

令和元年5月24日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10386

研究課題名(和文) 若年者の性腺被ばくに由来する妊孕性の異常の解析と予防法の開発

研究課題名(英文) Basic study of the damage of conception abilities to the gonad immature male by low dose radiation exposure

研究代表者

宇野 隆 (Uno, Takashi)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：30302540

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：若年者の低線量被ばくが性腺に対する影響について基礎的な検討を実施した。性腺未成熟な生後4週齢の雄マウスに1.5-4.5Gyの全身照射を行い、照射4週間後に正常な雌マウスと10日間の同居をさせて雌マウスに対する受胎能力(妊孕性)について検討した。妊娠率は非照射雄マウスに対して照射マウスで60-80%と低下し、産仔数でも非照射雄マウスで平均12.5匹の出産数に対して3.0-4.5Gy照射で平均8.6匹の出産数であった。

また、当研究室にて放射線防護効果が研究されている培養担子菌抽出物質を含む飼料を給餌して妊孕性の効果を検討したところ、妊娠率や産仔数および新生児育成率で向上が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト生殖腺に対する確定的影響のしきい線量(ICRP Publ.60)は、男子の永久不妊で3.5から6.0Gy、女子では0.65から1.5Gyとしている。また、東北大地震に伴う東京電力の事故によって発生した放射線被ばくでも、最も大きな関心は小児や妊婦・胎児に対する長期に亘る健康不安であった。本研究では、性腺の未成熟な若年者の低線量放射線被ばくのモデルとしてマウスを用いた妊孕性(妊娠率、産仔数)および新生仔の発育異常について基礎的な解析が重要と考え計画した。

研究成果の概要(英文)：We carried out basic examination about the influence on male gonad when a young fellow received the radiation exposure of the low dose. The male mice age of 4 weeks that a gonad was immature were irradiated to whole body X-rays (1.5-4.5Gy). Four weeks after, the irradiated male mice (8 weeks age) were live together with a normal female mice for 10days, and examined the conception ability (a fertility index and the number of the newborn babies) for the female mice.

The fertility index decreased with an irradiation mice for a non-irradiation male mouse with 60-80%. Furthermore, the number of newborn babies were decreased by 3.0-4.5Gy irradiation. In addition, after feeding the feed containing the culture basidiomycete extraction material that a radioprotection effect was studied in our laboratory, improvement was recognized at a number of the fertility index and the newborn babies of the mouse and newborn baby upbringing rate.

研究分野：放射線科学、放射線治療学

キーワード：性腺 放射線被ばく 不妊 妊孕性 担子菌抽出物

1. 研究開始当初の背景

- (1) 東北大地震に伴う東京電力福島第一原子力発電所事故によって発生した放射性物質の被ばくが、国民に大きな不安を与えた。その中でも、放射線被ばくに対する最も大きな関心は、小児や妊婦・胎児に対する長期に亘る健康不安であった。また、小児がんの放射線治療で正常組織が最も被ばくする疾患は血液がんであり、骨髄移植の前処置として全身照射が実施され、総線量が12Gyを超える照射が骨髄移植の前処置として実施されている。
- (2) ICRP では妊娠初期の放射線被ばくによって影響をおよぼす最低線量（しきい線量）は100mGyであり、生殖腺に対する確定的影響のしきい線量（ICRP Publ.60）は、男子の永久不妊で3.5 - 6.0Gy、女子では0.65 - 1.5Gyとしている。

2. 研究の目的

- (1) 男性若年者の性腺（精巣）の未成熟時における低線量放射線被ばくに注目し、性成熟過程や成長後の正常女性に対する妊孕性・出産および新生児の発育成長におよぼす影響について基礎的な解析を実施する目的で計画した。すなわち、雄マウスを用いて幼年期に低線量の放射線を被ばくした個体の正常雌マウスに対する妊娠率・出産数および新生仔の発育に対する影響について解析を実施する。
- (2) また当研究室にて免疫担当細胞の活性化や放射線防護効果が認められている「培養担子菌抽出物」の性腺低線量被ばくに対する防護効果発現の可能性について調査する。

3. 研究の方法

- (1) 未成熟マウスの性腺被ばく実験では、性腺の未成熟マウスとして4週齢の雌雄4CS系およびICR系のマウスを用いた。この4CS系の雌は、明確な4日発情性周期（膣垢スメア法）を示し、繁殖系の実験には適している。また、ICR系マウスは大型で照射による血球成分や精子数の計測に使用した。生後4週齢の雄マウスにX線の全身照射を実施して永久不妊線量を求め、その50%、25%および10%線量照射時の性腺に対する影響を検討した。さらに雄で性成熟に達した8週令マウスを照射して未成熟マウスとの被ばくの影響を比較した。
- (2) X線照射については、当研究室に設置されているX線発生装置（MBR-1520R-3:日立メデイコ社）を用いて管電圧150kV、管電流20mAで照射する方法はすでに確立されている。また、照射はマウスを固定ケージに入れ、無麻酔で全身照射を実施した。
- (3) 培養担子菌抽出物の投与方法
長期飼育のマウスに苦痛を付与しないように培養担子菌抽出物（以下抽出物：ABM）の強制経口を行わず、配合したマウス飼料を作製して自然な摂取を実施する。

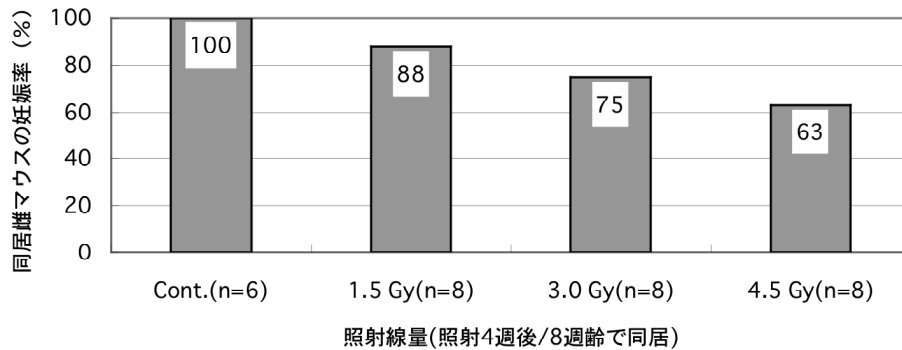
4. 研究成果

- (1) 性腺未成熟雄マウスの生殖腺に対する線量を検討する予備実験から実施した。すなわち、性腺未成熟として生後4週齢の雄マウスを使用し、1.5-4.5Gyの全身照射を実施して照射4週間後（8週齢）に正常雌マウスと10日間の同居を実施して雌マウスの妊娠率、産仔数、妊娠日数について検討した。妊娠率は非照射マウスの100%に対して1.5-4.5Gyでは88-63%と低下がみられた。産仔数では非照射マウス1匹で平均12.5匹の出産数であり、3.0Gyでは平均7.0匹、4.5Gyでは平均3.5匹の出産数であった。妊娠日数は各群とも22-23日で変化は認められなかった。4週齢雄マウスの正常雌マウスに対する妊孕性に対する障害は4.5Gyの全身照射マウスで明らかに発現した。

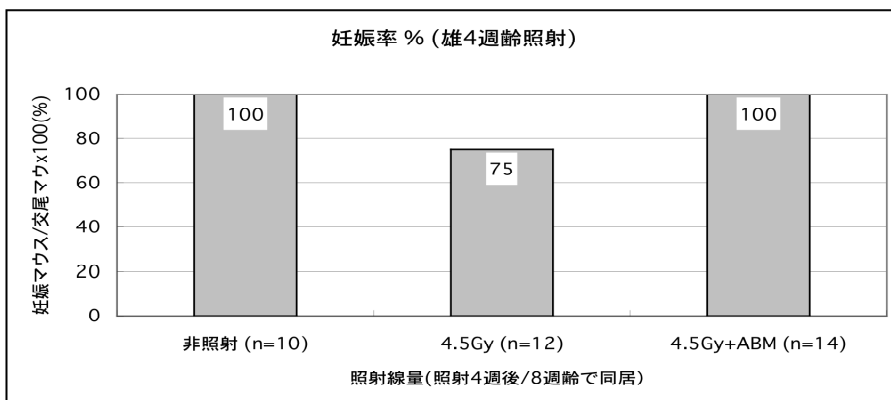
また、本実験で使用した正常マウス（ICR系）の週齢と精巣重量および精巣上体の精子数を調査した。4週齢マウスでは精巣重量が96mg、精子数が0個であった。一方、8週齢マウスでは精巣重量が241mg、精子数が1925万個と10および12週齢マウスとも精巣重量および精子数

に変動は認められなかった。このことから4週齢雄マウスを性腺未成熟、8週齢を性成熟マウスとした。

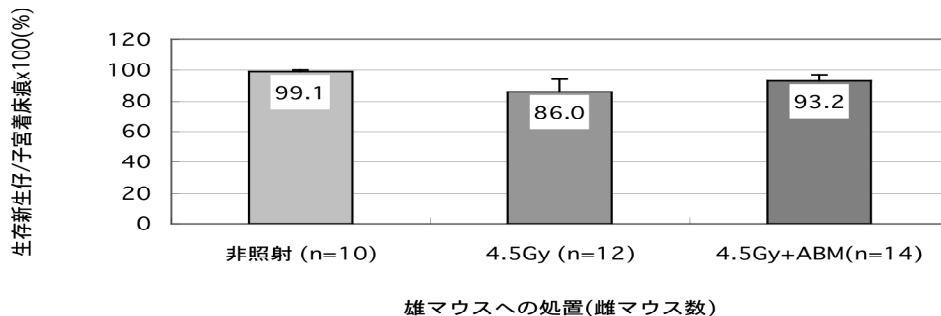
妊娠率(雄4週齢照射)



(2) 4週齢の雄マウスに対する4.5Gy全身照射による妊娠性の変化を当研究室において放射線防護効果が研究されている菌抽出物を含む飼料を給餌して検討した。4.5Gy照射4週後(12週齢)で正常雌と同居させた結果、照射単独群(非投与)に対して菌抽出物投与雌マウス群では妊娠率および新生仔育成率(生存新生仔/子宮の着床痕数)の上昇が認められた。

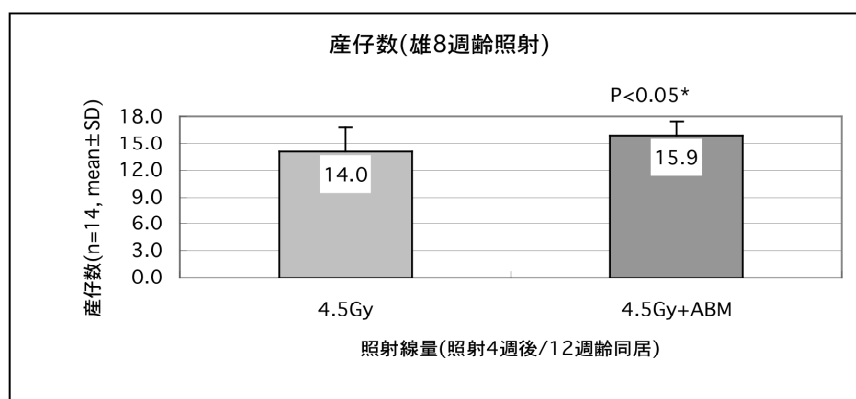
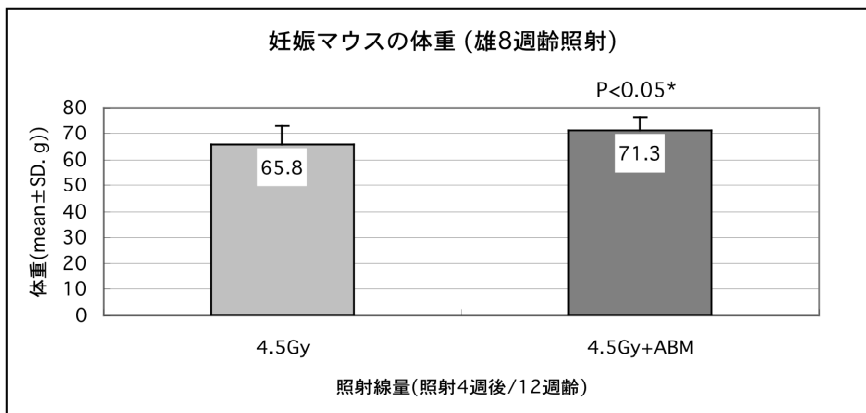


新生仔育成率(%:雄4週齢で照射)



(3) 性成熟した8週齢の雄マウスに4.5Gy全身照射を実施し、照射4週後(12週齢)に正常雌と同居させた結果、照射マウスの妊娠率は100%であり、産仔数は14-15匹で非照射正常マウスと同等の出産数であった。また、照射後菌抽出物添加飼料を給餌した雄マウスでは、同居妊娠雌マウスの体重増加が顕著に認められ、産仔数も照射単独マウスに対して有意な増加傾向が認められた。これらの結果は、生後4週齢の性腺未成熟マウスの被ばくが、性

成熟に達した 8 週齢マウスの被ばくより、強い影響（放射線障害）を受ける可能性を示唆している。また、「培養担子菌抽出物質」添加飼料の給餌により障害の軽減が認められた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Etsuko Harada, Toshihiro Morizono and Masayoshi Saito, Blood Glucose-Reducing and Fat-Reducing Effects of a Novel Medicinal Mushroom, *Grifola gargal* (Agaricomycetes). *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 査読有, 19(12), 2017, 1071-1081.

〔学会発表〕(計 2 件)

日本きのこ学会 第 22 回大会 2018 年 9 月 12-14 日 (函館市)

「リンパ球に対するヒメマツタケの放射線防護効果作用」

原田栄津子, 森園智浩, 金澤亜希, 斉藤正好

日本きのこ学会 第 21 回大会 2017 年 9 月 6-8 日 (宮崎市)

「性腺被ばくに対するヒメマツタケの放射線防護作用」

原田栄津子, 森園智浩, 金澤亜希, 斉藤正好

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 根本 未歩 (渡辺未歩)

ローマ字氏名: (NEMOTO, miho) (WATANABE, miho)

所属研究機関名: 千葉大学

部局名: 大学院医学研究院

職名: 講師

研究者番号(8桁): 50568665

研究分担者氏名: 金澤 亜希

ローマ字氏名:(KANAZAWA, aki)

所属研究機関名: 千葉大学

部局名: 医学部附属病院

職名: 医員

研究者番号(8桁): 50738979

研究分担者氏名: 齋藤 正好

ローマ字氏名:(SAITO, masayoshi)

所属研究機関名: 千葉大学

部局名: 大学院医学研究院

職名: 特任研究員

研究者番号(8桁): 80118885

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。