部
である。

福島原発事故による周辺生物への影響に関する専門研究会 2015, 8.10、京都大原子炉研、熊取、大阪府

序論

1. 低線量率放射線の長期照射(被ばく)で考慮すること。

- ・照射(被ばく)時間の影響—線量の増加に伴う変化(線量効果)
- ・線量率の変化に伴う変化—線量率効果
- ・加齢の影響がある。年齢補正をする。
- ・照射開始時期の影響
- ・高線量率放射線照射時にない特殊な機構がある？

2. 実験動物の結果から野生動物の影響を考える時考慮すること。

SPF(Specific pathogen free)条件下で実験、野生では長期生存しない。

生物種ごと異なる放射線感受性(LD₅₀値)とその仕組み、内部被ばく線量

本日の内容

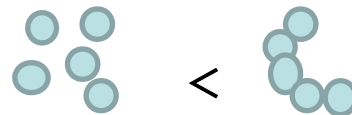
(公財)環境科学技術研究所の調査結果の紹介

- ・脾臓リンパ球の染色体異常頻度の低線量率域での線量・線量率効果
- ・寿命短縮と発がん頻度
- ・継世代遺伝影響
- ・造血系未分化細胞数の低下—低線量率長期照射でも閾値が見られる。
- ・卵巣萎縮(卵母細胞数減少)— 同上
- ・奇形—胎児期の照射 — 同上

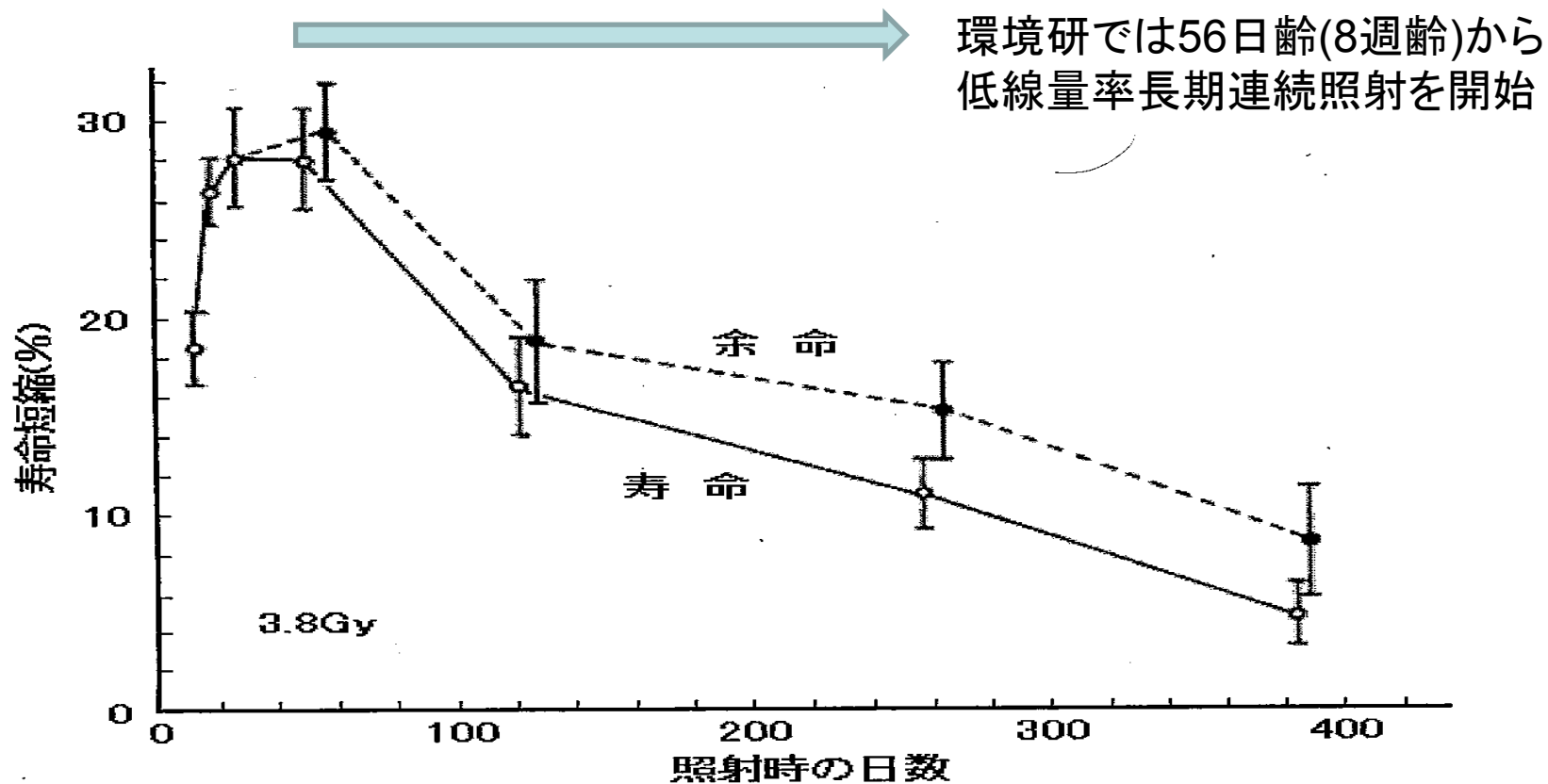
各種動物の放射線感受性の違い(半致死線量LD₅₀)と機構

					—	ラディオトレランス
		原生動物	_____			
			_____	植物		
			_____	軟体動物		
	_____	魚類	_____	甲殻類		
	_____	マウス				
—	_____	ヒト、家畜				
1	10	100	1,000	10,000	100,000	(線量Gy)

1. 抗酸化機構の発達—昆虫類
2. クロマチン構造の発達— 相同組み換え時に クロマチンリモデリング—RNF20 ユビキチンE3リガーゼ
3. 染色体倍数化—植物
4. 優れたDNA修復機構—放射線抵抗性細菌
ラジオデュラヌス— 5k Gy
5. タンパク質の酸化損傷の違い、急激なDNA合成—放射線耐性微生物
6. 乾燥状態での放射線耐性—トリハロース—ネムリユスリカ
7. 代謝活性 —冷温動物
8. 植物独自のDNAチェックポイント機構SOG1
9. 原核生物と真核生物の分子の大きさ(小分子と巨大分子)—分子サイズが大きいほど確実に反応(放射線の影響)が生じる。

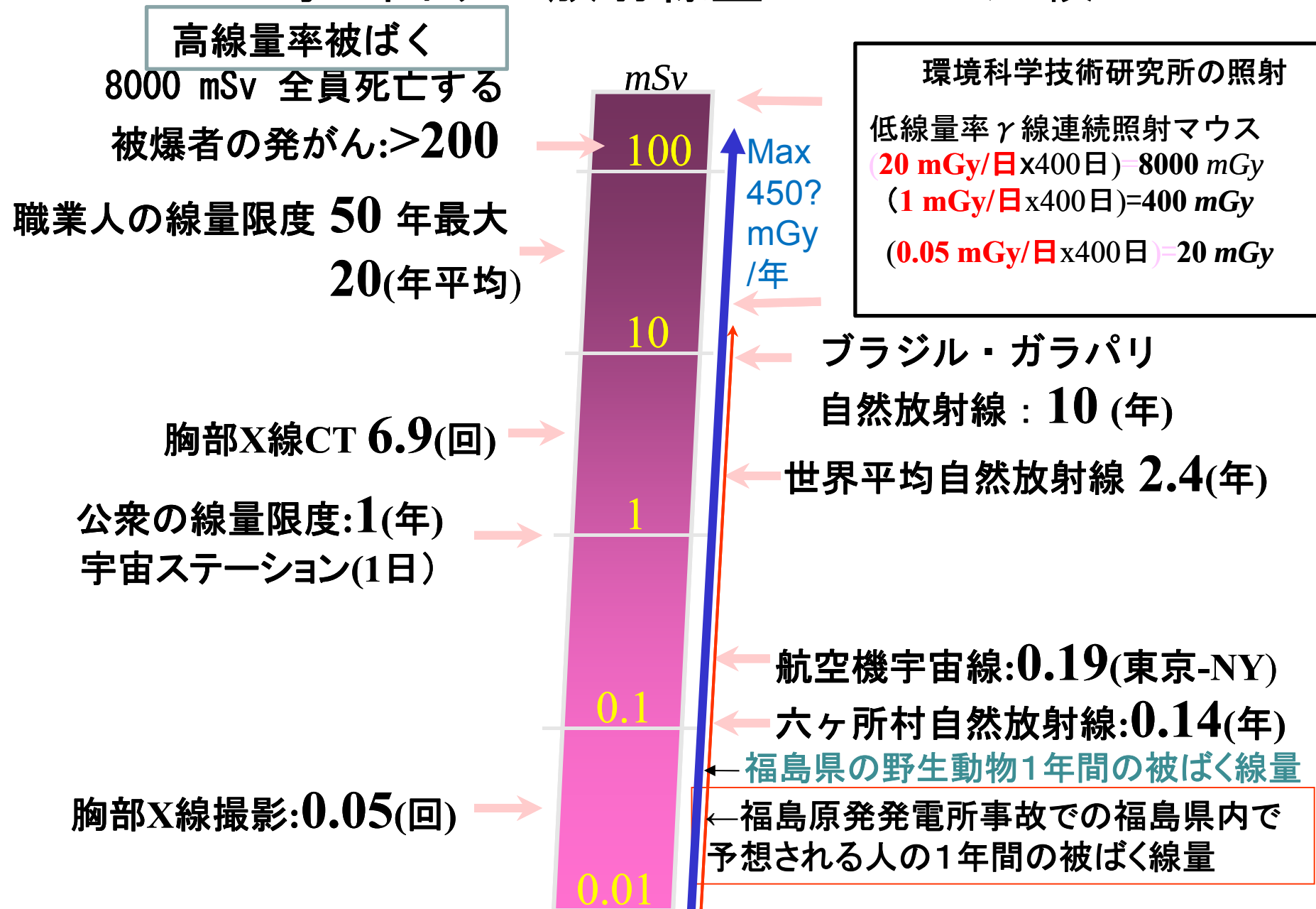


寿命短縮に関する感受性の年齢依存性

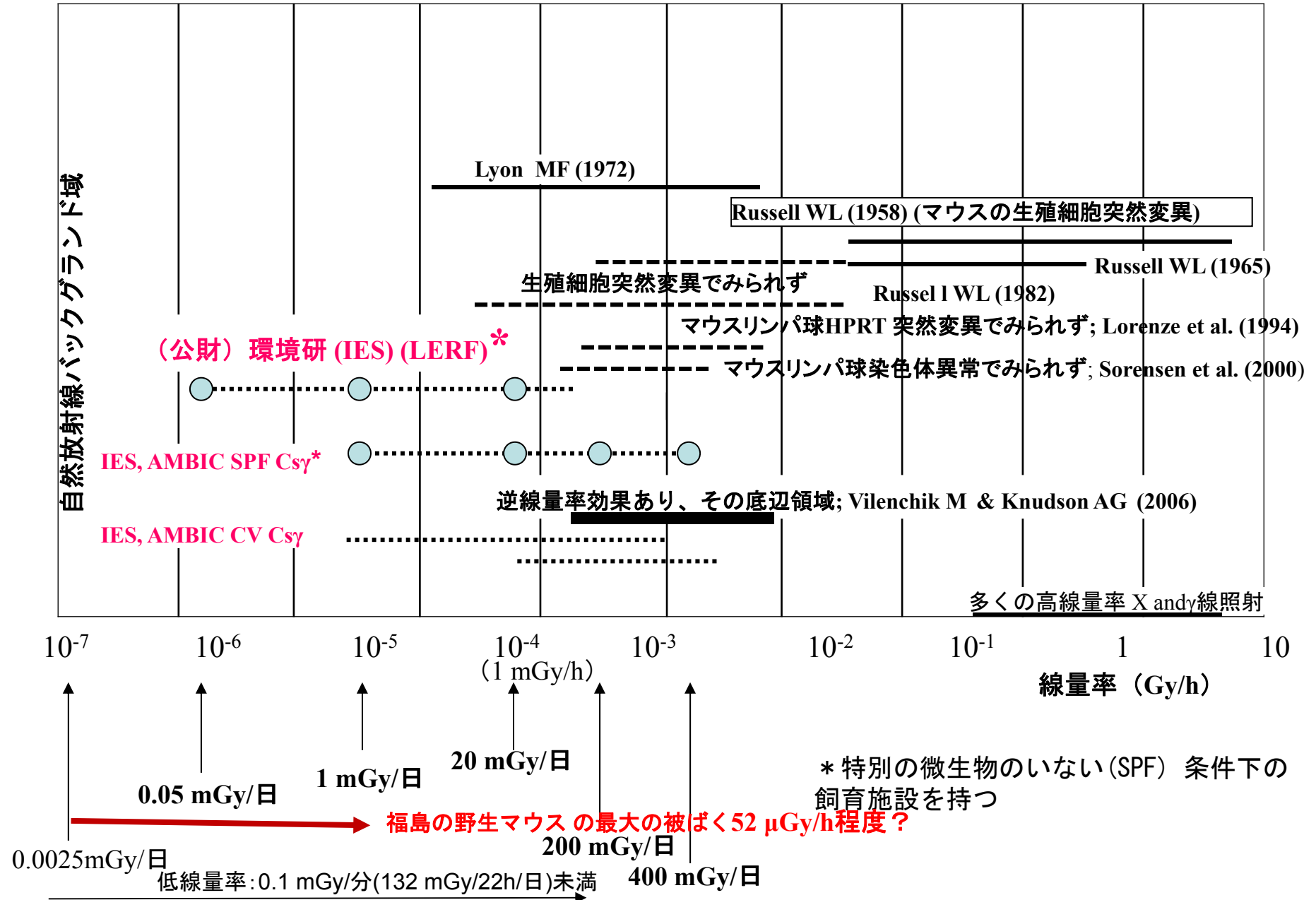


B6C3F₁ 雌マウスの胎生17日、出生後0、7、35、105、240または365日に¹³⁷Csのγ線を3.8Gy照射。

身の回りの放射線量：レベル比較



低線量率と中・高線量率域と線量率による生物影響の違い（線量率効果）の有無



(公財)環境科学技術研究所

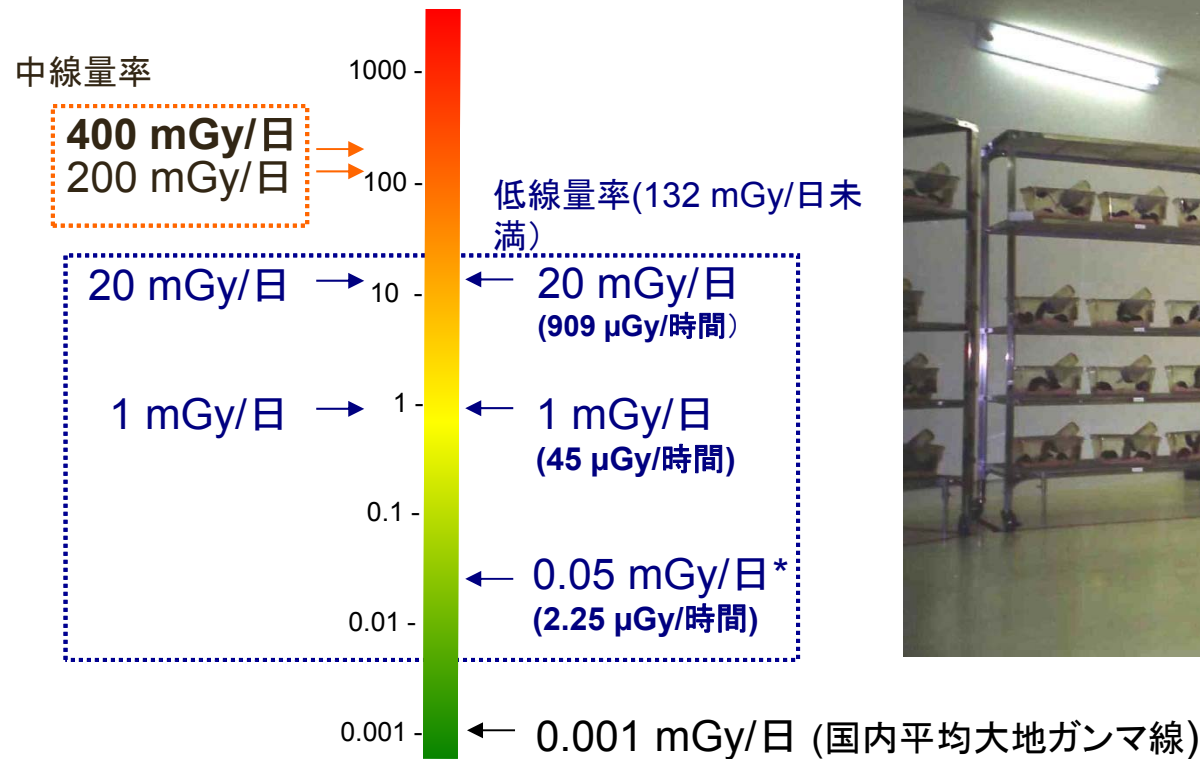
先端分子生物科
学研究センター
(AMBIC)



低線量生物影響実験棟
(LERF)



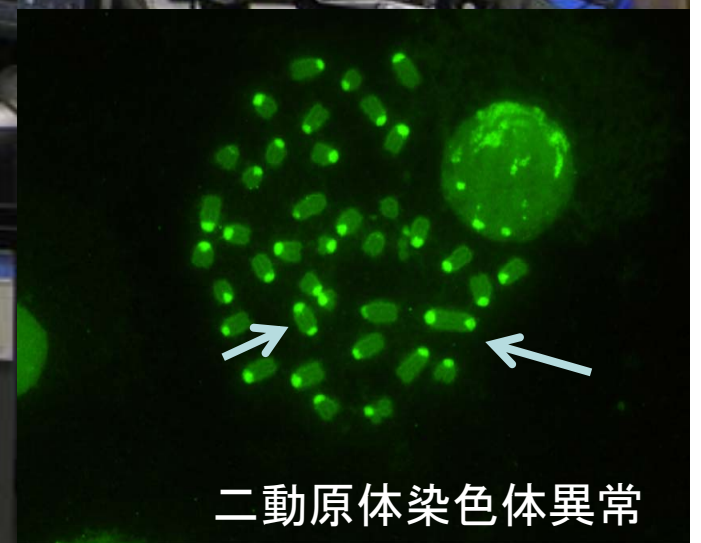
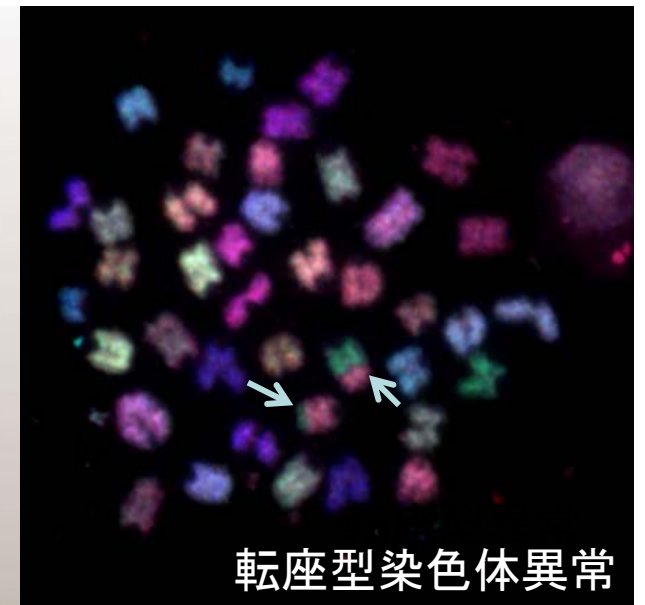
低線量率・低線量放射線の長期被ばく
に人への健康影響をマウスを用いて調
べる。一リスク評価に寄与する調査、研究



* 400日間連続照射した総線量20 mGyは放射線従事者の
年間平均被ばく線量限度に相当する(5年間で100 mSv)。



マウスを清潔な環境下で飼育しながら
毎日22時間¹³⁷Csガンマ線を長期間(約
400日等)照射をする。

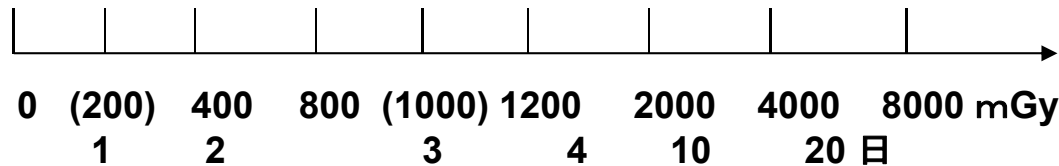


長期連続照射マウスの染色体解析—使用した線量率と照射日数

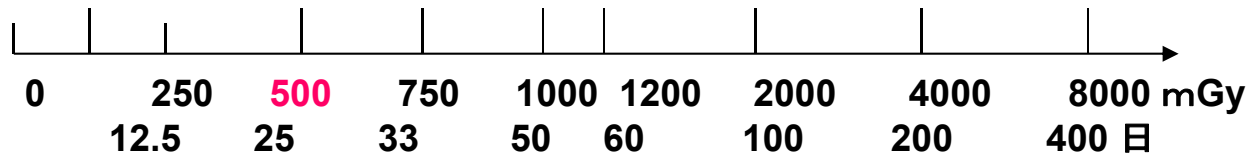
C3HSPFメスマウスを8週齢(56 日齢)から照射

① 890 mGy/分 0, 250 500, 1000, 2000, 3000 mGy— 高線量率

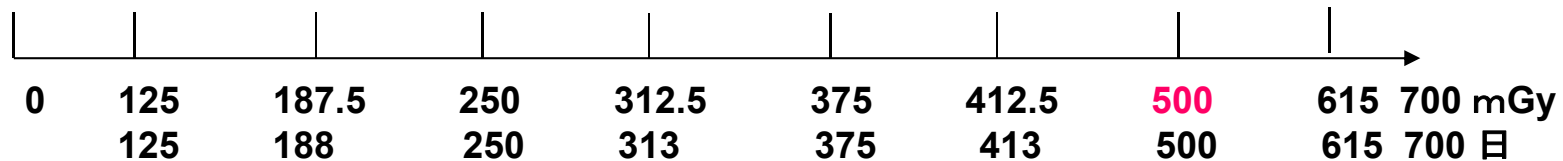
② 400 mGy/日 ($1.8 \times 10^4 \mu\text{Gy/時}$)— 中線量率



③ 20 mGy/日 ($909 \mu\text{Gy/時}$)— 低線量率



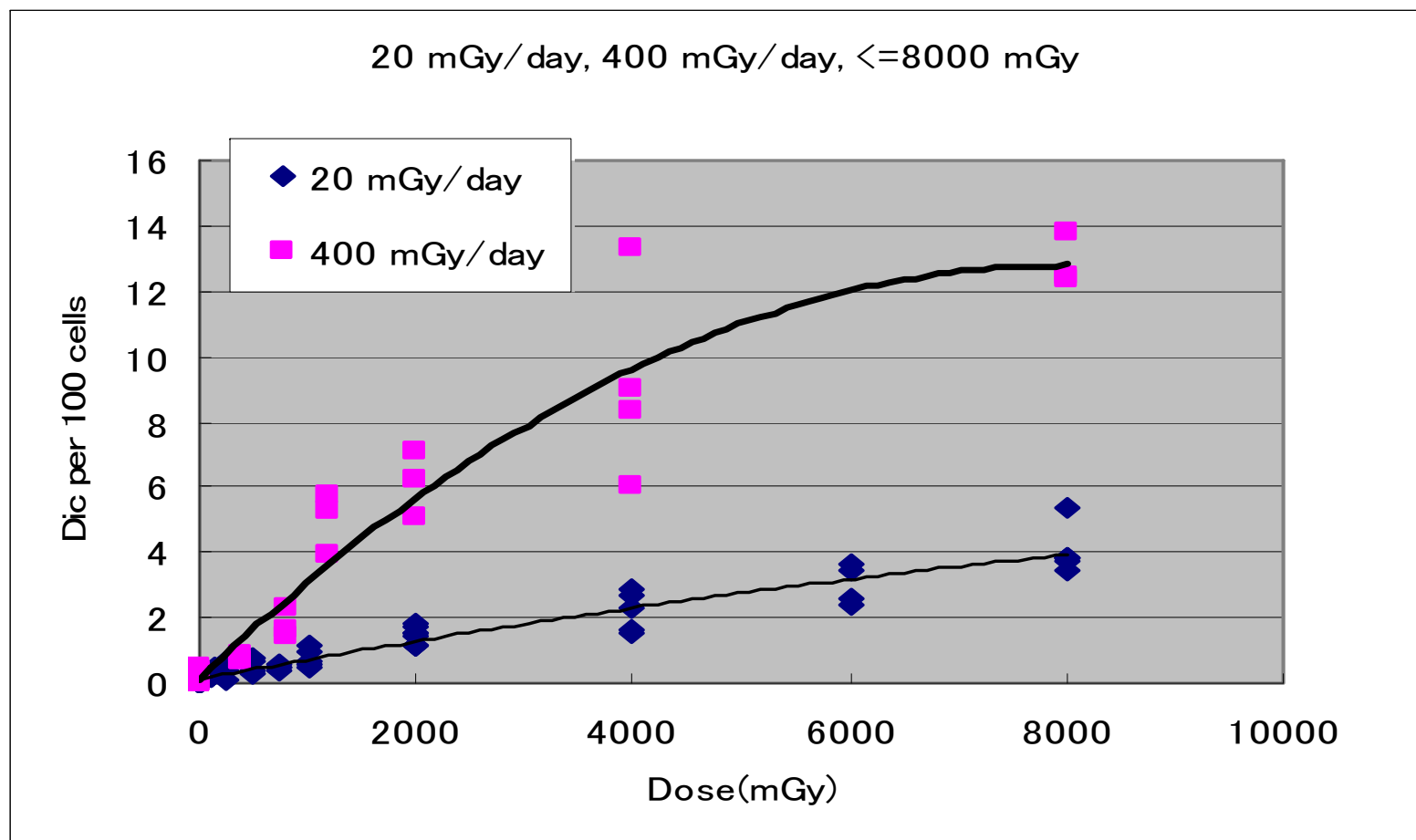
④ 1 mGy/日 ($45 \mu\text{Gy/時}$)— 低線量率



⑤ 0.05 mGy/日 ($2.27 \mu\text{Gy/時}$)— 低線量率, 700 日間(総線量35 mGy) まで

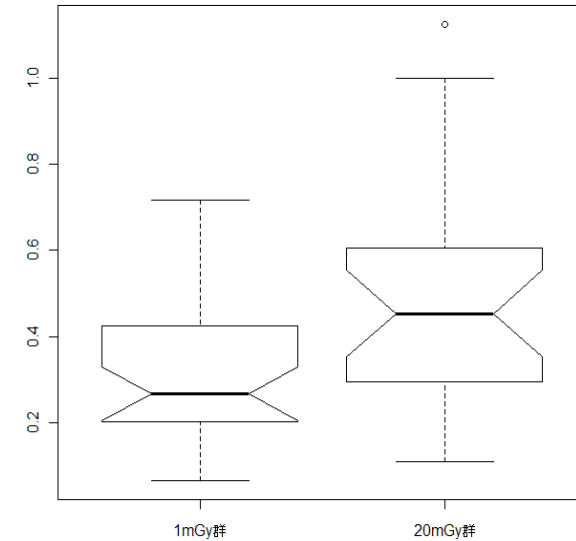
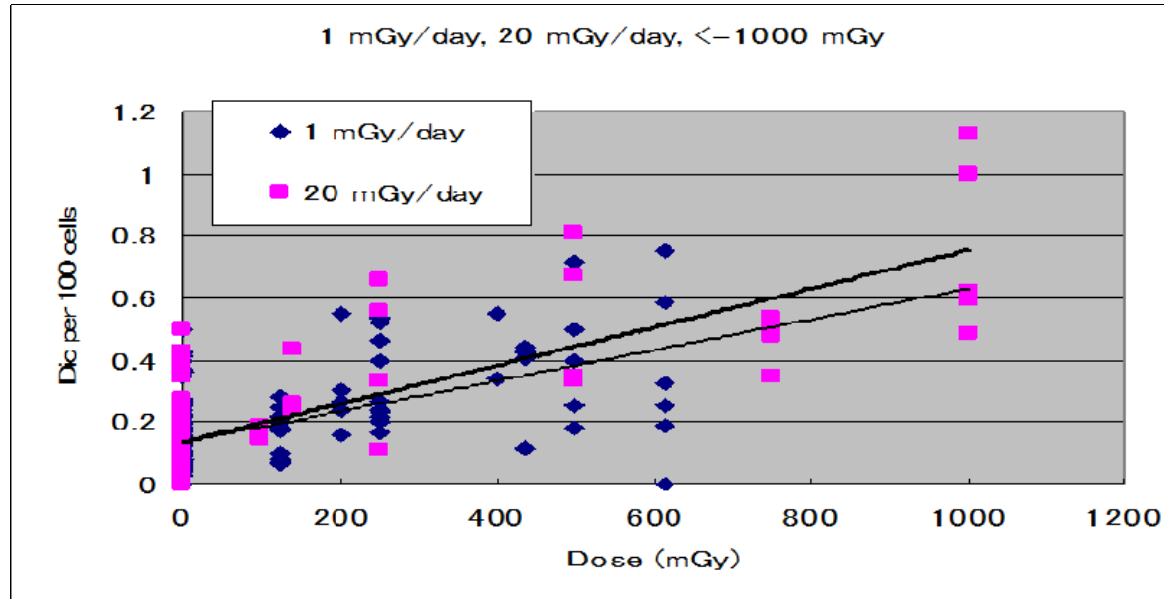
⑥ 非照射 8週齢マウスと照射終了時と同じ日齢の非照射マウス

中線量率照射と低線量率照射で生じる染色体異常頻度の違い



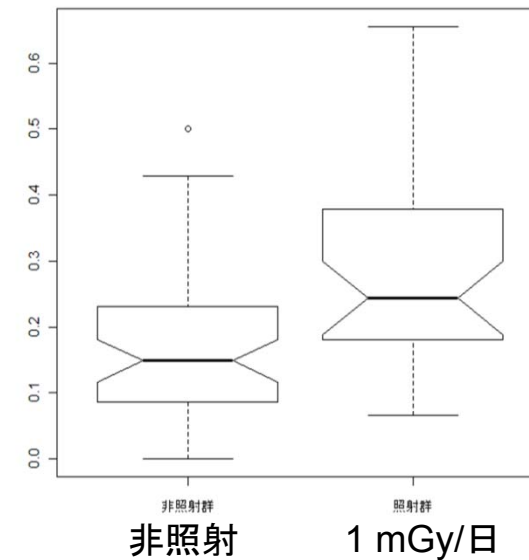
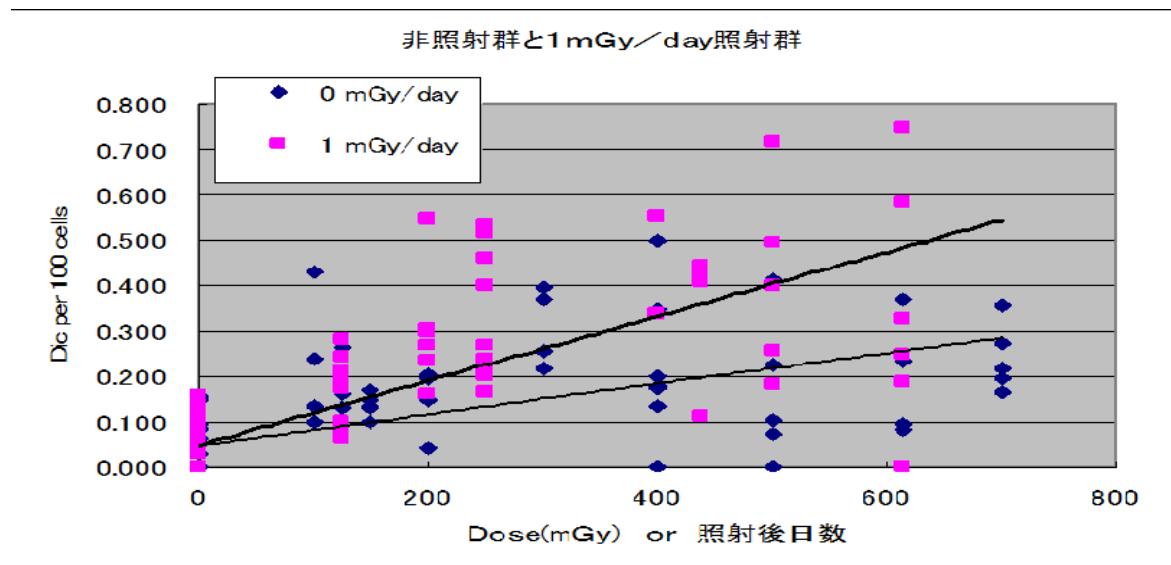
1日あたり20 ミリグレイ/日の長期間照射で生じる異常頻度は1日あたり400 ミリグレイの長期照射で生じる異常頻度と比べてはるかに低い。

1日あたり1 ミリグレイの長期照射の影響は1日あたり20ミリグレイより低い。

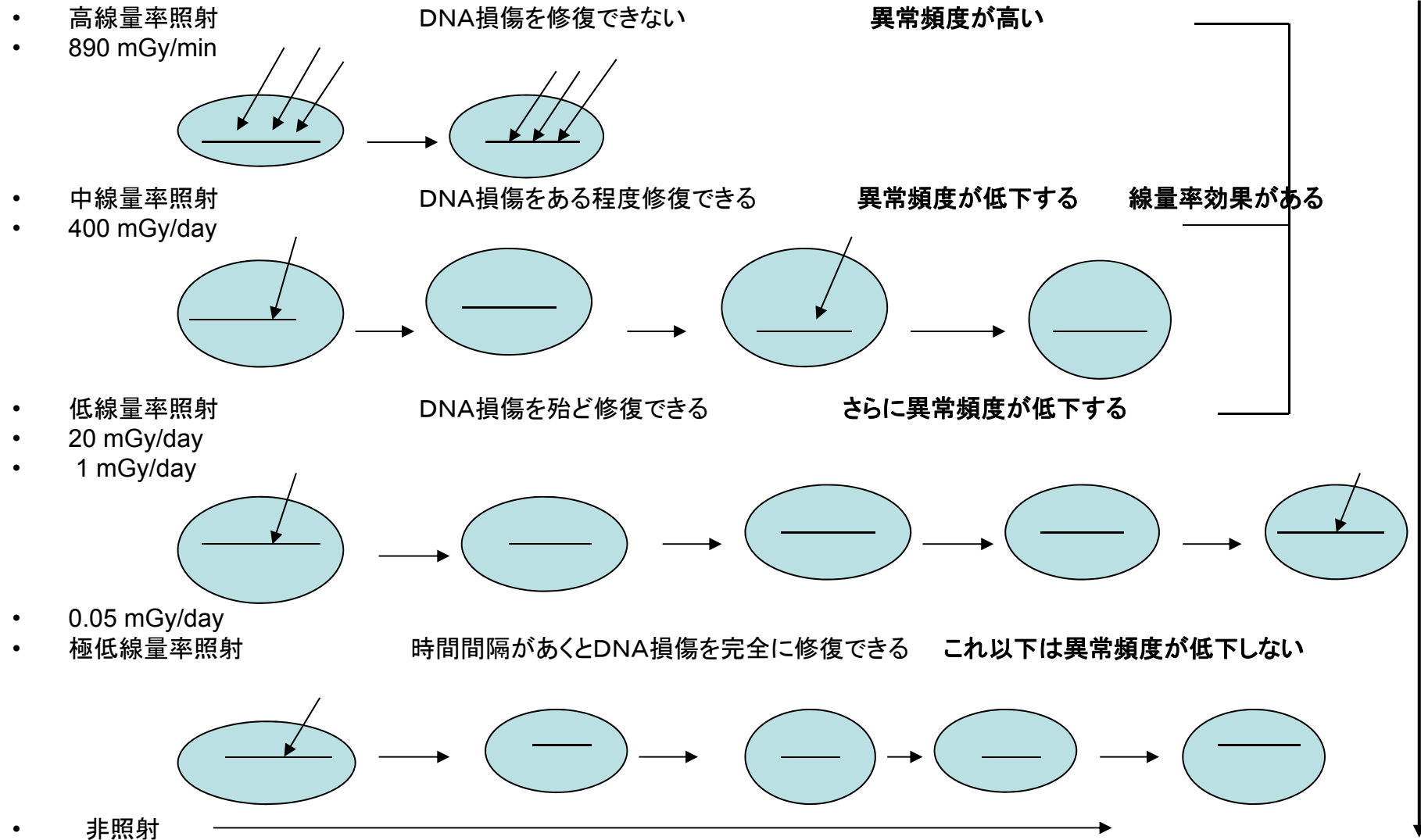


1 mGy/日 20 mGy/日

非照射の影響は1日あたり1 ミリグレイの長期照射の影響はよりもはるかに低い。

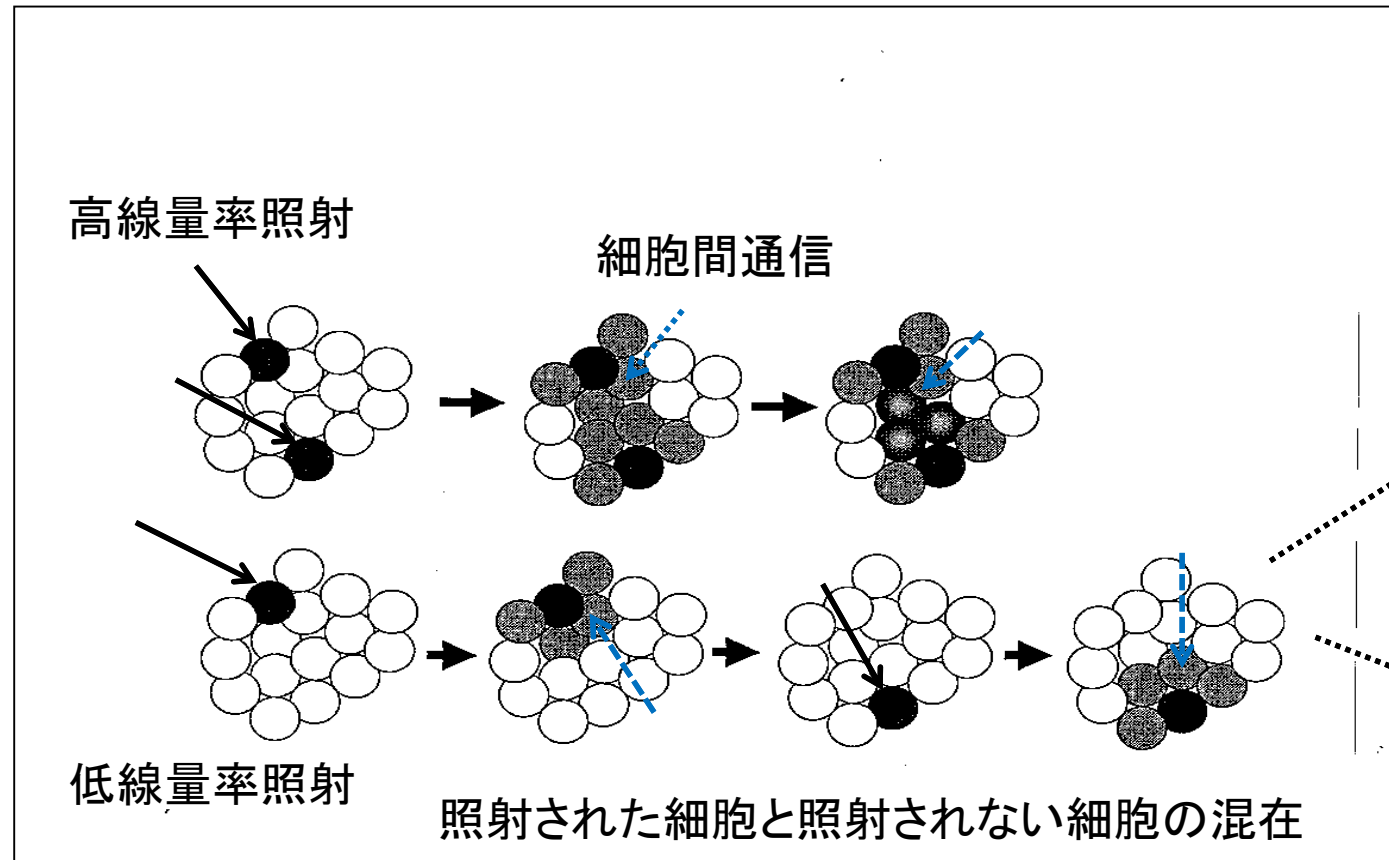


古典的な線量率効果とは



低線量率放射線照射における細胞間通信の影響

—従来の古典的考え方以上に多くの細胞が影響を受け、より低い線量率域でも影響が見られる？



バイスタンダー効果では、近隣細胞の細胞も影響を受け、結果的により多くの細胞が影響を受ける。

細胞死、細胞競合では影響は低下に寄与

ゲノム変異では異常の増加に寄与

低線量率放射線長期照射による寿命と腫瘍の発生頻度

特定の病原体を持たないB6C3F1マウス

8週齢(若年期)から照射開始

・照射群(オス、メス500匹ずつを400日間連続照射)



0.05 mGy/日 × 400 日 =	20 mGy
1 mGy/日 × 400 日 =	400 mGy
20 mGy/日 × 400 日 =	8,000 mGy

400日間の照射後 死ぬまで飼育

・非照射群(同じ週齢のオス、メス500匹ずつ)

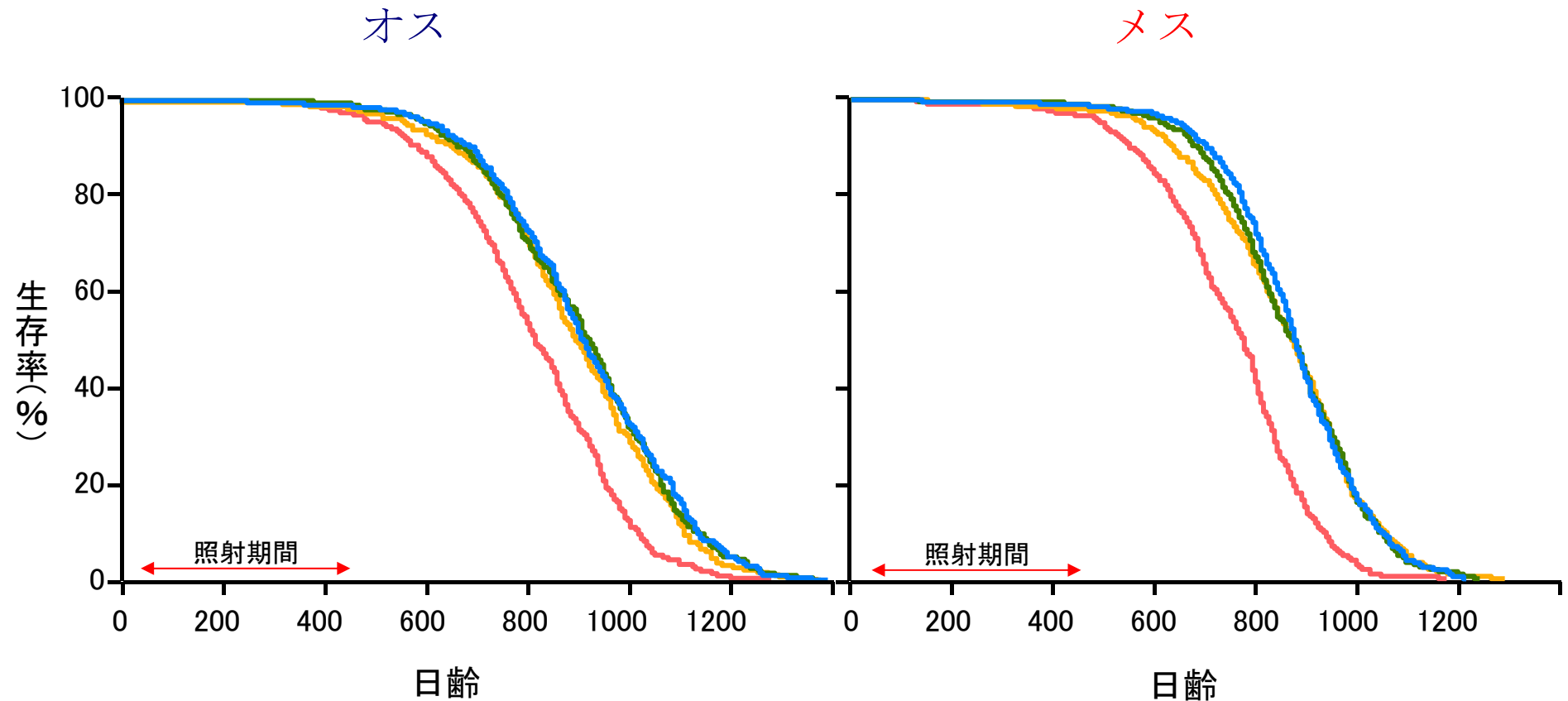


死ぬまで飼育

比較する

非照射群と比べて、①寿命は短くなるか？ ②がん発生頻度は増加するか？

寿命試験-マウスの生存率



— 非照射対照
— 20 mGy (0.05 mGy/日)
— 400 mGy (1 mGy/日)
— 8,000 mGy (20 mGy/日)

Tanaka S. et al., *Radiat. Res.*
160, 376-379, 2003

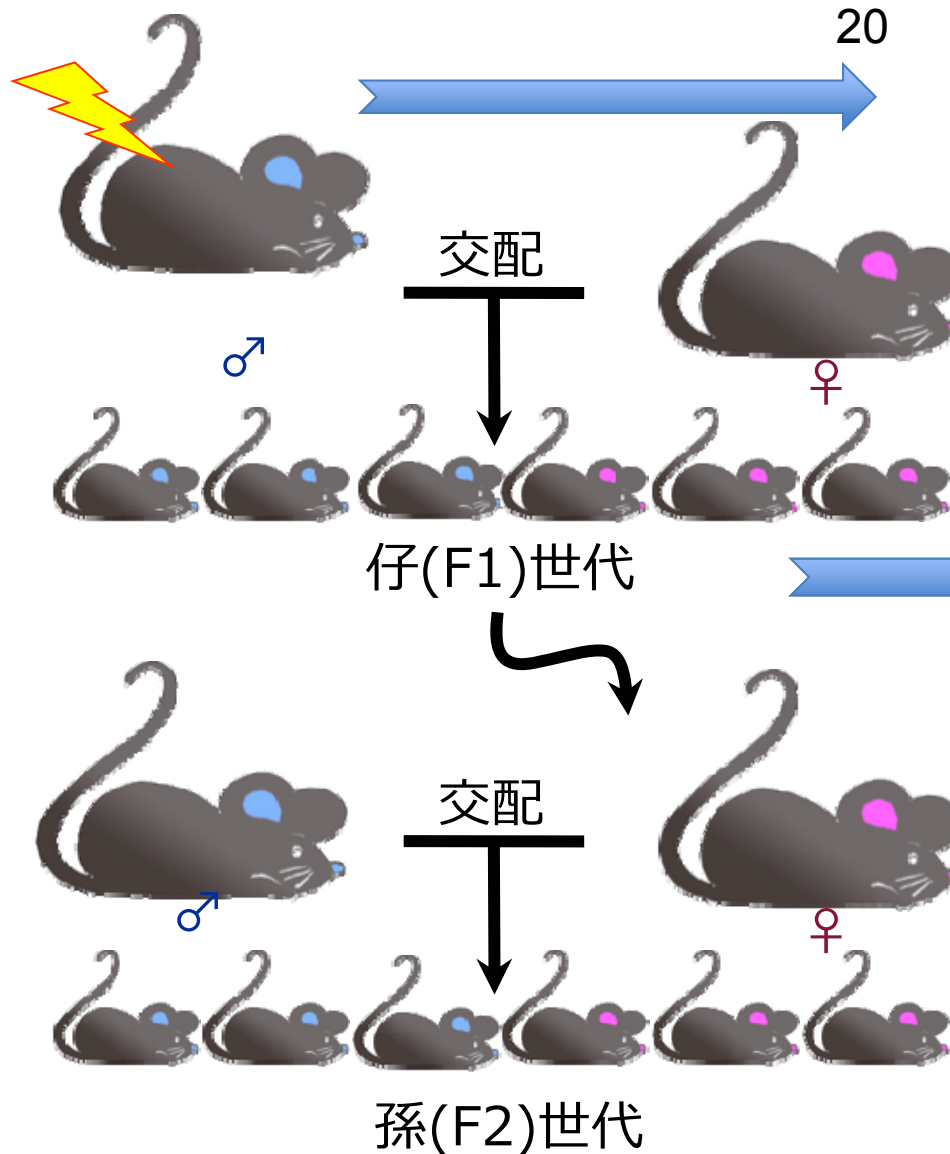
寿命に関する調査のまとめ

線量率と線量	寿命の短縮	寿命短縮の原因 となった“がん”	増加した“がん”
オス			
低線量率 (0.05 mGy/日) 低線量 (20 mGy)	n.s.(6.9日)	-	-
低線量率1 mGy/日) 中線量 (400 mGy)	n.s.(17.5日)	-	-
低線量率 (20 mGy/日) 高線量 (8,000 mGy)	有意な短縮 (約100日)	悪性リンパ腫 肺腫瘍、血管肉腫	白血病 血管肉腫
メス			
低線量率 (0.05 mGy/日) 低線量 (20 mGy)	n.s.(8.7 日)	-	-
低線量率1 mGy/日) 中線量 (400 mGy)	有意な短縮 (約20日)	悪性リンパ腫	なし
低線量率 (20 mGy/日) 高線量 (8,000 mGy)	有意な短縮 (約120日)	悪性リンパ腫 軟部組織腫瘍、血 管肉腫	卵巣腫瘍、軟部組織 腫瘍、肝腫瘍、肺腫 瘍, 血管肉腫

n.s.: 有意差なし

低線量率放射線長期連続照射

方法: B6C3F1SPFマウス非照射対照群
照射群 0.05 mGy/日 × 400 日間 = 20 mGy
1 mGy/日 × 400 日間 = 400 mGy
20 mGy/日 × 400 日間 = 8,000 mGy

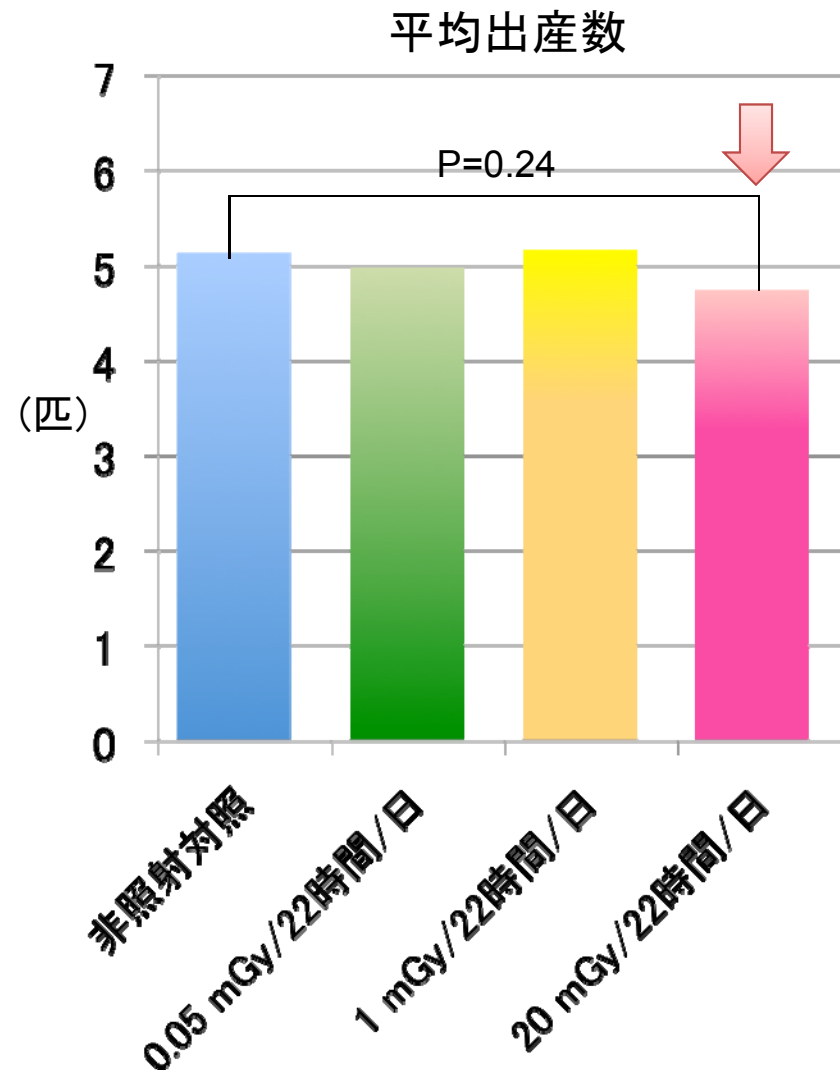
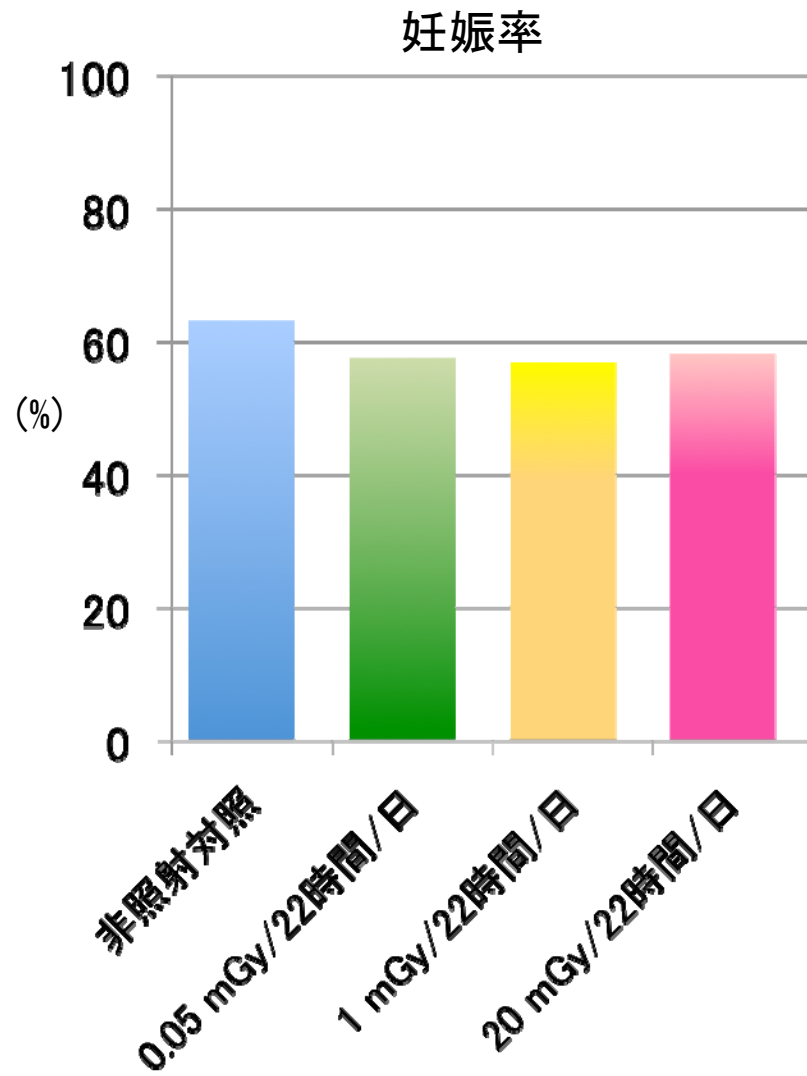


20 mGy/日の照射では
●オスの寿命短縮
●一部のがんの発生率上昇

20 mGy/日の照射では
●出産匹数(-)
●体重(-)
●**寿命短縮オスのみ**
●死因になる腫瘍発生率(-)
●腫瘍発生率(-)
●遺伝子変異(-)

親世代の交配成績

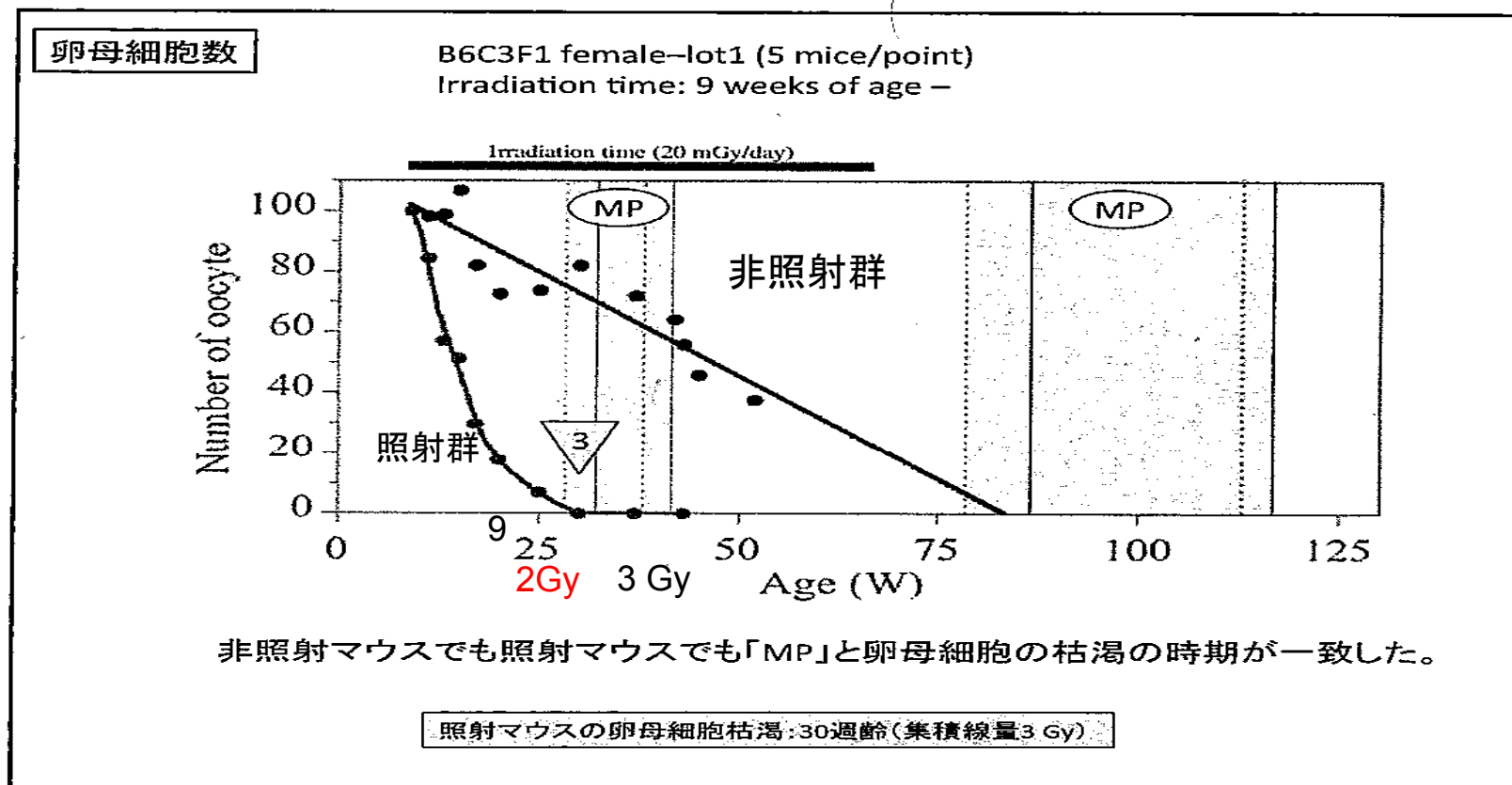
(仔、孫マウスではこれらの影響はみられていない。)



オス親マウス照射による継世代遺伝－寿命への影響（途中の成果）

オス親マウス	個体数	平均寿命日数	S.D.	p (Wilcoxon test)
非照射	180	868.8	184.1	
0.05 mGy/day	180	851.7	188.1	0.341
1 mGy/day	180	865.4	191.1	0.795
20 mGy/day	180	806.3	191.6	0.001
仔(F1)オスマウス				
非照射	132	895.0	213.8	
0.05 mGy/day	129	882.6	216.5	0.544
1 mGy/day	152	859.2	222.5	0.094
20 mGy/day	120	835.6	221.0	0.006
仔(F1)メスマウス				
非照射	135	795.4	180.4	
0.05 mGy/day	129	796.6	169.8	0.806
1 mGy/day	134	811.8	178.8	0.496
20 mGy/day	110	794.2	191.3	0.896
なお、孫(F2)オス、メスマウスでは寿命の短縮は見られなかった。				

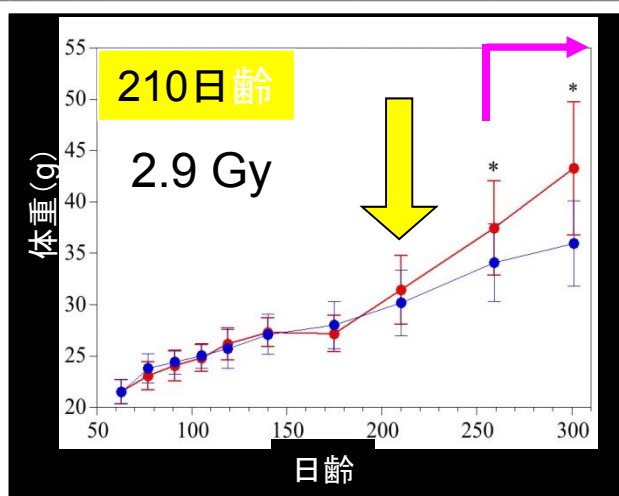
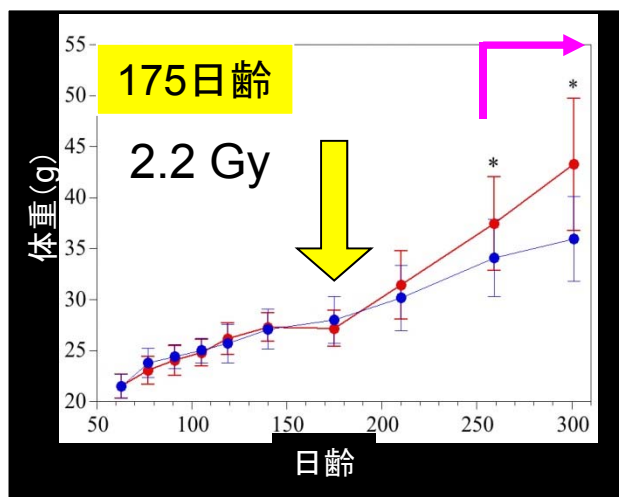
低線量率(20 mGy/日)ガンマ線長期連続照射マウスの 卵母細胞数の照射時間による減少と閉経



卵母細胞数は抗PCNA抗体で検出

MP: 閉経 (Menopause)

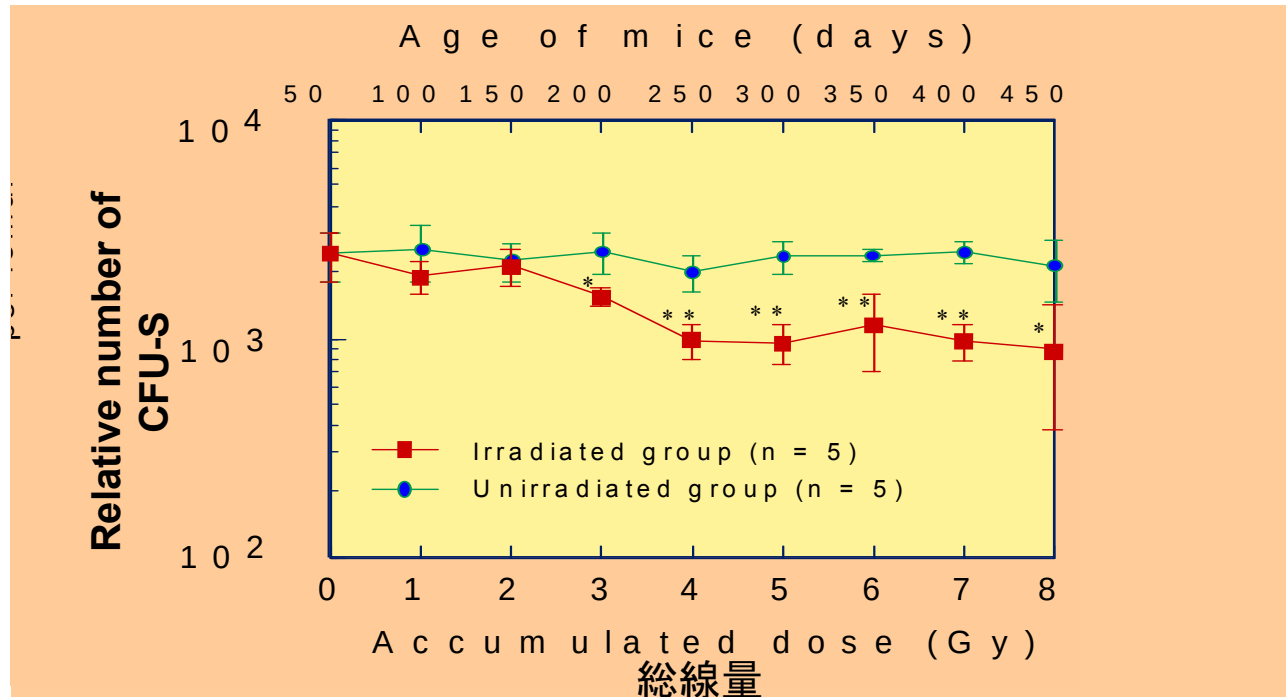
Nakamura S. (2013)



卵巣は萎縮し、その後体重が増える。

Nakamura S. (2011)

C3H マウスを20 mGy/日の低線量率ガンマ線で長期照射した時の未分化の造血細胞数(day 7 CFU-S)の変化



低線量率
(20 mGy/日)
照射では影響
が見られた。

一方、
低線量率
(1 mGy/日)の
400日間の照
射では有意な
変化は見られ
なかった。

未分化の造血細胞数(day 7 CFU-S): 脾臓コロニーアッセイ7日目の値
この時、末梢血の白血球数、赤血球数、血小板数には変化は見られない。

(*有意差あり $p<0.05$, ** $p<0.01$).

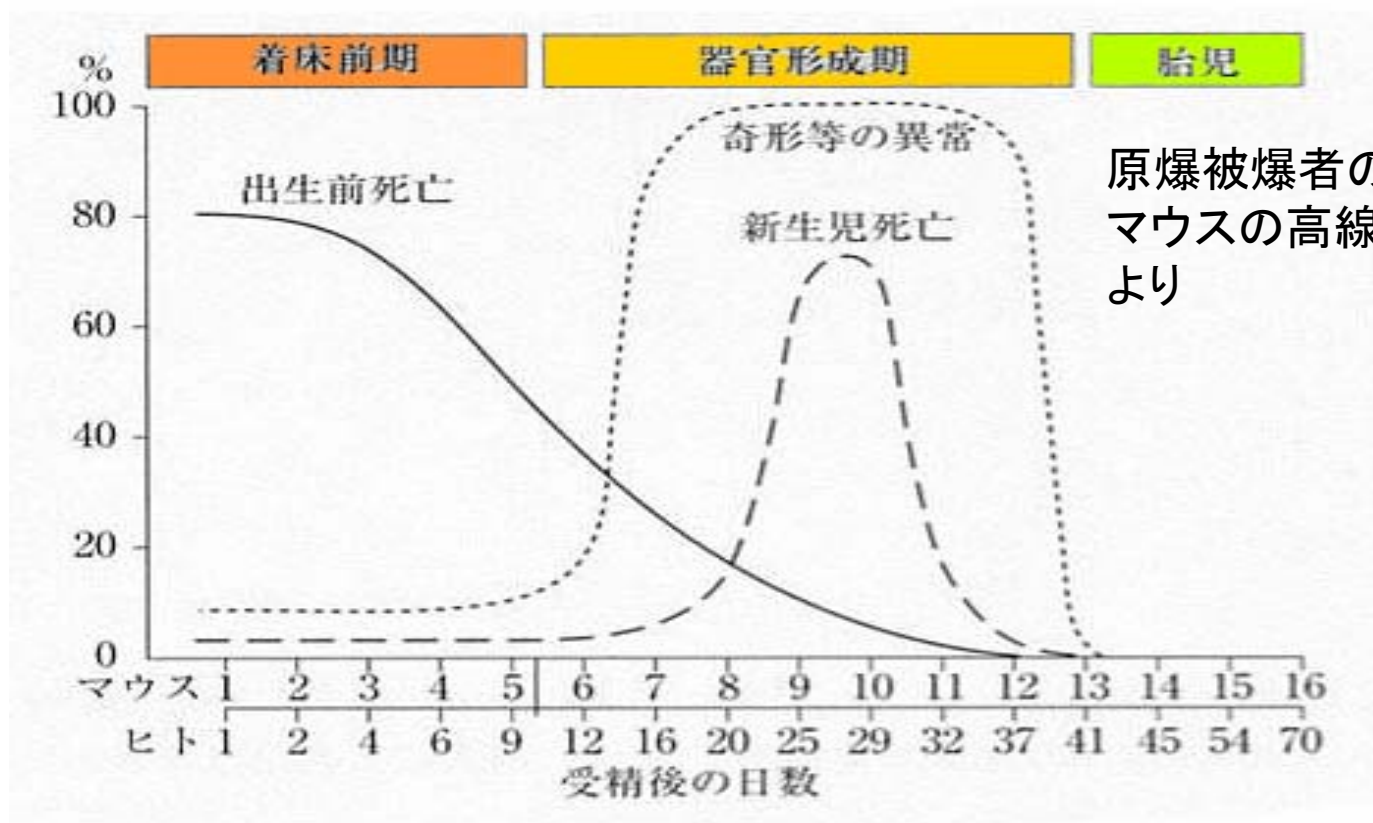
Yanai, T. et al. Proc. IES Symposium. (2003)

胎児期に被ばくしたときの影響

20 mGy/day(総線量360 mGy), 200と 400 mGy/day(総線量3600, 7200 mGy)の照射

体長, 頭長幅、尾長幅の短小の有無を調べる。

Gestation day
0-18日間の照射



原爆被爆者の調査と
マウスの高線量率照射実験
より

20日
300日

精神発達遅滞(50~180日)

防護上の閾値 100 mSv

100 mSv

250 mSv

低線量率ガンマ線長期照射マウスに見られた様々な生体影響 (環境研の調査結果のまとめ)

調査項目	総線量 20 mGy 線量率 0.05 mGy/ day(2.27 µGy/h)	総線量 400 mGy 線量率 1 mGy/day (45 µGy/h)	総線量 8,000 mGy 線量率 20 mGy/day (909 µGy/h)
寿命短縮	—	＋ (メスのみで)	＋(オス、メスで)
腫瘍の発生頻度	—	—	＋(>≒6000 mGy 肺、卵巣悪性腫瘍) 肺良性腫瘍(>2000mGy) *
継世代遺伝影響 (寿命短縮)	—	—	＋ (オスのみ)
奇形(体長、頭長幅、尾長幅の短小)	N.D.	N.D.	— **
卵母細胞数への影響， メスマウスの体重増加(肥満)	—	—	＋(>≒2000 mGy) ＋
未分化な造血細胞(CFU-S, CFU- GM)	N.D.	—	＋(>≒3000 mGy)
腫瘍の増殖を抑制する免疫能	N.D.	—	＋
染色体異常(転座型、二動原体異常)	—	＋(>≒200 mGy)	＋
遺伝子変異	—	＋	＋
遺伝子(mRNA)発現	＋	＋	＋
蛋白質発現	—	＋	＋

—: 有意差なし、N.D.: 調査なし。* 他の非がん病変は3000 mGy以上で生じる。 ** 200 mGy/day以上の照射では奇形が見られる。

まとめ

1. ・染色体異常頻度を用いて調べると、20倍ごと異なる低線量率 (20 mGy/日から1 mGy/日まで)、さらに非照射レベルまで低下するに伴い、異常頻度は低くなる。線量率効果がある。

・照射時間が増え総線量が増えるに伴い、異常頻度が直線的に増加する。線量効果がある。

2. 1mGy/日 (45.5 μ Gy/h)の低線量率で総線量400 mGyではメスマウスで寿命短縮が観察された。

3. マウスの寿命短縮と発がん頻度は0.05 mGy/日 (2.27 μ Gy/h)の低線量率で総線量20 mGyでは寿命短縮は観察されない。

4. 未分化造血細胞数、卵母細胞数の減少は低線量率 (20 mGy/日)の照射ではある総線量が2000, 3000 mGyに達するとみられる。奇形は200 mGy/日で3600 mGy以上の被ばくで観察され、これらが生じるに線量には閾値がある。

六ヶ所村の尾駁沼から見た八甲田山

共同研究者

(公財)環境科学技術研究所、生物影響研究部

細胞分子生物学GP: 香田 淳、山内一己

病理学GP: 田中聡、田中イグナシア、小倉啓司、中村慎吾、

Culay KCM, 箭内敬典、一戸一晃

広島大学原爆放射線医科学研究所、計量生物 佐藤健一