

# 放射線と化学物質による経胎盤 発ガン

(野村大成先生論文より)

内部被曝勉強会-Ⅲ(野村研究-1)

2013年10月31日

三原 翠

# 経胎盤発ガンとは？

- 親の性細胞に、妊娠前に放射線を当てたり、化学物質を作用させ、その後、妊娠させて子孫にがんが発生するかどうかで調べる。
- このような研究は、30年前もほとんど行われていなかった。
- その理由は、子孫にガンが発生するとしたら、突然変異をおこしたことになる。しかし、突然変異の発生は、数万～数百万に1回起こるだけ。
- 動物が100万匹は、要る事になる。⇒不可能(常識)

しかし、野村先生は、出来るはずと考え実験

- 父親又は母親のマウスに、妊娠前に性細胞にウレタンを作用し、一定の間隔を置いて、無処置のマウスと交配、子供F1を作る。
- そのF1の腫瘍発生を観察。

# ウレタン作用の経胎盤発ガン

表 2 ウレタンを父又は母マウスに注射した時の仔マウス (F<sub>1</sub>) での腫瘍発生<sup>16)</sup>

親の処理		生存数		腫瘍をもったマウス		肺腫瘍			他の腫瘍 及び 奇形*	
投与量 (mg)	性	母当りの 生存数	計	発生率 (%)	$\chi^2$ test (P)	発生率 (%)	$\chi^2$ test (P)	一匹当りの 肺腫瘍の数		t test (P)
ウレタン(1.5) 無処置	オス メス	10.7±0.3(68)	730	75/621 (12.1)	<0.002	64/609 (10.5)	<0.005	0.118±0.015	≒0.06	7LY, 3OV, 1LI, 1TH, 2K
無処置 ウレタン(1.5)	オス メス	9.2±0.3(65)	597	75/466 (16.1)	<0.001	63/463 (13.6)	<0.001	0.147±0.018	<0.005	3LY, 12OV, 1HE, 6K, 1HY
無処置 ウレタン(1.0)	オス メス	10.3±0.2(94)	968	115/772 (14.9)	<0.001	94/727 (12.9)	<0.001	0.168±0.019	<0.001	9LY, 13OV, 1R, 1A, 7K
無処置 無処置	オス メス	11.1±0.1(76)	844	56/809 (6.9)		50/809 (6.2)		0.077±0.016		4LY, 2OV

\* LY: リンパ性白血病, OV: 卵巣腫瘍, R: 腎腫瘍, HE: 肝腫瘍, LI: 脂肪腫, TH: 甲状腺腫瘍, K: 曲尾, A: 鎖陰, HY: 水頭症.

# X線照射による経胎盤発ガン

- 精子の発達段階でのX線の感受性の違いがある可能性を考え、処理後、一定の間隔を置いて無処置のマウスと交配。
- 一定の間隔は、精巣における精原細胞⇒一次精母細胞⇒二次精母細胞⇒精子細胞⇒精子  
この間、6週間
- 卵は、胎児期に減数分裂の前半を終えて休止状態。徐々に容積を増し、周囲をとりまく顆粒細胞の層が厚くなって最終的に図のような濾胞を形成し、破裂して排卵が起こる。
- 精子の発育状態も考慮してX線照射

# 卵子・精子の発生

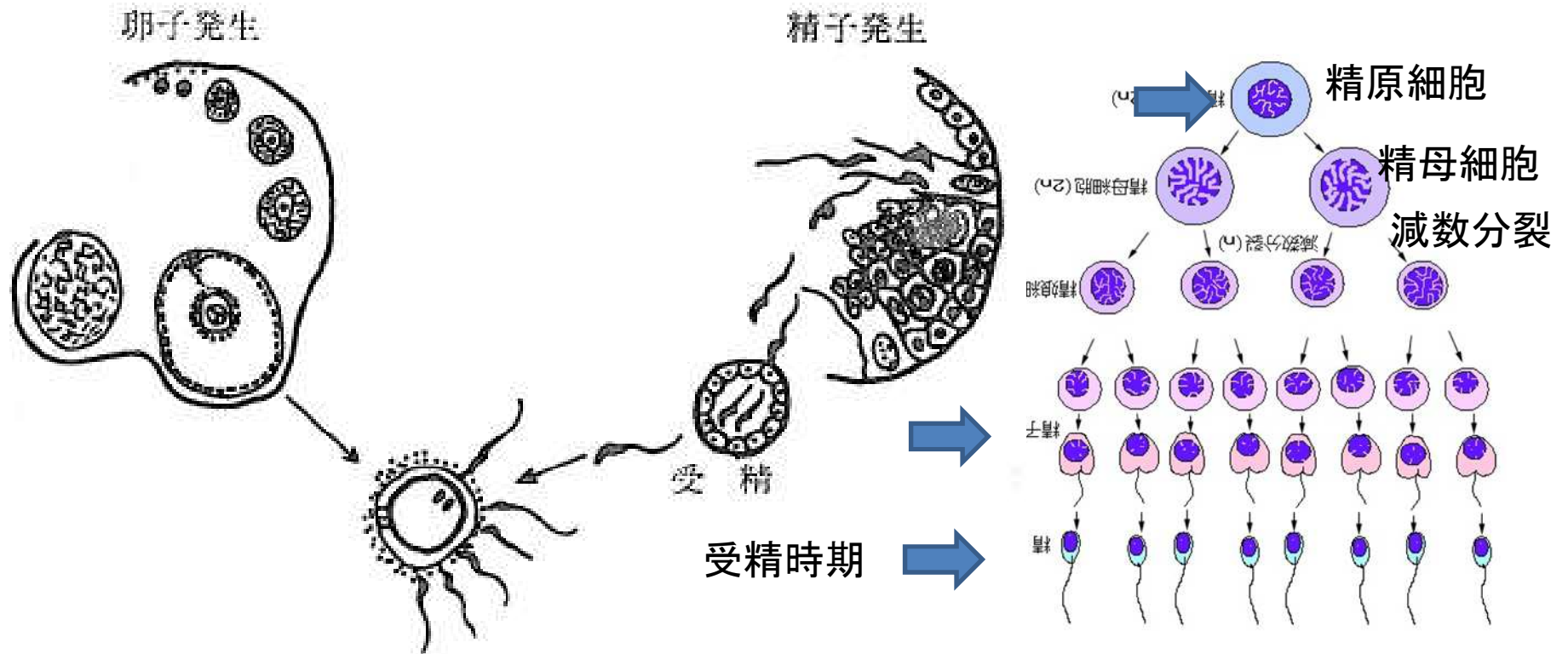


図 2 卵子及び精子発生の模式図 (野村原図).

# 胎内の観察と腫瘍発生を観察

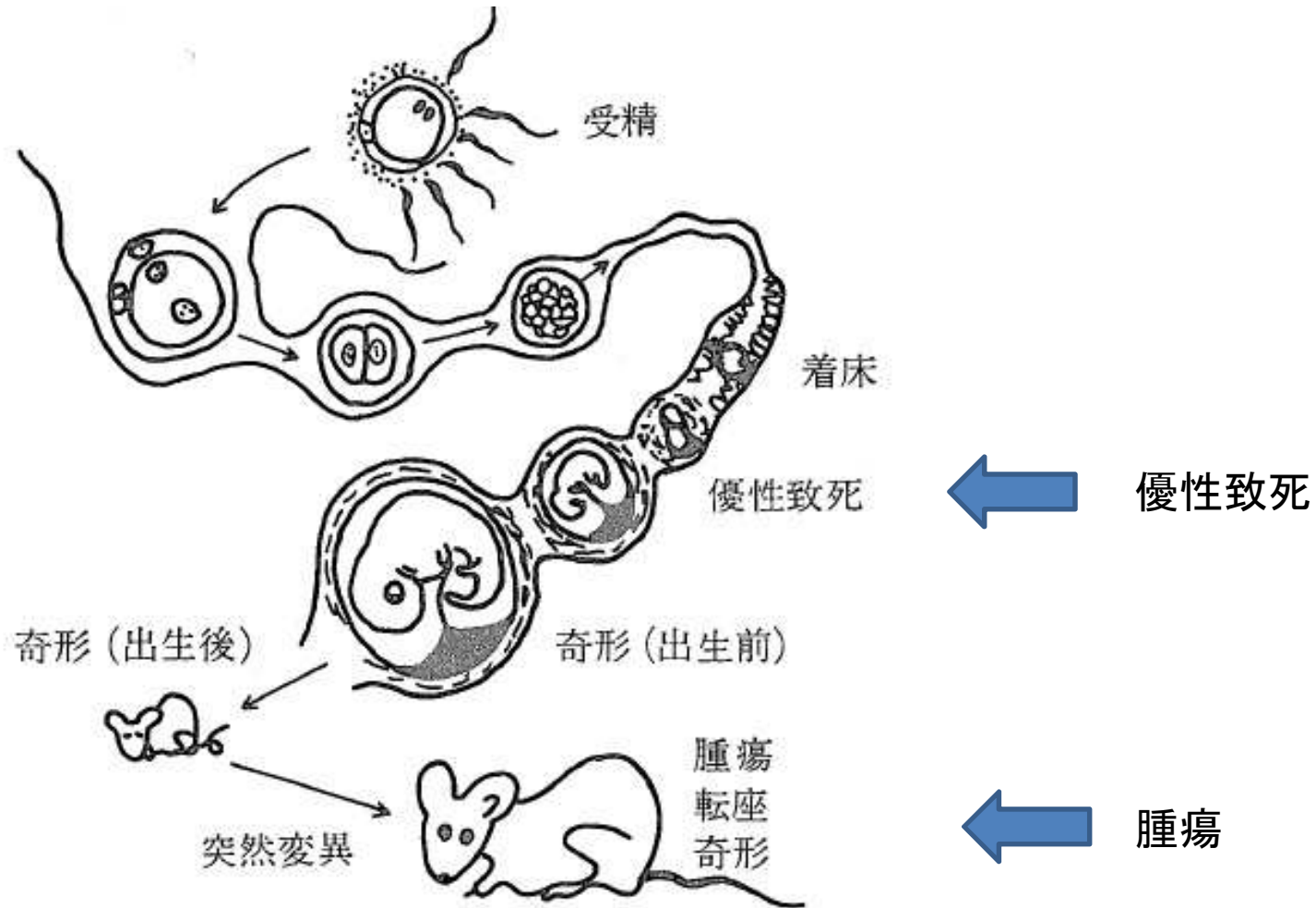


図 3 実験方法の模式図 (野村原図).

野村大成先生資料byM.Mihara

# 観察方法とその意味

- 優性致死：生殖細胞の遺伝子上においてある遺伝子が生物を死にいたらしめるような優性の突然変異を起こし、交配、受精の後、発生の初期において死んでしまうことをいう。すなわち着床後死んだものの数を調べ、優性致死率として表す。優性致死が起こっていると胎児の数が減る。
- 腫瘍：生まれた子供を成長させ、腫瘍の発生を見る。

# X線照射によるF1での優性致死と腫瘍

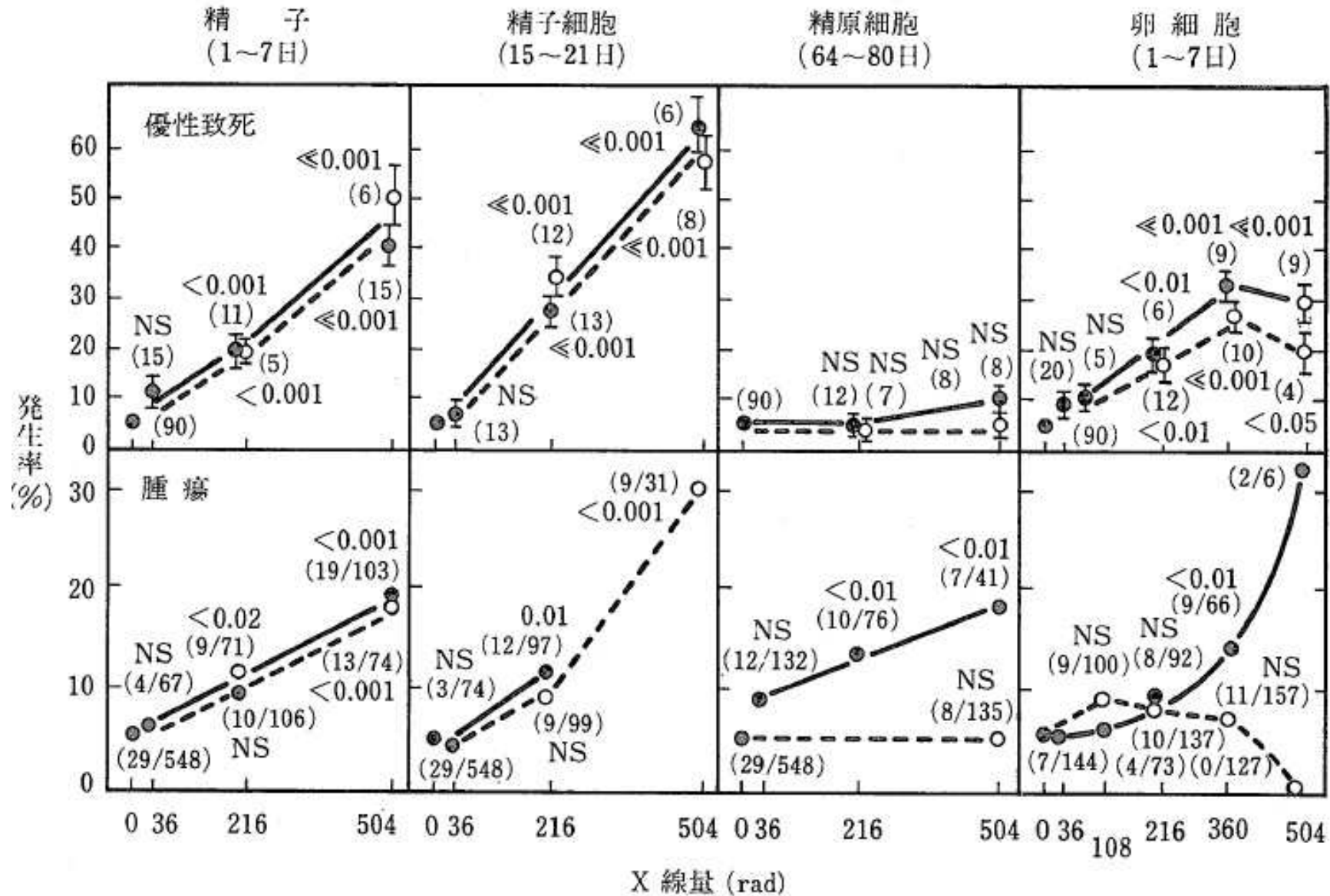
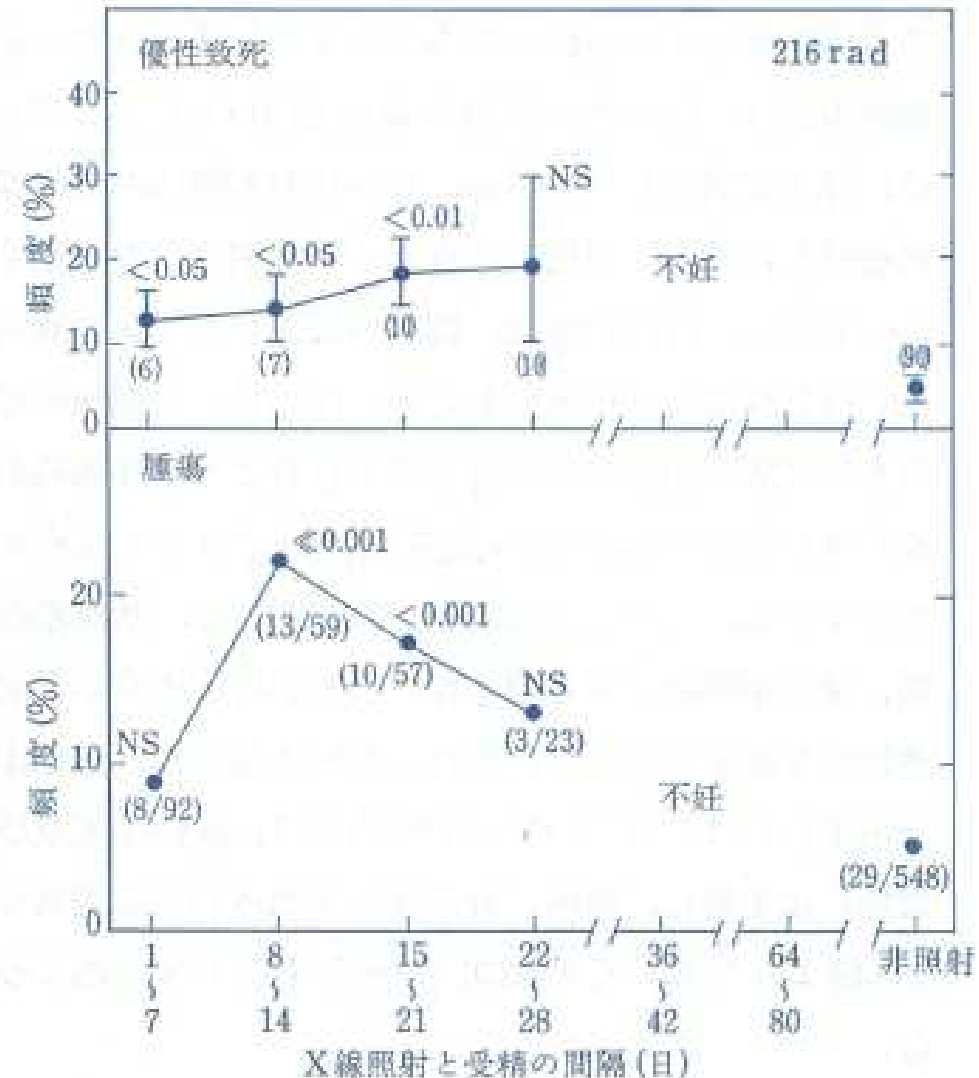


図 4 精子，精子細胞，精原細胞，成熟卵での X 線照射による F<sub>1</sub> での優性致死と腫瘍<sup>17)</sup>。実線は一回照射 (72 rad/min)。点線は分割照射 (36 rad 2 時間間隔)。



# X線照射時の卵細胞成熟度と腫瘍発生

卵細胞について、更に詳しく実験した結果が右図です。排卵何日前に照射したかを横軸に、発生の頻度を縦軸に示してある。前の図では、108ラドまで影響がなかったが、216ラド照射すると成熟度によっては、腫瘍発生が認められる。



野村大成先生資料 by M. Mihara

図4 X線照射時の卵細胞成熟度とF<sub>1</sub>での腫瘍発生<sup>2)</sup>

# 結果の解析

- 優性致死は、精子細胞と精子の時期には、照射量に比例して致死しており、着床はしてもその後の発生は続かず、胎児は死亡している。(生まれる前の死) 精原細胞時期は、放射線の影響は少ない。卵細胞では、高線量では優性致死が認められるが、精子の半分程度である。
- 誘発された腫瘍の約90%は、肺腫瘍であり、他に卵腫瘍、リンパ性白血病を発生。
- 精子、精子細胞期に照射した場合は、線量効果曲線になり、高い発生率を示している。
- 精原細胞は、約半分の低さで、しかも分割照射では影響がない。
- 卵細胞(排卵前1~7日)への照射は、108ラドまでの低線量では、非照射と差がなく、高線量では、急激に増加している。分割照射には抵抗性が強い。
- 同じ卵細胞でも排卵前8~28日の照射では、高頻度にF1に腫瘍を発生している。
- 分割照射と1回照射の比較で、精原細胞と成熟卵は、強い修復能を持っていると考えられる。

# マウスの放射線誘発突然変異と腫瘍

## (米国オークリッジ研のラッセルの資料)

この実験は、広島・長崎の原爆投下後、その生物効果を見る為、巨額の費用を注ぎ、百万匹近いマウスを用いてなされたもの。

この表からも、性細胞の照射時期と感受性の差、及び、分割照射の効果の有無をみると、野村報告に結果がよく似ており、野村報告の信頼性が裏打ちされる。

表 3 マウスでの放射線誘発突然変異と腫瘍との比較<sup>15~21)</sup>

	腫瘍	突然変異*
感受性		
精子と精子細胞	卍	卍
精原細胞	+	+
卵細胞	卍	卍
分割効果		
精子と精子細胞	—	—
精原細胞	+	+
卵細胞	+	+